



Universidade Federal de Uberlândia
Faculdade de Educação Física e Fisioterapia



HEVERTON MATIAS BOTELHO DE FREITAS

**AICAR COMO FÁRMACO PROMISSOR NO TRATAMENTO
E CONTROLE DO DIABETES MELLITUS TIPO 2:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**UBERLÂNDIA
2019**

HEVERTON MATIAS BOTELHO DE FREITAS

**AICAR COMO FÁRMACO PROMISSOR NO TRATAMENTO
E CONTROLE DO DIABETES MELLITUS TIPO 2:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Faculdade de Educação Física e Fisioterapia- FAEFI da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção de Graduação e Licenciatura em Educação Física.

Orientador: Prof^ª Dr^ª Nádia Carla Cheik

**UBERLÂNDIA
2019**

Dedico este trabalho à ciência,
aos pesquisadores da área da saúde,
aos interessados pelo tema, amantes de leitura científica e
principalmente à Universidade Federal de Uberlândia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me deu forças para continuar, não desistir no meio do caminho e batalhar a fim de conquistar o almejado. Que me mostrou o caminho a ser seguido. Aos meus amigos de graduação, em especial Reverso Carlos, Matheus Felipe e Victor Hugo, que em todo momento esteve comigo nessa trajetória pela Universidade, auxiliando não somente no lado de estudante, mas também no lado da amizade e companheirismo, ajudando sempre uns aos outros a continuar e nunca desistir.

À alguns familiares, em especial minha mãe Cláudia Matias, meu padrasto Cleuzio Ferreira, que sempre me apoiaram e são a base e estrutura de tudo na minha vida e fizeram eu não desistir e continuar até o final do curso, dando o meu melhor na Universidade e na vida. Também ao meu tio Helton Oliveira que desde o início me impulsionou a acreditar em mim mesmo e dar meu melhor, antes mesmo de entrar na graduação acreditou em mim e fez com que eu não desistisse.

Colegas e amigos de turma, que tornaram a faculdade o melhor lugar possível para se estar nesses anos e mostraram qual é a melhor turma do curso.

Professores que sempre deram o seu melhor para ensinar e fazer com que nossa vida tivesse um futuro melhor, sem o ensinamento isso tudo não seria possível. Em especial minha orientadora Nádia Cheik, que fez esse trabalho ser feito da melhor maneira possível, mesmo com os contratempos, fazendo eu ver a capacidade que temos de elaborar algo gratificante para nós mesmos e para a ciência.

À todos que não lembrei de citar, mas que de alguma forma auxiliou na minha graduação e ficarão guardados pelo resto de minha vida.

AICAR COMO FÁRMACO PROMISSOR NO TRATAMENTO E CONTROLE DO DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Resumo

Introdução: O 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribofuranoside, conhecido como AICAR, é um análogo sintético da AMPK que estimula o metabolismo a ser mais oxidativo, apresentando efeitos benéficos semelhantes à realização de exercícios físicos sem a execução dos mesmos. Este medicamento parece ser promissor para tratamento de doenças crônicas metabólicas como o diabetes mellitus tipo 2. **Objetivo:** Analisar e contextualizar os principais achados relacionados ao tratamento de diabetes mellitus tipo 2 com a utilização de AICAR. **Metodologia:** Revisão sistemática de estudos bibliográficos, em inglês, nas bases eletrônicas PubMed e Science Direct, publicados entre 2008 e 2019, utilizando os descritores AICAR and Diabetes e AICAR and Insulin. **Resultados e Discussão:** AICAR apresenta efeitos que causam a inibição da produção de glicose hepática e estimulam a captação de glicose por vias independente da insulina. Também apresenta efeitos que diminuem as concentrações plasmáticas de glicose, além de suprimirem a lipólise resultando em declínio na concentração plasmática de NEFA. AICAR também melhora a sensibilidade à insulina em músculos esqueléticos e apresenta diminuição na produção de citocinas inflamatórias que causam aumento da resistência à insulina. Todos esses efeitos são demonstrados nos estudos apresentados sem a realização de exercícios físicos. **Conclusão:** Este presente estudo identifica que o AICAR é um medicamento em potencial para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2 por apresentar diversos efeitos benéficos, metabólicos e fisiológicos importantes ao organismo.

Palavras-chave: AICAR, DIABETES MELLITUS TIPO 2, INSULINA, RESISTENCIA A INSULINA.

AICAR AS A PROMISING DRUG IN TREATMENT AND CONTROL OF DIABETES MELLITUS TYPE 2: A SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Introduction: O 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribofuranoside, known as AICAR, is a synthetic analog of AMPK that stimulates metabolism to be more oxidative, showing beneficial effects similar to physical exercise without performing them. This medicine appears to be promising for treatment of chronic metabolic diseases like type 2 diabetes mellitus. **Objectives:** Analyze and contextualize key findings related to the treatment of type 2 diabetes mellitus with the use of AICAR. **Methods:** Systematic review of bibliographic studies, in English, PubMed and Science Direct electronic databases, published between 2008 and 2019, using the descriptors AICAR and Diabetes and AICAR and Insulin. **Results and Discussion:** AICAR has effects that cause inhibition of hepatic glucose production and stimulate insulin-independent glucose uptake. It also has effects that lower plasma glucose concentrations, in addition to suppressing lipolysis resulting in a decline in plasma NEFA concentration. AICAR also improves insulin sensitivity in skeletal muscles and shows decreased production of inflammatory cytokines causing increased insulin resistance. All of these effects are demonstrated in studies presented without physical exercise. **Conclusion:** This study identifies that AICAR is a potential drug for the treatment of type 2 diabetes mellitus as it has several beneficial effects, metabolic and physiological factors important to the body.

Key Words: AICAR, TYPE 2 DIABETES MELLITUS, INSULIN, INSULIN RESISTANCE

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. METODOLOGIA.....	9
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	10
4. CONCLUSÃO	16
5. REFERÊNCIAS.....	17

1. INTRODUÇÃO

O 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribofuranoside, conhecido como AICAR, foi criado em 1980 e era usado como um potencial tratamento para reduzir a mortalidade a longo prazo em pacientes que tinham infarto do miocárdio pós-reperusão. (MULLANE 1993; MANGANO *et al.*, 2006; LABUZEK *et al.*, 2010)

O biólogo molecular Ronald Evans apresentou um trabalho em 2007 onde utilizava o medicamento GW1516, que aumentava a resistência aeróbica, quando associado ao treinamento físico. O pesquisador então começou a estudar sobre um possível medicamento que poderia melhorar a performance, assim como a GW1516, porém com o objetivo de encontrar “uma droga que pudesse melhorar a performance sem a realização de qualquer exercício”. (MANGANO *et al.*, 2006; LABUZEK *et al.*, 2010; BEHAR, 2012)

Ronald *et al.* (2008), após várias pesquisas chegaram ao medicamento AICAR, e realizaram testes em ratos com objetivo de descobrir se haveria melhora na resistência aeróbica e performance, já que o medicamento era conhecido por estimular um metabolismo mais oxidativo.

Em um teste de resistência, o rato tratado com AICAR e sem a prática de exercícios, correu 23% a mais de tempo e 44% a mais de distância do que o rato treinado. A partir deste estudo, AICAR foi então batizado como a pílula do exercício. (NARKAR *et al.*, 2008; BEHAR, 2012)

AICAR é um análogo sintético que ativa a AMPK (proteína quinase ativada). A AMP (proteína quinase) regula o suprimento de ATP (trifosfato de adenosina). Com o estresse metabólico, como a hipóxia e o exercício físico, a AMP é ativada e se torna AMPK, na qual controla o metabolismo de ácidos graxos e carboidratos. A ativação de AMPK aumenta a oxidação de ácidos graxos em vários tecidos e estimula o transporte / captação de glicose especificamente no músculo esquelético, aumentando a geração de ATP. (BOON *et al.*, 2008; LABUZEK *et al.*, 2010)

Em estados de doenças como o diabetes tipo 2 e obesidade, ocorre a resistência à insulina, onde a estimulação do transporte de insulina no músculo e a inibição de gliconeogênese no fígado são comprometidos enquanto a lipogênese hepática é aumentada. (BOON *et al.*, 2008; LABUZEK *et al.*, 2010; SHAH *et al.*, 2011)

Na contramão do descontrole metabólico, o AICAR, parece aumentar o transporte de glicose muscular e diminuir a gliconeogênese e lipogênese no fígado por vias independente da insulina. Deste modo, este sintético análogo da AMPK pode ter grande importância no tratamento e prevenção de diabetes tipo 2 e obesidade. (BOON *et al.*, 2008)

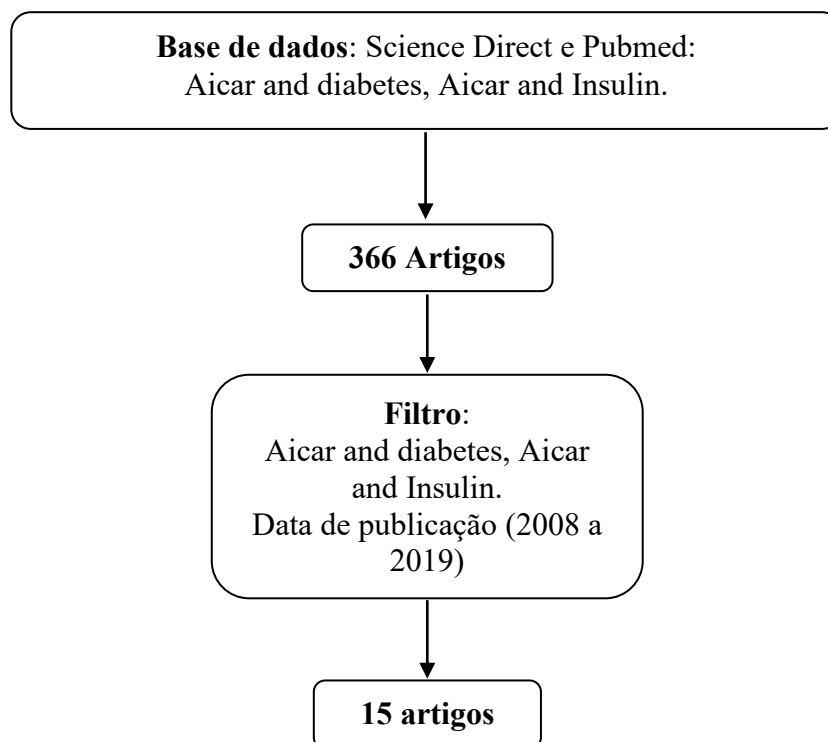
Desta forma, a presente pesquisa objetivou analisar e contextualizar os principais achados relacionados ao tratamento de diabetes com a utilização de AICAR, por meio de uma revisão da literatura.

2. METODOLOGIA

Nesta revisão o objetivo foi abordar uma forma alternativa para um possível tratamento para o diabetes mellitus tipo 2 com a utilização do análogo sintético AICAR e como esse medicamento age no organismo.

Entre os meses de setembro a dezembro de 2019, foi realizada uma revisão de literatura de artigos originais publicados em periódicos indexados nas bases de dados Pubmed e Science Direct. As palavras chaves utilizadas foram: Aicar and Insulin, Aicar and diabetes. O período usado para busca de material bibliográfico foi do ano de 2008 (divulgação de Ronald) até 2019.

Em função de ser uma temática nova a busca se limitou aos artigos escritos em inglês. Encontramos 366 artigos, e 15 artigos foram selecionados por seguirem os critérios de inclusão. Durante a busca foi constatado que a maioria dos artigos estavam relacionados ao AICAR voltado para a obesidade e a melhora na resistência aeróbica e não diretamente ao tratamento de diabetes, assim com o intuito de manter o objetivo da pesquisa, usamos como critério de exclusão todos os artigos não relacionados diretamente para esse contexto.



Fluxograma 1: Metodologia utilizada na seleção de artigos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma equipe de cientistas do Instituto Salk, liderada por Ronald, publicaram em 2008 na revista Cell (NARKAR *et al.*, 2008) um medicamento oral que transformava ratos sedentários de laboratórios em ratos corredores de longa distância e apresentavam vários benefícios da realização de exercício físico. Os medicamentos que “imitam” os efeitos do exercício físico tem potencial para tratamento de doenças, como diabetes e uma série de distúrbios metabólicos, onde se sabe que a realização de exercícios causa efeitos benéficos. (BEHAR, 2012)

Em um estudo anterior, alterou-se o gene PPAR delta em ratos, resultando em menor fadiga muscular. Além disso, observou-se uma melhora na resistência aeróbica, menor aumento de tecido adiposo após dieta rica em gordura comparando com o grupo controle que desenvolveu obesidade, e diminuição dos níveis de glicose e insulina circulante. (NARKAR *et al.*, 2008)

Ronald e Narkar (2008) utilizaram um medicamento chamado de GW1516, não disponível comercialmente, na qual conseguiram aumentar a resistência aeróbica dos

ratos de maneira extraordinária. O medicamento teve efeito positivo na redução dos níveis de ácido graxo e glicose no sangue e somente teve melhora na Resistência aeróbica em ratos submetidos ao treinamento, os quais aumentaram em 77% a Resistência aeróbica comparados aos ratos que realizavam somente os exercícios e 38% a quantidade de fibras musculares do tipo 1.

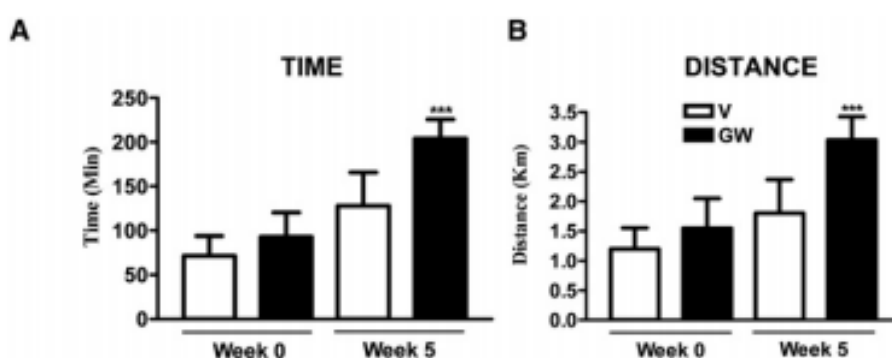


Figura 1: No estudo de Ronald e Narkar (2008), representado pela Figura 1, utilizou-se o medicamento GW1516. (A e B) A resistência à corrida foi testada em ratos tratados com Veículo (barras abertas) e GW (barras pretas) antes (Semana 0) e após (Semana 5) o treinamento físico. A resistência à corrida é descrita como o tempo (A) e a distância (B) que os animais de cada grupo corriam. Os dados são representados como média $\pm$ DP (n = 6). *** indica diferença estatisticamente significativa entre os ratos exercitados tratados com Veículo e GW ($p < 0,001$)

Embora o resultado do estudo de Narkar *et al.*, (2008) tenha sido muito satisfatório, os pesquisadores realizaram pesquisas para elucidar o mecanismo de ação deste fármaco e constataram ser semelhante ao que ocorre durante a realização do exercício físico. Em alta demanda de exercício físico, o aumento da razão AMP/ATP ativa o AMPK, que é um gatilho para a ativação do PPAR delta que resulta em aumento da expressão gênica ligadas ao metabolismo oxidativo, melhorando a resistência aeróbica (NARKAR *et al.*, 2008).

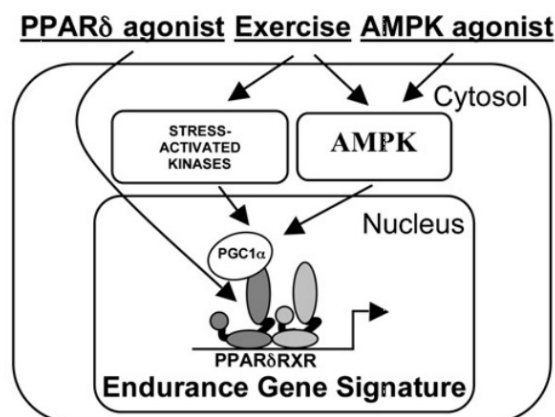


Figura 2: Modelo que descreve a interação entre exercício e AMPK-PPAR delta na reprogramação do genoma muscular. (NARKAR *et al.*, 2008).

Os pesquisadores Ronald e Narkar (2008) então testaram o AICAR em ratos sedentários. Após 4 semanas de tratamento com AICAR, os ratos não treinados correram 44% a mais de distância que os ratos treinados, além de diminuírem a proporção da gordura epididimal e aumentarem o consumo de oxigênio sem alterar o peso corporal. Além disso, o tratamento com AICAR, em uma análise global dos genes do quadríceps, mostrou que o medicamento aumentou a expressão de 32 genes ligados ao metabolismo oxidativo. (NARKAR *et al.*, 2008)

A proteína quinase ativada (AMPK) é vista como um potencial tratamento para diabetes tipo 2, pois sua ativação nos músculos esqueléticos causa aumento da sensibilidade à insulina, aumentando assim o transporte de glicose e desempenha também um papel neuroprotetor contra doenças neurodegenerativas, como Alzheimer. (BOON *et al.*, 2008; IVARSSON *et al.*, 2011; SHAH *et al.*, 2011)

Em um estudo realizado por BOON *et al.*, (2008), dez pacientes com diabetes tipo 2 foram submetidos a utilização de AICAR durante um período específico, com controle de alimentação, interrupção da utilização de medicamentos específicos para controle de glicose sanguínea e pausa de atividades extenuantes. Durante a infusão de AICAR, a diminuição de glicose no plasma sanguíneo foi maior quando comparado ao teste controle. As concentrações de ácidos graxos não esterificados (NEFA) também

diminuíram significativamente. Consequentemente as concentrações de lactato foram maiores durante os testes realizados. A utilização de AICAR em pacientes diabéticos do tipo 2, inibiu a produção de glicose hepática, estimulou a oxidação de ácidos graxos hepáticos e reduziu a lipólise corporal diminuindo a glicose no plasma e a concentração de NEFA. (BOON *et al.*, 2008).

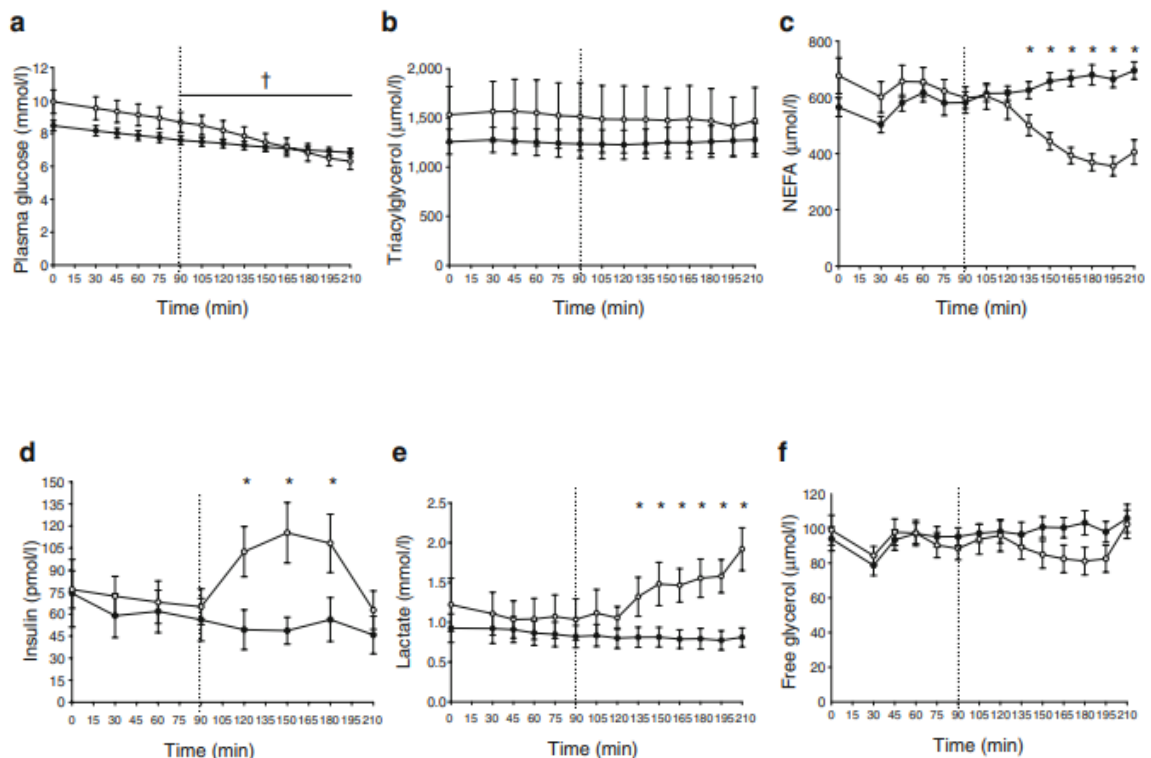


Figura 3: Concentrações de Glicose plasmática (a), triacilglicerol (b), NEFA (c), insulina (d), lactato (e) e glicerol livre (f) durante testes de AICAR (círculos brancos) e controle (círculos pretos). Linhas pontilhadas marcam o início da infusão de AICAR. (BOON *et al.*, 2008).

Outro fator associado à resistência à insulina, são as citocinas inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-8 (IL-8). Essas citocinas desempenham um papel importante em relação a resistência à insulina. (LIHN *et al.*, 2008; IVARSSON *et al.*, 2011)

Em um estudo realizado por LIHN et al. (2008), quando AICAR foi administrado diretamente em células musculares esqueléticas do tecido humano, houve uma inibição na liberação e expressão gênica das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-8. Além disso, foi constatado que AICAR aumentou a expressão do gene GLUT-4 no tecido adiposo.

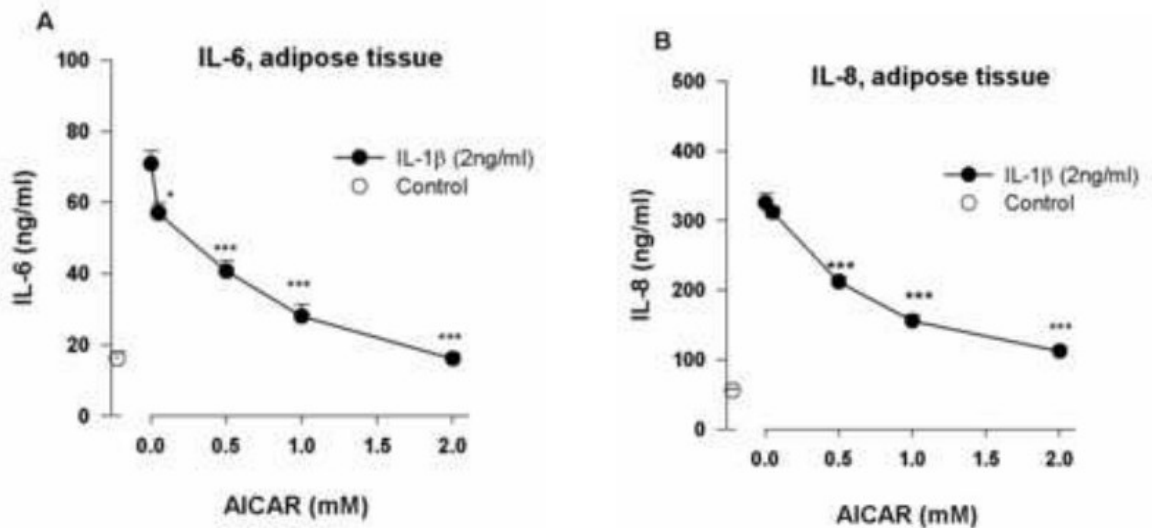


Figura 4. Efeitos dose-resposta do AICAR no tecido adiposo IL-6 (A) e IL-8 (B). (Lihn *et al.*, 2008)

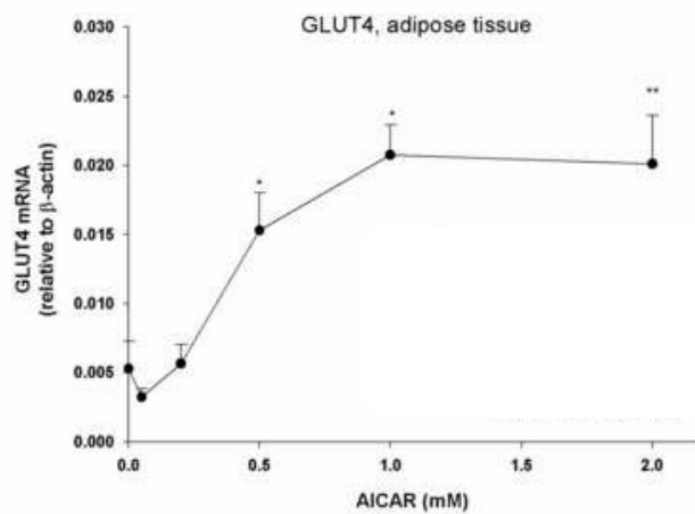


Figura 5. Efeitos dose-resposta de AICAR na expressão de mRNA de GLUT4. (Lihn *et al.*, 2008)

No quadro 1 foi demonstrado os principais estudos que analisaram e descreveram os efeitos do AICAR no controle glicêmico.

Quadro 1. Principais estudos realizados sobre os efeitos do AICAR como possível tratamento para diabetes mellitus tipo 2. (Período de 2008 a 2019).

Autor(es) / ano	Conclusão
BOON <i>et al.</i> , 2008	A infusão de AICAR em pacientes diabéticos tipo 2 causa a inibição da produção de glicose hepática estimulando a captação de glicose por vias independente da insulina, diminuindo as concentrações plasmáticas de glicose, além de suprimir a lipólise resultando em declínio na concentração plasmática de NEFA.
IVARSSON <i>et al.</i> , 2011	AICAR melhora a sensibilidade à insulina em músculos esqueléticos. Também neutralizou significativamente os efeitos negativos dos corpos cetônicos produzidos pelo fígado que são prejudiciais ao corpo.
ŁABUZEK <i>et al.</i> , 2010	AICAR antagonizou a liberação de IL-6 e mostrou alteração na produção do TNF- α . AICAR está envolvido em tratamento de muitas doenças neuroinflamatórias, como acidente vascular cerebral, esclerose múltipla ou doença de Alzheimer. O medicamento apresentado pode demonstrar efeitos adversos que afetam o sistema nervoso central devido as violações na barreira hematoencefálica. Sua administração deve ser considerada em problemas neurológicos e distúrbios metabólicos.
LIHN <i>et al.</i> , 2008	AICAR inibe a secreção e expressão gênica de IL-6 e IL-8 em no tecido adiposo e no musculo esquelético humano (e em ratos). AICAR aumenta a expressão do

	gene GLUT4 em tecido adiposo. A regulação da produção de citocinas em tecidos sensíveis à insulina pode ter relação no aumento da sensibilidade à insulina induzida pelo AICAR.
NARKAR <i>et al.</i> , 2008	AICAR aumentou o consumo de oxigênio e a resistência aeróbica em ratos adultos não treinados. A ativação da AMPK induzida por AICAR foi suficiente para aumentar a resistência aeróbica sem a realização de exercício. O tratamento com AICAR pode reduzir a gordura visceral e os níveis de glicose no sangue. Utilizar drogas que imitam ou potencializam efeitos dos exercícios físicos é promissor no tratamento de certas doenças como obesidade e diabetes.
SAJAN <i>et al.</i> , 2010	O AICAR ativa aPKC via AMPK sem a realização de exercícios e a aPKC é necessária para o aumento no transporte de glicose. Este ativador da AMPK é uma forma de tratamento para resistência à insulina em obesos e diabéticos.
SHAH <i>et al.</i> , 2011	AICAR foi capaz de estimular a transdução do sinal da insulina seguida da captação da glicose. Determinaram que o AICAR induziu a atividade da AMPK que regula positivamente a sinalização da insulina e captação de glicose em células neuronais.

4. CONCLUSÃO

AICAR é um medicamento que demonstra apresentar diversos efeitos metabólicos e fisiológicos importantes, como: melhora na captação de glicose por vias independente da insulina, aumento da oxidação de ácidos graxos hepáticos, diminuição da glicose plasmática e da gordura visceral, redução da produção de citocinas inflamatórias que favorecem o aumento da resistência à insulina.

Com base nos achados da presente revisão, é possível identificar que o AICAR é um medicamento em potencial para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2.

5. REFERÊNCIAS

AICAR & GW1516 / GW501516 - DOPING. **France Télévisions**, 2013. 8:32. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=2MRvw1vSivM>>. Acesso em: 31 de maio 2018.

BEHAR, M. Mais rápido, mais forte, sem sair do sofá. **GO OUTSIDE**. 31 de jan. 2012. Disponível em: <<https://gooutside.com.br/1286-mais-rapido-mais-forte-sem-sair-do-sofa/>>. Acesso: 24 de out. 2018.

BOON, H.; BOSSELAAR, M.; PRAET, S.; BLAAK, E.; SARIS, W.; WAGENMAKERS, A.; MCGEE, S.; TACK, C.; SMITS, P.; HARGREAVES, M.; VAN LOON, L. Intravenous AICAR administration reduces hepatic glucose output and inhibits whole body lipolysis in type 2 diabetic patients. **Diabetologia**, 16 de Ago. 2008, 51:1893-1900. DOI: 10.1007/s00125-008-1108-7

Exercise in a Pill. **Salk Institute for Biological Studies**. 31 de Jul. 2008. Disponível em: <<https://www.salk.edu/news-release/exercise-in-a-pill/>>. Acesso: 24 de out. 2019.

IVARSSON N., ZHANG S. J. & KATZ A. AICAR reverses ketone body mediated insulin resistance in isolated oxidative muscle. **Biochem Biophys Res Commun** 414, 670–674, doi: 10.1016/j.bbrc.2011.09.122 (2011).

KLAFKE, KARINA. Determinação do papel das citocinas inflamatórias IL-6 e IL-8 na proliferação, resistência quimioterápica e invasão celular em glioblastoma humano. **Repositório digital da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (LUME)**, Porto Alegre, 2015. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/142178/000989233.pdf?sequence=1>>. Acesso: 07 de Nov. 2019

ŁABUZEK K, LIBER S, GABRYEL B, OKOPIEŃ B. AICAR (5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-4-ribofuranoside) increases the production of toxic molecules and affects the profile of cytokines release in LPS-stimulated rat primary microglial cultures. **Neurotoxicology**. Oct. 2010; 31:134–146. doi: 10.1016/j.neuro.2009.10.006

LIHN, A. S.; PEDERSEN, S. B.; LUND, S.; RICHELSEN, B. The anti-diabetic AMPK activator AICAR reduces IL-6 and IL-8 in human adipose tissue and skeletal muscle cells. **Molecular and Cellular Endocrinology**, 292, 11 de Jun. 2008, 36–41. doi: 10.1016/j.mce.2008.06.004

MANGANO DT, MIAO Y, TUDOR IC, DIETZEL C. Post-reperfusion myocardial infarction: longterm survival improvement using adenosine regulation with acadesine. Investigators of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group; **Ischemia Research and Education Foundation (IREF)**. J Am Coll Cardiol 2006;48: 206–14

MENDES, K.; SILVEIRA, R.; GALVAO, C. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto contexto - enferm.**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, dez. 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=pt&nrm=iso>. Acesso: 31 de maio 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.

MINAMOTO, V. Classificação e adaptações das fibras musculares: uma revisão. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 12, n. 3, p. 50-55, 31 de dez. 2005.

MULLANE, K. Acadesine: the prototype adenosine regulating agent for reducing myocardial ischaemic injury, **Cardiovascular Research**, Volume 27, Issue 1, January 1993, Pages 43–47, <https://doi.org/10.1093/cvr/27.1.43>

NARKAR, V.; DOWNES, M.; YU, R.; EMBLER, E.; WANG, Y.; BANAYO, E.; MIHAYLOVA, M.; NELSON, M.; ZOU, Y.; JUGUILON, H.; KANG, H.; SHAW, R. J.; EVANS, R. AMPK and PPAR δ Agonists Are Exercise Mimetics. **Cell**, 134, 405–415, August 8, 2008. doi: 10.1016/j.cell.2008.06.051

SAJAN, M.; BANDYOPADHYAY, G.; MIURA, A.; STANDAERT, M.; NIMAL, S.; LONGNUS, S.; OBBERGHEN, E.; HAINAULT, I.; FOUFELLE, F.; KAHN, R.; BRAUN, U.; LEITGES, M.; FARESE, R. AICAR and metformin, but not exercise, increase muscle glucose transport through AMPK-, ERK-, and PDK1-dependent activation of atypical PKC. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 298: E179–E192, 2010. doi:10.1152/ajpendo.00392.2009

SHAH, A.; GUPTA, A.; DEY, C. AICAR induced AMPK activation potentiates neuronal insulin signaling and glucose uptake. **Department of Biotechnology, National Institute of Pharmaceutical Education and Research (NIPER)**, 142–146, 2011. doi: :10.1016/j.abb.2011.03.005

SIMÕES, A. Como as fibras musculares funcionam. **Capital News**. Disponível em: <<https://www.capitalnews.com.br/opiniaio/como-as-fibras-musculares-funcionam/325373>>. Acesso: 24 de out. 2019.

TAMBASCIA, M. Visão geral dos antidiabéticos orais tradicionais: Secretagogos, Inibidores de alfa-glicosidase e sensibilizadores de insulina. **Sociedade Brasileira de Diabetes**. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/ebook/component/k2/item/87-capitulo-01-visao-geral-dos-antidiabeticos-orais-tradicionais-secretagogos-inibidores-da-alfa-glicosidase-e-sensibilizadores-de-insulina>>. Acesso em: 31 de maio 2018.

VOLP, Ana Carolina Pinheiro et al.. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 52, n. 3, p. 537-549, Apr. 2008. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000300015&lng=en&nrm=iso>. access on 07 Nov. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000300015>.

YAMADA, A. Papel das moléculas ampk e pgc-1? No controle da massa muscular. **9º Congresso de Pós-Graduação Unimep**. Disponível em:

<<http://www.unimep.br/phpg/mostraacademica/anais/9mostra/5/534.pdf>>. Acesso: 24 de maio 2018.