



## REGULAÇÃO DAS VIAS DE TRANSMISSÃO DO SINAL INTRACELULAR DA INSULINA EM HIPOTÁLAMO, FÍGADO, MÚSCULO ESQUELÉTICO E TECIDO ADIPOSE DE RATOS ADULTOS: EFEITO DO ENVELHECIMENTO E DA SUPLEMENTAÇÃO COM MELATONINA

Ricardo Zanuto Pereira<sup>1</sup>

### RESUMO

Com o avanço da idade há várias modificações consideradas fisiológicas como a redução na biossíntese e concentração plasmática da melatonina, aumento da resistência periférica à insulina com hiperinsulinemia compensatória. Concomitantemente a essas modificações, há aumento da prevalência de várias doenças como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, obesidade entre outras. A insulina por sua vez, um hormônio central no metabolismo dos carboidratos, tem ações também no crescimento celular e no controle da ingestão alimentar. Neste estudo, avaliamos o efeito da reposição com melatonina a ratos envelhecidos e obesos sobre a sensibilidade e ação insulínica nos tecidos alvos clássicos e no hipotálamo desses animais. A reposição com melatonina por 8 semanas consecutivas resultou em aumento da sensibilidade à insulina com modificações nas etapas iniciais da ação insulínica nos tecidos estudados, sem, no entanto, modificar o peso dos animais. A expressão do receptor de insulina e de seus substratos IRS-1 (com exceção do tecido adiposo) e IRS-2 em fígado, músculo esquelético, tecido adiposo e hipotálamo foi semelhante entre os grupos. Por outro lado, a resposta na intensidade da fosforilação dos substratos, IRS-1 e IRS-2, em hipotálamo dos ratos com melatonina após estímulo agudo com insulina é pelo menos o dobro do que o determinado nos ratos controles. Foi detectado aumento da fosforilação/ativação da proteína localizada a jusante aos IRS-1 e IRS-2, proteína AKT/PKB. Devido às características tecido-específicas dos efeitos do envelhecimento sobre a cascata da insulina, o grau de fosforilação do receptor de insulina (IR) e do IRS-2 no tecido hepático dos animais tratados também sofreram aumentos significativos, assim como também foi detectado aumento tanto da associação do IRS-1 e 2 com a PI 3-cinase com concomitante aumento na fosforilação da proteína AKT/PKB. De maneira semelhante, na musculatura esquelética dos animais, detectamos diferenças significativas quanto ao grau de fosforilação do IR e IRS-2 no protocolo de 8 semanas de reposição, porém este efeito pareceu não perdurar com o avanço do tratamento por mais um mês, embora tenha havido aumento significativo, em ambos os protocolos, do grau de associação do IRS-2 com a PI 3-cinase e ativação das ERKS 1 e 2. No tecido adiposo dos animais, foi verificado incremento significativo tanto na fosforilação do IR como do IRS-1, e aumento na associação dos IRS-1 com a PI 3-cinase e proteínas SHP2, com consequente aumento significativo das ERKS 1 e 2. Ademais, a reposição por mais quatro semanas, ou seja, 12 semanas consecutivas, além de manter as alterações detectadas nas 8 semanas de tratamento, foi acompanhada de redução significativa do peso corporal dos ratos e diminuição da ingestão alimentar. Em síntese, esses dados mostram que

<sup>1</sup> Regulação das vias de transmissão do sinal intracelular da insulina em hipotálamo, fígado, músculo esquelético e tecido adiposo de ratos adultos: efeito do envelhecimento e da suplementação com melatonina [Tese (Doutorado)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2009.

a reposição com melatonina a ratos com 12 meses de idade induz melhora da ação insulínica tanto nos tecidos alvos clássicos, quanto no hipotálamo, precedendo a redução de peso corporal e a ingestão alimentar. Assim, é possível considerar que a redução da produção de melatonina, que acompanha o processo de envelhecimento, é um dos fatores causais da resistência à insulina detectada com o avançar da idade e que a obesidade seja secundária à resistência à insulina.

**Palavras-chave:** Melatonina. Insulina. Envelhecimento. Obesidade.

**Recebido:** 16/11/2010

**Aprovado:** 16/11/2010