

EXERCÍCIO FÍSICO E INSULINA, HORMONA DO CRESCIMENTO E SOMATOSTATINA

LAURA RIBEIRO, CONCEIÇÃO CALHAU, S. PINHEIRO-SILVA, ALEJANDRO SANTOS, MANUEL ALÇADA, JOÃO GUIMARÃES, ALEXANDRA PINA, BRUNO MAIA, FÁBIO PEREIRA, FILIPA PIMENTEL, HUGO LOPES, LURDES SANTOS, NUNO GONÇALVES, SÍLVIA CUNHA, PAULO VIANA, JOÃO ALMEIDA, AGOSTINHO LOPES, ISABEL AZEVEDO

Serviços de Bioquímica e de Pneumologia. (U38-FCT) Faculdade de Medicina. Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação. Universidade do Porto. Porto

RESUMO

A obesidade está em aumento em todo o mundo, apresentando uma morbilidade preocupante. Entre as medidas mais importantes para o combate da obesidade estão a dieta e o exercício físico. O nosso objectivo neste estudo foi avaliar o efeito da intensidade do exercício físico sobre as variações das concentrações plasmáticas de insulina, hormona do crescimento e somatostatina. Determinaram-se as concentrações plasmáticas destas hormonas na situação basal, após 15 minutos de exercício físico moderado e após 15 minutos de exercício físico intenso, num grupo de voluntários jovens saudáveis. Doseou-se a insulina, hormona do crescimento e somatostatina por radioimunoaferação e a glicose pelo método da oxidase da glicose. Com o exercício físico moderado as concentrações plasmáticas de insulina mostraram uma tendência para diminuir, as da hormona do crescimento uma tendência para aumentar e as concentrações de somatostatina não se alteraram. Após o mesmo tempo de exercício físico intenso as concentrações plasmáticas de insulina diminuíram numa forma semelhante, as concentrações de hormona do crescimento aumentaram muito mais do que com o exercício moderado, e não houve alteração das concentrações de somatostatina. A glicemia não sofreu qualquer alteração significativa ao longo de toda a experiência. Concluímos que as alterações hormonais induzidas pelo exercício físico dependem da intensidade do exercício. Ao comparar o exercício moderado com o exercício físico intenso, a existência duma resposta semelhante da insulina plasmática e uma relação hormona do crescimento/somatostatina mais baixa poderão significar um efeito cardiovascular mais saudável para o exercício físico moderado.

Palavras-chave: *Exercício físico, insulina, hormona do crescimento, somatostatina*

SUMMARY

IMPACT OF ACUTE EXERCISE INTENSITY ON PLASMA CONCENTRATIONS OF INSULIN, GROWTH HORMONE AND SOMATOSTATIN

Obesity is increasing all over the world, its morbidity justifying a serious effort to improve the situation. Diet and physical exercise constitute major measures to fight obesity. We aimed to investigate the effect of acute exercise intensity over plasma insulin, growth hormone and somatostatin responses. Plasma levels of insulin, growth hormone, somatostatin and glucose were measured at baseline, after 15 minutes of

moderate intensity exercise and after 15 minutes of high intensity exercise in a group of young healthy volunteers. Insulin, growth hormone and somatostatin were measured by immunoradioassay and glucose by a glucose oxidase method. After moderate intensity exercise plasma insulin levels tended to decrease, growth hormone tended to increase and somatostatin did not change. A similar period of high intensity exercise led to a similar decrease of plasma insulin, a much higher increase of growth hormone plasma level and no change of somatostatin. Glicemia suffered no significant change throughout the experiment. We conclude that hormonal changes induced by physical exercise depend on the intensity of exercise. When comparing moderate with high intensity exercise, a similar response of plasma insulin and a lower growth hormone/somatostatin ratio may support a healthier cardiovascular effect for moderate intensity exercise.

Key words: *exercise, insulin, growth hormone, somatostatin*

INTRODUÇÃO

A obesidade está a aumentar em todo o mundo^{1, 2}. As alterações do estilo de vida, com um aumento pronunciado do sedentarismo, e uma alimentação demasiado rica em calorias, justificam aquele aumento. Hoje sabe-se bem que a obesidade se acompanha duma série de complicações patológicas graves, tais como resistência à insulina, hiperinsulinemia, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão arterial, hipercoagulabilidade sanguínea e microalbuminúria, alterações constituintes da síndrome metabólica³⁻⁵. Por sua vez, esta situação está associada a um aumento marcado da incidência de doença arterial coronária, cerebral e periférica⁶⁻⁸. A obesidade aumenta ainda o risco de doença biliar⁹, respiratória^{10, 11}, osteoarticular^{12, 13} e neoplasias¹⁴⁻¹⁶. Torna-se, assim, óbvio que compreender, tratar e, sobretudo prevenir este problema mundial de saúde assume uma enorme importância^{17, 18}.

A prevenção/tratamento da obesidade implica, entre outras intervenções, o estabelecimento dum nível adequado de actividade física. E embora os estudos epidemiológicos mostrem claramente que a actividade física frequente protege a saúde¹⁹, há ainda relativamente pouca informação sobre as consequências bioquímicas do exercício físico²⁰⁻²², e ainda menos sobre a intensidade recomendável para o exercício²³.

A variação das concentrações de hormona do crescimento com o exercício físico agudo tem sido estudada^{21, 24- 27}, estando geralmente descrito um aumento das concentrações plasmáticas desta hormona com episódios de

exercício. O mais recente destes estudos mostra uma relação linear intensidade do exercício/resposta secretora da hormona do crescimento²¹. Dum modo geral os autores interpretam o aumento de hormona do crescimento pelo exercício como clinicamente benéfico²¹, havendo até casos de abuso desta hormona^{28, 29}. No entanto os efeitos deletérios do excesso de hormona do crescimento sobre o sistema cardiovascular são bem conhecidos³⁰⁻³⁴. Por outro lado presume-se^{21, 37}, mas na realidade não se sabe, se a somatostatina, hormona com uma série de efeitos em regra opostos aos da hormona do crescimento e dos factores de crescimento semelhantes à insulina³⁵, e que é capaz de prevenir as alterações morfológicas cardiovasculares e o aumento da pressão arterial num modelo de hipertensão experimental no Rato³⁶, aumenta com o exercício físico.

No presente estudo abordámos a possibilidade de haver um efeito diferencial da intensidade do exercício físico sobre a produção de insulina, hormona do crescimento e somatostatina, que pudesse indiciar o tipo de exercício físico mais favorável para a saúde.

Para testar a nossa hipótese avaliámos as alterações nas concentrações plasmáticas de insulina, hormona do crescimento, somatostatina e glicose induzidas por exercício físico de diferente intensidade em voluntários jovens saudáveis do sexo masculino.

MATERIAL E MÉTODOS

Participantes

O estudo foi realizado em sete homens jovens saudá-

veis com uma média de idades de 24,5 (SEM 2,1) anos e um índice médio de massa corporal de 25,8 (SEM 1,4) kg/m². Todos deram o seu consentimento informado por escrito, após uma exposição pormenorizada dos fundamentos, objectivos e métodos do estudo. Tinham todos uma actividade física regular de tipo recreacional, e nenhum deles tomava qualquer medicação.

Protocolo

A alimentação e o exercício físico foram padronizados para o dia anterior e o dia da experiência. Num dia separado numa semana do dia do exercício teste colheram-se amostras de sangue às mesmas horas em que se fizeram as colheitas no dia do exercício, as quais foram tomadas como valores basais correspondentes aos mesmos períodos de tempo, nomeadamente no que respeita à distância das refeições.

Exercício físico

Procedeu-se à realização de exercícios preliminares numa bicicleta fixa ergométrica (Ergo-Metrics 800S, Sensormedics) para determinar, para cada pessoa, o VO₂max e a relação entre o VO₂ e o trabalho realizado. Interpolou-se, a partir desses valores, para a intensidade do exercício necessário para um VO₂ de 20% e 60% do VO₂max. Todos os participantes realizaram, no dia do teste, 15 minutos de exercício a 20% do VO₂max, imediatamente seguidos de 15 minutos de exercício a 60% VO₂max. Mediu-se a frequência cardíaca com um módulo de ECG com três derivações (Vmax 229, Sensormedics), registando-se a intensidade do esforço percebido. Através dum catéter previamente introduzido numa veia colheram-se amostras de sangue imediatamente antes do início do exercício, a seguir aos 15 minutos de exercício moderado (a 20% do VO₂max), a seguir aos 15 minutos de exercício intenso (a 60% do VO₂max) e 10 minutos após o fim do exercício.

Análises

Colheram-se amostras de ar expirado ciclo a ciclo (Vmax 229, Sensormedics), e determinou-se a captação de oxigénio e a produção de dióxido de carbono com um analisador de oxigénio paramagnético e uma técnica de medida infravermelha não-dispersiva (NDIR) de resposta rápida.

Doseamento da hormona do crescimento

O sangue colhido em tubos foi imediatamente centrifugado, a 3000 g, 4°C, durante 15 minutos, e o plasma guardado a -80°C, durante o período máximo de 5-6 semanas.

Utilizou-se um *kit* comercial de radioimunoaferação (HGH-CTK irma, P2244, DiaSorin), fazendo-se todas as determinações em duplicado. A radioactividade foi medi-

da numa contador gama. O limite de detecção era de 0,2 ng/mL, e o coeficiente de variação intra-ensaio de 1,9%.

A concentração plasmática de hormona do crescimento calculou-se utilizando a equação:

Concentração (pmol/mL) = média da amostra*/radioactividade total x 100

*à média da amostra subtraiu-se a radioactividade não-específica

Doseamento da somatostatina

O sangue foi colhido para tubos contendo calicreína (2500 UI/5 mL de sangue) e EDTA tripotássico (7,2 mg/5 mL de sangue). Centrifugou-se a 3000 g, 4°C, durante 15 minutos, e guardou-se imediatamente o plasma a -80°C, durante um período máximo de 5-6 semanas.

Usou-se um *kit* comercial de radioimunoaferação para dosear a somatostatina (RIA, EURO-DIAGNOSTICA, RB 406). A actividade específica da somatostatina-I¹²⁵ era de 1700-2100 mCi/nmol. Purificou-se previamente a somatostatina por cromatografia em Sep-pak[®] C18 (WAT 020515). Mediu-se a radioactividade numa contador gama. Todas as amostras foram analisadas em duplicado. O limite de detecção era de 6 pmol/L, e o coeficiente de variação intra-ensaio de 6,4%.

Calculou-se a concentração plasmática de somatostatina utilizando a equação:

Concentração (pmol/mL) = média da amostra*/radioactividade total x 100

*à média da amostra subtraiu-se a radioactividade não-específica

Doseamento da insulina

O sangue foi colhido para tubos de 5 mL contendo 25 mL de heparina sódica (5000 UI/mL), centrifugado a 3000 g, 4°C, durante 15 minutos, e o plasma imediatamente guardado a -80°C, durante um período máximo de 5-6 semanas. Utilizou-se um *kit* comercial para radioimunoaferação (RIA, DiaSorin, INSI-CTK irma, P001749). Trata-se de um método imuno-radiométrico em que se usam tubos com anticorpo da insulina marcado com I¹²⁵. Mediu-se a radioactividade num contador gama. As amostras foram analisadas em duplicado. O limite de detecção era de 0,4 μUI/mL, e o coeficiente de variação de 4,8%.

Calculou-se a concentração plasmática de insulina utilizando a equação:

Concentração (pmol/mL) = media da amostra*/ radioactividade total x 100

*à média da amostra subtraiu-se a radioactividade não-específica

Doseamento da glicose

Colheu-se o sangue para tubos de 5 mL contendo 25 µL de heparina sódica (5000 U/mL), centrifugou-se a 3000 g, 4° C, durante 15 minutos, e guardou-se o plasma a -80° C, durante um período máximo de 5-6 semanas.

Determinou-se a glicose com um analisador Vitros 250 (Ortho-Clinical Diagnostics Inc., Rochester, NY, USA), através do método da oxidase da glicose.

Estatística

Os resultados são apresentados como média±SEM. Os valores das concentrações plasmáticas obtidas após o exercício físico foram comparados com os valores basais usando o teste de Wilcoxon (teste não-paramétrico para valores emparelhados). Consideraram-se as diferenças estatisticamente significativas para $p < 0,05$.

O índice de massa corporal (IMC, índice de Quetelet) foi calculado dividindo o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros³⁸.

RESULTADOS

Este estudo foi realizado com sete indivíduos adultos jovens do sexo masculino com uma média de idades de 24,5±2,1 anos, média de peso de 77±4 kg, média de altura de 1,77±0,03 m e índice de massa corporal (IMC) de 25,8±1,4 kg/m².

Os valores plasmáticos basais de insulina não variaram ao longo do tempo de observação. Mostraram uma tendência para diminuir com o exercício embora a diferença não fosse estatisticamente significativa, mesmo após o exercício intenso (Figura 1). As oscilações da glicemia foram muito pequenas, quer na ausência quer na presença de exercício físico (Quadro I). As concentrações de hormona do crescimento aumentaram progressivamente ao longo do tempo, provavelmente em relação com o tempo de afastamento da última refeição, mas após o exercício físico, principalmente após o exercício físico intenso, o aumento foi muito maior, mantendo-se os valores ainda significativamente elevados 10 minutos após o fim do exer-

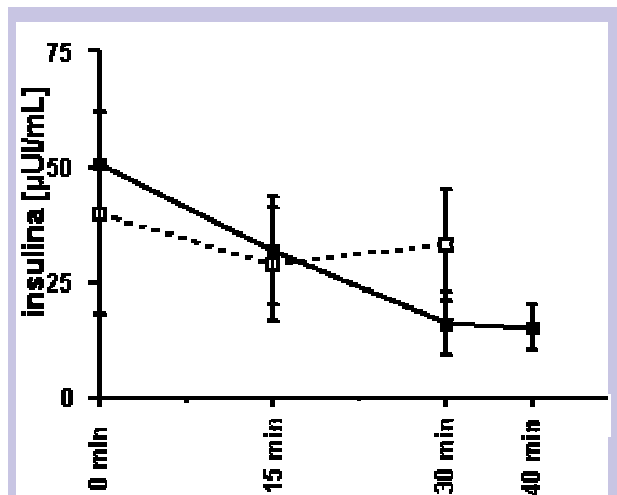


Fig. 1 - Alterações nas concentrações plasmáticas de insulina (µUI/mL; média±SEM) a partir da situação de repouso (o) para uma situação de exercício físico moderado (0 a 15 min) e exercício físico intenso (15 a 30 min) (n).

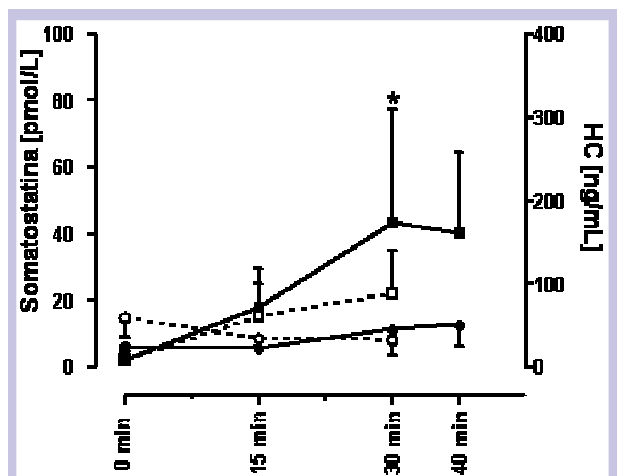


Fig. 2 - Alterações nas concentrações plasmáticas de hormona do crescimento (HC, quadrados) e de somatostatina (círculos) a partir duma situação de repouso (símbolos vazios) para uma situação de exercício físico moderado (0 a 15 min) e exercício físico intenso (15 a 30 min) (símbolos preenchidos). Média±SEM. *Significativamente diferente da situação basal: $p < 0,05$.

cício. A somatostatina plasmática não se alterou, nem com o tempo nem com o exercício físico (Figura 2).

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostram que o exercício físico influencia marcadamente as concentrações plasmáticas da hormona do crescimento, em concordância com observações anteriores^{21, 24-27}. No entanto, os aumentos da produção da hormona do crescimento têm sido sempre discu-

Quadro I - Valores da glicemia (média±SEM; mg/dl) com o exercício físico moderado (0-15 min), exercício físico intenso (15-30 min) e 10 min após o exercício intenso (40 min) e valores obtidos nos mesmos tempos em situação de repouso.

Exercício físico				Repouso		
0 min	15 min	30 min	40 min	0 min	15 min	30 min
96.6±4.6	99.3±5.0	87.5±4.9	88.3±4.0	91.8±1.9	93.4±5.2	94.9±4.6

tidos na perspectiva de constituírem um dos efeitos benéficos do exercício físico, independentemente da magnitude do aumento, o que provavelmente não é verdade. Sabe-se que a acromegalia se acompanha dum acentuado risco de resistência à insulina, diabetes e complicações cardiovasculares³⁰⁻³³ e que o factor de crescimento semelhante à insulina, mediador de efeitos da hormona do crescimento, tem um envolvimento frequente, importante e bem documentado na hipertrofia cardíaca dos atletas³⁹, bem como na patogénese da aterosclerose³⁴.

Para além dos seus efeitos inibitórios sobre a produção de hormona do crescimento, a somatostatina tem efeitos opostos aos daquela hormona sobre o crescimento celular⁴⁰⁻⁴², exerce efeitos negativos sobre a sinalização pela insulina^{43, 44}, e é capaz de antagonizar os efeitos cardiovasculares da hormona do crescimento na acromegalia³³. Como já se referiu, há suspeitas de que a somatostatina aumente com o exercício^{21, 37}, mas tal facto não foi ainda demonstrado. Pensamos que esta é uma questão importante, uma vez que os efeitos da hormona do crescimento podem depender dos níveis concomitantes de somatostatina. Os resultados que obtivemos não apoiam a hipótese dum aumento dos níveis de somatostatina induzido pelo exercício físico. No entanto, o aumento dos valores da hormona do crescimento sem alteração dos níveis de somatostatina levou a uma relação hormona do crescimento/somatostatina muito alta com o exercício físico intenso, o que pode acarretar efeitos cardio-vasculares deletérios (ver acima).

A insulina mostrou uma tendência para diminuir, mas sem atingir diferenças significativas, quer com o exercício físico moderado quer com o exercício físico intenso. Aparentemente, as respostas hormonais foram adequadas para a manutenção da glicemia próxima dos seus valores basais ao longo da experiência.

Em conclusão, a relação hormona do crescimento/somatostatina mais alta com o exercício físico intenso, por comparação com o exercício físico moderado, em conjunto com um efeito semelhante dos dois tipos de exercício físico sobre as concentrações plasmáticas de insulina, pode indicar um efeito mais saudável para o exercício físico moderado, pelo menos no que respeita aos efeitos cardiovasculares. A publicação recente, por Manson et al⁴⁵, dos efeitos de caminhar em comparação com exercício físico intenso na prevenção de eventos cardiovasculares em mulheres aponta neste mesmo sentido.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a generosa colaboração de Emília Araújo nas colheitas de sangue, de Teresa Limas e Conceição

Portocarrero (Laboratório Nobre) na determinação da hormona do crescimento. Agradecemos também a participação dos voluntários. Este estudo foi apoiado pela Fundação GlaxoSmithKline.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization (1997); Geneva 1998; June 4-5
2. ZIMMET P, ALBERTI KGMM, SHAW J: Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-787
3. REAVEN GM: Banting lecture 1998; role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;47:1595-1607
4. BRAY GA: Obesity increases risk for diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16(suppl 4): S14-S17
5. CHISHOLM DJ, CAMPBELL LV, KRAEGER EW: Pathogenesis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:782-784
6. JAMES WP: Epidemiology of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16(suppl 2):S24-S26
7. CHEN Y, RENNIE DC, REEDER BA: Age-related association between body mass index and blood pressure: the Humboldt study. *Int J Obes* 1995;19:825-831
8. MANSON JE, WILLETT WC, STAMFER MJ: Body weight and mortality among women. *N Eng J Med* 1995;333:677-685
9. SPIRT BA, GRAVES LW, WEINSTOCK R et al: Gallstone formation in obese women treated by a low-caloric diet. *Intern J Obes* 1995;19:594-595
10. KOPELMAN PG: Sleep apnoea and hypoventilation in obesity. *Int J Obesity* 1992;16(suppl 2):S37-S42
11. GRUNSTEIN RR, STENLOF K, HEDNER J, SJOSTROM L: Impact of obstructive apnoea and sleepiness on metabolic and cardiovascular risk factors in the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Intern J Obes* 1995;19:410-418
12. DAVIS MA, NEUHAUS JM, ETTINGRER WH, MUELLER WH: Body fat distribution and osteoarthritis. *Am J Epidemiol* 1990;142:701-707
13. LOESER JR RF: Aging and the etiopathogenesis and treatment of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:547-567
14. GARFINKEL L: Overweight and cancer. *Ann Intern Med* 1985;104:1044-1046
15. MOLLER H, MELLEMGAAARD A, LINDVIG K, OLSEN JH: Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994;40A:444-450
16. CHOW W-H, GRIDLEY G, FRAUMENI J F, JARVHOLM B: Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000;444:1405-1411
17. FRIEDMAN JM: Obesity in the new millenium. *Nature* 2000; 404: 642-644
18. ZWIAUER KF: Prevention and treatment of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 1):S56-S68
19. BRINDLEY DN: Neuroendocrine regulation and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16(suppl 4):S74-S79
20. PRATT M: Benefits of lifestyle activity vs. structured exercise. *JAMA* 1999;281:375-376
21. PRITZLAFF CJ, WIDEMAN L, WELTMAN JY et al: Impact of acute exercise intensity on pulsatile growth hormone release in

- men. *J Appl Physiol* 1999;87:498-504
22. HERD SL, KIENS B, BOOBIS LH, HARDMAN AE: Moderate exercise, postprandial lipemia, and skeletal muscle lipoprotein lipase activity. *Metabolism* 2001;50:756-762
23. PATE RR: Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402-407
24. CHANG FE, DODDS WG, SULLIVAN M et al: The acute effects of exercise on prolactin and growth hormone secretion: comparison between sedentary women and women runners with normal and abnormal menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:551-556
25. CHWALBINSKA-MONETA J, KRYSZTOFIK H, ZIEMBA A et al: Threshold increases in plasma growth hormone in relation to plasma catecholamine and blood lactate concentrations during progressive exercise in endurance-trained athletes. *Eur J Appl Physiol* 1996;73:117-120
26. FELSING NE, BRASEL JA, COOPER DM: Effect of low and high intensity exercise on circulating growth hormone in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:157-162
27. KANALEY JA, WELTMAN JY, VELDUIS JD et al: Human growth hormone response to repeated bouts of aerobic exercise. *J Appl Physiol* 1997;83:1756-1761
28. DE PALO EF, GATTI R, LANCERIN F et al: Correlations of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF-1): effects of exercise and abuse by athletes. *Clin Chim Acta* 2001; 305:1-17
29. SONKSEN PH: Insulin, growth hormone and sport. *J Endocrinol* 2001;170:13-25
30. QUAIFE CJ, MATWES LS, PINKERT CA et al: Histopathology associated with elevated levels of growth hormone and insulin-like growth factor I in transgenic mice. *Endocrinol* 1989;124:40-48
31. LOMBARDI G, COLAO A, MARZULLO P et al: Is growth hormone bad for your heart? Cardiovascular impact of GH deficiency and of acromegaly. *J Endocrinol* 1997;155(suppl 1): 33-37
32. COSTA C, SOLANES G, VISA J, BOSCH F: Transgenic rabbits overexpressing growth hormone develop acromegaly and diabetes mellitus. *FASEB J* 1998;12:1455-1460
33. COLAO A, MARZULLO P, FERONE D et al: Cardiovascular effects of depot long-acting somatostatin analog Sandostatin LAR in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3132-3140
34. BAYES-GENIS A, CONOVER CA, SCHWARTZ RS: The insulin-like growth factor axis. A review of atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 2000;86:125-130
35. GENUTH S M: The endocrine system, in Berne RM, Levy MN (eds): *Physiology*. 4th ed, Mosby Year Book 1994;pp851-875
36. CALHAU C, MARTEL F, ALÇADA M, AZEVEDO I: Prevention by a somatostatin analogue of the hypertensive and cardiovascular structural changes induced by blockade of adenosine receptors. *J Auton Pharmacol* 1997;17:243-247
37. WIDEMANL, WELTMAN JY, PATRIE JT et al: Synergy of L-arginine and GHRP-2 stimulation of growth hormone in men and women: modulation by exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:1467-1477
38. GARROW JS: *Treat obesity seriously*. Churchill Livingstone, 1981
39. NERI SERNERI GG, BODDI M, MODESTI PA et al: Increased cardiac sympathetic activity and insulin-like growth factor-I formation are associated with physiological hypertrophy in athletes. *Circ Res* 2001;89:977-982
40. REICHLIN S: Somatostatin. *N Engl J Med* 1984;409:1495-1501
41. REICHLIN S: Somatostatin. *N Engl J Med* 1984;409:1556-64
42. CALHAU C: Somatostatina. *Arq Med* 1998;12:161-169
43. ROOSTERMAN D, GLASSMEIER G, BAUMEISTER H, SCHERUBL H, MEYERHOF W: A somatostatin receptor 1 selective ligand inhibits Ca²⁺ currents in rat insulinoma. *FEBS Lett* 1998;425:147-140
44. BOUSQUET C, DELESQUE N, LOPEZ F, SAINT-LAURENT N, ESTEVE JP, BEDECS K, BUSCAIL L, VAYSSE N, SUSINI C: sst2 somatostatin receptor mediates negative regulation of insulin receptor signaling through the tyrosine phosphatase SHP1. *J Biol Chem* 1998;274:7099-7106
45. MANSON JE, GREENLAND P, LACROIX AZ et al: Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Eng J Med* 2002;347:716-725