

POTENCIAL DE USO DO GINSENG NO CONTROLE GLICÊMICO

João Rafael de Assis^{1*}

Aline Barbosa Carlos¹

Luana Martins de Quadros²

¹ Departamento de Nutrição – FASIPE, Sinop-MT

² Acadêmica do curso de Nutrição – FASIPE, Sinop-MT

*Email: joaorafael_zootecnista@hotmail.com

Resumo

A busca por substâncias que tragam melhoria para o metabolismo da glicose tem sido amplamente estudada nos últimos anos, principalmente no quesito de controlar distúrbios metabólicos como é o caso da diabetes mellitus. Neste sentido, o ginseng se apresenta uma boa alternativa para contornar este problema, pois possui compostos secundários com grande potencial de modular o metabolismo da glicose no organismo como é o caso dos ginsenosídeos. Neste âmbito, foi realizada uma revisão de literatura de caráter exploratória em base dados públicos sobre a eficiência do ginseng em controlar a glicemia. Sendo assim, conclui que o extrato de ginseng apresenta grande potencial em controlar o nível de glicose no metabolismo por vários mecanismos fisiológicos e bioquímicos. Porém ainda se faz necessário isolar de forma mais clara quais metabolitos estão empregados a estas funções como também deve-se aumentar o número de estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos a níveis moleculares, estudos duplo-cego controlado com placebo por longos períodos e uma padronização da concentração de seu uso.

Palavra-chave: ginseng diabetes glicemia

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a busca por substâncias que possibilitem inferir melhoria na qualidade de vida como também auxiliar no tratamento ou prevenção de doenças tem aumentado drasticamente. Neste âmbito, uma doença que tem ganhado grande atenção tem sido a diabetes mellitus. A Federação Internacional de Diabetes em 2015 (IDF) estimou que 8,8% da população mundial entre 20 a 79 anos de idade (415 milhões de pessoas) vivia com diabetes. Se essas tendências persistirem, o número de pessoas com diabetes projetado será superior a 642 milhões em 2040. Sendo que cerca de 75% dos casos são de países em desenvolvimento, nos quais deverá ocorrer o maior aumento dos casos de diabetes (American Diabetes Association, 2017).

Toda-via, alternativas de substâncias que tragam eficácia no tratamento como na prevenção têm sido exigidas. Sendo assim uma gama de produtos naturais tem sido empregado para tal fundamento. Nesta perspectiva, o ginseng tem sido uma das alternativas para pesquisas do controle glicêmico. O uso do ginseng na medicina tradicional chinesa, é aplicado em várias indicações, como diabetes, câncer, doenças cardíacas, fadiga, sistema imune, disfunção erétil,

alta pressão arterial (Vogler, et al., 1999). Apesar existir 11 espécies de ginseng disponíveis o ginseng asiático (*Panax ginseng*) e o americano (*Panax quinquefolius L*) são os amplamente consumidos e pesquisados. O componente farmacologicamente ativo do ginseng é o triterpeno b-glicosídeos, conhecido como ginsenoside ou panaxosides. Mais de 150 tipos de ginsenosides já foram identificados (Yin, et al., 2008; Yoon, et al., 2012).

Neste contexto, o objetivo do trabalho foi realizar uma revisão de literatura em base de dados públicos para melhor compreensão dos atributos proporcionado pelas principais espécies de ginseng sobre o metabolismo da glicose. Na justificativa pela qual contempla melhor percepção do uso dietético do ginseg para a fins de tratamento como de prevenção de problemas relacionados a diabetes.

COMPOSTOS BIOATIVOS DO GINSENG

O ginseng é uma planta de grande potencial medicinal, seu uso marca desde os tempos mais remotos da população, principalmente pelo oriente Asiático. Atualmente existe duas espécies de maior emprego ao uso medicinal, sendo o ginseng-coreano (*Panax ginseng*) e o ginseng-americano (*Panax quinquefolius*). Pesquisas sobre a composição do ginseng demonstrou que ele possui vários componentes bioativos, encontrados principalmente na raiz, porém também hja nas folhas, frutos e flores. O bioativo que compõem em maior quantidade são as saponinas triterpênicas ou chamados por “ginsenosídeos” (CASTEJON, 2011; CUNHA, ROQUE, 2005; JIA et al., 2009).

Estudos de isolamento de compostos mostraram que as saponinas representam cerca de quatro por cento do ginseng coreano, e que mais de 30 tipos de ginsenosídeos foram encontrados nele. Sendo que cada um destes ginsenosídeos possuem atividades farmacológicas distintas, evidenciando o poder terapêutico eficiente que tal planta possui (PARK, 2005). Os ginsenosídeos constituem de um grupo de saponinas triterpênicas e glicosídeos esteroidais, sendo estrutura química encontrada apenas nesta planta. No entanto, iniciaram pesquisas com estes compostos ativos, isolados, para comprovar os efeitos que poderiam apresentar (CHEN, et al., 2008).

Enquanto a classificação dos ginsenosídeos, pode ser dividido em dois grupos de acordo com suas estruturas químicas: ginsenosídeos do tipo damarano e ginsenosídeos do tipo oleanano. Os ginsenosídeos do tipo damarano, são biossintetizadas a partir do protopanaxidiol (PPD) e protopanaxatriol (PPT), quando o damarandioliol é hidroxilado, pode se formar estas duas estruturas. Portanto, classificam em ginsenosídeos do tipo PPD, com ligação de sacarídeos de C₃ ou C₂₀, sendo os principais Ra₁ Rb₁, Rc, Rd entre outros (PARK, 2018; TANSAKUL et al., 2006). O outro grupo são os ginsenosídeos da classe oleananos, derivado do ácido oleanólico e biossintetizados a partir da b-amirina, a estrutura química é pentacíclico triterpênico (SPARG et al., 2004). Os ginsenosídeos proveniente do PPD e PPT são formados em maior escala, representando cerca de 90% dos ginsenosídeos totais (PARK, 2018; QI et al., 2010)

Atualmente, devido aos seus efeitos no sistema endócrino, os ginsenosides do ginseng têm sido amplamente usados no tratamento e na prevenção de diabetes. Cientistas tem se concentrado em isolar os ginsenosides (Figura 1) que atuam diretamente no metabolismo da glicose como também descrever os mecanismos pelo qual produzem efeito (Figura 2 e 3).

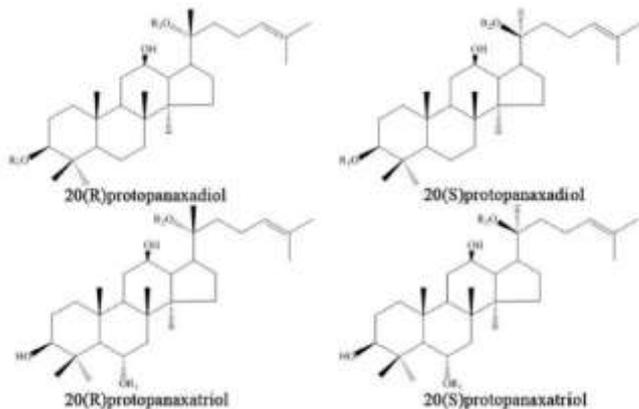


Figura 1. Principais ginsenosides relacionado com o controle glicêmico.

Os ginsenosides podem melhorar a glicose sanguínea através da regulação da absorção de glicose (Shang et al., 2014), intervenção em transporte de glicose e / ou descarte de glicose (Wang et al., 2015a) e a alteração da secreção e ligação da insulina (Gu et al., 2013) além de outros benefícios no metabolismo energético afetando a via da 5 AMP ativadora da proteína kinase. Ativação desta enzima leva à oxidação de ácidos graxos nos músculos e fígado, cetogênese, captação de glicose pelas células e inibição da síntese de colesterol, lipogênese, síntese de triglicérides e modulação da secreção de insulina pelas células beta do pâncreas (Winder e Hardie, 1999). Os mecanismos de ação do ginseng é ilustrado na Figura 2 e 3.

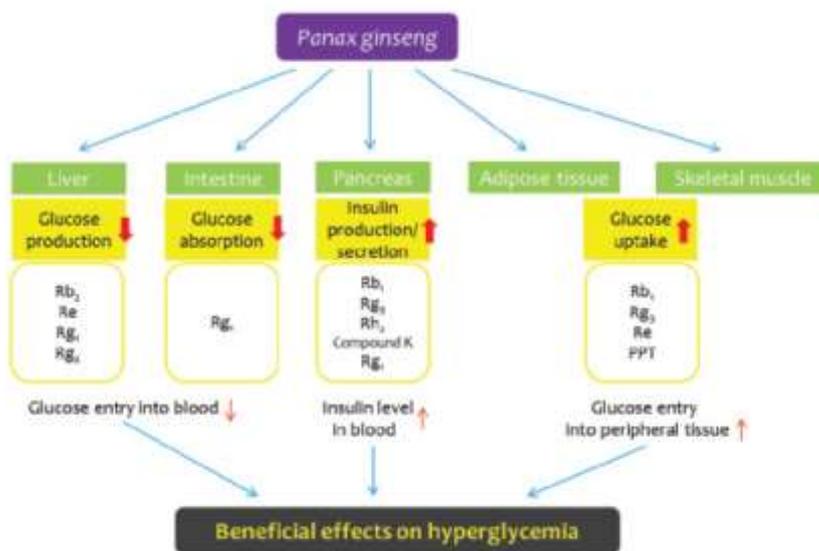


Figura 2. Mecanismos geral de ação do Ginseng (Yuan, et al., 2018).

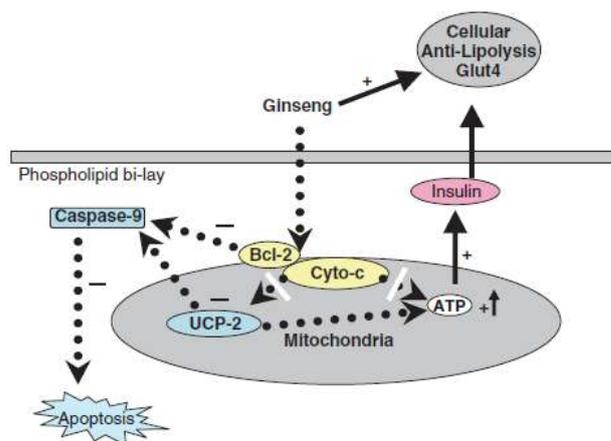


Figura 3. Mecanismo da ação do Ginseng sobre a produção de insulina (Luo & Luo, 2009).

GINSENGE SOBRE O METABOLISMO GLICÊMICO

No contexto da regulação do metabolismo da glicose pelo uso dietético do ginseng, é demonstrado uma compilação de trabalhos científicos na Tabela 1.

Tabela 1. Uso do ginseng para controle glicêmico.

Material	Design	Dose (duração)	Resultados	Referência
<i>American ginseng</i>				
Raiz	Simple-cego (10 pacientes diabéticos tipo 2)	3, 6 ou 9 g a 120, 80 ou 40 min antes de 25 g de glicose	Melhora a glicemia pós-prandial, porém não difere as doses 3, 6 ou 9 g e em qualquer um dos tempos de administrado.	Vuksan, et al., 2000a
	Simple-cego (9 pacientes diabéticos tipo 2, 10 sujeitos não diabéticos)	3 g a 0 ou 40 min antes de 25 g desafio oral de glicose	As reduções na AUC foram de $18 \pm 31\%$ para não diabéticos (-40 min) e $19 \pm 22\%$ e $22 \pm 17\%$ para diabéticos tipo 2 antes ou em conjunto com o desafio da glicose, respectivamente.	Vuksan, et al., 2000b
	Simple-cego	Estudo agudo: AG 3, 6, 9 g	Secreção de insulina ↑ Extrato AG adicionado ao	Vuksan, et al., 2001a

		Estudo a longo prazo: 4 semanas	tratamento convencional de diabetes melhora o controle glicêmico e a pressão arterial além do tratamento convencional sozinho. Glicemia pós-prandial ↓	
	Desing cross-over (12 indivíduos saudáveis)	1,2 ou 3 g a 0, 10, 20 ou 40 min antes de 25 g de desafio de glicose	Estas reduções foram dependentes do tempo mas não dependentes da dose: um efeito foi observado apenas quando o ginseng foi administrado 40 min antes do desafio. A dose dentro do intervalo de 1-3 g foi igualmente eficaz.	Vuksan, et al., 2001b
	Duplo-cego randomizado Controle-placebo (24 pacientes diabéticos tipo 2, n=12 controle, n=12 placebo)	3 g / d de AG por 8 semanas	AG ↓ HbA1c e a glicemia de jejum	Vuksan, et al., 2018
<i>Ginseng asiático</i>				
Raiz	Simple-cego randomizado, ensaio crossover (11 voluntários saudáveis)	Estudo 1: 1,2 ou 3 g Estudo 2: 3,6 ou 9 g 40 min antes de 75 g por via oral desafio de glicose	Glicose e insulina A glicemia plasmática de duas horas é significativamente mais alta para os asiáticos agrupados tratamento de ginseng do que placebo.	Sievenpiper, et al., 2003

Duplo-cego randomizado ensaio crossover controle-placebo (19 pacientes diabéticos tipo 2)	KRG 6 g / d por 12 semanas como adjunta aos seus habituais anti-diabéticos terapia	HbA1c × Glicose e insulina ↓	Vuksan, et al., 2008
Duplo-cego randomizado ensaio crossover controle-placebo (20 pacientes diabéticos)	2 × 369 mg 3 vezes ao dia por 4 sem	Glicose e insulina ↓, HOMA-IR ↓, biomarcadores antioxidantes ×. Suplementação de ginseng pode salvar indivíduos em risco ou atraso o início do diabetes diminuindo a resistência à insulina.	Ma, et al., 2008
Duplo-cego randomizado ensaio crossover controle-placebo (estudo 1: 25 voluntário saudável, estudo 2: 18 voluntários saudáveis)	Estudo 1: 2 × 100 mg / d de G115 Estudo 2: 2 × 100 mg / d de KRG por 57 d	Glicose ×, HbA1c ×, insulina ×. Os benefícios para a regulação da glicose associado ao uso a longo prazo do ginseng só pode estar presente em populações com controle glicêmico comprometido.	Reay, et al., 2009
Duplo-cego randomizado controle-placebo (15 sobrepeso / obeso com comprometimento a tolerância glicose ou diabéticos tipo 2)	Extrato de KRG 3 g / d por 2 semanas, então 8 g / d por 2 semanas	Nenhuma evidência para melhorar a função das células β ou sensibilidade à insulina possivelmente devido à baixa biodisponibilidade após ingestão oral	Reeds, et al., 2011
Duplo-cego randomizado controle-placebo (com glicose de jejum prejudicada ou diabetes tipo 2,	Extrato de FRG 2,7 g / d por 4 semanas	O FRG ↓ a glicose pós-prandial	Oh, et al., 2014

	n=21 controle e n=21 FRG)			
	Duplo-cego randomizado controle-placebo (Participantes com glicemia de jejum prejudicada, n=11 controle, n=12 HGE)	960 mg / d de HGE por 8 semanas	↓ FPG e glicose pós-prandial com HGE	Park, et al., 2014
	Duplo-cego randomizado controle-placebo (tolerância a glicose e diabéticos tipo 2, n=20 placebos, n=21 KRG)	5 g / d de KRG por 12 semanas	↓ níveis séricos de glicose e os níveis sanguíneos totais de glicose	Bang, et al., 2014
	Randomizado 4 grupos de ratos (n=10) Grupo 1= placebo; Grupo 2= Ginseng; grupo 3= diabéticos; grupo 4= diabéticos + Ginseng	200 mg / kg de Ginseng por 30 dias	Ginseng ↓ glicose sangue ↑ níveis séricos de insulina, glicocinase hepática (GK), atividade da glicogênio sintase (GS), expressão níveis de AMPK, receptor de insulina A (IRA), proteína e GLUT2	Abdelazim, et al., 2018
<i>Americano, Americano-selvagem, Asiático, Asiático-vermelho, Vietnamita-selvagem, Siberiano, Japonês-rizoma e Sanchi ginseng</i>				
Raiz	Duplo-cego randomizado ensaio crossover (12 saudáveis voluntários)	10 vezes de 3 g para cada ginseng extrair a 40 min antes de 75 g desafio oral de glicose	Aumento da AUC para a Sibéria e Ásia, diminuição da AUC para Ginseng americano. O ginseng tem efeitos glicêmicos variáveis, em qual a relação PPD: PPT-ginsenosideo pode estar envolvida	Sievenpiper, et al., 2004
Ginsenosides PPT				

Rb1, Rg1		41 mg / d Rb1 e Rg1 por 2 semanas	PPAR- γ no macrófago \uparrow , TC, TG e glicose \downarrow	Ni, et al., 2010
Re	Duplo-cego randomizado ensaio crossover controle-placebo (15 com sobrepeso / obeso com intolerância à glicose ou diabéticos tipo 2)	250 mg / d por 2 semanas, depois 500 mg / d por 2 semanas	Função das células β ou sensibilidade à insulina \times Ginsenoside Re: não teve efeito. Pode ser devido a baixa biodisponibilidade sistêmica do ginsenosideo	Reeds, et al., 2011

AUC: área sob a curva; FPG: ginseng vermelho fermentado; HGE: extrato ginseng hidrolisado; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HOMA: avaliação do modelo de homeostase; KRG: ginseng vermelho coreano; PPAR- γ : peroxissoma receptor ativado por proliferador γ ; PPD: protopanaxadiol; PPT: protopanaxatriol; CT: colesterol total; TG: triglicérido

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De forma geral os dados dos estudos mostram que o extrato de ginseng apresenta potencial sobre o metabolismo da glicose. No entanto, os resultados ainda não são claros por causa dos fatores de confusão que poderia ter influenciado alguns resultados, como as mudanças de peso corporal e atividade física, alterações na concentração dos medicamentos, grandes taxas de abandono e baixa biodisponibilidade sistêmica. Embora alguns ginsenosídeos incluindo Re alegaram ajudar no controle glicêmico, ainda não está claro quais espécies de ginseng têm eficácia anti-hiperglicêmica e quais componentes específicos de saponina ou não-saponina conferem essa ação. Portanto, existem alguns pontos a serem devidamente considerados para uso de ginseng (ou seus constituintes ativos) como um suplemento para diabetes mellitus: 1) padronização, 2) estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos nos níveis moleculares, e 3) duplo-cego e controlado com placebo por longos períodos.

Pesquisas voltadas para a identificação de componentes ativos ainda são necessários para apoiar reivindicações de eficácia para o ginseng. Outra preocupação é a deficiência sistêmicas de biodisponibilidade do ginseng e ginsenosídeo Re, que é relatado por Reeds et al. (2011). Eles não observaram quaisquer efeitos benéficos do KRG e do ginsenosídeo Re na função das células β pancreáticas e resistência à insulina. Eles concluíram que a baixa biodisponibilidade sistêmica pode ser responsável pela falta de efeito terapêutico, já que os ginsenosídeos Re, Rb₁ e Rb₂ não eram detectáveis no plasma após o tratamento com raiz de ginseng ou ginsenosídeo Re. Portanto, estudos farmacocinéticos detalhados de ginseng e ginsenosídeos específicos devem ser realizados para examinar a presença de metabólitos ativos. Junto com estes estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, padronização para preparação do ginseng. Enquanto mais estudos são necessários para entender melhor essas contradições, o ginseng promete ser um agente terapêutico para tratamento e prevenção de diabetes.

REFERÊNCIAS

Abdelazim, et al. (2018). Panax ginseng improves glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats through 5' adenosine monophosphate kinase up-regulation. *Saudi Journal of Biological Sciences* xxx (2018) xxx-xxx.

American Diabetes Association. 4. Lifestyle management. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S33-43.

Bang, et al. (2014). Korean Red Ginseng Improves Glucose Control in Subjects with Impaired Fasting Glucose, Impaired Glucose Tolerance, or Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Food* 17 (1) 2014, 128-134.

CASTEJON, Fernanda Vieira. **Taninos e Saponinas**. 2011. Tese (Mestrado em Veterinária e Zootecnia) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

CUNHA, A. P.; ROQUE, O. R. Esteróis e Triterpenos: ácidos biliares, precursores das vitaminas D e fitosteróis, cardiotônicos, hormonas esteróides, matérias primas de núcleo esteróide usadas em sínteses parciais e saponósidos. In: **Farmacognosia e fitoquímica**. 2. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2005. p.471- 473.

JIA, Lee, *et al.* Current Evaluation of the Millennium Phytomedicine- Ginseng (II): Collected chemical entities, Modern Pharmacology, and clinical Applications Emanated from traditional Chinese Medicine. In: JIA, Lee; ZHAO, Yuqing; LIANG, Xing Jie. **Current Medical Chemistry**. USA: Article Details, 2009. v.16, n.22, p.2924-2942

Luo & Luo (2009). Ginseng on Hyperglycemia: Effects and Mechanisms. *eCAM* 2009;6(4)

Gu, J., Li, W., Xiao, D., Wei, S., Cui, W., Chen, W., et al. (2013). Compound, K., a final intestinal metabolite of ginsenosides, enhances insulin secretion in MIN6 pancreatic beta-cells by upregulation of GLUT2. *Fitoterapia* 87, 84-88.

PARK, S. Y. Systems-level mechanisms of action of Panax ginseng: a network pharmacological approach. **Journal of Ginseng Research**, Korea, v.42, n.01, p.98-106, jan.2018.

Park, et al. (2014). An 8-wk, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for the antidiabetic effects of hydrolyzed ginseng extract. *J Ginseng Res* 38 (2014) 239e243.

PARK, J. D; RHEE, D. K; LEE, Y. H. Biological activities and chemistry of saponins from Panax ginseng C.A. Meyer. **Phytochemistry Reviews**, Korea, v.4, n.2,p.159-175, jan. 2005.

QIN, N., *et al.* Total ginsenosides inhibit the right ventricular hypertrophy induced by monocrotaline in rats. **Biology Pharmacology Bull**, v.31, n.1, p.1530-1535, 2008.

Reay JL, Scholey AB, Milne A, Fenwick J, Kennedy DO. *Panax ginseng* has no effect on indices of glucose regulation following acute or chronic ingestion in healthy volunteers. *Br J Nutr* 2009;101:1673-1678.

Reeds DN, Patterson BW, Okunade A, Holloszy JO, Polonsky KS, Klein S. Ginseng and ginsenoside Re do not improve β -cell function or insulin sensitivity in overweight and obese subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1071-1076.

TANSAKUL, P. Dammarenediol-II synthase, the first dedicated enzyme for ginsenoside biosynthesis, in *Panax ginseng*. **Febs Letters**, Tokyo, v.580, n.22, p.5.143-5.149, oct. 2006.

Shang, W. B., Guo, C., Zhao, J., Yu, X. Z., and Zhang, H. (2014). [Ginsenoside Rb1 upregulates expressions of GLUTs to promote glucose consumption in adipocytes]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 39, 4448–4452.

Sievenpiper JL, Arnason JT, Leiter LA, Vuksan V. Null and opposing effects of Asian ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) on acute glycemia: results of two acute dose escalation studies. *J Am Coll Nutr* 2003;22:524-532

Sievenpiper JL, Arnason JT, Leiter LA, Vuksan V. Decreasing, null and increasing effects of eight popular types of ginseng on acute postprandial glycemic indices in healthy humans: the role of ginsenosides. *J Am Coll Nutr* 2004;23:248-258.

Ni HX, Yu NJ, Yang XH. The study of ginsenoside on PPAR γ expression of mononuclear macrophage in type 2 diabetes. *Mol Biol Rep* 2010;37:2975-2979.

Ma SW, Benzie IF, Chu TT, Fok BS, Tomlinson B, Critchley LA. Effect of *Panax ginseng* supplementation on biomarkers of glucose tolerance, antioxidant status and oxidative stress in type 2 diabetic subjects: results of a placebo-controlled human intervention trial. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1125-1127.

Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. The efficacy of ginseng. A systematic review of randomised clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55:567–575.

Vuksan V, Stavro MP, Sievenpiper JL, Beljan-Zdravkovic U, Leiter LA, Josse RG, Xu Z. Similar postprandial glycemic reductions with escalation of dose and administration time of American ginseng in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1221-1226.

Vuksan V, Sievenpiper JL, Koo VY, Francis T, Beljan-Zdravkovic U, Xu Z, Vidgen E. American ginseng (*Panax quinquefolius* L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000;160:1009-1013.

Vuksan V, Sievenpiper JL, Xu Z, Wong EY, Jenkins AL, Beljan-Zdravkovic U, Leiter LA, Josse RG, Stavro MP. Konjac-Mannan and American ginseng: emerging alternative therapies for type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 2001;20(5 Suppl):370S-380S.

Vuksan V, Sievenpiper JL, Wong J, Xu Z, Beljan-Zdravkovic U, Arnason JT, Assinewe V, Stavro MP, Jenkins AL, Leiter LA *et al*. American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) attenuates postprandial glycemia in a time-dependent but not dose-dependent manner in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 2001;73:753-758.

Vuksan, et al. (2018). Efficacy and safety of American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) extract on glycemic control and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, crossover clinical trial. *European Journal of Nutrition*, 2018.

Vuksan V, Sung MK, Sievenpiper JL, Stavro PM, Jenkins AL, Di Buono M, Lee KS, Leiter LA, Nam KY, Arnason JT *et al*. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebocontrolled study of efficacy and safety. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:46-56.

Yang, Y., Lee, J., Rhee, M. H., Yu, T., Baek, K. S., and Cho, J. Y. (2015). Molecular

mechanism of protopanaxadiol saponin fraction-mediated anti-inflammatory actions. *J. Ginseng Res.* 39, 61–68. doi: 10.1016/j.jgr.2014.06.002.

Yin J, Zhang H, Ye J. Traditional chinese medicine in treatment of metabolic syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2008;8:99–111.

Yoon JW, Kang SM, Vassy JL, et al. Efficacy and safety of ginsam, a vinegar extract from *Panax ginseng*, in type 2 diabetic patients: results of a double-blind, placebo-controlled study. *J Diabetes Investig.* 2012;3:309–317.

Yuan, et al. (2012). Ginseng and Diabetes: The Evidences from *In Vitro*, Animal and Human Studies. *J. Ginseng Res.* Vol. 36, No. 1, 27-39 (2012).

Winder, W.W., Hardie, D.G., 1999. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am. J. Physiol.* 277, E1–E10.