

# Tratamento com troglitazona aumenta as reservas de glicogênio de músculos desnervados

CDD. 20.ed. 612.39

Carlos Alberto da SILVA\*

\*Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba.

## Resumo

O objetivo desse trabalho foi avaliar o efeito metabólico da troglitazona (TRO, 0,34 mg/kg, 15 dias, VO) em músculos desnervados de ratos. Ratos Wistar foram divididos nos grupos (n = 6): controle, desnervado, tratado com TRO e desnervado tratado com TRO. Os parâmetros avaliados foram: conteúdo de glicogênio (GLI) dos músculos sóleo (S) e porção branca do músculo gastrocnêmio (G), peso do S, glicemia, triacilgliceróis, lactato, ácidos graxos livres (AGL) e transaminases através de "kits" laboratoriais. A análise estatística foi realizada pela ANOVA e post-hoc de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Os resultados mostraram que a desnervação induziu redução significativa tanto no GLI (S: 53%; G: 47%) quanto no peso do sóleo (61%). A TRO não alterou o GLI do grupo controle, porém, aumentou no grupo desnervado (S: 61%; G: 46%). Este estudo mostra que o tratamento com TRO não impediu a perda de peso muscular, no entanto, minimizou a redução da perda em 22%. O tratamento não mostrou toxicidade e assim, pode ser um importante coadjuvante no tratamento de patologias neuromusculares.

UNITERMOS: Troglitazona; Desnervação; Metabolismo muscular.

## Introdução

A homeostasia energética das fibras musculares é mantida pela ação da insulina que exerce ação facilitadora no processo de captação e o metabolismo da glicose além de regular diversas vias metabólicas. A sensibilidade tecidual à insulina depende da integridade e responsividade dos receptores, os quais constituídos de subunidades  $\alpha$  e  $\beta$  que se dimerizam para constituir o receptor heterotetrâmero (GARCIA & KANAAN, 1997). Após a interação hormônio/receptor ocorre a autofosforilação do receptor desencadeando a sinalização citosólica cuja intensidade é controlada tanto pelo número de receptores na membrana quanto pelo percentual dos mesmos na forma ativa, com atividade tirosina - quinase (SCHLESSINGER, 1990).

É sabido que o receptor de insulina é do tipo tirosina quinase possuindo duas subunidades denominadas  $\alpha$  e  $\beta$ , as quais uma vez ativadas se comunicam com seus mensageiros através das proteínas IRS-1 e IRS2 (substrato receptor de insulina) e Shc (Elemento do Gen Shc). Ambas,

quando fosforiladas pelo receptor, agem como estaleiros que abrigam proteínas mensageiras com domínio SH2. Outro tipo importante de proteínas são as proteínas RAS, que são produtos dos protooncogene RAS e atuam na rede sinalizadora da insulina orientando a translocação de vesículas contendo transportadores de glicose do tipo GLUT4 através do citoplasma e na proliferação, diferenciação celular e na atividade enzimática das quinases MAP ("Mitogen Activated Protein") (TAYLOR, 1991).

A musculatura esquelética é quantitativamente o tecido mais importante envolvido na homeostasia glicêmica, visto sua capacidade de captar grandes quantidades de glicose após infusão ou ingestão direcionado-a à oxidação ou formação de reservas de glicogênio (EXTON, 1987; YAMAGUCHI, 1992).

A estimulação da síntese de glicogênio é uma das maiores respostas fisiológicas moduladas pela insulina. No entanto, detalhes precisos dos mecanismos pelos quais a insulina atua na síntese de glicogênio nos músculos ainda são desconhecidos. Recentes

estudos têm apontado no sentido das enzimas glicogênio sintetase kinase-3 (GSK-3) e proteínas-ligantes-fosfatases-1 (PP-1G) como responsáveis pela ativação da enzima glicogênio sintetase (GS) que é a enzima chave do metabolismo do glicogênio (KLIP & PAQUET, 1990; RICHARSON, BALON, TREADWAY & PESSIN, 1991).

Quanto ao transporte de glicose através das membranas das fibras musculares sabe-se que é um processo mediado por transportadores denominados GLUT (KLIP & PAQUET, 1990). Considerando-se a função desses, sabe-se que, enquanto o GLUT 1 é responsável pela captação basal de glicose, o GLUT 4, é o mais importante pois é passível de ser translocados de reservatórios vesiculares citosólicos em direção à membrana e promove a captação de grandes quantidades de glicose (BURANT, SIVITZ, FUKUMOTO, KAYANO, NAGAMATSU, SEINO, PESIN & BELL, 1991).

Recentes estudos avaliaram as alterações desencadeadas nos músculos após a desnervação (DAY, RIANO, TOMAINO, BURANATANITKIT, SOMOGYI, SOTEREAMOS & HUARD, 2001). Há um consenso no sentido de que o músculo desnervado difere do músculo normal, visto que a interrupção completa de inervação motora promove a perda imediata da atividade voluntária e reflexa do músculo, seguida de atrofia muscular progressiva durante semanas ou meses seguintes. Novas pesquisas demonstraram que concomitante à secção da inervação motora ocorrem expressivas modificações relacionadas ao metabolismo de carboidratos pelas fibras sendo merecedor de destaque a resistência à insulina desencadeada pela redução na concentração de fosfatidilinositol-3-kinase ligada ao receptor da insulina, a redução na população do GLUT4, a redução na concentração citosólica do RNAm do GLUT4, redução na expressão gênica dos transportadores GLUT 1 e GLUT 4, redução na atividade das enzimas participantes da glicólise, inativação da enzima glicogênio sintetase e redução na habilidade da insulina em ativá-la, eventos que

convergem para a redução na captação e no metabolismo da glicose predispondo as fibras musculares à atrofia (CODERRE, MONFAR, CHEN, HEYDRICK, KUROWSKI, RUDERMAN & PICH, 1992; HENRIKSEN, ROODNICK, MONDON, JAMES & HOLLOSZY, 1991).

Dentre as novas terapias prescritas no tratamento do diabetes destaca-se a troglitazona, substância da família das tiazolidinas (SUZUKI, KASAHARA, HASEGAWA & KAWASAKI, 2002). Esta substância atua na redução da glicemia melhorando a sensibilidade tecidual à insulina, redução na liberação de glicose pelo fígado e elevação na captação de glicose pelo tecido muscular sem modificar a secreção de insulina, ativa receptores nucleares (PPAR $\gamma$ ) que regulam a transcrição gênica que coordena a formação de receptores de insulina e as vias ligadas ao metabolismo da glicose. (PARKER, 2002; SALTIER & OLEFSKY, 1996).

Estudos "in vitro" da atividade da troglitazona sobre o metabolismo muscular dos carboidratos revelaram que esta substância ativa a enzima glicogênio sintetase ao mesmo tempo em que reduziu a glicogenólise, fato que justifica sua utilização como hipoglicemiante prescrita no tratamento de humanos diabéticos onde se observa uma expressiva melhora no quadro de resistência à insulina, no perfil lipídico e na glicemia (BAILEY, 1999; INZUCCHI, 2002; YAMANOUCHI, 2002).

Tendo em vista a ação multifatorial da troglitazona e as severas modificações metabólicas induzidas pela desnervação neuromuscular, o objetivo deste trabalho foi avaliar as reservas de glicogênio dos músculos sóleo e gastrocnêmio desnervados submetidos ao tratamento com troglitazona bem como caracterizar os seguintes parâmetros bioquímicos: concentrações plasmáticas de glicose, triacilgliceróis e lactato, concentrações plasmáticas das transaminase glutâmica oxaloacética (TGO) e transaminase glutâmica pirúvica (TGP) e a concentração plasmática de ácidos graxos livres.

## Material e métodos

Utilizamos ratos Wistar (três a quatro meses, 286,6  $\pm$  17 g), os quais foram tratados com água e ração "ad libitum" e submetidos a ciclo fotoperiódico 12 h claro/escuro sob temperatura ambiente de 23°C  $\pm$  2°C sendo mantidos três animais por caixa (CANCELLIERO, SILVA & COSTA, 2005). Os animais foram tratados segundo

recomendações do "Guide for Care Use of Laboratory Animals" (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1996) e divididos em quatro grupos experimentais (n = 6): controle, desnervado, tratado com troglitazona, desnervado tratado com troglitazona.

A desnervação foi realizada com os animais anestesiados, sendo que a porção posterior da pata

(coxa) foi tricotomizada, onde uma porção do nervo ciático foi seccionado e retirado segundo o modelo utilizado por CODERRE et al. (1992). A troglitazona foi administrada pela via oral na concentração final de 0,34 mmol/kg/dia disponível na água para beber durante 15 dias (JERNENDY, 2001).

Após este período, os ratos foram anestesiados e o sangue foi coletado da veia renal sendo prontamente centrifugado e o plasma isolado para as análises de glicemia, triacilgliceróis, transaminase glutâmica pirúvica e transaminase glutâmica oxaloacética por meio de “kits” de aplicação laboratorial (Sigma® diagnósticos).

Os músculos sóleo e gastrocnêmio (porção branca) foram isolados e retirados para dosagem do conteúdo

de glicogênio pelo método do fenol sulfúrico (SIU, RUSSEAU & TAYLOR, 1970), na qual as amostras musculares são digeridas em KOH 30% a quente e o glicogênio precipitado a partir da passagem por etanol a quente. Entre uma fase e outra da precipitação, a amostra é centrifugada e o glicogênio precipitado, o qual é submetido à hidrólise ácida na presença de fenol. Os valores foram expressos em mg/100 mg de peso úmido. Foi realizada também a análise do peso do músculo sóleo por meio de balança analítica.

Os dados estão apresentados na forma de média e erro padrão da média. A análise estatística foi realizada pela análise de variância (One-way ANOVA) com post-hoc de Tukey e nível de significância de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

## Resultados

Especificamente no tecido muscular esquelético, a captação e o metabolismo da glicose são processos fortemente influenciados pela integridade da inervação motora, visto que alterações na junção neuromuscular comprometem a sensibilidade à insulina, a expressão gênica dos receptores e a população dos transportadores de glicose. Neste aspecto, as FIGURAS 2 e 3 mostram que em decorrência da desnervação houve uma redução significativa ( $p < 0,05$ ) de 53% no conteúdo de glicogênio do músculo sóleo e 47% no gastrocnêmio, mostrando evidências da existência de relações funcionais entre a interface neuromuscular e o perfil metabólico.

Com relação à ação da troglitazona no tecido muscular, as FIGURAS 2 e 3 mostram ainda, que nos músculos sóleo e gastrocnêmio do grupo controle tratado não foi verificado comprometimento na capacidade de sintetizar glicogênio. Por outro lado, nos músculos denervados, a troglitazona promoveu elevação significativa ( $p < 0,05$ ) de 61% no conteúdo de glicogênio do músculo sóleo e 46% no gastrocnêmio, mostrando uma melhora expressiva no metabolismo da glicose e recuperação da capacidade de sintetizar glicogênio.

É importante salientar que o tratamento com troglitazona não foi efetivo em inibir totalmente a perda de peso muscular (FIGURA 1), visto que houve redução ( $p < 0,05$ ) de 53% no peso do sóleo após a desnervação e, após o tratamento a perda ficou restrita a 22% ( $p < 0,05$ ) (FIGURA 1).

No intuito de dirimir a dúvida quanto à toxicidade do tratamento com troglitazona, foram avaliadas as concentrações plasmáticas de glicose e lactato. Na TABELA 1, pode-se observar que não houve hipoglicemia nem hiperlactacidemia, considerando-se que as concentrações plasmáticas não diferiram do controle não tratado. Ainda no aspecto toxicidade, as concentrações plasmáticas de TGO e TGP foram avaliadas e não foram observadas modificações em decorrência do tratamento, descartando a hipótese de efeito tóxico decorrente do tratamento com a troglitazona. Um evento merecedor de destaque foi a capacidade da troglitazona em promover a redução na concentração plasmática de ácidos graxos livres e triacilgliceróis atingindo valores 24% menores que o controle não tratado (TABELA 1).

Os valores correspondem à média + epm, n = 6, \* p < 0,05 comparado ao C.

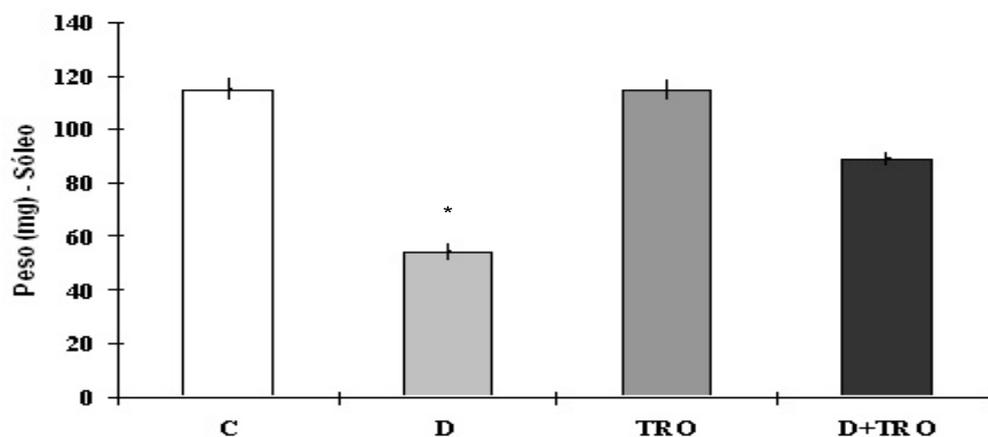


FIGURA 1 - Peso do músculo sóleo (mg) dos grupos controle (C), desnervado (D), tratado com troglitazona (TRO) e desnervado tratado com troglitazona (D+TRO).

Os valores correspondem à média + epm, n = 6, \* p < 0,05 comparado ao C e # comparado ao D.

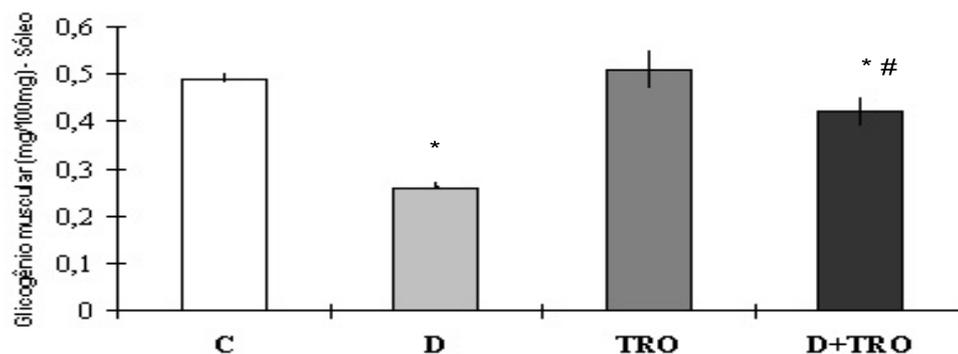


FIGURA 2 - Concentração de glicogênio (mg/100 mg) do músculo sóleo dos grupos controle (C), desnervado (D), tratado com troglitazona (TRO) e desnervado tratado com troglitazona (D+TRO).

Os valores correspondem à média + epm, n = 6, \* p < 0,05 comparado ao C e # comparado ao D.

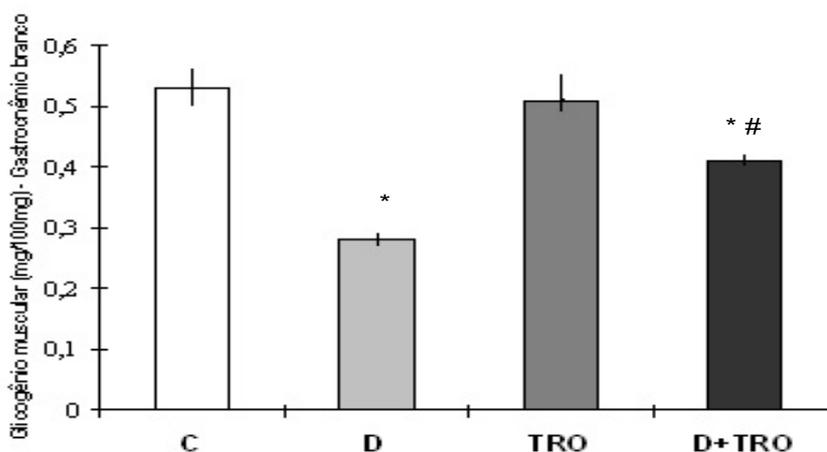


FIGURA 3 - Concentração de glicogênio (mg/100 mg) do músculo gastrocnêmio dos grupos controle (C), desnervado (D), tratado com troglitazona (TRO) e desnervado tratado com troglitazona (D+TRO).

TABELA 1 - Concentração de glicose (mg/dL), lactato (mmol/L), ácidos graxos livres (AGL, mmol/L), triacilgliceróis (AGL, mg/dL), transaminase glutâmica oxaloacética (TGO, U/mL), transaminase glutâmica pirúvica (TGP, U/mL) dos grupos controle (C), desnervado (D), tratado com troglitazona (TRO) e desnervado tratado com troglitazona (D+TRO).

	C	D	TRO	D + TRO
Glicemia	93,68 ± 2,9	105,86 ± 3,2	99,3 ± 4,0	100,26 ± 2,0
Lactacidemia	1,70 ± 0,1	1,93 ± 0,07	1,62 ± 0,03	1,98 ± 0,05
AGL	0,46 ± 0,03	0,47 ± 0,03	0,35 ± 0,01*	0,45 ± 0,02
TAG	146,23 ± 4,4	119,99 ± 10*	137,14 ± 3,6	130,72 ± 2,4
TGO	53,8 ± 5,8	50,06 ± 1,7	34,17 ± 1	31,43 ± 1
TGP	27,27 ± 3	23,26 ± 2,7	30,44 ± 1,8	30,37 ± 2,1

Os valores correspondem à média + epm, n = 6, \*p < 0,05 comparado ao C.

## Discussão

O perfil da regulação metabólica da musculatura esquelética é determinado de forma multifatorial e diretamente relacionado à ação da insulina, à atividade metabólica tecidual e à atividade contrátil (ZHOU, SEVILLA, VALLEGA, CHEN, PALACIN, ZORZANO, PILCH & KANDROR, 1998). Nos músculos em repouso, a insulina promove a translocação de transportadores de glicose tipo 4 (GLUT4), de reservatórios túbulo-vesiculares citosólicos para a membrana, favorecendo com isso a elevação na captação de glicose e o processo de formação de glicogênio (KELLEY, REILLY & VENEMAN, 1990; LAWRENCE & ROACH, 1997).

O crescente interesse pelas alterações morfofisiológicas deflagradas pela desnervação da musculatura esquelética tem despertado interesse mais minucioso das relações neuromusculares. Tais estudos abordam que concomitante à secção da inervação motora ocorrem expressivas modificações funcionais e metabólicas, predispondo as fibras musculares à atrofia (PEREON, SORRENTINO, DETTBARN, NOIREAUD & PALADE, 1997). Inicialmente, avaliamos o efeito da desnervação sobre a concentração de glicogênio nos músculos sóleo e gastrocnêmio, e foi observado que o conteúdo de glicogênio dos músculos foi drasticamente reduzido em virtude da desnervação, dado que corrobora com a proposta de outros autores que têm postulado que concomitante à secção da inervação motora ocorre redução na atividade dos sistemas pós-receptor da insulina, comprometendo a captação, o metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina e deflagrando assim, o quadro de resistência seguindo a atrofia (CODERRE et al., 1992; HANDBERG, MEGENEY, MCCULLAGH, KAYSER, HAN & BONEN, 1996; HENRIKSEN et al., 1991; JONES, TAPSCOTT,

OLSON, PESSIN & DOHN, 1998). Cabe considerar, que concomitante à desnervação observou-se uma expressiva perda de peso no músculo sóleo, sugerindo a perda dos fatores tróficos presentes no nervo motor que integram as relações na interface neuromuscular. Sendo assim, devemos considerar que os eventos desencadeados pela desnervação correspondem a alterações no âmbito trófico e metabólico.

Frente às similaridades entre as alterações que ocorrem nos músculos desnervados, passamos a avaliar a ação da troglitazona, sob a capacidade dos músculos em sintetizar glicogênio, sem excluir o aspecto relacionado à variação no peso muscular.

A troglitazona, que se destaca entre as novas terapias prescritas no tratamento do diabetes tipo 2, é uma substância da família das tiazolidinedionas. Estas substâncias podem levar a um controle glicêmico efetivo mesmo quando utilizadas isoladamente (LEBOVITZ, 2001), entretanto seu efeito notável é melhorar a sensibilidade insulínica nos tecidos adiposo, hepático e muscular (MOLLER, 2001).

Nossos resultados mostram o efeito do tratamento com troglitazona sobre os músculos sóleo e gastrocnêmio desnervados, promovendo uma significativa elevação no conteúdo de glicogênio sendo sugestivo que a troglitazona exerce sua ação mesmo estando o músculo desnervado, evento não significativo quando foram avaliados os músculos do grupo controle. Esta expressiva elevação no processo de síntese de glicogênio se fundamenta na ação da troglitazona em estimular a elevação na sensibilidade à insulina facilitando a formação de receptores de insulina e transportadores de glicose. Com isso, a cascata de

eventos ligados ao pós-receptor da insulina fica potencializada favorecendo a captação de glicose e ativando as vias comprometidas pela desnervação (HOFMANN & COLCA, 1992; INZUCCHI, MAGGS, SPOLLETT & PAGE, 1988; PLOSKER & FAULDS, 1999).

Apesar de ser notória a ação da troglitazona enquanto agente estimulante da melhora nos processos metabólicos das fibras musculares foi observado que a substância não impediu totalmente a perda de peso muscular, visto que houve atrofia mesmo na sua presença. Uma possível explicação para este fato esteja fundamentada no próprio mecanismo de ação da troglitazona que privilegia preferencialmente a homeostasia energética, sem interferir nas relações tróficas neuromusculares (JHA, 1999; PRABHAKAR, MADHUSUDHAN, SAHADEV, REDDY, SARMA, REDDY, CHAKRAOBARTI, RAO & RAJAGOPALAN, 1998).

As tiazolidinedionas agem através do receptor  $\gamma$  do proliferador ativado de peroxissoma (PPAR- $\gamma$ ), um membro da super família do receptor de hormônio nuclear. O PPAR- $\gamma$  controla a transcrição de genes nucleares que aumentam a expressão de proteínas envolvidas no metabolismo de lipídio e de glicose (SALTIEL & OLEFSKY, 1996; SPIEGELMAN, 1998). Elas estimulam a adipogênese, reduzem as concentrações de ácidos graxos livres e triacilgliceróis plasmático e interferem na distribuição tecidual de gordura. A estimulação do PPAR- $\gamma$  pode diminuir a liberação pelos adipócitos de várias moléculas de sinalização, tais como ácidos graxos livres, leptina e fator- $\alpha$  de necrose tumoral, os quais são capazes de neutralizar a ação hipoglicêmica da insulina (SPIEGELMAN, 1998). As tiazolidinedionas também interferem com a função endotelial levando a efeitos benéficos da reatividade vascular, coagulação e fibrinólise (PARULKAR, PENDERGRASS, GRANDA-AYALA, LEE & FONSECA, 2001).

Segundo MERIDEN (2004), as tiazolidinedionas agem aumentando a resposta biológica destes tecidos alvos da ação insulínica, reduzindo a síndrome da resistência à insulina e exercendo efeitos benéficos sobre fatores que aumentam o risco de complicações macrovasculares.

No músculo, as tiazolidinedionas também promovem aumento na expressão das proteínas envolvidas no metabolismo da glicose e de lipídeo (PARK, 1998). A ativação do PPAR- $\gamma$  com a tiazolidinediona aumenta a estimulação insulínica da atividade da PI3-K e AKT, as quais são enzimas chaves na cascata de sinalização pós-receptor de insulina que estão deficientes no músculo estriado de pacientes diabéticos tipo 2 (KIM, 2002).

A função celular das células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas é preservada pelo uso da tiazolidinedionas em pacientes diabéticos (PORTER, 2000) e podendo chegar a ter sua função parcialmente restaurada (OVALLE & BELL, 2002). A troglitazona mostrou melhorar também a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose em indivíduos não diabéticos caracterizada pela resistência insulínica (NOLAN, 1994), pacientes obesos, pessoas com tolerância à glicose diminuída, pacientes com síndrome de Werner e mulheres com síndrome do ovário policístico (JOHNSON, 1998).

As tiazolidinedionas fazem parte de uma classe única de agentes antidiabéticos orais que mostraram reduzir diretamente a resistência insulínica nos locais de ação da insulina, especificamente no tecido adiposo, músculo esquelético e fígado. Reduzindo a resistência insulínica, estas drogas influenciam muitos fatores de risco cardiovasculares modificáveis associados com a síndrome da resistência insulínica (ARODA & HENRY, 2003).

No intuito de avaliar se tratamento com troglitazona pode promover algum efeito tóxico, avaliamos as concentrações plasmáticas de alguns parâmetros que são indicativos de toxicidade. Neste aspecto, os resultados mostraram que não houve hipoglicemia nem hiperlactatemia devido ao tratamento e dentro de um perfil lipídico. Foram avaliadas também as concentrações plasmáticas das transaminases glutâmica pirúvica e oxaloacética, e observou-se que o grupo tratado com troglitazona não diferiu do controle, mesmo apresentando uma redução na concentração de TGO, porém, dentro dos limites fisiológicos observados em ratos, descartando toxicidade e apontando para viabilidade do tratamento.

Cabe ressaltar, que nesse estudo, a troglitazona promoveu redução na concentração plasmática de ácidos graxos livres e triacilgliceróis. Segundo FREED, RATNER, MARCOVINA, KREIDER, BISWAS, COHEN e BRUNZELL (2002), o uso de tiazolidinediona está relacionado à melhora deste perfil lipídico e redução de complicações vasculares associadas.

CAREY (2002) afirmou que as tiazolidinedionas promovem redistribuição de gordura central para periferia. Estudos com ressonância magnética demonstraram redução de área de gordura visceral e aumento da gordura subcutânea, sendo que essa redistribuição de tecido adiposo parece associar-se com melhora da sensibilidade insulínica hepática e muscular (MIYAZAKI, 2002).

## Conclusão

O tratamento de músculos desnervados com a tiazolinediona troglitazona mostrou-se efetivo com relação à melhora das condições energéticas do tecido muscular, porém, não impediu totalmente o desenvolvimento da atrofia, apenas minimizando

o evento. Neste sentido, o tratamento com troglitazona pode ser um importante coadjuvante na manutenção de um “status” metabólico diferenciado durante o tratamento de patologias neuromusculares.

## Abstract

Troglitazone treatment enhance glycogen reserves of denervated muscles

The purpose of this work was to evaluate the metabolic effect of troglitazone (TRO, 0.34mg/kg, 15 days, VO) in rat denervated muscles. Rats *Wistar* were divided in groups (n = 6): control, denervated, treated whit TRO and denervated treated whit TRO. The evaluated parameters were: glycogen content (GLY) of the soleus (S) and white portion of gastrocnemius (G) muscles, S weight, glycaemia, triglicerides, lactate, free fatty acids and transaminase by laboratory kits. The statistical analysis was performed by ANOVA and *post-hoc* of Tukey ( $p \leq 0.05$ ). The results showed that denervation induced significative reduction as much in GLY (S: 53%; G: 47%) as in soleus weight (61%). The TRO did not alter GLY in the control group but increased in the denervated group (S: 61%; G: 46%). This study showed that TRO did not prevent muscle weight loss but minimize the loss reduction in 22%. The treatment did not show toxicity and so, can be an important coadjuvant in treatment of muscular disorders.

UNITERMS: Troglitazone; Denervation; Muscle metabolism.

## Referências

- ARODA, V.R.; HENRY, R.R. Thiazolidinediones: potential link between insulin resistance and cardiovascular disease. **Diabetes Spectrum**, v.16, n.2, p.120-5, 2003.
- BAILEY, C.J. Insulin resistance and antidiabetic drugs. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v.58, p.1511-20, 1999.
- BURANT, C.F.; SIVITZ, W.I.; FUKUMOTO, H.; KAYANO, T.; NAGAMATSU, S.; SEINO, S.; PESIN, J.E.; BELL, G.I. Mammalian glucose transporters: Structure and molecular regulation. **Recent Progress in Hormone Research**, New York, v.47, p.1-41, 1991.
- CANCELLIERO, K.M.; SILVA, C.A.; COSTA, D. Isolamento social modifica o perfil bioquímico de ratos. **Revista Brasileira de Zootecias**, Juiz de Fora, v.7, n.2, p.247-57, 2005.
- CAREY, D.G. Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients. **Obesity Research**, Baton Rouge, v.10, p.1008-15, 2002.
- CODERRE, L.; MONFAR, M.M.; CHEN, K.S.; HEYDRICK, S.J.; KUROWSKI, T.G.; RUDERMAN, N.B.; PICH, P.F. Alteration in the expression of GLUT 1 and GLUT 4 protein and messenger RNA levels in denervated rat muscle. **Endocrinology**, Springfield, v.131, n.4, p.1821-5, 1992.
- DAY, C.S.; RIANO, F.; TOMAINO, M.N.; BURANATANITKIT,B.; SOMOGYI,G.; SOTERAMOS,D.; HUARD, G. Growth factor may decrease muscle atrophy secondary to denervation. **Journal of Reconstructive Microsurgery**, New York, v.1, p.51-7, 2001.
- EXTON, J.H. Mechanism of hormonal regulation of hepatic glucose metabolism. **Diabetes Metabolism Reviews**, New York, v.3, p.163-83, 1987.
- FREED, M.; RATNER, R.; MARCOWINA, S.M.; KREIDER, M.M.; BISWAS, N.; COHEN, B.R.; BRUNZELL, J.D. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. **The American Journal of Cardiology**, New York, v.90, p.947-52, 2002.

- GARCIA, M.T.; KANAAN, S. Bases moleculares da resistência à insulina. *Jornal Brasileiro de Patologia*, Rio de Janeiro, v.33, n.3, p.154-9, 1997.
- HANDBERG, A.; MEGENEY, K.; McCULLAGH, L.; KAYSER, L.; HAN, X.; BONEN, A. Reciprocal GLUT-1 and GLUT-4 expression and glucose transport in denervated muscles. *The American Journal of Physiology*, Washington, v.271, p.50-7, 1996.
- HENRIKSEN, E.J.; ROODNICK, K.J.; MONDON, C.E.; JAMES, D.E.; HOLLOSZY, J.O. Effect of denervation or unweighting on GLUT 4 protein in rat soleus muscle. *Journal of Applied Physiology*, Washington, v.70, p.2322-2327, 1991.
- HOFMANN, C.A.; COLCA, J.R. New oral thiazolidinedione antidiabetic agent as insulin sensitizers. *Diabetes Care*, New York, v.15, n.8, p.1075-8, 1992.
- INZUCCHI, S.E. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *The Journal of Family Practice*, New York, v.51, n.4, p.311, 2002.
- INZUCCHI, S.E.; MAGGS, D.G.; SPOLLETT, G.R.; PAGE, S.L. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v.338, p.867-72, 1988.
- JERNENDY, G. Thiazolidinediones: a new class of oral antidiabetic drugs. *Orvosi Hetilap*, Budapest, v.142, n.29, p.1547-54, 2001.
- JHA, R.J. Thiazolidinediones- the new insulin enhancers. *Clinical and Experimental Hypertension*, New York, v.21, n.1-2, p.157-66, 1999.
- JOHNSON, J.L. Gluconeogenic pathway in liver and muscle glycogen synthesis after exercise. *Journal of Applied Physiology*, Washington, v.64, n.4, p.1591-9, 1988.
- JONES, J.P.; TAPSCOTT, E.B.; OLSON, L.A.; PESSIN, J.; DOHN, G.L. Regulation of glucose transporters GLUT-4 and GLUT1 gene transcription in denervated skeletal muscle. *The American Journal of Physiology*, Washington, v.84, n.5, p.1661-6, 1998.
- KELLEY, D.E.; REILLY, J.P.; VENEMAN, T. Effects of insulin on skeletal muscle glucose storage, oxidation, and glycolysis in humans. *The American Journal of Physiology*, Washington, v.258, p.923-9, 1990.
- KIM, Y.B. Troglitazone but not metformin restores insulin-stimulated phosphoinositide 3-kinase activity and increases p110 [β] protein levels in skeletal muscle of type 2 diabetic subjects. *Diabetes*, New York, v.51, p.443-8, 2002.
- KLIP, A.; PAQUET, M.R. Glucose transport and glucose transporters in muscle and their metabolic regulation. *Diabetes Care*, New York, v.13, p.228-43, 1990.
- LAWRENCE, J.C.; ROACH, P.J. New insights into role and mechanism of glycogen synthase activation by insulin. *Diabetes*, New York, v.46, p.541-547, 1997.
- LEBOVITZ, H.E. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Springfield, v.86, p.280-8, 2001.
- MERIDEN, T. Progress with thiazolidinediones in the management of type 2 diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics*, Princeton, v.26, n.2, p.177-90, 2004.
- MIYAZAKI, Y. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Springfield, v.87, p.2784-91, 2002.
- MOLLER, D.E. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature*, London, v.414, p.821-7, 2001.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Guide for the care and use of laboratory animals*. Washington: National Academy Press, 1996.
- NOLAN, J.J. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v.331, p.1188-93, 1994.
- OVALLE, F.; BELL, D.S. Clinical evidence of thiazolidinedione-induced improvement of pancreatic β-cell function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Oxford, v.4, p.56-9, 2002.
- PARK, K.S. Troglitazone effects on gene expression in human skeletal muscle of type 2 diabetic subjects involve upregulation of PPAR gamma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Springfield, v.83, p.2830-35, 1998.
- PARKER, J.C. Troglitazone: the discovery and development of a novel therapy for the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Amsterdam, v.54, n.9, p.1173-97, 2002.
- PARULKAR, A.A.; PENDERGRASS, M.L.; GRANDA-AYALA, R.; LEE, T.R.; FONSECA, V.A. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v.134, p.61-71, 2001.
- PEREON, Y.; SORRENTINO, V.; DETTBARN, C.; NOIREAUD, J.; PALADE, P. Dihydropyridine receptor and ryanodine receptor gene expression in long-term denervated rat muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, New York, v.240, n.3, p.612-27, 1997.

- PLOSKER, G.L.; FAULDS, D. Troglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. **Drugs**, New York, v.57, n.30, p. 409-38, 1999.
- PRABHAKAR, C.; MADHUSUDHAN, G.; SAHADEV, K.; REDDY, C.M.; SARMA, M.R.; REDDY, G.O.; CHAKRAQBARTI, R.; RAO, C.S.; RAJAGOPALAN, R. Synthesis and biological activity of novel thiazolidinediones. **Bioorganics & Medical Chemistry Letters**, Oxford, v.8, n.19, p.2725-30, 1998.
- PORTER, L.E. Rosiglitazone reduces proinsulin/insulin ratio and improves  $\beta$ -cell function in type 2 diabetes. **Diabetologia**, Berlin, v.43, n.1, p.A191, 2000.
- RICHARSON, J.M.; BALON, T.W.; TREADWAY, J.L.; PESSIN, J.F. Differential regulation of glucose transporter activity in red and white skeletal muscle. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v.266, p.12690-4, 1991.
- SALTIER, A.R.; OLEFSKY, J.M. Thiazolidine drives in the treatment of insulin resistance. **Diabetes**, New York, v.45, p.1661-9, 1996.
- SCHLESSINGER, U.A.E. Signal transduction by receptor with tyrosine kinase activity. **Cell**, Cambridge, v.61, p.203-12, 1990.
- SIU, L.O.; RUSSEAU, J.C.; TAYLOR, A.W. Determination of glycogen in small tissue samples. **Journal of Applied Physiology**, Washington, v.28, n.2, p.234-6, 1970.
- SPIEGELMAN, B.M. PPAR- $\gamma$ : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. **Diabetes**, New York, v.47, p.507-14, 1998.
- SUZUKI, N.; KASAHARA, K.; HASEGAWA, H.; KAWASAKI, T. Physical property of troglitazone, an equal mixture of four stereoisomers. **International Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v.248, n.1-2, p.71-80, 2002.
- TAYLOR, R. Insulin action. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v.34, p.159-71, 1991.
- ZHOU, M.I.N.; SEVILLA, L.; VALLEGA, G.; CHEN, P.; PALACIN, M.; ZORZANO, A.; PILCH, P.F.; KANDROR, K.V. Insulin-dependent protein trafficking in skeletal muscle cells. **The American Journal of Physiology**, Washington, v.275, p.187-96, 1998.
- YAMAGUCHI, N. Symphatoadrenal system in neuroendocrine control of glucose: mechanism involved the liver, pancreas and adrenal gland. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, Ottawa, v.70, p.167-206, 1992.
- YAMANOUCHI, T. Insulin sensitizer drugs review. **Nippon Rinsho**, Osaka, v.60, n.9, p.9-15, 2002.

## ENDEREÇO

Carlos Alberto da Silva  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Universidade Metodista de Piracicaba  
Rod. do Açúcar, km 156 - Campus Taquaral  
13400-911 - Piracicaba - SP - BRASIL  
e-mail: casilva@unimep.br

Recebido para publicação: 09/08/2005

Revisado: 07/06/2006

Aceito: 16/11/2006