



BENEFÍCIOS CARDIOVASCULARES NÃO ANTI-HIPERGLICÊMICOS DAS DROGAS ANTI-DIABÉTICAS ORAIS

Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar*
Luciana Bahia*

*Mestres em Endocrinologia e Metabologia – UERJ
Doutorandos em Biociências Nucleares – UERJ

Endereço: Av. sete de setembro, 332 / 601 - Niterói - RJ - CEP 24230-253

Introdução

Atualmente, observa-se um aumento dramático na prevalência de doenças crônicas, como o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), as doenças cardiovasculares (DCV), a hipertensão arterial, a síndrome metabólica (SM) e a obesidade, em países desenvolvidos e em desenvolvimento. De modo específico, para o DM2, estima-se que o número de portadores dessa enfermidade deverá alcançar cerca de 300 milhões em todo o mundo, no ano de 2025¹, com maiores incrementos estimados para os países em desenvolvimento. Em consequência de suas co-morbidades, representadas, em especial, pelas complicações micro (retinopatia, neuropatia e nefropatia) e macrovasculares (DCV), o DM2, de maneira provável, representa o maior desafio em saúde pública já enfrentado.

Estima-se que um portador de DM2, diagnosticado entre 40-49 anos de idade, tenha redução, em sua expectativa de vida, de 10 anos², secundária principalmente à DCV. Portadores de DM2 têm o mesmo risco de morte que aqueles não-diabéticos com passado de infarto agudo do miocárdio (IAM). Sabe-se que em sua maioria os portadores de DM2 falecem de DCV, decorrente da estreita associação entre o DM2 e fatores de risco cardiovascular constituintes da síndrome metabólica, que, em sua fisiopatologia, tem a resistência insulínica (RI) como dado fisiopatogênico de maior importância. A RI não só contribui para a hiperglicemia do DM2, mas também está associada, de modo direto e indireto, com alterações deletérias à vasculatura, estando associada ao início e à progressão da aterosclerose, que, em última análise, resultará em IAM e acidente vascular cerebral (AVC). A hiperinsulinemia secundária a RI é hoje considerada fator de risco independente para doença arterial coronária³.

A síndrome metabólica (SM) é uma associação de fatores de risco cardiovascular onde a RI é também o processo fisiopatogênico central. Qualquer nível de intolerância à glicose pode estar incluído, além da hipertensão arterial, da obesidade abdominal, da hipertrigliceridemia e de baixos níveis de HDL-colesterol⁴. A aterosclerose ocorre de uma maneira precoce no DM2, e também da SM, e muitas vezes já está presente e estabelecida no momento do diagnóstico do DM2. A disfunção endotelial, descrita como a alteração mais precoce do processo aterosclerótico, obviamente precede o diagnóstico de DM2 e sugere-se que sua instalação ocorra em paralelo ao desenvolvimento da RI⁵. Em consequência, drogas anti-hiperglicêmicas, principalmente aquelas com ação sensibilizadora de insulina, capazes de exercer efeitos cardiovasculares benéficos, trarão novas perspectivas no tratamento de portadores de DM2 e SM, com possível redução no risco cardiovascular.

Metformina

A metformina é uma biguanida utilizada de modo amplo em nosso país e atua aumentando a sensibilidade insulínica no fígado, músculo e tecido adiposo, com conseqüente redução da gluconeogênese hepática, aumento da captação de glicose e síntese de glicogênio no tecido muscular por translocação dos transportadores de glicose (GLUT4) para a membrana plasmática. No tecido adiposo, a metformina facilita a reesterificação de ácidos graxos livres (AGLs) e inibe a lipólise, com resultante redução da lipotoxicidade hepática, muscular e também da célula beta pancreática.

Recentemente, foi observado que o mecanismo de ação da metformina pode estar relacionado à fosforilação e ativação em fase anterior à descrita acima de um complexo enzimático, denominado proteino-quinase AMP-ativada (AMPK)⁶. Ressalta-se que a ativação e fosforilação da AMPK foram demonstradas em células endoteliais de cordão umbilical⁷, o que resultaria em redução da glicose e lipotoxicidade endotelial secundária aos distúrbios de tolerância à glicose e à RI.

Redução do risco cardiovascular e ações vasculares

O *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) demonstrou, em análise prospectiva com diversos tipos de tratamento em portadores de DM2, que o controle glicêmico estrito com o uso de sulfonilurêias ou insulina foi capaz de reduzir a incidência de complicações microvasculares quando comparado àqueles com controle menos estrito⁸. Entretanto, não houve redução na incidência de complicações macrovasculares. O subgrupo de portadores de DM2 com sobrepeso que fez uso de metformina⁹ demonstrou redução significativa na incidência de complicações macrovasculares e de mortalidade total (tabela 1). Esse resultado demonstra de maneira clara a melhora no prognóstico cardiovascular com o uso da metformina em portadores de DM2 com sobrepeso.

Estudo de prevenção secundária, com desfechos como taxa de reinfarcto, de angina pectoris, de eventos coronários agudos sem infarcto e morte cardíaca, demonstrou redução em todos estes com o uso de metformina, principalmente no reinfarcto. Ressalta-se que a população estudada não era em sua maioria portadora de DM2 (52 % com intolerância à glicose e 14 % com normotolerância)¹⁰.

Portadores de DM2¹¹ e de RI¹² têm maior risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Na cardiomiopatia diabética, o déficit de relaxamento diastólico do ventrículo esquerdo está relacionado com diminuição na extração do íon cálcio intracelular do cardiomiócito, após a sístole¹³; este mecanismo está associado à hiperglicemia e também a RI¹⁴. Apesar de não haver estudos clínicos que

demonstrem benefícios na ICC, observou-se que pacientes com ICC em uso de metformina ou terapia combinada com uma sulfoniluréia tiveram, ao longo de cinco anos, taxa menor de mortalidade do que aqueles em terapia apenas com sulfoniluréia¹⁵.

Sabe-se que o espessamento médio-intimal de carótida é marcador de aterosclerose clínica e se correlaciona com a presença de doença arterial coronária. Portadores de DM2 em terapia combinada com metformina tiveram menor progressão do espessamento carotídeo médio-intimal, estabelecido de antemão no início do estudo, quando comparados àqueles que usaram sulfoniluréia isoladamente¹⁶. Outro estudo placebo-controlado demonstrou sua ação em doença vascular periférica, com aumento do fluxo sanguíneo local¹⁷.

Diversos dados em animais sugerem que as ações vasculares da metformina ocorrem independente da melhora glicêmica. Foi demonstrado benefício na função endotelial em indivíduos portadores de DM2¹⁸, mas também naqueles portadores de SM. A vasodilatação endotélio-dependente de artéria braquial aumentou após seu uso¹⁹, assim como o fluxo sanguíneo de antebraço²⁰. Esses dados mostram, respectivamente, melhora da função endotelial em macro e microcirculação do leito vascular braquial, ambos com boa correlação com o leito vascular coronário^{21, 22}. Outro dado de interesse é o observado em leito microvascular de pele, onde a metformina melhorou todos os parâmetros estudados (morfológicos e funcionais) quando comparada ao placebo²³. Em mulheres jovens, com peso normal e portadoras de síndrome de ovários policísticos (SOP), demonstrou-se melhora tanto da função endotelial de artéria braquial quanto no espessamento médio-intimal de artérias carótidas, após seis meses de uso de metformina²⁴. Nesses estudos, o dado mais relevante foi a ocorrência de ação vaso-protetora independente dos níveis glicêmicos, já que em alguns estudos^{20, 23} só foram incluídos indivíduos com normotolerância à glicose, sugerindo haver uma ação direta da droga na função endotelial.

Ações indiretas

A ação sensibilizadora de insulina secundária ao uso de metformina, com conseqüente redução da RI, determina redução da hiperinsulinemia em pacientes com DM2^{25, 26} e não diabéticos²⁷. Observa-se ainda melhora do perfil lipídico aterogênico^{26, 28} em indivíduos com RI, com redução dos níveis de AGL e ainda de sua oxidação pelos tecidos²⁹; redução de níveis de triglicérides^{26, 28, 30} e ainda de colesterol total e LDL-colesterol^{28, 30}, com elevação do HDL-colesterol em alguns estudos^{26, 27, 28}. Naqueles portadores de DM2, ao ser reduzida a hiperglicemia, reduz-se o estresse oxidativo e a oxidação de lipídeos³¹, considerados mecanismo iniciais na formação da placa aterosclerótica.

A RI é descrita como um estado de hipercoagulabilidade e de redução na fibrinólise, o que pode ser revertido com redução dos níveis do PAI-1³² e aumento na atividade do ativador do plasminogênio tecidual³⁰. Em obesos não-diabéticos, a metformina reduziu o antígeno do ativador do plasminogênio tecidual e os níveis do fator de Von Willebrand secretados principalmente pelas células endoteliais e com conseqüente redução do risco protrombótico³³.

Há ainda estudos que demonstram ação anti-hipertensiva da metformina em humanos^{20, 30}, o que ainda é motivo de controvérsia²⁷. No entanto, sabemos que cada redução em 10

mmHg na pressão arterial sistólica produz um decréscimo de 15% na taxa de mortalidade por DM2, de 11% de incidência do IAM, de 19% do AVC e de 12% da ICC³⁴. Em conseqüência, qualquer redução nos níveis tensionais, mesmo que mínima, trará benefícios cardiovasculares.

O DM2, assim como as doenças isquêmicas, são caracterizadas por estresse oxidativo em decorrência de superprodução de radicais livres e redução das defesas anti-oxidantes³⁵. Em estudos experimentais, demonstra-se que a metformina tem ação anti-oxidante por redução na formação de produtos avançados da glicosilação associados a estados hiperglicêmicos³⁶.

TIAZOLIDINEDIONAS (GLITAZONAS)

As glitazonas são sensibilizadores de insulina que agem ligando-se seletivamente a receptores nucleares chamados PPAR γ (*peroxisome proliferator activated receptor gamma*). Esses receptores fazem parte de uma superfamília de receptores nucleares e regulam vários processos proliferativos que ocorrem em resposta a estímulos nutricionais e farmacológicos. Na última década, muitos estudos vêm demonstrando de modo claro o papel dessa família de receptores na diferenciação dos adipócitos, no metabolismo glicídico, lipídico e na regulação da função vascular³⁷. A ativação dos PPAR induz a transcrição de vários genes, todos virtualmente associados ao metabolismo. São reconhecidos três tipos de PPAR: alfa, gama e teta (beta). Os PPAR α estão presentes em órgãos e tecidos com alto ritmo de catabolismo de ácidos graxos: tecido adiposo, fígado, músculos, rins, vasos e coração. Apresentam importante papel no metabolismo intermediário, e seus efeitos hepáticos já foram largamente estudados. Os PPAR δ/β estão presentes em numerosos tecidos, com maior expressão em tecido adiposo, pele e cérebro. É o tipo menos estudado e com funções intrincadas. Parece ter alguma inter-relação com os outros PPARs e neles exercer um papel modulador. Os PPAR γ são os mais estudados na atualidade, se expressam principalmente no tecido adiposo, e, em menor proporção, no intestino, sistema hematopoietico, nos rins, no fígado, músculo, nas células musculares lisas e células endoteliais. Há expressão dos PPAR γ nas placas ateroscleróticas e na neoíntima formada após lesão experimental. Os ligantes farmacológicos dos PPAR α são os fibratos e dos PPAR γ , as glitazonas.

A resistência à insulina precede e prediz a ocorrência do DM2. As glitazonas são medicamentos utilizados para o tratamento do DM2 que agem de maneira direta sobre as células-alvo, melhorando as ações da insulina e diminuindo a resistência. Mais recentemente, estudos vêm sugerindo o papel dessas substâncias na melhora da função das células beta pancreáticas, prevenindo ou retardando o inexorável declínio da capacidade secretora das células beta. Os mecanismos propostos são efeitos indiretos, por intermédio da diminuição da glicotoxicidade, lipotoxicidade e inflamação local, mas também com possível efeito direto sobre regulação gênica e regeneração celular^{38, 39}.

Metabolismo lipídico

Os PPAR γ são, fundamentalmente, relacionados à adipogênese e à estocagem de ácidos graxos no adipócito. Além dos efeitos sobre estocagem de gordura,

os PPAR γ também são importantes no metabolismo dos lipídeos extracelulares. As glitazonas afetam em especial o metabolismo dos triglicerídeos por meio do aumento da expressão da lipase lipoprotéica (LPL), porém existem respostas divergentes entre as diferentes glitazonas. A pioglitazona parece diminuir os níveis de triglicerídeos de maneira mais consistente do que a rosiglitazona, por possuir efeito parcial sobre PPAR α ⁴⁰. Aumentos de 8 a 16% no LDL colesterol têm sido demonstrados, e isso se dá pelo aumento da lipólise mediada pela lipoproteína-lipase (LPL), acarretando aumento na liberação de partículas de LDL colesterol, porém partículas grandes e menos densas e potencialmente menos aterogênicas. Ainda não está claro se esse efeito resulta em aumento ou diminuição do risco cardiovascular, já que ocorre aumento concomitante de quase 10% no HDL colesterol. O transporte reverso de colesterol, responsável pelo transporte do colesterol das células periféricas para o fígado e posterior excreção, é estimulado pela ativação dos PPAR γ por meio da regulação do efluxo de colesterol dos macrófagos⁴¹.

Inflamação

A ativação dos PPAR γ acarreta efeitos antiinflamatórios, com inibição da enzima óxido nítrico sintase induzível pelos macrófagos ativados e redução da secreção pelos monócitos de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF α ⁴². Esses processos são mediados sobretudo pelo efeito da ativação dos PPAR sobre o fator de transcrição nuclear kapa-beta (NF κ B), responsável pela regulação da expressão dos genes de inúmeras citocinas⁴³.

A ativação dos PPAR γ inibe a expressão da proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) e das moléculas de adesão leucocitária (VCAM-1), processos iniciais na gênese da inflamação vascular⁴⁴. Vários estudos demonstraram os efeitos das glitazonas na diminuição dos níveis de proteína C reativa (PCR) em diabéticos e não-diabéticos, confirmando o efeito anti-inflamatório, independente dos efeitos metabólicos^{45, 46}.

Adipocinas

A ativação dos PPAR γ no tecido adiposo diminui a secreção de ácidos graxos livres e de adipocinas (ex. TNF α e leptina), o que melhora a sensibilidade à insulina. Mais importante, porém, parece ser o papel do PPAR γ sobre a adiponectina. Este novo hormônio, exclusivo do tecido adiposo, está diminuído na obesidade, nos diabéticos e nos coronariopatas e tem relação inversa com a resistência à insulina⁴⁷. Junto com o HDL colesterol, tem, portanto, atividade protetora. Estudos com as glitazonas mostram que estas são potentes estimuladores da sua secreção pelo adipócito⁴⁸. A adiponectina age como um sensibilizador da ação da insulina, induzindo a oxidação de ácidos graxos. Vários estudos sugerem efeitos diretos da adiponectina sobre a função vascular, podendo agir estimulando, de maneira direta, a produção de óxido nítrico pela ativação da AMP-quinase^{49, 50}.

Doença aterosclerótica

A ativação dos PPAR γ é capaz de diminuir a expressão de moléculas de adesão e a secreção pelos macrófagos da matrix-metaloproteinase⁹, enzima implicada na ruptura da placa aterosclerótica⁵¹.

As moléculas de LDL oxidadas são capazes de ativar os PPAR γ nos monócitos e induzir a transcrição de receptores *scavengers* (CD36), que se ligam e internalizam mais moléculas de LDL, favorecendo a formação das células espumosas, um efeito cardiovascular indesejável⁵². Todavia, a ativação dos PPAR γ apresenta outros efeitos protetores, como a promoção do efluxo do colesterol dos macrófagos.

O aumento do PAI-1 endotelial é responsável pelo estado pró-trombótico observado entre DM2 e portadores de SM. Estudos *IN VITRO* demonstram que as glitazonas são capazes de modular a expressão do gen do PAI-1, independente de seus efeitos metabólicos⁵³.

A ativação dos PPAR γ possui efeitos diretos sobre o tônus vascular, independente do controle da glicemia, melhora a resistência insulínica ou do perfil lipídico. A melhora da função endotelial já foi demonstrada em indivíduos diabéticos e não-diabéticos após o uso de glitazonas^{45, 46}. Outros mecanismos sugeridos para a melhora da função vascular são: o bloqueio dos canais de cálcio⁵⁴, a inibição da secreção de endotelina-1 (55) e o aumento do fator natriurético atrial (56). Todas essas ações podem contribuir para a diminuição dos níveis pressóricos, melhora da reatividade vascular e redução da evolução do processo aterosclerótico.

Esses dados sugerem um controle complexo dos PPAR γ sobre o processo aterosclerótico. É interessante a observação de que um polimorfismo comum no gene humano do PPAR γ 2, a substituição prolina-alanina no códon 12 (P12A), associou-se com menor risco para o infarto do miocárdio em um coorte prospectivo de 14916 americanos (57).

A elevada frequência de re-estenose de artérias coronárias após colocação de stents limita o sucesso, a longo prazo, dessa abordagem, entre diabéticos. As glitazonas reduziram de maneira significativa a taxa de re-estenose coronariana em pacientes diabéticos submetidos à angioplastia (58) e também em não-diabéticos (59), sugerindo um real papel da ativação do PPAR γ no controle da aterosclerose independente do controle metabólico. A pioglitazona foi capaz de diminuir a espessura da médio-intimal das carótidas em 173 diabéticos, após apenas 12 semanas de tratamento, quando comparado com o mesmo controle metabólico com glicemipirida (60).

Estudo retrospectivo em pacientes diabéticos internados por IAM demonstrou que aqueles que usavam previamente a combinação metformina e glitazona apresentaram redução de 48% na mortalidade CV após um ano de acompanhamento, embora o uso de glitazona estivesse associado com aumento de 17% nas internações por ICC (61). Em portadores de DM2, um estudo caso-controle com evento coronariano demonstrou que as drogas sensibilizadoras de insulina diminuíram o risco de IAM (glitazonas – odds ratio = 0,33 e metformina – odds ratio = 0,48), enquanto as sulfoniluréias (odds ratio = 1,15) promoveram aumento nesse risco (62).

O estudo Proactive foi o primeiro trabalho prospectivo a demonstrar diminuição de mortalidade e novos eventos isquêmicos (IAM e AVC) em um grupo de diabéticos com doença macrovascular prévia (63).

Embora ainda falte estudo conclusivo para definir o exato papel dos PPAR γ sobre a prevenção e evolução das doenças cardiovasculares, diversos mecanismos de ação benéficos para o aparelho cardiovascular já foram comprovados, além dos efeitos hipoglicemiantes, o que coloca essa classe de medicamentos como excelente escolha para diabéticos com resistência insulínica e alto risco cardiovascular.

SULFONILURÉIAS

As sulfoniluréias são os medicamentos mais antigos para o tratamento do DM2 e, ainda, os mais prescritos no nosso meio. Agem estimulando a secreção de insulina pela ligação com receptores específicos na membrana das células beta pancreáticas mediante bloqueio dos canais de potássio ATP-dependentes, mesmo na ausência de glicose. Esses canais de potássio estão presentes nas células β pancreáticas, mas também nas células miocárdicas e coronárias (64). Demonstrou-se que esse bloqueio diminui o pré-condicionamento isquêmico e a vasodilatação coronariana em resposta à isquemia (65). Além disso, o aumento nos níveis circulantes de insulina, na tentativa de vencer a resistência periférica, tem sido sugerido como indesejável nos estados de resistência insulínica, já que, no nível celular, a via de sinalização da PI3-quinase está bloqueada e a da MAP-quinase não estaria. A ativação dessa última via favoreceria os efeitos proliferativos da insulina sobre a vasculatura.

O estudo UGDP (66), publicado há mais de 30 anos, demonstrou que o uso de tolbutamida estava associado com maior mortalidade cardiovascular e levou a retirada dessa substância do mercado americano, porém parece que existiam algumas falhas metodológicas e isso ficou no esquecimento até recentemente, quando começaram a surgir algumas evidências desfavoráveis a essa classe de medicamentos.

A análise retrospectiva de um grupo de 5730 diabéticos tratados com hipoglicemiantes orais demonstrou elevado risco de desfechos cardiovasculares naqueles tratados de maneira isolada com sulfoniluréias (67). O uso hospitalar de sulfoniluréias esteve associado com maior mortalidade entre diabéticos submetidos a angioplastia, em função do aumento de episódios de arritmias ventriculares, sendo sugerido um

possível efeito deletério das sulfoniluréias sobre a tolerância miocárdica à isquemia e reperfusão (68).

Embora as evidências ainda não sejam conclusivas, deve-se ter cuidado na prescrição de sulfoniluréias, em especial as de primeira geração (menos seletivas) em indivíduos de alto risco cardiovascular.

Conclusões

Entre as diversas classes terapêuticas disponíveis para o tratamento do DM2, apenas a metformina foi capaz de reduzir de modo claro os desfechos cardiovasculares. As glitazonas possuem diversas ações benéficas sobre perfil lipídico, inflamação, adipocinas, função vascular e regeneração celular, além de sua ação hipoglicemiante, porém ainda há necessidade de estudos prospectivos de prevenção primária e secundária para assegurar o papel dessas drogas na DCV. Embora as evidências ainda não sejam definitivas em relação ao aumento de mortalidade CV, o uso de sulfoniluréias em portadores de DM2 com alto risco cardiovascular merece cautela. A elevada taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares em portadores de DM2, assim como naqueles com SM, está bem estabelecida e o uso de drogas sensibilizadoras de insulina sugere promover, além de ação hipoglicemiante, proteção cardiovascular em ambos os grupos. Resta saber se o uso destes sensibilizadores de insulina, no início desenvolvidos com o intuito de melhorar o controle glicêmico em DM2, poderá ser estendido para os portadores de SM com conseqüente redução no risco CV. Entretanto, tal fato só será possível saber com estudos prospectivos de prevenção primária e secundária nesses grupos específicos.

Tabela 1: Prognóstico clínico em pacientes aleatoriamente direcionados pra o controle glicêmico intensivo com metformina, com uma sulfoniluréia ou insulina no UKPDS⁹.

	Metformina		Sulfoniluréia / Insulina	
	Alteração no risco*	p	Alteração no risco*	P
Morte relacionada ao DM2	↓ 42%	0,017	↓ 20%	0,19
Mortalidade total	↓ 36%	0,011	↓ 8%	0,49
Qualquer desfecho relacionado ao DM2	↓ 32%	0,002	↓ 7%	0,46
IAM	↓ 39%	0,01	↓ 21%	0,11
AVC	↓ 41%	0,13	↑ 14%	0,60

*comparados com terapia convencional (dieta e exercícios) em DM2 com sobrepeso.

Referências Bibliográficas:

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431

2. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 123-131

3. Haffner SM. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1999; 84:11J-14J

4. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752

5. Tooke J: Endotheliopathy precedes type 2 diabetes. *Diabetes* 1998; 21: 2047-2049

6. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin invest* 2001; 108: 1167-1174

7. Dagher Z, Ruderman N, Tornheim K, Ido Y: Acute regulation of fatty acid oxidation and amp-activated protein kinase in human umbilical vein endothelial cells. *Circ Res* 2001; 88: 1276-1282

8. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulfonilurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853

9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65
10. Sgambato S, Varrichio M, Tesauro P, Passariello N, Carbone L. Use of metformin in ischemic cardiomyopathy. *Clin Ther* 1980; 94: 77-85
11. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 1017-1020.
12. Ingelsson E, Sundström J, Ärnlöv J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005; 294: 334-341
13. Ren J, Davidoff AJ. Diabetes rapidly induces contractile dysfunctions in isolated ventricular myocytes. *Am J Physiol*. 1997; 272:148-158.
14. Ren J, Sowers JR, Walsh MF, Brown RA. Reduced contractile response to insulin and IGF-I in ventricular myocytes from genetically obese Zucker rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 279:1708-1714
15. Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, Setaro JF et al. Metformin and thiazolidinedione use in Medicare patients with heart failure. *JAMA* 2003; 290: 81-85
16. Katakami N, Yamasaki Y, Gorogawa: Additive metformin attenuates progression of intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes treated with a sulphonylurea *Diabetologia* 2002; 45(suppl. 2): A274
17. Sirtori CR, Franceschini G, Gianfranceschi G: Metformin improves peripheral vascular flow in normohyperlipidemic patients with arterial disease. *J Cardiovascular Pharmacol* 1984; 6: 914-923
18. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ: Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1344-1350
19. Vitale C, Mercurio G, Cornoldi A, Fini M, Volterrani M, Rosano GM: Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *J intern Med* 2005; 258: 250-256
20. Kraemer de Aguiar LG, Bahia LR, Villela N et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2006; 29: 1083-1089
21. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Selwyn AP et al. Flow-induced vasodilatation of the human brachial artery is impaired in patients < 40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1210-1214
22. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1926-1932
23. Aguiar LGK, Laflor C, Sicuro F, Bahia L, Villela NR et al. Improvement in microcirculatory parameters by metformin in first-degree relatives of diabetes mellitus subjects with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes* 2005; 54 (suppl 1): A522
24. Orio F, Palomba S, Cascella T, de Simone B, Manguso F, Savastano S, et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in Young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study. *JCEM* 2005; 90: 6072-6076
25. Wiernsperger NF, Bailey CJ. The antihyperglycaemic effect of metformin: therapeutic and cellular mechanisms. *Drugs*. 1999; 58 Suppl 1:31-39
26. Wu MS, Johnston P, Sheu WH, Hollenbeck CB, Jeng CY, Goldfine ID, et al. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1990;13:1-8.
27. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:139-146
28. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333:541-549
29. Abbasi F, Kamath V, Rizvi AA, Carantoni M, Chen YD, Reaven GM. Results of a placebo-controlled study of the metabolic effects of the addition of metformin to sulfonylurea-treated patients. Evidence for a central role of adipose tissue. *Diabetes Care*. 1997; 20:1863-1869.
30. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *J Intern Med*. 1991; 229:181-187
31. Tessier D, Maheux P, Khalil A, Fillion T. Effects of glimepiride versus metformin on the clinical profile and lipid peroxidation markers in type 2 diabetes. *Metabolism*. 1999; 48:897-903
32. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care*. 1993; 16:621-9
33. Charles MA, Morange P, Eschwege E, André P, Vague P, Juhan-Vague I et al. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects. The BIGPRO Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1967-1972
34. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321:412-419

35. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 128: 269-271
36. Wiernesperger NF. Metformin: intrinsic vasculoprotective properties. *Diabetes Tech Ther* 2000; 2: 259-272
37. Yki-Jarvinen H, Thiazolidinediones. *New Eng J Med* 2004; 351(11):1106-1118.
38. Walter H, Lubben G. Potential role of oral thiazolidinedione therapy in preserving beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2005; 65(1):1-13
39. Richardson H, Campbell SC, Smith SA, Macfarlane WM. Effects of rosiglitazone and metformin on pancreatic beta cell gene expression. *Diabetologia* 2006; 49(4):685-96.
40. Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004; 164(19):2097-104.
41. Chinetti G, Lestavel S, Fruchart JC, Clavey V, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha reduces cholesterol esterification in macrophages. *Circ Res* 2003; 92:212-7.
42. Delerive P, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol* 1999; 66:733-739.
43. Aljada A, Garg R, Ghanim H et al. Nuclear factor-kappaB suppressive and inhibitor-kappaB stimulatory effects of troglitazone in obese patients with type 2 diabetes: evidence of an antiinflammatory action? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7): 3250-6.
44. Jackson SM, Parhami F, Xi XP et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators target human endothelial cells to inhibit leukocyte-endothelial cell interaction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2094-2104.
45. Bahia L, Aguiar LGK, Villela N et al. Efeitos da rosiglitazona na função endotelial em indivíduos não-diabéticos com Síndrome Metabólica. *Arq Brasil Cardiol* 2006; 86(5): 366-373.
46. Hetzel J, Balletshofer B, Rittig K et al. Rapid effects of rosiglitazone treatment on endothelial function and inflammatory biomarkers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1804-1809.
47. Weyner C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hipoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1930-1935.
48. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T. et al. PPAR gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose derived protein. *Diabetes* 2001; 50:2094-2099.
49. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278:45021-45026.
50. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2563-2568.
51. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on non-traditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679-684.
52. Ricote M, Huang J, Fajas L et al. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95:7614-7619.
53. Liu HB, Medcalf RL, Simpson RW et al. Thiazolidinediones inhibit THF-alfa induction of PAI-1 independent of PPAR activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334:30-37.
54. Nakamura Y, Ohya Y, Onaka U, Fujii K, Abe I, Fujishima M. Inhibitory action of insulin-sensitizing agents on calcium channels in smooth muscle cells from resistance arteries of guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1998; 123:675-682.
55. Satoh H, Tsukamoto K, Hashimoto Y et al. Thiazolidinediones suppress endothelin-1 secretion from bovine vascular endothelial cells: a new possible role of PPAR on vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 254:757-763.
56. Itoh H, Doi K, Tanaka T et al. Hypertension and insulin resistance: role of peroxisome proliferator-activated receptor. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26:558-560.
57. Ridker PM, Cook NR, Cheng S et al. Alanine for Proline Substitution in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma-2 (PPARG2) gene and the risk of incident Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 859-863.
58. Choi D, Kim SK, Choi SH et al. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(11):2654-60.
59. Marx N, Wöhrle J, Nusser T et al. Pioglitazone reduces neointimal volume after coronary stent implantation: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in nondiabetic patients. *Circulation* 2005; 112(18):2792-2798.
60. Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C et al. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation* 2005; 111(19):2525-31.
61. Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y et al. Insulin-Sensitizing Antihyperglycemic Drugs and Mortality after Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care* 2005; 28:1680-1689.
62. Sauer WH, Cappola AR, Berlin JA, Kimmel SE. Insulin sensitizing pharmacotherapy for prevention of myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 97:651-654.

63. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. PROactive investigators
Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493):1279-89.
64. Fosset M, De Weille JR, Green RD, Schmid-Antomarchi H, Lazdunski M. Antidiabetic sulphonylureas control action potential properties in heart cells via high affinity receptors that are linked to ATP-dependent K1 channels. *J Biol Chem* 1988; 263:7933-7936.
65. Cleveland JC Jr, Meldrum DR, Cain BS, Banerjee A, Harkem AH. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium: two paradoxes revisited. *Circulation* 1997; 96:29-32.
66. Shapiro AR. The UGDP mortality results. *JAMA* 1972; 219(13):1761-2.
67. Evans JMM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006; 49(5):930-6.
68. Garratt K, Brady P, Hassinger N et al. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *JACC* 1999; 33(1):119-24.