

Artigo de Revisão

## Exercício e prevenção do diabetes mellitus: importância do modelo experimental utilizando ratos

Carla Ribeiro  
Camila Aparecida Machado de Oliveira  
Maria Alice Rostom de Mello

*Departamento de Educação Física-IB/UNESP Rio Claro SP*

**Resumo:** O exercício tem sido recomendado na prevenção do diabetes mellitus não insulino dependente (NIDDM), mas os mecanismos envolvidos nessa intervenção ainda não são bem conhecidos. Modelos experimentais oferecem oportunidade para o estudo dessa questão. Ratos induzidos com streptozotocina e aloxana no período neonatal têm sido empregados como modelo de NIDDM. Esta revisão descreverá os efeitos do treinamento físico sobre o quadro diabético assim como aspectos metabólicos de modelos experimentais desenvolvidos para o estudo do papel do exercício na prevenção do diabetes mellitus.

**Palavras-chave:** Modelo animal. Exercício. Aloxana. Diabetes mellitus.

*Exercise and prevention of diabetes mellitus: importance of experimental models*

**Abstract:** Physical exercises have been recommended in the prevention of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), but the mechanisms involved in this intervention are not yet fully understood. Experimental models offer the opportunity for the study of this matter. Rats administrated with STZ or alloxan in the neonatal period have been employed as models of NIDDM. In this review, we will describe the effects of exercise training on diabetes manifestation as well as metabolic aspects experimental models developed for the study of the role of exercise on diabetes prevention.

**Key Words:** Animal models. Exercise. Alloxan. Diabetes mellitus.

### Introdução

Fatores extrínsecos como dieta balanceada e exercício físico regular são essenciais ao adequado funcionamento do corpo humano e influenciam nas estatísticas de mortalidade. Atualmente tem-se dado grande importância ao treinamento físico como forma de melhorar o nível de aptidão física e a qualidade de vida. O exercício físico tem sido cada vez mais recomendado na prevenção e na reabilitação de doenças cardiorespiratórias, osteoporose, diabetes e no combate ao estresse.

Particularmente, no tratamento de diabetes mellitus não insulino dependente (NIDDM) a prática regular do exercício físico tem sido considerada fundamental na prevenção desta patologia. Tal intervenção, comprovadamente, melhora a tolerância à glicose e reduz a resistência à insulina. Faltam, no entanto, evidências diretas quanto ao efeito preventivo do exercício sobre a instalação do quadro de NIDDM, uma vez que este tipo de pesquisa não é viável em seres humanos. Nesse contexto, modelos de pesquisa em animais

proporcionam condições mais adequadas ao estudo dessa questão.

Portha et al. (1989) descreveram um modelo experimental de diabetes neonatal em ratos Wistar através da aplicação de streptozotocina no dia do nascimento. Nesse modelo foi demonstrado que a hiperglicemia é transitória. Os valores glicêmicos retornam ao normal após a primeira semana de vida, com recuperação da produção de insulina e da massa de células  $\beta$ . Isso caracteriza um modelo de NIDDM em ratos, no qual os animais experimentais apresentam boa sobrevida (PORTHA et al., 1989).

Posteriormente, Kodama et al. (1993) desenvolveram um outro modelo, através da substituição da streptozotocina por aloxana. Nesse estudo a aloxana foi administrada aos 2,4 ou 6 dias de vida. Quando analisados aos 60 dias de idade, os ratos que receberam aloxana no 2º dia de vida apresentaram glicemia no estado alimentado ligeiramente superior à de ratos controle, enquanto que aqueles que receberam a droga nos 4º e 6º dias mostraram glicemia significativamente maior que a dos controles. Os autores consideraram o modelo útil aos

estudos sobre complicações crônicas do diabetes. Contudo, salientaram que mais estudos são necessários para determinar se o mesmo também tem características de NIDDM, como verificado no modelo streptozotocina neonatal.

Oliveira et al. (2004) analisaram glicemia de jejum assim como tolerância à glicose em ratos de ambos os sexos aos 30, 60, 90 dias de idade, que receberam aplicação de aloxana aos 2 ou aos 4 dias de vida. A glicemia de jejum não foi diferente da de ratos controles em nenhum momento.

Na presente revisão serão descritos os efeitos do treinamento físico sobre o quadro diabético, assim como aspectos metabólicos de modelos experimentais desenvolvidos para o estudo do papel do exercício na prevenção do diabetes mellitus.

### Revisão da literatura

#### *Diabetes Mellitus*

O diabetes mellitus caracteriza-se, etiológica e clinicamente, por grupos heterogêneos, que apresentam um quadro de hiperglicemia resultante da deficiência parcial ou total da secreção de insulina, ou de uma resposta inefetiva da insulina nos tecidos hepáticos e periféricos sensíveis a ela (IVY et al., 1999). Desta forma, existem duas formas básicas da doença, o diabetes mellitus insulino-dependente, e o diabetes mellitus não insulino-dependente.

O diabetes mellitus tipo I, ou diabetes mellitus insulino-dependente (IDDM) é uma doença autoimune multifatorial, cuja susceptibilidade é determinada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais (ROSSINI, 2004). Essa doença é caracterizada por uma hiperglicemia crônica e pelo desenvolvimento de patologias vasculares específicas (BROWNLEE, 2001). Neste tipo de diabetes, há destruição, mediada pelas células T, das células secretoras de insulina das ilhotas pancreáticas (células beta). Esse processo destrutivo leva a severa depleção de insulina, sendo necessária à administração exógena do hormônio (KELLY et al., 2003).

O diabetes tipo II ocorre mais lenta e tardiamente do que o Tipo I e é considerado não insulino dependente (NIDDM). O NIDDM se caracteriza pela resistência à insulina o que leva a um quadro hiperglicêmico característico (HAYASHIA et al., 2006). O NIDDM representa cerca de 90% de todos os diabéticos e pode ser desencadeado por vários fatores tais como a obesidade, dieta hipercalórica e falta de atividade física (IVY et al., 1999).

Considerando os diferentes estilos de vida, Oldroyd et al. (2006), avaliou o desencadeamento do diabetes tipo 2 e concluiu que a mudança no estilo de vida resulta em melhora nos níveis de obesidade, sensibilidade à insulina e diminuição

dos fatores de riscos cardiovasculares, evidenciando a necessidade da prática diária de atividades físicas. Com relação à obesidade, sabe-se que o excesso de ácidos graxos inibe a biossíntese e a secreção de insulina pelas células beta e interfere em ações mediadas por esse hormônio, sendo relacionado com o quadro de resistência periférica nesta patologia (BOUCHARD; DESPRÉS, 1989; CARPINELLI, 2002, YANEY et al., 2003).

#### *Alterações metabólicas no diabetes mellitus*

A hiperglicemia é característica de ambos os tipos de diabetes (IDDM e NIDDM) e leva aos principais sintomas da doença. As elevações das cargas filtradas e excretadas de glicose pelos rins, provocam glicosúria e diurese osmótica. Uma vez que o efeito osmótico impede a reabsorção do líquido, aparece poliúria, resultando em desidratação e, conseqüentemente, polidipsia.

Hiperglicemia crônica é tóxica e causa danos micro e macrovasculares sérios (LEE et al., 2005; STETTLER, 2006). Como conseqüência, a patologia microvascular no diabetes é uma das principais causas de cegueira, doença renal em estágio final e uma variedade de neuropatias debilitantes. O diabetes também está associado à doença macrovascular aterosclerótica, afetando artérias que suprem coração, cérebro e extremidades inferiores. Pacientes diabéticos correm risco maior de sofrer infarto do miocárdio, derrame e amputação de membros (BROWNLEE, 2001). Uma vez que as complicações desta doença são fortemente correlacionadas com o tempo de duração da mesma, os pacientes insulino-dependentes, cuja doença se desenvolve mais cedo, são os mais atingidos. Conforme Portuese et al. (1995), a doença cardiovascular é a principal causa de morte no IDDM.

Existem quatro principais hipóteses sobre os mecanismos pelos quais a hiperglicemia causa as complicações no diabetes: fluxo aumentado na via poliol, aumento da formação de produtos finais de glicosilação avançada, ativação das isoformas da proteína kinase C, e aumento do fluxo na via das hexosaminas. Recentemente foi descoberto que, cada um dos quatro mecanismos patológicos diferentes, refletem um simples processo induzido pela hiperglicemia: a excessiva produção de superóxido pela cadeia de transporte de elétrons (BROWNLEE, 2001).

O diabetes desencadeia também importantes alterações no metabolismo protéico em função do hipoinsulinismo, levando a um estado catabólico. Uma discreta alteração no equilíbrio entre síntese e degradação de proteína pode exercer profundo efeito a longo prazo sobre a viabilidade e metabolismo das células. Alterações na síntese e na degradação de proteínas

podem, ainda, afetar negativamente o reparo de tecidos após lesões ou infecções (CHARLTON; NAIR, 1998).

A deficiência de insulina causa, ainda, outra alteração metabólica significativa: o aumento da degradação e oxidação de gordura, resultando em excessiva produção de cetonas (KELLY et al., 2003). A cetoacidose diabética é um outro fator que pode levar a morte nessa patologia (PORTUESE et al., 1995).

#### *Exercício e desenvolvimento do diabetes mellitus*

A inatividade física é um fator que pode desencadear o diabetes tipo II. Estudos epidemiológicos evidenciam que o nível de atividade física acha-se inversamente correlacionado com a incidência do diabetes, independentemente da obesidade (BORGHOUTS; KEIZER, 2000).

Recentemente Fritz et al. (2006), observou em seu estudo com humanos, que o treinamento físico reduziu o quadro hipertensivo e melhorou a sensibilidade à insulina em pacientes diabéticos tipo 2.

Manson et al. (1991) mostraram que o risco de mulheres engajadas em algum tipo de exercício no mínimo uma vez por semana desenvolverem este tipo de diabetes é 33% menor que em mulheres sedentárias. Além disso, estudos realizados por Kuwajima et al. (1999), utilizando animais geneticamente modificados (ratos que desenvolvem obesidade e intolerância à glicose com 10 semanas de idade), também evidenciaram o efeito profilático da atividade física com relação ao desenvolvimento de NIDDM. A incidência cumulativa de NIDDM nos animais do grupo sedentário foi de 30, 67 e 78% em 10, 16 e 24 semanas de idade, respectivamente. Por outro lado, no grupo treinado a incidência desta patologia permaneceu nula durante todo o período experimental.

#### *Tratamento do diabetes mellitus*

O tratamento para o diabetes mellitus insulino-dependente inclui administração exógena de insulina, dieta e educação. Já o tratamento básico dos diabéticos NIDDM inclui a dieta e o exercício, para reduzir o peso corporal e auxiliar no controle da glicemia (KELLEY; GOODPASTER, 1999, GALLEN, 2003, ZINMAN et al., 2003). Esses cuidados permitem aos pacientes manterem uma vida normal e produtiva. Entretanto, significativa proporção dos portadores dessa doença eventualmente desenvolvem complicações no decorrer do tempo que, se não tratadas, levam progressivamente a uma piora do quadro diabético, diminuindo a expectativa e qualidade de vida dessas pessoas (EIZIRIK, 1995; KELLY et al., 2003).

O emprego do exercício periódico e programado é um dos mais fortes elementos dessas associações terapêuticas,

principalmente quando agregado a dietoterapia (CONLEE, 1987). A otimização dos métodos de análise bioquímica é outro aliado no controle metabólico do diabetes, ao favorecer avaliações rápidas. Isso propicia retorno rápido e preciso, a ponto de permitir alteração das variáveis empregadas em uma sessão terapêutica de exercício, onde a via glicolítica bem como o ciclo glicose-ácido graxo sofrem interferências constantes da intensidade e duração do exercício.

Por outro lado, a intensidade e a periodicidade a ser prescrita para a prática do exercício físico são ainda motivos de divergências entre pesquisadores da área. Outro agravante é a ausência de evidências diretas quanto ao efeito preventivo do exercício sobre a instalação do quadro do NIDDM, uma vez que este tipo de pesquisa é de execução mais difícil.

#### *Diabetes mellitus experimental*

Diabetes quimicamente induzido em animais tem sido amplamente empregado como modelo experimental para os estudos das complicações causadas pelo diabetes. Streptozotocina (STZ) é a droga mais popular para a indução do diabetes em ratos. A administração de STZ a ratos adultos produz diabetes severo que muitas vezes necessita de administração de insulina quando os ratos precisam sobreviver por longo período (RERUP, 1970).

Por outro lado, ratos recém nascidos tratados com STZ desenvolvem hiperglicemia leve a moderada na idade adulta, assemelhando-se ao NIDDM (PORTHA et al., 1989). Embora ambos os tipos de diabetes induzidos pela STZ sejam amplamente utilizados, existem alguns problemas para experimentos crônicos, especialmente recuperação espontânea da hiperglicemia pelo desenvolvimento de insulinoma funcionante (STEINER et al., 1970; YAMAGAMI et al., 1985; IWASE et al., 1991) e alta incidência de tumores no fígado e nos rins (ARISON; FEUDALE, 1967, MAUER et al., 1974; IWASE et al., 1989). Esses problemas são devido à forte ação oncogênica da STZ (KAZUMI et al., 1978).

Já a aloxana, uma droga mais antiga que a STZ, tem pequena ação oncogênica (YAMAGAMI et al., 1985), mas é menos empregada que esta, devido às dificuldades mostradas por alguns grupos de pesquisa em induzir o diabetes e manter os animais em boas condições. Em nossos laboratórios muitas dessas dificuldades foram superadas devido ao aprimoramento na técnica de administração da droga, de forma que nas últimas duas décadas temos conseguido induzir o diabetes e manter os animais em boas condições por longos períodos (MELLO; LUCIANO, 1995, LUCIANO; MELLO, 1998).

A aloxana possui um efeito seletivamente tóxico sobre as células beta das ilhotas de Langerhans, no pâncreas

(MROZIKIEWIC et al., 1994). Lenzen e Panten (1988) citam em seus estudos que no modelo experimental de diabetes aloxânico, os animais apresentam sintomas semelhantes aos encontrados no diabetes mellitus em humanos, tais como perda de peso corporal, polidipsia, poliúria, glicosúria, cetonúria, hiperglicemia e cetonemia. Embora os mecanismos pelos quais isso ocorre não sejam totalmente conhecidos, acredita-se que haja envolvimento de reações mediadas por radicais livres que, como se sabe, danificam as células e provocam a ocorrência de doenças auto-imunes (MROZIKIEWIC et al., 1994).

Na última década, acumularam-se evidências, a partir de dados experimentais obtidos em estudos “in vivo” e “in vitro” de que células beta das ilhotas pancreáticas são capazes de se recuperar após danos (EIZIRIK et al., 1993), especialmente quando provenientes de organismos jovens.

Tendo por base esta informação, Kodama et al. (1993) desenvolveram um modelo de diabetes menos severo através da administração neonatal de aloxana em ratos. Esses autores constataram que a diabetogenicidade da droga aumentou à medida que a idade da administração avançou do segundo para o sexto dia de vida e que a hiperglicemia observada persistiu por um ano com taxa elevada de sobrevivência. Ainda conforme os mesmos autores, mais estudos são necessários para verificar se esse modelo apresenta ou não características de NIDDM.

Recentemente, Oliveira et al. (2005) analisaram glicemia de jejum assim como tolerância à glicose e sensibilidade à insulina em ratos de ambos os sexos aos 30, 60, 90 dias de idade, que foram tratados com aloxana aos 2 ou aos 4 dias de vida. A glicemia de jejum não foi diferente da de ratos controles em nenhum momento. Aos ratos tratados com aloxana mostraram-se intolerantes à glicose aos 30 e 60 dias. Este quadro regrediu espontaneamente aos 90 dias.

Dados mais recentes de nosso grupo de pesquisa apresentados no XXVIII Simpósio Internacional de Ciências do Esporte (RIBEIRO et al., 2005) mostram, ainda, que ilhotas pancreáticas isoladas de ratos tratados com aloxana aos 60 dias de vida, apresentam redução da secreção de insulina quando estimulados por concentrações fisiológicas (5,6mM) e supra fisiológica (16,7mM) de glicose quando comparadas as ilhotas do grupo controle aos 60 dias de idade. Além disso, estudos adicionais realizados em nosso laboratório e apresentados em eventos científicos, como VII Congresso Paulista de Diabetes e Metabolismo (RIBEIRO et al., 2006) e no XXII Congresso Latino Americano de Ciências Fisiológicas (RIBEIRO et al., 2006), mostraram valores de área sob a curva de glicose durante teste de tolerância à

glicose maiores no grupo aloxana do que no grupo controle tanto aos 28 quanto aos 60 dias de idade.

Assim, as informações existentes na literatura quanto à evolução do quadro diabético induzido pela aplicação neonatal de aloxana parecem controversas e merecem mais investigação.

### Considerações Finais

O diabetes mellitus acomete milhões de pessoas atualmente, principalmente o diabetes tipo 2 que representa quase 90 % de todos os indivíduos afetados (POWERS; HOWLEY, 2000) causando transtornos metabólicos que envolvem não somente o metabolismo da glicose como o das proteínas e gorduras. Portanto torna-se necessário encontrar formas de tratamento eficaz na prevenção e no controle desta doença.

Entre os fatores que podem desencadear o diabetes mellitus acha-se a inatividade física. Devido a limitações encontradas nos estudos com seres humanos torna-se necessário a utilização de modelos experimentais que reproduzam as características desta doença de forma a estudar a aplicabilidade do exercício na prevenção e no tratamento do diabetes mellitus.

### Referências

- ARISON, R. N.; FEUDALE, E. L. Induction of renal tumour by streptozotocin in rats. **Nature**, London, v.214, p.1254-1255, 1967.
- BORGHOUTS, L. B.; KEIZER, H. A. Exercise and insulin sensitivity: a review. **Int. J. Sports Med.**, Stuttgart, v.21, p.1-12, 2000.
- BOUCHARD, C.; DESPRÉS, J. P. Variation in fat distribution with age and health implications. In: \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_. **Physical activity and aging**. Champaign, IL: Human Kinetics, 1989.
- BROWNLEE, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. **Nature**, London, v.414, p.813-821, 2001.
- CARPINELLI, A. R. Insulin secretion induced by palmitate: a process fully dependent on glucose concentration. **Diabetes Metab.**, Paris, v.28, n.6, pt.2, p.S37-S44, 2002.
- CHARLTON, M.; NAIR, K. S. Protein metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. **J. Nutr.**, Philadelphia, v.128, p.323S-27S, 1998.

- CONLEE, R. K. Muscle and glycogen and exercise endurance: the twenty- year perspective. **Exerc. Sport Sci. Rev.**, New York, v.15, p.1-28, 1987.
- EIZIRIK, D. L.; SANDLER, S.; PALMER, J. P. Repair of pancreatic  $\beta$ -cells: a relevant phenomenon in early IDDM? **Diabetes**, Alexandria, v.42, p.1383-1391, 1993.
- EIZIRIK, D. L. Insulin-dependent diabetes mellitus and gothic cathedrals. **Endocrinol. Metabol.**, Bethesda, v.2, p.167-68, 1995.
- FRITZ, T.; KRAMER, D. K.; KARISSON, H. K. R.; GALUSKA, D.; ENGFELDT, P.; ZIERATH, J. R.; KROOK, A. Low-Intensity exercise increases skeletal muscle protein expression of PPARdelta and UCP3 in type 2 diabetic patients. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**. 22: 492-498, 2006.
- GALLEN, I. Exercise in type 1 diabetes. **Diabet. Med.**, Chichester, v.20, p.2-5, 2003.
- HAYASHIA, T.; HIRANO, T.; YANAMOTO, T.; ITOB, Y.; ADACHI, M. Intensive insulin therapy reduces small dense low-density lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship totriglyceride-rich lipoprotein subspecies. **Metab. Clin. Exp.**, New York, v.55, p.879-884, 2006.
- IVY, J. L.; ZDERIC, T. D.; FOGT, D. L. Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Exerc. Sport Sci. Rev.**, New York, v. 27, p. 1-35, 1999.
- IWASE, M. et al. Liver, kidney and islet cell tumors in spontaneously hypertensive and normotensive rats treated neonatally with streptozotocin. **Tohoku J. Exp. Med.**, Aobuku, v.159, p.83-90, 1989.
- IWASE, M.; NUNOI, K.; WAKISAKA, M. et al. Spontaneous recovery from non-insulin-dependent diabetes mellitus induced by neonatal streptozotocin treatment in spontaneously hypertensive rats. **Metabolism**, Rome, v.40, p.10-14, 1991.
- KAZUMI, T. et al. Tumorigenic action of streptozotocin on the pancreas and kidney in male wistar rats. **Cancer Res.**, Baltimore, v.38, p.2144-2147, 1978.
- KELLEY, D. E.; GOODPASTER, B. H. Effects of physical activity on insulin action and glucose tolerance in obesity. **Med. Sci. Sports Exerc.**, Madison, v.31, n.11, suppl., p.619-623, 1999.
- KELLY, M. A. et al. Molecular aspects of type 1 diabetes. **Mol. Pathol.**, London, v.56, n.1, p.1-10, 2003.
- KODAMA, T.; IWASE, M.; NUNOI, K. et al. A new diabetes model induced by neonatal alloxan treatment in rats. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, Amsterdam, v.20, n.3, p.183-189, 1993.
- KUWAJIMA, M. D. M. et al. The preventive effect of caloric restriction and exercise training on the onset of NIDDM in a rat model. **Nutr. Res.**, New York, v.19, p.401-413, 1999.
- LEE, C. H. et al. Impact of glycemic control on occurrence of no-reflow and 30-day outcomes in diabetic patients undergoing primary angioplasty for myocardial infarction. **J. Invasive Cardiol.**, King of Prussia, v.17, n.8, p.422-426, 2005.
- LENZEN, S.; PANTEN, U. Alloxan: history and mechanism of action. **Diabetologia**, New York, v.31, p.337-42, 1988.
- LUCIANO, E.; MELLO, M. A. R. Atividade física e metabolismo de proteínas em músculo de ratos diabéticos experimentais. **Rev. Paul. Educ. Fís.**, São Paulo, v.2, n.12, p.202-9, 1998.
- MANSON, J. E. et al. Physical activity and incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus in women. **Lancet**, New York, v. 338, p. 774-778, 1991.
- MAUER, S. M.; LEE, C. S.; NAJARIAN, J. S. et al. Induction of malignant kidney tumors in rats with streptozotocin. **Cancer Res.**, Baltimore, v.34, p.158-160, 1974.
- MELLO, M. A. R.; LUCIANO, E. Effects of protein malnutrition on glucose tolerance in rats with alloxan-induced diabetes. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, Ribeirão Preto, v.28, p.467-470, 1995.
- MROZIKIEWICZ, A.; KIELCZEWSKA- MROZIKIEWICZ, D; LOWICKI, Z. et al. Blood levels of alloxan in children with insulin-dependent diabetes mellitus. **Acta Diabetol.**, Berlin, v.31, n.4, p. 236-7, 1994.
- OLDROYD, J. C.; UNWIN, N.C.; WHITE, M. et al. Randomized controlled trial evaluating lifestyle interventions in people with impaired glucose tolerance. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, Amsterdam, v.72, p.117-127, 2006.
- OLIVEIRA C. A. M.; LUCIANO, E.; MELLO, M. A. R. Características do diabetes mellitus induzido pela administração neonatal de aloxana em ratos. **Bioscience Journal**, Uberlândia, v.20, n.2, p.93-102, 2004.
- OLIVEIRA C. A. M.; LUCIANO, E.; MELLO, M. A. R. The role of exercise on long- term effects of alloxan administered in neonatal rats. **Exp. Physiol.**, Cambridge, v.90, n.1, p.79-86, 2005.

PORTHA, B.; BLONDEL, O.; SERRADAS, P. et al. The rat models of non-insulin dependent diabetes induced by neonatal streptozotocin. **Diabetes Metab.**, Paris, v.31, p.61-75, 1989.

PORTUESE, E. I. et al. High mortality from unidentified CVD in IDDM: time to start screening? **Diabetes Res. Clin. Pract.**, Amsterdam, v.30, p.223-231, 1995.

POWERS, S. K.; HOWLEY, E. T. **Fisiologia do exercício:** teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho. 3. ed. São Paulo: Manole, 2000.

RERUP, C. C. Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. **Pharmacol. Rev.**, Baltimore, v.22, p.485-518, 1970.

RIBEIRO, C.; OLIVEIRA, C. A. M.; LUCIANO, E.; MELLO, M. A. R. Tratamento neonatal com aloxana em ratos: análise da evolução do diabetes. In: CONGRESSO CELAFISCS, 2005, São Paulo. p.259.

RIBEIRO, C.; VOLTARELLI, F. A.; MOTA, C. A.; OLIVEIRA, C. A. M.; MELLO, M. A. R. Evolução do diabetes mellitus em ratos neonatos tratados com aloxana. In: CONGRESSO LATINOAMERICANO E IBEROAMERICANO DE CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS, 22., 2006, Buenos Aires. **Physiological mini- reviews.** p.192.

ROSSINI, A. A. Autoimmune diabetes and the circle of tolerance. **Diabetes**, Alexandria, v.53, p.267-75, 2004.

STEINER, H.; OELZ, O.; ZAHND, G. et al. Studies on islet cell regeneration, hyperplasia and intrainsular cellular interrelations in long lasting streptozotocin diabetes in rats. **Diabetologia**, New York, v.6, p.558-564, 1970.

STETTLER, C. et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta analysis of randomized trials. **Am. Heart J.**, St. Louis, v.152, p.27-38, 2006.

YAMAGAMI, T.; MIWA, A.; TAKASAWA, S. et al. Induction of rat pancreatic B-cell tumors by the combined administration of streptozotocin or alloxan and poly (adenosine diphosphate ribose) synthetase inhibitors. **Cancer Res.**, Baltimore, v.45, p.1845-1849, 1985.

YANEY, G. C.; CORKEY, B. E. Fatty acid metabolism and insulin secretion in pancreatic beta cells. **Diabetologia**, New York, v.46, p.1297-1312, 2003.

ZINMAN, B. et al. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v.26, supl.1, p.73-77, 2003.

Apoio Financeiro- FAPESP (proc: 05/57741-6), CNPq ( proc: 300270/2004-6)

*Motriz, Rio Claro, v.13, n.1, p.72-77, jan./abr. 2007*

Endereço:  
Maria Alice Rostom de Mello  
Unesp – Departamento de Educação Física  
Av 24A, 1515 Bela Vista  
Rio Claro SP  
13506-900  
e-mail: [mellomar@rc.unesp.br](mailto:mellomar@rc.unesp.br)  
[carla\\_ef\\_rc@yahoo.com.br](mailto:carla_ef_rc@yahoo.com.br)

*Manuscrito recebido em 26 de março de 2007.  
Manuscrito aceito em 31 de maio de 2007.*