



LIBERAÇÃO HEPÁTICA DE GLICOSE EM RATOS SOB RESTRIÇÃO ALIMENTAR DESDE O NASCIMENTO- EFEITO DA ADRENALINA DURANTE A RECUPERAÇÃO DA HIPOGLICEMIA INDUZIDA POR INSULINA

Ana Maria Praxedes de Moraes (PIBIC/CNPq/Uem), Maria Montserrat Diaz Pedrosa (Orientador), Vilma Aparecida Ferreira de Godoi (Co-orientador)
e-mail:montserratfurlan@gmail.com.

Universidade Estadual de Maringá/Departamento de Ciências Fisiológicas.

Fisiologia – Fisiologia Endócrina.

Palavras-chave: glicogenólise, adrenalina, restrição alimentar.

Resumo:

Em ratos sob restrição alimentar desde o nascimento, observou-se perfil hipoglicêmico menos severo durante episódio de hipoglicemia induzida por insulina (HII) após sessão aguda de exercício físico, bem como uma acentuada liberação hepática de glicose estimulada por adrenalina, indicando que a glicogenólise hepática estimulada por adrenalina durante a sessão de exercício físico pode ter contribuído para o melhor perfil hipoglicêmico *in vivo*. Para confirmar essa suposição, o objetivo deste trabalho foi avaliar a liberação hepática de glicose estimulada por adrenalina 300 minutos após a injeção de um “bolus” de insulina (1 U/kg de peso corporal, i.p.), isto é, durante o período de recuperação da hipoglicemia. A liberação hepática de glicose confirmou que a adrenalina, nos animais sob restrição alimentar desde o nascimento, pode ter colaborado para a melhor recuperação da HII observada *in vivo*.

Introdução

O fígado é um órgão central na regulação da homeostase energética e da homeostase glicêmica; é um órgão-alvo central dos fatores neurais e hormonais que controlam o metabolismo energético. Sob a ação da insulina, o fígado é direcionado a um estado anabólico, em que a síntese de glicogênio e ácidos graxos é favorecida. Glucagon, adrenalina, cortisol e GH (hormônios contrarreguladores), por sua vez, têm ações hepáticas glicogenolíticas e gliconeogênicas. Em conjunto com suas ações extra-



hepáticas, os contrarreguladores tendem a elevar a glicemia, enquanto as ações hepáticas e periféricas da insulina são hipoglicemiantes.

Durante o exercício, a manutenção da glicemia dentro de limites normais é dependente, entre outras coisas, da liberação hepática de glicose. Embora o exercício cause a ativação de vários fatores contrarreguladores, merece destaque o aumento na concentração sanguínea de catecolaminas.

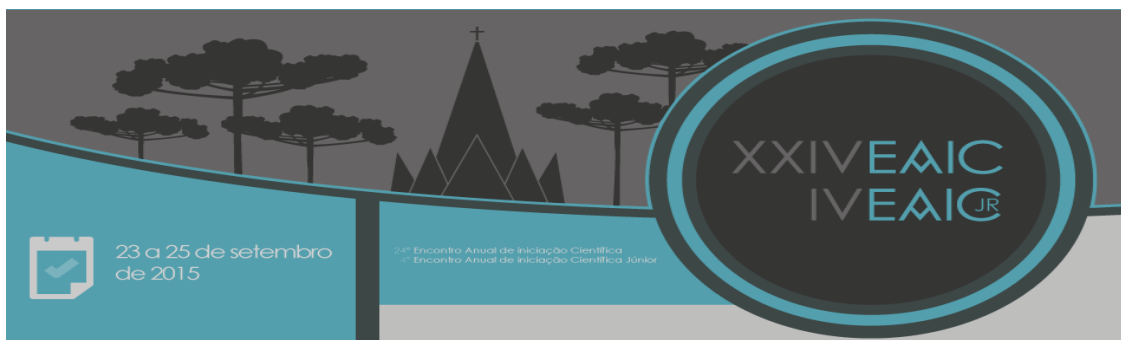
Em ratos adultos submetidos à restrição alimentar desde o nascimento, os episódios de hipoglicemia se caracterizam por redução glicêmica severa, persistência da hipoglicemia e recuperação menos completa da glicemia (MALTA et al., 2010). No entanto, foi observado que uma sessão de exercício incremental em esteira previamente ao episódio de hipoglicemia nesses animais eleva a glicemia basal, reduz a velocidade de instalação e a intensidade da hipoglicemia e melhora a recuperação glicêmica (BABATA et al., 2015).

Nos animais sob restrição alimentar, observou-se que a liberação hepática de glicose estimulada por adrenalina, avaliada por meio de perfusão de fígado *in situ* em animais sob jejum noturno, não foi diferente daquela registrada em animais alimentados, enquanto o fígado de animais controle sob jejum noturno não responderam à adrenalina (BABATA et al., 2014). Essa diferença pode justificar, ao menos parcialmente, a hipoglicemia menos grave dos animais sob restrição alimentar após sessão aguda de exercício, observada *in vivo*.

Materiais e métodos

Logo após o nascimento as ninhadas das ratas Wistar foram organizadas de modo que cada matriz tinha seis ou doze filhotes (grupos controle – GC, e restrição – GR, respectivamente). Após o desmame, aos 21 dias de idade, os filhotes do GC receberam suprimentos (água e ração) livres, enquanto os animais do GR foram submetidos a uma restrição alimentar de 50%. Alcançando a idade de 50-60 dias, foram realizados os experimentos, utilizando apenas os machos. Todos os procedimentos foram aprovados pela Comissão de Ética da Instituição (Parecer 050/2010).

Os ratos, em jejum noturno, receberam injeção intraperitoneal de insulina (Novolin®; Novo Nordisk, Montes Claros, MG, Brasil; 1 U.kg⁻¹ de peso corporal) e permaneceram em ambiente silencioso durante 300 min; em seguida foram anestesiados com uma injeção i.p. de tiopental (40 mg.kg⁻¹) e submetidos a laparotomia para canulação da veia porta e da veia cava inferior e perfusão do fígado *in situ* (MALTA et al., 2010; BABATA et al., 2014). Após 30 min de estabilização, amostras do líquido efluente foram coletadas pela veia cava inferior para determinar a concentração de glicose. Durante o período de coleta, o fígado foi perfundido por 10 min com tampão KH (perfusão basal) e em seguida com tampão KH contendo adrenalina por



30 min (1 μ M por 30 min; Adren®, Hipolabor, Belo Horizonte, MG, Brasil) (perfusão estimulada) (BABATA et al., 2014).

As concentrações de glicose foram convertidas em áreas sob a curva (AUC) da liberação hepática de glicose no estado basal e no estado estimulado, expressas como μ mol.g⁻¹ de fígado.

Os dados (médias e desvios padrões) foram comparados estatisticamente por teste t, com nível de significância de 0,05. As análises estatísticas foram realizadas no programa GraphPad Prism v. 5.0. Os dados foram mostrados como média $\pm$ desvio padrão (DP), com número mínimo de 6 repetições.

Resultados e Discussão

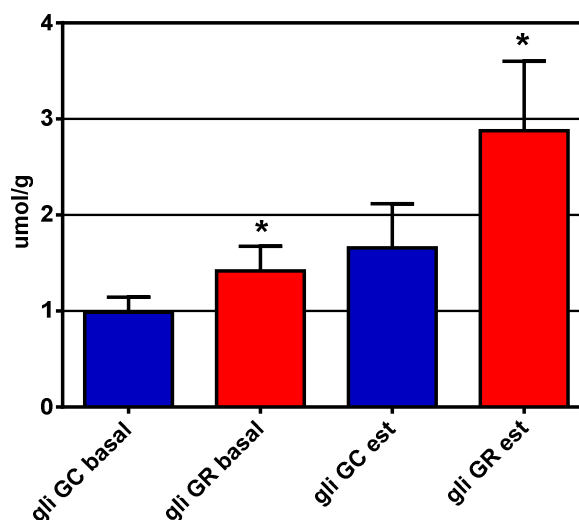
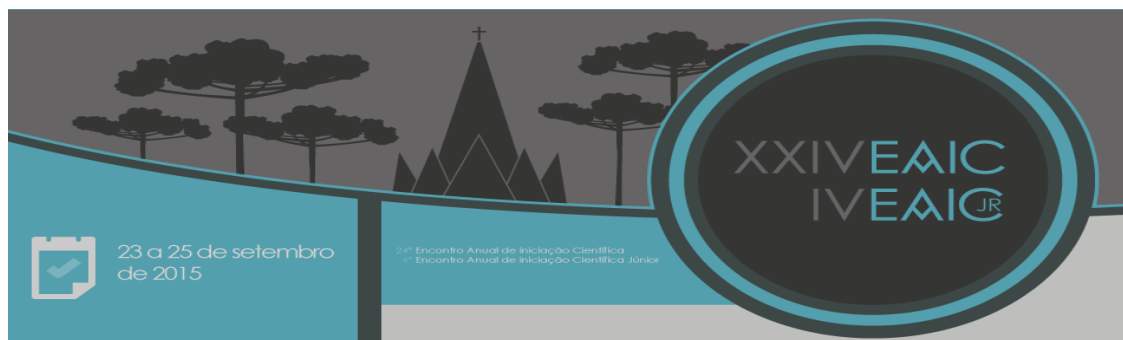


Figura 1 – Área sob a curva da liberação hepática de glicose durante a perfusão basal e estimulada por adrenalina nos grupos GC e GR. Dados mostrados como média $\pm$ desvio padrão. * $p < 0,05$ em relação ao GC correspondente, teste t.

Nos experimentos realizados, a liberação basal e estimulada de glicose pelo fígado foi maior no GR do que no GC. A adrenalina teve efeito sobre a liberação hepática de glicose mesmo 300 min após a injeção do bolus de insulina, sendo que na perfusão estimulada a produção de glicose no GR foi significativamente elevada em comparação com o GC. Outros experimentos também mostraram que a liberação basal de glicose diferiu significativamente entre esses grupos após jejum noturno. Na liberação estimulada por adrenalina o grupo GR apresentou um aumento significativo, enquanto o grupo GC não teve esse aumento (BABATA et al., 2014).

Conclusões



Os resultados deste estudo indicam que a adrenalina, mesmo após 300 min da injeção de insulina, causa liberação hepática de glicose, podendo, dessa forma, ser responsável pela melhor recuperação da hipoglicemia em animais sob restrição alimentar, após exercício agudo, observada *in vivo*.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer aos órgãos de fomento principalmente ao CNPq e FADEC, pelo apoio financeiro e incentivo a pesquisa.

Referências

BABATA, L. K. R.; PEDROSA, M. M. D.; GARCIA, R. F.; PEICHER, M. V.; GODOI, V. A. F. G. Sustained liver glucose release in response to adrenaline can improve hypoglycaemic episodes in rats under food restriction subjected to acute exercise. **Int. J. Endocrinol.**, v. 2014, p. 1-7.

MALTA, A.; FURLAN, M. P.; VITORIANO A. S.; BARRENA, H. C.; BAZOTTE, R. B.; GAZOLA V. G. Insulin sensitivity and liver glucose production in the rat are influenced by lifetime food restriction. **Nutr. Res.**, v. 30, p. 626-631, 2010.

BABATA, L. K. R.; MALTA, A.; GODOI, V. A. F.; PEDROSA, M. M. D. Acute exercise and caffeine improve insulin-induced hypoglycemia in normal and malnourished rats. **Acta Scient. Biol. Sci.**, v. 37, n. 1, p. 123-130, 2015.