



Influência do treinamento físico sob parâmetros metabólicos e ósseos de ratos submetidos à administração de dexametasona.

José Alexandre Leme¹, José Rodrigo Pauli², Daniel Manuel Crespilho¹, Ricardo José Gomes³, Eliete Luciano e Maria Alice de Mello⁴

¹ UNESP, Rio Claro, Brasil

² UNICAMP, Campinas, São Paulo-Brasil

³ FCELIFUL, Registro, São Paulo-Brasil

⁴ USP, Rio Claro, São Paulo-Brasil

Leme, J. A. ; Pauli, J. R.; Crespilho, D. M.; Gomes, R. J.; Luciano, E.; Mello, M. A. (2006).

Influência do treinamento físico sob parâmetros metabólicos e ósseos de ratos submetidos à administração de dexametasona. Motricidade 2 (1): 1-12.

Resumo

O objetivo do estudo foi verificar os efeitos do treinamento físico associado à administração de dexametasona sobre o metabolismo de carboidratos e tecido ósseo. Ratos Wistar foram divididos nos grupos: controle sedentário, controle treinado, dexametasona sedentário e dexametasona treinado. Os ratos foram submetidos ao treinamento de natação associado à administração de dexametasona por dez semanas. Antes do sacrifício os ratos receberam insulina subcutânea para o cálculo da taxa de remoção de glicose. Amostras de sangue foram obtidas no final do experimento para determinação da glicose, insulina e ácidos graxos livres. O tecido muscular foi utilizado para determinação do glicogênio e o tecido adiposo epididimal para avaliação do peso. Observamos, que administração de dexametasona provocou resistência à insulina e o treinamento reverteu este aspecto. O exercício físico promoveu aumento nos estoques de glicogênio no músculo e reduziu os níveis de AGL. Além disso, a dexametasona provocou diminuição nos parâmetros relacionados ao tecido ósseo e o exercício promoveu uma evolução normal deste tecido. Com estes resultados obtidos concluímos que: a) a exposição crônica a estes esteróides está associada com a resistência à insulina. b) o exercício regular de natação aumenta a sensibilidade à insulina. Além disso, a dexametasona administrada desfavorece o desenvolvimento ósseo e o exercício utilizado foi suficiente para impedir os efeitos da dexametasona sob o tecido ósseo em longo prazo.

Palavras Chave: treinamento físico, dexametasona, metabolismo e tecido ósseo.

data de submissão: 04-10-2005

data de aceitação: 27-01-2006

1 { Investigação





Abstract

Influence of physical training on metabolic and bones parameters of dexamethasone administered rats.

The aim of this study was to investigate the effects of physical training associated to dexamethasone administration in carbohydrate metabolism and bone tissue. Young Wistar rats were divided into four groups: sedentary control (CS), sedentary dexamethasone (DxS), trained control (CT) and trained dexamethasone (DxT). The rats were submitted to swimming training associated to administration of dexamethasone for ten weekends. Before sacrifice the rats received subcutaneous insulin to calculate the maximum decreased in blood glucose. Venous blood samples were obtained after the experimental period to determine glucose, insulin and free fatty acids. Gastrocnemius muscle samples were used to assess glycogen, and adipose epididimal tissue was used to measure the weight. The dexamethasone administration increased insulin resistance while the physical training has counteracted that effect. Training promoted increases in muscle glycogen store and a high utilization of free fatty acids. Moreover, the dexamethasone has impaired bone development and aerobic physical exercise promoted normal evolution on bone tissue. The results led us to conclude that: a) chronic exposure to steroid was associated with insulin resistance; b) the regular swimming exercise promoted increased insulin sensitivity. Additionally, exercise seemed able to prevent effects of long term dexamethasone administration on bone tissue.

Key Words: physical training, dexamethasone, metabolism and bone tissue.





Treinamento físico, metabolismo e dexametasona.

José Alexandre Leme, José Rodrigo Pauli, Daniel Manuel Crespilho, Ricardo José Gomes, Eliete Luciano e Maria Alice de Mello

Introdução

Glicocorticóides (GCs) são hormônios do estresse que modulam um número grande de ações fisiológicas envolvendo processos metabólicos, inflamatórios, cardiovascular e comportamental. Estes esteróides são amplamente utilizados no tratamento de doenças autoimunes, asma, esclerose múltipla e doenças renais crônicas. Os efeitos adversos dessas drogas, entretanto, são dramáticas, e incluem resistência à insulina, dislipidemias, hipertensão arterial, acelerada perda de massa óssea, entre outras^{1,2}.

O uso de doses excessivas destes esteróides conduz a osteopenia e osteoporose, o que aumenta o risco de fraturas ósseas. As ações destes esteróides nas células ósseas em diferentes modelos experimentais são complexas e dependem da concentração do esteróide, diferenças entre espécies, da interação com outros hormônios, o estágio de maturação do osteoblasto. No entanto, sabe-se, que a administração de doses elevadas de dexametasona resulta em diminuição da formação óssea pela inibição na proliferação e promoção de apoptose das células osteoblásticas³.

Os modelos experimentais descritos na literatura que utilizaram a dexametasona têm sido baseado na utilização de doses excessivas, sem levar em consideração seus possíveis efeitos colaterais e o aumento da pressão arterial que pode afetar a mensuração da resistência à insulina pela alteração periférica de fluxo sanguíneo. Com um modelo de baixas doses de dexametasona Severino e colaboradores⁴, verificaram que a resistência insulina antecede a elevação da pressão arterial e, os efeitos catabólicos evidenciados em outras pesquisas estão ausentes. No entanto, tais observações foram realizadas num período de 28 dias, e é possível que mesmo em baixas doses esta droga por um longo período além de causar efeitos adversos no metabolismo intermediário, conduza a perda de massa óssea.

Por outro lado, diversos autores vêm demonstrando que o exercício físico promove diversos benefícios à saúde, resultando em melhoras na sensibilidade à insulina, no perfil lipídico e favorece o desenvolvimento do tecido ósseo tanto em humanos^{5,6} quanto em animais^{7,8}. Isso porque o exercício é efetivo em proporcionar melhoria na ação da insulina, redução nos níveis de colesterol ruim e em manter a densidade mineral dos ossos em mulheres prematuramente acometidas pela menopausa, tendo sido proposto para a prevenção em longo prazo da osteoporose⁸.

Muitos modelos de exercícios animais têm sido usados para examinar o efeito preventivo ou de recuperação da atividade física sob a massa óssea em diversos experimentos. Estudos com animais utilizando exercício voluntário em roda gigante⁹, saltos⁸, corrida em esteira¹⁰ escalada voluntária^{11,12}, natação¹³, tem evidenciado efeito benéfico do exercício sob o osso.

No entanto, há necessidade de mais estudos que investiguem os efeitos do treinamento físico regular sob organismos administrados com dexametasona por períodos extensivos de tempo. Desse modo, os objetivos do presente estudo foram: a) investigar os efeitos do treinamento físico sob a resistência à insulina induzida pela administração de dexametasona b) Estudar os possíveis efeitos do exercício físico sob alguns parâmetros do tecido ósseo de ratos administrados com baixas doses de dexametasona durante um longo período de tempo.





Metodologia

Amostra

Para o desenvolvimento deste estudo utilizamos ratos machos jovens Wistar (*Rattus Norvegicus albinus* Wistar) com aproximadamente 65 dias. Os animais permaneceram alojados em gaiolas coletivas (com 5 ratos) no Biotério do Laboratório de Biodinâmica do Departamento de Educação Física do Instituto de Biociências – UNESP – Rio Claro. Nessas condições os ratos foram alimentados com ração balanceada padrão (Purina) para roedores e água “ad libitum” e mantidos à temperatura ambiente controlada de 25° C, sob ciclo periódico claro e escuro de 12h claro/12h escuro. Todos os experimentos foram realizados de acordo com as normas de experimentação animal vigentes no país.

Procedimentos

Os animais foram distribuídos randomicamente em quatro grupos de 10 ratos denominados:

- *Controle Sedentário (CS)*: constituído de ratos normais que não foram submetidos ao protocolo de treinamento físico e/ou administração de dexametasona;
- *Controle Treinado (CT)*: constituído de ratos normais que foram submetidos somente ao protocolo de treinamento físico;
- *Dexametasona Sedentário (DxS)*: constituído de ratos que foram submetidos somente à administração de dexametasona;
- *Dexametasona Treinado (DxT)*: ratos que foram submetidos ao protocolo de treinamento físico e à administração de dexametasona.

Protocolo de treinamento físico

O protocolo de exercício consistiu de natação 5 vezes/semana, 1 hora/dia, com sobrecarga de 5% em relação ao peso corporal, que foi acoplada com elástico ao tronco dos animais. O período

de treinamento perdurou por 10 semanas, coincidentes com a administração da dexametasona.

Na 1ª semana os ratos iniciaram o treinamento nadando 20 minutos sem nenhuma sobrecarga adicional ao seu peso corporal, sendo então, acrescentado 10 min/dia de exercício de natação, até completar 1 hora por sessão. Após esse período de adaptação, foi acrescentada a sobrecarga ao treinamento, sendo esta semanalmente aferida e ajustada em 5% em relação ao peso do animal. O propósito da adaptação foi reduzir o estresse dos animais frente ao exercício físico realizado na água.

As sessões de natação foram realizadas em tanque de amianto com 100cm de comprimento, 70cm de largura e 60cm de altura, contendo água numa profundidade de 40cm, para evitar que os ratos apoiassem a cauda no fundo do recipiente.

Foram colocados no máximo 8 animais nadando ao mesmo tempo em cada recipiente. A temperatura da água foi mantida entre 31° e 32°C por ser considerada termicamente neutra em relação à temperatura corporal do rato. As sessões de treino eram realizadas sempre no final da tarde entre 17:00 e 18:00 horas.

Administração de Dexametasona

Os animais foram administrados com decadron® (dexametasona) na concentração de 2µg diluído em 150µl de NaCl - 0,9%, via subcutânea, 5 dias por semana, durante 10 semanas consecutivas. O uso de baixas doses de dexametasona na ordem de microgramas por dia é sugerida por Severino e colaboradores⁴.





Treinamento físico, metabolismo e dexametasona.

José Alexandre Leme, José Rodrigo Pauli, Daniel Manuel Crespilho, Ricardo José Gomes, Eliete Luciano e Maria Alice de Mello

Avaliações

Peso e comprimento corporal

Durante as 10 semanas de estudo foi avaliado semanalmente o peso corporal dos animais, registrados em planilha eletrônica. Para averiguação da evolução do peso foi realizada a subtração entre o peso final e inicial obtido em cada grupo experimental. O comprimento dos animais através da distância focinho-ânus foi realizado um dia antes ao sacrifício dos ratos.

Teste de Tolerância à insulina

Para a caracterização da resistência à insulina foi realizado na 9ª semana de experimento o teste de tolerância à insulina (TTI) após 36 horas da última sessão de exercício e sob abstinência da dexametasona no mesmo intervalo de tempo. Para determinação dos níveis basais de glicose foi feito um corte na extremidade da cauda. Para obtenção dos outros pontos da curva do TTI, injetou-se insulina na dose de 30mU/100g de peso corpóreo, via subcutânea, em cada animal. Após 30, 60, 90 minutos foi coletado sangue da mesma forma descrita para os valores basais. Foi calculada a constante para o desaparecimento da glicose sérica (Kitt) a partir da fórmula $0,693/t_{1/2}$. A glicose sérica $t_{1/2}$ foi calculada pela inclinação da reta obtida através da análise dos mínimos quadrados das concentrações séricas de glicose 0-60 min após a administração da insulina (quando a concentração sérica de glicose cai linearmente).

Sacrifício dos animais

Ao final do período experimental, os animais foram mantidos em repouso por 36 horas em relação à última sessão de exercício, sem jejum prévio. No mesmo período não foi administrada a dexametasona. Após o sacrifício dos animais foram retiradas amostras teciduais e de sangue para serem avaliadas.

Análises sanguíneas

Foram determinados os teores séricos de glicose¹⁴, ácidos graxos livres (AGL)¹⁵ e insulina¹⁶.

Análises teciduais

O glicogênio muscular foi avaliado pelo método fenol em meio ácido descrito por Dubois e colaboradores¹⁶ com posterior leitura em espectrofotômetro. O tecido adiposo epididimal foi pesado utilizando-se balança analítica. O peso relativo foi determinado dividindo-se o valor obtido na pesagem pelo peso total do animal no dia do sacrifício.

Área óssea

As tíbias foram retiradas, radiografadas e avaliadas em mesa digitalizadora acoplada a um computador com programa adequado para avaliação de área (AUTO CAD).

Peso e comprimento ósseo

As tíbias foram medidas para avaliar seu comprimento e foram pesadas em balança analítica.

Análise estatística

A análise estatística foi feita por ANOVA e aplicação do teste de post-hoc de Newman-Keuls, onde adequado, com nível de significância pré-fixado em 5%.



Resultados

Podemos observar na tabela 1, que o ganho de peso e o comprimento corporal dos animais foram semelhantes durante as 10 semanas de experimento. Os níveis de glicose e insulina sérica também não se mostram diferentes entre os grupos estudados. Quanto à concentração de ácidos graxos livres (AGL) observa-se valores maiores deste substrato nos animais sedentários quando comparado com os ratos treinados (Tabela 2).

Tabela I. Ganho de peso (Δp) e Comprimento corporal (focinho-ânus, cm) após as 10 semanas de experimento nos diferentes grupos de ratos. Resultados expressos como média \pm desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela I				
	CS (n=10)	CT (n=10)	DxS (n=10)	DxT (n=10)
Δp (g)	146 \pm 15	126 (,42) \pm 30	140 (,14) \pm 26	119(,56) \pm 23
Comprimento corporal (cm)	24,16 \pm 0,52	23,63 \pm 1,21	23,38 \pm 0,58	23,3 \pm 0,50

p <0,05, a. \neq CS; b. \neq CT; c. \neq DxS

O peso relativo do tecido adiposo epididimal foi reduzido nos animais treinados, como pode ser visto na tabela 3. Verifica-se, que os animais submetidos ao protocolo de exercício de natação obtiveram menor depósito de gordura quando comparado aos animais sedentários. Os animais treinados apresentaram ainda maior teor de glicogênio no músculo gastrocnêmio em relação aos ratos sedentários.

Tabela II. Valores da glicose, insulina e ácidos graxos livres séricos após as 10 semanas de experimento nos diferentes grupos de ratos. Resultados expressos como média \pm desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

Tabela II				
	CS (n=10)	CT (n=10)	DxS (n=10)	DxT (n=10)
Glicose (mg/dL)	110 \pm 15,17	106,02 \pm 17,11	102,96 \pm 14,20	98,53 \pm 17,39
Insulina (μUI/mL)	7,27 \pm 2,44	7,07 \pm 2,87	5,16 \pm 1,00	4,97 \pm 1,37
Ácidos graxos livres mEq/L)	303,31 \pm 98,71	144,86 \pm 14,18 ^a	273,62 \pm 51,22 ^b	128,77 \pm 12,68 ^{a,c}

p <0,05, a. \neq CS; b. \neq CT; c. \neq DxS

Treinamento físico, metabolismo e dexametasona.

José Alexandre Leme, José Rodrigo Pauli, Daniel Manuel Crespilho, Ricardo José Gomes, Eliete Luciano e Maria Alice de Mello

Tabela III. Valores do peso do tecido adiposo epididimal e níveis de glicogênio do músculo gastrocnêmio após 10 semanas experimentais nos diferentes grupos de ratos. Resultados expressos como média \pm desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

no grupo dexametasona sedentário. O exercício, portanto, foi capaz de reverter este aspecto. Situação semelhante aconteceu em relação ao comprimento ósseo, podendo ser observado o efeito negativo do esteróide no grupo dexametasona sedentário e o benefício do exercício de natação para o desenvolvimento normal deste tecido

	CS (n=10)	CT (n=10)	DxS (n=10)	DxT (n=10)
Gordura epididimal (mg/100g p.c.)	0,58 \pm 0,18	0,39 \pm 0,08 ^a	0,64 \pm 0,20 ^b	0,39 \pm 0,06 ^{a,c}
Glicogênio do músculo (mg/100mg)	0,65 \pm 0,10	0,81 \pm 0,10 ^a	0,57 \pm 0,03 ^b	0,89 \pm 0,18 ^{a,c}

p <0,05, a. \neq CS; b. \neq CT; c. \neq DxS

Em relação ao teste de tolerância à insulina (TTI) os maiores valores séricos de glicose foram encontrados nos animais sedentários que receberam a dexametasona durante as 10 semanas do experimento (Figura 1). Isto é resultante da resistência à insulina.

Os valores referentes aos parâmetros do tecido ósseo se encontram apresentados na tabela 4. Conforme se pode ver, a aplicação da dexametasona foi suficiente para diminuir o peso ósseo

nos animais treinados. Confirmando os resultados anteriores, verifica-se que a área da tibia foi menor nos animais sedentários que foram administrados com dexametasona e o exercício físico foi eficiente em prevenir o efeito desfavorável da droga no tecido ósseo.

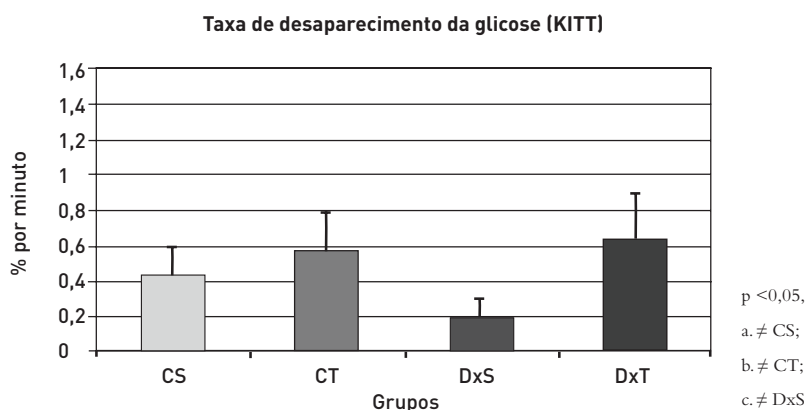


Figura 1. Taxa de desaparecimento da glicose (KITT) após 60 minutos do teste (% por minuto) dos ratos na 9ª semana do experimento. Resultados expressos como média \pm desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).



Tabela IV. Peso, comprimento e área óssea após 10 semanas de experimento nos diferentes grupos de ratos. Resultados expressos como média \pm desvio padrão. (CS = controle sedentário; CT = controle treinado; DxS = dexametasona sedentário; DxT = dexametasona treinado).

ção de repouso. Este resultado demonstra que o organismo destes animais mantém a homeostase da glicose. Entretanto, o exercício físico realizado durante 10 semanas promoveu o aumento da reservas glicídicas do músculo gastrocnêmio evidenciado pelo maior depósito de glicogênio muscular entre os animais treinados. Esta adapta-

Tabela IV				
	CS (n=10)	CT (n=10)	DxS (n=10)	DxT (n=10)
Peso ósseo (g)	0,65 \pm 0,06	0,75 \pm 0,07 ^a	0,62 \pm 0,05 ^b	0,66 \pm 0,06 ^b
Comprimento ósseo (mm)	42,90 \pm 0,22	43,58 \pm 0,80	41,67 \pm 1,03 ^{a,b}	42,10 \pm 1,08 ^b
Área óssea (cm²)	1,73 \pm 0,05	1,76 \pm 0,05	1,60 \pm 0,08 ^{a,b}	1,70 \pm 0,05 ^c

p <0,05, a. \neq CS; b. \neq CT; c. \neq DxS

Discussão

Observamos através dos resultados que não houve prejuízo em relação ao crescimento corporal entre os grupos avaliados, tendo em vista que os animais apresentaram tamanhos semelhantes ao final do experimento. A evolução do peso corporal dos animais também foram semelhantes entre os grupos. Tal fato demonstra que o treinamento físico não afetou negativamente os animais e reforça os possíveis benefícios do exercício sobre a manutenção ou redução da gordura corporal, uma vez que, os animais treinados apresentaram menor acúmulo de tecido adiposo epididimal quando comparados aos grupos de ratos sedentários. Este fato talvez possa justificar as observações feitas por outros pesquisadores^{17,18}, quando afirmam que o treinamento aeróbio regular colabora com a perda de gordura.

Os glicocorticóides exercem importante ação sobre o metabolismo dos carboidratos. Acarretam aumento da glicemia, atuando na captação, consumo periférico e produção de glicose¹⁹. Em nosso trabalho, não detectamos diferenças significativas na glicose sérica dos animais na condi-

ção é extremamente importante para o trabalho físico, uma vez que, o nível inicial deste substrato pode determinar o tempo de surgimento da fadiga, sendo que, o aumento pode prorrogar a realização da atividade física, melhorando assim a performance²⁰.

O aumento deste substrato glicídico no músculo gastrocnêmio dos animais pode estar relacionado as adaptações que o exercício promove sobre o metabolismo oxidativo, direcionando o uso de outros substratos energéticos como, observado em nosso estudo, pela redução dos níveis de ácidos graxos livres entre os animais treinados em relação aos sedentários, poupando assim, a glicose, já que a homeostase glicêmica é fundamental aos tecidos dependentes desta hexose como, o tecido nervoso.

Desse modo, pode-se dizer que o exercício de natação de 10 semanas, com sobrecarga de 5% em relação ao peso corporal, causou adaptações importantes sobre o metabolismo, confirmando a efetividade deste protocolo de treinamento físico no aumento do glicogênio muscular e redução de massa adiposa.

Em relação aos efeitos da dexametasona no





Treinamento físico, metabolismo e dexametasona.

José Alexandre Leme, José Rodrigo Pauli, Daniel Manuel Crespilho, Ricardo José Gomes, Eliete Luciano e Maria Alice de Mello

metabolismo glicídico, observa-se, que a sensibilidade insulínica estimada pelo teste de tolerância à insulina foi significativamente diminuída nos ratos sedentários administrados com dexametasona. Estes resultados estão de acordo com Severino e colaboradores⁴ que observaram após 30 minutos da infusão de insulina redução significativa da sensibilidade à insulina nos ratos tratados com dexametasona quando comparados com o grupo controle nos 6º, 12º e 26º dias de experimento. Similar resultado foi obtido pelos autores quando estimaram a sensibilidade à insulina através do “steady-state” de glicose plasmática durante a infusão glicose/insulina. A glicemia durante as 3 horas de teste foi significativamente maior nos ratos administrados com o esteróide. Os mecanismos pelos quais os glicocorticóides exercem seus efeitos ainda não estão completamente elucidados. É possível que a dexametasona atue diretamente em tecidos periféricos resultando na resistência à insulina ou, alternativamente através de mudanças na concentração plasmática de glicose e de ácidos graxos livres, como observado durante a administração de glicocorticóide^{19,21}. A redução na síntese de óxido nítrico e conseqüente alteração de fluxo sanguíneo periférico também pode estar relacionada ao desenvolvimento da insulinoresistência quando se utiliza dexametasona⁴.

Além disso, a resistência à insulina em decorrência do uso de glicocorticóides, por sua vez, pode ser provocada por alterações nos receptores da insulina ou nas enzimas envolvidas nas vias de sinalização, sugerindo um mecanismo molecular multifatorial para a resistência ao hormônio no hipercortisolismo^{19,22}.

Em nosso estudo, verifica-se que os animais submetidos ao exercício de natação regular reverteram este aspecto, ou seja, não apresentam prejuízo na ação da insulina como verificado no teste de tolerância ao hormônio. Tal resultado demonstra a efetividade da prática sistemática de atividade física em promover alterações metabó-

licas, que podem favorecer a entrada de glicose na célula^{23,24}. Kunitomi, Houmard e seus colaboradores^{24,25} reportaram que os exercícios realizados regularmente têm efeito favorável no controle da glicemia, demonstrando que a ação da insulina é mais eficaz nos fisicamente ativos quando comparado aos indivíduos sedentários.

A insulinoresistência induzida pelo uso de dexametasona está também associada ao aumento das concentrações plasmáticas deste hormônio. Entretanto, os resultados encontrados na literatura são controversos. O aumento^{4,26,27,28}, a não alteração^{29,30} e a diminuição^{31,32} da secreção de insulina, têm sido documentados.

Em nosso estudo, não detectamos diferenças significativas na insulina sérica após período de repouso e abstinência da dexametasona por 36 horas entre os grupos estudados. Tais divergências entre os resultados não são facilmente compreendidas, mas parecem depender da dose do glicocorticóide e da duração do tratamento², da propensão do animal em desenvolver o diabetes e da estimulação usada *in vitro*³³. No presente estudo, acreditamos que a ausência de diferença entre os grupos esteja relacionada com a baixa concentração de dexametasona utilizada.

Além das implicações sobre o metabolismo intermediário, a administração de glicocorticóides provoca alterações sobre a massa óssea^{3,34}, podendo induzir osteoporose³⁵. Por outro lado, o exercício físico pode reduzir a perda, promover manutenção ou aumentar a densidade mineral óssea. Matsuo e colaboradores¹¹, demonstraram que o exercício de escalada voluntária de baixa intensidade aumenta a massa e força óssea significativamente pelo aumento da formação óssea durante o crescimento em ratas osteopênicas ovariectomizadas. Resultados semelhantes foram encontrados por Notomi e colaboradores⁷ em ratos osteopênicos pelo processo de envelhecimento e que apresentaram melhora na densidade óssea após período de treinamento.

Em nosso estudo, a administração de dexame-





tasona durante 10 semanas influenciou negativamente o processo de remodelamento ósseo. De acordo com os nossos resultados, verifica-se que o uso deste esteróide conduz a um menor desenvolvimento ósseo mesmo quando administrado em baixas concentrações por um longo período de tempo. Por outro lado, o protocolo de exercício físico de intensidade leve a moderada utilizado foi suficiente para reverter significativamente este efeito, tendo os animais treinados um desenvolvimento ósseo semelhante aos ratos controles. Tal fato justifica a idéia de outros pesquisadores que enfatizam a importância da prática de exercícios físicos regulares para a manutenção da massa óssea principalmente no processo de envelhecimento^{36,37,6}.

Parece bastante evidente, que o exercício de natação consegue melhorar alguns aspectos relacionados ao metabolismo ósseo, e portanto, pode ser benéfico quando se faz uso de dexametasona, que mesmo em baixa concentração acarreta prejuízos a esse tecido.

A ação negativa da dexametasona no tecido ósseo tem sido observada em alguns estudos quer seja pela diminuição de marcadores como osteocalcina e fosfatase alcalina, diminuição do GH sérico ou alterações no IGF-1 e IGFBP-3^{38,39}. O exercício, no entanto, favorece o aumento da massa e da força⁷, densidade mineral³⁶ e resistência óssea³⁷.

O fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) está altamente relacionado ao crescimento ósseo. Aumento do IGF pelo exercício tem sido apontado por diversos pesquisadores. Em estudos com grupos diabéticos e controles subdivididos em treinados e sedentários, Gomes e colaboradores¹³ observaram que após 6 semanas de treinamento com natação ocorreu aumento dos níveis de IGF-1. SCHMID e equipe⁴⁰ também estudando células ósseas de ratos, encontraram aumento da síntese de proteína transportadora do IGF (IGFBP-3). Gomes e colaboradores⁴¹ encontrou aumento na área total das tíbias, bem como

aumento do IGF-1 e IGFBP-3, acreditando ser estes os principais causadores deste aumento da área óssea.

Em contra partida tem sido observado alterações nos níveis de IGF-1 tanto em animais quanto em humanos tratados com glicocorticóides. A aplicação de dexametasona causou diminuição de crescimento ósseo e IGF-1 sérico em frangos⁴². A interação entre as alterações no IGF-1 plasmático e retardo no crescimento em crianças tratadas com dexametasona também foi reportado por Bloomfield e equipe⁴³. No entanto, Huysman e colaboradores³⁹ não encontraram alterações no IGF-1 sérico em apenas duas doses de 0.3 mg/kg de dexametasona em crianças. Sendo, portanto, necessários mais estudos sobre o assunto.

De acordo com os nossos resultados, pode-se dizer, que o exercício de natação promove adaptações importantes sobre o metabolismo melhorando a captação de glicose e promovendo redução nos níveis de AGL séricos e do conteúdo de gordura epididimal, o que possivelmente, contribui na prevenção da resistência à insulina. Tais aspectos são importantíssimos, já que a resistência periférica à insulina representa o principal defeito na manutenção da glicemia e é comumente acompanhada por uma variedade de anormalidades metabólicas e cardiovasculares incluindo hipertensão, intolerância à glicose, diabetes do tipo 2, dislipidemia, aterosclerose, obesidade central, características presentes na síndrome metabólica⁴⁴, e que aumentam as deficiências físicas e diminuem a expectativa de vida. Além disso, o exercício de natação foi suficiente para provocar melhoras sobre o metabolismo ósseo e deve ser pensado como um elemento preventivo quando se faz uso de dexametasona.

Correspondência:

José Alexandre Curiacos de Almeida Leme Residente na Av. Armando de Salles, nº 1574, Centro, Piracicaba, São Paulo – Brasil. CEP:13400000.





Treinamento físico, metabolismo e dexametasona.

José Alexandre Leme, José Rodrigo Pauli, Daniel Manuel Crespilho, Ricardo José Gomes, Eliete Luciano e Maria Alice de Mello

Referências:

1. Wang M (2005). *The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the metabolic syndrome*. Nutr Metab 2:1-14.
2. Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP (2003) *Endocrine withdrawal syndromes*. Endocr Rev 24: 523-538.
3. Leclerc N, Luppen CA, Ho VV, Nagpal S, Hacia JG, Smith E, Frenkel B (2004). *Gene expression profiling of glucocorticoid-inhibited osteoblasts*. J mol Endocrinol 33: 175-193.
4. Severino C, Brizzi P, Solinas A, Secchi G, Maioli M, Tonolo G (2002). *Low-dose dexamethasone in the rat: a model to study insulin resistance*. Am J Physiol 283 :E367-373.
5. Fujimura R, Ashizawa N, Watanabe M, Mukai N, Amagai H, Fukubayashi T, Hayashi K, Tokuyama K, Suzuki M (1997). *Effects of resistance exercise training on bone formation and resorption in young male subjects assessed by biomarkers of bone metabolism*. J. Bone Miner. Res. 12: 656-662.
6. Mosekilde L (1995). *Osteoporosis and exercise*. Bone 17: 193-195.
7. Notomi T, Okimoto N, Okazaki Y, Nakanura T, Suzuki M (2003). *Tower climbing exercise started 3 months after ovariectomy recovers bone strength of the femur and lumbar vertebrae in aged osteopenic rats*. J. Bone Miner. Res. 18: 140-149.
8. Notomi T, Lee S, Okimoto N, Okazaki Y, Talamoto T, Nakamura T, Suzuki (2000). *Effects of resistance exercise training on mass, strength, and turnover of bone in growing rats*. Eur J Appl Physiol 82: 268-274.
9. Nienhall KM, Rodnick KJ, Van de Meulen MC, Carter DR, Marcus R (1991). *Effects of voluntary exercise on bone mineral content in rats*. J. Bone Miner. Res. 6: 289-296.
10. Peng Q, Tuukkanen J, Vaananen HK (1994). *Exercise can provide protection against bone loss and prevent the decrease in mechanical strength of femoral neck in ovariectomized rats*. J. Bone Miner. Res. 9: 1559-1564.
11. Matsuo T, Nozaki T, Okamura K, Matsumoto K, Doi T, Gohtani S, Suzuki M (2003). *Effects of voluntary resistance exercise and high-protein snack on bone mass, composition, and strength in rats given glucocorticoid injections*. Biosci. Biotechnol. Biochem 67: 2518-2523.
12. Notomi T, Okazaki Y, Okimoto N, Tanaka Y, Nakamura T, Suzuki M (2002). *Effects of tower climbing exercise on bone mass, strength, and turnover in orchidectomized growing rats*. J Appl Physiol 93: 1152-1158.
13. Gomes RJ, Caetano, FH, Hermeni HA, Rogatto GP, Luciano E (2003). *Efeitos do treinamento físico sobre o hormônio de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) em ratos diabéticos*. Rev Brás Ciên e Mov 11: 57-62.
14. Dubois B, Gilles, KA, Hamilton JK, Rebers PA (1956). *Colorimetric method for determination of sugar and related substances*. Analytic Chem 28 :350-356.
15. Nogueira DM, Strfaldi B, Hirata MH, Abdalla DSP, Hirata RDC (1990) In: _____. *Métodos de Bioquímica Clínica: técnico- interpretação*. São Paulo: Pancasat: 485p.
16. Herbert V, Lan KS, Godlieb CW, Bleicher SJ. (1967). *Coated charcoal immunoassay of insulin*. J Clin Endocrinol Metab. 25: 1375-1384.
17. Francischi RP, Pereira LO, Lancha Júnior AH (2001). *Exercício, comportamento alimentar e obesidade: revisão dos efeitos sobre a composição corporal e parâmetros metabólicos*. Rev Paul Educ Fís 15:117-140.
18. Baker CW, Brownwill KD (2003). *Atividade física e manutenção da perda de peso: mecanismos fisiológicos e psicológicos*. In: BOUCHARD, C. (Ed.). *Atividade Física e Obesidade*. Tradução: Dulce Marino. São Paulo: Manole: 359-381.
19. Carvalho CRO, Saad MJA (1998). *Resistência à insulina induzida por glicocorticóides: investigação de mecanismos moleculares*. Arq Bras Endocrinol Metabol 42 :13-21.
20. Fairchild TJ, Armstrong AA, Rao A, Liu H, Lawrence S, Fournier PA (2003). *Glycogen synthesis in muscle fibers during active recovery from intense exercise*. Med Sci Sports Exerc 35 :595-602.
21. Schneider P, Tappy L (1998). *Kinetics of dexamethasone-induced alterations of glucose metabolism in health humans*. Am J Physiol 27 :806-813.
22. Sakoda H, Ogihara T, Anai M, Funaki M, Inukai K, Katagiri H, Fukushima Y, Onishi Y, Ono H, Fujishiro M, Kikuchi M, Oka Y, Asano T (2000). *Dexamethasone-Induced Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes Is Due to Inhibition of Glucose Transport Rather Than Insulin Signal Transduction*. Diabetes 49 :1700-1708.
23. Luciano E, Carneiro EM, Carvalho CRO, Carvalheira





JBC, Perez SB, Reis MAB, Saad MJA, Boschero AC, Velloso LA (2002). Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-Kinase/ Akt-1 pathway. *Eur J Endocrinol* 147 :149-157.

24. Kunitomi m, Takahashi K, Wada J, Suzuki H, Miyatake N, Ogawa S, Ohta S, Sugimoto H, Shikata, Makino H (2000). Re-evaluation of exercise prescription for Japanese type 2 diabetic patients by ventilatory threshold. *Diab Res Clin Pract* 50 :109-115.

25. Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Kraus WE (2004). Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 96 :101-106.

26. Stojanovska L, Rosella G, Proietto J (1990). Evolution of dexamethasone-induced insulin resistance in rats. *Am J Physiol*, 258 :E748-756.

27. Coderre L, Srivastava AK, Chiasson JL (1992). Effect of hypercorticism on regulation of skeletal muscle glycogen metabolism by insulin. *Am J Physiol* 262 :E427-E433.

28. Tounian P, Schneiter P, Henry S, Delarue J, Tappy L (1997). Effects of dexamethasone on hepatic glucose production and fructose metabolism in healthy humans. *Am J Physiol* 273 :E315-E320.

29. Dinnen S, Alzais A, Miles J, Rizza R (1993). Metabolic effects of the nocturnal rise in cortisol on carbohydrate metabolism in normal humans. *J Clin Invest* 92 :2283-2290.

30. Kalhan SC, Adam PAJ (1975). Inhibitory effect of prednisone on insulin secretion in man: model for duplication of blood glucose concentration. *J Clin Endocrinol Metabol* 41 :600-610.

31. Longano WJ, Fletcher HP (1983). Insulin release after acute hydrocortisone treatment in mice. *Metabol Clin Exp* 32 :603-608.

32. Fischer B, Rausch U, Wollny P, Westphal H, Seitz J, Aumüller G (1990). Immunohistochemical localization of the glucocorticoid receptor in pancreatic β -cell of the rat. *Endocrinology* 126 :2635-2641.

33. Henquin JC, Gilson P, Lambilliotte C (1997). Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion. *J Clin Invest* 3 :414-423.

34. Ima-Nirwana S, Suhaniza S (2004). Effects of Tocoph-

erols and Tocotrienols on Body Composition and Bone Calcium Content in Adrenalectomized Rats Replaced with Dexamethasone. *J Med Food* 7 :45-51.

35. Nishimura J, Ikuyama S (2000). Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *J Bone Miner Metab.* 18 :350-352.

36. DOOK JE, James C, Henderson NK, Price RI (1997). Exercise and bone mineral density in mature female athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 29 :291-6.

37. Hart KJ, Shaw JM, Vajda E, Hegsted M, Miller SC (2001). Swim-trained rats have strength, and dynamics, Swim-trained rats have greater bone mass, density, and dynamics. *J Appl Physiol* 91 :1663-1668.

38. Huysman MWA, Hokken-Koelega ACS, Hop WCJ, Sauer PJJ (2003). Effect of Dexamethasone Treatment on Serum GH, IGF-I, and the Binding Proteins IGFBP-1 and -3 in Ventilated Very Preterm Infants. *Pediatric Research* 54 1: 37-43.

39. Ng PC, Lam CW, Wong GW, Lee CH, Cheng PS, Fok TF, Chan IH, Wong E, Cheung K, Lee SY. (2002). Changes in markers of bone metabolism during dexamethasone treatment for chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 82 1: 49-54.

40. Schmid C (1992). Prostaglandin E2 stimulates synthesis of insulin-like growth factor binding protein-3 in rat one cells in vitro. *J. Bone Mineral Res* 11 :223-228.

41. Gomes RJ, Caetano FH, De Mello MAR, Luciano E (2005). Effects of Chronic Exercise On Growth Factors in Diabetic Rats; *J Exer Physiol* 8 (2): 16-23.

42. Leili S, Scanes CG (1998). The effects of glucocorticoids (dexamethasone) on insulin-like growth factor-I, IGF-binding proteins, and growth in chickens. *Proc Soc Exp Biol Med.* 4 :329-33.

43. Bloomfield FH, Knight DB, Breier BH, Harding JE, (2001). Growth restriction in dexamethasone-treated preterm infants may be mediated by reduced IGF-I and IGFBP-3 plasma concentrations. *Clin Endocrinol* 54 2 :235-242.

44. DeFronzo RA, Ferranini E (1991). Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 34 :416-422.

