

Metabolismo Glicídico em Ratos Submetidos a Desnervação do Músculo Esquelético e ao Exercício de Natação



Glycidic Metabolism in Rats Submitted to Denervation of Skeletal Muscle and Swimming Exercise

Wilton Marlindo Santana Nunes¹
Maria Alice Rostom de Mello¹

1. Departamento de Educação Física, Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista –Unesp, Rio Claro, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Wilton Marlindo Santana Nunes.
Rua Vinícius de Moraes, 227 apto 52.
Bairro, Pq. Casarão – 13171-817
– Sumaré, SP. Tel.: (19) 3903-3764.
E-mail: wmsnunes@terra.com.br

Submetido em 04/04/2005

Versão final recebida em 26/08/2008

Aceito em 28/08/2008

RESUMO

A desnervação do músculo esquelético implica alterações do metabolismo da glicose bem conhecidas, porém, pouco se sabe sobre a influência dessas alterações na sensibilidade periférica à insulina do animal como um todo. O presente estudo visou analisar o metabolismo da glicose no músculo sóleo de ratos submetidos à desnervação bem como a resposta dos animais à insulina exógena e ao exercício. Ratos Wistar de três a cinco meses foram submetidos à secção do nervo ciático da pata direita. Após 48 horas, metade iniciou programa de natação, uma hora/dia, cinco dias/semana. Como controle foram utilizados animais íntegros, submetidos ou não ao exercício. Decorridos 28 dias, para a avaliação da resposta à insulina, os ratos foram submetidos ao teste de tolerância à insulina. Os resultados foram analisados através da determinação da taxa de remoção da glicose sanguínea (Kitt). Em outro lote de animais, fatias do músculo sóleo desnervado e da pata contralateral íntegra foram incubadas na presença de glicose (5,5mM), contendo [³H]2-deoxiglicose (0,5μCi/mL) e [U¹⁴C] glicose (0,25μCi/mL) e insulina (100μU/mL), para análise de captação, oxidação da glicose e síntese de glicogênio. Ratos desnervados submetidos ao exercício apresentaram Kitt (%/min) superior (7,22 ± 0,49) aos dos sedentários (5,31 ± 0,22) e dos controles sedentários (4,53 ± 0,27). A captação da glicose (3,55 ± 0,21 μmol/g.h) pelo músculo desnervado foi inferior à do músculo contralateral no rato sedentários (5,12 ± 0,38 μmol/g.h). O exercício crônico elevou a captação e a oxidação da glicose no músculo desnervado (captação: 5,70 ± 0,41, oxidação: 20,54 ± 1,97) e contralateral (captação: 6,53 ± 0,37, oxidação: 20,39 ± 1,91). O mesmo aconteceu com o grupo controle exercitado. Esses resultados sugerem que alterações restritas do metabolismo glicídico muscular influenciaram a resposta à insulina do animal como um todo. Além disso, o exercício melhorou o aporte e a utilização da glicose no músculo desnervado.

Palavras-chave: treinamento, transporte de glicose, imobilização.

ABSTRACT

Denervation of the skeletal muscle involves well known alterations of the glucose metabolism; however, little is known about the influence of these alterations on the peripheral sensitivity to insulin of the animal as a whole. This study aimed to analyze the glucose metabolism in the soleus muscle of rats submitted to denervation as well as their response to exogenous insulin and to exercise. Wistar rats aged from 3 to 5 months were submitted to section of the sciatic nerve in the right paw. After 48 hours, half of them started a swimming program of 1 hour/day, 5 days/week. Intact animals, either submitted to exercise or not, were used as control. The rats were submitted to the insulin tolerance test after 28 days for evaluating the response to insulin. The results were analyzed by determination of the blood glucose removal rate (Kitt). In another batch of animals, slices of the denerved soleus muscle and the counterlateral intact paw were incubated in the presence of glucose (5.5mM), containing [³H]2-deoxyglucose (0.5μCi/mL) and [U¹⁴C] glucose (0.25μCi/mL) and insulin (100μU/mL), for analysis of glucose uptake, oxidation and glycogen synthesis. Denerved rats submitted to exercise presented KITT (%/min) higher (7.22 ± 0.49) than the sedentary animals (5.31 ± 0.22), and the sedentary control animals (4.53 ± 0.27). Glucose uptake (3.55 ± 0.21 μmol/g.h) by the denerved muscle was lower than those of the opposite muscle in the sedentary rats (5.12 ± 0.38 mmol/g.h). Chronic exercise raised glucose uptake and oxidation in the counterlateral muscle (uptake: 6.53 ± 0.37, oxidation: 20.39 ± 1.91) and in the denerved muscle (uptake: 5.70 ± 0.41, oxidation: 20.54 ± 1.97). The same situation occurred with the exercised control group. These results suggest that restricted alterations of the muscular glucose metabolism influenced the response to insulin of the animals as a whole. Furthermore, exercise improved the uptake and use of glucose in the denerved muscle.

Keywords: training, glucose transport, immobilization.

INTRODUÇÃO

A glicose é o principal substrato energético do organismo. Por esse motivo, tem-se estudado exaustivamente o seu metabolismo em processos fisiológicos e patológicos. A resistência periférica à insulina está relacionada à diminuição do seu efeito normal em estimular os processos biológicos e regulatórios ao nível celular. No caso da homeostasia da glicose, resistência à insulina geralmente refere-se à diminuição do seu efeito em estimular o transporte da glicose e seu metabolismo na musculatura

esquelética e no tecido adiposo, concomitante com aumento da produção de glicose pelo fígado⁽¹⁾. Essas características proporcionam conhecidamente a diminuição da sensibilidade periférica à insulina. A diminuição da captação da glicose pelos tecidos-alvo está associada a falhas tanto no mecanismo de acoplamento do hormônio ao seu receptor específico, quanto nos eventos pós-receptor⁽²⁾. A autofosforilação do receptor de insulina (IR), fosforilação em tirosina dos substratos do receptor da insulina (IRSs) pelo IR e subsequente ligação da fosfatidilinositol 3-cinase (PI3-K)

pelo IRSs são passos essenciais para a ação metabólica da insulina⁽³⁾.

O desuso crônico da musculatura esquelética, produzida por inatividade devida a condições de repouso, imobilização de membros e microgravidade, induz resistência local à insulina e a um estado catabólico que afeta a musculatura esquelética⁽⁴⁻⁷⁾. Estudos com animais, incluindo ratos, têm confirmado que a imobilização está associada à redução da captação da glicose induzida pela insulina^(8,9). Resistência à insulina é também o maior problema em portadores de certas patologias, que implicam inatividade e/ou imobilização. Sabe-se que a imobilização do tecido muscular por desnervação causa inúmeras alterações locais, onde a captação de glicose e a síntese do glicogênio são diminuídas, assim como a sensibilidade à insulina⁽¹⁰⁾. Ocorre redução da atividade das vias reguladoras do metabolismo da glicose e da expressão gênica dos transportadores de glicose⁽¹¹⁾, associada ao processo de atrofia^(12,13).

Exercício, em contraste com a imobilização, aumenta a sensibilidade à insulina em humanos e em ratos^(14,15).

Na musculatura esquelética, o transporte de glicose é mediado pela proteína transportadora de glicose GLUT-4. Atividade contrátil afeta consideravelmente o metabolismo da glicose e a resposta à insulina na musculatura esquelética. Durante a contração muscular, a captação de glicose é aumentada, proporcionando aumento do transporte da glicose para o interior do músculo, favorecendo a via glicolítica. Imediatamente após a atividade contrátil, a captação da glicose pelo músculo permanece elevada e é canalizada, primeiramente, para o reabastecimento dos estoques de glicogênio. Embora a insulina não seja solicitada para o aumento da captação de glicose depois da atividade contrátil, a dose necessária para a estimulação da captação da glicose pela musculatura esquelética é diminuída, sugerindo aumento na sensibilidade à insulina pelo tecido muscular esquelético⁽¹⁶⁾. A insulina aumenta o transporte de glicose pela translocação de moléculas GLUT-4 provenientes de depósitos intracelulares para a membrana plasmática⁽¹⁷⁾.

Na busca da compreensão dos processos que levam à resistência à insulina, vários modelos foram propostos nas últimas décadas, dentre estes, a desnervação do músculo esquelético. O exato mecanismo molecular de sinalização intracelular, que é mediado pelo receptor da insulina e que resulta em diversas respostas biológicas, foi apenas parcialmente elucidado nesse modelo de desnervação⁽¹⁸⁾.

Segundo Turinsky⁽¹⁹⁾, o efeito da desnervação no metabolismo muscular é influenciado pela população de fibras musculares e o fenômeno da desordem metabólica provocada pela desnervação inicia-se entre três a seis horas após a secção do nervo. A interrupção do nervo que supre os músculos esqueléticos resulta no desenvolvimento da resistência à insulina, mostrada primeiramente por Buse e Buse⁽²⁰⁾. Assim, a desnervação passou a ser um modelo tecido-específico de resistência à insulina, uma vez que os sinais da resistência ao hormônio ocorrem somente na musculatura desnervada, sendo o músculo da pata contralateral utilizado como controle⁽¹⁸⁾.

Vários estudos relacionados com atividade física demonstram que exercícios aeróbicos e de força regulares atenuam a intolerância à glicose e aumentam a sensibilidade à insulina em adultos sedentários e diabéticos não dependentes de insulina⁽²¹⁻²³⁾.

Por outro lado, poucos estudos abordam os efeitos das alterações musculares decorrentes da imobilização de longa duração por desnervação sobre a manutenção da homeostase glicêmica pelo organismo como um todo. Mais raros ainda são os estudos que avaliam os efeitos do treinamento físico sobre a musculatura desnervada e a homeostase glicêmica.

Considerando a falta de estudos sobre os efeitos da desnervação de longa duração sobre o metabolismo da glicose e a atividade física, o presente estudo visou analisar os efeitos locais e sistêmicos da imobilização por desnervação de longa duração do músculo esquelético no metabolismo glicídico de ratos, submetidos ou não à natação.

MÉTODO

Foram utilizados ratos albinos Wistar com idade de três a cinco meses fornecidos pelo Biotério da Universidade Estadual Paulista-UNESP, Botucatu, SP. Os animais tiveram livre acesso ao alimento e ração (*Purina* para

roedores) e à água *ad libitum*, sendo submetidos a um ciclo fotoperiódico claro/escuro de 12h à temperatura de 25°C. Para a desnervação, os ratos foram anestesiados com pentobarbital sódico, (*Thiopental*, Abbott, SP), na concentração de 50mg/kg de peso corporal e tricotomizados na porção posterior das coxas, por onde uma porção do nervo ciático, de aproximadamente 1cm, da pata direita foi seccionada e retirada, segundo o modelo de desnervação proposto por Coderre *et al.*, 1992. Após 28 dias da desnervação, nova incisão foi feita na porção posterior da coxa da pata desnervada, onde, por inspeção visual, certificou-se de que não houve reinervação da porção seccionada do nervo ciático. Os ratos foram divididos em quatro grupos – controle: animal intacto; desnervado 28 dias: analisado 28 dias após a desnervação; controle/natação: animal intacto submetido a 28 dias de treinamento físico; desnervado 28 dias/natação: analisado após 28 dias da desnervação e treinamento físico. O treinamento físico consistiu de natação 1 hora/dia, cinco dias/semana, em tanques coletivos contendo água a 30 ± 2°C, realizado no período da manhã (8:00–9:00h).

Numa primeira série de experimentos, o metabolismo da glicose no músculo sóleo isolado foi verificado após sacrifício dos animais por decapitação, em repouso; os treinados, após 48 horas da última sessão de treino. O músculo foi isolado com o mínimo de lesão possível e fatias longitudinais pesando em torno de 25–35mg foram primeiro incubadas por 30 min a 37°C em banho-maria de Dubinoff (Fanen, modelo 145) dentro de frasco de vidro de cintilação contendo 1,5mL de tampão Krebs-Ringer bicarbonato (NaCl a 0,6%; Hepes 6,64mM; KCl a 0,032% CaCl₂ 1,14mM; KH₂PO₄ a 0,015%; NaHCO₃ a 0,19%; MgSO₄ a 0,03%) equilibrado com a mistura de 95% O₂–5% CO₂, pH 7,4. Após esse período, a fatia muscular foi transferida para um novo frasco de cintilação de vidro (frasco externo) contendo 1,5mL de tampão Krebs-bicarbonato enriquecido com glicose 5,5mM, contendo [U¹⁴C] glicose, 0,25mCi/mL e [3H+] 2-deoxiglicose (2DG), 0,5μCi/mL e insulina (100μM/mL). Dentro do frasco externo, foi colocado outro frasco de vidro em formato de concha com uma haste central voltada para cima, (frasco interno) contendo 700μL de hiamina 10-x. O frasco interno foi fixado pela haste a uma membrana de borracha redonda através de uma pequena abertura nesta última. O frasco externo foi fechado por essa borracha e por uma tampa de plástico, de forma que o frasco interno ficou suspenso a cerca de 1cm do fundo do frasco externo. O sistema, contendo as fatias de músculo, foi incubado em banho-maria de Dubinoff por 60 min. Após esse período, as fatias musculares foram retiradas do contato com as soluções. A liberação do CO₂ foi estimulada pela injeção de 200μL de ácido tricloroacético (TCA) 25% no frasco externo e o CO₂ foi captado pela hiamina 10-x do frasco interno durante mais três horas de incubação a 37°C. O lactato produzido foi determinado pela mensuração da radioatividade do ¹⁴C do meio de incubação do frasco externo, depois da separação do substrato usando coluna de troca iônica Dowex-2. A incorporação da glicose em glicogênio (síntese de glicogênio) foi determinada pela mensuração da radioatividade do ¹⁴C no precipitado obtido durante o processo de extração do glicogênio muscular⁽²⁴⁾. A oxidação da glicose foi estimada pela mensuração da radiatividade do ¹⁴C no líquido contido no frasco interno. A captação da glicose (2DG) foi avaliada na fase alcalina obtida durante o processo de extração do glicogênio muscular, pela mensuração da radioatividade do ³H+. Toda a medição da radioatividade foi feita em contador *Packard Tricarb* 2100 utilizando-se *Triton X-100* com líquido de cintilação à base de tolueno. Em série separada de experimentos, usando ratos nas mesmas condições da série anterior, a resposta à insulina exógena foi avaliada através do teste de tolerância à insulina intravenosa (itív). Animais de todos os grupos receberam insulina (mista regular purificada), injetada na veia peniana na concentração de 1UI/mL na dose de 1UI/kg de peso corporal. Amostras de sangue (100μl) foram coletadas a partir da veia femoral em seringas de 1mL antes (tempo 0) e após 2:30, 5:00, 10:00, e 20:00 (min:s) da administração da insulina, para determinação da glicose sérica. A taxa de remoção de glicose (Kitt), durante o teste de tolerância à insulina, foi calculada de acordo com Lundbaek⁽²⁵⁾ utilizando-se o programa de computador *Origin®* 6.0. A análise estatística dos dados foi feita através da análise de variância seguida do teste de Tukey, onde apropriado. Em todos os casos foi fixado o nível crítico de 5% (p < 0,05).

RESULTADOS

Na primeira série de experimentos, observou-se aumento da captação de glicose pelo músculo sóleo tanto da pata desnervada quanto da pata contralateral do animal submetido a exercício de natação após 28 dias em relação ao animal controle (figura 1). O mesmo ocorreu com o animal controle submetido ao exercício de natação por 28 dias (figura 1). Em contrapartida, não houve diferença na captação da glicose pelo músculo sóleo tanto da pata desnervada quanto da pata contralateral entre o grupo desnervado sedentário e o grupo controle intacto mantido sedentário (figura 1).

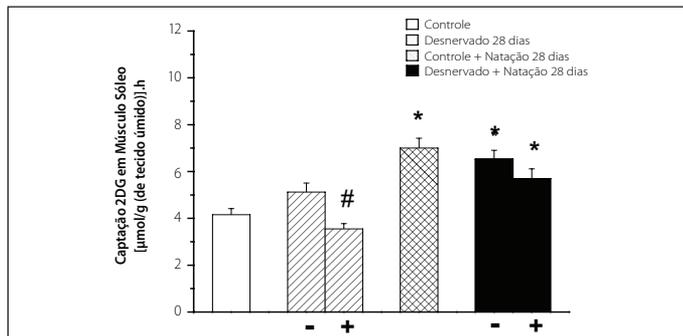


Figura 1. Captação de glicose pelo músculo sóleo (média ± erro padrão) dos ratos de todos os grupos. O sinal (+) refere-se à pata desnervada enquanto o sinal (-) corresponde à pata contralateral do mesmo rato. O controle refere-se ao animal intacto. (*) Diferença significativa, $P < 0,05$ em relação ao grupo controle. (#) Diferença significativa, $P < 0,05$ em relação à pata contralateral. $N =$ sete a 10 fatias musculares e oito a 10 animais por grupo.

Foram, ainda, analisadas a oxidação da glicose e a incorporação da glicose (síntese) em glicogênio pelo músculo sóleo isolado. Não houve diferença na oxidação da glicose, entre as patas desnervada e contralateral dos animais desnervados por 28 dias sedentários e o grupo de animais controle intacto sedentário (figura 2). Por outro lado, a oxidação da glicose aumentou significativamente tanto no grupo de animais controle quanto no grupo de animais desnervados submetidos a exercício de natação. Esse aumento ocorreu tanto na pata desnervada quanto na pata contralateral do mesmo animal (figura 2). Com relação à incorporação da glicose em glicogênio, houve aumento na pata desnervada dos animais após 28 dias de cirurgia, mas não na pata contralateral do mesmo animal em relação aos animais controle intacto. Por outro lado, houve diminuição da incorporação da glicose em glicogênio no músculo sóleo dos animais desnervados submetidos ao exercício de natação, tanto na pata desnervada quanto na pata contralateral e no sóleo de animais controle intacto submetidos a exercício de natação em relação aos animais controle sedentário intacto (figura 3).

Em uma segunda série de experimentos, foi avaliada a taxa de remoção da glicose sanguínea (Kitt) em ratos submetidos ao teste de tolerância à insulina endovenosa (ittiv). Os resultados obtidos acham-se na figura 4. Os valores de Kitt dos animais após 28 dias de desnervação submetidos ou não ao exercício de natação foram significativamente maiores do que os dos animais controle sedentário intacto e controle submetido ao exercício de natação (figura 4).

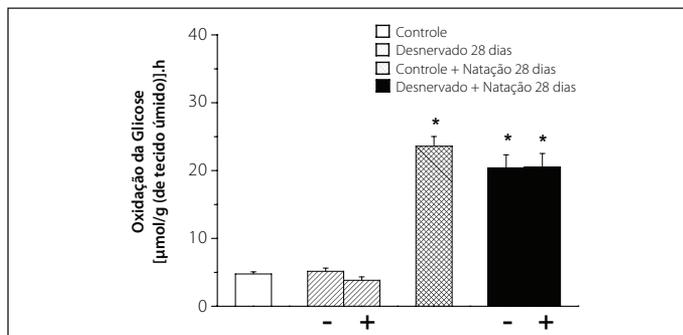


Figura 2. Oxidação da glicose pelo músculo sóleo (média ± erro padrão) dos ratos de todos os grupos. O sinal (+) refere-se à pata desnervada enquanto o sinal (-) corresponde à pata contralateral do mesmo rato. O controle refere-se ao animal intacto. (*) Diferença significativa, $P < 0,05$ em relação ao grupo controle. $N =$ oito a 10 fatias musculares e oito a 10 animais por grupo.

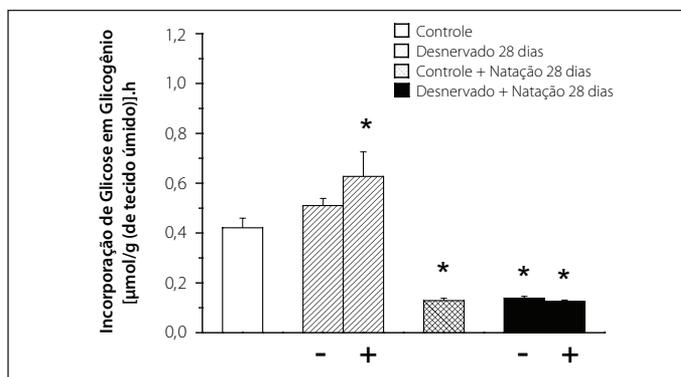


Figura 3. Incorporação da glicose em glicogênio pelo músculo sóleo (média ± erro padrão) dos ratos de todos os grupos. O sinal (+) refere-se à pata desnervada enquanto o sinal (-) corresponde à pata contralateral do mesmo rato. O controle refere-se ao animal intacto. (*) Diferença significativa, $P < 0,05$ em relação ao grupo controle. $N =$ 10 a 13 fatias musculares e oito a 10 animais por grupo.

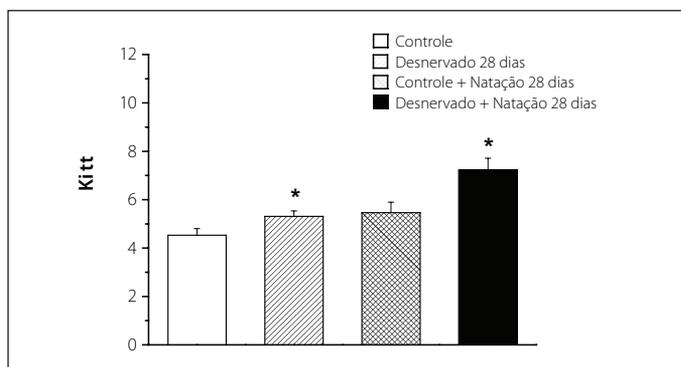


Figura 4. Taxa de remoção da glicose sanguínea (Kitt), durante o teste de tolerância à insulina (média ± erro padrão) em ratos de todos os grupos. Controle referente a todos os animais. (*) Diferença significativa, $P < 0,05$ em relação ao rato controle. $N =$ oito a 10 animais por grupo.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que a captação de glicose pela musculatura esquelética induzida pelo hormônio insulina foi aumentada nos grupos controle e desnervado submetidos a exercício de natação. O aumento da captação da glicose pela musculatura é evidenciado tanto na pata desnervada quanto na pata contralateral dos animais que foram submetidos a desnervação por um período de 28 dias. Todavia, tanto a captação de glicose pelo músculo sóleo dos animais do grupo desnervado após 28 dias mantidos sedentários, quanto a do músculo sóleo dos animais do grupo controle sedentário não mostraram diferenças significativas.

Estudos referentes à desnervação e sua implicação na captação da glicose pelo músculo esquelético demonstram que animais que tiveram o músculo sóleo desnervado apresentam diminuição na captação da glicose num período de até sete dias^(19,26,27). Segundo Aksnes *et al.*⁽²⁸⁾, na desnervação da musculatura esquelética de rato, a resistência à insulina é acompanhada pela diminuição do conteúdo de transportadores de glicose (Glut4). No entanto, Davis & Karl⁽¹⁶⁾ verificaram em seus experimentos que a captação da glicose no músculo sóleo aumentava após o sétimo dia de desnervação e continuava a aumentar ainda mais ao 10º dia após a desnervação. Esses achados mostram que, o músculo sóleo desnervado, de alguma maneira ainda a ser investigada, adapta-se ao estado desnervado, proporcionando recuperação na captação da glicose, igualando à situação dos animais controle. A contração e a insulina têm um efeito aditivo no transporte da glicose no músculo esquelético, sugerindo que os dois agem estimulando vias parcialmente independentes⁽²⁹⁾. O treinamento físico aumenta a expressão de Glut4 na musculatura esquelética e melhora a tolerância à glicose e a ação da insulina no organismo como um todo⁽³⁰⁾. Exercício tem múltiplos efeitos no metabolismo da glicose e na expressão gênica. No entanto, pouco se conhece sobre o mecanismo pelo qual a atividade física aumenta a responsividade à insulina e o transporte da glicose no músculo esquelético⁽³⁰⁾.

O exercício físico é um estímulo para a regulação de processos metabólicos e transcripcionais na musculatura esquelética, favorecendo tanto a captação de glicose como a síntese proteica, que são fundamentais para a homeostase muscular⁽³¹⁾. Neste trabalho pudemos observar que o aumento da captação de glicose foi evidente no músculo sóleo de animais controles submetidos à natação. Esse aumento foi também verificado no músculo sóleo da pata contralateral e desnervada dos animais que foram submetidos ao exercício de natação. Esses dados sugerem que os mecanismos de sinalização interna da musculatura esquelética que proporcionam a captação da glicose provavelmente são recuperados nos animais desnervados depois de um período de 28 dias, e que o exercício físico tem um papel fundamental na melhora da captação da glicose no músculo sóleo. Isso provavelmente é devido ao aumento da sensibilidade à insulina proporcionada pela atividade física.

A captação da glicose pelo músculo sóleo se faz através das isoformas dos transportadores sensíveis ou não à insulina, cuja função é transportar a glicose para o citosol. A regulação da captação da glicose na musculatura esquelética ocorre de varias maneiras, onde a insulina, a atividade metabólica do tecido e a atividade contrátil das fibras musculares são fundamentais. No músculo, a insulina promove a translocação de Glut4 para a membrana celular, elevando a captação de glicose que pode ser oxidada ou direcionada para a formação dos estoques de glicogênio⁽³²⁾. Por essa razão, neste estudo foram analisadas a oxidação da glicose e a incorporação da glicose em glicogênio dos animais dos diferentes grupos experimentais. A oxidação da glicose na musculatura esquelética foi aumentada nos animais submetidos ao exercício físico por natação, tanto na pata contralateral quanto na pata desnervada. Igual fenômeno foi observado nas patas dos animais controles treinados. Esses dados estão de acordo com a literatura que indica melhoria do condicionamento aeróbio com o exercício moderado⁽³³⁾. No entanto, não houve diferença na oxidação da glicose entre os animais controle e os animais desnervados após 28 dias mantidos sedentários. Por outro lado, a incorporação da glicose em glicogênio foi diminuída nos animais que foram submetidos à atividade física tanto no grupo controle quanto no grupo desnervado após 28 dias, em relação ao controle e ao grupo desnervado após 28 dias mantidos sedentários.

Esses resultados demonstram a priorização da via glicolítica no exercício em detrimento da síntese de glicogênio. Mudanças bioquímicas observadas na desnervação incluem variação na concentração e na atividade de enzimas envolvida na glicólise e na fosforilação. Alternativamente, o período de 48h decorrido entre a ultima sessão de treinamento

e o sacrifício dos animais pode ser insuficiente para a reposição do glicogênio muscular, conduzindo aos baixos valores observados nos ratos exercitados. Essas alterações precisam ser mais bem investigadas.

O aumento da concentração de cAMP, proteína quinase dependente de cAMP e da atividade da adenilciclase é verificado em músculo desnervado como também redução da atividade da glicogênio sintase e na glicogênio fosforilase^(34,35). Essas mudanças se iniciam após poucas horas de desnervação da musculatura esquelética e variam de acordo com o tipo de fibra muscular. No entanto, os resultados obtidos nos animais sedentários neste experimento com relação à oxidação e à incorporação da glicose em glicogênio demonstram que houve recuperação dos processos metabólicos que envolvem a glicose no desnervado crônico. Após essas constatações, partimos para análise do efeito da desnervação e do exercício sobre a taxa de remoção da glicose sanguínea (Kitt) nos animais desnervados e íntegros. A taxa de remoção da glicose após administração da insulina exógena foi significativamente aumentada nos ratos após 28 dias de desnervação submetidos ou não ao exercício de natação em relação aos controles íntegros. Esses dados demonstram que a resposta da glicose à insulina exógena é alterada em animais desnervados e que a sensibilidade à insulina é maior quando a musculatura após 28 de desnervação é submetida a exercício de natação. A ação do exercício sobre o transporte de glicose é mediada através de processo associado com a contração muscular. Estudos demonstraram que os efeitos da insulina e da contração muscular são aditivos, sugerindo que a insulina e o exercício atuam nos transportadores de glicose por diferentes mecanismos⁽³⁶⁾. Assim sendo, o movimento passivo das patas desnervadas em consequência da movimentação dos animais na água pode ter estimulado a contração do músculo e contribuído para o aumento da sensibilidade à insulina exógena nos animais treinados por natação.

Resumidamente, o conjunto dos nossos resultados indica que alterações restritas do metabolismo glicídico muscular influenciaram significativamente a resposta à insulina do animal como um todo. Além disso, o exercício melhorou o aporte e a utilização da glicose no músculo desnervado assim como influenciou a resposta à insulina pelo animal.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Clarice Y. Sibuya, José Roberto R. da Silva e Eduardo Custódio pelo apoio técnico. Apoio financeiro: Fapesp, CNPq e Capes.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Henriksen EJ, Saengsirisuwan V. Exercise training and antioxidants: relief from oxidative stress and insulin resistance. *Exerc Sport Sci Rev*. 2003;31(2):79-84.
- Saad MJ. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Braz J Med Biol Res*. 1994;27(4):941-57.
- White MF. The IRS-signaling system: a network of docking protein that mediate insulin action and cytokine action. *Recent Prog Horm Res*. 1998;53:119-38.
- Ferrando AA, Lane HW, Stuart CA, Davis-street J, Wolfe RR. Prolonged bed rest decreases skeletal muscle and whole body protein synthesis. *Am J Physiol*. 1996;270(4 Pt 1):E627-33.
- Shangraw RE, Stuart CA, Prince MJ, Peters EJ, Wolfe RR. Insulin responsiveness of protein metabolism in vivo following bed rest in humans. *Am J Physiol*. 1988;255(4 Pt 1):E548-58.
- Stein TP, Schuller MD, Boden G. Development of insulin resistance by astronauts during spaceflight. *Aviat Space Environ Med*. 1994;65(12):1091-6.
- Stuart CA, Shangraw RE, Prince MJ, Peters EJ, Wolfe RR. Bed-rest-induced insulin resistance occurs primarily in muscle. *Metabolism*. 1988;37(8):802-6.
- Booth FW. Effect of limb immobilization on skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 1982;52(5):1113-8.
- Ploug T, Ohkuwa T, Handberg A, Vissing J, Galbo H. Effect of immobilization on glucose transport and glucose transporter expression in rat skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1995;268(5 Pt 1):E980-6.
- Sowell MO, Dutton SL, Buse MG. Selective in vitro reversal of the insulin resistance of glucose transport in denervated rat skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1989;257(3 Pt 1):E148-25.
- Elmendorf JS, Damrau-Abney A, Smith TR, David TS, Turinsky J. Phosphatidylinositol 3-kinase and dynamics of insulin resistance in denervated slow and fast muscles in vivo. *Am J Physiol*. 1997;272(4 Pt 1):E661-70.
- Coderre L, Monfar MM, Chen KS, Heydrick SJ, Kurowski TG, Ruderman NB, et al. Alteration in the expression of GLUT 1 and GLUT 4 protein and messenger RNA levels in denervated rat muscle. *Endocrinology*. 1992;131(4):1821-5.
- Henriksen EJ, Rodnick KJ, Mondon CE, James DE, Holloszy JO. Effect of denervation or unweighting on GLUT-4 protein in rat soleus muscle. *J Appl Physiol*. 1991;70(5):2322-7.
- Hayashi T, Wojtaszewski JF, Goodyear LJ. Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1997;273(6 Pt 1):E1039-51.
- Kim Y, Inoue T, Nakajima R, Nakae K, Tamura T, Tokuyama K, et al. Effects of endurance training on gene expression of insulin signal transduction pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;210(3):766-73.
- Davis TA, Karl IE. Resistance of protein and glucose metabolism to insulin in denervated muscle. *Biochem J*. 1988;254(3):667-75.
- Gumà A, Zierath JR, Wallberg-Henriksson H, Klip A. Insulin induces translocation of GLUT-4 glucose transporters in human skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1995;268(4 Pt 1):E613-22.
- Bertelli DF, Ueno M, Amaral ME, Toyama MH, Carneiro EM, Marangoni S, et al. Reversal of denervation-induced insulin resistance by SHP2 protein synthesis blockade. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(4):E679-87.
- Turinsky J. Dynamics of insulin resistance in denervated slow and fast muscles in vivo. *Am J Physiol*. 1987;252(3 Pt 2):R531-7.
- Buse MG, Buse J. Glucose uptake and response to insulin of the isolated rat diaphragm: the effect of denervation. *Diabetes*. 1959;8(3):218-25.
- Houmard JA, Shinebarger MH, Dolan PL, Leggett-Frazier N, Bruner RK, McCammon MR, et al. Exercise training increases GLUT-4 protein concentration in previously sedentary middle-aged men. *Am J Physiol*. 1993;264(6 Pt 1):E896-901.
- Smutok MA, Reece C, Kokkinos PF, Farmer CM, Dawson PK, DeVane J, et al. Effects of exercise training modality on glucose tolerance in men with abnormal glucose regulation. *Int J Sports Med*. 1994;15(6):283-9.
- Cox JH, Cortright RN, Dohm GL, Houmard JA. Effect of aging on response to exercise training in humans: skeletal muscle GLUT-4 and insulin sensitivity. *J Appl Physiol*. 1999;86(6):2019-25.
- Sjorgreen B, Nordenskjold DT, Holmgren H, Wollerstrom J. Bertrag zur kenntnis des le berrhythmik. *Pfluger Arch Gesante Physiol Menschen Tiere*. 1938;240:247.
- Lundbaek K. Intravenous glucose tolerance as a tool in definition and diagnosis of diabetes mellitus. *Br Med J*. 1962;1(5291):1507-13.
- Hirose M, Kaneki M, Sugita H, Yasuhara S, Ibejunjo C, Martyn JA. Long-term denervation impairs insulin receptor substrate-1-mediated insulin signaling in skeletal muscle. *Metabolism*. 2001;50(2):216-22.
- Turinsky J, Damrau-Abney A. Akt 1 kinase and dynamics of insulin resistance in denervated muscles in vivo. *Am J Physiol*. 1998;275(5 Pt 2):R1425-30.
- Aksnes AK, Hjeltnes N, Wahlstrom EO, Katz A, Zierath JR, Wallberg-Henriksson H. Intact glucose transport in morphologically altered denervated skeletal muscle from quadriplegic patients. *Am J Physiol*. 1996;271(3 Pt 1):E593-600.
- Ihleemann J, Ploug T, Hellsten Y, Galbo H. Effect of tension on contraction-induced glucose transport in rat skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1999;277(2 Pt 1):E208-14.
- Chibalin AV, Yu M, Ryder JW, Song XM, Galuska D, Krook A, et al. Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal muscle: differential effects on insulin-receptor substrates 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(1):38-43.
- Sakamoto K, Goodyear LJ. Intracellular signaling in contracting skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2002;93(1):369-83.
- Klip A, Marette A. Acute and chronic signals controlling glucose transport in skeletal muscle. *J Cell Biochem*. 1992;48(1):51-60.
- Matzinger O, Schreiner P, Tappy L. Effects of fatty acids on exercise plus insulin-induced glucose utilization in trained and sedentary subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(1):E125-31.
- Frostick SP. The physiological and metabolic consequences of muscle denervation. *Int Angiol*. 1995;14(3):278-87.
- Wallis MG, Appleby GJ, Youd JM, Clark MG, Penschow JD. Reduced glycogen phosphorylase activity in denervated hindlimb muscles of rat is related to muscle atrophy and fibre type. *Life Sci*. 1999;64(4):221-8.
- Kirwan JP, del Aguila LF, Hernandez JM, Williamson DL, O'Gorman DJ, Lewis R, et al. Regular exercise enhances insulin activation of IRS-1-associated PI3-kinase in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2000;88(2):797-803.