

Efeitos do treinamento físico sobre o hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) em ratos diabéticos

Effects of physical training on growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF-1) in diabetic rats

Ricardo José Gomes; Flávio Henrique Caetano¹
Helton André Hermini; Gustavo Puggina Rogatto¹
Eliete Luciano¹

Resumo

GOMES, J.R.; CAETANO, F. H.; HERMINI, H. A.; ROGATTO, G. P.; LUCIANO, E. Efeitos do treinamento físico sobre o hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) em ratos diabéticos. **R. bras. Ci. e Mov.** 2003; 11(3): 57-62.

O objetivo deste trabalho foi estudar os efeitos do treinamento físico sobre os níveis séricos de GH (hormônio de crescimento) e IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina) em ratos diabéticos experimentais. Para o estudo os ratos foram distribuídos em 4 grupos: controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT). O diabetes foi induzido por meio de Aloxana (35mg/kg). O programa de treinamento físico consistiu em natação por 60 minutos diários, 5 dias/semana, durante 6 semanas consecutivas. Ao final do período experimental, os ratos foram sacrificados e o sangue foi utilizado para dosagem de glicose, insulina, GH e IGF-1. As tíbias foram retiradas e radiografadas para avaliação da área total. Os resultados obtidos foram avaliados pela análise de variância (ANOVA) com aplicação do teste de bonferroni, e o nível de significância estabelecido em 5%. O diabetes resultou em aumento da glicemia e redução da insulinemia, GH e área total das tíbias. Os resultados mostram que o treinamento físico não alterou significativamente os níveis de glicose, insulina e GH no grupo diabético. Contudo, promoveu aumento significativo dos níveis de IGF-1 nos grupos treinados. Concluímos que a atividade física promove importantes adaptações relacionadas ao crescimento em organismos diabéticos.

PALAVRAS-CHAVE: diabetes Mellitus, hormônio do crescimento, IGF-1, IGFBP-3 e atividade física

Abstract

GOMES, J.R.; CAETANO, F. H.; HERMINI, H. A.; ROGATTO, G. P.; LUCIANO, E. Effects of physical training on growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF-1) in diabetic rats. **R. bras. Ci. e Mov.** 2003; 11(3): 57-62.

The aim of the present study was to investigate the effects of physical training on serum GH (Growth hormone) and IGF-1 (Insulin-like growth factor) levels in diabetic rats. For the study, male [Wistar] rats were distributed into 4 groups, sedentary control (SC), trained control (TC), sedentary diabetic (SD), and trained diabetic group (TD). Experimental diabetes was induced by Aloxan (35mg/b.w.). The training program consisted in swimming 5 days/week, 1 h/day, during 6 weeks. At the end of the experimental period, the rats were sacrificed and their blood was collected for determining dosages of serum glucose, insulin, GH and IGF-1. The tibiae were collected for total area determination. The results were analyzed by ANOVA through the Bonferroni test and the significance level was set at 5%. Diabetes resulted in increase in glycaemia and decrease in insulinaemia, GH, and the tibial total area. The results indicated that physical training did not significantly altered serum glucose, insulin, and GH levels in the diabetic groups. However, it promoted significant increase in serum IGF-1 in both TC and TD groups. It was concluded that physical training promotes important adaptations related to growth in diabetic organisms.

KEYWORDS: diabetes Mellitus, growth Hormone, IGF-1, IGFBP-3, and physical activity

¹ Departamento de Educação Física da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Rio Claro - SP.

Recebido: 11/03/2003
Aceite: 07/05/2003

Introdução

O *Diabetes Mellitus* é uma desordem metabólica, caracterizada por extensas alterações bioquímicas decorrentes da deficiência absoluta ou relativa de insulina ou da ineficiência na ação periférica deste hormônio. A insulinopenia, característica do *Diabetes Mellitus*, promove uma série de alterações metabólicas que têm influência sobre alguns hormônios, entre os quais o hormônio do crescimento (GH), que tem sua síntese ou liberação descontrolados pela doença. Em ratos diabéticos tem sido reportado que além de alterações no metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios, ocorrem também prejuízos no desenvolvimento ósseo, bem como redução das concentrações séricas de GH (28, 34).

A principal ação do GH sobre o crescimento é considerada indireta, uma vez que o hormônio do crescimento age diretamente sobre as células do fígado, ligando-se ao seu receptor e induzindo uma série de eventos que acabam resultando, por exemplo, na produção do fator de crescimento semelhante à insulina IGF-1 (ou somatomedina C) (37). Os IGFs são fatores de promoção do crescimento com estrutura molecular homóloga à da insulina, encontrados na forma de IGF-1 e IGF-2. Estes fatores são sintetizados pelo fígado e pela maioria das células orgânicas (38), em resposta à ativação promovida pelo hormônio de crescimento (GH) ou de forma GH-independente (4, 13). Os IGFs podem influenciar o crescimento, diferenciação e metabolismo celulares e encontram-se ligados a proteínas carreadoras denominadas IGFBPs (IGFBPs 1,2,3,4,5 e 6). A IGFBP mais abundante no soro do homem e do rato é a IGFBP-3 (25, 3).

Por ser um polipeptídeo que pode atuar de forma endócrina, parácrina e autócrina, influenciando a proliferação celular em diversos tecidos, o IGF-1 tem sido muito estudado juntamente com o GH, no tratamento de várias doenças crônicas como Osteoporose e *Diabetes Mellitus* (12). Sabe-se que a administração de IGF-1 associado à IGFBP-3 (2mg/kg/dia) durante duas semanas em pacientes com diabetes tipo I, consegue diminuir os requerimentos de insulina em 49%, bem como os níveis médios de glicose em 28%, confirmando a importância do IGF-1 e da IGFBP-3 no controle glicêmico (11). Contudo, os mecanismos fisiológicos pelos quais o IGF-1 interfere no metabolismo dos carboidratos não foram ainda totalmente esclarecidos.

O treinamento físico em contrapartida, além de ser reconhecido como importante para manutenção da saúde (20), também atua sobre o crescimento, uma vez que o GH, bem como outros hormônios contra-regulatórios, tendem a elevar seus níveis quando as necessidades metabólicas aumentam em situações específicas como no exercício físico (19). Atletas submetidos ao exercício agudo em bicicleta ergométrica por cerca de 21 minutos apresentaram diminuição significativa de insulina, aumento significativo do GH plasmático, IGF-1, IGFBP-3 e IGFBP-1 (30). A relação entre o volume de treinamento e os níveis de IGF-1 foi estudada após 13 semanas de treinamento, mostrando aumento significativo dos níveis de IGF-1, tanto no grupo que realizou um protocolo com maior volume de treinamento, como no grupo que realizou um protocolo com menor volume de treinamento (7). Quanto ao desenvolvimento corporal em ratos, um trabalho realizado por Souza & Luciano

(34), demonstrou que o treinamento físico de natação não alterou significativamente os baixos níveis de GH em ratos diabéticos, contudo conseguiu melhorar o desenvolvimento ósseo nesses animais. Porém, as relações entre treinamento físico moderado, GH e IGF-1, não são ainda bem conhecidas, sobretudo em organismos diabéticos.

Objetivo

O principal objetivo deste trabalho foi estudar os efeitos do treinamento físico moderado sobre os níveis séricos do hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), em ratos diabéticos experimentais.

Materiais e métodos

Para o presente estudo foram utilizados ratos machos adultos Wistar, com aproximadamente 70 dias de idade no início do experimento, mantidos em gaiolas coletivas (cinco animais por gaiola), à temperatura ambiente de 25° C e fotoperíodo de 12 horas de claro e 12 horas de escuro, alimentados com ração balanceada padrão Purina e água *ad libitum*. Os ratos foram distribuídos aleatoriamente nos seguintes grupos: controle sedentário (CS) – ratos normais que não realizaram exercício físico; controle treinado (CT) – ratos normais que realizaram um protocolo de exercícios físicos; diabéticos sedentários (DS) – ratos diabéticos aloxânicos que não realizaram exercícios físicos e diabéticos treinados (DT) – ratos diabéticos aloxânicos que realizaram o mesmo protocolo de exercícios físicos do grupo (CT). Para indução do diabetes experimental, os ratos foram anestesiados moderadamente, e em seguida receberam dose única de Aloxana monoidratada Sigma (35mg/kg de peso corporal, via endovenosa), dissolvida em tampão citrato 0,01M, pH 4,5, injetada na veia dorsal do pênis. Os animais controle receberam volume equivalente de solução salina. Cinco dias após a administração da droga, foi realizado um teste de glicemia para comprovação do estado diabético dos animais, sendo considerados diabéticos apenas aqueles ratos que apresentaram glicemia igual ou superior a 250 mg%.

O protocolo de exercícios consistiu de natação por 60 minutos diários, 5 dias por semana, durante 6 semanas consecutivas. Os animais passaram por um período de adaptação de 5 dias, que consistiu de 1 dia de adaptação ao meio aquático (15 minutos sem carga). No segundo dia, 30 minutos de natação sem carga, no terceiro dia 60 minutos sem carga, no quarto dia 30 minutos com cargas equivalentes a 2,5% do peso corporal acopladas ao tórax e no quinto dia de adaptação 45 minutos e carga de 2,5%. Do sexto dia até o final do experimento, os animais nadaram 1 hora por dia com carga equivalente a 2,5% do peso corporal acopladas ao tórax. Semanalmente, as cargas foram readaptadas de acordo com o peso atual dos animais.

A temperatura da água foi controlada por meio de um aquecedor elétrico e mantida em 31° C $\pm$ 1° C. Ao final do período experimental, os ratos de cada grupo foram mantidos em repouso por 48 horas em relação à última sessão de exercício, sem jejum prévio. O sacrifício deu-se por decapitação em guilhotina, e foram feitas coletas de sangue para avaliação de diversos parâmetros. O sangue coletado

foi centrifugado a 3000 rpm por 10 minutos e nas amostras de soro foram realizadas as seguintes análises:

- **Glicose sérica:** a glicose foi determinada pelo método enzimático colorimétrico da glicose oxidase-peroxidase (21).
- **Insulina sérica:** foi determinada pelo método de radioimunoensaio (RIA) - *Kit Coat-A-Count da Diagnostic Products Corporation* (DPC) de fase sólida.
- **GH sérico:** foi determinado pelo método de radioimunoensaio (RIA) - *Kit Coat-A-Count da Diagnostic Products Corporation* (DPC) de duplo anticorpo.
- **IGF-1 sérico:** método de Radioimunoensaio (RIA) *coated-Tube-Irma Kit diagnostic use DSL-5600* (*Diagnostic Systems Laboratories*).

As tíbias foram retiradas e radiografadas. As radiografias foram avaliadas em mesa digitalizadora acoplada a um computador com programa adequado (AUTO CAD) para determinação de área total das mesmas.

Os resultados foram avaliados estatisticamente, por meio da análise de variância (ANOVA) com aplicação do teste de Bonferroni, com nível de significância estabelecido em 5%.

Resultados

Pode-se observar na Tabela 1, a evolução de peso corporal dos animais dos grupos CS, CT, DS e DT. Observa-se que o grupo controle apresentou maior ganho de peso corporal ao longo do experimento. Entre o grupo diabético, o maior ganho de peso ocorreu no grupo DT. A Tabela 2 apresenta a glicemia dos grupos CS, CT, DS e DT. Nota-se que o grupo diabético apresentou aumento significativo da glicose circulante ($p<0,05$), em comparação com o grupo controle. No grupo controle não foram observadas diferenças significativas. Quanto à insulina, a Tabela 2 mostra que o grupo diabético apresentou menores concentrações desse hormônio em comparação com o grupo controle ($p<0,05$), confirmando a instalação do quadro da doença. No grupo controle não foram encontradas diferenças significativas.

A Tabela 3 apresenta os valores séricos do hormônio do crescimento (GH) dos animais estudados CS, CT, DS e DT. Verifica-se que o grupo diabético apresentou concentrações significativamente menores de GH, quando comparados com o grupo controle. Não houve influência do treinamento para o referido hormônio. Quanto ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), observa-se na Tabela 4, que esse polipeptídeo apresentou aumento significativo nos grupos treinado (CT e DT), quando comparado com o grupo diabético sedentário. Nota-se também, que o grupo diabético treinado apresentou também concentrações aumentadas de

IGF-1, em comparação ao grupo controle sedentário ($p<0,05$). A Tabela 5 apresenta a área total das tíbias dos animais dos grupos estudados (CS, CT, DS e DT). Observou-se redução significativa na área total das tíbias do grupo diabético sedentário (DS) em comparação com o grupo controle (CS e CT), e que o grupo diabético treinado apresentou redução significativa desse parâmetro, apenas quando comparado ao grupo controle treinado (CT).

TABELA 2 - GLICEMIA (MG%) E INSULINEMIA (MU/ML) DOS RATOS DOS GRUPOS CONTROLE SEDENTÁRIO (CS), CONTROLE TREINADO (CT), DIABÉTICO SEDENTÁRIO (DS) E DIABÉTICO TREINADO (DT) APÓS 6 SEMANAS DE EXPERIMENTO. VALORES EXPRESSOS COMO MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO

Parâmetros	Grupos	Média	Desv/Pad
Glicose mg%	CS (n-14)	117	13
	CT (n-14)	121	15
	DS (n-14)	439 ^{a,b}	99
	DT (n-14)	413 ^{a,b}	91
Insulina mU/ml	CS (n-14)	15	2
	CT (n-14)	16	2
	DS (n-14)	12 ^{a,b}	2
	DT (n-14)	12 ^{a,b}	2

$p<0,05$: a. diferente de CS; b. diferente de CT; c. diferente de DS; d. diferente de DT.

TABELA 3 - HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH) SÉRICO (NG/ML) DOS RATOS DOS GRUPOS CONTROLE SEDENTÁRIO (CS), CONTROLE TREINADO (CT), DIABÉTICO SEDENTÁRIO (DS) E DIABÉTICO TREINADO (DT). VALORES EXPRESSOS COMO MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO

Parâmetro	Grupos	Média	Desv/pad
GH (ng/ml)	CS (n-10)	3,21	d 0,43
	CT (n-10)	3,27	0,36
	DS (n-10)	2,7 ^{a,b}	0,26
	DT (n-10)	2,7 ^{a,b}	0,28

$p<0,05$: a. diferente de CS; b. diferente de CT; c. diferente de DS; d. diferente de DT.

TABELA 4 - IGF-1 (NG/ML) SÉRICO DOS RATOS DOS GRUPOS CONTROLE SEDENTÁRIO (CS), CONTROLE TREINADO (CT), DIABÉTICO SEDENTÁRIO (DS) E DIABÉTICO TREINADO (DT). VALORES EXPRESSOS COMO MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO

Parâmetro	Grupos	Média	Desv/pad
IGF-1 (ng/ml)	CS (n-10)	82	15,1
	CT (n-10)	103	12,8
	DS (n-10)	77 ^b	15,6
	DT (n-10)	112 ^{a,c}	29,1

$p<0,05$: a. diferente de CS; b. diferente de CT; c. diferente de DS; d. diferente de DT.

TABELA 1 - EVOLUÇÃO DE PESO CORPORAL (G) DOS RATOS DOS GRUPOS CONTROLE SEDENTÁRIO (CS), CONTROLE TREINADO (CT), DIABÉTICO SEDENTÁRIO (DS) E DIABÉTICO TREINADO (DT) DURANTE 6 SEMANAS DE EXPERIMENTO. VALORES EXPRESSOS COMO MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO

Parâmetros	Grupos	1º semana	2º semana	3º semana	4º semana	5º semana	6º semana
Peso Corporal (g)	CS (n-10)	298±30	322±41	324±53	351±29	364±69	379±55
	CT (n-10)	290±32	305±55	316±55	316±33	337±55	352±43
	DS (n-10)	256±38	264±47	274±47	280±61 ^a	275±65 ^a	277±49 ^{a,b}
	DT (n-10)	250±39	290±32	301±56	309±54	316±58	327±54

$p<0,05$: a. diferente de CS; b. diferente de CT; c. diferente de DS; d. diferente de DT.

TABELA 5 - ÁREA TOTAL DAS TÍBIAS (CM²) DOS RATOS DOS GRUPOS CONTROLE SEDENTÁRIO (CS), CONTROLE TREINADO (CT), DIABÉTICO SEDENTÁRIO (DS) E DIABÉTICO TREINADO (DT). VALORES EXPRESSOS COMO MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO

Parâmetro	Grupos	Média	Desv/pad
Área total Tíbias (cm ²)	CS (n-10)	1,56	0,22
	CT (n-10)	1,63	0,15
	DS (n-10)	1,32 ^{a,b}	0,1
	DT (n-10)	1,39 ^b	0,06

p < 0,05: a. diferente de CS; b. diferente de CT; c. diferente de DS; d. diferente de DT

Discussão

O diabetes é uma doença crônica que interfere no crescimento somático por atuar negativamente no eixo GH/IGF-1. O treinamento físico em contrapartida, age positivamente sobre o referido eixo de crescimento. No presente trabalho, estudamos alguns aspectos relacionados ao desenvolvimento corporal em ratos diabéticos experimentais. Os resultados obtidos para o grupo diabético sedentário estão de acordo com o esperado clinicamente no quadro de *Diabetes Mellitus*, ou seja, menor ganho de peso corporal, hipoinsulinemia e hiperglicemia. Este fato está relacionado com a destruição das células beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas pela aloxana (1). O treinamento físico no presente estudo, melhorou o ganho de peso corporal dos animais diabéticos. Além disso, apesar de não ter reduzido significativamente os níveis de glicose nos diabéticos em repouso, o protocolo de treinamento pode ter aumentado a captação periférica de glicose durante cada sessão de exercício. Sabe-se que a sessão aguda de exercício, promove translocação dos transportadores de glicose (GLUT-4), aumentando, conseqüentemente, a captação dessa hexose (15). O exercício físico ainda pode promover tanto o transporte de glicose estimulado pela insulina, quanto pelo fator de crescimento (IGF-1), sem que haja necessariamente aumento no número destes transportadores (23).

Com relação ao hormônio do crescimento (GH), vários autores têm encontrado redução desse hormônio em animais diabéticos. Luciano & Mello (28) encontraram níveis reduzidos de GH em ratos diabéticos induzidos por aloxana. Em nosso trabalho, o GH sérico também foi reduzido significativamente nos grupos diabéticos, confirmando os resultados obtidos por estes pesquisadores. As hipóteses para essa redução incluem os altos níveis de somatostatina encontrados em ratos diabéticos (35); o prejuízo na síntese de GH relacionado com os hormônios tireoideanos (31); hiperglicemia (17); ou ainda a alça inibitória do IGF-1 sobre a síntese de GH (6, 2). Além desses fatores, sabe-se que os ácidos graxos livres (AGLs), leptina e neuropeptídeo Y, podem também influenciar nos níveis de GH (24). A ação direta dos AGLs sobre a hipófise inibe a liberação de GH, pelo mecanismo de *feedback*, uma vez que o GH estimula a mobilização de AGLs. A leptina estimula a liberação de GH, uma vez que regula a atividade do GHRH e da somatostatina, suprimindo ainda a expressão do neuropeptídeo Y, que é um inibidor da secreção de GH (33, 10, 26, 32, 9, 36).

O treinamento físico também desempenha papel fundamental sobre o controle metabólico e hormonal, tanto em indivíduos saudáveis como em diabéticos. Sabe-se que os níveis GH são influenciados pelo treinamento, com

tendência à elevação em exercícios que estejam acima do limiar de lactato (19). Contudo, no presente trabalho, o treinamento físico não aumentou significativamente os níveis desse hormônio nos grupos treinados. Estudos têm demonstrado que a secreção de hormônios anabólicos parece estar melhor relacionada com exercícios de curta duração e alta intensidade (27, 30).

Quanto ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), observamos que ocorreu aumento dos seus níveis nos grupos treinados. Heo e colaboradores (22) também observaram aumento significativo nos níveis de IGF-1 após 8 semanas de treinamento físico. O IGF-1 é um polipeptídeo produzido principalmente pelo fígado e essa produção é dependente do GH (37). Vários autores têm demonstrado recentemente, que o IGF-1 pode ser produzido também por outros tecidos e que o exercício físico pode estimular a produção local desse polipeptídeo (ação parácrina e autócrina) independentemente dos níveis circulantes de GH (7). Assim, o aumento dos níveis de IGF-1 nos grupos treinados em nosso trabalho, pode estar relacionado com a produção muscular desse polipeptídeo, uma vez que os níveis de GH não foram aumentados significativamente nos grupos treinados.

O músculo esquelético parece ser a principal fonte de IGF-1 circulante, particularmente durante o exercício físico, seja de forma endócrina, parácrina ou autócrina (29). Yang e colaboradores (39) também destacaram o papel autócrino e parácrino do IGF-1, relacionando a importante ligação entre a atividade mecânica e o efeito celular local. Durante o exercício, não apenas as concentrações plasmáticas de IGF-1 são alteradas, mas também as concentrações musculares, as quais influenciam o "turnover" protéico e a captação de glicose no músculo.

Além disso, as concentrações plasmáticas de IGF-1 não são proporcionais às musculares. O músculo pode apresentar maior concentração do fator de crescimento mesmo com a queda ou inalteração das concentrações plasmáticas do IGF-1 (18). Tem sido proposto que o IGF-1 derivado de outros tecidos pode ser suficiente para o crescimento e desenvolvimento pós-natal (8). Cortizo e colaboradores (14) demonstraram que não apenas o IGF-1, mas também a IGFBP-3 é afetada pelo desarranjo metabólico do *Diabetes Mellitus*. As IGFBP-3 são proteínas transportadoras que juntamente com as demais IGFBPs, regulam a concentração e a eficácia biológica do IGF-1 (12). Os IGFs circulantes são ligados com alta afinidade às proteínas IGFBPs, que transportam os IGFs para os tecidos alvo e prolongam a meia vida desses polipeptídeos, por protêge-los da degradação proteolítica (5).

Em nossos estudos, avaliamos ainda a área total das tíbias como indicador de crescimento corporal, observando que os grupos diabéticos apresentaram a área total das tíbias significativamente menor que do grupo controle, confirmando o prejuízo do diabetes sobre o crescimento e desenvolvimento corporais. Contudo, o grupo diabético treinado apresentou redução significativa desse parâmetro apenas com relação ao grupo controle treinado, mostrando valores intermediários entre os grupos diabético sedentário e controle sedentário. Um estudo realizado por Davicco e colaboradores (16) mostrou que o treinamento físico de 90 dias, contribuiu para manutenção da densidade mineral óssea em ratos Wistar. No presente estudo, apesar do

aumento dos níveis de IGF-1 no grupo treinado, o protocolo de treinamento físico não aumentou significativamente a área total das tíbias no grupo diabético, porém aproximou-a do grupo controle sedentário.

Souza & Luciano (34) demonstraram que o treinamento físico de natação não alterou significativamente os níveis de GH em ratos diabéticos, mas conseguiu melhorar o desenvolvimento ósseo nesses animais. Em nosso trabalho, os níveis séricos de GH também não foram aumentados significativamente pelo treinamento, porém o protocolo de exercício utilizado aumentou os níveis de IGF-1. Nossos resultados mostram que não apenas o GH, mas também o IGF-1 desempenha importante papel no desenvolvimento corporal.

Assim, nosso trabalho aponta para alguns aspectos relevantes: o diabetes prejudicou a síntese ou liberação de GH pela hipófise e a ação do exercício físico resultou no aumento dos níveis de IGF-1 nos grupos treinados. O aumento significativo do IGF-1 parece representar um dos fatores determinantes para o aumento da área total das tíbias do grupo diabético treinado. Dessa forma, o protocolo de treinamento utilizado no nosso trabalho, recuperou os níveis de IGF-1 refletindo-se sobre a área total das tíbias desses animais. Nossos resultados confirmam que a produção de IGF-1 não é necessariamente dependente dos níveis séricos de GH ou insulina e que a atividade física moderada é importante para organismos diabéticos, melhorando alguns aspectos endócrinos.

Conclusões

O diabetes reduziu significativamente o peso corporal, os níveis séricos de GH, e a área total das tíbias dos animais. O protocolo de treinamento físico utilizado não recuperou as concentrações séricas de glicose insulina e GH, porém promoveu maior ganho de peso corporal nos animais diabéticos e aumentou os níveis séricos de IGF-1. O exercício melhorou ainda os valores de área total tibial nos animais diabéticos. Portanto, a atividade física promove importantes adaptações relacionadas ao crescimento em organismos diabéticos.

Referências Bibliográficas

1. ABRASS, C. K. Diabetic Proteinuria. **American Journal Nephrology**, Washington. 1984; 4:337-46.
2. ADAMS, G.R., McCUE, A. S. Localized infusion of IGF-1 results in skeletal muscle hypertrophy in rats. **Journal of Applied Physiology**. 1998; 84:1716-1722.
3. ALBISTON, A.L.; HERINGTON, A.C. Tissue distribution and regulation of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 messenger ribonucleic acid (mRNA) in the rat: comparison with IGF-I mRNA expression. **Endocrinology**. 1992; 130:497-502.
4. BANG, P. *et al.* Exercise-induced changes in insulin-like growth factors and their low molecular weight binding protein in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency. **European Journal of Clinical Investigation**. 1990; 20:285-292.
5. BAXTER, R. C.; MARTIN, J. L.; BENIAC, V. A. High molecular weight insulin-like growth factor binding protein complex . Purification and properties of the acid-labile subunit from human serum. **Journal of Biology and Chemistry**. 1989; 264:11843-48.
6. BERELOWITZ, M. *et al.* Somatomedin C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and pituitary. **Science**. Washington, 1981; 212:1279-81.
7. BORST, S.E. *et al.* Effects of resistance training on insulin-like growth factor-I and IGF-1 binding proteins. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. 2001; 33:648-653.
8. BUTLER, A. A.; Le ROITH . Control of Growth by the somatropic Axis: Growth Hormone and the Insulin-Like Growth Factors Have Related and Independent Roles. **Annu. Rev. Physiol**. 2001; 63:141-64.
9. CARRO, E. *et al.* Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin. **Endocrinology**. 1997; 138: 2203-06.
10. CHAN, Y. Y.; STEINER, R. A.; CLIFTON, D.K. Regulation of hypothalamic neuropeptide-Y neurons by growth hormone in the rat. **Endocrinology**. 1996; 137:1319-25.
11. CLEMMONS, D. R. *et al.* The combination of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor – binding protein-3 reduces insulin requirements in insulin –dependent type 1 diabetes: evidences for in vivo biological activity. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. 1996; 85:1518-1524.
12. CLIFFORD, J. R.; POLLAK, M. Circulating IGF-1: New perspectives for a new century. **Trends in Endocrinology and Metabolism**. 1999; 10:136-41.
13. COOPER, D. L. Evidence for and mechanisms of exercise modulation of growth: an overview. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. 1994; 26:733-40.
14. CORTIZO, A. M. *et al.* Relationship between non-enzymatic glycosylation and changes in serum insulin-like growth factor –1 (IGF-1) and IGF-1 binding protein-3 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. **Acta Diabetologica**. La Plata, 1998; 35: 85-90.
15. CORTRIGHT, R. N.; DOHM, G. L. Mechanisms by which insulin and contraction stimulate glucose transport. **Canadian Journal Applied Physiology**. 1997; 22:519-30.
16. DAVICCO, M. *et al.* Endurance training and bone metabolism in middle-aged rats. **Mechanisms of Ageing and Development**. 1999; 190:83-96.
17. DAVIES, R.R.; TURNER, S.; JOHNSTON, D.G. Oral glucose inhibits growth hormone secretion induced by human pancreatic growth hormone releasing factor 1-44 in normal man. **Clinical Endocrinology**. 1999; 21:447-81.
18. ELIAKIM, A. *et al.* Increase in muscle IGF-1 protein but not IGF-1 mRNA after 5 days of endurance training in young rats. **American Journal of Physiology**. 1997; 273: R1557-R1561.

19. FELSING, N. E.; BRASEL, J.; COOPER, D. M. Effect of low –and –high intensity exercise on circulating growth hormone in men. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. 1997; 75:157-162.
20. HELED, Y. *et al.* Physical exercise prevents the development of type 2 diabetes mellitus in Psammomys obesus. **American Journal of Endocrinology and Metabolism**. 2002; 282:E370-5.
21. HENRY, R. J.; CANNON, D. C.; WILKEMAN, J. **Clinical chemistry, principles and techniques**. 2.ed. New York; Harper and Harper Row Publishes, 1974.
22. HEO, Y.; KANG, C.; CHA, Y. Influence of exercise-training on insulin-like growth factor I and II in rats. **Nutrition Research**. 2001; 21(8).
23. HOKAMA, J. Y. *et al.* Voluntary exercise training enhances glucose transport in muscle stimulated by insulin-like growth factor I. **Journal of Applied Physiology**. 1997; 82:508-512.
24. HOWARD, A. D. *et al.* A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. **Science**. 1997; 273: 974-977.
25. JONES, J. I.; CLEMMONS, D. R. Insulin- Like Growth Factors and Their Binding Proteins: Biological Actions. **Endocrine Reviews**. 1995; 16:03-34.
26. KAMEGAI, J. *et al.* Growth hormone receptor gene is expressed in neuropeptide Y neurons in hypothalamic arcuate nucleus of rats. **Endocrinology**. 1996; 137:2109-12.
27. KRAEMER, W.J. *et al.* Responses of IGF-1 to endogenous increases in growth hormone after heavy-resistance exercise. **Journal of Applied Physiology**. 1995; 79:1310-1315.
28. LUCIANO, E., MELLO, M. A. Atividade física e metabolismo de proteínas em músculos de ratos diabéticos experimentais. **Revista Paulista de Educação Física**. 1998; 12:202-209.
29. McKOY, G. *et al.* Expression of insulin growth factor –1 splice variants and structural genes in rabbit skeletal muscle induced by stretch and stimulation. **The Journal of Physiology**. 1999; 516: 583-92.
30. NGUYEN, U.N. *et al.* Influence of exercise duration on serum insulin-like growth factor and its binding proteins in athletes. **European Journal Applied Physiology**. 1998; 78:533-37.
31. ORTIZ-CARO, J. *et al.* Diurnal variations of plasma growth hormone, thyrotropin, thyroxine, and triiodothyronine in streptozotocin-diabetic and food-restricted rats. **Endocrinology**. 1984; 115:2227-2232.
32. PARRA, A. *et al.* Body composition in hypopituitary dwarfs before and during human growth hormone therapy. **Metabolism**, 1997; 28:851-7.
33. POWRIE, J.; WEISSBERGER, A. Growth hormone replacement therapy for growth hormone –deficient adults. **Drugs**. 1995; 49:656-63.
34. SOUZA, M. Z.; LUCIANO, E. Metabolismo e crescimento de ratos diabéticos submetidos ao treinamento físico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**. 1996; 40: 73.
35. TANNENBAUM, G. S. Growth hormone secretory dynamics in streptozotocin diabetes: Evidence of a role endogenous circulating somatostatin. **Endocrinology**. 1981; 108:76-82.
36. TANNENBAUM, G. S.; GURD, W.; LAPOINTE, M. Leptin is a potent stimulator of spontaneous pulsatile growth hormone (GH) secretion and the GH response to GH-releasing hormone. **Endocrinology**. 1998; 139:3871-75.
37. VERGANI, G. *et al.* Visualising the expression of a human growth hormone (hGH) transgene in the liver: Intrahepatic regional and intracellular differences of expression are associated with morphological alterations and hepatocellular proliferation. **Tissue and Cell**. 1997; 29:611-16.
38. WERNER, R. *et al.* The insulin-like growth factor I receptor; Molecular biology, heterogeneity, and regulation in: Insulin-like growth factors: molecular and cellular aspects. **Boca Raton**. 1991; 17-47.
39. YANG, H. *et al.* Changes in muscle fibre type, muscle mass and IGF-1 gene expression in rabbit skeletal muscle subjected to stretch. **Journal of Anatomy**. 1997; 1:613-22.

Apoio Financeiro:
CAPES
FAPESP: 00/02488-0