

Suplementação com L-arginina associada ao exercício resistido melhora a força muscular e impede o aumento da glicemia de ratos diabéticos

L-arginine Supplementation associated with resistance exercise improves muscle strength and prevents the increase in blood glucose in diabetic rats

Tharciano Luiz Teixeira Braga da Silva¹, Marcelo Mendonça Mota¹, Milene Tavares Fontes², Ana Paula dos Santos Soares³, André Sales Barreto⁴, Anderson Carlos Marçal⁵, Márcio Roberto Viana Santos⁶

¹Professor de Educação Física, Doutorando do Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da UFS, ² Professora de Educação Física, Mestranda do Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da UFS, ³Professora de Educação Física pela UFS, ⁴Fisioterapeuta, Professor Assistente do Núcleo de Educação em Saúde da UFS, ⁵Licenciado em Ciências, Professor Adjunto de Anatomia Humana da UFS, ⁶Biólogo, Professor Adjunto do Departamento de Fisiologia da UFS.

Resumo

Introdução: Diversas terapêuticas têm sido empregadas no controle do diabetes. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da suplementação com L-arginina e do exercício resistido, isolado ou combinado sobre a massa corporal, glicemia e a força muscular de ratos diabéticos. **Metodologia:** Ratos Wistar foram divididos em 6 grupos: Controle (CON, n = 5), estimulado eletricamente (EE, n = 5), diabético sedentário (DS, n = 5), diabético L-arginina (DL-Arg, n = 5), diabético treinado (DT, n = 5) e diabético treinado + L-arginina (DT + L-Arg, n = 5). O diabetes foi induzido através da administração de aloxano na dose única de 40 mg/kg, i.v., duas semanas antes do início dos protocolos. Foi avaliada a massa corporal, glicemia e a força muscular no início, a cada duas semanas e no final das 6 semanas dos procedimentos experimentais. **Resultados:** No início do estudo, o DS apresentou um aumento significativo ($p < 0,001$) da glicemia quando comparado com o CON. Após as 6 semanas de estudo os animais do grupo DT e DT + L-Arg obtiveram um aumento significativo ($p < 0,01$ e $p < 0,001$; respectivamente) nos níveis de força quando comparado com o DS. Os animais DT + L-Arg apresentaram uma redução significativa ($p < 0,001$) da glicemia plasmática ao longo do tratamento quando comparado com o DS. **Conclusão:** A suplementação com L-arginina associada ao exercício resistido aumenta a força muscular e promove um equilíbrio metabólico em animais diabéticos.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Arginina. Treinamento de resistência.

Abstract

Introduction: Several therapies have been used to control diabetes. **Objective:** The aim of our study was evaluate the effects of L-arginine supplementation and resistance exercise, alone or in combination on body weight, blood glucose and muscle strength in diabetic rats. **Methodology:** Wistar rats were divided into 6 groups: control (CON, n = 5), electrically stimulated (ES, n = 5), sedentary diabetic (SD, n = 5), diabetic L-arginine (DL-Arg, n = 5), trained diabetic (TD, n = 5) and trained diabetic + L-arginine (TD + L-Arg, n = 5). Diabetes was induced by administration of alloxan in a single dose of 40 mg / kg, iv, two weeks before the start of the protocols. Was evaluated the body mass, blood glucose and muscle strength at the beginning of the experiment, every two weeks and at the end of the experimental procedures. **Results:** At baseline, the DS showed a significant increase ($p < 0.001$) glucose when compared with the CON. After 6 weeks of study animals from group TD and TD + L-Arg had a significant increase ($p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively) at muscle strength. The animals TD + L-Arg presented a significant reduction ($p < 0.001$), plasma glucose during the treatment group compared to SD. **Conclusions:** L-arginine Supplementation associated with resistance exercise increases muscle strength and promotes a metabolic balance in diabetic animals.

Keywords: Diabetes mellitus. Arginine. Resistance training.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) pode ser definido como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos caracterizados pela hiperglicemia, causado por uma disfunção na secreção da insulina ou na ação desta, ou por ambas as coisas (SHI et al., 2006; ADA, 2008).

Existem dois tipos principais de DM, o DM tipo 1 (DM1) onde os portadores são dependentes do uso da insulina, e o DM tipo 2 (DM2), em que os pacientes apresentam uma concentração plasmática do hormônio mas este é ineficaz (SBD, 2007). Em condições crônicas o DM1 descompensado resulta em disfunção, lesão e, em última instância, insuficiência de vários órgãos (ADA, 2008).

Dentre as diversas terapêuticas empregadas na melhora do DM, tem sido indicada a prevenção primária que inclui mudanças na dieta alimentar e a prática de

Correspondência / Correspondence: Márcio Roberto Viana dos Santos. Universidade Federal de Sergipe, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Campus Universitário, S/N. Cidade Universitária. CEP: 49100-000 - Aracaju, SE – Brasil. Telefone: (79) 21056842. <http://www.ufs.br>

exercício físico regular (LI; CULVER; REN, 2003). Estudos apontam que a suplementação com o aminoácido L-arginina (L-Arg) promove uma ação benéfica sobre a regulação da glicose plasmática no DM (KOHLI et al., 2004; WEST et al., 2008). Ao longo dos últimos 20 anos as áreas da bioquímica, nutrição e farmacologia tem exaustivamente estudado as funções nutricionais e terapêuticas da L-Arg no tratamento e na prevenção de distúrbios metabólicos (MCKNIGHT et al., 2010).

Recentemente, está em destaque o importante potencial terapêutico do exercício resistido (ER) (BRAITH; STEWART, 2006). O ER demonstra ter um efeito benéfico na melhora do controle glicêmico e na redução da pressão arterial sistólica em indivíduos com DM2 (CASTANEDA et al., 2002). Estudos também apontam que o ER promove um controle glicêmico em animais diabéticos do tipo I (FARRELL et al., 1999).

Apesar dos vários benefícios que a suplementação com a L-Arg e ou o ER podem oferecer aos pacientes com diabetes tipo I, ainda não são conclusivos os efeitos da associação da suplementação com a L-Arg e o ER sobre a massa corporal, o metabolismo da glicose plasmática e a força muscular. A hipótese deste estudo é que a suplementação com a L-Arg e o ER, isolados ou associados, podem minimizar os efeitos deletérios causados pelo diabetes tipo I sobre a massa corporal, favorecendo um maior controle glicêmico e uma melhora no condicionamento físico de ratos Wistar tratados por 6 semanas. Dentro deste contexto, o objetivo do nosso estudo foi avaliar os efeitos da suplementação com L-arginina e do exercício resistido, isolado ou combinado sobre a massa corporal, glicemia e a força muscular de ratos diabéticos induzidos por aloxano.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais e drogas

Foram utilizados em todos os experimentos 30 ratos machos Wistar (250 – 300 g) provenientes do biotério central da Universidade Federal de Sergipe. Os animais foram mantidos sob condições controladas de temperatura ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) e ciclo claro-escuro de 12 horas, tendo livre acesso à alimentação e água. Todos os procedimentos descritos no presente trabalho foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Federal de Sergipe, Brasil (Protocolo número 45/08) e seguiu as normas sugeridas pelo Comitê Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

As drogas utilizadas foram: aloxano (ALX) e L-arginina $\geq 98,5\%$ (L-Arg) (Todos da Sigma Chemical Co, St Louis, MO, USA).

Delineamento experimental

Os animais foram divididos em 6 grupos: 1) controle (CON, n = 5, animais saudáveis e sedentários); 2) estimulado eletricamente (EE, n = 5, animais saudáveis e sedentários); 3) diabético sedentário (DS, n = 5, animais diabéticos e sedentários); 4) diabético L-arginina (DL-

Arg, n = 5, animais diabéticos e suplementados com a L-arginina); 5) diabético treinado (DT, n = 5, animais diabéticos e treinados com o exercício resistido); 6) diabético treinado + L-arginina (DT + L-Arg, n = 5, animais diabéticos e suplementados com a L-arginina associada com o exercício resistido). Os protocolos experimentais tiveram a duração de 6 semanas para todos os grupos.

Indução do diabetes, avaliação da glicemia e da massa corporal

A indução do diabetes experimental foi realizada conforme descrito em Carvalho et al., 2010. Os animais foram induzidos através da administração de ALX na dose única de 40 mg/kg, i.v. (veia peniana), duas semanas antes do início dos protocolos de tratamento. Após uma semana da indução do diabetes experimental os animais com glicemia ≥ 200 mg/dL foram selecionados como diabéticos. A glicemia foi medida uma semana após o tratamento com aloxano utilizando fitas reagentes (ACCU-CHEK Advantage II, Roche, São Paulo/SP, Brasil) acoplada a um glicosímetro portátil digital (ACCU-CHEK Advantage II, Roche, São Paulo, SP, Brasil). A glicemia e a massa corporal foi avaliada 24h antes do início do estudo (semana 0), semana 2, semana 4 e 24h após a realização da última sessão de tratamento na semana 6.

Suplementação com L-arginina

Os grupos DL-Arg e DT + L-Arg receberam a L-Arg através da água de beber na concentração de 1,25 mg/mL durante as 6 semanas de tratamento (ÖZÇELIKAY et al., 2000). Esta concentração é considerada segura, pois a tolerância da administração oral para ratos é de 2,14 g/kg de peso corporal/dia (WU et al., 2007). Os animais foram mantidos em caixas coletivas, uma vez que não existem diferenças na ingesta da ração e água entre caixas coletivas de ratos tratados com a L-Arg (KOHLI et al., 2004). Os demais grupos beberam água filtrada sem a suplementação durante as 6 semanas de tratamento.

Protocolo de exercício resistido e a avaliação da força muscular

O treinamento resistido foi realizado em aparelho de agachamento segundo modelo de Tamaki; Uchiyama; Nakano, 1992. Os animais dos grupos DT e DT + L-Arg, após 1 semana de habituação, foram treinados através de 3 séries de 10 repetições, com intervalos de repouso de 60 s, intensidade de 50% da carga estabelecida através do teste de uma repetição máxima (1RM) e com uma frequência de 3 vezes por semana (SBD, 2007). A carga de treinamento e a intensidade foram reajustadas a cada 2 semanas (semana 0, 2, 4 e 6) através de um novo teste de 1RM. O grupo EE recebeu a mesma intensidade do estímulo e o mesmo número de séries e repetições que os grupos treinados, mas sem carga de treinamento e movimento do exercício. Os grupos CON, DS e DL-Arg foram manipulados e fixados ao aparelho 3 vezes por

semana, durante 5 min sem a aplicação de estímulo elétrico.

Os parâmetros de estimulação elétrica foram realizados conforme descrito em BARAUNA et al., 2005. Os animais foram estimulados a executar as séries através da aplicação de estímulos elétricos (20 V, 0.3 s de duração, 3 s de intervalo) por eletrodos (ValuTrode, Modelo CF3200, Axelgaard, Fallbrook, CA, EUA) fixados na cauda e conectados a um eletroestimulador (BIOSET, Physiotonus Four, Modelo 3050, Rio Claro, SP, Brasil). A força muscular máxima dos animais foi avaliada através do teste de uma repetição máxima (1RM).

Análises estatísticas

Os valores foram expressos como a média + desvio padrão da média. Para avaliar a significância das diferenças entre as médias, foram utilizados quando necessário os testes t de Student (pareado e não-pareado) e a análise de variância (ANOVA) de uma via ou duas vias seguido do pós-teste de Bonferroni. Os valores foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. Para todos estes procedimentos foi utilizado o programa estatístico GraphPad Prism versão 3.02 (GraphPad Software, San Diego, CA, E.U.A.).

RESULTADOS

Massa corporal

O peso corporal dos animais no início do estudo foi similar em todos os grupos (Tabela 1 e Figura 1). Ao final do protocolo experimental, os animais dos grupos CON e EE apresentaram um aumento significativo ($p < 0,01$) do peso corporal quando comparado ao período inicial do estudo (Tabela 1).

No final do protocolo experimental os animais do grupo DS reduziram significativamente ($p < 0,001$) seu peso corporal quando comparado ao grupo CON (Tabela 1).

No entanto, os animais dos grupos DL-Arg, DT e DT + L-Arg mantiveram o peso corporal durante todo o protocolo experimental quando comparado ao grupo DS (Figura 1).

Glicemia

Após as 6 semanas de tratamento, não foram observadas variações nas glicemias dos animais CON e EE (Tabela 1). No início do estudo, o DS apresentou um aumento significativo ($p < 0,001$) da glicemia quando comparado com o CON (Tabela 1). Por outro lado, os animais DT + L-Arg apresentaram uma redução significativa ($p < 0,01$; $p < 0,001$) deste parâmetro a partir da segunda semana de tratamento quando comparado com o grupo DS (Figura 2).

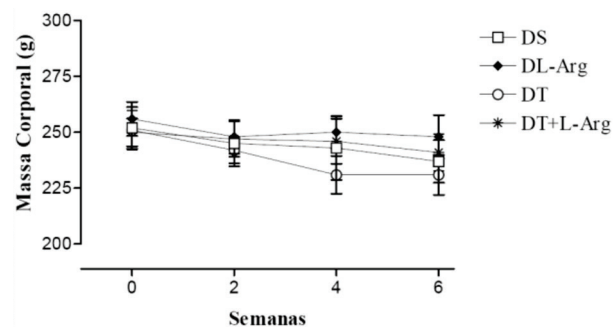


Figura 1. O efeito de 6 semanas de exercício resistido sobre a massa corporal (g) dos grupos dos diabético sedentário (DS, $n = 5$), diabético L-arginina (DL-Arg, $n = 5$), diabético treinado (DT, $n = 5$), diabético treinado + L-arginina (DT + L-Arg, $n = 5$). As diferenças estatísticas foram determinadas pelo teste ANOVA de duas vias seguido do pós-teste de Bonferroni.

Tabela 1. Variação do peso corporal, glicemia e o teste de 1 RM dos ratos no início e ao final de 6 semanas de protocolo experimental.

Grupos	Semanas	Peso corporal (g)	Glicemia (mg/dL)	1 RM (g)
CON (5)	0	264 ± 20,4	82 ± 3,5	1525 ± 108,8
	6	316 ± 21,2 ^{##}	75 ± 6,6	1675 ± 103,0
EE (5)	0	262 ± 13,6	83 ± 4,0	1500 ± 105,4
	6	306 ± 16,8 ^{##}	77 ± 7,1	1625 ± 121,0
DS (5)	0	252 ± 20,8	411 ± 50,4 ^{***}	1037 ± 70,5 ^{***}
	6	237 ± 21,3 ^{***}	496 ± 46,1 [#]	1000 ± 56,6

Grupo controle (CON), estimulado eletricamente (EE) e diabético sedentário (DS). O número de animais utilizados está representado entre parênteses. Os resultados foram expressos como média ± DP. As diferenças estatísticas entre as médias foram determinadas pelo teste t de student pareado (intra-grupo) ou pela ANOVA de uma-via seguido do pós-teste de Bonferroni (inter-grupo). *** $p < 0,001$ vs CON; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ valores iniciais vs valores finais. 1 RM: Teste de uma repetição máxima.

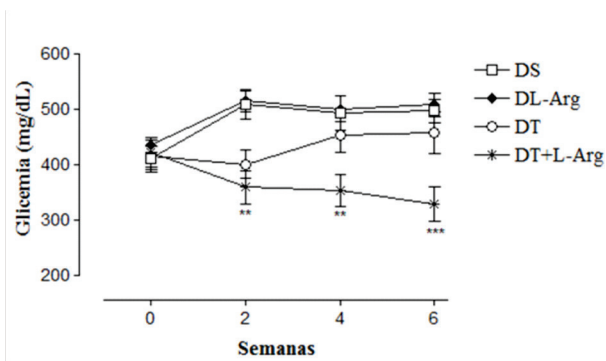


Figura 2. O efeito de 6 semanas de exercício resistido sobre a massa corporal (g) dos grupos dos diabético sedentário (DS, n = 5), diabético L-arginina (DL-Arg, n = 5), diabético treinado (DT, n = 5), diabético treinado + L-arginina (DT + L-Arg, n = 5). As diferenças estatísticas foram determinadas pelo teste ANOVA de duas-vias seguido do pós-teste de Bonferroni. **p < 0,01, ***p < 0,001 vs DS.

Força muscular

Como demonstrado na Tabela 1, os grupos CON e EE não apresentaram variações em seus níveis de força muscular durante o estudo. Após as 6 semanas de estudo os animais dos grupos DT e DT + L-Arg aumentaram significativamente ($p < 0,01$ e $p < 0,001$; respectivamente) os níveis de força quando comparado com o grupo DS (Figura 3).

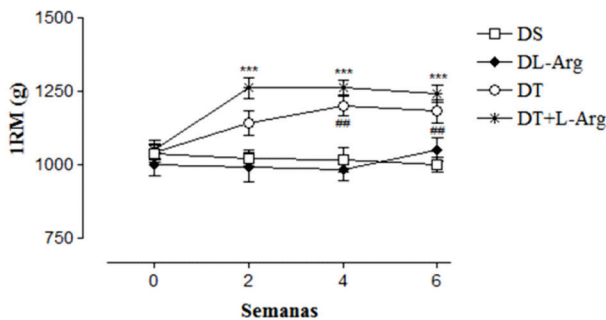


Figura 3. O efeito de 6 semanas de exercício resistido sobre a massa corporal (g) dos grupos dos diabético sedentário (DS, n = 5), diabético L-arginina (DL-Arg, n = 5), diabético treinado (DT, n = 5), diabético treinado + L-arginina (DT + L-Arg, n = 5). As diferenças estatísticas foram determinadas pelo teste ANOVA de duas-vias seguido do pós-teste de Bonferroni. ***p < 0,001 vs DS; ##p < 0,01 vs DS.

DISCUSSÃO

A redução do peso corporal, o aumento nos níveis glicêmicos e o baixo condicionamento físico foram observados nos animais induzidos ao diabetes no presente estudo. É relatado que o aloxano causa a destruição de grande parte das células β -pancreáticas o que impossibilita a produção de insulina necessária para demanda do organismo (LEZEN; PANTEN, 1988; SKUDELSKI, 2001). O modelo experimental de diabetes induzido

pelo aloxano é do tipo 1 e apresentam sintomas semelhantes aos encontrados em humanos, tais como perda de peso, poliúria, polidipsia, polifagia, glicosúria, cetonúria, aumento da produção das espécies reativas de oxigênio, hipoinsulinemia e hiperglicemia (LENZEN; PANTEN, 1988).

A hiperglicemia avaliada nos animais diabéticos, não foi atenuada com a suplementação crônica de L-Arg. O tratamento com a suplementação de L-Arg tem demonstrado ser capaz de regular os níveis da insulina e glicose plasmática de ratos diabéticos tipo I (KOHLLI et al., 2004; WEST et al., 2008). Níveis normais da insulina plasmática promove a captação da glicose periférica pelo músculo esquelético para a manutenção da homeostase metabólica do organismo (LONG et al., 2011). Talvez o controle glicêmico dos animais diabéticos suplementados com a L-Arg não ocorreu devido à hiperglicemia severa observada nos animais a partir da segunda semana de tratamento. Estes achados também podem ser justificados por outros estudos que suplementaram cronicamente com a L-Arg ratos diabéticos tipo I e o protocolo de tratamento não modificou a insulina plasmática, glicose, colesterol e triglicerídeos (ÖZÇELIKAY et al., 2000). No entanto, pouco se sabe sobre a farmacocinética da L-Arg nas diferentes fases do ciclo de vida ou em diferentes estados de doença (WU et al., 2007).

Além da suplementação com a L-arg, o ER foi utilizado como forma de tratamento e o mesmo foi capaz de melhorar o condicionamento físico dos animais diabéticos do estudo. Por outro lado, o ER não foi capaz de impedir o aumento dos níveis plasmáticos da glicose. A glicose é um importante nutriente para o exercício físico e a sua captação pela musculatura envolvida durante o treinamento depende da perfusão capilar, da permeabilidade da membrana muscular e da concentração plasmática de glicose (JENSEN; RICHTER, 2012). De maneira semelhante aos ratos diabéticos suplementados com a L-Arg, os animais exercitados, apresentaram uma hiperglicemia severa, e possivelmente os estímulos provocados na musculatura envolvida durante o exercício não foram suficientes para controlar os altos níveis da glicose plasmática encontrada nos animais. Existem relatos na literatura que animais com hipoinsulinemia não reduziram os níveis plasmáticos da glicose após o treinamento crônico de corrida em esteira (GOODYEAR et al., 1988). Por outro lado, Farrell colaboradores (1999) demonstram que o tratamento com o ER ao final de 8 semanas reduz a glicemia de animais com diabetes tipo I. Devemos ressaltar que os dados na literatura em relação aos benefícios metabólicos do ER sobre a prevenção e o tratamento do diabetes tipo I, ainda não são consistentes.

Interessantemente, quando foi associada à suplementação de L-Arg ao ER os animais diabéticos ganharam força muscular e reduziram os níveis plasmáticos da glicemia a partir da segunda semana de tratamento. Com isto, o estudo demonstrou que a associação dos dois tratamentos promoveu uma maior captação da gli-

cose plasmática nos animais diabéticos. A hiperglicemia foi controlada possivelmente pela amplificação de mecanismos ainda não conhecidos e que levam a um potente efeito hipoglicemiante.

CONCLUSÃO

Coletivamente estes resultados demonstram que o modelo de exercício resistido adotado é capaz de melhorar os níveis de força muscular de animais diabéticos. Nenhum dos tratamentos foi capaz de modificar o peso corporal dos animais de todos os grupos. Com base no que foi observado, parece que a suplementação com a L-Arg associada ao ER em animais diabéticos tipo I é capaz de causar um equilíbrio metabólico que os tratamentos isolados não são capazes de favorecer quando os animais apresentam uma hiperglicemia severa. Estes achados apontam perspectivas para novos estudos sobre os efeitos e os possíveis mecanismos envolvidos no controle glicêmico de pacientes diabéticos do tipo I suplementados com a L-Arg associada ao exercício resistido.

AGRADECIMENTOS

Nós agradecemos ao Sr. Osvaldo Andrade Santos pelo suporte técnico. Este trabalho foi financiado com subsídios da CAPES e FAPITEC-SE, Brasil.

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, Alexandria, v. 33, n. 1, p. S62-S69, jan 2010.

BARAUNA, V.G. et al. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, Oxford, v. 32, n. 4, p. 249-254, apr. 2005.

BRAITH, R.W.; STEWART, K.J. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, Dallas, v. 113, n. 22, p. 2642-2650, jun. 2006.

CARVALHO, A.A. et al. Effect of the chronic treatment with aqueous extract of *Caesalpinia ferrea* and *Chrysobalanus icaco* on the vascular reactivity of diabetic rats. *Lat. Am. J. Pharm.*, Buenos Aires Province, v. 29, n. 5, p. 845-848, dec. 2010.

CASTANEDA, C. et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, Alexandria, v. 25, n. 12, p. 2335-2341, dec. 2002

FARRELL, P.A. et al. Hypertrophy of skeletal muscle in diabetic rats in response to chronic resistance exercise. *J. Appl. Physiol.*, Washington, v. 87, n. 3, p. 1075-1082, sept. 1999.

GOODYEAR, L.J. et al. Effect of exercise training on glucose homeostasis in normal and insulin-deficient diabetic rats. *J. Appl. Physiol.*, Washington, v. 65, n. 2, p. 844-851, aug. 1988.

JENSEN, T.E.; RICHTER, E.A. Regulation of glucose and glycogen metabolism during and after exercise. *J. Physiol.*, London, v. 590, n. 5, p. 1069-1076, mar. 2012.

KOHLI, R. et al. Dietary L-Arginine supplementation enhances endothelial nitric oxide synthesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Nutr.*, Philadelphia, v. 134, n. 3, p. 600-608, mar. 2004.

LENZEN, S.; PANTEN, U. Alloxan: history and mechanism of action. *Diabetologia*, Berlin, v. 31, n. 3, p. 337-342, jun. 1988.

LI, S.; CULVER, B.; REN, J. Benefit and risk of exercise on myocardial function in diabetes. *Pharmacol. Res.*, London, v. 48, n. 2, p. 127-132, aug. 2003.

LONG, Y.C. et al. Insulin receptor substrates Irs1 and Irs2 coordinate skeletal muscle growth and metabolism via the Akt and AMPK pathways. *Mol. Cell. Biol.*, Washington, v. 31, n. 3, p. 430-441, feb. 2011.

MCKNIGHT, J.R. et al. Beneficial effects of L-arginine on reducing obesity: potential mechanisms and important implications for human health. *Amino Acids*, Wien, v. 39, n. 2, p. 349-357, jul. 2010.

ÖZÇELIKAY, A.T. et al. Reversal effects of L-arginine treatment on blood pressure and vascular responsiveness of streptozotocin-diabetic rats. *Pharmacol. Res.*, London, v. 41, n. 2, p. 201-209, feb. 2000.

SHI, Y. et al. Augmented endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated relaxations attenuate endothelial dysfunction in femoral and mesenteric, but not in carotid arteries from type I diabetic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, London, v. 318, n. 1, p. 276-281, jul. 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus:** diretrizes da sociedade brasileira de diabetes. 2007. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/diretrizes.pdf>>

SZKUDELSKI, T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β cells of the rat pancreas. *Physiol. Res.*, Praha, v. 50, n. 6, p. 536-546, mar. 2001.

TAMAKI, T.; UCHIYAMA, S.; NAKANO, S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, Madison, v. 24, n. 8, p. 881-886, aug. 1992.

WEST, M.B. et al. L-Arginine prevents metabolic effects of high glucose in diabetic mice. *FEBS Letters*, Amsterdam, v. 582, n. 17, p. 2609-2614, jul. 2008.

WU, G. et al. Pharmacokinetics and safety of arginine supplementation in animals. *J. Nutr.*, Philadelphia, v. 137, n. 6, p. 1673-1680, jun. 2007.

Submetido em 24.01.2013;
Aceito em 04.04.2013.