

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
IB – UNESP - RIO CLARO

**TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E O EIXO DE CRESCIMENTO GH/IGF-1 EM
RATOS DIABÉTICOS EXPERIMENTAIS**

RICARDO JOSÉ GOMES

Tese apresentada ao Instituto de
Biociências da Universidade Estadual
Paulista UNESP campus de Rio
Claro como parte dos requisitos
necessários para a obtenção do
título de Doutor em Ciências da
Motricidade - Área de Biodinâmica
da Motricidade Humana

Rio Claro-SP
Março-2005

**TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO E O EIXO DE CRESCIMENTO GH/IGF-1 EM
RATOS DIABÉTICOS EXPERIMENTAIS**

RICARDO JOSÉ GOMES

ORIENTADORA: ELIETE LUCIANO

Tese apresentada ao Instituto de
Biotecnologia da Universidade Estadual
Paulista UNESP campus de Rio
Claro como parte dos requisitos
necessários para a obtenção do
título de Doutor em Ciências da
Motricidade - Área de Biodinâmica
da Motricidade Humana

Rio Claro-SP
Março-2005

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela força e direção que tenho recebido até aqui. Agradeço aos meus pais, (Virginia e Sidinei), a minha esposa Luciane, minha irmã Claudia e a todos os meus familiares. Agradeço à minha orientadora Eliete Luciano, aos professores Flávio Henrique Caetano, Gustavo Rogatto e Angelina Zanesco que são excelentes profissionais e grandes amigos. Agradeço também ao Professor Alcides Guimarães (UNOEST), ao Professor Fabio Bessa Lima (USP), à Professora Maria Alice Rostom de Mello (UNESP), ao Professor Gustavo Puggina Rogatto (UFMT), ao Professor Flávio Henrique Caetano (UNESP), à Professora Angelina Zanesco (UNESP) e à Professora Sílvia Crepaldi Alves que nos honraram participando das bancas de qualificação e de defesa. Sou grato também aos professores: José Roberto, Angelina, Lílian e Sebastião Gobbi, Cláudio Gobatto, Anaruma, Francisco, Cátia, Luís, Gisele, Mônica, Lorenzetto, Gnecco, Leila e Tati, (Educação Física), Regina, Dora, Bel e Ana Maria Costa Leonardo (Biologia).

Agradeço aos técnicos dos laboratórios de Educação Física e Biologia: Clarice, China, Beto, Mônica e Antônio. Aos meus amigos (sem ordem de importância): Gustavo Rogatto, Daniel Zancha, Fúlvia, Eliete Luciano, Flávio, Marcelo Ortiz, Wonder, Gustavo (Trovão), Runer, Newton Bevilácu, Bete, Camila, Fabrício, Fabiana, Zé Alexandre, Marcel, Rafael, Rodrigo (Serelepe), Roberta, Luciana de Lima, Paulo Barbosa (Paulão), Alf, Paulo Marques, Pr. Isaque, Zé Roberto, Clarice, Rosinildo, Fernanda, Camilão, Zara, Gaúcho, Érica, Talita, Tiago, Fábio, Alberto, BH, TG, Paulinha, Gasbarro, Míriam, Cassemiro, Afilton, Claudia, Pedro, Heleny, Michele, Eduardo, Sidinei, Virgínia, Grazielle, Neto, Herondina, Ademir, Tadeu, Valdir, Ana, Beto, Piccoli, e a todos os demais que possa ter esquecido.

“Se o Senhor não edificar a casa, em vão trabalham os que a edificam, se o Senhor não proteger a cidade, em vão vigia a sentinela; Inútil vos será levantar cedo, deitar-se tarde e comer o pão do trabalho extenuante” (Salmos 127: 1-2a).

APOIO FINANCEIRO:

CAPES

Resumo

Este trabalho teve por objetivo estudar a influencia do treinamento físico aeróbio sobre o eixo de crescimento GH/IGF-1 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 experimental foi induzido por meio de Aloxana (35mg/kg). O programa de treinamento físico consistiu em natação por 60 minutos diários, 5 dias por semana, com uma carga equivalente à 5% do peso corporal, durante 6 semanas consecutivas. Na 5ª semana de estudo, os ratos foram submetidos ao teste de tolerância à glicose (GTT), ao teste de tolerância à insulina (ITT) e a uma sessão de exercício agudo. Ao final do período experimental, os ratos foram sacrificados e o sangue foi utilizado para dosagem de glicose, insulina, proteínas, albumina, fosfatase alcalina, hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e proteína transportadora de IGF-1 (IGFBP-3). Amostras do tecido hepático foram utilizadas para avaliação de glicogênio, proteínas totais e DNA, enquanto amostras do músculo gastrocnêmio foram utilizadas para avaliação de glicogênio, proteínas totais, DNA e do peptídeo IGF-1. As tíbias foram retiradas para avaliação do peso, comprimento, densidade mineral e área total. Os resultados obtidos foram avaliados pela análise de variância (ANOVA) com aplicação do teste de Bonferroni, e o nível de significância foi estabelecido em 5%. Para a avaliação das correlações entre variáveis, foi realizada a análise de Spearman's rank order. O diabetes reduziu as concentrações séricas de GH, IGF-1, IGFBP-3, além de reduzir a área total das tíbias no grupo DS. O diabetes resultou também em aumento da glicemia e das concentrações séricas de fosfatase alcalina. Além disso, houve uma redução significativa da glicose sérica no grupo DT, quando comparado ao grupo DS. O treinamento aeróbio promoveu aumento nas concentrações séricas de IGF-1 nos grupos CT e DT, além de aumentar as reservas hepáticas de glicogênio, a concentração

muscular de IGF-1 e a área tibial no grupo DT quando comparado ao grupo DS. Além disso, o IGF-1 sérico foi positivamente correlacionado com a área tibial e com a taxa diária de crescimento. Desta forma, nós concluímos que a atividade física aeróbia promove importantes adaptações metabólicas e hormonais que são relacionadas com a homeostase glicêmica e com a ativação do eixo de crescimento GH/IGF-1 em ratos diabéticos.

Palavras-chave: *Diabetes Mellitus, Eixo de Crescimento, GH, IGF-1 e Treinamento Físico.*

SUMÁRIO

| | PÁGINAS |
|---|----------------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 01 |
| 2. OBJETIVOS | 03 |
| 3. REVISÃO DA LITERATURA | 04 |
| 3.1. O Diabetes..... | 04 |
| 3.2. O hormônio do crescimento (GH)..... | 05 |
| 3.3. O Eixo GH/IGF-1..... | 06 |
| 3.4. Regulação da ação do IGF-1..... | 08 |
| 3.5. Exercício Físico e o eixo GH/IGF-1..... | 09 |
| 3.6. Tecido ósseo e exercício..... | 11 |
| 3.7. Diabetes, Eixo GH/IGF-1 e exercício..... | 13 |
| 4. MATERIAIS E MÉTODOS..... | 16 |
| 4.1. Indução do diabetes e delineamento experimental..... | 16 |
| 4.2. Protocolo de treinamento..... | 17 |
| 4.3. Avaliações prévias ao sacrifício dos animais..... | 17 |
| 4.4. Avaliações após o sacrifício dos animais..... | 19 |
| 4.5. Análise estatística..... | 20 |
| 4.6. Resumo do protocolo experimental..... | 21 |
| 5. RESULTADOS | 22 |
| 6. DISCUSSÃO..... | 40 |

| | |
|--|----|
| 7. CONCLUSÕES..... | 53 |
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 54 |
| 9. ABSTRACT..... | 66 |
| ANEXO 1. Artigos submetidos à publicação | |

LISTA DE TABELAS

| | PÁGINAS |
|--|----------------|
| TABELA 1. Evolução de peso corporal | 22 |
| TABELA 2. Taxa diária de crescimento..... | 24 |
| TABELA 3. Ingestão Alimentar e Hídrica | 25 |
| TABELA 4. Glicose GTT e ITT (KITT)..... | 27 |
| TABELA 5. Lactato (Exercício Agudo) | 28 |
| TABELA 6. Glicemia, Fosfatase alcalina e Insulinemia | 29 |
| TABELA 7. Proteínas, Albumina e Hematócrito..... | 31 |
| TABELA 8. Gordura Epididimal e Lipídios Totais Séricos..... | 33 |
| TABELA 9. Glicogênio, Proteínas, DNA e Razão Proteína/DNA do músculo...34 | |
| TABELA10. Glicogênio, Proteínas, DNA e Razão Proteína/DNA do Fígado..... | 35 |
| TABELA 11. GH Sérico, IGF-1 Sérico, IGF-1 muscular e IGFBP-3 Sérica..... | 37 |
| TABELA 12. Peso, Comprimento, Área e Densidade Mineral da Tíbia..... | 38 |
| TABELA13. Correlação IGF-1 Sérico e GH, IGF-1 muscular, IGFBP-3, taxa diária de crescimento e área total das tíbias | 39 |
| TABELA14. Correlação IGF-1 muscular e GH, IGFBP-3, taxa diária de crescimento, área total das tíbias e KITT..... | 39 |

LISTA DE FIGURAS

| | PÁGINAS |
|--|----------------|
| FIGURA 1 Evolução de peso corporal | 23 |
| FIGURA 2. Taxa diária de crescimento..... | 24 |
| FIGURA 3A. Ingestão Alimentar | 25 |
| FIGURA 3B. Ingestão Hídrica | 25 |
| FIGURA 4. Glicose KITT (A) e GTT (B)..... | 27 |
| FIGURA 5. Lactato (Exercício Agudo) | 28 |
| FIGURA 6. Glicemia, Fosfatase alcalina e Insulinemia | 30 |
| FIGURA 7. Proteínas, Albumina e Hematócrito..... | 31 |
| FIGURA 8. Gordura Epididimal e Lipídios Totais Séricos..... | 33 |
| FIGURA 9. Glicogênio, Proteínas, DNA e Razão Proteína/DNA do músculo.. | 34 |
| FIGURA 10. Glicogênio, Proteínas, DNA e Razão Proteína/DNA do Fígado.... | 35 |
| FIGURA 11. GH Sérico, IGF-1 Sérico, IGF-1 muscular e IGFBP-3 Sérica..... | 37 |
| FIGURA 12. Peso, Comprimento, Área e Densidade Mineral da Tíbia..... | 38 |

Abstract

The purpose of this study was to investigate the influence of aerobic physical training on the GH/IGF-1 growth axis in experimental 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 (TD). Experimental diabetes was induced by Aloxan (35mg/b.w.) The training program consisted in swimming 5 days/week, 1 h/day, supporting a load of 5% b.w., during 6 weeks. At the 5th week the rats were submitted to glucose (GTT) and insulin (ITT) tolerance tests, and to an acute exercise test. At the end of the experimental period, the rats were sacrificed and the blood was collected for determinations of serum glucose, insulin, proteins, albumin, alkaline phosphatase, growth hormone (GH), insulin-like growth factor (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3). Samples of liver tissue were used to evaluate glycogen, protein and DNA contents and samples of muscle (gastrocnemius) were used to evaluate glycogen, protein, DNA and IGF-1 contents. The tibias were collected for weight length, mineral density and total area determination. The results were analyzed by ANOVA, and Bonferroni test and the significance level was set at 5%. To evaluate the relationship between variables, Spearman's rank order analysis was performed. Diabetes decreased serum GH, IGF-1, IGFBP-3 and total tibia area in SD group ($P < 0.05$). Diabetes also resulted in increase in glycaemia and serum alkaline phosphatase. Moreover, there was significant reduction in serum glucose in TD group when compared to SD. Aerobic training promoted increase in serum IGF-1 in both TC and TD groups and increased liver glycogen store, muscle IGF-1 content and tibia area in TD group when compared to sedentary SD ($P < 0.05$). Besides, serum IGF-1 was positively correlated with tibia area and with growth rate. Therefore, it was concluded that aerobic physical training induces important metabolic and

hormonal adaptations that are associated with an improvement in glucose homeostasis and with an increased activity of the GH/IGF-1 axis in diabetic rats.

Keywords: Diabetes Mellitus, Growth Axis, GH, IGF-1 and Physical Training.

1. INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* é uma doença crônico-degenerativa, caracterizada pela insuficiente produção de insulina, ou pela diminuição da sensibilidade dos tecidos periféricos a esse hormônio. Esta patologia está associada à hiperglicemia e a uma variedade de alterações metabólicas em diversos tecidos, incluindo o renal, cardiovascular, nervoso e ósseo. O diabetes interfere também sobre a secreção de alguns hormônios, dentre os quais, destaca-se o hormônio do crescimento (GH). Após a sua secreção pela hipófise anterior, o GH estimula a síntese hepática de um importante fator de crescimento, denominado fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). Este polipeptídeo secretado principalmente pelo fígado influencia o crescimento, diferenciação e o metabolismo de diversos tecidos. Desta forma, os distúrbios metabólicos do diabetes podem prejudicar o crescimento corporal, uma vez que esta patologia interfere negativamente sobre o eixo hormonal de crescimento denominado GH/IGF-1.

Por outro lado, a atividade física regular promove importantes adaptações endócrinas, metabólicas e ultraestruturais que são fundamentais para o controle metabólico da doença. Durante a realização de exercícios físicos, as concentrações de GH bem como de outros hormônios contra-regulatórios, tendem a ser elevadas. Além disso, estudos têm demonstrado que o exercício físico regular promove um efeito positivo sobre o crescimento

corporal. Contudo, pouco se conhece sobre a relação treinamento físico moderado e o eixo de crescimento GH/IGF-1, principalmente em organismos diabéticos.

Desta forma, esse trabalho buscou estudar os efeitos do treinamento físico sobre alguns parâmetros relacionados ao crescimento de ratos diabéticos experimentais.

2. OBJETIVOS

O objetivo geral deste trabalho foi investigar o efeito do treinamento físico aeróbio sobre o eixo de crescimento GH/IGF-1 em ratos diabéticos.

* Foram avaliadas as concentrações séricas de glicose, insulina, lipídeos totais, hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e de sua proteína transportadora (IGFBP-3).

* Avaliamos também os estoques de glicogênio, proteínas totais e DNA do músculo gastrocnêmio e do fígado, a área total da tibia, bem como as concentrações musculares do peptídeo IGF-1.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. O DIABETES

O *Diabetes Mellitus* é uma desordem metabólica que ocorre em consequência da deficiência absoluta ou relativa de insulina, ou da ineficaz ação periférica deste hormônio. A insulina desempenha importante papel no metabolismo dos carboidratos e sem esse hormônio, as células do organismo não conseguem captar a glicose disponível no sangue, prejudicando a formação das reservas de glicogênio. Além disso, os organismos diabéticos apresentam aumento da gliconeogênese hepática, gerando assim um excesso de glicose extracelular e diminuição de glicose intracelular, além da redução da entrada de aminoácidos nos músculos e aumento da lipólise. Assim, os organismos diabéticos podem apresentar hiperglicemia, poliúria, polidipsia, polifagia, glicosúria, infecções cutâneas e genitais, alterações visuais, distúrbios renais, neurológicas e cardiovasculares (BROTMAN & GIROD, 2002).

Segundo Martins (1997), o diabetes pode ser dividido em três classes: *Insiptidus*, onde não há aumento da glicose sérica, e sim uma deficiência do hormônio antidiurético (ADH), que resulta em aumento da eliminação de urina; *Gestacional* que abrange os casos de diabetes mellitus e intolerância a glicose detectados pela primeira vez durante a gravidez, podendo ou não persistir após o parto e *Mellitus*, onde ocorre hiperglicemia devido à deficiência ou ausência completa de insulina. O diabetes é basicamente é dividido em duas

classes; Diabetes Mellitus tipo 1 (Diabetes Mellitus Insulino-Dependente) e Diabetes Mellitus tipo 2 (Diabetes Mellitus não Insulino-Dependente). Da totalidade dos diabéticos, estima-se que 10 à 20 % sejam diabéticos tipo 1, enquanto a maior parte dos diabéticos (80 à 90%) sejam do tipo 2 (KUMAR et al., 1994). O *Diabetes Mellitus* pode estar relacionado à diversos fatores tais como hereditariedade, estresse, obesidade, vírus, idade, doença pancreática, hepática e sedentarismo. Admite-se que existam três fatores fundamentais para o controle do diabetes e que se associados adequadamente, podem reduzir as complicações decorrentes da doença: Dieta, medicamentos e atividade física regular (ERIKSSON et al., 1997; MATHIS, 2001; LIM et al., 2004).

3.2. O HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

O crescimento corporal em humanos e em animais está relacionado com aspectos genéticos, nutricionais e hormonais. Entre os aspectos hormonais, destaca-se o hormônio do crescimento (GH), que é secretado pela hipófise anterior. O GH desempenha importantes ações biológicas tais como, o estímulo ao crescimento somático, atuando também sobre o metabolismo das proteínas carboidratos e lipídios. O GH é uma molécula protéica de cadeia única com 191 aminoácidos que circula pelo menos em parte, ligada a proteínas transportadoras denominadas GHbPs (GH binding proteins), que podem modular a atividade biológica do hormônio (POMBO et al., 2001).

A secreção do GH pela hipófise anterior é controlada pelo hipotálamo, que secreta o hormônio de liberação do GH (GHRH). Esse hormônio é carreado do hipotálamo para hipófise, estimulando a secreção do hormônio do crescimento. Além do GHRH, tem sido proposto que um outro secretagogo de GH denominado grelina (Ghrelin), desempenhe relevante ação sobre a secreção deste hormônio. A grelina pode ser encontrada no hipotálamo, porém seu principal órgão de origem parece ser o estômago. Tem sido reportado que a grelina

promove uma liberação de GH pela hipófise, superior aquela decorrente do estímulo promovido pelo GHRH (GHIGO et al., 2001; MALIK et al., 2004). Sabe-se que o hipotálamo sintetiza ainda um outro hormônio que interfere na secreção de GH, a somatostatina (SS), responsável pela inibição da secreção do hormônio do crescimento (POMBO et al., 2001; STOKES, 2003). Tem sido demonstrado que elevadas concentrações de somatostatina estão relacionadas com redução das concentrações séricas do hormônio do crescimento (TANNENBAUM, 1981).

3.3 O EIXO GH/IGF-1

A principal ação do GH sobre o crescimento é considerada indireta, uma vez que o hormônio do crescimento atua diretamente sobre as células do fígado, ligando-se ao seu receptor e induzindo uma série de eventos bioquímicos, que resultam na secreção de fatores de crescimento denominados somatomedinas ou IGFs (fatores do crescimento semelhantes à insulina). Os IGFs são peptídeos encontrados na forma de IGF-1 e IGF-2, sintetizados pelo fígado e pela maioria das células orgânicas, em resposta a ativação promovida pelo hormônio de crescimento (GH) ou de forma GH-independente (ZANCONATO et al., 1994). Os IGFs contêm estrutura homóloga à insulina, podendo influenciar o crescimento, diferenciação e o metabolismo das células. Podem atuar não apenas aumentando a captação de aminoácidos, mas também estimulando a captação de glicose pelos tecidos periféricos. Acredita-se que o IGF-2 desempenhe maior papel no desenvolvimento fetal, enquanto o IGF-1 parece ser fundamental para o desenvolvimento pós-natal somático (COOPER, 1994; BUTLER & LeROITH, 2001).

Os IGFs encontram-se ligados à proteínas transportadoras denominadas IGFBPs (IGFs binding proteins), que foram classificadas em 6 tipos e numeradas de 1 a 6 (IGFBP-1 à IGFBP-6, seqüencialmente) (JONES & CLEMMONS, 1995). A IGFBP mais abundante no

soro humano e também do rato, é a IGFBP-3, sendo que mais de 80% do IGF-1 transportado no sangue, encontra-se ligado a um complexo constituído pelo IGF-1, pela IGFBP-3 e por uma glicoproteína derivada do fígado, denominada subunidade do ácido lábil (ALS). Tem sido demonstrado que estes três componentes do complexo (IGF-1, IGFBP-3 e ALS) são influenciados por estados deficientes ou aumentados de GH (ROSEN et al., 1999; HOLT, 2002). A ação dos IGFs pode ser endócrina, parácrina e autócrina. Na ação endócrina, os IGFs são secretados pelo fígado, liberados na corrente sanguínea e atingem então os tecidos-alvo (Fig. I). Os IGFs podem também atuar sobre células vizinhas (ação parácrina) bem como sobre a própria célula secretora (ação autócrina) (YAKAR et al., 2002).

O SISTEMA GH-IGF-1

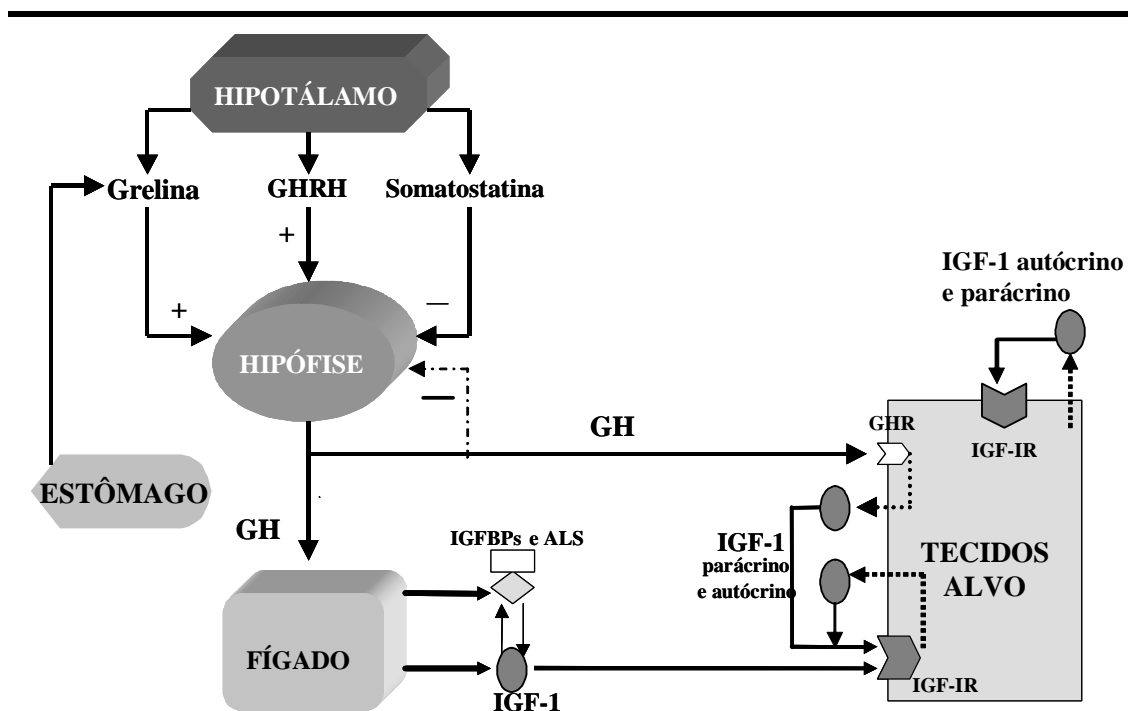


Fig. I. O GH é secretado pela glândula hipófise, que tem sua ação modulada por hormônios hipotalâmicos, o GHRH e a somatostatina, além de sofrer influência também do peptídeo gástrico denominado grelina. GHRH e grelina ligam-se aos receptores específicos localizados na hipófise, estimulando assim a secreção de GH, enquanto a somatostatina inibe a secreção do hormônio. O GH por feedback negativo inibe sua própria produção hipofisária. O hormônio do crescimento atua por meio de seus receptores específicos localizados nos tecidos periféricos e dentre outras ações, estimula a secreção de IGF-1, IGFFBPs e ALS pelo fígado. O IGF-1 medeia as principais ações do GH, atuando de modo endócrino, parácrino e autócrino (modificado de BUTLER & LeROITH, 2001 e HOLT, 2002).

3.4 REGULACÃO DA AÇÃO DO IGF-1

Sabe-se que muitos fatores podem determinar a concentração e atividade biológica dos IGFs. Primeiramente, alterações nas concentrações ou nas proporções relativas das IGFBPs podem alterar o transporte dos IGFs para o espaço extracelular. Em segundo lugar, a quantidade relativa de IGF-1 transportado pelos complexos IGFBP-3 ou IGFBP-5, em comparação com a quantidade de IGF-1 transportado pelas IGFBPs de baixo peso molecular, também influencia sua bioatividade tecidual. O grau de ligação do ALS com a IGFBP-3 em comparação com o complexo IGF-1 – IGFBP-3 ou IGF-1 – IGFBP-5 também têm importante papel na ação biológica do IGF-1. Por fim, a fosforilação das IGFBPs 1, 3 e 5, influencia a afinidade das IGFBPs com o IGF-1, enquanto o grau de clivagem proteolítica das IGFBPs determina como o receptor de IGF-1 pode concorrer com as IGFBPs para ligação (ROSEN et al., 1999; POMBO et al., 2001; HOLT et al., 2002; NEMET et al., 2004).

A ligação dos IGFs aos seus receptores também modula a atividade biológica destes peptídeos. Os IGFs podem ligar-se com o receptor específico (IGF-IR), que possui similaridade estrutural ao receptor de insulina. A ligação dos IGFs ao receptor IGF-IR, ocorre com uma afinidade 500 vezes maior que a ligação insulina - IGF-IR, porém elevadas concentrações de insulina também podem ativar o receptor IGF-IR. O IGF-2 que parece desempenhar um papel mitogênico primário durante a vida intra-uterina, pode ligar-se também à uma isoforma do receptor de insulina (IR-A). A ligação dos IGFs ao IGF-IR, promove um domínio intracelular da enzima tirosina kinase, resultando na autofosforilação do receptor. Esta autofosforilação permite o aumento da ligação do substrato do receptor de insulina (IRS-1 e 2) e sua subsequente fosforilação pelo IGF-IR. As demais etapas da cascata bioquímica que ocorrem na seqüência ativam proteínas como a MAPK (mitogen-activated

protein kinase) e a PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase). A ativação da via MAPK resulta na proliferação dos mioblastos e das células satélites, enquanto a ativação da via PI3K gera fusão de miotubos, anabolismo, captação de glicose, e grande resistência à apoptose (SINGLETON & FELDMAN, 2001; HARRIDGE, 2003).

Os possíveis mecanismos de potencialização do IGF-1 baseiam-se no aumento da meia-vida, estabilidade das concentrações séricas e oferta de IGF-1 para os tecidos periféricos. Tem sido demonstrado que a IGFBP-1 pode exercer ação inibitória sobre o IGF-1, pela formação do complexo IGFBP-1/IGF-1 que não se liga à proteínas da membrana celular, resultando em níveis reduzidos de IGFs liberados deste complexo (HOLT, 2002). Além disso, a proteína ALS (subunidade de ácido lábil) que forma o complexo IGF-1-IGFBP-3-ALS, prolonga a meia-vida do IGF-1 no soro, facilitando sua ação endócrina. Existem indícios de que a ALS desempenhe um papel relevante na passagem do IGF-1 da circulação para o compartimento extravascular (YAKAR et al., 2002). Deste modo, a ação biológica do IGF-1 depende de sua interação com as proteínas IGFBPs, com a glicoproteína (ALS), bem como com seu receptor específico (IGF-IR).

3.5. EXERCÍCIO FÍSICO E O EIXO GH/IGF-1

O exercício é uma condição que permite rápida mobilização e redistribuição energética para execução do trabalho muscular. A prática regular de exercícios físicos promove diversas adaptações orgânicas, principalmente na musculatura esquelética. A atividade de característica predominantemente aeróbia promove adaptações que favorecem a aerobiose, aumentando tanto o número como o tamanho das mitocôndrias, além de contribuir para o aumento da atividade de enzimas mitocôndriais envolvidas nas reações oxidativas, no ciclo de Krebs e no metabolismo de ácidos graxos livres (AGLs) (CASUBURI, 1994).

Apesar de não haver um consenso entre os pesquisadores, o efeito do exercício sobre o GH parece estar relacionado com a intensidade do esforço, não mostrando variações acentuadas em exercícios prolongados (HOPKINS et al., 1994) e apresentando elevações agudas em exercícios de potência (KRAEMER et al., 1991). Assim, as concentrações de GH estão diretamente relacionadas ao tipo, intensidade e duração do exercício. Além disso, diversos fatores podem influenciar as concentrações de GH, tais como idade, gênero, composição corporal, entre outros (STOKES, 2003).

Sabe-se que o eixo GH/IGF-1 desempenha importante papel na manutenção e função do músculo esquelético, pois atua sobre as células satélites promovendo assim hipertrofia muscular e aumento de força em indivíduos submetidos ao treinamento adequado (BAUM et al., 1996; BUTLER & LeROITH, 2001; HAMEED et al., 2003). Um dos possíveis mecanismos que explicaria essa ação seria que o aumento da secreção de GH durante o exercício físico, sinalizaria a produção hepática de IGF-1 e conseqüentemente elevaria os níveis séricos desse polipeptídeo (BORST et al., 2001). Desta forma, o IGF-1 estimularia o seu receptor muscular tipo I, aumentando a síntese protéica (COLLETT-SOLBERG et al., 1996). O segundo mecanismo provável é que o treinamento aumentaria a secreção de GH, que por sua vez estimularia a secreção muscular de IGF-1, causando hipertrofia de modo autócrino e parácrino (HAKKINEN et al., 1998). A terceira possibilidade é que o exercício estimularia a produção muscular de IGF-1 independentemente das concentrações circulantes de GH ou IGF-1 (BUTLER & LeROITH, 2001).

Vários trabalhos têm procurado investigar qual seria o exercício mais adequado para estimular a secreção de GH e IGF-1. Um estudo realizado por Borst et al. (2001), investigou a relação entre o volume de treinamento e os níveis de IGF-1, sendo observado após 13 semanas de exercício, um aumento significativo das concentrações séricas de IGF-1 (20%),

tanto no grupo que realizou um protocolo com maior volume de treinamento, como no grupo que realizou um protocolo com menor volume de treinamento. Esse aumento persistiu até a 25ª semana, mostrando que o treinamento físico conseguiu aumentar significativamente as concentrações séricas de IGF-1, independente do volume de treinamento utilizado. Além disso, sabe-se que a ação do exercício físico sobre o IGF-1 não é apenas na soma total desse polipeptídeo, mas também, e principalmente, na forma como o IGF-1 é subdividido entre suas proteínas transportadoras, sinalizando alterações no sistema IGF-1/IGFBPs que acabam sendo detectadas na corrente sanguínea (NINDL et al., 2001).

3.6 TECIDO ÓSSEO E EXERCÍCIO

A formação e o crescimento ósseo constituem-se de um processo complexo que envolve proliferação, maturação das células ósseas, formação da matriz e mineralização. O osso é formado pelas porções cortical e trabecular, cartilagem, tecidos conectivos e hematopoiéticos. Os osteoblastos são células originárias de células primitivas, denominadas células osteoprogenitoras. Os osteoblastos são responsáveis pelo processo de formação óssea, enquanto os osteoclastos pelo processo de resorção óssea. Na formação óssea, os osteoblastos ativos sintetizam e extrudam colágeno para o espaço extracelular adjacente. As fibras de colágeno se alinham para formar a matriz orgânica conhecida como osteóide, dentro do qual cálcio e fosfato são depositados. Na resorção óssea, o osteoclasto prende-se à superfície da unidade de modelagem óssea extraindo cálcio e destruindo a matriz inteira. O processo de dissolução do osso é efetuado pela collagenase, enzimas lisossômicas e fosfatase.

Deste modo, o osteoclasto literalmente cava um túnel no osso mineralizado, liberando para o líquido extracelular cálcio, fosfato, hidroxiprolina, hidroxilisina, e piridinolinas. Durante o período de crescimento, o processo de formação supera a resorção

óssea. A formação óssea é estimulada pelo GH, IGFs, insulina, vitamina D, calcitonina, estrogênio, androgênio, entre outros, enquanto cortisol e o hormônio paratireóideo inibem este processo. A resorção óssea é estimulada pelo cortisol, hormônio paratireóideo, fator de necrose tumoral, prostaglandinas, interleucina-1, entre outros. Calcitonina, estrogênio, androgênio, fator de crescimento transformador β e γ -interferon inibem a resorção óssea (GUYTON & HALL, 1996; JACKSON et al., 2003; IWAMOTO et al., 2004).

O crescimento ósseo tem importante determinante genético, porém é influenciado por outros fatores, tais como hormonais, que estimulam ou inibem esse processo, íons e vitaminas, além da influência exercida pelas forças mecânicas geradas pelas contrações musculares e cargas compressivas axiais. Rodan et al. (1975), descreveram que as deformações mecânicas sobre o sistema esquelético induzem aumentos intracelulares nos níveis de AMP e GMP cíclicos, que poderiam ser conseqüentes das variações eletrostáticas na membrana celular e ativação da Adenil Ciclase. Desta forma, a compressão óssea pela sustentação do peso e/ou por contrações musculares, gera cargas elétricas negativas e apresenta osteogênese aumentada, enquanto as áreas de força de tração apresentam eletropositividade e osteogênese reduzidas. Assim, a carga cíclica aumentada pode produzir um aumento na massa óssea por meio de fenômenos elétricos/ e ou de fatores de promoção do crescimento, o que explica em parte a densidade óssea aumentada em atletas e a perda de massa óssea em decorrência da inatividade física (KYEAGER et al., 1993).

Existem mecanismos propostos para explicar a relação entre deformações mecânicas sobre o sistema esquelético e o estímulo do metabolismo ósseo. Yeh & Rodan (1984) sugeriram que forças compressivas sobre os osteoblastos estimulariam aumentos na síntese de prostaglandinas E2. Machwate et al. (1994) estudando culturas de osteoblastos descobriram que a prostaglandina E2 estimula a síntese de IGF-1. Schmid et al. (1992)

também estudaram células ósseas de ratos “in vitro”, encontrando aumento da síntese de IGFBP-3, estimulado pela prostaglandina E2. Sabe-se que o IGF-1 apresenta um papel fundamental na proliferação e diferenciação dos mioblastos (SINGLETON & FELDMAN, 2001). Kelly et al. (1990), encontraram uma significativa correlação entre IGF-1 e a densidade mineral óssea, admitindo que o exercício poderia exercer um efeito sistêmico sobre o tecido ósseo, mediado pelo IGF-1.

O treinamento físico parece aumentar também a densidade mineral óssea, uma vez que foi encontrado aumento deste parâmetro em animais submetidos ao treinamento físico moderado (35%-40% do VO₂ max) e, este aumento foi justificado pela redução da reabsorção óssea, pois não houve alteração nas concentrações de osteocalcina (MATHEY et al., 2002). Por outro lado, outros autores não encontraram correlação entre IGF-1 e densidade mineral óssea (BMD), contudo observaram uma correlação entre IGF-1 e alguns marcadores do “turnover” ósseo (COLLINS et al., 1998).

3.7. DIABETES, EIXO GH/IGF-1 E EXERCÍCIO

O Diabetes *Mellitus* gera diversos distúrbios endócrino-metabólicos, que resultam por exemplo, no prejuízo do crescimento e desenvolvimento do organismo. A insulinopenia, característica da doença, prejudica não apenas a manutenção de massa muscular, mas também o metabolismo ósseo. Vários trabalhos apontam o prejuízo no crescimento ósseo em animais insulinopênicos quando analisados sob o ponto de vista do crescimento da epífise óssea, índice de formação óssea e mineralização (VERHAEGHE et al., 1992; VERHAEGUE et al., 2000; MIAZGOWSKI & CZEKALSKI, 1998; MOHAN et al., 2003). Sabe-se que a insulina pode interferir também no metabolismo protéico e que organismos

hipoinsulinêmicos podem apresentar redução na taxa de síntese protéica muscular (FEDELE et al., 2001; WOJTASZEWSKI et al., 2002).

A maior parte dos trabalhos da literatura, têm demonstrado que as concentrações do hormônio do crescimento (GH) encontram-se reduzidas em ratos diabéticos, comprometendo o desenvolvimento do organismo (NIEVERS-RIVERA et al., 1993; MURAO et al., 1995; ZAPF et al., 1998). Em humanos por outro lado, a secreção de GH parece ser normal ou elevada, dependendo do controle metabólico da doença (STEGER & RABE, 1997). Com efeito, pessoas diabéticas podem apresentar resistência hepática ao GH e conseqüentemente redução das concentrações séricas de IGF-1, que por feedback aumentaria a secreção de GH pela hipófise (GROTTOLI et al., 2003).

Luciano & Mello (1998) encontraram baixas concentrações de GH em ratos wistar com *Diabetes Mellitus*, contudo os mecanismos que promovem as alterações nos níveis desse hormônio em ratos diabéticos ainda não foram totalmente esclarecidos. As hipóteses para tal comportamento incluem os altos níveis de somatostatina encontrados em ratos diabéticos (TANNENBAUM 1981); o prejuízo na síntese do GH relacionado com os hormônios tireoidianos (ORTIZ-CARO et al., 1984); hiperglicemia (DAVIES et al., 1984); hiperlipidemia (CASANUEVA et al., 1987) ou ainda a alça inibitória do IGF-I sobre a síntese do GH (feedback negativo hipotalâmico hipofisário) (BERELOWITS et al., 1981), pois os níveis de IGF-I são específicos para cada tecido, estando reduzidos no fígado e aumentados na hipófise de ratos diabéticos insulino-pênicos (OLCHOVSKY et al., 1991).

Quanto ao IGF-1, alguns estudos têm mostrado que os níveis desse polipeptídeo também são influenciados pelo diabetes (FEDELE et al., 2001). Tem sido demonstrado que a produção hepática de IGF-1 não é mantida no diabetes, possivelmente pela redução do número de receptores hepáticos de GH (BORNFELD et al., 1989) e/ou defeitos ao nível da

transdução do sinal pós- receptor de GH (MAES et al., 1986). Tapanainen et al. (1995) encontraram reduzidas concentrações séricas de IGF-1 em pré-adolescentes com diabetes tipo I.

O exercício físico realizado regularmente, por outro lado, têm efeitos benéficos sobre o metabolismo, crescimento corporal e reparação tecidual em organismos sadios e diabéticos. Souza & Luciano (1996) demonstraram que as baixas concentrações séricas de GH em ratos diabéticos (induzidos por aloxana) não são modificadas pelo treinamento físico, embora tenha ocorrido melhora no desenvolvimento ósseo desses animais. Isto pode estar relacionado com o aumento do IGF-1, visto que alguns autores têm encontrado aumento das concentrações séricas desse polipeptídeo em ratos submetidos ao exercício físico (FEDELE et al., 2001; GOMES et al., 2003). Um estudo realizado por Zanconato et al. (1994), mostrou que o exercício físico induziu um aumento significativo no RNAm do IGF-I hepático em ratos. Contudo, pouco se sabe sobre as relações existentes entre treinamento físico moderado e o eixo de crescimento GH/IGF-1 organismos diabéticos.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Para o presente estudo, foram utilizados 60 ratos adultos da linhagem Wistar, com aproximadamente 70 dias de idade no início do experimento, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu. Os animais foram alojados em gaiolas de polietileno, medindo 37 x 31 x 16 (5 ratos por gaiola), e mantidos 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 animais foram mantidos no biotério do laboratório de biodinâmica do departamento de Educação Física, Instituto de Biociências da UNESP-Rio Claro-SP.

4.1. INDUÇÃO DO DIABETES E DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Para indução do diabetes experimental, os ratos foram anestesiados moderadamente com éter etílico e em seguida receberam Aloxana monoidratada Sigma (35mg/kg de peso corporal) dissolvida em tampão citrato 0,01M, pH 4,5. Após este procedimento, os ratos foram recolocados nas gaiolas recebendo no primeiro dia pós-aloxana, uma solução de água e glicose (15%), além de ração (LUCIANO & LIMA, 1997). 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 por 100 ml de sangue e os animais com glicemia inferior a 250 mg% foram descartados.

Os ratos foram então distribuídos aleatoriamente nos seguintes grupos: Controle Sedentário (CS) - ratos saudáveis que não realizaram exercícios físicos; Controle Treinado (CT)- ratos saudáveis 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).

4.2. PROTOCOLO DE TREINAMENTO

O protocolo de exercícios consistiu de natação por 60 minutos diários, 5 dias por semana, durante 6 semanas consecutivas, com uma sobrecarga equivalente à 5% do peso corporal, acoplada ao tórax dos animais.

As sessões de natação tiveram início às 15 horas, sendo realizadas em recipiente de amianto com 100 cm de comprimento, 70 cm de largura e 60 cm de altura. Os recipientes continham água numa profundidade de 40cm, de tal forma que os animais não pudessem apoiar a cauda no fundo do tanque. A temperatura da água foi controlada por meio de um aquecedor elétrico, sendo mantida em $31^{\circ} \text{C} \pm 1^{\circ} \text{C}$, durante a realização do exercício.

4.3. AVALIAÇÕES PRÉVIAS AO SACRIFÍCIO DOS ANIMAIS

Durante o período experimental, os ratos foram avaliados semanalmente com relação ao peso corporal, ingestão alimentar e hídrica. A partir da 5ª semana de estudo, os ratos foram submetidos aos seguintes testes:

- Exercício Agudo: Os animais dos quatro grupos experimentais (CS, CT, DS e DT) foram submetidos a um teste, no qual nadaram por 20 minutos nos mesmos tanques e sob as

mesmas condições do protocolo de treinamento que vinha sendo executado pelos grupos CT e DT. Contudo, o tempo foi limitado em 20 minutos pela possibilidade de morte dos animais sedentários (CS e DS) durante o teste. Na ocasião, amostras de sangue foram coletadas aos 0, 5, 10, 15 e 20 minutos, para avaliação das concentrações de lactato, com o objetivo de confirmar a eficácia do protocolo de treinamento empregado. O lactato foi avaliado pelo método do fluoreto de sódio à 1%, com leitura em lactímetro eletroquímico modelo YSI 2300 Stat. É importante destacar que previamente à realização do teste, os animais dos grupos sedentários (CS e DS) foram adaptados ao meio líquido e que os animais dos grupos treinados (CT e DT) permaneceram em repouso por 48h, anulando assim os efeitos da última sessão de exercício.

- Teste de tolerância à glicose (GTT via oral): Após um jejum de 12 horas, os animais de cada grupo foram levemente anestesiados com éter etílico e em seguida, foi realizada a primeira coleta de sangue após o corte da extremidade da cauda de cada animal, correspondendo ao tempo 0 do teste. Os ratos receberam então uma solução de glicose (2g/kg de peso corporal) via oral e posteriormente foram coletadas amostras de sangue em capilares nos intervalos 30 e 60 minutos. As amostras coletadas foram utilizadas para a dosagem de glicose pelo método da glicose oxidase. Foram calculadas as áreas sob as curvas de glicose pelo método trapezoidal (MATHEWS et al., 1990) no programa Origin-versão 3.0.

- Teste de tolerância à insulina (ITT via subcutânea): Após os animais serem levemente anestesiados por meio de éter etílico, foi coletada uma amostra de sangue que correspondeu ao tempo 0. Em seguida foi administrada insulina mista regular purificada (30 mU/100g de peso corporal) via subcutânea e então foram coletadas amostras de sangue em capilares nos intervalos 30 e 60 minutos. As amostras coletadas foram utilizadas para a dosagem de glicose (método da glicose oxidase). A partir dos valores de glicose foi

calculada a taxa de remoção (ou a taxa de decaimento) da glicose durante o teste. A glicose sérica ($t_{1/2}$) foi obtida por meio dos mínimos quadrados das concentrações de glicose nos tempos 0 e 30 minutos (LUNDBAEK, 1962; GOLONEZE NETO & TAMBASCIA, 2002).

4.4. AVALIAÇÕES APÓS O SACRIFÍCIO DOS ANIMAIS

Ao final do período experimental, os ratos de cada grupo foram mantidos em repouso por 48 horas em relação à última sessão de exercícios, sem jejum prévio. Amostras de sangue foram coletadas em capilares e centrifugadas para determinação do hematócrito. O sacrifício foi realizado por decapitação em guilhotina e o sangue coletado foi centrifugado à 3000 rpm por 10 minutos e a partir do soro foram realizadas as seguintes análises:

- Glicemia: A glicose foi determinada pelo método enzimático colorimétrico da glicose oxidase-peroxidase (HENRY, 1974).

- Insulinemia: Foi determinada pelo método de radioimunoensaio (RIA) - Kit Coat-A-Count da Diagnostic Products Corporation (DPC) de fase sólida.

Fosfatase alcalina sérica: Foi determinada pelo método colorimétrico, por meio do Kit Labtest.

- GH sérico: Foi determinado pelo método de radioimunoensaio (RIA) - Kit Coat-A-Count da Diagnostic Products Corporation (DPC) de duplo anticorpo.

- IGF-1 sérico: Foi avaliado pelo método de Radioimunoensaio (RIA) coated-Tube-Irma Kit diagnostic use DSL-5600 (Diagnostic Systems Laboratories).

- IGFBP-3 sérico: Foi obtido pelo método de Radioimunoensaio (RIA) coated-Tube-Irma Kit diagnostic use DSL-7800 (Diagnostic Systems Laboratories).

- Avaliações teciduais: Amostras do músculo gastrocnêmio e do fígado foram coletadas e utilizadas para avaliação do conteúdo de glicogênio, proteínas totais e DNA. O

Glicogênio foi avaliado por meio do método do fenol em meio ácido descrito por Dubois et al. (1956) e a absorvância foi medida em espectrofotômetro. As proteínas totais foram obtidas pelo método proposto por Lowry et al. (1951), sendo posteriormente lidas em espectrofotômetro. O DNA foi avaliado pelo método da difenilamina e lido em espectrofotômetro (GILES & MAYERS, 1965).

- IGF-1 muscular: Após a maceração do tecido, foi adicionado ao músculo gastrocnêmio ácido acético (1M) na proporção 5 ml por grama de tecido. O material foi então centrifugado e novamente foi realizada a extração por ácido acético. Após nova centrifugação, o material sobrenadante foi reconstituído por aminometano –HCL- buffer (pH 7.8), segundo proposto por D’Ercole et al. (1986). As concentrações musculares do peptídeo IGF-1 foram então obtidas pelo método de Radioimunoensaio (RIA) coated-Tube-Irma Kit diagnostic use DSL-5600 (Diagnostic Systems Laboratories).

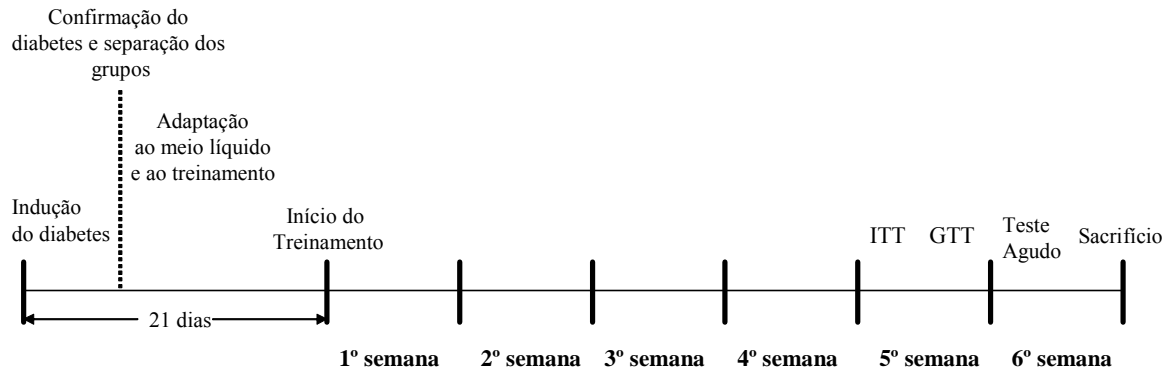
- Determinação da área das tíbias: As tíbias foram retiradas, pesadas em balança eletrônica, radiografadas e avaliadas em mesa digitalizadora acoplada a um computador com programa adequado (AUTO CAD), o qual permitiu o cálculo do comprimento e área total. Além disso, as tíbias foram incubadas por 17 dias em EDTA (20ml) para determinar-se o conteúdo mineral ósseo e a partir desse parâmetro e da área total, foi calculada a densidade mineral óssea (SIMON et al., 1985; SNYDER et al., 1992).

4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram avaliados estatisticamente por meio da análise de variância (ANOVA) one way, com aplicação do teste “*post-hoc*” de Bonferroni, com nível de significância estabelecido em 5% ($p < 0,05$). Foi realizada a análise de Spearman’s rank order,

para determinar-se a correlação entre variáveis. Os resultados foram expresso como média \pm desvio padrão.

4.6. RESUMO DO PROTOCOLO EXPERIMENTAL



5. RESULTADOS

A média de peso corporal semanal dos animais durante o período de estudo está apresentada na **Tabela 1 e Figura 1**. Observa-se que os animais diabéticos apresentaram menor ganho de peso que os animais sadios ($p < 0,05$) e que a partir da 5ª semana, os animais diabéticos treinados (DT) ganharam significativamente menos peso apenas quando comparados ao grupo controle sedentário (CS).

Tabela 1. Evolução de Peso Corporal (g) durante o período de estudo (6 semanas), dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT); (n=12).

| Evolução de Peso (g) | | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Grupos | 1º semana | 2º semana | 3º semana | 4º semana | 5ª semana | 6º semana |
| CS | 413±16 | 416±25 | 416±40 | 452±32 | 471±33 | 471±60 |
| CT | 415±30 | 399±33 | 402±32 | 426±32 | 439±36 | 453±52 |
| DS | 328±45 _{a,b} | 297±63 _{a,b} | 295±76 _{a,b} | 303±92 _{a,b} | 285±98 _{a,b} | 305±80 _{a,b} |
| DT | 310±42 _{a,b} | 301±58 _{a,b} | 332±44 _{a,b} | 349±60 _{a,b} | 369±85 _a | 375±90 _a |

Valores expressos como média ±desvio padrão. a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. ANOVA ($p < 0,05$).

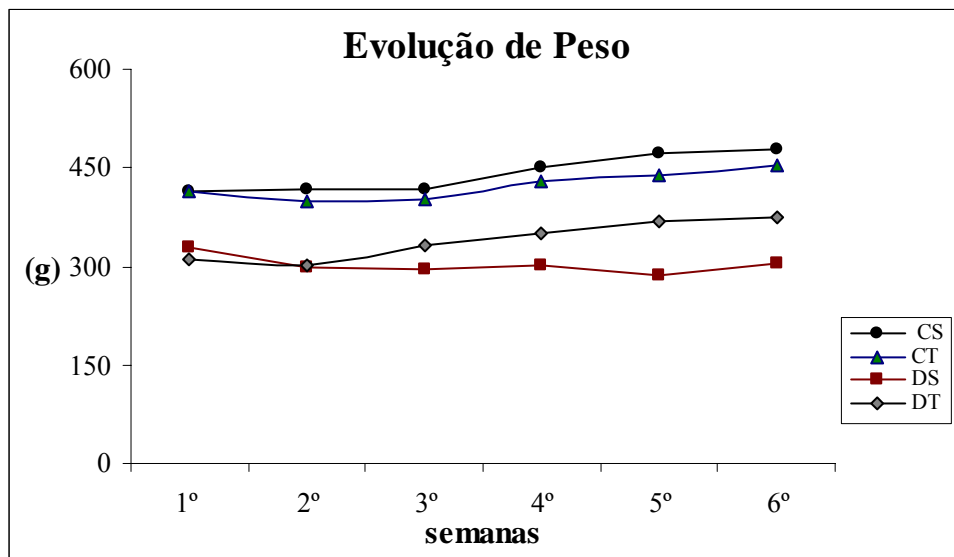


Figura 1. Evolução de peso corporal (g) durante o período de estudo (6 semanas), dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT). (n=12).

Os dados referentes à taxa diária de crescimento (ganho de peso diário em g/Kg de rato) dos animais dos grupos estudados são apresentados na **Tabela 2 e Figura 2**. Nota-se que o grupo diabético sedentário apresentou redução significativa deste parâmetro, quando comparado com os demais grupos (CS, CT e DT). Não houve diferença significativa entre o grupo diabético treinado (DT) e os grupos controles (CS e CT). Os resultados referentes à ingestão alimentar e hídrica são apresentados na **Tabela 3 e Figura 3**. Observa-se que os animais diabéticos (DS e DT) demonstraram aumento significativo da ingestão alimentar e hídrica, quando comparados aos grupos controles. Além disso, houve um aumento significativo da ingestão hídrica no grupo DS quando comparado ao grupo DT ($p < 0,05$).

Tabela 2. Taxa diária de crescimento (g/kg de rato) dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT). (n=12).

| Parâmetro | Grupos | | | |
|---|----------|---------|----------------------------|---------|
| | CS | CT | DS | DT |
| Taxa Diária de Crescimento (g/kg de rato) | 3,15±0,8 | 2,2±1,3 | -1,78±2,6 _{a,b,d} | 4,4±2,3 |

Valores expressos como média \pm desvio padrão. a. \neq de CS; b. \neq de CT; c. \neq de DS; d. \neq de DT. (ANOVA, $p < 0,05$)

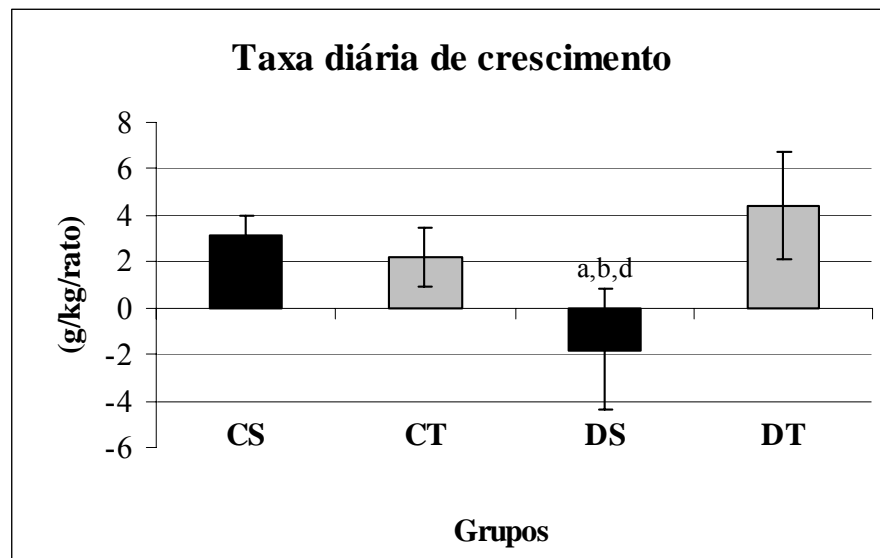


Figura 2. Taxa diária de crescimento (g/Kg de rato) após o período de estudo (6 semanas), dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT). a. \neq de CS; b. \neq de CT; c. \neq de DS; d. \neq de DT. Valores expressos como média \pm desvio padrão, ANOVA ($p < 0,05$); (n=12).

Tabela 3. Ingestão Alimentar Média (g/kg/rato) e Ingestão Hídrica Média (ml/kg/rato) dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT). (n=12).

| Parâmetros | Grupos | CS | CT | DS | DT |
|--|--------|--------|--------|-------------------------|-----------------------|
| Ingestão Alimentar Média (g/kg de rato) | | 44±4 | 51±8 | 113±10 _{a,b} | 103±12 _{a,b} |
| Ingestão Hídrica Média (ml/kg de rato) | | 107±26 | 114±23 | 464±63 _{a,b,d} | 367±73 _{a,b} |

Valores expressos como média ±desvio padrão. a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. (ANOVA, p<0,05).

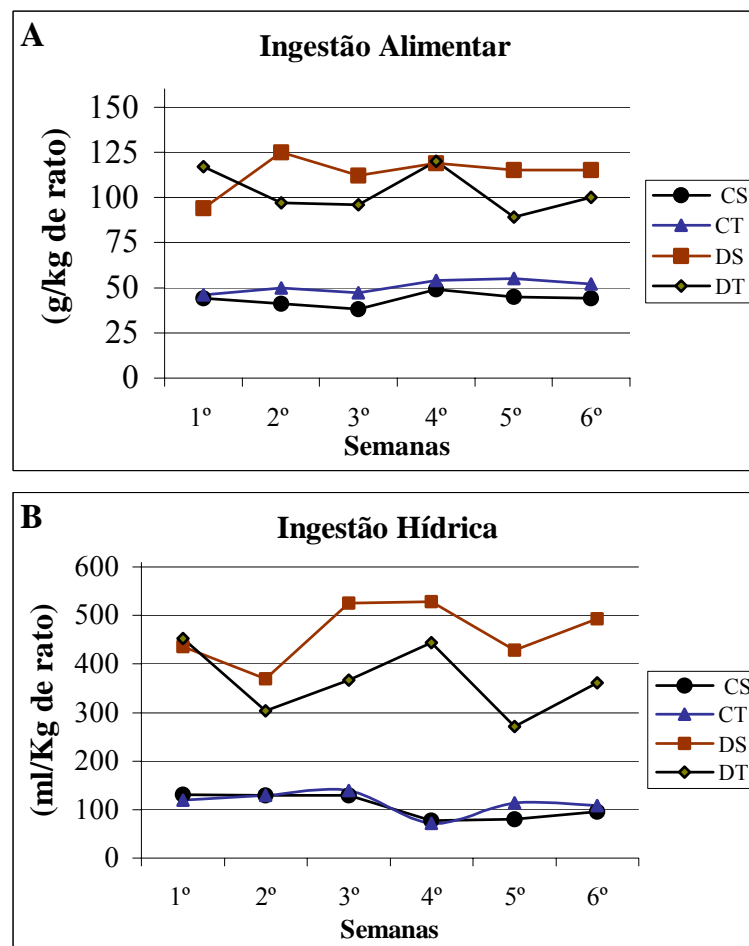


Figura 3. (A) Ingestão Alimentar Média (g/kg/rato); (B) Ingestão Hídrica Média (ml/kg/rato) dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT); (n=12).

Observam-se na **Tabela 4 e Figura 4B**, os dados referentes à área total sob a curva de glicose durante o teste de tolerância à glicose (GTT), bem como a taxa de remoção da glicose durante o teste de tolerância à insulina (KITT) (**Tabela 4 e Figura 4A**). Quanto à área total sob a curva de glicose, nota-se um aumento significativo deste parâmetro nos grupos diabéticos (DS e DT) quando comparados aos grupos controles (CS e CT). Não houve diferença significativa entre os grupos diabéticos (DS e DT). Com relação à taxa de remoção da glicose durante o teste de tolerância à insulina, observa-se um aumento significativo deste parâmetro no grupo diabético treinado (DT), quando comparado ao grupo controle sedentário (CS).

Os resultados referentes ao lactato sanguíneo (mmol/L), obtidos durante o teste agudo de natação com 5% de sobrecarga, são apresentados na **Tabela 5 e Figura 5**. Em repouso (tempo 0), houve um aumento significativo do lactato no grupo DS, quando comparado aos grupos CS e CT. Observa-se também um aumento significativo deste substrato no grupo diabético sedentário em comparação aos grupos treinados (CT e DT), nos tempos 5, 10 e 20 minutos de exercício. Nota-se ainda um aumento do lactato no grupo CS em comparação ao grupo CT no tempo 5 minutos. Ao final do teste (20 minutos), as maiores concentrações do substrato foram registradas nos sedentários CS e DS, havendo redução significativa do lactato nos grupos CT e DT em comparação ao grupo DS ($p < 0,05$).

Tabela 4. Área total sob a curva de glicose durante o teste de tolerância à glicose (GTT, mg/100ml/60 min) e Taxa de remoção da glicose durante o teste de tolerância à insulina (ITT i.v., %min) dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT). (n=12).

| Parâmetros | Grupos | CS | CT | DS | DT |
|---|--------|-----------|-----------|---------------------------|---------------------------|
| Área total sob a curva de Glicose -GTT (mg/100ml/60') | | 9050±315 | 9082±279 | 29522±2565 _{a,b} | 26594±2984 _{a,b} |
| Taxa de remoção da glicose KITT (% min) | | 0,34±0,18 | 0,53±0,18 | 0,48±0,3 | 0,94±0,5 _a |

Valores expressos como média ±desvio padrão. a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. (ANOVA, p<0,05).

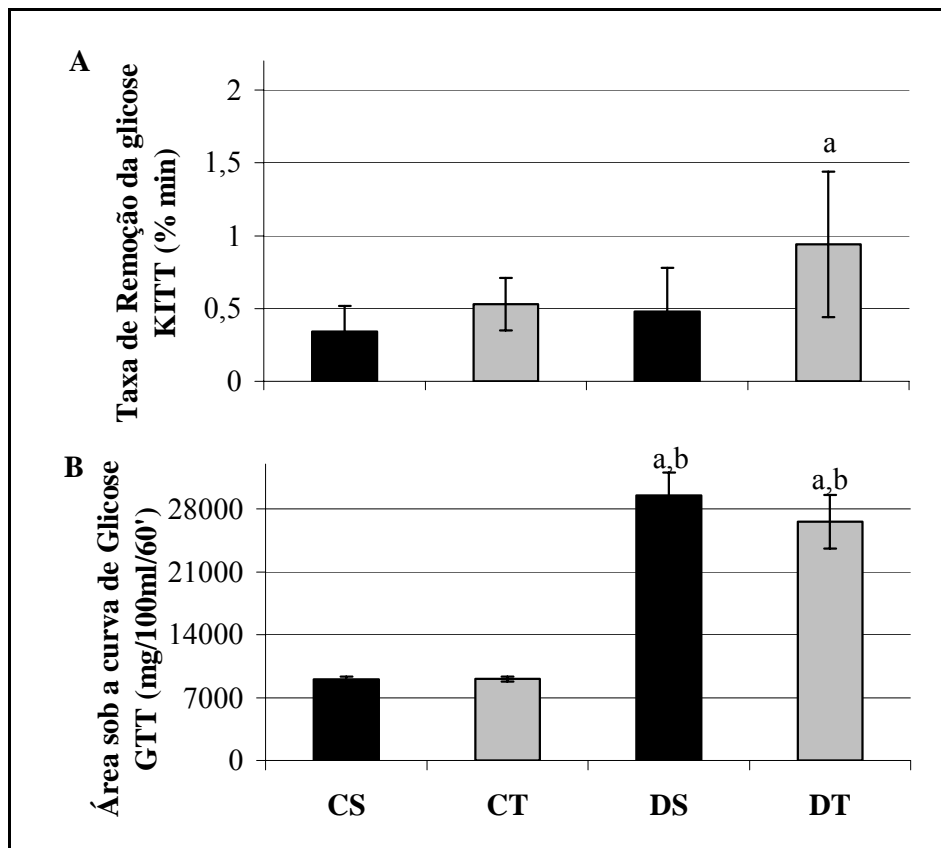


Figura 4. (A) Taxa de remoção da glicose durante o teste de tolerância à insulina (ITT i.v., %min) e (B) Área sob a curva de glicose durante o teste de tolerância à glicose (GTT oral) dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT).). a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. Valores expressos como média ±desvio padrão, ANOVA (p<0,05); (n=12).

Tabela 5. Concentrações de Lactato (mmol/L) durante o teste agudo de natação (5% de carga) nos tempos 0, 5, 10, 15, e 20 minutos, dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT); (n=10).

| Lactato/Teste com 5% de carga (mmol/L) | | | | | |
|--|------------|------------|--------------|----------|----------|
| Grupos | T0 | T5 | T10 | T15 | T20 |
| CS | 0,9±0,2 | 4,8±1 | 5,8±0,8 | 6±0,9 | 6,7±0,9 |
| CT | 1,2±0,3 | 3,2±0,4a | 4,5±0,8 | 4,6±1,4 | 4,8±1,4 |
| DS | 2,1±0,8a,b | 5,7±1,3b,d | 7,7±1,3a,b,d | 7,6±1,5b | 8,3±2b,d |
| DT | 1,5±0,5 | 3,9±0,8 | 5,5±1,4 | 5,5±1,5 | 5,4±1,6 |

Valores expressos como média ±desvio padrão. a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. (ANOVA, p<0,05).

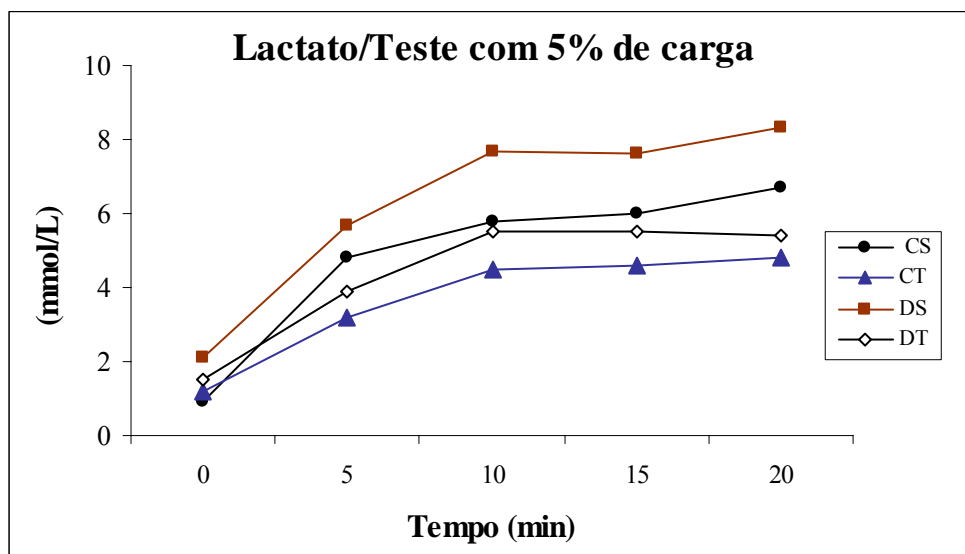


Figura 5. Concentrações de Lactato (mmol/L) durante o teste agudo de natação (5% de carga) nos tempos 0, 5, 10, 15, e 20 minutos dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT); (n=10).

A **Tabela 6 e Figura 6** apresentam os resultados referentes à glicemia (A), insulinemia (B), e fosfatase alcalina sérica (C). Pode-se observar o aumento significativo das concentrações de glicose no soro dos animais diabéticos. Na comparação entre os grupos diabéticos, constata-se maior concentração de glicose no grupo sedentário (DS) $p < 0,05$. Quanto à insulina sérica, os animais diabéticos apresentaram menor concentração desse hormônio quando comparados aos grupos controles. Com relação a fosfatase alcalina sérica, nota-se que os animais diabéticos apresentam maior concentração desta enzima que os animais controles ($p < 0,05$).

Os resultados referentes às proteínas totais séricas, albumina sérica e hematócrito são apresentados na **Tabela 7 e Figura 7**. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos estudados com relação aos 3 parâmetros citados.

Tabela 6. Glicemia (mg%), Fosfatase Alcalina Sérica (U/g) e Insulinemia (mUI/ml) dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT); (n=12).

| Parâmetros | Grupos | CS | CT | DS | DT |
|---------------------------------|---------------|-----------|-----------|-------------------------|------------------------|
| Glicemia (mg%) | | 125±16 | 117±10 | 586±84 _{a,b,d} | 436±118 _{a,b} |
| Fosfatase Alcalina (U/g) | | 62±9 | 54±19 | 149±57 _{a,b} | 156±55 _{a,b} |
| Insulinemia (mUI/ml) | | 13,5±3,8 | 15,8±4 | 6,9±4 _{a,b} | 7,4±2,4 _{a,b} |

Valores expressos como média ±desvio padrão. a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. (ANOVA; $p < 0,05$).

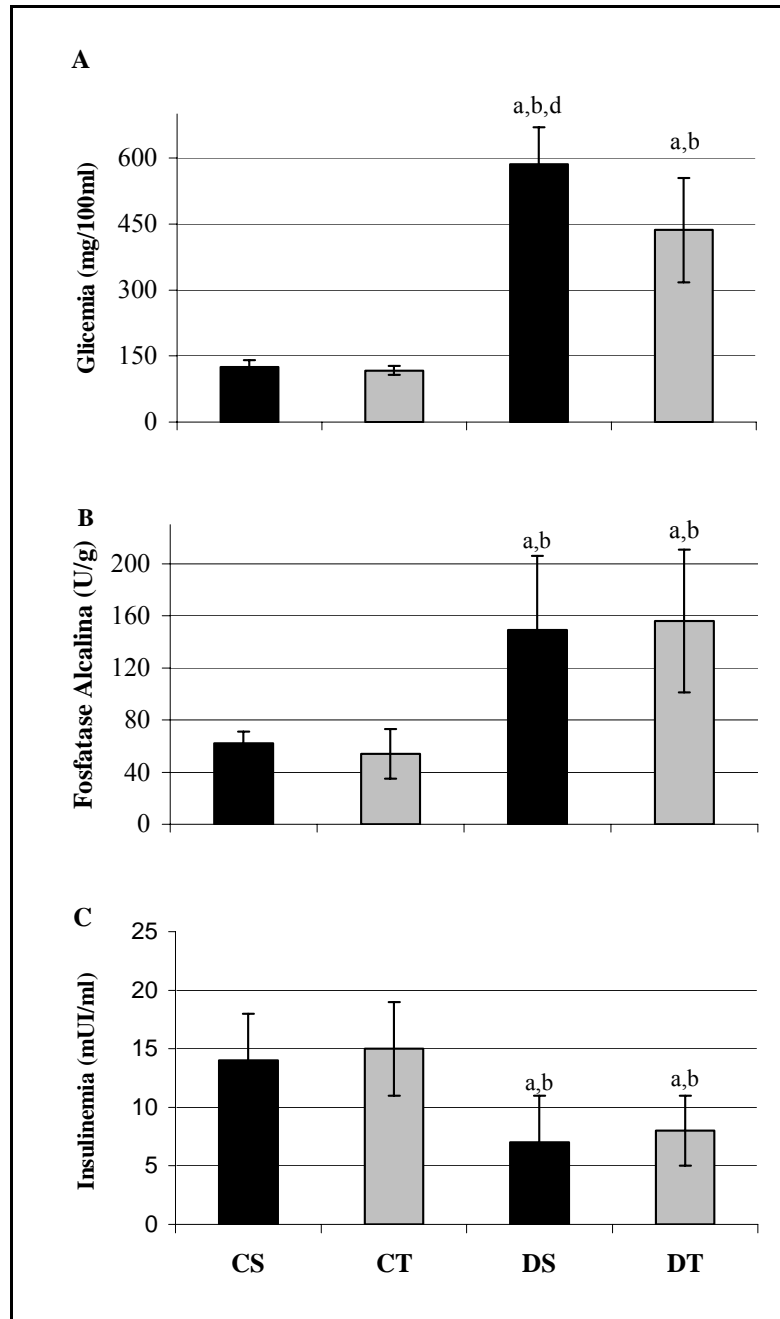


Figura 6. (A) Glicemia (mg/100ml), (B) Fosfatase Alcalina Sérica (U/g) e (C) Insulinemia (mUI/ml) após 6 semanas de treinamento, dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT). a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. Valores expressos como média \pm desvio padrão, ANOVA ($p < 0,05$); ($n=12$).

Tabela 7. Proteínas Séricas (g%), Albumina Sérica (g%) e Hematócrito (%) dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT); (n=12).

| Parâmetros | Grupos | CS | CT | DS | DT |
|-------------------------------|--------|---------|---------|---------|---------|
| Proteínas Séricas (g%) | | 6±0,3 | 6,3±0,7 | 6±0,5 | 5,7±0,7 |
| Albumina (g%) | | 4,8±0,9 | 4,2±0,6 | 3,8±0,8 | 4,2±0,9 |
| Hematócrito (%) | | 49±3 | 52±3 | 51±1 | 52±3 |

Valores expressos como média \pm desvio padrão. a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. (ANOVA; $p<0,05$).

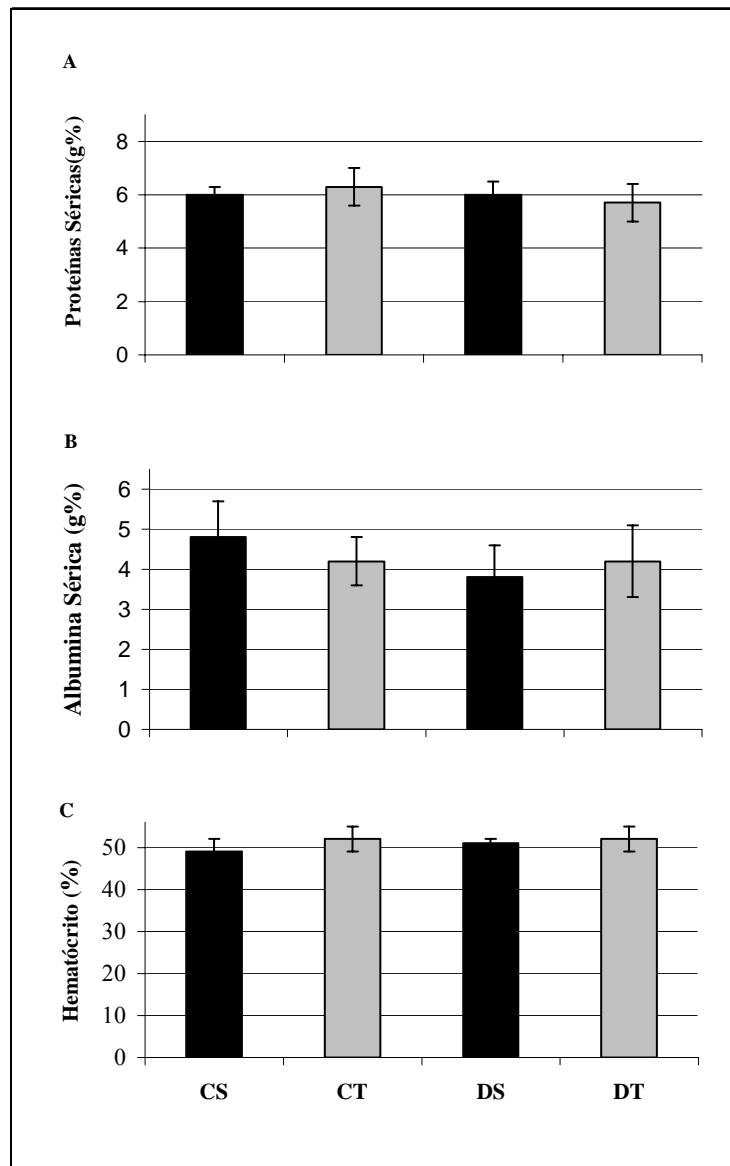


Figura 7. (A) Proteínas Séricas (mg%), (B) Albumina Sérica (mg%) e Hematócrito (%) dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético

sedentário (DS) e diabético treinado (DT) a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. Valores expressos como média ±desvio padrão, ANOVA ($p<0,05$); (n=12).

A **Tabela 8** e a **Figura 8** apresentam os valores da gordura epididimal bem como dos lipídios totais séricos dos animais dos grupos estudados. Observa-se na Figura 8A que os estoques de gordura epididimal foram significativamente reduzidos nos animais diabéticos (DS e DT) em comparação aos grupos controles (CS e CT). Além disso, houve um aumento significativo dos lipídios circulantes (Fig. 8B) em ambos os grupos diabéticos quando comparados aos controles. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos controles.

Os resultados referentes ao glicogênio muscular, proteínas totais, DNA e razão proteína/DNA do músculo gastrocnêmio são apresentados na **Tabela 9** e **Figura 9**. Houve diferença significativa entre os grupos CS e CT com relação ao glicogênio muscular ($p<0,05$). Quanto aos demais parâmetros, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos. Quanto ao glicogênio hepático, (**Tabela 10** e **Figura 10**), houve aumento deste substrato no grupo controle treinado (CT) em relação aos grupos controle sedentário (CS) e diabético sedentário (DS). Além disso, o glicogênio hepático foi aumentado no grupo diabético treinado (DT) quando comparado ao grupo diabético sedentário (DS) $p<0,05$. Pode-se observar também que houve um aumento significativo nas proteínas totais hepáticas no grupo controle treinado, quando comparado aos grupos diabético sedentário e controle sedentário. Observa-se ainda um aumento deste parâmetro no grupo diabético treinado quando comparado ao grupo diabético sedentário ($p<0,05$). Quanto à razão proteína/DNA, houve um aumento significativo nos grupo treinados (CT e DT) em comparação aos grupos sedentário (CS e DS).

Tabela 8. Gordura Epididimal (mg) e Lipídios totais séricos (g/l) dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT); (n=12).

| Parâmetros | CS | CT | DS | DT |
|--------------------------------|----------|----------|-------------------------|-------------------------|
| Gordura Epididimal (mg) | 1960±625 | 1888±489 | 267±247 ^{a,b} | 485±366 ^{a,b} |
| Lipídios Totais (g/l) | 1,8±0,41 | 1,8±0,24 | 3,2±0,76 ^{a,b} | 3,4±0,79 ^{a,b} |

Valores expressos como média ±desvio padrão. a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. (ANOVA; p<0,05).

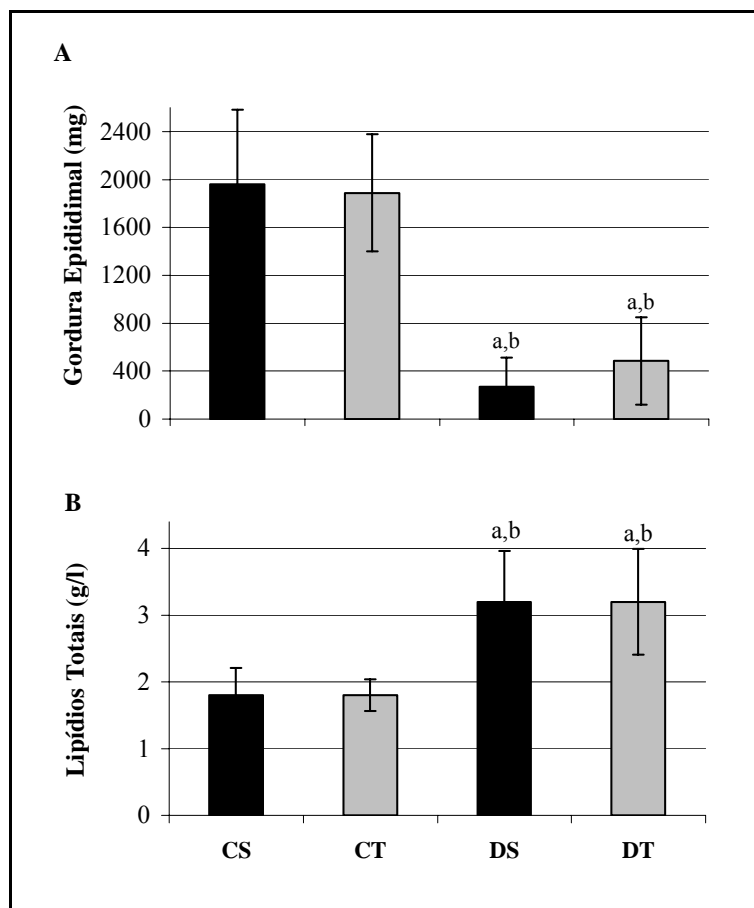


Figura 8. (A) Gordura Epididimal (mg), (B) Lipídios totais séricos (g/l) dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT) a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. Valores expressos como média ±desvio padrão, ANOVA (p<0,05); (n=12).

Tabela 9. Glicogênio (mg%), Proteínas Totais (mg%), DNA (mg%) e Razão Proteína/DNA do músculo gastrocnêmio dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT); (n=12).

| Parâmetros | Grupos | CS | CT | DS | DT |
|------------------------------------|--------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Glicogênio Muscular mg% | | 0,45±0,06 | 0,58±0,03a | 0,48±0,11 | 0,57±0,15 |
| Proteína Muscular mg% | | 4,6±0,5 | 4,5±0,6 | 4,2±0,5 | 4,6±0,5 |
| DNA Muscular mg% | | 0,017±0,004 | 0,017±0,003 | 0,018±0,003 | 0,015±0,003 |
| Razão Proteína/DNA Muscular | | 274±36 | 269±50 | 235±56 | 291±58 |

Valores expressos como média ±desvio padrão. a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. (ANOVA; p<0,05).

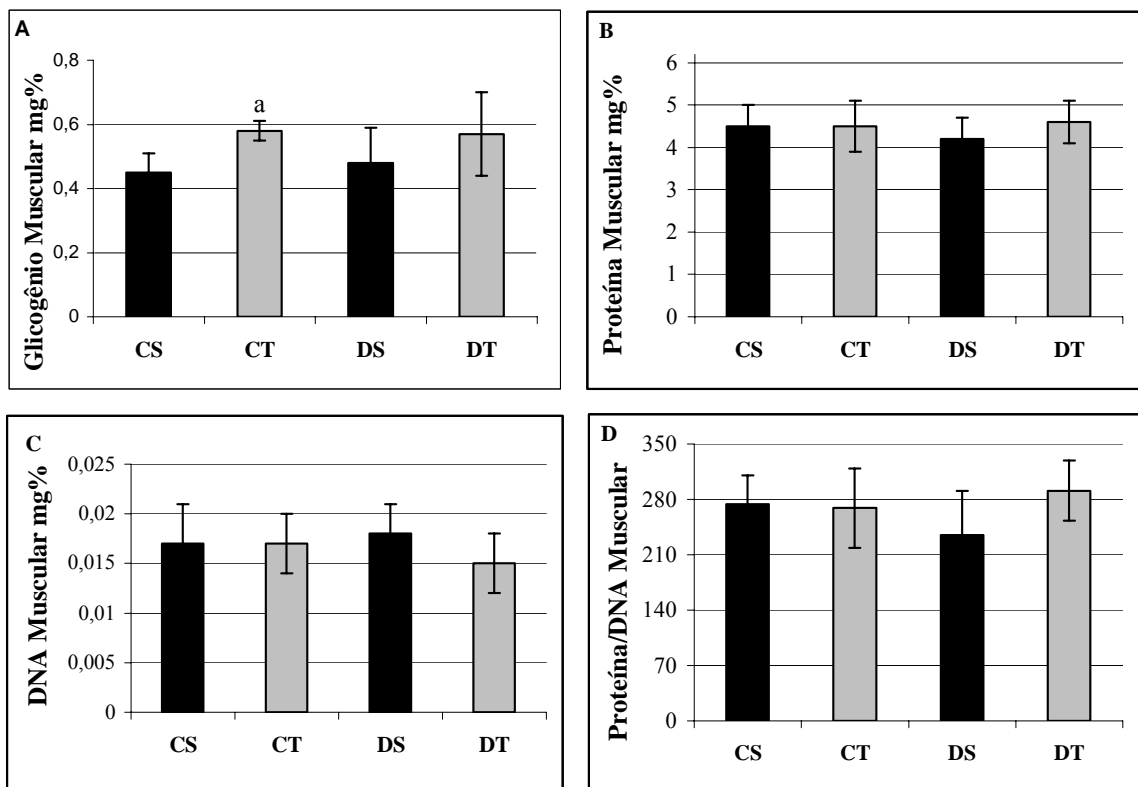


Figura 9. (A) Glicogênio Muscular (mg%), (B) Proteína Muscular (mg%), (C) DNA Muscular (mg%) e (D) Razão Proteína/DNA Muscular dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT)

a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. Valores expressos como média \pm desvio padrão, ANOVA ($p<0,05$); (n=12).

Tabela 10. Glicogênio Hepático (mg%), Proteína Hepática (mg%), DNA Hepático (mg%) e Razão Proteína/DNA Hepática dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT); (n=12).

| Parâmetros | Grupos | CS | CT | DS | DT |
|------------------------------------|--------|------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Glicogênio Hepático mg% | | 4,2 \pm 1 | 6,2 \pm 1 ^a | 3,1 \pm 1 ^{b,d} | 6 \pm 1,8 |
| Proteína Hepática mg% | | 4 \pm 0,3 | 4,8 \pm 0,3 ^a | 3,8 \pm 0,5 ^{b,d} | 4,5 \pm 0,3 |
| DNA Hepático mg% | | 0,04 \pm 0,006 | 0,04 \pm 0,006 | 0,04 \pm 0,006 | 0,035 \pm 0,003 |
| Razão Proteína/DNA Hepática | | 97 \pm 9,5 | 121 \pm 12,3 ^a | 94 \pm 19,6 ^{b,d} | 128 \pm 19,1 ^a |

Valores expressos como média \pm desvio padrão. a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. (ANOVA; $p<0,05$).

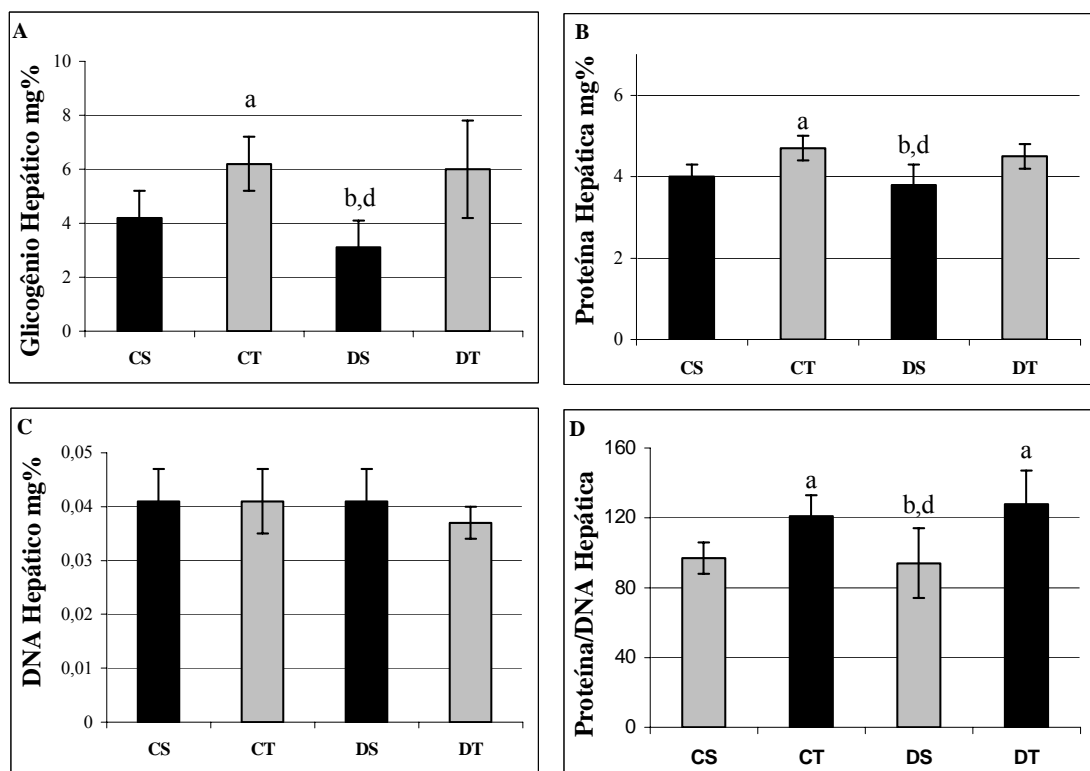


Figura 10. (A) Glicogênio Hepático (mg%), (B) Proteína Hepática (mg%), (C) DNA Hepático (mg%) e (D) Razão Proteína/DNA Hepática dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT) a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. Valores expressos como média ±desvio padrão, ANOVA ($p<0,05$); (n=12).

Pode-se observar na **Tabela 11 e Figura 11 (A,B,C e D)** os resultados referentes ao hormônio do crescimento sérico (GH), fator de crescimento semelhante à insulina sérico (IGF-1), IGF-1 do músculo gastrocnêmio, e à proteína transportadora do IGF-1 (IGFBP-3 sérica). Nota-se que as concentrações de GH foram significativamente reduzidas nos animais diabéticos (DS e DT). Não houve diferença significativa entre os grupos controles (CS e CT). Quanto ao IGF-1 sérico, observa-se que o grupo diabético sedentário apresentou redução deste peptídeo, quando comparado aos demais grupos (CS, CT e DT) $p<0,05$. Com relação ao IGF-1 muscular (gastrocnêmio), houve aumento significativo no grupo diabético treinado (DT) em comparação ao grupo diabético sedentário (DS). Nota-se ainda na **Tabela 11 e Figura 11C**, que as concentrações da proteína IGFBP-3 foram reduzidas no grupo diabético sedentário (DS), quando comparado aos grupos controles (CS e CT) $p<0,05$.

A **Tabela 12 e a Figura 12 (A,B,C e D)** apresentam os resultados referentes ao peso, comprimento, área total e densidade mineral da tíbia dos animais dos grupos estudados. Quanto ao peso e ao comprimento tibial, nota-se uma redução significativa destes parâmetros nos grupos diabéticos em comparação aos controles. Além disso, houve um aumento significativo de ambos os parâmetros no grupo diabético treinado, quando comparado ao grupo diabético sedentário. Com relação à área total e a densidade mineral óssea da tíbia, houve uma redução significativa destes parâmetros no grupo diabético sedentário (DS), quando comparado aos demais grupos (CS, CT e DT).

Tabela 11. Hormônio do crescimento (GH) sérico (ng/ml), IGF-1 sérico (ng/ml), IGF-1 no músculo gastrocnêmio (ng/g) e IGFBP-3 sérica (ng/ml) dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT); (n=12).

| Parâmetros | Grupos | CS | CT | DS | DT |
|-------------------------------|--------|---------|---------|------------------------|------------------------|
| GH Sérico (ng/ml) | | 3,6±0,5 | 3,9±0,7 | 2,7±0,7 _{a,b} | 2,7±0,4 _{a,b} |
| IGF-1 Sérico (ng/ml) | | 82±18 | 90±8 | 59±11 _{a,b,d} | 80±9 |
| IGF-1 Muscular (ng/g) | | 6,1±1,6 | 6,3±1,4 | 4,9±1,5 | 7,5±2 _c |
| IGFBP-3 Sérico (ng/ml) | | 290±41 | 293±43 | 175±75 _{a,b} | 220±83 |

Valores expressos como média ±desvio padrão. a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. (ANOVA; p<0,05).

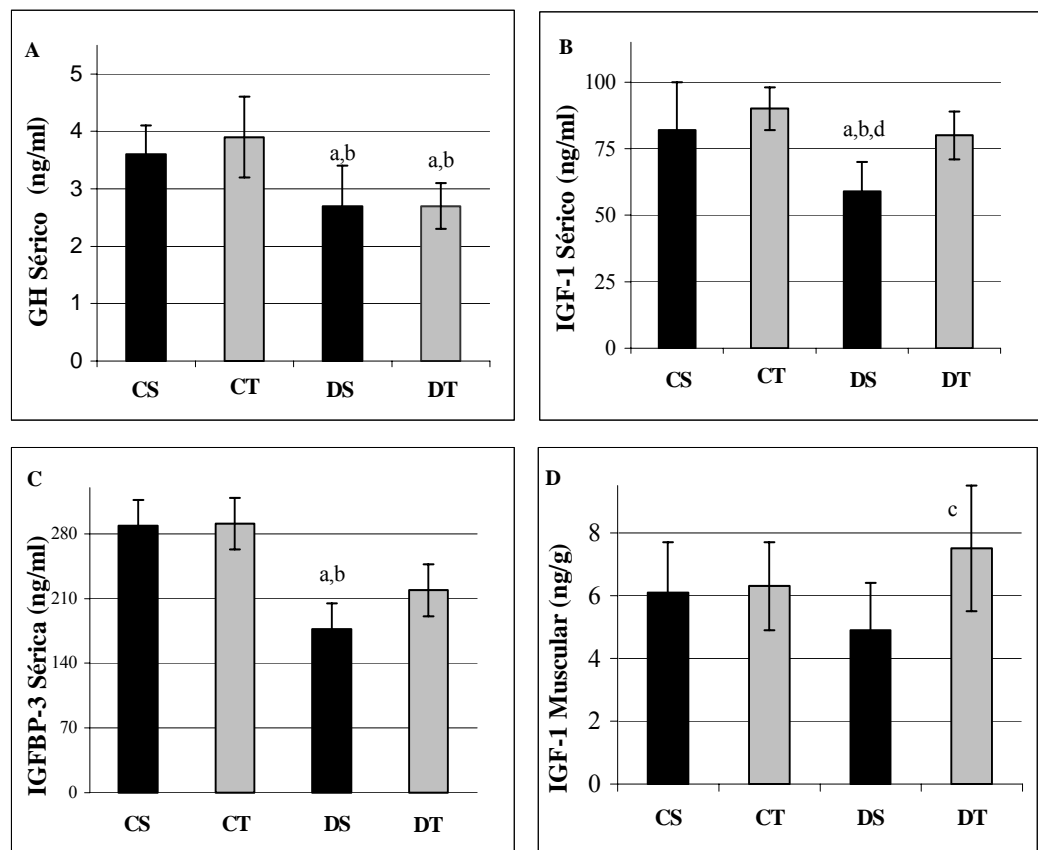


Figura 11. (A) Hormônio do crescimento (GH) sérico (ng/ml), (B) IGF-1 sérico (ng/ml), (C) IGFBP-3 sérica (ng/ml) e (D) IGF-1 no músculo gastrocnêmio (ng/g) dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário

(DS) e diabético treinado (DT) a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. Valores expressos como média \pm desvio padrão, ANOVA ($p < 0,05$); ($n=12$).

Tabela 12. Peso Tibial (mg), Comprimento Tibial (mm), Área Tibial (cm^2), Conteúdo Mineral da Tíbia (mg%) e Densidade Mineral da Tíbia (mg/cm^2) dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT); ($n=12$).

| Parâmetros | Grupos | CS | CT | DS | DT |
|--|--------|-----------------|-----------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Peso Tibial (mg) | | 707 \pm 20 | 763 \pm 30 | 493 \pm 50 ^{a,b,d} | 606 \pm 110 ^{a,b} |
| Comprimento Tibial (mm) | | 44,3 \pm 0,75 | 44,4 \pm 1,1 | 40,3 \pm 1 ^{a,b,d} | 42,6 \pm 0,75 ^{a,b} |
| Área Tibial (cm^2) | | 1,73 \pm 0,05 | 1,74 \pm 0,14 | 1,41 \pm 0,14 ^{a,b,d} | 1,67 \pm 0,14 |
| Densidade Mineral da Tíbia (mg/cm^2) | | 29,5 \pm 2,7 | 33,8 \pm 2,6 | 23,4 \pm 1,8 ^{a,b,d} | 31,5 \pm 3,5 |

Valores expressos como média \pm desvio padrão. a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. (ANOVA; $p < 0,05$).

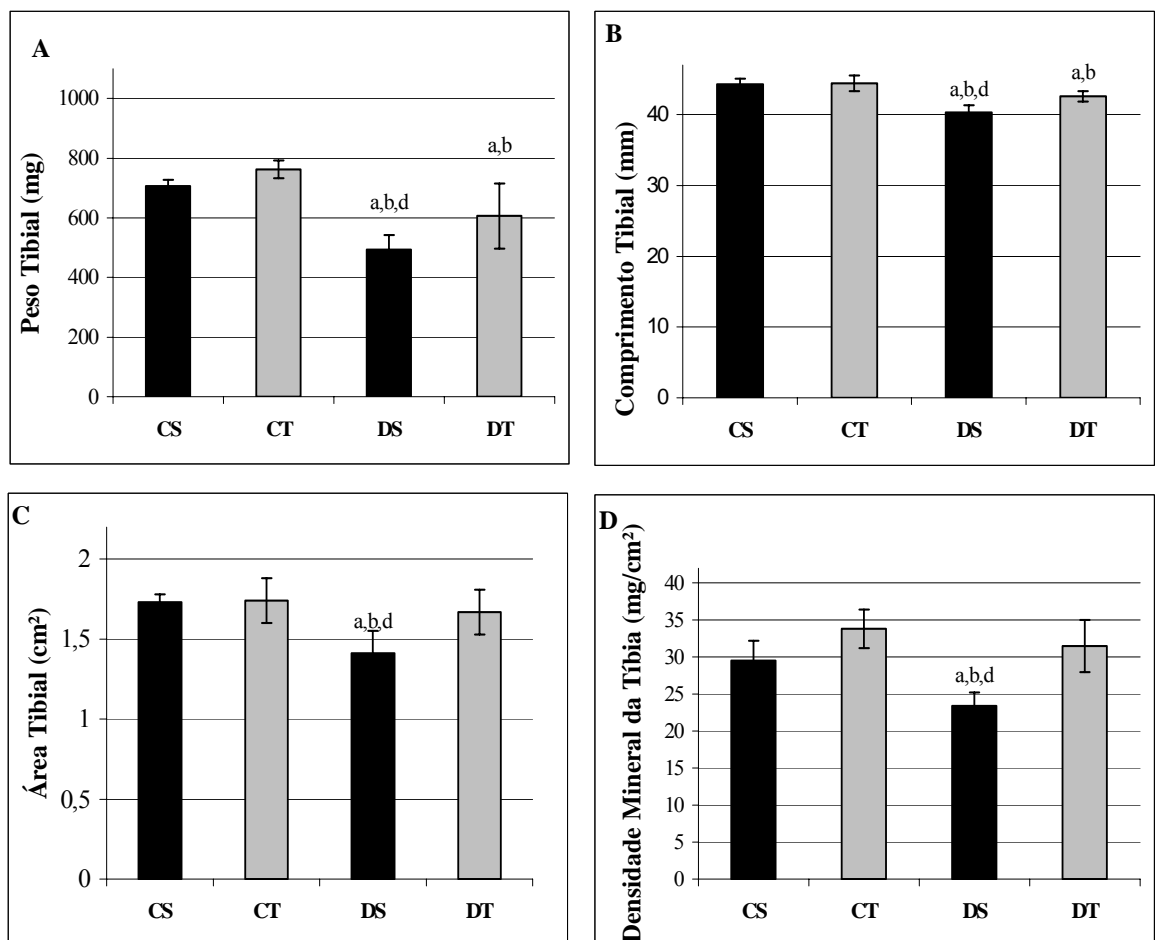


Figura 12. (A) Peso Tibial (mg), (B) Comprimento tibial (mm), (C) Área Tibial (cm^2), (D) Densidade Mineral da Tíbia (mg/cm^2) dos animais dos grupos controle sedentário

(CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT) a.≠ de CS; b.≠ de CT; c.≠ de DS; d. ≠ de DT. Valores expressos como média \pm desvio padrão, ANOVA ($p < 0,05$); (n=12).

As **Tabelas 13 e 14** apresentam os resultados do teste de correlação entre diversos parâmetros. O teste mostrou não haver correlação entre IGF-1 sérico e os parâmetros GH sérico, IGF-1 muscular e IGFBP-3 sérica. Contudo encontrou-se uma positiva correlação entre o IGF-1 sérico e a taxa diária de crescimento, bem como entre IGF-1 sérico e a área total da tíbia (**Tabela 13**). A **Tabela 14** mostra que o peptídeo muscular IGF-1 não foi correlacionado com os parâmetros GH sérico, IGFBP-3 sérica e área total da tíbia, porém houve uma positiva correlação entre o IGF-1 muscular e os parâmetros taxa de crescimento diária e taxa de remoção da glicose (KITT).

Tabela 13. Correlação entre IGF-1 sérico e os parâmetros Hormônio do crescimento (GH) sérico (ng/ml), IGF-1 muscular (ng/g), IGFBP-3 sérica (ng/ml), taxa diária de crescimento (g/dia) e área total da tíbia (cm²); (n=12).

| Correlação IGF-1 sérico versus | r | p |
|--|------|------|
| GH sérico (ng/ml) | 0,51 | 0,1 |
| IGF-1 muscular (ng/g) | 0,35 | 0,45 |
| IGFBP-3 sérica (ng/ml) | 0,5 | 0,23 |
| Taxa de Crescimento (g/dia) | 0,56 | 0,01 |
| Área total da Tíbia (cm ²) | 0,61 | 0,01 |

Tabela 14. Correlação entre IGF-1 muscular (ng/g) e os parâmetros Hormônio do crescimento (GH) sérico (ng/ml), IGFBP-3 sérica (ng/ml), taxa diária de crescimento (g/dia), área total da tíbia (cm²) e taxa de remoção da glicose (KITT) (n=12).

| Correlação IGF-1 muscular versus | r | p |
|--|------|-------|
| GH sérico (ng/ml) | 0,45 | 0,1 |
| IGFBP-3 sérica (ng/ml) | 0,32 | 0,3 |
| Taxa de Crescimento (g/dia) | 0,51 | 0,01 |
| Área total da Tíbia (cm ²) | 0,52 | 0,07 |
| KITT (% min) | 0,45 | 0,001 |

6. DISCUSSÃO

O *Diabetes Mellitus* é uma doença caracterizada por alterações metabólicas e hormonais, as quais interferem no crescimento somático, atuando negativamente no eixo de crescimento GH/IGF-1. O treinamento físico por outro lado, além de contribuir para a regulação do metabolismo dos carboidratos, também atua positivamente sobre o crescimento corporal. No presente trabalho, investigamos os efeitos do treinamento físico aeróbio sobre o eixo de crescimento GH/IGF-1 em ratos diabéticos.

Com relação à eficiência do protocolo de treinamento utilizado, o exercício agudo realizado com os animais mostrou que os grupos treinados (CT e DT) apresentaram menores concentrações séricas de lactato que os grupos sedentários (CS e DS), particularmente nos tempos 5, 10 e 20 minutos ($p < 0,05$). Os protocolos de natação com ratos que têm sido utilizados com maior frequência pelos pesquisadores, são aqueles sem sobrecarga e os que utilizam sobrecargas que equivalem de 2 à 5% do peso corporal (GOBATTO et al., 1997; LUCIANO & MELLO, 1998; SANTOS et al., 2000; GOMES et al., 2003). A concentração de lactato sanguíneo durante o exercício, depende da produção deste substrato pelos músculos ativos e de sua remoção/oxidação pelos diversos tecidos, tais como rins, fígado, coração e fibras musculares tipo I. Sabe-se que organismos treinados possuem adaptações metabólicas que são refletidas na cinética do lactato durante a realização do exercício agudo (BROOKS, 1991). Segundo Denadai (1999), a lactacidemia pode ser considerada como um dos melhores indicadores de intensidade relativa de esforço, bem como de adaptações fisiológicas promovidas pelo treinamento físico sistematizado. Assim, as menores concentrações de lactato encontradas nos grupos treinado (CT e DT), indicam que o protocolo de treinamento utilizado foi eficaz em promover adaptações metabólicas nos

animais saudáveis e diabéticos. Além disso, este protocolo de treinamento (5%) tem sido utilizado com eficiência para melhorar a capacidade aeróbia de ratos, quando comparados com animais sedentários (SANTOS et al., 2000).

Os resultados obtidos no nosso estudo com relação à evolução de peso corporal, ingestão hídrica e alimentar, insulinemia e glicemia, estão de acordo com o esperado clinicamente no quadro de *Diabetes Mellitus*, ou seja, menor ganho de peso corporal, acompanhado de polifagia, polidipsia, hipoinsulinemia e hiperglicemia. Estes aspectos estão relacionados com a destruição parcial das células beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas pela Aloxana. A insulina é secretada por estas células e quando destruídas, as células beta interrompem a secreção do hormônio, gerando os distúrbios metabólicos encontrados nos animais diabéticos sedentários (GUYTON & HALL, 1996; BROTMAM & GIROD, 2002). A hiperfagia observada em animais diabéticos é normalmente acompanhada pelo aumento da ingestão hídrica, hipoinsulinemia e hiperglicemia. Além disso, sabe-se que elevadas concentrações plasmáticas de grelina e baixas concentrações de leptina estão diretamente relacionadas com a hiperfagia em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (ISHII et al., 2002). O mesmo estudo mostrou também que o tratamento com insulina normaliza as concentrações plasmáticas de leptina e grelina em animais diabéticos, reduzindo assim a hiperfagia.

No presente estudo, o protocolo de treinamento físico não reduziu significativamente a hiperfagia dos animais diabéticos (DT), porém melhorou o ganho de peso corporal e reduziu significativamente as concentrações séricas de glicose, apesar de não alterar as concentrações séricas de insulina. Sabe-se que o treinamento físico promove aumento da atividade da tirosina-quinase dos receptores de insulina, aumento da translocação dos transportadores de glicose do músculo esquelético (GLUT-4), aumento da fosforilação dos

substratos do receptor de insulina (IRS-1 e 2) e de sua associação à PI3-kinase (CORTRIGHT & DOHM, 1997; LUCIANO et al., 2002). Estas adaptações moleculares resultam em aumento do transporte de glicose e podem explicar a significativa redução da glicemia nos animais diabéticos treinados em nosso estudo, uma vez que não ocorreu alteração das concentrações séricas de insulina no referido grupo. Além disso, apesar de não ter ocorrido redução significativa da área total sob a curva de glicose durante o teste de tolerância à glicose (GTT) no grupo diabético treinado, este grupo apresentou a maior taxa de remoção da glicose (KITT) durante o teste de tolerância à insulina, confirmando que o treinamento físico tornou os tecidos periféricos deste grupo mais responsivos ao hormônio. Nossos resultados estão de acordo com o trabalho realizado por Luciano & Lima (1997), que mostrou redução da glicemia de ratos diabéticos treinados (natação) apesar das baixas concentrações de insulina. É importante ressaltar, que os resultados obtidos no presente estudo não foram influenciados pela desidratação que poderia ocorrer nos animais diabéticos, uma vez que não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos com relação ao hematócrito.

Este trabalho avaliou também as concentrações séricas dos lipídios totais, sendo observado aumento deste parâmetro nos animais diabéticos (DS e DT). Sabe-se que em situações de hipoinsulinemia, como no diabetes, há aumento da mobilização dos depósitos corporais de gordura para utilização de seus derivados como fonte energética e conseqüentemente as concentrações dos lipídios totais tendem a se elevar (BROTMAN & GIROD, 2002). O treinamento físico por outro lado, promove aumento da utilização dos lípidos para o metabolismo energético e aumento da atividade das enzimas-chave de mobilização e oxidação dos lipídios, podendo reduzir as concentrações circulantes desses substratos, e em especial dos AGLs em animais diabéticos treinados (BODEN, 2002; KRAUS et al., 2002). Contudo, em nosso estudo não encontramos

diferenças significativas entre os grupos DS e DT com relação a gordura epididimal. Além disso, também não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos diabéticos com relação aos lipídios totais. Isto pode ter ocorrido por que o treinamento físico não alterou as baixas concentrações de insulina dos animais diabéticos e, portanto, devido a hipoinsulinemia, a lipólise permaneceu acelerada nestes animais.

Quanto ao glicogênio muscular, houve um aumento significativo (em torno de 29%) desse substrato no grupo CT em comparação ao grupo sedentário (CS), confirmando a eficácia do protocolo de treinamento em promover adaptações metabólicas. Além disso, apesar de não ter sido significativo, o glicogênio muscular dos animais diabéticos treinados aumentou em média 20% quando comparados aos animais sedentários. A insulina e a atividade contrátil são os reguladores biológicos mais relevantes no metabolismo do glicogênio. No período pós-prandial, a insulina promove a captação de glicose pelo músculo e seu armazenamento como glicogênio. Durante a contração muscular a glicogenólise é ativada, sendo que no período seguinte à contração muscular ocorre a síntese de glicogênio, pelo aumento da atividade da enzima glicogênio-sintase (NIELSEN et al., 2001; WOJTASZEWSKI et al., 2002). Com relação ao glicogênio hepático, observamos neste estudo que o treinamento físico aumentou as reservas desse substrato nos grupos sadios e diabéticos, em comparação aos seus respectivos controles (CS e DS). Um experimento realizado por Gobatto (1993), demonstrou aumento do glicogênio hepático de ratos submetidos ao treinamento físico de natação em comparação com animais sedentários. É importante lembrar que os transportadores de glicose (GLUTs) dos tecidos hepático e muscular são distintos (GLUTs 2 e 4 respectivamente) e possivelmente por esta razão, as respostas ao treinamento tenham sido diferentes nos referidos tecidos em nosso estudo. Sabe-se que em animais diabéticos, há um aumento tanto da gliconeogênese quanto da glicogenólise hepática, o que contribui para hiperglicemia (GUYTON & HALL, 1996; PETERSEN et al., 2004). No nosso trabalho, os

menores estoques de glicogênio hepático foram encontrados nos animais diabéticos sedentários, enquanto os animais diabéticos treinados apresentaram um significativo aumento de 47% nos estoques deste substrato. Desta forma, o aumento das reservas de glicogênio nos animais treinados (em repouso) pode indicar uma redução da produção de glicose a partir do fígado (glicogenólise), o que pode ter contribuído parcialmente para a significativa redução da glicemia dos animais do grupo DT, discutida anteriormente.

O metabolismo protéico do músculo gastrocnêmio e do fígado também foi avaliado no presente estudo. Não foram observadas diferenças significativas quanto à razão proteína/DNA muscular. Sabe-se que a insulina desempenha um papel fundamental sobre o metabolismo muscular protéico e, que existe uma normalização nas taxas de síntese protéica de animais diabéticos que receberam insulina exógena (FARREL et al., 1999). Nossos resultados indicam que apesar das baixas concentrações de insulina, não houve um aumento exacerbado no catabolismo protéico muscular que pudesse ser detectado pela técnica utilizada. Além disso, a hipoinsulinemia também parece não ter prejudicado o metabolismo protéico do fígado dos animais diabéticos. Contudo, o protocolo de treinamento empregado aumentou a razão proteína/DNA do fígado, indicando um efeito anabólico do exercício sobre o tecido hepático dos animais sadios e diabéticos. A literatura tem demonstrado que animais diabéticos são capazes de aumentar a síntese de proteínas frente ao treinamento físico, contudo parece haver uma concentração limítrofe de insulina, abaixo da qual, o treinamento físico não é capaz de estimular a síntese protéica (FEDELE et al., 2001). Assim, como encontramos aumento na razão proteína/DNA do fígado e não encontramos alteração deste parâmetro na musculatura esquelética, acreditamos que a concentração limítrofe de insulina que permite a síntese protéica pode ser específica para cada tecido. Não podemos ignorar também que o treinamento físico aumentou as concentrações séricas do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1; que será discutido a seguir) e que este

peptídeo tem importante ação anabólica. Deste modo, o aumento da razão proteína/DNA hepática poderia ter relação com as concentrações séricas bem como com a concentração hepática desse peptídeo.

Quanto às concentrações do hormônio do crescimento, vários autores têm encontrado redução do GH em animais diabéticos (YANG et al., 1990; STEGER & RABE, 1997; ZAPF, 1998; GOMES et al., 2003). Nievers-Rivera et al. (1993), trabalhando com ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina, encontraram baixas concentrações deste hormônio, enquanto Luciano & Mello (1998), obtiveram resultados semelhantes trabalhando com ratos diabéticos aloxânicos. Em nosso trabalho, o GH sérico foi reduzido significativamente nos grupos diabéticos, confirmando os resultados obtidos por aqueles pesquisadores. As hipóteses para essa redução incluem os altos níveis de somatostatina que são freqüentemente encontrados em ratos diabéticos (TANNENBAUM 1981); o prejuízo na síntese de GH relacionado com os hormônios tireoideanos (ORTIZ-CARO et al., 1984); hiperglicemia (DAVIES et al., 1984); ou ainda a ação inibitória do IGF-1 sobre a síntese de GH (BERELOWITS et al., 1981).

Em nosso estudo, não houve influência do treinamento físico sobre as concentrações séricas de GH. Sabe-se que o treinamento físico desempenha papel fundamental sobre o controle metabólico e hormonal, tanto em indivíduos saudáveis como em diabéticos. Sabe-se ainda, que as concentrações de GH são influenciadas pelo treinamento, com tendência à elevação em exercícios que estejam acima do limiar de lactato (FELSING et al., 1992). Além disso, estudos têm demonstrado que a secreção de hormônios anabólicos parece estar mais bem relacionada com exercícios de curta duração e alta intensidade (STOKES, 2003). Nosso estudo está de acordo com outras pesquisas que não encontraram aumento das concentrações de GH em animais diabéticos submetidos a protocolos aeróbios (LUCIANO & MELLO, 1998; GOMES et al., 2003). Apesar de não termos avaliado as concentrações de GH após o exercício agudo, é possível que o nosso

protocolo de treinamento moderado tenha promovido um aumento agudo do GH durante cada sessão de exercícios. Hakkinen et al. (1998), encontraram um aumento significativo das concentrações plasmáticas de GH logo após 60 minutos de exercício aeróbio. Manetta et al. (2002) observaram após 60 minutos de exercício aeróbio em ciclo ergômetro, uma elevação das concentrações de GH em ciclistas, enquanto os participantes sedentários não apresentaram alteração neste parâmetro após realizarem a mesma atividade.

Quanto ao fator do crescimento semelhante à insulina (IGF-1), ocorreu redução das concentrações séricas deste peptídeo nos animais diabéticos. Isto pode estar relacionado à redução do GH discutida anteriormente, visto que a principal origem do IGF-1 sérico, parece ser o fígado mediante o estímulo promovido pelo hormônio do crescimento (HOLT, 2002). Foi demonstrado anteriormente, que ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina apresentam redução do GH sérico, bem como do RNAm hepático para o IGF-1 (YANG et al., 1990). Estes autores mostraram também, que as baixas concentrações séricas de IGF-1 foram recuperadas pelo protocolo de treinamento utilizado naquele estudo. Vários autores têm demonstrado que o IGF-1 pode ser secretado também por tecidos extra-hepáticos e que o exercício físico pode estimular a produção desse polipeptídeo de forma GH-independente (BORST et al., 2001; FEDELE et al., 2001). Assim, em nosso estudo, o aumento das concentrações séricas de IGF-1 no grupo diabético treinado pode estar relacionado com o aumento da secreção desse polipeptídeo por outros tecidos, tais como o muscular.

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 pelo músculo. É importante ressaltar, que as concentrações plasmáticas de IGF-1 não são necessariamente proporcionais às musculares. O músculo pode apresentar maior concentração desse fator de crescimento mesmo com a queda ou inalteração das

concentrações plasmáticas de IGF-1 (ELIAKIM et al., 1997). No presente estudo encontramos também um aumento das concentrações do peptídeo IGF-1 no músculo gastrocnêmio dos animais diabéticos treinados em comparação aos sedentários. Um trabalho realizado com ratos submetidos à supressão de GH mostrou que o treinamento físico aumentou o RNAm muscular para o IGF-1 (ZANCONATO et al., 1994). Não se conhece os mecanismos exatos pelos quais o treinamento físico é capaz de aumentar RNAm, bem como as concentrações musculares do peptídeo IGF-1, em organismos com deficiência de GH. Contudo, o aumento do IGF-1 muscular tem sido correlacionado à hipertrofia e ao aumento da atividade mitocondrial muscular (HARRIDGE, 2003). Um trabalho onde houve imunização contra o IGF-1 em ratos diabéticos mostrou que o treinamento físico aumentou a síntese protéica dos animais diabéticos que não foram imunizados contra o IGF-1, enquanto os animais imunizados não apresentaram aumento de síntese protéica (FEDELE et al., 2001).

Nosso estudo não encontrou correlação entre IGF-1 muscular e IGF-1 sérico, confirmando a hipótese da produção local de IGF-1, independente de suas concentrações séricas, ou das concentrações de GH. Tem sido reportado que o músculo esquelético secreta uma isoforma de IGF-1 denominada IGF-IEc (IGF-IB), em resposta a contração muscular. Esta isoforma de IGF-1 foi denominada em 1997 por Yang e colaboradores, como MGF (mechano growth factor), uma vez que sua secreção ocorria após o estímulo mecânico do exercício. Além do IGF-IEc (IGF-IB), existe outra isoforma de IGF-1 denominada IGF-IEa (IGF-IA), que parece não ser tão sensível à estímulos mecânicos. Ambas isoformas de IGF-1 podem atuar no receptor IGF-IR, promovendo síntese protéica, hipertrofia muscular e resistência à apoptose (HARRIDGE, 2003; ROTWEIN, 2003; PSILANDER et al., 2003).

Outro aspecto importante com relação ao aumento do IGF-1 muscular, é que este polipeptídeo é conhecido por apresentar características similares à insulina, ou seja, além de

seu efeito anabólico, considera-se que tenha também um efeito hipoglicemiante (CLEMMONS et al., 2000). Desta forma, a redução da glicemia bem como o aumento da taxa de remoção da glicose nos animais diabéticos treinados, discutidos anteriormente, podem ter relação com o aumento do IGF-1 sérico e/ou muscular do referido grupo. Reiterando esta hipótese, nós observamos uma positiva correlação entre o IGF-1 muscular e a taxa de remoção da glicose durante o ITT.

Quanto à proteína transportadora IGFBP-3, observamos que o diabetes reduziu significativamente suas concentrações séricas. Cortizo et al. (1998) demonstraram que não apenas o IGF-1, mas também a IGFBP-3 pode ser afetada pelo desarranjo metabólico do *Diabetes Mellitus*. As IGFBP-3 são proteínas transportadoras que juntamente com as demais IGFBPs e com a glicoproteína (ALS), regulam as concentrações e a ação biológica do IGF-1 (ROSEN et al., 1999). Os IGFs séricos são ligados com alta afinidade às proteínas IGFBPs, que transportam os IGFs para os tecidos-alvo e prolongando a meia-vida desses polipeptídeos, por protegê-los da degradação proteolítica (BAXTER et al., 1989). A principal origem das IGFBPs é o fígado, que sintetiza estas proteínas sob o estímulo do GH (BUTLER & LEROITH 2001). Desta forma, as baixas concentrações de IGFBP-3 encontradas neste trabalho nos animais diabéticos, podem ser explicadas pela deficiência de GH. Por outro lado, houve recuperação deste parâmetro no grupo diabético treinado. Têm sido reportado por alguns autores, que o treinamento físico aumenta tanto a IGFBP-1 quanto a IGFBP-3, contudo não há um consenso geral na literatura a este respeito (MANETTA et al., 2002). No nosso estudo, o aumento das concentrações séricas de IGFBP-3 não pode ser explicado pelo aumento sérico de IGF-1, uma vez que não houve correlação entre estes parâmetros. Além disso, não se conhece os mecanismos exatos pelos quais o treinamento físico pode aumentar a secreção de IGFBP-3, contudo parece haver uma forte correlação

entre as concentrações de IGFBP-3 e a capacidade aeróbia de organismos treinados. Manetta et al. (2002), encontraram uma forte correlação entre IGFBP-3 basal e VO_2_{max} , sugerindo que a IGFBP-3 pode ser um marcador endócrino de condicionamento físico.

Com relação à área tibial, nossos resultados mostram que o diabetes reduziu este parâmetro nos animais sedentários. Acompanhando esta redução, encontramos aumento das concentrações séricas da fosfatase alcalina, um marcador bioquímico do metabolismo ósseo. Sabe-se que elevadas concentrações desse substrato ocorrem em pacientes com doenças ósseas, tais como raquitismo e osteíte deformante. Além disso, o prejuízo ósseo causado pelo diabetes mellitus insulino-dependente é geralmente acompanhado por elevadas concentrações séricas de fosfatase alcalina. Miazgowisky & Czekalski (1998), encontraram aumento significativo das concentrações séricas da fosfatase alcalina de ratos diabéticos insulino-dependentes, bem como aumento da incidência de osteopenia e osteoporose.

Vários fatores podem interferir sobre o metabolismo ósseo, tais como fatores hormonais, nutricionais, drogas e patologias. O diabetes interfere sobre alguns destes aspectos, e especialmente, sobre alguns hormônios e fatores de crescimento, como a insulina, GH e IGF-1. Nossos resultados mostram que a associação entre hipoinsulinemia, baixas concentrações de GH e de IGF-1, além das demais alterações metabólicas provocadas pela doença, podem explicar a redução do crescimento ósseo, bem como da taxa de crescimento diária dos animais diabéticos sedentários. A literatura tem mostrado que tanto a secreção local de IGF-1 quanto a sistêmica, estão envolvidas no aumento da densidade mineral óssea e no tamanho do osso no período pós-natal de crescimento de animais sadios (YAKAR et al. 2002; JACKSON et al., 2003). Em nosso estudo, houve uma redução significativa da taxa diária de crescimento, bem como da área total tibial (23%) nos animais diabéticos sedentários, em comparação aos grupos controles. Além disso, a doença reduziu o peso, o

comprimento e a densidade mineral da tíbia desses animais. Outros autores encontraram uma redução de peso do fêmur nos animais deficientes de GH (29%) e IGF-1 (71%), além da redução do comprimento femoral em animais deficientes de GH (10%) e IGF-1 (36%) (MOHAN et al., 2003). No presente estudo, a recuperação destes parâmetros, observada nos animais diabéticos treinados, pode ser explicada pelo aumento do IGF-1 sérico induzido pelo treinamento. A análise estatística mostrou que não houve correlação entre as concentrações séricas de GH e a área total das tíbias, contudo houve uma positiva correlação entre o IGF-1 sérico e a área tibial ($r=0,61$; $p=0,01$), bem como entre IGF-1 sérico e taxa diária de crescimento ($r=0,56$; $p=0,01$), confirmando o papel do IGF-1 sobre a recuperação óssea dos animais diabéticos treinados. Kasukawa et al. (2004) também ressaltam o relevante papel do eixo GH-IGF-1 sobre o tecido ósseo, destacando o IGF-1 como um importante agente no controle de doenças como a osteoporose.

De modo geral, este estudo mostrou que o diabetes tem um efeito negativo sobre o eixo de crescimento GH-IGF-1, reduzindo as concentrações séricas de GH, IGF-1 e de IGFBP-3. Estas alterações endócrinas, associadas à hiperglicemia e à hipoinsulinemia, foram refletidas em perda de peso, redução da taxa diária de crescimento, redução do peso, comprimento, densidade mineral e área total das tíbias. Com relação ao protocolo de treinamento com 5% de sobrecarga, nossos dados mostram que este pode ser considerado eficaz em promover adaptações metabólicas, uma vez que houve redução da glicemia, aumento da taxa de remoção da glicose e recuperação do glicogênio hepático dos animais diabéticos. O protocolo de treinamento utilizado teve um efeito positivo também sobre o eixo de crescimento GH-IGF-1, particularmente sobre o IGF-1 sérico e muscular dos animais diabéticos. Apesar das concentrações séricas de GH permanecerem baixas nos

animais diabéticos, o aumento do IGF-1 sérico, muscular e da IGFBP-3 induzidos pelo treinamento, resultaram na recuperação de diversos parâmetros prejudicados pela doença.

Dentre os componentes do eixo de crescimento, o IGF-1 foi positivamente correlacionado ao crescimento tibial, indicando que o tecido ósseo sofre uma grande influência desse polipeptídeo. Nós observamos também uma positiva correlação entre IGF-1 (sérico e muscular) e taxa de crescimento diária, confirmando a característica anabólica deste fator de crescimento. A positiva correlação observada entre IGF-1 muscular e taxa de remoção da glicose durante o ITT indica que o efeito do treinamento físico sobre o metabolismo da glicose em ratos diabéticos pode ter relação com o aumento muscular desse peptídeo.

É relevante destacar que este é um dos raros trabalhos que avaliaram os efeitos do treinamento de natação sobre o metabolismo ósseo de ratos, sobretudo no modelo do diabetes experimental. Desta forma, nos concluímos que o protocolo de treinamento aeróbio de natação com 5% de sobrecarga promove importantes adaptações metabólicas e hormonais que estão associadas a homeostase glicêmica, à ativação do eixo de crescimento GH/IGF-1 e ao desenvolvimento ósseo de ratos diabéticos. Contudo, estudos adicionais serão necessários para esclarecer as relações existentes entre treinamento físico e secreção local de IGF-1 (tecido hepático, ósseo entre outros) em organismos diabéticos, uma vez que este polipeptídeo desempenha importante papel na manutenção da massa magra, na homeostase glicêmica e também sobre o crescimento corporal em animais e em humanos.

7. CONCLUSÕES

O diabetes induzido por aloxana reduziu as concentrações séricas de GH, de IGF-1 e de IGFBP-3, porém não alterou as concentrações musculares de IGF-1 em ratos. A doença prejudicou também o peso corporal, a taxa de crescimento diária, bem como o desenvolvimento das tíbias.

O treinamento físico em meio aquático com 5% de sobrecarga não recuperou as concentrações séricas de GH, contudo normalizou as concentrações séricas de IGF-1 e de IGFBP-3, além de aumentar significativamente o conteúdo muscular de IGF-1 em ratos diabéticos. O treinamento físico aumentou também a taxa de remoção da glicose (KITT) durante o teste de tolerância à insulina (ITT), reduziu a glicemia, recuperou a taxa de crescimento diária e o desenvolvimento ósseo de animais diabéticos.

Sob as condições do protocolo experimental utilizado, o IGF-1 sérico foi diretamente correlacionado com a taxa de crescimento diária e com a área total das tíbias, enquanto o IGF-1 muscular foi correlacionado com a taxa de crescimento diária e com a taxa de remoção da glicose (KITT) durante o teste de tolerância à insulina (ITT).

Deste modo, o protocolo de treinamento aeróbio promove importantes adaptações metabólicas e hormonais que estão relacionadas à homeostase glicêmica e ao crescimento corporal de ratos diabéticos experimentais.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAXTER R.C. Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: interactions with IGFs and intrinsic bioactivities. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v.278, p. E967-76, 2000.
- BAUM, H. B.; BILLER, B. M. K.; FINKELSTEIN, J. S., et al. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency. **Annals Internationais of Medicine**, Bostom, v.125, p.883-890, 1996.
- BERELOWITZ, M. et al. Somatomedin C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and pituitary. **Science**, Washington, v.212, p. 1279-81, 1981.
- BODEN, G. Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care.**, v.5, n.5, 545-9, 2002.
- BORNFELD, K. E. et al. Regulation of insulin-like growth factor-I and growth hormone receptor gene expression by diabetes and nutritional state in rat tissues. **J. Endocrinol.**, v. 122, p. 651-656, 1989.
- BORST, S.E.; DE HOYOS, D.V.; GARZARELLA, L. et al. Effects of resistance training on insulin-like growth factor-I and IGF-1 binding proteins. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hargerstown, v. 33, n. 4, p. 648-653, 2001.
- BROOKS, G.A. Current concepts in lactate exchange. **Med. Sci. Sports Exerc.** v.23, p.895-906, 1991.
- BROTMAN, D. J.; GIROD, J. P. The metabolic syndrome: a tug of war with no winner. **Cleve Clin J Med**, v.69, p.990-94, 2002.

BUTLER A.A., D. LEROITH . Control of Growth by the somatropic Axis: Growth Hormone and the Insulin-Like Growth Factors Have Related and Independent Roles. **Annu. Rev. Physiol**, v.63, p.141-164, 2001.

CASANUEVA, F. F. et al. Free fatty acids block growth hormone (GH) releasing hormone-stimulated GH secretion in man directly at the pituitary. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 65, p. 634-42, 1987.

CASUBURI, R. Physiologic responses to training. **Clin Chest Med**, v. 15, p. 215-227, 1994.

CLEMMONS, D. R.; MOSES, A.C.; McKAY, M.J. 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**, Bethesda, v. 85, n.4, p. 1518-1524, 2000.

COLLINS D, WOODS A, HERD R, BLAKE G, FOGELMAN I, WHEELER M, SWAMINATHAN R. Insulin-like growth factor-I and bone mineral density. **Bone**, v.23, n.1, p. 13-6, 1998.

COLLETT-SOLBERG, P.F. and COHEN, P. The role of the insulin-like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF-1 action. **Growth Disord.**, Philadelphia, v. 25, p. 591-609, 1996.

COOPER, D. L. Evidence for and mechanisms of exercise modulation of growth: an overview. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hargestown, v.26, p. 733-40, 1994.

CORTIZO, A. M.; LEE, P.D.K.; CEDOLA, N.V., 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, v. 35, n. 2, p. 85-90, 1998.

CORTRIGHT, R. N.; DOHM, G. L. Mechanisms by which insulin and contraction stimulate glucose transport. **Canadian Journal Applied Physiology**, Champaign, v.22, n.6, p. 519-30, 1997.

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**, v.21, p. 447-81, 1984.

DENADAI, B. S. **Índices fisiológicos da avaliação aeróbia: conceitos e aplicações**. Ribeirão Preto. B.S.D. 1999. p. 76.

D'ERCOLE, A. J.; UNDERWOOD, L. E. Tissue and plasma somatomedin-C/ insulin-like growth factor-I concentrations in the human fetus during the first half of gestation. **Pediatric Research Foundation**, v. 20, p. 253-255, 1986.

DUBOIS, B., GILLES, K.A., HAMILTON, J.K., REBERS, P.A., Calorimetric method for determination of sugar and related substances. **Analytical Chemistry**, Washington, v. 28, p. 350-356, 1956.

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**, Bethesda, v. 273 (4 pt 2), p. R1557-R1561, 1997.

ERIKSSON, J.; TAIMELA, S.; ERIKSSON, K., et al. Resistance training in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. **International Journal of Sports Medicine**, Stuttgart, v. 18, n. 4, p. 242-246, 1997.

FARREL P.A., M. J. FEDELE, J. HERNANDEZ, J. D. FLUCKEY, J. L. MILLER, C. H. LANG, T. C. VARY, S. R. KIMBALL, L. S. JEFFERSON. Hypertrophy of skeletal muscle in diabetic rats in response to chronic resistance exercise. **J Appl Physiol.**, v.87, p.1075-82, 1999.

FEDELE M.J., C. H. LANG, P. A. FARREL. Immunization against IGF-1 prevents increases in protein synthesis in diabetic rats after resistance exercise. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**, v. 280, p. E877-85, 2001.

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**, Bethesda, v.75, p. 157-162, 1992.

GHIGO, E.; ERVAT, E.; GIORDANO, R.; BROGLIO, F.; GIANOTTI, L.; MACCARIO, M.; BISI, G.; GRAZIANE, A.; PAPOTTI, M.; MUCCIOLI, G.; DEGHEGHI, R.; CAMANNI, F. Biologic activities of growth hormone secretagogues in humans. **Endocrine**, 14: 87-93, 2001.

GILES, K.W.; MAYERS, A. An improved diphenylamine methodo for the estimation of Deoxyribonucleic Acid. **Nature**, London, v. 206 : I, n. 4975, p. 93, 1965.

GOBATTO, C. A. **Alterações metabólicas decorrentes do treinamento físico em ratos previamente desnutridos e recuperados**. Campinas, 1993. 122p. [Tese de mestrado-IB-UNICAMP].

GOBATTO,C.A.; SIBUYA,C.; KOKUBUN, E; MELLO, M.A.R. Muscle glycolitic flux of malnutrition, recovered and exercise-rained rats. **Med. Sci. Sports Exerc.** v.9, n.5 (suppl.), p.S, 1997.

GOLONEZE NETO, B.; TAMBASCIA, M. A. Avaliação Laboratorial e Diagnóstico da Resistência Insulínica. **Atheros**, v. 13, 42-49, 2002.

GOMES, R. J.; 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. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v.11, n.3, p. 57-62, 2003.

- GROTOLLI, S.; GASCO, V.; RAGAZZONI, F.; GHIGO, E. Hormonal diagnosis of GH hypersecretory states. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 26, n.10, p. 27-35, 2003
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1996, p. 291-386, 883-894.
- HAKKINEN, K.; PAKARINEN, A.; NEWTON, R. U., and KRAEMER, W. J. Acute hormone responses to heavy resistance lower and upper extremity exercise in young versus old man. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, v. 77, p. 312-319, 1998.
- HAMEED, M.; LANGE, K.H.W.; ANDERSEN, J.L.; SCHJERLING, P.; KJAER, M.; HARRIDJE, S.D.R.; GOLDSPINK, G. The effect of recombinant human growth hormone and resistance training on IGF-1 mRNA expression in the muscles of elderly men. **J. Physiol.**, v.555.1, p. 231-40, 2003.
- HARRIDGE, S.D.R. Ageing and local growth factors in muscle. **Scan J Med Sci Sports**, v.13, 34-39, 2003.
- HENRY, R. J.; CANNON, D. C.; WILKEMAN, J. Clinical chemistry, principles and techniques. 2.ed. New York: Harper and Harper Row Publishes, 1974, 1288p.
- HOLT, R.I. G. Fetal programming of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. **TRENDS in Endocrinology & Metabolism**, v. 13, n. 9, p. 392-397, 2002.
- HOPKINS, N.J. et al. Changes in circulating insulin-like growth factor – binding protein-1 (IGFBP-1) during prolonged exercise: effect of carbohydrate feeding. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v.79, n.6, p.1887-1890, 1994.
- ISHII, S.; KAMEGAI, J.; TAMURA, H.; SHIMIZU, T.; SUGIHARA, H.; OIKAWA, S. Role of ghrelin in streptozotocin-induced diabetic hyperphagia. **Endocrinology**, v.143, n.12, p. 4934-37, 2002.

- IWAMOTO, J; SHIMAMURA, C; TAKEDA, T; ABE, H; ICHIMURA, S; SATO, Y; TOYAMA, Y. Effects of treadmill exercise on bone mass, bone metabolism, and calciotropic hormones in young growing rats. **J. Bone Miner. Metab.**, v.22,n.1, p.26-31, 2004.
- JACKSON, B.F.; GOODSHIP, A.E.; EASTELL, R.; PRICE, J.S. Evaluation of serum concentration of biochemical markers of bone metabolism and insulin-like growth factor I associated with treadmill exercise in young horses. **Am j Vet Res.**, v.64, n.12, p. 1549-56, 2003.
- JONES, J. I.; CLEMMONS, D. R. Insulin- Like Growth Factors and Their Binding Proteins: Biological Actions. **Endocrine Reviews**, v. 16, n.1 , p.03-34, 1995.
- KASUKAWA, Y.; MIYAKOSHI, N.; MOHAN, S. The anabolic effect of GH/IGF-1 system on bone. **Curr Pharm Des.**, 10(21): 2577-92, 2004.
- KELLY, P. J. et al. Somatomedin-C, physical fitness, and bone density. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 75, n. 3, p. 718-723, 1990.
- KRAEMER, W.J. et al. Endogenous anabolic hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise in males and females. **International Journal of Sports Medicine**, Stuttgart, v.12, p.228-35, 1991.
- KRAUS, W.E. HOUMARD, J.A.; DUCHA, B.D.; KNETZGER, K.J.;WHARTON, M.B. McCARTNEY J.S. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. **N. Engl. J. Med.**, v. 374, p. 1483-92, 2002.
- KUMAR, V.; COTRAN, R., ROBBINS, S. **Patologia Básica**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1994, p. 462-470.
- KYEAGER, K. et al. The athlet triade: Disordered eating amenorrhea, osteoporosis. **Med. & Sci. In Sports & Exercise**. v. 25, n. 7, p. 775, 1993.
- LIM,G.J.; KANG,H.J.; STEWART, K.J. Type 2 Diabetes in Singapore: The role of exercise

training for its prevention and management. **Singapore Med. J.**, v.45, n.2, p.62-69, 2004.

LOWRY, O. H. et al. Protein measurement with the folinphenol reagent. **Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v. 193, p. 265-275, 1951.

LUCIANO E., E. M. CARNEIRO, C. R. O. CARVALHO, J. B. C. CARVALHEIRA, S. B. PERES, M. A. B. REIS, M. J. A. SAAD, A. C. BOSCHERO, L. A. VELLOSO. Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-1 pathway. **Eur J Endocrinol.**, v.147, p. 149-57, 2002.

LUCIANO, E.; LIMA, F.B. Metabolismo de ratos diabéticos treinados submetidos ao jejum e ao exercício agudo. **Revista de Ciências Biomédicas**, Botucatu, v. 18, p.47-60, 1997.

LUCIANO, E.; MELLO, M. A. R. Atividade física e metabolismo de proteínas em músculo de ratos diabéticos experimentais. **Revista Paulista de Educação Física**, São Paulo, v. 12, n. 2, p. 202-209, 1998.

LUNDBAEK, K. Intravenous glucose tolerance as a tool in definition na diagnosis of diabetes mellitus. **British Medical Journal**, London, v. 3, p. 1057-1063, 1962

MACHWATE, M. et al. Insulin-like growth factor-I increases trabecular bone formation and osteoblastic cell proliferation in unloaded rats. **Endocrinology**, v. 134, P. 1031-1038, 1994.

MAES, M., UNDERWOOD, L. E., KETELSLEGERS, J. M. Low serum somatomedin-C in insulin-dependent diabetes: evidence for a post-receptor mechanism. **Endocrinology**, v. 118, p. 377-382, 1986.

MALIK I. A.; ENGLISH P. J.; GHATEI M. A.; BLOOM S. R.; MACFARLANE I. A.; WILDING J. P. H. The relationship of ghrelin to biochemical and anthropometric markgrs of adult growth hormone deficiency. **Clinical Endocrinology**, v. 60, p. 137-41, 2004.

- MANETTA J., J. F. BRUN, L. MAIMOUN, A. CALLIS, C. PRÉFAUT, J. MERCIER. Effect of training on the GH/IGF-1 axis during exercise in middle-aged men: relationship to glucose homeostasis. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**, v. 283, p. E929-36, 2002.
- MARTINS, D. M. Exercício físico e sua relação com o diabetes. In: SILVA, O. J. Exercícios em situações especiais: crescimento, flexibilidade, alterações posturais, asma, diabetes, terceira idade, Florianópolis: Editora da UFSC, 1997. p. 87-112.
- MATHEWS, J. N. S. et al. Analysis of serial measurements in medical research. **British Medical Journal**, London, v. 27, p. 230-235, 1990.
- MATHEY J, HORCAJADA-MOLTENIM M.N., CHANTERANNE B., PICHERIT C., PUEL C., LEBECQUE P., CUBIZOLES C., DAVICCO M.J., COXAM V., BARLET J.P. Bone mass in obese diabetic Zucker rats: Influence of treadmill running. **Calcif Tissue Int.**, v.70, n.4, p.305-11, 2002.
- MATHIS, D.; VENCEL, L. BENOIST, C. β -cell death during progression to diabetes. **Nature**, v.414, p. 781-787, 2001.
- MIAZGOWSKI, T.; CZEKALSKI, S. A 2-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. **Osteoporosis Int.**, v. 8, p. 399-403, 1998.
- MOHAN, S; RICHMAN, C; GUO, R; AMAAR, Y; DONAHUE, LR; WERGEDAL, J; BAYLINK, DJ. Insulin-like growth factor regulates peak bone mineral density in mice by both growth hormone-dependent and -independent mechanisms. **Endocrinology.**, v.144, n.3, p. 929-36, 2003.
- MURAO, S.; SATO, M.; TAMAKI, M.; NIIMI, M.; ISHIDA, T.; TAKAHARA, J. Suppression of episodic growth hormone secretion in streptozotocin-induced diabetic mice: time-course studies on the hypothalamic pituitary axis. **Endocrinology**, v. 136, n. 10, p. 4498-504, 1995.

- NEMET, D.; CONNOLLY, P.H.; PONTELLO-PESCATELLO, A.M.; ROSE-GOTTRON, C.; LARSON, J.K.; GALASSETTI, P.; COOPER, D.M. Negative energy balance plays a major role in the IGF-1 response to exercise training. **J. Appl Physiol**, v.96, 276-82, 2004.
- NIELSEN, J.N.; DERAIVE, W.; KRISTIANSEN, S.; RALSTON, E.; PLOUG, T.; RICHTER, E.A. Glycogen synthase localization and activity in rat skeletal muscle is strongly dependent on glycogen content. **J Physiol**, v.531, p. 757-69, 2001.
- NINDL, B. C.; KRAEMER, W.J.; MARX, J. O., et al. Overnight responses of the circulating IGF-1 system after acute, heavy-resistance exercise. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 90, n. 4, p. 1319-1326, 2001.
- NIVERS-RIVERA, F. Altered growth –hormone(GH) secretion in-vivo and in-vitro in the diabetes – prone BB/Worcester rat. **Growth regulation**. v. 3, n. 4, p. 235-44, 1993.
- OLCHOVSKY, D. et al. Pituitary insulin-like growth factor –I content and gene expression in the streptozotacin-diabetic rat: Evidence for tissue-specific regulation. **Endocrinology**, Bethesda, v.128, p. 923-28, 1991
- ORTIZ-CARO, J. et al. Diurnal variations of plasma growth hormone, thyrotropin, thyroxine, and triiodothyronine in streptozotocin-diabetic and food- restricted rats. **Endocrinology**, Bethesda, v.115, p.2227-2232, 1984.
- PESCE, G. Effect of streptozotocin-induced diabetes on somatostatin receptors in the anterior pituitary, hypothalamus and cerebral cortex of the male rat. **Life Sci.**, v.54, n.24, p.1927-33, 1994.
- PETERSEN, K.F.; PRICE, T.B.; BERGERON, R. Regulation of net glycogenolysis and gluconeogenesis during exercise: Impact of type 1 diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.89, n.9, p. 4656-64, 2004.
- POMBO, M. et al. Hormonal control of growth hormone secretion. **Hormonal Research**, v.55, p.11-16, 2001.

- PSILANDER, N.; DAMSGAARD, R.; PILEGAARD, H. Resistance exercise alters MRF and IGF-1 mRNA content in human skeletal muscle. **J Appl Physiol**, v.95, p.1038-44, 2003.
- RODAN, G. A. et al. Cyclic AMP and GMP: Mediators of mechanical effects on bone remodeling. **Science**, v. 189, p. 467-471, 1975.
- ROSEN, J. C.; POLLAK, M. Circulating IGF-1: New perspectives for a new century. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, New York, v. 10, n.4, p.136-41, 1999.
- ROTWEIN, P. Insulin-like growth factor action and skeletal muscle growth an in vivo perspective. **Growth Hormone & IGF-1 Research**, v. 13, p. 303-305, 2003.
- SANTOS, J. W.; LUCIANO, E.; MELLO, M. A. R. Treinamento aeróbio e prevenção da diabetes induzida por aloxana em ratos. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**. v.5, n.3, p.31-41, 2000.
- SCHMID, C. et al. Prostaglandin E2 stimulates synthesis of insulin-like growth factor binding protein-3 in rat one cells *in vitro*. **J. Bone Mineral Res.** v. 11, p. 223-228, 1992.
- SIMON, M.R.; HOLMES, K.R.; OLSEN, A.M. Bone mineral content of limb bones of male weanling rats subjects to 30 and 60 days of stimulate increase in body weight. **Acta Anat.** v.121, p. 7-11, 1985.
- SINGLETON, J.R.; FELDMAN, E.L. Insulin-like growth factor-I in muscle metabolism and myotherapies. **Neurobiology of Disease**, v. 8, p. 541-554, 2001.
- SNYDER, A., ZIERATH, J.R., HAWLEY, J.A., SLEEPER, M.D., CRAIG, B.W. The effects of exercise mode, swimming vs. running, upon bone growth in the rapidly growing female rat. **Mechanisms of Ageing Development**, 66:59-69, 1992.
- SOUZA, M. Z.; LUCIANO, E. Metabolismo e crescimento de ratos diabéticos submetidos ao treinamento físico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, São Paulo, v. 40, n.1 (s.1), p. 73, 1996.

STEGER, R.W.; RABE, M.B. The effect of diabetes mellitus on endocrine and reproductive function. **Proc Soc Exp Biol Med**, v. 241, n.1, p.1-11, 1997.

STOKES, K. Growth hormone responses to sub-maximal and sprint exercise. **Growth Hormone & IGF-1 Research**, v. 13, p. 225-238, 2003.

TANNENBAUM G.S. Growth hormone secretory dynamics in streptozotocin diabetes: Evidence of a role endogenous circulating somatostatin. **Endocrinology**, v.108, p.76-82, 1981.

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**, Bethesda, v.139, p. 3871-75, 1998.

TAPANAINEN, S. et al. Normal stimulated growth hormone secretion but low peripheral levels of insulin-like growth factor I in prepubertal children with insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Acta Paediatrica*, **International Journal of Paediatrics**. St. Louis, v.84, n.5, p. 646-50, 1995.

VERHAEGUE, T. et al. The effects of systemic insulin, insulin-like growth factor-I and growth hormone on bone growth and turnover in spontaneously diabetic brats. **J. Endocrinol.**, v. 134, p. 485-92, 1992.

WOJTASZEWSKI, J.F.P.; NIELSEN, J.N.; RICHTER, E.A. Exercise effects on muscle insulin signaling and action invited review: Effect of acute exercise on insulin signaling and action in humans. **J. Appl. Physiol.**, v.93, p.384-92, 2002.

YAKAR, S; ROSEN, JC; BEAMER, WG; ACKERT-BICKNELL, CL; WU, Y; LIU, JL; OOI, GT; SETSER, J; FRYSTYK, J; BOISCLAIR, YR; LeROITH, D. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. **J. Clin. Invest.**, v.110, p.771-81, 2002.

YANG H., A. J. SCHEFF, D. S. SCHALCH. Effects of Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus on Growth and Hepatic Insulin-Like Growth Factor I Gene Expression in the rat. **Metabolism**, v.39, p.295-301, 1990.

YANG, H. et al. Changes in muscle fiber type, muscle mass and IGF-1 gene expression in rabbit skeletal muscle subjected to stretch. **Journal of Anatomy**, v. 1, 613-22, 1997

YEH, C. K., RODAN, G. A. Tensile forces enhance prostaglandin E synthesis in osteoblastic cells grown on collagen robbons. **Calcif. Tissue Int.**, v. 36, p. 67-71, 1984.

ZANCONATO, S.; MOROMISATO, D.Y. et al. Effect of training and growth hormone suppression on Insulin-like growth factor I mRNA in young rats. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v.76, n.5, p. 2204-209, 1994.

ZAPF, J. Growth promotion by insulin-like growth factor I in hypophysectomized and diabetic rats. **Moll Cell Endocrinol.**, v.140, n.1, p. 143-9, 1998.

9. ABSTRACT

The purpose of this study was to investigate the influence of aerobic physical training on the GH/IGF-1 growth axis in experimental 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 (TD). Experimental diabetes was induced by Aloxan (35mg/b.w.) The training program consisted in swimming 5 days/week, 1 h/day, supporting a load of 5% b.w., during 6 weeks. At the 5th week the rats were submitted to glucose (GTT) and insulin (ITT) tolerance tests, and to an acute exercise test. At the end of the experimental period, the rats were sacrificed and the blood was collected for determinations of serum glucose, insulin, proteins, albumin, alkaline phosphatase, growth hormone (GH), insulin-like growth factor (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3). Samples of liver tissue were used to evaluate glycogen, protein and DNA contents and samples of muscle (gastrocnemius) were used to evaluate glycogen, protein, DNA and IGF-1 contents. The tibias were collected for weight length, mineral density and total area determination. The results were analyzed by ANOVA, and Bonferroni test and the significance level was set at 5%. To evaluate the relationship between variables, Spearman's rank order analysis was performed. Diabetes decreased serum GH, IGF-1, IGFBP-3 and total tibia area in SD group ($P<0.05$). Diabetes also resulted in increase in glycaemia and serum alkaline phosphatase. Moreover, there was significant reduction in serum glucose in TD group when compared to SD. Aerobic training promoted increase in serum IGF-1 in both TC and TD groups and increased liver glycogen store, muscle IGF-1 content and tibia area in TD group when compared to sedentary SD ($P<0.05$). Besides, serum IGF-1 was positively correlated with tibia area and with growth rate. Therefore, it was concluded that aerobic physical training induces important metabolic and hormonal adaptations that are associated with an

improvement in glucose homeostasis and with an increased activity of the GH/IGF-1 axis in diabetic rats.

Keywords: *Diabetes Mellitus, Growth Axis, GH, IGF-1 and Physical Training.*