



EFEITOS DA METFORMINA NA RESISTÊNCIA INSULÍNICA: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E MECANISMOS DE AÇÃO FARMACOLÓGICA

EFFECTS OF METFORMIN ON INSULIN RESISTANCE: PHYSIOPATHOLOGICAL ASPECTS AND PHARMACOLOGICAL MECHANISMS OF ACTION

Marina Masetto Antunes^{(1)*}

Roberto Barbosa Bazotte^{(1)†}

¹Departamento de Farmacologia e Terapêutica- Universidade Estadual de Maringá.
Departamento de Farmacologia e Terapêutica- Av. Colombo, 5.790 -Bloco K68, Sala 101 - Maringá – Paraná – Brasil, CEP: 87020-900.
Telefone: (44)3011-5161; Fax: (44) 3011- 5050.
Email:antunes.mah@gmail.com

RESUMO

A Resistência Insulínica (RI) é caracterizada por redução das ações biológicas da insulina ocorrendo elevação da produção hepática de glicose e redução da captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo. Como consequência ocorre aumento da secreção de insulina para manter a glicemia. Porém, este mecanismo de hipersecreção de insulina pode levar a um esgotamento das células β pancreáticas, tendo como resultado o surgimento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). O DM2 é uma desordem heterogênea caracterizada por RI e redução progressiva da secreção de insulina, resultando em hiperglicemia que pode ser reduzida com mudanças no estilo de vida e terapia farmacológica. Em termos de terapia farmacológica, a metformina é o antidiabético oral mais prescrito no tratamento do DM2. A metformina atua reduzindo a concentração sanguínea de glicose, hemoglobina glicada, triacilglicerol e colesterol. Contudo, apesar de sua longa história de uso clínico no tratamento do DM2, o mecanismo de ação da metformina permanece relativamente desconhecido. Por esta razão, conhecer melhor os mecanismos pelo qual esta substância interfere na sinalização insulínica representa um desafio em termos de investigação nas ciências biomédicas. Neste contexto, apresentamos este artigo de revisão visando melhor entender os principais mecanismos pelos quais esta substância atua melhorando a sensibilidade à insulina.

Palavras-Chave: resistência insulínica; diabetes mellitus tipo 2; metformina.

ABSTRACT

Insulin resistance (IR) is characterized by reduced biological activity which results in elevated liver glucose production and reduced glucose uptake by muscle and adipose tissue. Consequently, there is an increased insulin secretion to maintain glycemia. However, this mechanism of hypersecretion of insulin may lead to an exhaustion of pancreatic β cells and results in type 2 diabetes (T2D). The T2D is a heterogeneous disorder characterized by IR and progressive reduction of insulin secretion, resulting in hyperglycemia which can be reduced with changes in lifestyle and pharmacological therapy. In terms of pharmacological therapy, metformin is the most prescribed oral drug for the treatment of T2D. Metformin reduces the blood levels of glucose, glycated hemoglobin, triglycerides and cholesterol. Despite the long history of clinical use in the treatment of T2D, the mechanism of action of metformin is still uncertain. For this reason, a greater understanding about the mechanism by which this substance influences insulin signaling represents an important challenge for research in biomedical science. In this context we present a review article to better understand the main mechanisms by which metformin could improve insulin sensitivity.

Key Words: insulin resistance; type 2 diabetes; metformin.

INTRODUÇÃO

O número de portadores de Resistência Insulínica (RI) tem apresentado um aumento significativo nas últimas décadas, estando associada à epidemia global de obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A prevalência da RI varia de 8 a 43%, dependendo da população estudada (1).

A RI se caracteriza por redução das ações biológicas da insulina, acarretando elevação da produção hepática de glicose e redução da captação de glicose no músculo e tecido adiposo. Em consequência ocorre aumento da secreção de insulina para manter a glicemia. Porém, este mecanismo compensatório pode levar a um esgotamento das células β pancreáticas resultando no surgimento do DM2. Além disso, indivíduos com RI possuem maior risco de desenvolver síndrome dos ovários policísticos, esteatose hepática e doença cardiovascular (2).

A definição de RI como uma condição na qual o organismo falha em responder à ação da insulina representa uma simplificação de um complexo mecanismo, no qual é muito difícil estabelecer uma relação causa/efeito para as alterações metabólicas. Assim, conhecer melhor os mecanismos desencadeadores da RI pode favorecer o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas (3).

A compreensão dos mecanismos de RI é importante para avaliar e desenvolver antidiabéticos e/ou drogas antiobesidade para prevenção ou tratamento do DM2 através da redução da RI (4). Neste contexto, a metformina pode ser usada isoladamente ou em associação com outros fármacos antidiabéticos. Sendo de fundamental importância no controle glicêmico e prevenção ou redução das complicações micro e macrovasculares (5). Além disso, a metformina pode ser uma opção terapêutica relevante no pré-diabetes (6).

Embora seu uso no tratamento do DM2 ocorra há quase um século, o mecanismo de ação da metformina ainda é pouco conhecido (7-11). Portanto, conhecer os mecanismos pelo qual a metformina interfere na sinalização insulínica representa um grande desafio. Em função destes fatos,

nos propomos apresentar os principais avanços alcançados em termos de compreensão dos mecanismos pelos quais esta substância atua melhorando a sensibilidade tecidual à insulina.

Para alcançar esse objetivo organizou-se este estudo de revisão tendo como base os bancos de dados PubMed e Scielo. Utilizou-se como descritores: metformina, DM2, RI, e tratamento do DM2. Para o levantamento das informações utilizou-se preferencialmente artigos publicados entre os anos de 2000 e 2014.

RESISTÊNCIA INSULÍNICA

A insulina estimula a lipogênese nos adipócitos, a captação de glicose e a síntese do glicogênio no músculo esquelético e a síntese do glicogênio fígado. Além disso, inibe a neoglicogênese hepática e a lipólise nos adipócitos. Estes efeitos são influenciados por fatores metabólicos e inflamatórios que quando alterados induzem a RI e predispõem ao desenvolvimento de DM2 (12).

A RI está usualmente associada à deposição de gordura visceral no abdômen (13). Como a lipólise é proporcional à massa adiposa, a maior massa de gordura visceral expõe o fígado a maiores quantidades de ácidos graxos livres (AGLs). Os AGLs em excesso podem alterar as vias de sinalização da insulina (14) ao favorecerem a fosforilação do IRS-1 em serina (e não em tirosina). Esta fosforilação inadequada suprime a ativação do substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1), o que favorece o aumento da produção hepática de glicose (3). Este mesmo mecanismo também é acionado no músculo esquelético (15-17) acarretando redução da captação de glicose.

O mecanismo de ativação serina/tirosina parece ser secundário à elevação intracelular de ácidos graxos (AG) de cadeia longa (17). A fosforilação em serina no IRS-1 inibe a atividade da PI 3-quinase induzida por insulina, resultando em menor atividade da proteína B quinase (AKT) estimulada por insulina. A menor atividade da

AKT reduz a translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4) e outros eventos dependentes da AKT acarretando redução da captação de glicose induzida pela insulina (18, 19). Estas alterações, em geral, favorecem a hiperinsulinemia, devido a uma resposta compensatória das células β pancreáticas (20).

METFORMINA: DA PLANTA AO MEDICAMENTO

A metformina é o antidiabético oral mais prescrito no mundo (21). É derivada da planta *Galega officinalis* utilizada desde a idade média no tratamento do DM (7). Inicialmente descobriu-se que o princípio ativo com propriedade antidiabéticas, ou seja, a guanidina apresentava elevada toxicidade. Porém, a partir da inserção de dois grupamentos metil na molécula de guanidina chegou-se à metformina, que diferencia-se da molécula original e dos extratos da planta por apresentar menor toxicidade.(21)

A metformina difere da maioria dos antidiabéticos orais por normalizar a glicemia sem causar hipoglicemia, efeito explicado pelo menos em parte pelo fato de não estimular a secreção de insulina. Além disso, como consegue atuar na RI a metformina também apresenta potencial de prevenção do DM2 (22). De acordo com esta observação, no estudo “Diabetes Prevention Program Research Group” demonstrou-se que a administração de metformina bem como mudanças no estilo de vida (dieta e exercício físico) reduziram a incidência do DM2 em 31% e 58%, respectivamente. Este estudo também demonstrou que tanto a metformina quanto a rigorosa mudança no estilo de vida reduziram a glicemia de jejum e a porcentagem de hemoglobina glicada (23).

A metformina aumenta a sensibilidade à insulina ao elevar a atividade tirosina quinase do receptor da insulina, favorecendo a translocação do GLUT4 e a atividade da glicogênio sintase (24). Estas ações da metformina acarretam redução da produção de glicose no fígado, aumento da captação de glicose e síntese de glicogênio no

músculo com conseqüente redução da glicemia.

A metformina também promove melhora do perfil lipídico ao reduzir as concentrações séricas de triacilglicerol, colesterol total, LDL-colesterol e elevar o HDL-colesterol (6). Estes efeitos justificam o fato da metformina reduzir o risco de doenças cardiovasculares. Além disso, seu efeito anoréxico favorece a perda de peso (6,25).

Apesar da longa história de sucesso clínico da metformina no tratamento do DM2, os avanços científicos dos últimos anos ainda não permitiram determinar com precisão seu mecanismo de ação (7).

Sugeriu-se que um possível mecanismo de ação da metformina envolveria a ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). Essa enzima que também é ativada pelo exercício físico é descrita como um sensor energético celular (26).

AÇÃO FARMACOLÓGICA DA METFORMINA SOBRE A AMPK

A AMPK é uma serina/tirosina quinase que atua como regulador metabólico. Possui uma subunidade catalítica (subunidade α) e duas subunidades regulatórias (subunidade β e subunidade γ). Cada subunidade tem múltiplas isoformas com um total de 12 possíveis combinações de heterodímeros. Embora não esteja claro se existem diferenças funcionais entre as diversas isoformas, sabe-se que algumas isoformas são tecido específicas. Por exemplo, heterotrímeros contendo a isoforma α_1 predominam no fígado e tecido adiposo, enquanto a isoforma α_2 predomina no cérebro, coração e músculo esquelético (24,27).

O aumento da razão AMP/ATP causa mudanças alostéricas que contribuem para a ativação da AMPK (28). Portanto, esta enzima, é ativada por condições que reduzem a produção de ATP tais como hipóxia, hipoglicemia e venenos mitocondriais; ou situações que aceleram o

consumo de ATP como a contração muscular e a restrição calórica (29).

A AMPK fosforila múltiplos alvos, incluindo várias enzimas biossintéticas, de maneira que sua ativação pela metformina promove melhora do metabolismo lipídico e glicídico ao inibir a acetil-CoA carboxilase (ACC), hidroximetilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase) e a glicogênio sintase (30,8). Além disso, atua indiretamente sobre a expressão gênica (31) diminuindo a expressão de genes lipogênicos e neoglicogênicos (32).

A ativação da AMPK hepática inibe a transcrição das enzimas fosfoenol piruvato carboxiquinase (PEPCK) e glicose-6-fosfatase (G6Pase), reduzindo a gliconeogênese (33,34). Além disso, suprime a expressão dos genes implicados na patogênese da RI, dislipidemia e DM2 (34).

Em suma, sua ação no fígado reduz a atividade de enzimas chaves na síntese de triacilglicerol e colesterol e estimula o catabolismo de lipídios, além de bloquear a produção hepática de glicose (32).

No músculo, a ativação da AMPK pela metformina favorece a utilização de glicose associada com maior translocação do GLUT4 para a membrana plasmática, aumento da atividade da hexoquinase e do conteúdo de glicogênio muscular. Além disso, ocorre diminuição da síntese e aumento da oxidação de AG (35-36). O aumento da oxidação de AG também ocorre devido à inativação da ACC, que resulta na inibição da síntese de AG ao mesmo tempo em que reduz a inibição que a ACC exerce sobre a β -oxidação (7).

Portanto, quando ativada a AMPK altera o metabolismo de anabólico para catabólico, reduzindo as vias de síntese. Essa regulação envolve fosforilação de importantes enzimas e fatores de transcrição/co-ativadores da expressão gênica (37). Como resultado, a síntese de glicose e lipídios são inibidos enquanto a oxidação de AG e a captação de glicose são estimuladas.

A ativação da AMPK pela metformina encontra embasamento em estudos empregando animais de laboratório. Por

exemplo, ratos alimentados com dieta hiperlipídica que receberam 250 mg/kg de metformina apresentaram aumento da fosforilação da AMPK. (11). Além disso, foi demonstrado que a metformina é capaz de ativar a AMPK em hepatócitos, músculos esqueléticos e endotélio da aorta (9,10,30). A ativação das isoformas α_1 e α_2 seria dose dependente e ocorreria pela fosforilação do resíduo de treonina 172. Este efeito envolveria a participação da serina-treonina quinase (LKB1), confirmando ser este o sítio estimulatório mais importante da enzima AMPK (38-39).

Nas ações moleculares da metformina destaca-se a capacidade desta droga em inibir o complexo I da cadeia mitocondrial (40) provocando aumentada razão AMP/ATP, a qual ativaria a AMPK. A inibição do metabolismo mitocondrial seria uma ideia plausível, já que a metformina pode causar acidose láctica e acúmulo de lactato decorrente da ativação da glicólise via inibição da cadeia respiratória.

Entretanto, a hipótese de que a inibição do complexo I causaria um aumento na disponibilidade de AMP mostrou-se controversa e não pôde ser completamente confirmada em estudos experimentais. Por exemplo, o tratamento de diabéticos tipo 2 com metformina por dez semanas foi acompanhado de apenas pequena redução da concentração de ATP e fosfocreatina no músculo, e a ativação pela metformina da AMPK *in vitro* não provocou mudanças detectáveis na relação AMP/ATP (41).

Na tentativa de conciliar estes resultados, foi proposto um mecanismo pelo qual a metformina seria capaz de ativar a AMPK de maneira dose-dependente em paralelo ao aumento de espécies reativas de nitrogênio produzidas na mitocôndria. A inibição do complexo I da cadeia respiratória pela metformina favoreceria a produção de ânions superóxidos e conseqüentemente de peroxinitrito, responsável por induzir a formação de intermediários capazes de ativar a LKB1, enzima responsável pela fosforilação e conseqüente ativação da AMPK (10).

Porém, um estudo mais recente retornou à ideia inicial de que a inibição do

complexo I da cadeia respiratória causaria aumento da concentração de AMP (11). Nesse estudo animais alimentados com dieta hiperlipídica tratados com metformina apresentaram elevação da concentração de AMP no fígado, sendo proposto que o acúmulo de AMP inibe as ações do glucagon na produção de glicose. Ao reduzir o acúmulo de AMPc há inibição da fosforilação da proteína quinase A (PKA) e seus substratos e conseqüentemente redução da produção hepática de glicose.

Com relação à inibição do complexo I da cadeia respiratória o mecanismo que envolve o acúmulo de AMP é o mais provável, pois é compatível com ambas as vias de provável ação da metformina resultando na ativação da AMPK (28) e inibição da PKA (11).

A ativação da AMPK pela metformina justificaria pelo menos em parte o efeito desta droga na prevenção e tratamento do DM2. Porém, parte dos efeitos benéficos da metformina também envolveriam uma via independente da AMPK, o que poderia representar novos alvos terapêuticos (11). Em camundongos geneticamente modificados sem expressão do gene da AMPK, as biguanidas bloquearam a ativação da adenilato ciclase pelo glucagon reduzindo a quantidade de AMPc (11).

Portanto, estudos que relacionam a metformina com a inibição da adenilato ciclase também fornecem novas perspectivas de tratamento do pré diabetes e DM2, já que por mais de 40 anos tem sido reconhecido que moléculas contendo uma região de ligação para a adenina 'local P' na adenilato ciclase podem inibir sua atividade (42). Logo esse local de ligação também pode representar um novo alvo para o desenvolvimento de agentes terapêuticos para o tratamento da RI e DM2.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A metformina se mostra eficaz na prevenção e tratamento do DM2. Porém, apesar de seu longo tempo de utilização ainda não temos uma compreensão satisfatória de seu mecanismo de ação.

O principal efeito dessa droga é reduzir a glicemia via diminuição da neoglicogênese hepática e aumento da captação de glicose e glicogênese no músculo. Outros efeitos incluem melhora do perfil lipídico, perda de peso e redução do risco de doenças cardiovasculares.

Existem fortes evidências de que a ativação da AMPK seja o principal mecanismo pelo qual a metformina produz seus efeitos. No contexto não farmacológico, a ativação da AMPK ocorre em resposta ao exercício, uma atividade conhecida por ter impacto positivo no DM2. Portanto, a ativação da AMPK, especialmente em função de sua capacidade de regular o metabolismo lipídico e a promoção de captação de glicose no músculo são relevantes na RI e DM2.

Estudos que sugerem ações da metformina independentes da ativação da AMPK, não excluem a participação dessa enzima no efeito terapêutico da droga. Tanto a ativação de AMPK quanto a inibição da adenilato ciclase são mediados por aumento da concentração de AMP, de maneira que as duas vias seriam possíveis alvos de ação de novas drogas.

Desta forma, é relevante que sejam realizadas futuras investigações que continuem explorando potenciais alvos da metformina, como a AMPK e a adenilato ciclase, permitindo o desenvolvimento de medicamentos mais potentes e melhor tolerados.

REFERÊNCIAS

(1) CORRÊA F.H. et al Avaliação da Secreção e Resistência Insulínica em Indivíduos com Diferentes Graus de Tolerância à Glicose - do Metabolismo

Normal ao Diabetes Mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 9, p. 1498-505, 2007.

- (2) ECKET R.H., GRUNDY S.M., ZIMMET P.Z. The metabolic syndrome. **The Lancet**, v. 365, n. 9468, p. 1415-28, 2005.
- (3) BAZOTTE R.B., SILVA L.G., SCHIAVON F.P.M. Review/Perspective: Insulin resistance in the liver: Deficiency or excess of insulin? **Cell Cycle**, v. 13, p. 2494-2500, 2014.
- (4) CARVALHEIRA J.B.C., ZECCHIN G.H., SAAD M.J.A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, p. 419-425, 2002.
- (5) FERREIRA C. B. N. D. et al. Efeitos da administração de metformina sobre a pressão arterial e o metabolismo glicídico de ratos espontaneamente hipertensos tornados obesos pela injeção neonatal de glutamato monossódico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 4, p. 409-415, 2009.
- (6) ARAÚJO L.M.B., BRITTO M.M.S., CRUZ T.R.P. Tratamento do Diabetes Mellitus do Tipo 2: Novas Opções. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, n. 6, p. 509-518, 2000.
- (7) SANTOMAURO J.A.S. et. al. Metformina e AMPK: Um Antigo Fármaco e Uma Nova Enzima no Contexto da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, p. 120-125, 2008.
- (8) ZANG M. et. al. AMP-activated protein kinase is required for the lipid-lowering effect of metformin in insulin-resistant human HepG2 cells. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 47, p. 898-905, 2004.
- (9) MUSI N., HIRSHMAN M.F. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 51, n. 7, p. 2074-2081, 2002.
- (10) ZOU M.H. et al Activation of the AMP-activated protein kinase by the anti-diabetic drug metformin in vivo – role of mitochondrial reactive nitrogen species. **The Journal of SaBios: Rev. Saúde e Biol.**, v.10, n.3, p.105-112, jan./abr., 2015
ISSN:1980-0002
- Biological Chemistry**, v. 279, n. 43, p. 940-951, 2004.
- (11) MILLER R.A. et al Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. **Nature**, v. 494, n. 7436, p. 256–260, 2013.
- (12) WALI J.A., THOMAS H.E., SUTHERLAND A.P.R Linking obesity with type 2 diabetes: the role of T-bet. **Journal of Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, v. 7, p. 331–340, 2014.
- (13) HABER E.P. et al Secreção da Insulina: Efeito Autócrino da Insulina e Modulação por Ácidos Graxos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, n. 3, 2001.
- (14) JENSEN M. D. et al. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 11, p. 57-63, 2008.
- (15) GRIFFIN M.E. et. al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. **Diabetes**, v. 48, n. 6, p. 1270-1274, 1999.
- (16) KIM J.Y. et al. High-fat diet-induced muscle insulin resistance: relationship to visceral fat mass. **American Journal of Physiology**, v. 279, n. 6, p. 2057-2065, 2000.
- (17) YU C.L. et. al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 52, p.50230-50236, 2002.
- (18) MORINO K., PETERSEN K.F., SHULMAN G.I. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance in Humans and Their Potential Links With Mitochondrial Dysfunction. **Diabetes**, v.55, n. 2, p. 9-15, 2006.

- (19) SCHENK S., SABERI M., OLEFSKY J.M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 9, p. 2992–3002, 2008.
- (20) KALUPAHANA N.S., MOUSTAIS-MOUSSA N., CLAYCOMBE K.J. Immunity as a link between obesity and insulin resistance. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 33, n. 1, p. 26-34, 2012.
- (21) BAILEY C.J. et al. Eds. Metformin: The Gold Standard. Chichester, U.K., John Wiley & Sons, 2007.
- (22) I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.84, p. 1-28, 2005.
- (23) KNOWLER W.C et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **The New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 6, p. 393-403, 2002.
- (24) STEINBERG G.R., KEMP B.E. AMPK in Health and Disease. **Physiological Reviews**, v. 89, n. 3, p. 1025–1078, 2009.
- (25) BUZZAI M. et al. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. **Cancer Research**, v. 67, n. 14, p. 6745–6752, 2007.
- (26) PAULI J. R. et al. Efeitos do Exercício Físico na Expressão e Atividade da AMPK α em Ratos Obesos Induzidos por Dieta Rica em Gordura **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, n. 2, 2009.
- (27) O'NEILL H.M. AMPK and exercise: glucose uptake and insulin sensitivity. **Journal of Diabetes & Metabolism**, v. 37, n.1, p. 1-21, 2013.
- (28) HAWLEY S.A. et al. Use of cells expressing gamma subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation. **Cell Metabolism**, v. 11, n. 6, p. 554–565, 2010.
- (29) HARDIE D.G. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of energy status. **Endocrinology**, v. 144, p. 5179-5183, 2003.
- (30) ZHOU G., et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 108, n. 8, p. 1167–1174, 2001.
- (31) ROVARIS D. L. et al. Metformina e Diabetes Mellito tipo 2: Passado, presente e Farmacogenética **Clinical & Biomedical Research**, v. 30, n. 4, 2010.
- (32) HARDIE D. G. AMPK: A Target for Drugs and Natural Products With Effects on Both Diabetes and Cancer. **Diabetes**, v. 62, n. 7, p. 2164-2172, 2013.
- (33) COOL B. et al. Identification and characterization of a small molecule AMPK activator that treats key components of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. **Cell Metabolism**, v. 3, n. 6, p. 403–416, 2006.
- (34) LOCHHEAD P.A. et al. 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCK and glucose-6-phosphatase. **Diabetes**, v. 49, p.896–903, 2000.
- (35) DZAMKO N.L., STEINBERG G.R. AMPK-dependent hormonal regulation of whole-body energy metabolism. **Acta Physiologica**, v. 196, n. 1, p. 115-127, 2009.
- (36) JESSEN N. Effects of AICAR and exercise on insulin-stimulated glucose uptake, signaling, and GLUT-4 content in rat muscles

Journal of Applied Physiology, v. 94, n. 4, p. 1373-1379, 2003.

(37) VIOLLET B. et al. AMP-activated protein kinase in the regulation of hepatic energy metabolism: from physiology to therapeutic perspectives. **Acta Physiologica**, v. 196, p.81–98, 2009.

(38) RUDERMAN N., PRENTKI M. AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. **Nature Review Drug Discovery**, v. 3, n. 4, p. 340–351, 2004.

(39) SHAW R.J. et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. **Science**, v. 310, n. 5754, p. 1642–1646, 2005.

(40) OWEN M.R., DORAN E., HALESTRAP A.P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. **Biochemical Journal**, v. 348, p.607-614, 2000.

(41) FRYER L. G., PARBU-PATEL A., CARLING D. The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 25, p. 226-232, 2002.

(42) FAINJ.N. , POINTER R.H., WARD W.F. Effects of adenosine nucleosides on adenylatecyclase, phosphodiesterase, cyclic adenosine monophosphate accumulation, and lipolysis in fat cells. **Journal of Biological Chemistry**, v.247, n. 21, p. 247:6866–6872, 1972.

Enviado: 11/02/2015

Revisado: 04/08/2015

Aceito: 04/08/2015