



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICO-CIRURGICA

LILIAN LOUREIRO ALBUQUERQUE CAVALCANTE

**VILDAGLIPTINA E GLICLAZIDA NA RESPOSTA GLICÊMICA, NOS
MARCADORES DE INFLAMAÇÃO E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM DM2
INADEQUADAMENTE CONTROLADOS COM METFORMINA**

FORTALEZA

2015

LILIAN LOUREIRO ALBUQUERQUE CAVALCANTE

**VILDAGLIPTINA E GLICLAZIDA NA RESPOSTA GLICÊMICA, NOS
MARCADORES DE INFLAMAÇÃO E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM DM2
INADEQUADAMENTE CONTROLADOS COM METFORMINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Ciências Médico-Cirúrgicas.

Orientador: MIGUEL NASSER HISSA

FORTALEZA

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

-
- C364v Cavalcante, Lilian Loureiro Albuquerque.
Vildagliptina e Gliclazida na resposta glicêmica, nos marcadores de inflamação e de estresse oxidativo em DM2 inadequadamente controlados com Metformina / Lilian Loureiro Albuquerque Cavalcante. – 2015.
107 f. : il. color.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Cirurgia, Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Mestrado em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2015.
Área de Concentração: Estresse Oxidativo e Metabolismo.
Orientação: Prof. Dr. Miguel Nasser Hissa.
1. Diabetes Mellitus. 2. Gliclazida. 3. Glicemia. 4. Inflamação. 5. Estresse Oxidativo. I. Título.

CDD 616.462

LILIAN LOUREIRO ALBUQUERQUE CAVALCANTE

**VILDAGLIPTINA E GLICLAZIDA NA RESPOSTA GLICÊMICA, NOS
MARCADORES DE INFLAMAÇÃO E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM DM2
INADEQUADAMENTE CONTROLADOS COM METFORMINA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Aprovada em: 22 / 05 /2015

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Miguel Nasser Hissa (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Manoel Ricardo Martins
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Carlos Antônio Bruno da Silva
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

A Deus.

Aos meus pais, João Cleiton e Maria das Graças, fontes de inesgotável amor e exemplos de perseverança.

Ao meu esposo, Fúlvio, e ao meu filho, João Levi, por me iluminarem diariamente e por darem um sentido especial à minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, cerne da minha formação médica.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, pelo incentivo à produção científica na Universidade Federal do Ceará.

Ao Prof. Dr. Miguel Nasser Hissa pela amizade singular, orientação e exemplos de entusiasmo e ética no exercício da medicina. Seu olhar fraterno é um acrescentar contínuo à minha caminhada.

Ao Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio com seu rico corpo docente e demais funcionários envolvidos em sua gestão pela importante contribuição à minha formação tanto profissional quanto pessoal.

A todos os profissionais que compõem o Centro de Pesquisa em Diabetes e Doenças Endócrino-Metabólicas da Universidade Federal do Ceará por compartilharem comigo o acompanhamento dos pacientes diabéticos e vivenciarem meu crescer científico de forma acolhedora.

Ao médico e amigo Dr. Marcelo Rocha Nasser Hissa pelo apoio e dedicação fundamentais na execução desse feito.

A Prof^a. Dra. Lucia Libanês e ao Prof. Cícero Igor Simões Moura Silva pelo auxílio a essa pesquisa.

Ao Prof. Hermano Alexandre Lima Rocha, do Departamento de Saúde Comunitária da Universidade Federal do Ceará, pela amizade, estímulo, entusiasmo e suporte estatístico na execução desse trabalho.

Às secretárias do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Maria Luciene Vieira de Oliveira e Magda Maria Gomes Fontenele de Sousa pelo acolhimento constante e disponibilidade rotineira.

Por fim, e tão importante quanto os demais, agradeço aos pacientes portadores de diabete mellitus, pela credibilidade e cumplicidade na execução dessa etapa da minha vida. Sem dúvida, a grande mola propulsora desse desafio; no intuito de acrescentar ao desafiador mundo do diabetes e sem os quais essa realização não seria possível.

“Aprenda como se você fosse viver para sempre. Viva como se você fosse morrer amanhã.”

Mahatma Gandhi

RESUMO

VILDAGLIPTINA E GLICLAZIDA NA RESPOSTA GLICÊMICA, NOS MARCADORES DE INFLAMAÇÃO E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM DM2 INADEQUADAMENTE CONTROLADOS COM METFORMINA. LILIAN LOUREIRO ALBUQUERQUE CAVALCANTE. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação (*Stricto Sensu*) em Ciências Médico Cirúrgicas. Orientador: Prof. Dr. Miguel Nasser Hissa.

Diabetes Mellitus apresenta um estado inflamatório silencioso basal e de elevado estresse oxidativo intrinsecamente relacionados com as complicações da doença. Estudos recentes evidenciam ações anti-inflamatórias e redutoras de estresse oxidativo, independentes do efeito glicêmico, com uso da terapia incretínica. No presente estudo, objetivou-se avaliar a resposta da gliclazida, sulfoniluréia de segunda geração, e da vildagliptina, inibidor da DPP-4, na resposta glicêmica, nos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em diabéticos tipo 2 não controlados com metformina. Trata-se de um estudo clínico, prospectivo, randomizado, aberto e comparativo com 35 pacientes e com duração de 22 semanas. Dezoito pacientes utilizaram gliclazida MR, 60-120mg/dia, e 17 pacientes fizeram uso da vildagliptina, 100mg/dia. Glicemia de jejum e pós-prandial, HbA1c, insulina, glucagon, GLP-1, HOMA-IR, marcadores solúveis de adesão celular (VCAM, ICAM e E-selectina), marcadores inflamatórios (TNF-alfa, IL-6 e PAI-1) e marcadores de estresse oxidativo (TBARS e TAOS) foram aferidos ao início e ao término do estudo. O estudo foi composto por 51,4% pacientes do sexo masculino e a média de idade foi de $56,9 \pm 10,0$ anos. Não se observou diferença estatística ao final do estudo no peso e no IMC, porém houve variação positiva nas médias do peso e IMC encontradas no grupo usuário de gliclazida (+ 1,4kg e + 0,6kg/m², respectivamente) e variação negativa no grupo usuário de vildagliptina (-0,6Kg e - 0,3Kg/m², respectivamente). Houve melhor controle da glicemia de jejum e pós-prandial no grupo da gliclazida ($p_{ajustado} < 0,001$ e = 0,008, respectivamente) e as duas drogas apresentaram melhora semelhante da glicada ($p=0,068$). A sE-selectina foi o único marcador que apresentou declínio significativo e apenas intragrupo na vildagliptina ($p=0,009$). A insulina reduziu de forma significativa a favor do grupo da vildagliptina ($23,4 \pm 11,1$ vs $17,8 \pm 11,9\mu\text{U/ml}$, $p_{ajustado}=0,020$) e o glucagon também ($77,7 \pm 44,0$ vs $46,4 \pm 31,7\text{pg/ml}$, $p_{ajustado}=0,012$). Houve elevação significativa do GLP-1 intragrupo na vildagliptina ($p=0,028$) e declínio significativo do HOMA intragrupo na vildagliptina também ($p=0,003$). O PAI-1 não apresentou alterações significantes no estudo; o TNF-alfa reduziu significativamente intragrupo em ambos os tratamentos ($3,9 \pm 0,7$ to $3,5 \pm 1,1\text{pg/ml}$, $p= 0,006$, grupo da gliclazida, e $3,6 \pm 1,2$ to $3,0 \pm 1,5\text{pg/ml}$, $p<0,001$, grupo vildagliptina), com significância intergrupo favorecendo a vildagliptina ($p_{ajustado}=0,001$). A IL-6 teve elevação não significativa no grupo gliclazida e redução também não significativa no grupo da vildagliptina. O TBARS apresentou melhora em ambos os grupos, com significância na vildagliptina tanto intragrupo ($9,1 \pm 1,6$ para $8,0 \pm 0,7$ nmol/MDA/ml), $p= 0,039$), quanto intergrupo ($8,4 \pm 0,9$ vs $8,0 \pm 0,7$ nmol/MDA/ml, $p_{ajustado} < 0,001$, gliclazida e vildagliptina respectivamente) e o TAOS apresentou elevação não significativa nos dois grupos. Gliclazida apresentou melhor resposta nas glicemias de jejum e pós-prandial e as duas drogas melhoraram a glicada de forma semelhante. Vildagliptina obteve melhora glicêmica com menor necessidade de insulina e com menor HOMA-IR e foi mais efetiva em reduzir a inflamação e em melhorar o estresse oxidativo.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2, Vildagliptina, Gliclazida, Controle Glicêmico, Inflamação, Estresse oxidativo

ABSTRACT

Vildagliptin and Gliclazide on glycemic response, in markers of inflammation and oxidative stress in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin

LILIAN LOUREIRO ALBUQUERQUE CAVALCANTE. Dissertation (Master). Graduate Program (Stricto Sensu) in Medical Sciences Surgeries. Advisor: Prof. Dr. Miguel Nasser Hissa.

Diabetes mellitus has a latent baseline inflammatory status and high oxidative stress that are intrinsically related to complications of the disease. Recent studies have shown anti-inflammatory actions and reducing oxidative stress, independent of glycemic beneficial effect, using incretin based therapy. The present study aimed to evaluate and compare the response of gliclazide, second-generation sulfonylurea, and vildagliptin, DPP-4 inhibitor, in the inflammatory markers and in the oxidative stress in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin. This is a clinical prospective, randomized, open-label, comparative study with 35 patients with 22 weeks duration. Eighteen patients were given gliclazide MR, 60-120mg/day, and 17 patients used the vildagliptin, 100 mg/day. Fasting and postprandial, HbA1c, insulin, glucagon, GLP-1, HOMA-IR, soluble markers of cell adhesion (VCAM, ICAM and E-selectin), inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and PAI-1) and of oxidative stress (TBARS and TAOS) were measured at the beginning and at the end of the study. The study was undertaken by 51.4% of males and the average age (years) of participants was 56.9 ± 10.0 . No statistical difference was observed at study in weight and BMI, but there was a positive change in mean weight and BMI found in the gliclazide group (+ 1.4kg and + 0.6kg/m², respectively) and negative change in the vildagliptin group (-0,6Kg and -0,3Kg/m², respectively). There was better control of fasting and postprandial glycemia in the gliclazide group ($_{adjusted}p < 0.001$ and = 0.008, respectively) and both drugs showed similar improvement in glycated ($p = 0.068$). The sE-selectin was the only marker that showed a significant decrease and was only intragroup ($p = 0.009$, vildagliptin group). Insulin significantly reduced in favor of the vildagliptin group ($23,4 \pm 11,1$ vs $17,8 \pm 11,9\mu\text{U/ml}$, $_{adjusted}p = 0.020$) and also glucagon (77.7 ± 44.0 vs $46, 4 \pm 31.7$, $_{adjusted}p = 0.012$). There was a significant increase of GLP-1 in the vildagliptin intragroup ($p = 0.028$) and a significant decline in HOMA also in the vildagliptin intragroup ($p = 0.003$). The PAI-1 did not show significant changes in the study; TNF-alpha was significantly reduced in both intragroup treatments (3.9 ± 0.7 to $3.5 \pm 1,1\text{pg/ml}$, $p = 0.006$, gliclazide group and 3.6 ± 1.2 to $3.0 \pm 1,5\text{pg/ml}$, $p < 0.001$, vildagliptin) group, with intergroup significance favoring vildagliptin ($_{adjusted}p = 0.001$). The IL-6 had no significant increase in the gliclazide group and also not significant reduction in the vildagliptin group. The TBARS showed improvement in both groups, with significance in the vildagliptin intragroup (9.1 ± 1.6 to 8.0 ± 0.7 nmol/MDA /ml), $p = 0.039$), and intergroup significance favoring vildagliptin ($8.4 \pm 0 9$ vs 8.0 ± 0.7 nmol/MDA/ml, $_{adjusted}p < 0.001$, gliclazide and vildagliptin, respectively) and the TAOS also showed improvement in both groups, but not statistically significant. Gliclazide showed better response in fasting and postprandial glycemia and both drugs improved similarly glycated. Vildagliptin improves glycemic control with less need for insulin and lower HOMA-IR and was more effective in reducing inflammation and improving oxidative stress.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, Vildagliptin, Gliclazide, Glycemic cControl, Inflammation, Oxidative stress

LISTRA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Potencial mecanismo de geração exacerbada de superóxido mitocondrial devido à hiperglicemia e ativação de vias alternativas deletérias de metabolização	27
Figura 2	Efeitos dos iDPP-4 nos fatores de risco cardiovasculares nos pacientes diabéticos tipo 2	31
Figura 3	Detalhamento da estrutura do estudo	34
Figura 4	Fluxograma de construção da amostra	38
Figura 5	Distribuição em percentual (%) do IMC, segundo Organização Mundial de Saúde, na população total do estudo	46
Figura 6	Distribuição glicêmica de jejum e pós-prandial por quartis em cada grupo tratado após 16 semanas de tratamento	50
Figura 7	Percentual de pacientes com glicada < 7%, de acordo com recomendação da ADA, em cada grupo tratado após 16 semanas de tratamento	50
Figura 8	Média das variações percentuais (%) dos pacientes em cada grupo de tratamento no comportamento hormonal e do HOMA-IR após 16 semanas de tratamento	52
Figura 9	Média das variações percentuais (%) dos pacientes em cada grupo de tratamento nos marcadores solúveis de adesão celular após 16 semanas de tratamento	54

Figura 10	Média das variações percentuais (%) dos pacientes em cada grupo de tratamento no perfil inflamatório após 16 semanas de tratamento	56
Figura 11	Média das variações percentuais (%) dos pacientes em cada grupo de tratamento no estresse oxidativo após 16 semanas de tratamento	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição epidemiológica dos pacientes do estudo em todos os pacientes e em cada um dos grupos com análise comparativa dos mesmos	45
Tabela 2	Variáveis avaliadas ao início do estudo em cada braço de tratamento (média ± DP) e análise comparativa entre os grupos	47
Tabela 3	Avaliação comparativa das drogas utilizadas no estudo, intragrupo e intergrupo, nas variáveis peso, IMC, e no perfil glicêmico após 16 semanas de tratamento	49
Tabela 4	Avaliação comparativa das drogas utilizadas no estudo, intragrupo e intergrupo, nas variáveis perfil hormonal (insulina, glucagon, GLP-1) e HOMA-IR após 16 semanas de tratamento	51
Tabela 5	Avaliação comparativa das drogas utilizadas no estudo, intragrupo e intergrupo, na variável moléculas de adesão (sVCAM, sICAM, sE-selectina) após 16 semanas de tratamento	53
Tabela 6	Avaliação comparativa das drogas utilizadas no estudo, intragrupo e intergrupo, nas variáveis perfil do inflamatório (PAI-1, TNF-alfa, IL-6) e do estresse oxidativo (TBARS, TAOS) após 16 semanas de tratamento	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation
AGEs	Produtos finais de glicação avançada
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
COMEPE	Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos
CONEPE	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DPP-4	Dipeptidil dipeptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes.
ECG	Eletrocardiograma
E-selectina	Selectina endotelial
FN κ B	Fator nuclear Kappa B
GIP	Gastric Inhibitory Polypeptide
GLP1	Glucagon-Like Peptide-1
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HOMA-IR	Model Assessment for Insulin Resistance
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICAM-1	Molécula de Adesão Intercellular 1
IDF	International Federation of Diabetes
iDPP4	Inibidores da enzima Dipeptidil peptidase-4
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina 8
IMC	Índice de Massa Corpórea

Look AHEAD	Action for Health in Diabetes
MCP-1	Proteína quimioatratadora de monócitos -1
MDA	Malondialdeído
NO	Óxido Nítrico
PAI-1	Inibidor do Plasminogênio Ativado 1
PCR	Proteína C reativa
P-selectina	Selectina plaquetária
RNS	Espécies reativas derivadas do nitrogênio
ROS	Espécies reativas derivadas do oxigênio
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
TAOS	Estado antioxidante total
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TNF alfa	Fator de necrose tumoral alfa
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
ULN	Limite superior de anormalidade
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VCAM-1	Molécula de adesão celular vascular 1

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	17
1.1	Diabetes mellitus: definição à fisiopatologia	17
1.2	Diabetes mellitus e tratamento	19
1.3	Diabetes e inflamação	24
1.4	Diabetes e estresse oxidativo	26
1.5	Diabetes e aterosclerose	29
1.6	Gliclazida e Vildagliptina na inflamação, no estresse oxidativo e na aterosclerose	30
2.	OBJETIVOS	33
2.1	Geral	33
2.2	Específico	33
3.	MÉTODOS	34
3.1	Desenho do estudo	34
3.2	Amostragem	37
3.2.1	Tamanho da amostra	37
3.2.2	Processo de amostragem	37
3.3	Protocolo de tratamento	38
3.4	Procedimentos laboratoriais	39
3.4.1	Processamento e armazenamento inicial das amostras	39
3.4.2	Métodos laboratoriais	39
3.4.2.1	Quantificação do hemograma completo, glicemia de jejum e pós-prandial, HbA1c, funções renal e tireoidiana, enzimas hepáticas, sorologias para hepatites B e C, teste de gravidez e perfil lipídica	40
3.4.2.2	Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA)	41
3.4.2.3	Quantificação da Insulina, glucagon, GLP-1, GIP, TNF- α e IL-6 .	41
3.4.2.4	Quantificação do sICAM-1, sVCAM-1, sE-Selectina e PAI-1 total	42
3.4.2.5	Quantificação de radicais livres	42

3.4.2.6	Quantificação do Estado Antioxidante Total (TAOS)	42
3.5	Eletrocardiograma (ECG)	43
3.6	Análise estatística	43
4.	RESULTADOS	45
4.1	Análise ao início do estudo	45
4.1.2	Dados epidemiológicos	45
4.1.3	Perfil glicêmico	46
4.1.4	Marcadores hormonais e HOMA-IR	46
4.1.5	Marcadores de adesão celular	47
4.1.6	Inflamação	47
4.1.7	Estresse oxidativo	47
4.2	Avaliação comparativa do efeito das drogas nos marcadores avaliados intragrupo e intergrupo	48
4.2.1	Peso e IMC	48
4.2.2	Perfil glicêmico	48
4.2.3	Marcadores hormonais e HOMA-IR	50
4.2.4	Marcadores de adesão celular	52
4.2.5	Inflamação	54
4.2.6	Estresse oxidativo	55
4.3	Análise multivariada com a variável dependente TNF-alfa	57
5.	DISCUSSÃO	58
6.	CONCLUSÃO	65
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
8.	APÊNDICES	83
9.	ANEXOS	109

1. INTRODUÇÃO

1.1 Diabetes mellitus: definição à fisiopatologia

O diabetes mellitus (DM) representa um grupo de desordens metabólicas caracterizado pela hiperglicemia oriunda da insuficiente secreção e/ou ação da insulina. A grande maioria dos casos, 90-95%, é composta pelo diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013).

A hiperglicemia crônica está associada à disfunção e à falência de múltiplos órgãos. Complicações no DM2 incluem lesões microvasculares, tais como retinopatia, neuropatia e nefropatia, e macrovasculares, como lesões cardiovasculares, doença vascular periférica e cerebrovascular (INZUCCHI *et al.*, 2012).

A prevalência e a incidência de DM2 estão aumentando de forma dramática ao longo dos anos na população mundial. Esse fato ocorre principalmente em países desenvolvidos, tendo ampla relação com a obesidade (MECHANICK *et al.*, 2012), ocidentalização da dieta (INZUCCHI *et al.*, 2012), hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013). Os gastos econômicos vinculados a essa epidemia e às suas complicações vêm tomando proporções gigantescas, trazendo preocupações por parte do setor público (INZUCCHI *et al.*, 2012).

Segundo dados atualizados no ano de 2014 pela *International Diabetes Federation* (IDF), há 386,7 milhões de diabéticos no mundo, com estimativa de 591,9 milhões de portadores da doença no ano de 2035; o que corresponde a 10,1% de diabéticos na população mundial. Em 2014, houve aproximadamente 4,9 milhões de mortes relacionadas ao diabetes; um óbito a cada 7 segundos, e os custos com saúde somaram 615 milhões de dólares, representando 11% do total de investimentos mundial (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2014).

O Brasil apresenta 11,6 milhões de casos da doença entre a população de 20 a 79 anos de idade; 8,7% da população nacional. O número de óbitos em 2014 foi de 116.383 mil diabéticos e os custos corresponderam a 1.527,6 dólares por indivíduo ao ano (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014a).

O DM2 é caracterizado por elevada morbimortalidade cardiovascular (BUSE *et al.*, 2007; PIESKE; WACHTER, 2008), com cerca de 60-80% dos óbitos de origem cardíaca ou vascular encefálica (BUSE *et al.*, 2007; DEFRONZO; FERRANNINI, 1991; HAFFNER *et al.*, 1998; KANNEL; MCGEE, 1979). É considerada uma doença cardiovascular em sua essência (CHATURVEDI, 2007) e apresenta risco de morte por essa causa semelhante a um paciente não diabético infartado previamente (DEFRONZO; FERRANNINI, 1991; HAFFNER *et al.*, 1998; KANNEL; MCGEE, 1979). O DM2 apresenta também maior incidência de câncer, declínio cognitivo, doença psiquiátrica e doença hepática crônica (INZUCCHI *et al.*, 2012).

A herança genética associada à alimentação inadequada e ao sedentarismo conflui ao estado diabético. Os mecanismos que estão envolvidos na fisiopatologia do DM2 foram em conjunto denominados por DeFronzo como “octeto destruidor”. Neste, a doença é caracterizada por oito componentes, sendo eles: secreção deficiente de insulina pelo pâncreas, resistência periférica à ação da insulina nos tecidos hepático, adiposo, muscular esquelético e cerebral, reabsorção aumentada de glicose pelos túbulos renais, deficiência e resistência à ação das incretinas e desregulação das células alfa pancreáticas, resultando em hiperglucagonemia (DEFRONZO, 2009).

Nos últimos anos, vem sendo identificados diversos genes relacionados ao DM2. O fator de transcrição TCF7L2 representa um destes, acarretando prejuízo à secreção pancreática da insulina e contribuindo para a disglucemia (GRANT *et al.*, 2006). No tecido hepático, a resistência insulínica manifesta-se, principalmente, por meio da supressão inadequada da produção de glicose no estado basal e pós-prandial, embora em vigência de hiperinsulinemia (DEFRONZO; FERRANNINI; SIMONSON, 1989; FERRANNINI *et al.*, 1988). Em nível muscular, ocorre, dentre outras alterações, hiperglicemia pós-prandial resultante da captação inadequada do carboidrato (FERRANNINI *et al.*, 1988). Há múltiplos comprometimentos da ação insulínica em nível muscular, incluindo fosforilação e transporte inadequados da glicose (PENDERGRASS *et al.*, 2007), síntese reduzida de glicogênio (SHULMAN *et al.*, 1990) e redução da oxidação da glicose (GROOP *et al.*, 1991). As células gordurosas são resistentes ao efeito antilipolítico da insulina e elevam as concentrações séricas de ácidos graxos livres (BAYS; MANDARINO; DEFRONZO, 2004); o que ocasiona a neoglicogênese e induz a resistência insulínica hepática e

também muscular, além de acarretar prejuízo à secreção insulínica (CARPENTIER *et al.*, 2000). No tecido cerebral, a resposta insulínica prejudicada ocasiona, principalmente, desregulação da ingesta alimentar (MATSUDA *et al.*, 1999). A contribuição do tecido renal é realizada, de forma sucinta, pela hiperglicemia oriunda da resposta adaptativa conservadora de glicose via transportadores SGLT2. Essa absorção aumentada visa à manutenção da demanda orgânica, principalmente dos tecidos cerebral e neural (ABDUL-GHANI; DEFRONZO, 2008).

Finalmente, há prejuízo na ação dos hormônios incretínicos. A maior parte do efeito incretínico é realizada pelo peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), secretado pelas células K da porção proximal do intestino delgado e pelo peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), secretado pelas células L da porção distal do intestino delgado; o que torna o intestino delgado o maior órgão endócrino. No estado de intolerância à glicose ou no DM2, há secreção reduzida de GLP-1, aumento da secreção de GIP, porém com resistência a sua ação, com consequente queda da secreção de insulina glicose mediada. O GLP-1 é responsável também pela inibição da secreção de glucagon. As subseqüentes concentrações elevadas de glucagon ocasionam aumento da produção hepática de glicose no estado de jejum e pós-prandial (DRUCKER, 2006).

Dessa forma, há diversos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da disglucemia. Estes tornam necessárias distintas intervenções farmacológicas a fim de abordar as múltiplas anormalidades. A terapia deve ser iniciada precocemente para prevenir ou lentificar a falência das células β pancreáticas (DEFRONZO, 2009).

1.2 Diabetes mellitus e tratamento

O fundamento atual do tratamento do DM2 é a individualização terapêutica, enfatizando a importância das particularidades do paciente e de sua atuação como agente ativo na obtenção dos resultados almejados (GARBER *et al.*, 2013; INZUCCHI *et al.*, 2012). A *American Diabetes Association* (ADA) recomenda hemoglobina glicada (HbA1C) < 7% a fim de reduzir as incidências das doenças micro e macrovasculares associadas ao DM. Deve-se objetivar esse alvo o mais precocemente possível (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014). Alvos menores, tais como 6,0-6,5%, podem ser considerados em pacientes jovens, com pouca duração da doença, longa expectativa de vida e sem doença cardiovascular

importante. Valores mais elevados de HbA1c, em torno de 7,5-8,0%, podem ser objetivadas em pacientes idosos, na presença de eventos hipoglicêmicos severos, reduzida expectativa de vida e com complicações ou comorbidades importantes (ISMAIL-BEIGI *et al.*, 2011). A *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) corrobora com as recomendações destes mesmos alvos glicêmicos (INZUCCHI *et al.*, 2012). A *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) (GARBER *et al.*, 2013) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014b) orientam alvo mais estrito de HbA1c (< 6.5%) na maioria dos pacientes com DM2 e recomendam também individualização das metas glicêmicas para cada paciente.

A educação voltada ao diabetes exerce impacto crucial no manejo do DM2 (KLEIN *et al.*, 2004). As mudanças no estilo de vida associadas à farmacoterapia buscam atingir os alvos glicêmicos almejados, evitar eventos hipoglicêmicos, auxiliar na perda e no controle do peso e evitar ou reduzir aumento do risco cardiovascular (INZUCCHI *et al.*, 2012). A prática regular de atividades físicas, quando indicada, deve ser realizada pelo menos 150 minutos por semana, com exercícios de moderada intensidade, com treino aeróbico, de resistência e de flexibilidade (BOULE *et al.*, 2001). A dieta balanceada deverá ser rica em fibras (legumes e vegetais, grãos, frutas), peixes frescos e pobre em gorduras saturadas e doces, visando à perda de peso ou manutenção deste (GORDON *et al.*, 2004).

Estudos clínicos têm evidenciado a importância do controle glicêmico rigoroso na prevenção das complicações diabéticas, tanto no diabetes tipo 1 (DM1) quanto no DM2 (HOLMAN *et al.*, 2008; NATHAN, 1993; NATHAN *et al.*, 2005; UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP, 1998a). O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993), clássico estudo no DM1, demonstrou a importância do tratamento intensivo na redução da incidência e progressão da retinopatia, nefropatia e neuropatia associadas à doença. O *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) evidenciou que a terapia intensiva em pacientes com diabetes tipo 2 recém-diagnosticado foi associada à redução do risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) (redução do risco: 16%; $p = 0.052$) (UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP, 1998b). O seguimento

desses pacientes (6 a 10 anos) demonstrou redução do risco de IAM e de morte por todas as causas (HOLMAN *et al.*, 2008).

No entanto, dados de revisão sistemática criteriosa recente com meta-análise e análise sequencial de ensaios clínicos randomizados permanecem insuficientes para demonstrar redução no risco relativo para infarto miocárdico não-fatal e mortalidade cardiovascular a uma magnitude de 10%, não estando ainda claro se o tratamento atual para o DM2 pode realmente reduzir o risco da mortalidade cardiovascular (HEMMINGSEN *et al.*, 2011).

O estudo Look-AHEAD (*Action for Health in Diabetes*), que acompanhou 5145 pacientes diabéticos com excesso de peso em 16 centros americanos, falhou em demonstrar proteção para eventos cardiovasculares com a mudança do estilo de vida, melhora da glicada e perda de peso (WING *et al.*, 2013). O *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) (DUCKWORTH *et al.*, 2009), que objetivou glicada 1,5% menor em relação ao grupo de tratamento conservador, e o *Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) (PATEL *et al.*, 2008), com glicada alvo <6,5% no grupo intensivo, também não demonstraram diferenças de *endpoints* cardiovasculares com terapêutica intensiva em comparação ao tratamento convencional. O *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study* (ACCORD), apresentou, por outro lado, aumento da mortalidade com glicada alvo <6%, sendo possivelmente relacionada aos eventos hipoglicêmicos; o que orientou término precoce desse *Trial* (GERSTEIN *et al.*, 2008).

Existem atualmente mais de seis classes de antidiabéticos direcionados ao tratamento dessa enfermidade, além das insulinas atualmente disponíveis. Nenhuma delas isoladamente aborda de forma completa a gênese da doença. Grande parte dos portadores de DM2 necessitam de duas ou mais drogas para controle glicêmico adequado devido a resultados subótimos na vigência de terapia única. A complexa fisiopatologia associada direciona a um tratamento combinado precoce a fim de evitar os efeitos maléficos da disglucemia crônica (JEON; OH, 2011). O uso de terapias que atuem não apenas na melhora glicêmica, como também exerçam ação em outros marcadores de risco cardiovascular, tais como obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, estresse oxidado e estado inflamatório,

frequentemente associados à doença, podem vir a proporcionar benefícios no prognóstico desta.

A metformina é uma droga frequentemente utilizada na condução do DM2, sendo indicada pela maioria dos autores ao início do tratamento devido à sua eficácia, segurança e baixo custo. É a representante da classe biguanida (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2009; LEVETAN, 2007). Atua por meio da ativação intracelular da monofosfato adenosina-quinase; o que reduz a produção hepática de glicose e, secundariamente, pode melhorar a função de células beta e a resistência à insulina (LEE *et al.*, 2011). Contribui com cerca de 1.5% na redução da hemoglobina glicada e apresenta boa tolerabilidade (BAILEY; TURNER, 1996; DEFRONZO; GOODMAN, 1995). Seus efeitos colaterais mais comuns são gastrointestinais, tais como náusea, desconforto abdominal e anorexia e o mais grave, porém raro, a acidose láctica (COHEN; COLMAN, 2006). O UKPDS demonstrou que o uso da metformina está associado à redução dos riscos de complicações diabéticas micro e macrovasculares (HOLMAN *et al.*, 2008).

As sulfoniluréias representam outra classe medicamentosa que está disponível como terapia antidiabética há mais de 60 anos, sendo uma classe potente tanto em monoterapia, quanto em terapia combinada (RODRIGUEZ *et al.*, 2010). Estimulam a liberação da insulina através de receptores específicos que estão próximos aos canais de potássio ATP-senvíveis presentes nas células beta pancreáticas (BRYAN *et al.*, 2005). Embora os diferentes compostos existentes variem em suas afinidades de ligação, estudos tem demonstrado uma taxa maior de falência secundária com o uso dessa classe medicamentosa em relação a outras drogas devido à exaustão das células beta (KAHN *et al.*, 2006). Seus principais efeitos colaterais são o ganho de peso e os eventos hipoglicêmicos (FELD, 2002).

A gliclazida é uma sulfoniluréia de segunda geração e apresenta particularidades em sua constituição química. A ausência do anel benzamida em sua molécula fornece maior seletividade de ligação com o receptor pancreático de insulina SUR1 (receptor de sulfoniluréia tipo 1), não havendo ligação ao receptor cardíaco SUR2 (receptor de sulfoniluréia tipo 2); e a presença do anel nitrogenado confere propriedades antioxidantes ao fármaco (ASHCROFT; GRIBBLE, 2000). A forma da gliclazida MR (*modified release*) representa uma molécula modificada que foi disponibilizada para uso em uma só administração ao dia. Seu uso como

monoterapia está associado à redução da hemoglobina glicada de 0,9 a 1,8% (MCGAVIN; PERRY; GOA, 2002). O estudo ADVANCE (PATEL *et al.*, 2008) demonstrou significativa redução das complicações microvasculares do DM2 com o uso da gliclazida MR e o GUIDE study (SCHERNTHANER *et al.*, 2004) evidenciou menos eventos hipoglicêmicos, de forma significativa, quando comparada com a glimepirida.

As glinidas (GERICH *et al.*, 2005), as tiazolidineodionas (WELLINGTON, 2005), os inibidores da alfa-glicosidade (ROSAK; MERTES, 2012) e, mais recentemente, os agonistas do receptor do GLP-1 (incretinomiméticos) e os inibidores da DPP-4 (iDPP-4) - gliptinas), conhecidos como terapia incretínica (DRUCKER; NAUCK, 2006) e os inibidores da SGLT2 (NISLY; KOLANCZYK; WALTON, 2013) representam outras opções de antidiabéticos orais que auxiliam no controle glicêmico.

A terapia incretínica representa uma nova perspectiva de manejo do DM2. Os iDPP-4 bloqueiam a degradação rápida do GLP-1, realizada pela enzima DPP-4 (Dipeptidil peptidase-4), exercendo suas ações antidiabéticas através do estímulo à secreção de insulina mediada pela glicose e pela inibição da secreção de glucagon (DRUCKER, 2006).

A DPP-4 é uma complexa enzima que existe sob a forma de peptidase ancorada à membrana celular, transmitindo sinais intracelulares, e sob uma forma solúvel na circulação (DRUCKER, 2007). Também denominada de complexo protéico adenosina deaminase ou CD26, é expressa na superfície de diversos tipos celulares, tais como linfócitos e monócitos, estando associada à imunomodulação (AUGUSTYNS *et al.*, 1999; IWATA *et al.*, 1999). Atua por meio da atividade serina exopeptidase que cliva dipeptídeos de X-prolina a partir da porção N-terminal de polipeptídeos. Não apresenta especificidade de ação para o GLP-1, apresentando diversos substratos, que incluem fatores de crescimento, neuropeptídeos, quimiocinas e peptídeos vasoativos, que contém peptídeos constituídos com alanina ou prolina (DRUCKER, 2007; USSHER; DRUCKER, 2012).

Entre os iDPP-4 disponíveis atualmente, pode-se encontrar a sitagliptina, vildagliptina e saxagliptina. Proporcionam melhora da glicemia tanto em jejum quanto pós-prandial exercendo, dessa forma, efeito positivo na homeostase da glicose. A vildagliptina é um inibidor seletivo da DPP-4 e efeitos satisfatórios na glicemia foram observados tanto em monoterapia, quanto em terapia combinada com metformina,

tiazolidienodionas, insulina (ROSENSTOCK; FITCHET, 2008) e sulfoniluréia (GARBER *et al.*, 2008). Apresenta efeito neutro sobre o peso, não está associada a eventos hipoglicêmicos severos (BOLLI *et al.*, 2008; FONSECA *et al.*, 2008), auxilia na redução da glicada de 0.5 a 1% (DRUCKER; NAUCK, 2006), além de proporcionar melhora da função das células beta-pancreáticas em jejum e pós-prandial (PRATLEY *et al.*, 2008).

1.3 Diabetes e Inflamação

O conceito de que resistência insulínica e DM2 representam quadros de bases inflamatórias constitui uma forma abrangente de abordar essas condições. Há um estado inflamatório silencioso e contínuo (DANDONA; ALJADA; BANDYOPADHYAY, 2004; WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005). As primeiras observações que associaram inflamação e condições metabólicas foram publicadas por Hotamisligil *et al.* (1993). Demonstrou-se que os adipócitos expressam a citocina pró-inflamatória fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e que essa expressão em adipócitos de roedores obesos está marcadamente elevada. A neutralização da ação do TNF-alfa por meio de receptor solúvel dessa citocina resultou em queda da resistência insulínica (HOTAMISLIGIL; SHARGILL; SPIEGELMAN, 1993).

Diversos estudos em distintas populações, tais como o *Cardiovascular Health Study* (TRACY *et al.*, 1997), *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) (FOLSOM *et al.*, 2002), *Women's Health Study* (BERMUDEZ *et al.*, 2002), *West of Scotland Coronary Prevention Study* (FREEMAN *et al.*, 2002), *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) (MUNTNER *et al.*, 2004) e *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS) (HANLEY *et al.*, 2004) demonstram relação entre níveis mais elevados de marcadores inflamatórios, tais como proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR), interleucina 6 (IL-6), fibrinogênio, proteína inflamatória inibidora do plasminogênio ativado-1 (PAI-1) e ácido siálico e risco de desenvolvimento de DM2, enfatizando o papel da inflamação desde a diabetogênese.

No diabetes tipo 2 já estabelecido, há ampla fundamentação literária também. Crook *et al.* (1993) e Pickup *et al.* (1997), em trabalhos pioneiros, demonstraram a relação entre diabéticos tipo 2 e inflamação ao evidenciarem concentrações plasmáticas elevadas do reagente inflamatório de fase aguda ácido siálico e da citocina pró-inflamatória IL-6 em portadores da doença. Outros trabalhos reforçam essa relação demonstrando que o estado diabético estimula a secreção de citocinas pró-inflamatórias primárias como interleucina 1 (IL-1) e TNF-alfa (FERNANDES *et*

al., 2006; SERRANO JR; SOUZA; HEINISCH, 2001), além de proporcionar elevação de outros marcadores inflamatórios, como PCR, receptores Toll-Like tipos 2 e 4, moléculas de adesão celular e intercelular, PAI-1, fator nuclear Kappa B (FNκB), dentre outros (DEVARAJ; DASU; JIALAL, 2010).

O TNF-alfa constitui uma citocina pró-inflamatória que atua como agente desencadeante e propagador da lesão aterosclerótica por meio da indução da expressão das moléculas de adesão celular-vascular-1 (VCAM-1), intercelular-1 (ICAM-1), da proteína quimioatratadora de monócitos-1 (MCP-1) e da selectina-endotelial (E-selectina). Contribui também para a injúria endotelial através do estímulo à apoptose nas células endoteliais e pela redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, ocasionando disfunção endotelial (HOTAMISLIGIL *et al.*, 1995). Acarreta prejuízo à homeostase da glicose por meio de sua ação inibitória da autofosforilação dos resíduos de tirosina do receptor de insulina e indutora da fosforilação do substrato-1 do receptor da insulina. Essa interação ocasiona fosforilação da serina do receptor da insulina e inibição da fosforilação da tirosina nos adipócitos (AGUIRRE *et al.*, 2000; HOTAMISLIGIL *et al.*, 1994).

As moléculas de adesão VCAM-1 e ICAM-1 são glicoproteínas expressas na superfície celular e mediam o contato entre as células e a matriz extracelular ou o contato entre duas células. Atuam como moléculas sinalizadoras e apresentam participação na regulação da inflamação e da resposta imune. São responsáveis pela adesão celular, recrutamento e migração seletiva de células inflamatórias dos vasos sanguíneos até o sítio da inflamação. As citocinas e outros mediadores afins influenciam no número e na função dessas moléculas (GOMES; NETO; BISPO, 2009). São úteis na avaliação anti-inflamatória de algumas medicações (LIU, M. *et al.*, 2009). A E-selectina faz parte da família de moléculas protéicas responsáveis pela adesão celular e está presente nos leucócitos e no endotélio, auxiliando no processo de rolamento leucocitário até a região lesada. Sua expressão também é potencializada ao estímulo de citocinas inflamatórias. As moléculas de adesão celular podem ser mensuradas *in vivo* através de suas formas solúveis (HUNSCHE, 2001).

A IL-6 constitui outra citocina ligada ao processo inflamatório e, de forma semelhante ao TNF-alfa, estimula a expressão de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, E-selectina e ocasiona aumento da proliferação e migração de células musculares lisas. É sintetizada por monócitos, células endoteliais, fibroblastos e outras células

em resposta à microorganismos e também à estimulação por outras citocinas, como o TNF-alfa. Desempenha papel relevante no processo de erosão da placa aterosclerótica, apresentando valores elevados nesses eventos (SOUZA *et al.*, 2008) e representa um marcador importante e independente do aumento da mortalidade por doença coronariana aguda, auxiliando na identificação de pacientes que se beneficiam de uma intervenção invasiva precoce (LINDMARK *et al.*, 2001).

O PAI-1 representa uma proteína inflamatória da cascata da coagulação cuja função é inibir a ativação do plasminogênio, interferindo na fibrinólise e favorecendo a aterotrombose (SEBESTJEN *et al.*, 2001). Existe sobre a forma plasmática e em nível tecidual (ALESSI; JUHAN-VAGUE, 2004). Estudos tem demonstrado sua importância no contexto do diabetes ao evidenciar sua elevação em modelos de diabéticos tanto animais (SCHAFER *et al.*, 2003), quanto humanos (ALESSI; JUHAN-VAGUE, 2004), sendo inclusive destacada sua atuação como preditor independente de risco cardiovascular (FESTA *et al.*, 1999).

1.4 Diabetes e Estresse oxidativo

O estado hiperglicêmico está associado à produção excessiva de radicais livres (BAYNES; THORPE, 1999; CERIELLO; TESTA, 2009; KIM *et al.*, 2013). Estes são definidos como moléculas ou fragmentos de moléculas contendo um ou mais elétrons não emparelhados em sua órbita molecular; o que lhes fornece um alto poder de reatividade. Espécies reativas derivadas do oxigênio (ROS) e derivadas do nitrogênio (RNS) são os maiores representantes de radicais livres e podem exercer funções benéficas e maléficas à homeostase orgânica, na dependência de suas concentrações (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1995; VERGELY *et al.*, 2003). Sob condições fisiológicas, existe um equilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e os mecanismos de defesas antioxidantes. O estresse oxidativo é definido como o desequilíbrio dessa fisiologia orgânica (OUDOT *et al.*, 2006).

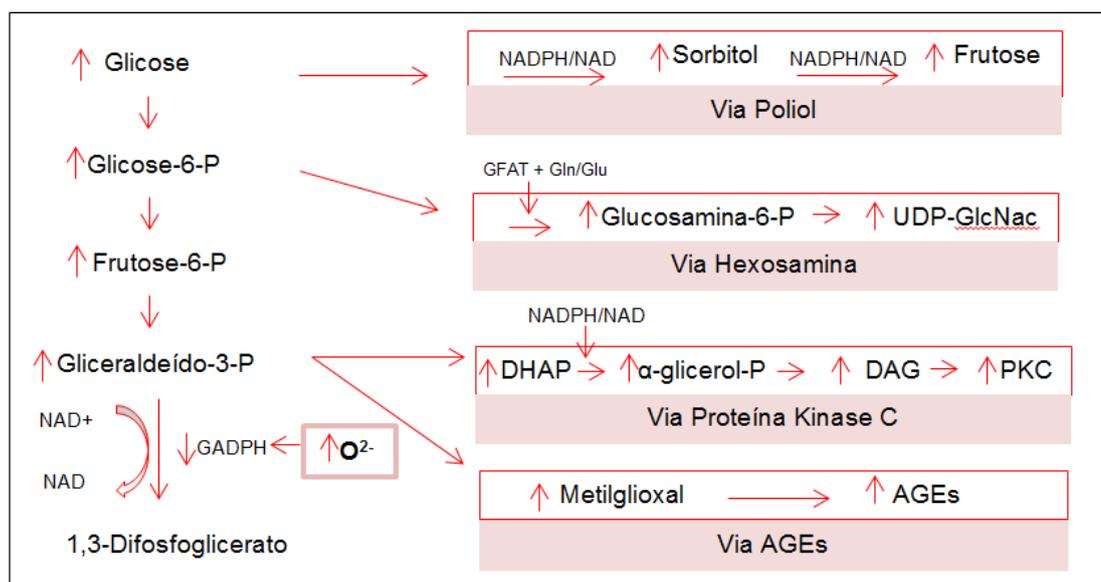
Tanto portadores de diabetes mellitus tipo 1 quanto de tipo 2 apresentam evidências de estresse oxidativo aumentado no plasma, com elevada formação de radicais livres e redução de seus mecanismos antioxidantes (COURDEROT-MASUYER *et al.*, 2000; GIACCO; BROWNLEE, 2010).

O processo de autooxidação da glicose é um dos meios pelo qual radicais livres são gerados. Na presença de metais de transição, como ferro e cobre, a glicose forma o radical aniônico enediol. Este é responsável pela redução do oxigênio molecular, resultando na formação dos ânions superóxidos e composto

carbonílico. Os ânions superóxidos podem originar peróxido de hidrogênio que, na presença de metais de transição, produzem o radical extremamente reativo hidroxil (OH^\cdot) (BONNEFONT-ROUSSELOT *et al.*, 2000).

O outro mecanismo responsável pela geração de espécies reativas de oxigênio é a produção de doadores de elétrons, principalmente - NADH/H^+ , provenientes da metabolização da glicose no ciclo do ácido tricarboxílico da cadeia transportadora de elétrons da mitocôndria. Esse fato resulta em transferência de elétrons ao oxigênio, produzindo radicais superóxidos e outras espécies reativas de oxigênio. O ânion superóxido inibe parcialmente a enzima glicolítica gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GADPH) e compromete a metabolização fisiológica do carboidrato. Tem sido sugerido que os radicais livres oriundos desse processo são os responsáveis pelo direcionamento da glicose e dos intermediários glicolíticos a outras vias de metabolização (BROWNLEE, 2001) (Figura 1).

Figura 1: Potencial mecanismo de geração exacerbada de superóxido mitocondrial devido à hiperglicemia e ativação de vias alternativas deletérias de metabolização.



NAD⁺: nicotinamida dinucleotídeo, GAPDH: gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase; GFAT: glutamina frutose-6-fosfato aminotransferase, Gln: glutamina, Glu: glutamato, DHAP: dihidroxiacetona fosfato, DAG: diacilglicerol, PKC: proteína Kinase C, UDP-GlcNac: uridina difosfato N-acetilglucosamina.

Fonte: Adaptado de Ceriello, Testa (2009).

Os danos celulares proporcionados por essas moléculas reativas tem sua gênese em distintos mecanismos (BROWNLEE, 2005). A elevação da gliceraldeído-3-fosfato leva ao aumento da formação de diacilglicerol, a partir da dihidroxiacetona

fosfato, ativando a via da proteína Kinase C (PKC), culminando em ações que variam de oclusão vascular a expressão de genes inflamatórios. A gliceraldeído-3-fosfato também ocasiona a elevação do metilglioxal. Este representa o principal precursor intracelular da formação dos produtos finais de glicação avançada (AGEs). Os AGEs são responsáveis pela geração de mais radicais livres por meio da lesão de estruturas lipoprotéicas e têm suas ações potencializada pela elevação concomitante dos seus receptores e ligantes.

O acúmulo de frutose-6-fosfato ocasiona aumento da formação de uridina difosfato (UDP)-N-acetilglucosamina, superativando a via das hexosaminas, e potencializando a transcrição de genes de citocinas inflamatórias. Finalmente, o excesso de glicose é reduzido a sorbitol, na via dos polióis, com redução dos níveis de NADPH e glutatona reduzida, contribuindo com a queda das vias antioxidantes (BROWNLEE, 2001).

O estado inflamatório resultante de todo esse processo ocasiona prejuízo periférico à ação da insulina, gerando mais hiperglicemia e formação de espécies reativas de oxigênio, em um processo que se autoperpetua (ESPOSITO *et al.*, 2002). Ocorrem danos às proteínas celulares, às membranas lipídicas e aos ácidos nucléicos, podendo ocasionar morte celular, alterando o funcionamento fisiológico das estruturas orgânicas. Os radicais livres representam o denominador comum à gênese e à progressão das complicações diabéticas. (BROWNLEE, 2001).

Diversos estudos tem enfatizado o aumento de ROS no diabetes. Ceriello *et al.*(2011) demonstraram elevação dos marcadores plasmáticos de estresse oxidativo nitrotirosina e 8-epi prostaglandina 2 α em diabéticos tipo 2 após a alimentação em comparação com controles não diabéticos. Desfaits, Serri e Renier (1998) evidenciaram elevação de peróxidos lipídicos em diabéticos tipo 2. Outros trabalhos mostram elevação de O²⁻ em monócitos e neutrófilos de diabéticos tipo 2 (BONNEFONT-ROUSSELOT *et al.*, 2000).

Os radicais livres são bastante reativos e apresentam meia vida curta, dificultando sua quantificação. Dessa forma, marcadores indiretos da atuação desses radicais nas estruturas orgânicas como os produtos da peroxidação lipídica são utilizados nessa mensuração. O malondialdeído (MDA) representa um dos principais marcadores desse processo e pode ser quantificado no plasma por meio de reação com o ácido tiobarbitúrico, constituindo as substâncias reativas de ácido tiobarbitúrico, TBARS (BONNEFONT-ROUSSELOT *et al.*, 2000; MARITIM;

SANDERS; WATKINS, 2003). Estudos tem evidenciado aumento do TBARS tanto em diabéticos tipo 1, quanto tipo 2 em comparação a normoglicêmicos (BONNEFONT-ROUSSELOT *et al.*, 2000), bem como sua relação como marcador de risco cardiovascular (WALTER *et al.*, 2004). Outros estudos demonstram melhora desse marcador com uso de antioxidantes no diabetes (OZANSOY *et al.*, 2001; RAUSCHER; SANDERS; WATKINS, 2001).

De forma análoga, pode-se estimar o *status* antioxidante total (TAOS) por meio de reações que identifiquem a redução de produtos oxidantes, como Cu^{2+} em Cu^+ , ao reagir com o plasma. Os compostos antioxidantes podem ser enzimáticos, como a superóxido dismutase e glutathione peroxidase e não enzimáticos, como as vitaminas E e C (BONNEFONT-ROUSSELOT *et al.*, 2000).

1.5 Diabetes e Aterosclerose

O dano ao endotélio é preditor de doença cardiovascular (LERMAN; ZEIHNER, 2005). O estado diabético é considerado um fator de risco independente para aterosclerose, estando entre os principais agentes nocivos que conduzem à disfunção na célula endotelial. Outros fatores frequentemente associados à doença, tais como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e tabagismo, não explicam a elevada prevalência da doença macrovascular nesses indivíduos (HAFFNER *et al.*, 1998; WAJCHENBERG, 2002). Ocorrem alterações de vias de sinalização que levam à inativação da óxido nítrico sintetase endotelial, à ativação do endotélio por moléculas pró-inflamatórias, à disfunção mitocondrial e ao aumento do estresse oxidativo na vasculatura (TABIT *et al.*, 2010).

Dentre as principais alterações responsáveis pelo início da disfunção endotelial no diabetes, têm-se a ação dos radicais livres e dos AGES. Os superóxidos, formados de forma desproporcional no diabetes, interagem com NO e originam o potente oxidante peroxinitrito. Dentre outras ações, ocorre importante efeito deletério nas membranas celulares e oxidação das lipoproteínas de baixa densidade, resultando em disfunção endotelial. Os AGES também apresentam papel importante nesse contexto porque as proteínas do plasma e das membranas celulares sofrem glicação não enzimática, depositam-se na camada subendotelial e também favorecem a disfunção endotelial. Além disso, os AGES podem inativar diretamente o NO, prejudicando o processo da vasodilatação (WAJCHENBERG, 2002).

Independente do agente iniciador da lesão endotelial, desde o início da formação da placa gordurosa até as síndromes coronarianas, o processo inflamatório se faz presente (HANSSON *et al.*, 2002; LIBBY; RIDKER; MASERI, 2002; PACKARD; LIBBY, 2008). O diabetes potencializa esse processo na medida em que é uma doença associada a elevado estado inflamatório também (DEVARAJ; DASU; JIALAL, 2010).

Seguindo-se ao processo inicial da disfunção endotelial, há a ação das células mononucleares (monócitos e linfócitos T) que aderem ao endotélio e migram ao espaço subendotelial. Esse processo é direcionado pelas moléculas de adesão E-selectina e selectina-plaquetária (P-selectina), pelas moléculas de adesão celular, ICAM-1 e VCAM-1, pelas integrinas e pelas pelas quimocinas, como a MCP-1 e a interleucina 8 (IL-8) (HANSSON *et al.*, 2002; PACKARD; LIBBY, 2008). Estudos demonstram elevados níveis de moléculas de adesão solúveis em DM2, tais como ICAM, VCAM e E-selectina, tendo estas papel crucial no processo aterosclerótico (DEVARAJ; JIALAL, 2000; MATSUMOTO *et al.*, 2001).

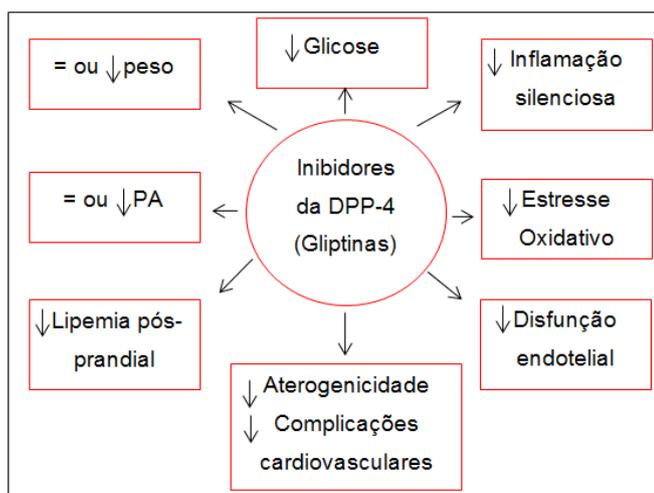
Os macrófagos, então, são diferenciados a partir de monócitos por meio de fator estimulador de colônia de macrófagos, tornando-se, posteriormente, células espumosas; a conhecida lesão gordurosa inicial. Células musculares lisas migram à íntima, proliferam e formam uma capa fibrosa; cerne de uma possível ruptura, resultando em evento trombótico e nas síndromes coronarianas (HANSSON *et al.*, 2002; PACKARD; LIBBY, 2008).

1.6 Gliclazida e Vildagliptina na inflamação, no estresse oxidativo e na aterosclerose

Alguns relatos na literatura associam redução de mediadores inflamatórios e de radicais livres com uso da sulfoniluréia gliclazida (DESFAITS; SERRI; RENIER, 1998; DRZEWOSKI; ZURAWSKA-KLIS, 2006; RENIER; DESFAITS; SERRI, 2000). Essas respostas estão vinculadas a possíveis ações antioxidantes específicas de sua molécula (anel nitrogenado azabicyclo-octilo) (CAMPBELL; LAVIELLE; NATHAN, 1991). São relatados redução da adesão e agregação plaquetária (JENNINGS *et al.*, 1992; KATAKAMI *et al.*, 2004) e efeito benéfico no sistema fibrinolítico (HAITAS *et al.*, 1984) de forma independente de sua ação hipoglicemiante (JENNINGS; BELCH, 2000), com possíveis ações antiateroscleróticas (DESFAITS; SERRI; RENIER, 1997; RENIER; DESFAITS; SERRI, 2000). No entanto, ainda não está documentada redução do risco de complicações macrovasculares em uso da gliclazida.

Nos últimos anos, estão sendo estudadas as ações extraglicêmicas dos iDPP-4, tais como redução da pressão arterial, melhora do perfil lipêmico pós-prandial, redução do estado inflamatório basal, do estresse oxidativo e melhora da disfunção endotelial (SCHEEN, 2013) (Figura 2). Novos estudos clínicos estão em andamento para avaliar esses efeitos na aterosclerose (RIZZO *et al.*, 2009).

Figura 2 – Efeitos dos iDPP-4 nos fatores de risco cardiovasculares nos pacientes diabéticos tipo 2. Essas ações são potencialmente antiaterogênicas e podem reduzir as complicações cardiovasculares.



Fonte: Adaptado de Scheen (2013)

Os efeitos favoráveis dos iDPP-4 no perfil lipídico; um importante fator de risco para a doença cardiovascular, estão evidenciados em alguns estudos com melhora dos triglicérides e quilomícrons pós-prandial (MATIKAINEN *et al.*, 2006), bem como da apoB-48, apoB, do VLDL colesterol e dos ácidos graxos livres (TREMBLAY *et al.*, 2011). Também têm sido demonstrados efeitos satisfatórios dos iDPP-4 na melhora do fluxo vascular (MONNIER *et al.*, 2006) e na aterosclerose (BARBIERI *et al.*, 2013; SHAH *et al.*, 2011; TA *et al.*, 2011). Outros trabalhos acrescentam efeitos antiinflamatórios (DEROSA *et al.*, 2010; HATTORI, 2011; MAKDISSI *et al.*, 2012; RIZZO, M. R. *et al.*, 2012; SATOH-ASAHARA *et al.*, 2013) e na melhora do estado oxidativo (BARBIERI *et al.*, 2013; RIZZO, MARIA ROSARIA *et al.*, 2012) com essa classe medicamentosa.

Meta-análises de *trials* clínicos de curta duração, que não foram desenhados para avaliar efeitos dos iDPP-4 em eventos cardiovasculares, tem evidenciado redução de cerca 30% nestes eventos. São necessários grandes *trials*, alguns já em condução, que objetivem avaliar desfechos cardiovasculares com o uso dessa

classe medicamentosa (MONAMI *et al.*, 2013; MONAMI *et al.*, 2011). Espera-se com este estudo demonstrar os efeitos da vildagliptina e da gliclazida no controle glicêmico, na resistência insulínica, nos marcadores de inflamação e do estresse oxidativo em portadores de diabetes mellitus tipo 2, inadequadamente controlados com metformina, bem como realizar a análise comparativa do impacto das mesmas sobre estes marcadores.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a resposta glicêmica, hormonal, na resistência insulínica, inflamatória e oxidativa em pacientes diabéticos com controle glicêmico insatisfatório com metformina antes e após associação de Vildagliptina ou Gliclazida.

2.1 Específicos

Avaliar as concentrações séricas dos seguintes parâmetros, antes e após a terapêutica do estudo:

1. Perfil glicêmico – glicemia de jejum, pós-prandial e hemoglobina glicada
2. Perfil hormonal – insulina, glucagon e GLP1
3. Resistência insulínica – HOMA-IR
4. Marcadores de inflamação – PAI-1, TNF α , IL-6
5. Marcadores solúveis de adesão celular – sICAM, sVCAM e Se-Selectina
6. Marcadores de estresse oxidativo – TBARS e TAOS

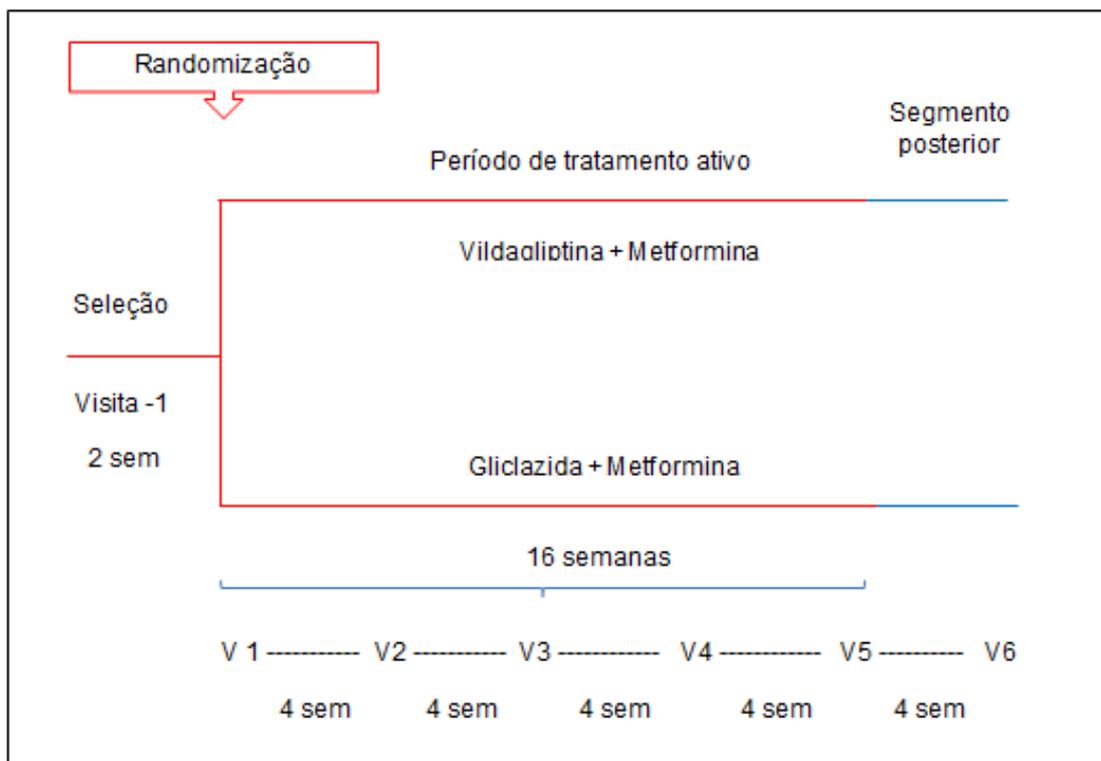
3. MÉTODO

3.1 Desenho do Estudo

O projeto de pesquisa foi previamente submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos (COMEPE) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará e foi aprovado em 31/03/2013, protocolo N. 44/05 (Anexo 1). O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local e todos os candidatos elegíveis assinaram o consentimento informado antes de iniciar a participação na pesquisa (Apêndice 1).

O estudo apresenta duração de 22 semanas, é prospectivo e randomizado. Foi desenvolvido no Centro de Pesquisas em Diabetes e Doenças Endócrino-metabólicas/Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Ceará, Brasil (Figura 3). A randomização foi realizada por meio do instrumento *Random Integer Generator*, visualizado no site <https://www.random.org>.

Figura 3 – Detalhamento da estrutura do estudo



O estudo foi constituído por período de triagem de 2 semanas; seguido por 16 semanas de tratamento ativo com uso de metformina (Glifage XR[®] 1,5 a 2g ao dia) associada a vildagliptina (Galvus[®] 50mg 2 vezes ao dia) ou a gliclazida

(Diamicron MR[®] 60 a 120mg 1 vez ao dia), e um período final de 4 semanas de acompanhamento.

Critérios de Inclusão:

- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).
- Diagnóstico confirmado de DM2.
- DM2 diagnosticado > 4 meses.
- HbA1c >7.5% na Visita 1.
- Pacientes usando metformina >3 meses em doses estáveis (≥ 1 g/dia).
- Idade ≥ 18 e ≤ 75 anos na visita 1.
- Índice de massa corpórea (IMC) $\geq 18,5$ e $\leq 39,9$ kg/m² na Visita 1.
- Mulheres com potencial de engravidar: uso de métodos contraceptivos durante o estudo.
- Concordância em realizar todas etapas do estudo.
- Habilidade em executar todas as tarefas do estudo.

Critérios de Exclusão:

- Mulheres gestantes ou lactantes.
- Uso de alguma das seguintes medicações na Visita 1:
 - qualquer antidiabético nos 3 meses antes da visita 1 que não a metformina,
 - uso crônico (>7 dias consecutivos), de corticóide oral, parenteral ou intra-articular nas 8 semanas antecedentes à visita 1.
- Histórico ou evidência de:
 - condições metabólicas agudas nos últimos 6 meses, tais como cetoacidose, acidose láctica ou coma hiperosmolar diabético,

- pacientes com insuficiência cardíaca necessitando tratamento,
 - infarto do miocárdio (IM) nos últimos 6 meses,
 - cirurgia de revascularização cardíaca ou angioplastia percutânea nos últimos 6 meses,
 - AVC ou ataque isquêmico transitório nos últimos 6 meses,
 - angina instável nos últimos 3 meses,
- Uso de substâncias ilícitas, abuso de álcool (definido como consumo superior a 24 álcool doses por semana) e histórico de alcoolismo nos últimos 2 anos.
 - Diabetes tipo 1, diabetes monogênico, diabetes resultante de pancreatite ou formas secundárias de diabetes (síndrome de *cushing* ou acromegalia).
 - Doenças malignas que não carcinoma de células basocelular, tratadas ou não tratadas nos últimos 5 anos, independente da evidência ou não de metástases.
 - Hepatopatia definida como:
 - doença hepática aguda ou crônica, evidência de hepatite, cirrose ou hipertensão portal,
 - histórico de anormalidades em exames de imagem que sugiram doença hepática (exceto esteatose hepática), como hipertensão portal e cirrose.
 - Pacientes com hiperlipidemia, necessitando de uso de terapia medicamentosa ao *screening*.
 - Quaisquer dos achados laboratoriais anormais na Visita 1:
 - hormônio tireotrófico fora da taxa de normalidade,
 - Disfunção renal definida como clearance calculado da creatinina $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$,

- Alanine aminotransferasea (ALT) e/ou aspartate aminotransferasa(AST) > 2,5 x limite superior de anormalidade (ULN) na Visita 1, confirmado por uma nova medida em 3 dias úteis,
- sorologia positiva para infecção de hepatite B,
- sorologia positiva para infecção de hepatite C,
- anormalidades laboratoriais clinicamente significantes os quais na opinião do investigador são considerados inapropriados para a participação do paciente no projeto.
- Quaisquer das alterações no eletrocardiograma (ECG) na Visita 1:
 - bloqueio AV do 2 ou 3 grau sem marcapasso,
 - síndrome do QT longo (QT >500ms).
- Histórico de hipersensibilidade às drogas do estudo.
- Inabilidade em executar as tarefas do estudo.

3.2 Amostragem

3.2.1 Tamanho da amostra

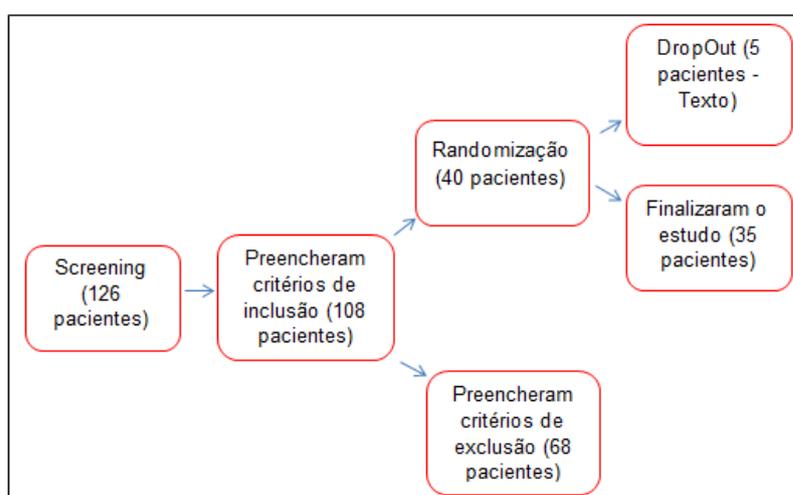
Um total de 35 pacientes foram convidados a participar desse estudo composto de 2 braços paralelos. A hipótese é de que ocorra redução do TNF alfa no grupo tratado com a vildagliptina, com probabilidade de no mínimo 80 por cento que o estudo detectará um nível de significância de 0.05, com diferença entre os tratamentos de 0,4pg/ml e desvio padrão da resposta variável de 0.4pg/ml (DEROSA *et al.*, 2010; FERREIRA *et al.*, 2010; MATSUBARA *et al.*, 2012; TAKASAWA *et al.*, 2010). Os pacientes foram selecionados a partir do banco de dados do Centro de Pesquisa em Diabetes e Doenças Endócrino-metabólicas da UFC.

3.2.2 Processo de amostragem

Foi realizado *screenig* em 126 pacientes. Destes, 108 preencheram os critérios de inclusão, sendo excluídos, posteriormente, 68 por critérios laboratoriais. Ao final desse período, foram randomizados 40 pacientes para o estudo. Um total de 5 pacientes foram descontinuados do estudo; 2 destes no grupo da gliclazida e 3 do grupo da vildagliptina. No grupo da gliclazida houve um paciente que desistiu do

estudo alegando incapacidade de seguir o protocolo de visitas e orientações médicas e outro foi afastado por descontrole glicêmico importante, necessitando de insulinoterapia. No grupo da vildagliptina, houve uma descontinuidade por incapacidade de comparecer às visitas da pesquisa, outra por descontrole glicêmico que necessitou de associação de outras drogas e a última por desenvolvimento de processo inflamatório na coluna lombar, com indicação de intervenção cirúrgica (Figura 4).

Figura 4 – Fluxograma de construção da amostra



3.3 Protocolo de tratamento

À entrevista inicial, a estatura, o peso corporal e os sinais vitais foram aferidos e registrados e o exame físico foi realizado e documentado também. Amostras de sangue em jejum foram coletadas e enviadas para análise para assegurar os critérios de inclusão e exclusão. Na visita 1 (duas semanas após o screening), os pacientes selecionados foram aleatoriamente designados para uso da vildagliptina ou da gliclazida. Os participantes designados para o grupo vildagliptina foram orientados a tomar uma cápsula (50mg) antes da refeição da manhã e do jantar. Os participantes designados para o grupo da gliclazida foram orientados a tomar a dose de gliclazida antes da refeição matinal. A titulação da gliclazida variou de 60 a 120 mg/dia. Essa decisão foi baseada na monitorização glicêmica que os pacientes realizaram, em jejum e pós-refeições, diariamente na semana anterior à visita agendada durante o período do estudo.

A adesão ao tratamento foi avaliada por meio contagem das pílulas a cada visita de retorno. O sangue dos participantes foi coletado na visita 1, antes do início

do tratamento com as medicações gliclazida ou vildagliptina, segunda semana do protocolo do estudo, e na visita 4, décima sexta semana após início do tratamento, para a avaliação do Hemograma completo, glicemia de jejum e pós-prandial, HbA1c, função renal (uréia, creatinina séricas e clearance de creatinina), enzimas hepáticas (ALT e AST), insulina, HOMA-IR, glucagon, GLP-1, marcadores de adesão celular (SICAM, VICAM e SE-Selectina), marcadores de inflamação (PAI-1, TNF- α , IL-6) e marcadores de estresse oxidativo (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico – TBARS e estado antioxidante total - TAOS). Na visita 1 foram coletados também função tireoidiana, sorologias para hepatite B e C, teste de gravidez, e perfil lipídico (Apêndice 2). A glicemia pós-prandial foi realizada após 2h da administração de um teste refeição padrão (Apêndice 3).

3.4 Procedimentos laboratoriais

3.4.1 Processamento e armazenamento inicial das amostras

Todas as amostras de sangue, devidamente identificadas, foram coletadas após jejum de 12 horas, seguindo-se à centrifugação 3000 rpm por 10 minutos para a separação do soro do plasma. As amostras para aferição do hemograma completo, glicemia de jejum, pós-prandial, HbA1c, função renal e tireoidiana, enzimas hepáticas, sorologias para hepatite B e C, teste de gravidez e perfil lipídico foram acondicionadas e enviadas à realização das análises. O processamento foi realizado no mesmo dia da coleta na unidade central do Laboratório Pasteur-DASA, sediado na cidade de Fortaleza, utilizando os mesmos equipamentos com as referidas calibrações para este fim.

As amostras para dosagens dos hormônios insulina, glucagon, GLP-1, das moléculas solúveis de adesão, dos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo foram centrifugadas centrifugação 3000 rpm por 10 minutos para a separação do soro do plasma e acondicionadas à -80 °C e, posteriormente, enviadas para leitura no laboratório IgAc (Instituto Gênese de Análises Clínicas), sediado na cidade de São Paulo.

3.4.2 Métodos laboratoriais

3.4.2.1 Quantificação do hemograma completo, glicemia de jejum e pós-prandial, HbA1c, função renal e tireoidiana, enzimas hepáticas, sorologias para hepatite B e C, teste de gravidez, e perfil lipídico

- Hemograma completo: dosada pelo método citometria de fluxo no equipamento XE-SYSMEX do fabricante ROCHE®.
- Glicemia de jejum e pós-prandial: dosada pelo método hexoquinase no equipamento ADVIA 1800 do fabricante Siemens®.
- Hemoglobina glicada: dosada pelo método High-performance liquid chromatography (HPLC) no equipamento VARIANT II do fabricante BIO RAD®.
- Uréia: dosada pelo método colorimétrico (Urease/UV) no equipamento ADVIA 1800 do fabricante Siemens®.
- Creatinina: método colorimétrico (Jaffé com ferricianeto) no equipamento ADVIA 1800 do fabricante LAB TEST®.
- Clearance de creatinina: método colorimétrico (Jaffé com ferricianeto) no equipamento ADVIA 1800 do fabricante LAB TEST®.
- Hormônio tireoestimulante (TSH): método imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência no equipamento Modular Analytics E170 do fabricante Roche®.
- Alanina aminotransferase (ALT) - método: colorimétrico (UV without P5P) no equipamento ADVIA 1800 do fabricante Siemens®.
- Aspartate aminotransferase (AST): método colorimétrico (UV without P5P) no equipamento ADVIA 1800 do fabricante Siemens®.
- anti -HBS: método eletroquimioluminescência no equipamento Modular E170 do fabricante ROCHE®.
- HBSAg: método eletroquimioluminescência no equipamento Modular E170 do fabricante ROCHE®.
- Anti-HCV: método eletroquimioluminescência no equipamento Modular E170 do fabricante ROCHE®.
- B-HCG qualitativo: método eletroquimioluminescência no equipamento Modular E170 do fabricante ROCHE®.
- Colesterol total: método colorimétrico (Esterase/oxidase/peroxidase) no equipamento ADVIA 1800 do Siemens®.
- Triglicerídeos: método colorimétrico (Enzimatic end point) no equipamento ADVIA 1800 do fabricante Siemens®.

- Colesterol HDL: método colorimétrico (Direct measure) no equipamento ADVIA 1800 do fabricante ROCHE®.
- Colesterol LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD, 1972).

3.4.2.2 Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA)

O HOMA estuda o estado funcional da célula β ($\% \beta$), a sensibilidade à insulina ($\% S$) e a resistência à insulina (IR). Este índice foi descrito em 1985 por Matthews *et al.* (1985) que desenvolveram um modelo matemático que prediz a sensibilidade à insulina pela simples medida da glicemia e insulinemia em jejum. Eles se basearam em dados da literatura para construir curvas relacionando glicemia com a resposta insulínica em indivíduos saudáveis e com variados graus de comprometimento da função da célula beta, predizendo um insulinemia e glicemia para uma dada sensibilidade e capacidade de secreção de insulina, sendo calculado através da fórmula:

$$\text{HOMA-IR} = \text{glicemia de jejum (mmol=mg/dl} \div 18) \times \text{insulinemia de jejum} (\mu\text{U/ml}) / 22,5$$

3.4.2.3 Quantificação da Insulina, glucagon, GLP-1, GIP, TNF- α e IL-6

Foi utilizado o Kit HMHMAG-34K-09, lote 2058919, com data de expedição em 30/06/2013, método Luminex, fornecedor Millipore®. A Tecnologia Luminex™ xMAP envolve um processo exclusivo que cora microesferas de látex com dois fluoróforos. Utilizando proporções precisas de dois fluoróforos, podem ser criados 100 conjuntos diferentes de microesferas; cada uma delas com uma assinatura baseada em “código de cores” e que podem ser identificadas pelo instrumento Luminex. Os kits Milliplex foram desenvolvidos com estas microesferas e se fundamentam no imunoensaio. Anticorpos de captura específicos para cada analito estão imobilizados às microesferas através de ligações covalentes não reversíveis. Após o analito (amostra) ligar-se aos anticorpos de captura localizados na superfície das microesferas, a detecção final é feita através de um terceiro marcador fluorescente, ficoeritrina (PE), ligada ao anticorpo de detecção. O resultado final é um ensaio “sanduíche” realizado através de microesferas. O equipamento Luminex 200 movimenta estas esferas em fila única através de feixes de dois lasers diferentes em um citômetro de fluxo. O primeiro feixe de laser detecta (classifica) a microesfera (o código de cor para o ensaio) e o segundo laser quantifica o sinal de

reporte em cada microesfera. Os resultados são expressos na unidade pg/ml e a leitura foi realizada no Equipamento Luminex 200, com software xPonent/Analist versão 4.2.

A insulina foi convertida da unidade pg/ml para a unidade μ U/ml utilizando-se o fator de conversão 1 μ U/ml correspondendo a 35pg/ml, conforme recomendação do fornecedor Millipore.

3.4.2.4 Quantificação do sICAM-1, sVCAM-1, sE-Selectina e PAI-1 total

Foi utilizado o Kit HCVD1-67AK-04, lote 2058918, com data de expedição em 31/03/2013, método Luminex, fornecedor Millipore[®]. Os resultados são expressos na unidade ng/ml e a leitura foi realizada no Equipamento Luminex 200, com software xPonent/Analist versão 4.2.

3.4.2.5 Quantificação de radicais livres

Foi utilizado o Kit QuantiChronTM TBARS Assay Kit (DTBA-100) Cat. DTBA003, lote BCO328, com data de expedição em 31/03/2013, fornecedor BIOASSAY. Trata-se de um método quantitativo colorimétrico de determinação das substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico. Estas representam produtos de baixo peso molecular oriundos da peroxidação lipídica, sendo principalmente o malondialdeído (MDA). Aumento dos níveis de TBARS estão presentes no diabetes e representam um marcador da presença de radicais livres.

O ensaio é baseado na reação de TBARS (MDA) com o ácido tiobarbitúrico (TBA), formando um composto cor de rosa com intensidade de 535nm, diretamente proporcional à concentração de TBARS na amostra. O alcance de detecção linear do ensaio colorimétrico é de 1 a 30 μ M MDA. O resultado é expresso em μ mol/MDA/ml de plasma. A leitura dos resultados foi realizada na leitora Stat Fax modelo 2100, marca Awareness Technology, com cálculos realizados no programa multiCalc.

3.4.2.6 Quantificação do Estado Antioxidante Total (TAOS)

Antioxidantes são moléculas capazes de retardar ou prevenir a oxidação de outras moléculas. Protegem as células de danos oriundos de espécies reativas de oxigênio derivadas de processos de oxidação. Podem ser moléculas pequenas, tais como glutathione e vitaminas ou macromoléculas, como a catalase e a glutathione peroxidase. Ensaio para quantificação do estado antioxidante total (TAOS)) encontram amplas aplicações em pesquisas clínicas, como no caso do DM.

Foi utilizado o Kit QuantiChron™ Antioxidant Assay Kit (DTAC-100) Cat #DTAC002, lote BC0319, expedido em 31/01/13, fornecedor BIOASSAY. Trata-se de um teste Elisa de determinação do estado antioxidante total. Afere-se a capacidade antioxidante por meio da quantidade de Cu^{2+} que é reduzido para Cu^+ . O Cu^+ resultante forma um complexo colorido com um corante reagente. A intensidade da cor a 570 nm é proporcional ao estado antioxidante total na amostra. A densidade óptica de 570nm é aferida em um leitor de placa. Foram utilizados 20 ml de amostra de plasma e adicionado um reagente único, com período de incubação posterior de 10 minutos. A unidade de quantificação utilizada é $\mu\text{M Trolox Equivalent}$ s e o intervalo linear do Kit é de 1,5-1000 $\mu\text{M Trolox Equivalent}$ es. A leitura dos resultados foi realizada na leitora Stat Fax modelo 2100, marca Awareness Technology, com cálculos realizados no programa multiCalc.

3.4.3 Eletrocardiograma (ECG)

Foi realizado no eletrocardiógrafo de 3 canais, modelo DIXTAL, número de série 030304954. O paciente foi posicionado em decúbito dorsal durante 5 minutos para repouso local, com realização do traçado eletrocardiográfico posteriormente. A leitura do exame foi realizada por médico cardiologista.

4. Análise Estatística

Foi realizada análise descritiva inicial com apresentação de média e desvio-padrão para as variáveis numéricas e frequência e percentual para as variáveis categóricas.

Para a análise bivariada de verificação de homogeneidade entre grupo teste e grupo controle foi utilizado o teste t-student pareado para variáveis contínuas e o teste do χ -quadrado para variáveis categóricas.

Para comparação entre as variáveis determinantes e o desfecho no decorrer do tempo foi utilizado o teste paramétrico regressivo ANCOVA multivariado aplicado em um modelo linear geral. Para utilização desse teste, confirmaram-se alguns pressupostos, sendo estes a normalidade da distribuição das variáveis individualmente e a homogeneidade da distribuição das variâncias através do teste de Kolmogorov-Smirnof e do teste de Levene, respectivamente. Esta técnica não suporta medidas extremas dentro das variáveis (*outliers*) e, diante da detecção dos mesmos, esses valores foram excluídos do modelo que analisou aquela determinada variável, a fim de evitar comprometimento das medidas de tendência central. No

modelo, foram testadas as variáveis em grupos de três, sendo a variável considerada determinante a medicação que estava sendo utilizada, e as demais, a variável tempo e a variável desfecho.

O valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo. A análise foi realizada por um operador único que desconhecia o tratamento de cada grupo. A análise estatística foi realizada com o software SPSS, SPSS inc versão 17.

4. RESULTADOS

4.1 Análise ao início do estudo

4.1.2 Dados epidemiológicos

O estudo finalizou acompanhamento com 18 pacientes no grupo da gliclazida e 17 pacientes no grupo da vildagliptina. Dos 35 pacientes, 18 foram do sexo masculino (51%), estando seis do grupo da vildagliptina e 17 do sexo feminino (49%), estando onze no grupo da vildagliptina. Não houve diferenças entre os grupos em relação à distribuição por sexo ($p=0,063$).

A idade média de todos os participantes do estudo, em anos, foi de $56,9 \pm 10$. No grupo da gliclazida a idade média foi de 55 ± 11 anos e no grupo da vildagliptina foi de 59 ± 8 anos. Não se demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,362$).

Em relação ao peso corporal, o peso médio dos participantes, em Kg, foi de $77,0 \pm 12,8$ e em relação ao IMC, em Kg/m^2 , foi de $29,5 \pm 4,1$. O peso médio e o IMC foi de $82,0 \pm 14,6$ e de $30,1 \pm 4,4$, respectivamente, no grupo da gliclazida e de $71,7 \pm 8,2$ e de $28,1 \pm 3,5$, respectivamente, no grupo da vildagliptina. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos tanto em relação ao peso inicial ($p=0,016$), quanto em relação ao IMC inicial ($p=0,036$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição epidemiológica dos pacientes do estudo em todos pacientes e em cada grupo de tratamento, Fortaleza, Ceará, 2015

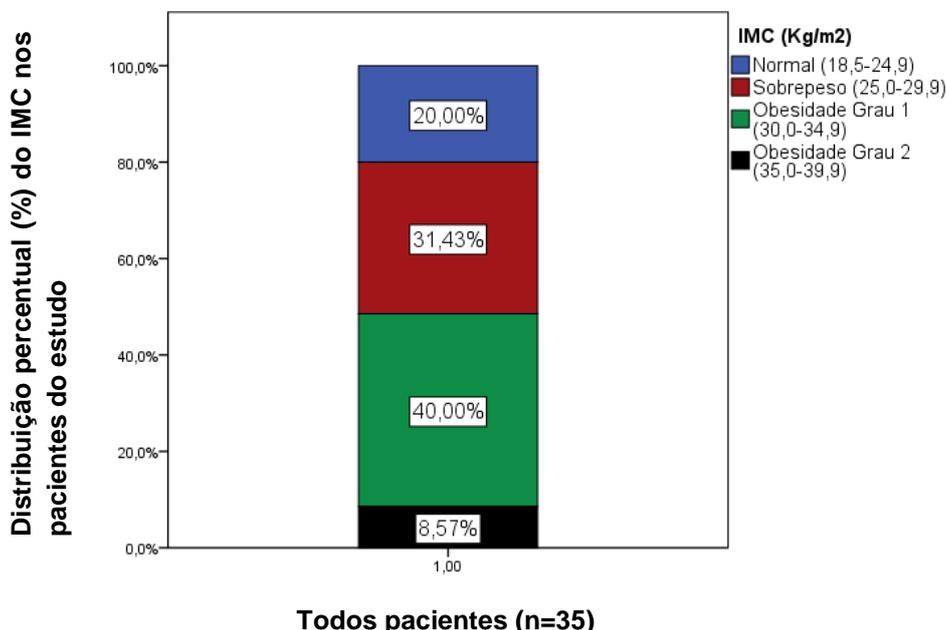
	Todos Pacientes	Gliclazida (n=18)	Vildagliptina (n=17)	Valor de p
Gênero M:F (%M)	18:17 (51,4%)	12:6 (66,7)	6:11 (35,3%)	0,063*
Idade (anos)	$56,9 \pm 10,0$	55 ± 11	59 ± 8	0,362**
Peso (Kg)	$77,0 \pm 12,8$	$82,0 \pm 14,6$	$71,7 \pm 8,23$	0,016**
IMC (kg/m^2)	$29,5 \pm 4,1$	$30,9 \pm 4,4$	$28,1 \pm 3,5$	0,036**

*: χ -quadrado

** : Teste t- Student

O IMC foi calculado a partir da fórmula peso atual (Kg)/ estatura (m^2) e foi classificado em categorias de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000). Vinte por cento dos participantes apresentaram peso no intervalo considerado adequado (IMC de 18,5–24,9), 31,4% estavam na faixa de sobrepeso (25–29,9) e 48,5% na de obesidade (>30). Destes, três pacientes apresentaram obesidade grau 2 (35-39,9 - grupo gliclazida) (Figura 5).

Figura 5 – Distribuição em percentual (%) do IMC, segundo a OMS, na população total do estudo



4.1.3 Perfil Glicêmico

Ao início do estudo, não se demonstrou diferença estatística nos valores glicêmicos de jejum ($179,9 \pm 57,9$ e $169,6 \pm 32,1$ mg/dl, gliclazida e vildagliptina respectivamente, $p=0,524$) e pós-prandiais ($242,8 \pm 71,1$ e $238,6 \pm 70,5$ mg/dl, gliclazida e vildagliptina respectivamente, $p=0,861$). Em relação à hemoglobina glicada, também não foi demonstrada diferença estatística nos valores basais entre os grupos ($9,2 \pm 1,2\%$ e $8,7 \pm 0,9\%$, gliclazida e vildagliptina respectivamente, $p=0,143$) (Tabela 2).

4.1.4 Marcadores Hormonais e HOMA-IR

Ao início do estudo, não se demonstrou diferença estatística nos valores de insulina entre os grupos ($20,4 \pm 9,0$ e $20,9 \pm 13,3$ μU/ml, gliclazida e vildagliptina, respectivamente, $p=0,893$), nos valores do glucagon ($79,1 \pm 43,1$ e $66,6 \pm 36,7$ pg/ml, gliclazida e vildagliptina, respectivamente, $p=0,363$) e nos valores do GLP-1 ($38,3 \pm 25,3$ e $46,4 \pm 39,1$ pg/ml, gliclazida e vildagliptina, respectivamente, $p=0,469$). Também não foi demonstrada diferença estatística nos valores do HOMA entre os grupos ($9,5 \pm 5,8$ e $8,7 \pm 5,5$, gliclazida e vildagliptina, respectivamente, $p=0,669$) (Tabela 2).

4.1.5 Marcadores de adesão celular

Os valores basais dos marcadores de adesão celular não demonstraram diferenças estatísticas entre os grupos. São estes: VCAM ($939,9 \pm 212,7$ e $1090 \pm 159,3$ ng/ml, gliclazida e vildagliptina, respectivamente, $p=0,140$), sICAM ($97,7 \pm 34,6$ e $93,6 \pm 31,9$ ng/ml, gliclazida e vildagliptina, respectivamente, $p=0,722$), sE-Selectina ($79,7 \pm 33,3$ e $62,6 \pm 29,6$ ng/ml, gliclazida e vildagliptina, respectivamente, $p=0,115$) (Tabela 2).

4.1.6 Inflamação

Ao início do estudo, não se demonstrou diferença estatística entre os grupos nos marcadores de inflamação PAI-1 ($61,6 \pm 25,3$ e $57,6 \pm 31,1$ ng/ml, gliclazida e vildagliptina, respectivamente, $p=0,678$), IL-6 ($2,8 \pm 1,2$ e $2,6 \pm 1,2$ pg/ml, gliclazida e vildagliptina, respectivamente, $p=0,730$) e TNF α ($3,9 \pm 0,7$ e $3,6 \pm 1,2$ pg/ml, gliclazida e vildagliptina, respectivamente, $p=0,934$) (Tabela 2).

4.1.7 Estresse oxidativo

Não foi demonstrada diferença estatística ao início do estudo nos valores do TBARS ($8,9 \pm 1,4$ e $9,1 \pm 1,6$ nmol/MDA/ml, gliclazida e vildagliptina, respectivamente, $p= 0,736$) e do TAOS ($251,9 \pm 34,5$ e $257,7 \pm 63,2$ μ M Trolox *Equivalents*, gliclazida e vildagliptina, respectivamente, $p=0,737$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Variáveis avaliadas ao início do estudo em cada braço de tratamento (Média \pm DP) e análise comparativa entre os grupos, Fortaleza, Ceará, 2015

	Gliclazida (18 pacientes)	Vilddagliptina (17 pacientes)	Valor de p*
Glicemia jj (mg/dl)	$179,9 \pm 57,9$	$169,6 \pm 32,1$	0,542
Glicemia pp(mg/dl)	$242,8 \pm 71,1$	$238,6 \pm 70,5$	0,861
HbA1c (%)	$9,2 \pm 1,2$	$8,7 \pm 0,9$	0,143
Insulina(μ U/ml)	$20,4 \pm 9,0$	$20,9 \pm 13,3$	0,893
Glucagon (pg/ml)	$79,1 \pm 43,1$	$66,6 \pm 36,7$	0,363
GLP-1(pg/ml)	$38,3 \pm 25,3$	$46,4 \pm 39,1$	0,469
HOMA-IR	$9,5 \pm 5,8$	$8,7 \pm 5,5$	0,669
sVCAM (ng/ml)	$939,9 \pm 212,7$	$1090 \pm 159,3$	0,140
sE-Selectina (ng/ml)	$79,7 \pm 33,3$	$62,6 \pm 29,6$	0,115
PAI-1 (ng/ml)	$61,6 \pm 25,3$	$57,6 \pm 31,1$	0,678
IL-6 (pg/ml)	$2,8 \pm 1,2$	$2,6 \pm 1,2$	0,730
TNF- α (pg/ml)	$3,9 \pm 0,7$	$3,6 \pm 1,2$	0,934

	Gliclazida (18 pacientes)	Vildagliptina (17 pacientes)	Valor de p*
TBARS (nmol/MDA/ml)	8,9 ± 1,4	9,1 ± 1,6	0,735
TAOS μ M Trolox <i>Equivalentes</i>	251,9 ± 34,5	257,7 ± 63,2	0,737

*: Teste t Student

4.2 Avaliação comparativa do efeito das drogas nos marcadores avaliados intragrupo e intergrupo

4.2.1 Peso e IMC

O peso e o IMC finais no grupo da gliclazida não apresentaram diferenças estatísticas em relação aos valores basais ($82,0 \pm 14,6$ para $83,4 \pm 14,8$, $p=0,068$ e $30,9 \pm 4,4$ para $31,5 \pm 4,5$; $p=0,091$, respectivamente). No grupo da vildagliptina, os valores do peso e do IMC não demonstraram significância também ($71,7 \pm 8,2$ para $71,1 \pm 8,3$, $p=0,181$ e $28,1 \pm 3,5$ para $27,8 \pm 3,4$, $p=0,091$, respectivamente). Não se observou diferença intergrupo nessas variáveis (peso, $p = 0,92$; IMC $p=0,89$) (Tabela 6). No entanto, pôde-se observar variação positiva nas médias do peso e IMC encontradas no grupo usuário de gliclazida (+ 1,4kg e + 0,6kg/m², respectivamente) e variação negativa no grupo usuário de vildagliptina (-0,6Kg e -0,3Kg/m², respectivamente).

4.2.2 Perfil Glicêmico

Houve melhora estatisticamente significativa ao final do estudo em relação aos valores iniciais da glicemia de jejum e pós-prandial no grupo da gliclazida ($179,9 \pm 57,9$ para $131,7 \pm 30,5$ mg/dl, $p<0,001$ e $242,8 \pm 71,7$ para $191,2 \pm 54,8$ mg/dl, $p<0,001$ respectivamente) e no grupo da vildagliptina ($169,6 \pm 32,0$ para $134,3 \pm 24,8$, $p<0,001$ e $238,5 \pm 70,5$ para $196,1 \pm 48,3$ mg/dl, $p=0,013$). Demonstrou-se diferença estatisticamente significativa ao final do estudo entre os grupos, favorecendo o uso da gliclazida, nas glicemias de jejum e pós prandial ($p<0,001$ e $p=0,008$, respectivamente).

No que concerne à HbA1c, houve melhora significativa nos dois grupos em relação aos valores basais. A glicada no grupo da gliclazida teve redução média de $9,3 \pm 1,2$ para $6,9 \pm 1,1\%$ ($p<0,001$) e no grupo da vildagliptina de $8,7 \pm 0,9$ para $6,9 \pm 0,8\%$ ($p<0,001$). Não foi demonstrada diferença significativa intergrupo ao final do estudo ($p=0,068$) (Tabela 3).

Tabela 3 – Avaliação comparativa das drogas utilizadas no estudo intragrupo e intergrupo nas variáveis peso, IMC e perfil glicêmico após 16 semanas de tratamento, Fortaleza, Ceará, 2015

	Gliclazida			Vildagliptina			Comparação intergrupo pós
	Pré	Pós	Valor de p*	Pré	Pós	Valor de p*	Valor de p ajustado**
Peso (Kg)	82,0 ± 14,6	83,4 ± 14,8	0,068	71,7 ± 8,2	71,1 ± 8,3	0,181	0,092
IMC (Kg/m ²)	30,9 ± 4,4	31,5 ± 4,5	0,091	28,1 ± 3,5	27,8 ± 3,4	0,196	0,089
Glicemia jj (mg/dl)	179,9 ± 57,9	131,7 ± 30,5	< 0,001***	169,6 ± 32,1	134,3 ± 24,8	< 0,001***	< 0,001***
Glicemia pp (mg/dl)	242,8 ± 71,7	191,2 ± 54,8	< 0,001***	238,6 ± 70,5	196,1 ± 48,4	< 0,001***	0,008***
HbA1c (%)	9,2 ± 1,2	6,9 ± 1,1	< 0,001***	8,7 ± 0,9	6,9 ± 0,8	< 0,001***	0,068

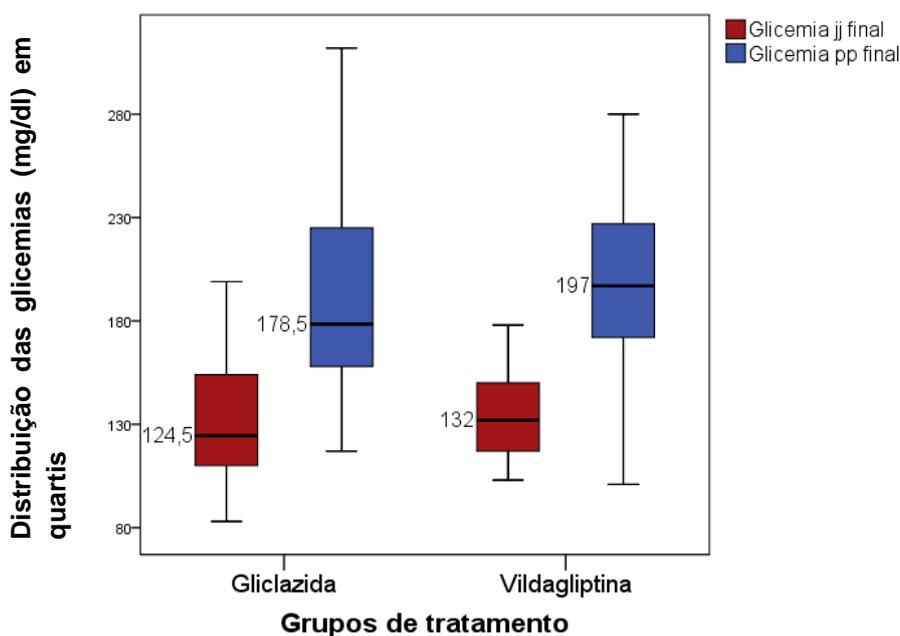
* : teste T emparelhado

** : controlado para os valores das variáveis do baseline (ANCOVA)

***: p<0.05

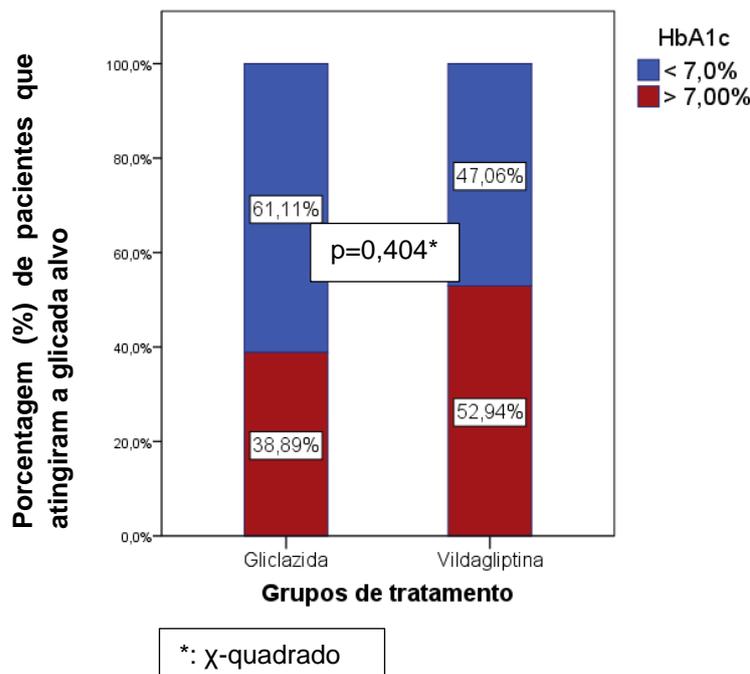
Ao se analisar a distribuição das glicemias por quartis, tanto em jejum quanto pós-prandial, observa-se que o grupo da gliclazida apresenta valores mais elevados em relação à mediana em comparação ao grupo da vildagliptina (Figura 6).

Figura 6 – Distribuição glicêmica de jejum e pós-prandial por quartis em cada grupo tratado após 16 semanas de tratamento



Em relação ao percentual de pacientes em cada grupo que alcançaram a meta de glicada menor que 7%, está foi atingida em 61,1% dos pacientes que fizeram uso da gliclazida e em 47,0% dos que utilizaram a vildagliptina. Não foi demonstrada diferença estatística significativa a essa comparação (Figura 7).

Figura 7 – Percentual de pacientes com glicada < 7%, de acordo com recomendação da ADA, em cada grupo tratado após 16 semanas de tratamento



4.2.3 Marcadores Hormonais e HOMA-IR

A insulina apresentou, ao final das 16 semanas, elevação não significativa em relação aos valores basais no grupo da gliclazida ($20,4 \pm 9,0$ para $23,4 \pm 11,1 \mu\text{U/ml}$, $p=0,160$) e redução significativa no grupo da vildagliptina ($20,9 \pm 13,3$ para $17,8 \pm 11,9 \mu\text{U/ml}$, $p=0,024$). Vildagliptina apresentou redução significativa nos valores de insulina na comparação intergrupo final ($p=0,020$).

O glucagon apresentou melhora nos dois grupos. Esta não foi significativa no grupo que usou gliclazida ($79,1 \pm 43,1$ para $77,7 \pm 44,0 \text{pg/ml}$, $p=0,775$), mas foi significativa no grupo da vildagliptina ($66,6 \pm 36,7$ para $46,4 \pm 31,7 \text{pg/ml}$, $p < 0,001$). A comparação final entre os grupos demonstrou melhora significativa no grupo da vildagliptina ($p=0,012$).

O GLP-1 apresentou aumento dos valores nos dois grupos. O grupo que usou gliclazida apresentou elevação não significativa ($38,3 \pm 25,3$ para $45,6 \pm 39,0 \text{pg/ml}$,

p= 0,201), e o grupo que usou vildagliptina apresentou elevação significativa ($46,4 \pm 39,1$ para $84,7 \pm 76,7$ pg/ml, p= 0,028). Ao final do estudo, não houve aumento significativo da vildagliptina quando comparada à gliclazida (p=0,120).

O HOMA-IR apresentou redução não significativa no grupo da gliclazida ($9,5 \pm 5,8$ para $8,0 \pm 5,0$, p = 0,112) e redução significativa no grupo da vildagliptina ($8,7 \pm 5,5$ para $6,1 \pm 5,1$, p = 0,003). A comparação final entre os grupos não foi significativa (p = 0,250) (Tabela 4).

Tabela 4 - Avaliação comparativa das drogas utilizadas no estudo intragrupo e intergrupo nas variáveis perfil hormonal e HOMA-IR após 16 semanas de tratamento, Fortaleza, Ceará, 2015

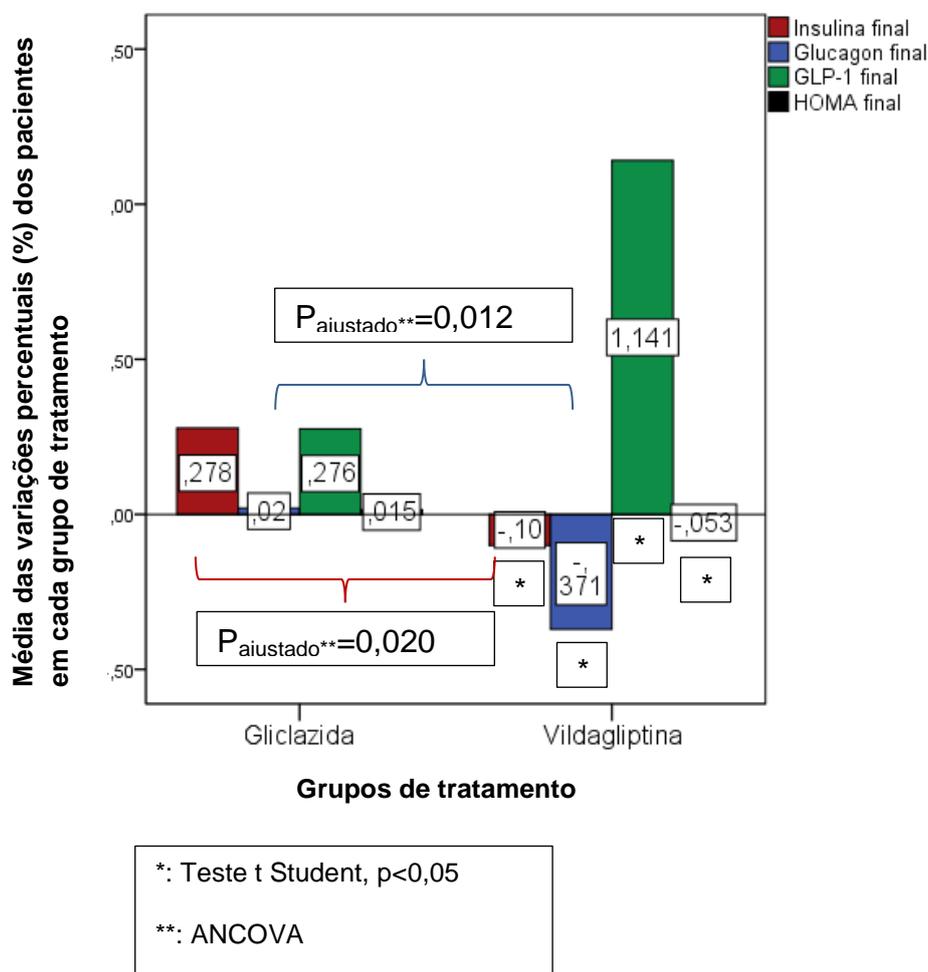
	Gliclazida			Vildagliptina			Comparação intergrupo pós
	Pré	Pós	Valor de p*	Pré	Pós	Valor de p*	Valor de p ajustado**
Insulina (pg/ml)	20,4 ± 9,0	23,4 ± 11,1	0,160	20,9 ± 13,3	17,8 ± 11,9	0,024***	0,020***
Glucagon (pg/ml)	79,1 ± 43,1	77,7 ± 44,0	0,775	66,6 ± 36,7	46,4 ± 31,7	< 0,001***	0,012***
GLP-1 (pg/ml)	38,3 ± 25,3	45,6 ± 39,0	0,201	46,4 ± 39,1	84,7 ± 76,7	0,028***	0,120
HOMA-IR	9,5 ± 5,8	8,0 ± 5,0	0,112	8,7 ± 5,5	6,1 ± 5,1	0,003***	0,250

* : teste T emparelhado

** : controlado para os valores das variáveis do baseline (ANCOVA)

***: p<0.05

Figura 8 – Média das variações percentuais (%) dos pacientes em cada grupo de tratamento no comportamento hormonal e do HOMA-IR após 16 semanas de tratamento



4.2.4 Marcadores de adesão celular

Em relação ao marcador de adesão celular sVCAM, houve melhora não significativa ao final do estudo em relação aos valores basais no grupo da gliclazida ($993,9 \pm 212,7$ para $922,9 \pm 237,8$ ng/ml, $p = 0,166$), bem como no grupo da vildagliptina ($1090 \pm 159,3$ para $1033 \pm 191,9$ ng/ml, $p = 0,148$). A comparação do sVCAM intergrupo não foi significativa ($p = 0,302$).

Quanto ao sICAM, no grupo da gliclazida não houve melhora dos valores iniciais ($97,7 \pm 34,6$ para $99,8 \pm 43,2$ ng/ml, $p = 0,636$). No grupo da vildagliptina, a melhora não foi significativa ($93,6 \pm 31,9$ para $89,04 \pm 35,3$ ng/ml, $p = 0,373$). A comparação do sICAM intergrupo não foi significativa ($p = 0,158$).

Em relação a sE-Selectina, não se demonstrou melhora significativa no grupo da gliclazida ($79,7 \pm 33,3$ para $71,4 \pm 32,3$ ng/ml, $p=0,193$), mas houve melhora significativa no grupo da vildagliptina ($62,6 \pm 29,6$ para $52,5 \pm 24,9$ ng/ml, $p=0,009$), porém sem significância ao final do estudo entre as drogas ($p=0,253$) (Tabela 5).

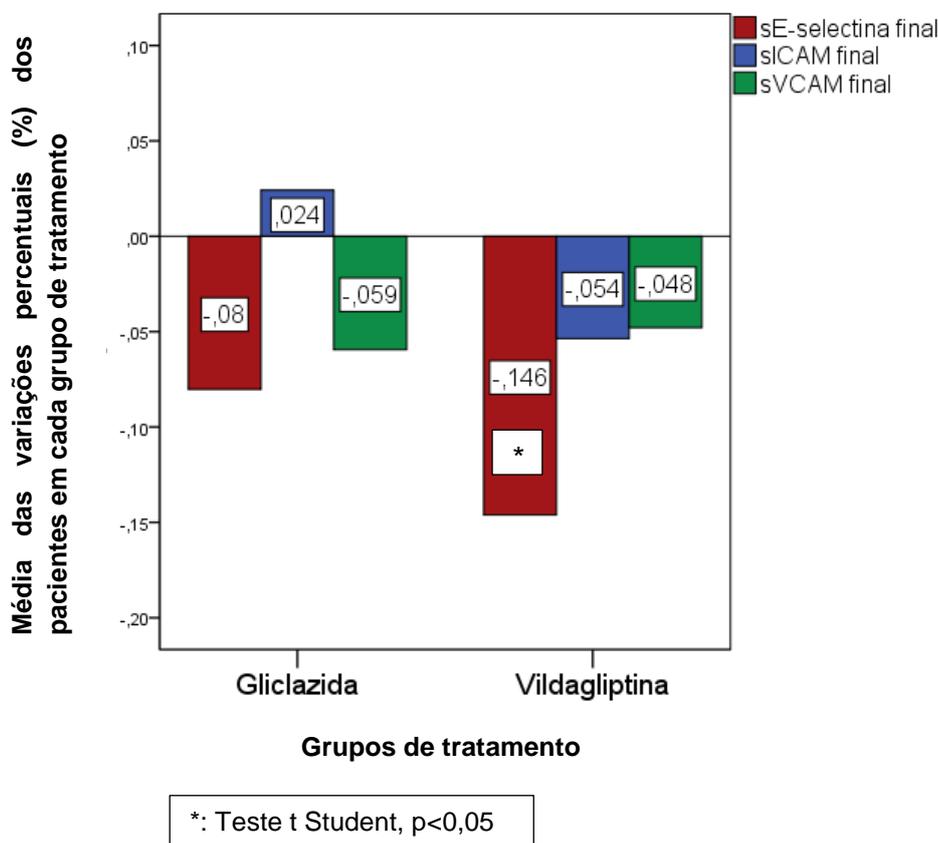
Tabela 5 – Avaliação comparativa das drogas utilizadas no estudo intragrupo e intergrupo nas variáveis moléculas de adesão após 16 semanas de tratamento, Fortaleza, Ceará, 2015

	Gliclazida			Vildagliptina			Comparação intergrupo pós
	Pré	Pós	Valor de p*	Pré	Pós	Valor de p*	Valor de p ajustado**
sVCAM (ng/ml)	$993,9 \pm 212,7$	$922,9 \pm 237,8$	0,166	$1090 \pm 159,3$	$1033 \pm 191,9$	0,148	0,302
sICAM (ng/ml)	$97,7 \pm 34,6$	$99,8 \pm 43,2$	0,636	$93,6 \pm 31,9$	$89,0 \pm 35,3$	0,373	0,158
sE-Selectina (ng/ml)	$79,7 \pm 33,3$	$71,4 \pm 32,3$	0,193	$62,6 \pm 29,6$	$52,5 \pm 24,9$	0,009	0,253

* : teste T emparelhado

** : controlado para os valores das variáveis do baseline (ANCOVA)

Figura 9 - Média das variações percentuais (%) dos pacientes em cada grupo de tratamento nos marcadores solúveis de adesão celular após 16 semanas de tratamento



4.2.5 Inflamação

A proteína inflamatória PAI-1 não apresentou redução nos valores médios no grupo da gliclazida ($61,6 \pm 25$ para $63,5 \pm 26,1$ ng/ml, $p=0,702$) e teve redução não significativa no grupo da vildagliptina ($57,6 \pm 31,1$ para $53,5 \pm 29,8$ ng/ml, $p=0,276$). Não houve diferença ao final do estudo entre as drogas ($p=0,157$).

O marcador TNF α apresentou melhora significativa em relação aos valores basais nos dois grupos ($3,9 \pm 0,7$ para $3,5 \pm 1,1$ pg/ml, $p=0,006$, grupo gliclazida e $3,6 \pm 1,2$ para $3,0 \pm 1,5$ pg/ml, $p<0,001$, grupo vildagliptina), sendo mais proeminente do grupo da vildagliptina. A comparação intergrupos demonstrou significância estatística no grupo da vildagliptina ($p=0,001$).

Em relação a interleucina IL-6, houve piora não significativa no grupo da gliclazida ($2,8 \pm 1,2$ para $2,83 \pm 1,1$ pg/ml, $p= 0,912$) e houve melhora não

significativa no grupo da vildagliptina ($2,6 \pm 1,2$ para $2,4 \pm 1,1$ pg/ml, $p=0,546$). Vildagliptina apresentou significância ao ser comparada à gliclazida ($p=0,005$) ao final das 16 semanas do estudo (Tabela 6).

4.2.6 Estresse oxidativo

Em relação aos marcadores de estresse oxidativo, o TBAR apresentou, em relação aos valores basais, redução não significativa no grupo da gliclazida ($8,9 \pm 1,4$ para $8,4 \pm 0,9$ nmol/MDA/ml, $p= 0,262$) e redução significativa no grupo da vildagliptina ($9,1 \pm 1,6$ para $8,0 \pm 0,7$ nmol/MDA/ml, $p=0,039$). À comparação intergrupo, vildagliptina demonstrou redução significativa no marcador ($P<0,001$) em relação à gliclazida.

No marcador TAOS houve melhora não significativa em relação aos valores basais no grupo da gliclazida ($251,9 \pm 34,5$ para $264,3 \pm 34,0$ μ M Trolox Equivalents, $p=0,179$) e da vildagliptina ($257,7 \pm 63,2$ para $266,5 \pm 49,4$ μ M Trolox Equivalents, $p = 0,385$). Gliclazida apresentou significância ao ser comparada à vildagliptina ($p=0,005$) ao final das 16 semanas do estudo ($p=0,001$) (Tabela 6).

Tabela 6 – Avaliação comparativa das drogas utilizadas no estudo intragrupo e intergrupo nas variáveis do perfil inflamatório e do estresse oxidativo após 16 semanas de tratamento, Fortaleza, Ceará, 2015

	Gliclazida			Vildagliptina			Comparação intergrupo pós
	Pré	Pós	Valor de p*	Pré	Pós	Valor de p*	Valor de p ajustado**
PAI-1 (ng/ml)	$61,6 \pm 25$	$63,5 \pm 26,1$	0,702	$57,6 \pm 31,1$	$53,5 \pm 29,8$	0,276	0,157
TNF α (pg/ml)	$3,9 \pm 0,7$	$3,5 \pm 1,1$	0,006***	$3,6 \pm 1,2$	$3,0 \pm 1,5$	<0,001***	0,001***
IL-6 (pg/ml)	$2,80 \pm 1,2^{\#}$	$2,83 \pm 1,1^{\#}$	0,912	$2,6 \pm 1,2$	$2,4 \pm 1,1$	0,546	0,005***
TBARS (nmol/MDA/ml)	$8,9 \pm 1,4$	$8,4 \pm 0,9$	0,262	$9,1 \pm 1,6$	$8,0 \pm 0,7$	0,039	<0,001***
TAOS (μ M Trolox Equivalents)	$251,9 \pm 34,5$	$264,3 \pm 34,0$	0,179	$257,7 \pm 63,2$	$266,5 \pm 49,4$	0,385	0,001***

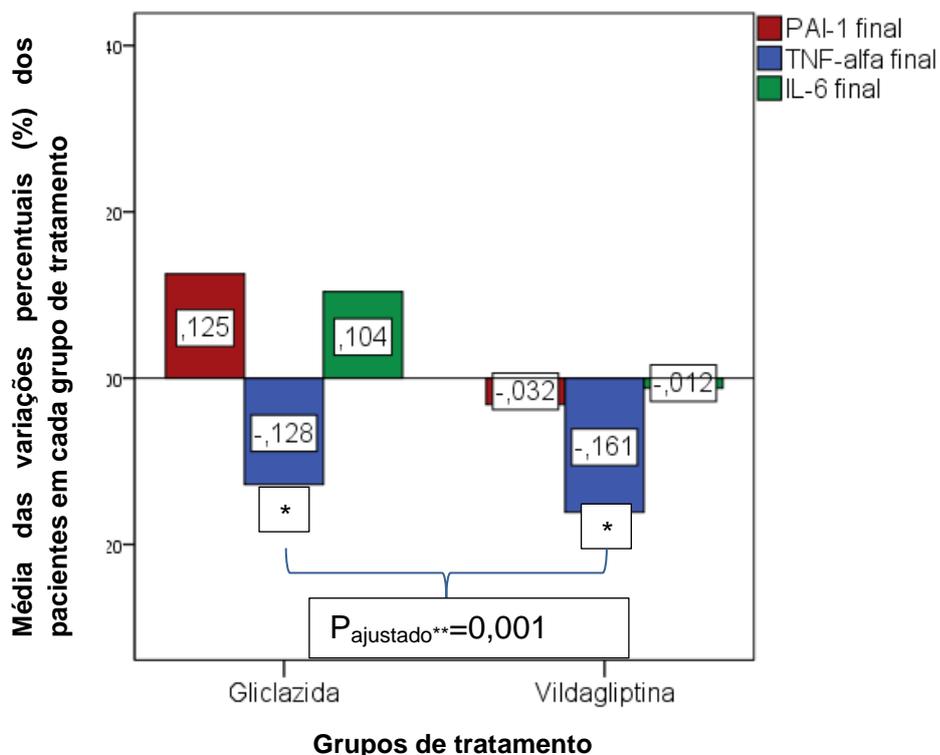
* : teste T emparelhado

** : controlado para os valores das variáveis do baseline (ANCOVA)

***: $p<0.05$

#: a inserção da segunda casa decimal foi necessária para compreensão adequada dos resultados

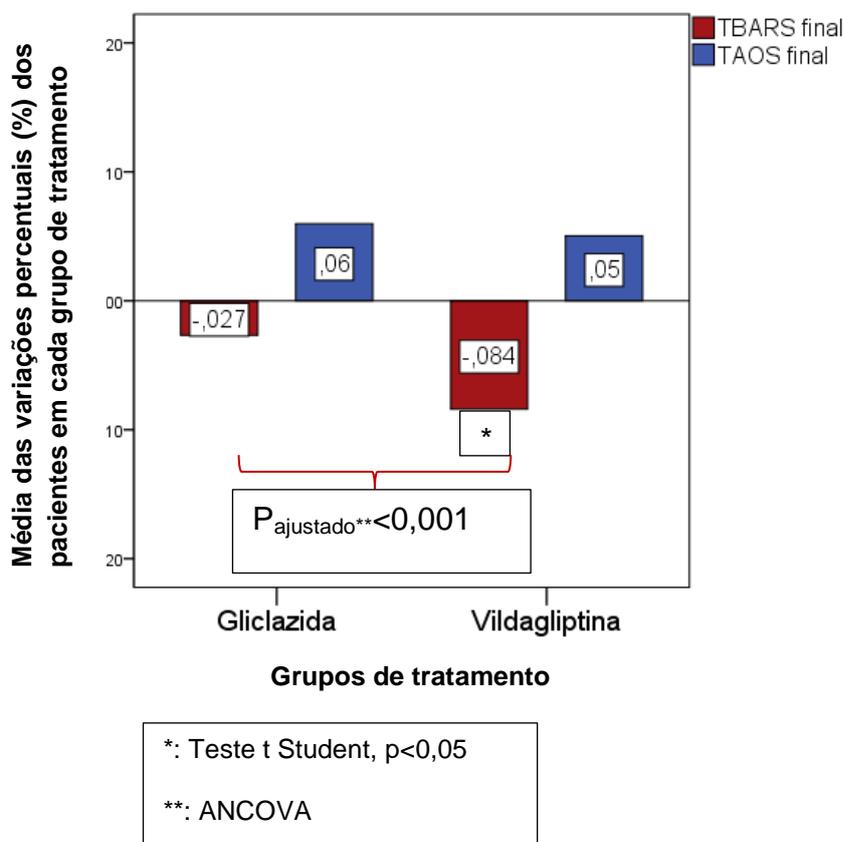
Figura 10 - Média das variações percentuais (%) dos pacientes em cada grupo de tratamento no perfil inflamatório após 16 semanas de tratamento



*: Teste t Student, $p < 0,05$

** : ANCOVA

Figura 11 - Média das variações percentuais (%) dos pacientes em cada grupo de tratamento no estresse oxidativo após 16 semanas de tratamento



4.3 Análise multivariada com a variável dependente TNF-alfa

Utilizando um modelo de regressão multivariada que incluísse além da modificação da variável dependente no tempo, no caso o TNF-alfa, o tipo de medicação utilizada e a variação da glicada, o efeito da droga permaneceu como determinante independente ($p_{\text{ajustado}}: 0,003$). De forma semelhante, ao se utilizar um modelo considerando a variação do IMC no lugar da glicada, identificou-se que o tipo de terapêutica utilizada foi independente, sem interferência por alguma das variáveis ($p_{\text{ajustado}}: 0,002$).

5.DISCUSSÃO

Entre os fatores de risco associados a complicações no DM2, o excesso de peso exerce papel destacável por ser uma condição vinculada a doenças cardiovasculares e ao *status* inflamatório também (EBERLY *et al.*, 2003; MECHANICK *et al.*, 2012; NISWENDER, 2010). No presente estudo, evidenciou-se que 80% dos pacientes apresentavam excesso de peso ao início do acompanhamento; 48,5% destes na faixa da obesidade. Esses resultados assemelham-se a estudo prévio multicêntrico nacional que demonstrou que 75%, de aproximadamente 2500 pacientes diabéticos avaliados, apresentaram excesso de peso (GOMES *et al.*, 2006).

A avaliação dos pacientes, ao final das 16 semanas de tratamento, não evidenciou alterações estatisticamente significantes nas variáveis peso e IMC. No entanto, pôde-se observar variação positiva nas médias do peso e do IMC encontradas no grupo usuário de gliclazida (+ 1,4kg e + 0,6kg/m², respectivamente) e variação negativa no grupo usuário de vildagliptina (-0,6Kg e -0,3Kg/m², respectivamente). O estudo VECTOR (Vildagliptin Experience Compared To gliclazide Observed during Ramadan) apresentou dados semelhantes. Embora as drogas não tenham sido associadas à metformina e tenha ocorrido maior aderência no grupo usuário da vildagliptina, houve ganho de peso no braço do tratamento usuário de gliclazida. No grupo da vildagliptina não houve modificações no peso e não foi observada diferença significativa entre esses grupos (HASSANEIN *et al.*, 2011).

O aumento de peso associado ao uso de sulfoniluréias já é bem fundamentado na literatura (MITRI; HAMDY, 2009). Está associado à secreção contínua de insulina, elevação do apetite, bem como aumento da ingesta alimentar como comportamento preventivo de eventos hipoglicêmicos (ZAMMITT; FRIER, 2005). Os iDPP-4, por outro lado, estão vinculados a efeito neutro ou com discreta redução do peso tanto em monoterapia (FOLEY; JORDAN, 2010; FOLEY; SREENAN, 2009; KEATING, 2014; NISWENDER, 2010) quanto em terapia combinada (FERRANNINI *et al.*, 2009; KEATING, 2014; MATHIEU *et al.*, 2013; MATTHEWS *et al.*, 2010).

Os efeitos benéficos do controle glicêmico na condução do diabetes no intuito de evitar ou postergar as complicações da doença já estão bem fundamentados na literatura (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014). Os dois grupos de

tratamento apresentaram benefícios no controle glicêmico. A melhora mais significativa das glicemias no grupo da gliclazida está de acordo com estudos prévios (FILOZOF; GAUTIER, 2010; FOLEY; SREENAN, 2009). Além de estimular a secreção de insulina através do receptor de sulfoniluréia, a gliclazida possivelmente atua também através de um efeito direto no transporte intracelular de cálcio. Age nas duas fases de liberação da insulina, especialmente na primeira e ocasiona também uma redução da produção de glicose hepática e melhora da depuração de glicose; sendo um possível efeito pós-receptor (CAMPBELL; LAVIELLE; NATHAN, 1991). A resposta glicêmica favorável das sulfoniluréias quando em associação a metformina foi bem documentada em uma metanálise publicada em 2008, estando essa classe medicamentosa entre as de melhores resultados (MONAMI *et al.*, 2008). Os iDPP-4 também apresentam auxílio importante no controle da glicemia. Atuam de forma mais fisiológica, elevando os níveis de GLP-1 e proporcionando liberação de insulina e inibição do glucagon mediados pela glicose (HASSANEIN *et al.*, 2011; MATHIEU *et al.*, 2013). A vildagliptina representa uma opção terapêutica satisfatória na condução do DM2 na atualidade (FERRANNINI *et al.*, 2009; KEATING, 2014; ZAMMITT; FRIER, 2005).

A melhora similar da glicada evidenciada no presente estudo ratifica dados já publicados na literatura acerca do uso da vildagliptina em comparação com gliclazida ou outras sulfoniluréias tanto em monoterapia (FOLEY; SREENAN, 2009; KIM *et al.*, 2013; SCHEEN, 2012) como associada à metformina (HASSANEIN *et al.*, 2011). A ausência de diferença estatística à comparação dos grupos quanto ao percentual de pacientes que atingiram glicada menor que 7% é semelhante a descrita por Filozof *et al.* (FILOZOF; GAUTIER, 2010).

É válido salientar também que, apesar da melhor resposta nas glicemias no grupo gliclazida e do controle semelhante à vildagliptina em relação a glicada, observou-se valores glicêmicos mais elevados no terceiro quartil desse grupo na presença de medianas menores. Dessa forma, sugere-se um possível menor efeito hipoglicêmico em relação à vildagliptina diante de valores glicêmicos mais elevadas, podendo este fato estar associado ao grau de resistência insulínica.

O comportamento hormonal das medicações demonstrou redução significativa da insulina e do glucagon séricos no grupo da vildagliptina. Esses achados refletem o mecanismo de ação da droga glicemia mediada, estando diretamente relacionado ao aumento do GLP-1 observado neste grupo e descrito na literatura previamente

(DRUCKER, 2006; HASSANEIN *et al.*, 2011; MAKDISSI *et al.*, 2012; MATHIEU *et al.*, 2013; SATOH-ASAHARA *et al.*, 2013). A elevação dos níveis de GLP-1 pode ser benéfica também porque estudos tem sugerido possível efeito cardioprotetor na população diabética (CHRYSANT; CHRYSANT, 2012; MUROHARA, 2012).

A melhora glicêmica na presença de níveis menores de insulina no grupo da vildagliptina resultou em redução significativa da resistência insulínica, HOMA-IR estando em acordo com dados relacionados a preservação da função pancreática desta classe medicamentosa (DEACON, 2004; FILOZOF; GAUTIER, 2010). No estudo de Filozof e Gautier com duração de 52 semanas, demonstrou-se redução da insulina de jejum no grupo tratado com vildagliptina bem como redução do HOMA. No entanto, no estudo de Foley *et al.* (2009) houve elevação discreta da insulina no grupo da vildagliptina e elevação importante na gliclazida, mas foi demonstrado também melhor comportamento do HOMA no grupo tratado com o iDPP-4, reforçando o bom controle glicêmico com ambas medicações, porém com melhora da sensibilidade à insulina no grupo da vildagliptina. No estudo de Rizzo *et al.* (2012) que avaliou, dentre outros fatores, marcadores de função pancreática, também foi evidenciada melhora deste marcador com uso de vildagliptina.

A elevação da insulina no grupo usuário de gliclazida reflete sua atuação como secretagogo contínuo de insulina, não exercendo ação inibitória sobre a liberação de glucagon (FOLEY; SREENAN, 2009; NATHAN *et al.*, 2009). A ausência de resposta significativa no HOMA-IR neste grupo foi evidenciada previamente no estudo de Drzewoski e Zurawska-Klis (2006).

À exceção do marcador sICAM-1 no grupo da gliclazida, houve redução dos demais marcadores de adesão celular nos grupos, com significância apenas na sE-selectina no intragrupo vildagliptina. As moléculas de adesão celular são ativadas e direcionadas por diversos outros agentes inflamatórios que não abordamos no presente estudo (GOMES; NETO; BISPO, 2009), podendo ter apresentado interferências nesses achados. Estudos prévios demonstram melhora de marcadores de adesão celular com iDPP-4. Hattori (2011) evidenciou redução significativa do sVCAM em estudo com sitagliptina (da classe dos iDPP-4) em 36 pacientes diabéticos tipo 2 durante 6 meses de tratamento após pelo menos 6 meses de acompanhamento anterior e Maeda *et al.* (2012) demonstraram efeitos benéficos da vildagliptina em marcadores inflamatórios como ICAM-1 ao estudar modelos de ratos com diabetes induzida por estreptozotocina. A melhora da sE-

selectina no grupo da vildagliptina reforça a possível ação benéfica dessa classe medicamentosa nos marcadores de adesão celular e necessita de mais estudos.

Atualmente, é crescente o reconhecimento do diabetes como doença de estado inflamatório contínuo (DANDONA; ALJADA; BANDYOPADHYAY, 2004; DEVARAJ; DASU; JIALAL, 2010) e associada a elevado estresse oxidativo (CERIELLO *et al.*, 2011; GIACCO; BROWNLEE, 2010). A doença cardiovascular, principal causa de morbimortalidade nessa população, está vinculada a bases inflamatórias também (DEFRONZO; FERRANNINI, 1991; HAFFNER *et al.*, 1998; SESHASAI *et al.*, 2011).

No nosso estudo, o PAI-1 apresentou elevação no grupo da gliclazida e redução no grupo da vildagliptina, não significativas. Sabe-se que o PAI-1 é uma proteína inflamatória que exerce papel importante na doença aterosclerótica diabética (PANDOLFI *et al.*, 2001; SCHNEIDER; SOBEL, 2012). Estudos *in vitro* (ALESSI *et al.*, 1988; NORDT; SCHNEIDER; SOBEL, 1994) e *in vivo* (PANDOLFI *et al.*, 2001) demonstram que a insulina aumenta diretamente a expressão do PAI-1. Concentrações elevadas desse marcador em quadros de DM2, resistência insulínica e obesidade estão associadas à inibição da fibrinólise, favorecem a evolução do trombo nascente à trombose macroscópica e a precipitação do infarto miocárdico (MCGILL *et al.*, 1994). O comportamento do PAI-1 no presente estudo pode estar associado à variação da insulinemia em cada grupo, descrita acima. Há relação descrita na literatura também de elevação do GLP-1 ocasionando redução do PAI-1. O mecanismo é por meio da redução do TNF-alfa, não tendo sido avaliada essa relação em nossa análise (LIU, H. *et al.*, 2009).

O marcador inflamatório TNF-alfa apresentou redução em ambos grupos com significância favorecendo a vildagliptina. A IL-6 apresentou elevação não significativa no grupo da gliclazida e redução também não significativa no grupo da vildagliptina. A significância intergrupo ao final do estudo nesse marcador não foi valorizada pela ausência de melhora dentro dos seus grupos de tratamento.

É possível que a redução do TNF-alfa no grupo da gliclazida tenha sido devido à melhora do estado inflamatório secundária ao benefício glicêmico (DANDONA; ALJADA; BANDYOPADHYAY, 2004; DRZEWOSKI; ZURAWSKA-KLIS, 2006). Há escassos estudos avaliando inflamação e uso de gliclazida. No estudo de Drzewoski e Zurawska-Klis (2006), diferentemente dos nossos resultados, observou-se redução significativa da IL-6, queda não significativa do TNF-alfa, além de

elevação de adiponectinas em 24 pacientes diabéticos ao associar uso de gliclazida a dieta ou utilizá-la em substituição a outros hipoglicemiantes orais (glipzida, glibenclamida e metformina). Já no estudo Desfaits, Serri e Renier (1998) houve redução significativa na produção de TNF-alfa por monócitos de diabéticos após uso de gliclazida.

A vildagliptina apresentou resposta benéfica significativa no marcador de estresse oxidativo TBARS tanto intragrupo como também intergrupo. Apesar da elevação no marcador TAOS nos grupos, estas não foram significantes.

A melhora significativa do estresse oxidativo descrita em alguns estudos prévios com gliclazida (DESFAITS; SERRI; RENIER, 1997; JENNINGS *et al.*, 1992; KIMOTO *et al.*, 2003; NODA *et al.*, 2000; SCOTT *et al.*, 1991) não foi observada em nossos dados.

Também são poucos os estudos avaliando inflamação e estresse oxidativo comparando iDPP-4 e sulfoniluréia; nenhum deles comparando gliclazida com vildagliptina diretamente. Koren *et al.* (2012) compararam em estudo com 7 meses de duração (3 meses em cada grupo com *crossover* e 1 mês de *washout*) o efeito da sitagliptina e da glibenclamida (sulfoniluréia de segunda geração) em 34 pacientes diabéticos tipo 2 não controlados com metformina. Não foi evidenciada melhora significativa no estresse oxidativo (STAT -8-isoprostano) e no status inflamatório (PCR) em ambos grupos. Outro estudo semelhante também não evidenciou melhora nos marcadores de estresse oxidativo (dentre eles, nitrotirosina e LDL oxidado) nos dois grupos, embora tenha ocorrido melhora significativa da média da amplitude das excursões glicêmicas (MAGE) e das glicemias de jejum e pós-prandial no grupo do inibidor da DPP-4, sem diferenças entre as glicadas (KIM *et al.*, 2013).

Outros dados da literatura, no entanto, reforçam nossos resultados com uso dos iDPP-4, demonstrando melhora de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo *in vitro* (TA *et al.*, 2011), em animais (SHAH *et al.*, 2011) e em humanos (MAKDISSI *et al.*, 2012). Satoh-Asahara *et al.* (2013) compararam o comportamento anti-inflamatório da sitagliptina em 24 pacientes diabéticos com 24 controles. Houve redução discreta da IL-6, significativa da PCR e do TNF α e elevação da IL-10, citocina anti-inflamatória, e de um tipo de LDL oxidado, marcador de estresse oxidativo. Evidenciou-se também queda da expressão de TNF α e aumento da expressão de IL-10 em monócitos do sangue periférico. Makdissi *et al.* (2012)

avaliaram 22 pacientes que utilizaram o iDPP-4 ou placebo durante 12 semanas. A expressão do mRNA do CD26 em células mononucleares, de kinases pró-inflamatórias, do receptor tipo 2 de quimocina C-C, do inibidor do fator nuclear κ B (FN κ B), da proteína quinase 8 mitógeno ativada; dos receptores de endotoxina Toll-like 2 e 4 (receptor de endotoxinas) e da citocina pró-inflamatória TNF-alfa apresentaram queda significativa ao final do tratamento. Foi demonstrada também redução nas concentrações plasmáticas de IL-6, da PCR e dos ácidos graxos livres.

De forma semelhante, Derosa *et al.*(2010) estudaram, durante 1 ano, o comportamento glicêmico, da insulina e de marcadores inflamatórios em 168 diabéticos não compensados associando uso de vildagliptina (100mg/dia) ou glimepirida a pioglitazona (sensibilizador de insulina). Houve melhora semelhante da glicada e das glicemias de jejum e pós-prandial em ambos grupos, mas a melhora nos marcadores inflamatórios, dentre eles TNF-alfa, e em marcadores de preservação de células beta, dentre eles redução da insulinemia de jejum e do HOMA-IR, foi observada apenas no grupo vildagliptina-pioglitazona. Também em acordo com o supracitado, Rizzo *et al.* (2012) estudaram em 90 diabéticos tipo 2, durante 12 semanas, inadequadamente controlados com metformina, os efeitos do uso de vildagliptina (50mg 2 vezes ao dia) ou sitagliptina (100mg 1 vez ao dia) na variabilidade glicêmica e nos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo. Ambas drogas resultaram em redução nas concentrações dos marcadores inflamatórios TNF α , IL-6, e IL-8 e do marcador de estresse oxidativo nitrotirosina. Ao avaliarem a espessura da íntima-medial das carótidas nesse mesmo grupo de pacientes, Barbieri *et al.* (2013) demonstraram que houve melhora significativa com o uso das duas medicações, reforçando a possível ação antiaterosclerótica dessa classe medicamentosa.

É possível que os efeitos antiinflamatórios dos iDPP-4 sejam devidos ao aumento do GLP-1 endógeno, também observada em nossos dados; pela redução dos ácidos graxos livres ou pela redução glicêmica, porém estudos como o de Monnier *et al.*(2006) não quantificaram o GLP-1 e dados como o de Makdissi *et al.* (2012) demonstram ação antiinflamatória do iDPP-4 duas horas após a administração da droga, diante de uma concentração baixa de GLP-1 e sem alteração glicêmica, reforçando a atividade antiinflamatória extraglicêmica e enfatizando a ação da molécula CD26 como sinalizadora do processo inflamatório.

Reforçando a propriedade extraglicêmica anti-inflamatória do nosso estudo, observou-se que a variação da glicada e do IMC não alterou a diferença entre as medicações no seu poder de modificar o TNF-alfa. Estes resultados reforçam a atuação da vildagliptina na melhora da inflamação de forma independente da sua ação glicêmica e no peso. Relatos prévios associam redução do TNF-alfa com a redução do peso, já que o tecido adiposo é fonte reconhecida desse marcador (DANDONA; ALJADA; BANDYOPADHYAY, 2004), mas foi observada nesse estudo ação positiva da vildagliptina no TNF-alfa de forma independente do peso.

Na busca incessante de medidas que melhoram o prognóstico do DM2, o uso de terapias que exerçam melhora no controle glicêmico e, de forma adicional, nos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo representa uma expectativa promissora a esses pacientes. São necessários mais estudos que confirmem os efeitos extraglicêmicos dos iDPP-4, bem como pesquisas em grande escala que demonstrem melhora nos desfechos cardiovasculares.

5.1 LIMITAÇÕES

As principais limitações associadas a essa pesquisa incluem o número pequeno da amostra, a ausência de acompanhamento nutricional dos pacientes, tendo sido realizadas orientações que se restringiram à consulta médica e ausência de supervisão e avaliação das atividades físicas, embora estas tenham sido estimuladas a cada visita supervisionada.

5.2 SUGESTÕES

A dosagem do marcador inflamatório PCR, do MAGE e a análise pós-prandial dos marcadores de inflamação e estresse oxidativo podem acrescentar dados importantes aos achados do presente estudo.

6. CONCLUSÃO

No presente estudo, concluiu-se acerca do uso das duas modalidades terapêuticas (vildagliptina e gliclazida), quando em associação à metformina, que:

1. ambas drogas promovem redução estatisticamente significativa do marcador inflamatório TNF-alfa e que a medicação vildagliptina ocasiona maior resposta desse marcador;
2. o estresse oxidativo respondeu positivamente à administração da vildagliptina, com redução do marcador TBARS, sendo esse efeito estatisticamente significativo e maior do que a droga utilizada como comparador;
3. a medicação gliclazida apresenta maior efeito na redução das glicemias de jejum e pós-prandial, não sendo, entretanto mais importante na redução da hemoglobina glicada;
4. a vildagliptina apresentou vantagens no perfil hormonal, com elevação do GLP-1, redução da insulinemia e da glucagonemia e melhora do marcador de resistência insulínica HOMA-IR;
5. a vildagliptina apresentou efeito benéfico no marcador solúvel de adesão celular E-selectina;
6. os pacientes da vildagliptina tiveram uma variação negativa de peso enquanto os da gliclazida positiva, exercendo efeito benéfico no controle do peso dos portadores de DM2.

Referências

- ABDUL-GHANI, M. A.; DEFRONZO, R. A. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. **Endocr Pract**, v. 14, n. 6, p. 782-90, Sep 2008. ISSN 1934-2403 (Electronic) 1530-891X (Linking).
- AGUIRRE, V. et al. The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). **J Biol Chem**, v. 275, n. 12, p. 9047-54, Mar 24 2000. ISSN 0021-9258 (Print) 0021-9258 (Linking).
- ALESSI, M. C.; JUHAN-VAGUE, I. Contribution of PAI-1 in cardiovascular pathology. **Arch Mal Coeur Vaiss**, v. 97, n. 6, p. 673-8, Jun 2004. ISSN 0003-9683 (Print) 0003-9683 (Linking).
- ALESSI, M. C. et al. Insulin stimulates the synthesis of plasminogen activator inhibitor 1 by the human hepatocellular cell line Hep G2. **Thromb Haemost**, v. 60, n. 3, p. 491-4, Dec 22 1988. ISSN 0340-6245 (Print) 0340-6245 (Linking).
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes--2009. **Diabetes Care**, v. 32 Suppl 1, p. S13-61, Jan 2009. ISSN 1935-5548 (Electronic) 0149-5992 (Linking).
- _____. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**, v. 36, n. Supplement 1, p. S67-S74, 2013. ISSN 0149-5992.
- _____. Standards of medical care in diabetes--2014. **Diabetes Care**, v. 37 Suppl 1, p. S14-80, Jan 2014. ISSN 1935-5548 (Electronic) 0149-5992 (Linking).
- ASHCROFT, F. M.; GRIBBLE, F. M. Tissue-specific effects of sulfonylureas: lessons from studies of cloned K(ATP) channels. **J Diabetes Complications**, v. 14, n. 4, p. 192-6, Jul-Aug 2000. ISSN 10569727(Print) 10568727(Linking)
- AUGUSTYNS, K. et al. The unique properties of dipeptidyl-peptidase IV (DPP IV / CD26) and the therapeutic potential of DPP IV inhibitors. **Curr Med Chem**, v. 6, n. 4, p. 311-27, Apr 1999. ISSN 0929-8673 (Print) 0929-8673 (Linking).
- BAILEY, C. J.; TURNER, R. C. Metformin. **N Engl J Med**, v. 334, n. 9, p. 574-9, Feb 29 1996. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking).
- BARBIERI, M. et al. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. **Atherosclerosis**, v. 227, n. 2, p. 349-54, Apr 2013. ISSN 1879-1484 (Electronic) 0021-9150 (Linking).
- BAYNES, J. W.; THORPE, S. R. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. **Diabetes**, v. 48, n. 1, p. 1-9, Jan 1999. ISSN 0012-1797 (Print) 0012-1797 (Linking).

BAYS, H.; MANDARINO, L.; DEFRONZO, R. A. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 2, p. 463-78, Feb 2004. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972X (Linking).

BERMUDEZ, E. A. et al. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 22, n. 10, p. 1668-73, Oct 1 2002. ISSN 1524-4636 (Electronic) 1079-5642 (Linking).

BOLLI, G. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. **Diabetes Obes Metab**, v. 10, n. 1, p. 82-90, Jan 2008. ISSN 1463-1326 (Electronic) 1462-8902 (Linking).

BONNEFONT-ROUSSELOT, D. et al. Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. **Diabetes Metab**, v. 26, n. 3, p. 163-76, May 2000. ISSN 1262-3636 (Print) 1262-3636 (Linking).

BOULE, N. G. et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. **JAMA**, v. 286, n. 10, p. 1218-27, Sep 12 2001. ISSN 0098-7484 (Print) 0098-7484 (Linking).

BROWNLEE, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 813-20, Dec 13 2001. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking).

_____. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. **Diabetes**, v. 54, n. 6, p. 1615-25, Jun 2005. ISSN 0012-1797 (Print) 0012-1797 (Linking).

BRYAN, J. et al. Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K(ATP) channels. **Curr Pharm Des**, v. 11, n. 21, p. 2699-716, 2005. ISSN 1381-6128 (Print) 1381-6128 (Linking).

BUSE, J. B. et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 30, n. 1, p. 162-72, Jan 2007. ISSN 0149-5992 (Print) 0149-5992 (Linking).

CAMPBELL, D. B.; LAVIELLE, R.; NATHAN, C. The mode of action and clinical pharmacology of gliclazide: a review. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 14 Suppl 2, p. S21-36, 1991. ISSN 0168-8227 (Print) 0168-8227 (Linking).

CARPENTIER, A. et al. Prolonged elevation of plasma free fatty acids impairs pancreatic beta-cell function in obese nondiabetic humans but not in individuals with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 49, n. 3, p. 399-408, Mar 2000. ISSN 0012-1797 (Print) 0012-1797 (Linking).

CERIELLO, A. et al. The possible protective role of glucagon-like peptide 1 on endothelium during the meal and evidence for an "endothelial resistance" to glucagon-like peptide 1 in diabetes. **Diabetes Care**, v. 34, n. 3, p. 697-702, Mar 2011. ISSN 1935-5548 (Electronic) 0149-5992 (Linking).

CERIELLO, A.; TESTA, R. Antioxidant anti-inflammatory treatment in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 32 Suppl 2, p. S232-6, Nov 2009. ISSN 1935-5548 (Electronic) 0149-5992 (Linking).

CHATURVEDI, N. The burden of diabetes and its complications: trends and implications for intervention. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 76 Suppl 1, p. S3-12, May 2007. ISSN 0168-8227 (Print) 0168-8227 (Linking).

CHRYSANT, S. G.; CHRYSANT, G. S. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. **Am J Cardiol**, v. 109, n. 11, p. 1681-5, Jun 1 2012. ISSN 1879-1913 (Electronic) 0002-9149 (Linking).

COHEN, J.; COLMAN, P. Type 2 diabetes--the pharmacotherapy of glycaemic control and risk factor modification. **Aust Fam Physician**, v. 35, n. 6, p. 380-4, Jun 2006. ISSN 0300-8495 (Print) 0300-8495 (Linking).

COURDEROT-MASUYER, C. et al. Ascorbyl free radical release in diabetic patients. **Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)**, v. 46, n. 8, p. 1397-401, Dec 2000. ISSN 0145-5680 (Print) 0145-5680 (Linking).

CROOK, M. A.; TUTT, P.; PICKUP, J. C. Elevated serum sialic acid concentration in NIDDM and its relationship to blood pressure and retinopathy. **Diabetes Care**, v. 16, n. 1, p. 57-60, Jan 1993. ISSN 0149-5992 (Print) 0149-5992 (Linking).

DANDONA, P.; ALJADA, A.; BANDYOPADHYAY, A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. **Trends Immunol**, v. 25, n. 1, p. 4-7, Jan 2004. ISSN 1471-4906 (Print) 1471-4906 (Linking).

DEACON, C. F. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. **Diabetes**, v. 53, n. 9, p. 2181-9, Sep 2004. ISSN 0012-1797 (Print) 0012-1797 (Linking).

DEFRONZO, R. A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes**, v. 58, n. 4, p. 773-95, Apr 2009. ISSN 1939-327X (Electronic) 0012-1797 (Linking).

DEFRONZO, R. A.; FERRANNINI, E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care**, v. 14, n. 3, p. 173-94, Mar 1991. ISSN 0149-5992 (Print) 0149-5992 (Linking).

DEFRONZO, R. A.; FERRANNINI, E.; SIMONSON, D. C. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. **Metabolism**, v. 38, n. 4, p. 387-95, Apr 1989. ISSN 0026-0495 (Print) 0026-0495 (Linking).

DEFRONZO, R. A.; GOODMAN, A. M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. **N Engl J Med**, v. 333, n. 9, p. 541-9, Aug 31 1995. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking).

DEROSA, G. et al. Effects of one year treatment of vildagliptin added to pioglitazone or glimepiride in poorly controlled type 2 diabetic patients. **Horm Metab Res**, v. 42, n. 9, p. 663-9, Aug 2010. ISSN 1439-4286 (Electronic) 0018-5043 (Linking).

DESFAITS, A. C.; SERRI, O.; RENIER, G. Gliclazide decreases cell-mediated low-density lipoprotein (LDL) oxidation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells induced by oxidatively modified LDL. **Metabolism**, v. 46, n. 10, p. 1150-6, Oct 1997. ISSN 0026-0495 (Print) 0026-0495 (Linking).

_____. Normalization of plasma lipid peroxides, monocyte adhesion, and tumor necrosis factor-alpha production in NIDDM patients after gliclazide treatment. **Diabetes Care**, v. 21, n. 4, p. 487-93, Apr 1998. ISSN 0149-5992 (Print) 0149-5992 (Linking).

DEVARAJ, S.; DASU, M. R.; JIALAL, I. Diabetes is a proinflammatory state: a translational perspective. **Expert Rev Endocrinol Metab.**, v. 5, n. 1, p. 19-28, Jan 1 2010. ISSN 1744-6651 (Print) 1744-6651 (Linking).

DEVARAJ, S.; JIALAL, I. Low-density lipoprotein postsecretory modification, monocyte function, and circulating adhesion molecules in type 2 diabetic patients with and without macrovascular complications: the effect of alpha-tocopherol supplementation. **Circulation**, v. 102, n. 2, p. 191-6, Jul 11 2000. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking).

DRUCKER, D. J. The biology of incretin hormones. **Cell Metabolism**, v. 3, n. 3, p. 153-165, 2006. ISSN 1550-4131.

DRUCKER, D. J. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. **Diabetes Care**, v. 30, n. 6, p. 1335-43, Jun 2007. ISSN 1935-5548 (Electronic) 0149-5992 (Linking).

DRUCKER, D. J.; NAUCK, M. A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. **The Lancet**, v. 368, n. 9548, p. 1696-705, Nov 11 2006. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking).

DRZEWOSKI, J.; ZURAWSKA-KLIS, M. Effect of gliclazide modified release on adiponectin, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha plasma levels in individuals with type 2 diabetes mellitus. **Curr Med Res Opin**, v. 22, n. 10, p. 1921-6, Oct 2006. ISSN 1473-4877 (Electronic) 0300-7995 (Linking).

DUCKWORTH, W. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. **N Engl J Med**, v. 360, n. 2, p. 129-39, Jan 8 2009. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking).

EBERLY, L. E. et al. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. **Diabetes Care**, v. 26, n. 3, p. 848-54, Mar 2003. ISSN 0149-5992 (Print) 0149-5992 (Linking).

ESPOSITO, K. et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. **Circulation**, v. 106, n. 16, p. 2067-72, Oct 15 2002. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking).

FELD, S. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: the AACE System of Intensive Diabetes Self-Management-2002 Update. **Endocr Pract**, v. 8, p. 40-82, 2002. ISSN 1530-891X.

FERNANDES, J. L. et al. Síndromes coronárias agudas e inflamação. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, v. 16, n. 3, p. 178-186, 2006. ISSN 0103-8559.

FERRANNINI, E. et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. **Diabetes Obes Metab**, v. 11, n. 2, p. 157-66, Feb 2009. ISSN 1463-1326 (Electronic) 1462-8902 (Linking).

FERRANNINI, E. et al. The disposal of an oral glucose load in patients with non-insulin-dependent diabetes. **Metabolism**, v. 37, n. 1, p. 79-85, Jan 1988. ISSN 0026-0495 (Print) 0026-0495 (Linking).

FERREIRA, L. et al. Effects of sitagliptin treatment on dysmetabolism, inflammation, and oxidative stress in an animal model of type 2 diabetes (ZDF rat). **Mediators Inflamm**, v. 2010, p. 592760, 2010. ISSN 1466-1861 (Electronic) 0962-9351 (Linking).

FESTA, A. et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 19, n. 3, p. 562-8, Mar 1999. ISSN 1079-5642 (Print) 1079-5642 (Linking).

FILOZOF, C.; GAUTIER, J. F. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. **Diabet Med**, v. 27, n. 3, p. 318-26, Mar 2010. ISSN 1464-5491 (Electronic) 0742-3071 (Linking).

FOLEY, J. E.; JORDAN, J. Weight neutrality with the DPP-4 inhibitor, vildagliptin: mechanistic basis and clinical experience. **Vasc Health Risk Manag**, v. 6, p. 541-8, 2010. ISSN 1178-2048 (Electronic) 1176-6344 (Linking).

FOLEY, J. E.; SREENAN, S. Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. **Horm Metab Res**, v. 41, n. 12, p. 905-9, Dec 2009. ISSN 1439-4286 (Electronic) 0018-5043 (Linking).

FOLSOM, A. R. et al. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. **Am Heart J**, v. 144, n. 2, p. 233-8, Aug 2002. ISSN 1097-6744 (Electronic) 0002-8703 (Linking).

FONSECA, V. et al. Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. **Horm Metab Res**, v. 40, n. 6, p. 427-30, Jun 2008. ISSN 0018-5043 (Print) 0018-5043 (Linking).

FREEMAN, D. J. et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. **Diabetes**, v. 51, n. 5, p. 1596-600, May 2002. ISSN 0012-1797 (Print) 0012-1797 (Linking).

GARBER, A. J. et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement-- executive summary. **Endocr Pract**, v. 19, n. 3, p. 536-57, May-Jun 2013. ISSN 1934-2403 (Electronic) 1530-891X (Linking).

GARBER, A. J. et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. **Diabetes Obes Metab**, v. 10, n. 11, p. 1047-56, Nov 2008. ISSN 1463-1326 (Electronic) 1462-8902 (Linking).

GERICH, J. et al. PRESERVE-beta: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. **Diabetes Care**, v. 28, n. 9, p. 2093-9, Sep 2005. ISSN 0149-5992 (Print) 0149-5992 (Linking).

GERSTEIN, H. C. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. **N Engl J Med**, v. 358, n. 24, p. 2545-59, Jun 12 2008. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking).

GIACCO, F.; BROWNLEE, M. Oxidative stress and diabetic complications. **Circ Res**, v. 107, n. 9, p. 1058-70, Oct 29 2010. ISSN 1524-4571 (Electronic) 0009-7330 (Linking).

GOMES, M. A. M.; NETO, N. C. M.; BISPO, I. G. A. Interleucina-6, moléculas de adesão intercelular-1 e microalbuminúria da avaliação da lesão endotelial: Revisão de literatura. **Rev. SOCERJ**, v. 22, n. 6, p. 398-403, 2009. ISSN 0104-0758.

GOMES, M. B. et al. Nationwide multicenter study on the prevalence of overweight and obesity in type 2 diabetes mellitus in the Brazilian population. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 50, n. 1, p. 136-44, Feb 2006. ISSN 0004-2730 (Print) 0004-2730 (Linking).

GORDON, N. F. et al. Effectiveness of therapeutic lifestyle changes in patients with hypertension, hyperlipidemia, and/or hyperglycemia. **Am J Cardiol**, v. 94, n. 12, p. 1558-61, Dec 15 2004. ISSN 0002-9149 (Print) 0002-9149 (Linking).

GRANT, S. F. et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. **Nat Genet**, v. 38, n. 3, p. 320-3, Mar 2006. ISSN 1061-4036 (Print) 1061-4036 (Linking).

GROOP, L. C. et al. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 72, n. 1, p. 96-107, Jan 1991. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972X (Linking).

HAFFNER, S. M. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. **N Engl J Med**, v. 339, n. 4, p. 229-34, Jul 23 1998. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking).

HAITAS, B. et al. Abnormal endothelial release of fibrinolytic activity and fibronectin in diabetic microangiopathy. **Diabetologia**, v. 27, n. 5, p. 493-6, Nov 1984. ISSN 0012-186X (Print) 0012-186X (Linking).

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. The definition and measurement of antioxidants in biological systems. **Free Radic Biol Med**, v. 18, n. 1, p. 125-6, Jan 1995. ISSN 0891-5849 (Print) 0891-5849 (Linking).

HANLEY, A. J. et al. Metabolic and inflammation variable clusters and prediction of type 2 diabetes: factor analysis using directly measured insulin sensitivity. **Diabetes**, v. 53, n. 7, p. 1773-81, Jul 2004. ISSN 0012-1797 (Print) 0012-1797 (Linking).

HANSSON, G. K. et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. **Circ Res**, v. 91, n. 4, p. 281-91, Aug 23 2002. ISSN 1524-4571 (Electronic) 0009-7330 (Linking).

HASSANEIN, M. et al. Comparison of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin and the sulphonylurea gliclazide in combination with metformin, in Muslim patients with type 2 diabetes mellitus fasting during Ramadan: results of the VECTOR study. **Curr Med Res Opin**, v. 27, n. 7, p. 1367-74, Jul 2011. ISSN 1473-4877 (Electronic) 0300-7995 (Linking).

HATTORI, S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. **Endocr J**, v. 58, n. 1, p. 69-73, 2011. ISSN 1348-4540 (Electronic) 0918-8959 (Linking).

HEMMINGSSEN, B. et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. **BMJ**, v. 343, p. d6898, 2011. ISSN 1756-1833 (Electronic) 0959-535X (Linking).

HOLMAN, R. R. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. **N Engl J Med**, v. 359, n. 15, p. 1577-89, Oct 9 2008. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking).

HOTAMISLIGIL, G. S. et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. **J Clin Invest**, v. 95, n. 5, p. 2409-15, May 1995. ISSN 0021-9738 (Print) 0021-9738 (Linking).

HOTAMISLIGIL, G. S. et al. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. **J Clin Invest**, v. 94, n. 4, p. 1543-9, Oct 1994. ISSN 0021-9738 (Print) 0021-9738 (Linking).

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science**, v. 259, n. 5091, p. 87-91, Jan 1 1993. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075 (Linking).

HUNSCHE, A. Perfil plasmático da ICAM-1 e da VCAM-1 no pós-operatório cardíaco de lactentes submetidos à circulação extracorpórea., Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2001. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/1860>>, 2001. Acesso em: 10 Jan 2015.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Diabetes Atlas Sixth edition. Disponível em: <<http://www.idf.org/diabetesatlas>>, 2014. Acesso em: 21 Dez 2014.

INZUCCHI, S. E. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **Diabetes Care**, v. 35, n. 6, p. 1364-79, Jun 2012. ISSN 1935-5548 (Electronic) 0149-5992 (Linking).

ISMAIL-BEIGI, F. et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. **Ann Intern Med**, v. 154, n. 8, p. 554-9, Apr 19 2011. ISSN 1539-3704 (Electronic) 0003-4819 (Linking).

IWATA, S. et al. CD26/dipeptidyl peptidase IV differentially regulates the chemotaxis of T cells and monocytes toward RANTES: possible mechanism for the switch from innate to acquired immune response. **Int Immunol**, v. 11, n. 3, p. 417-26, Mar 1999. ISSN 0953-8178 (Print) 0953-8178 (Linking).

JENNINGS, P. E.; BELCH, J. J. Free radical scavenging activity of sulfonylureas: a clinical assessment of the effect of gliclazide. **Metabolism**, v. 49, n. 2 Suppl 1, p. 23-6, Feb 2000. ISSN 0026-0495 (Print) 0026-0495 (Linking).

JENNINGS, P. E. et al. Effects of gliclazide on platelet reactivity and free radicals in type II diabetic patients: clinical assessment. **Metabolism**, v. 41, n. 5 Suppl 1, p. 36-9, May 1992. ISSN 0026-0495 (Print) 0026-0495 (Linking).

JEON, H. J.; OH, T. K. Comparison of vildagliptin-metformin and glimepiride-metformin treatments in type 2 diabetic patients. **Diabetes Metab J**, v. 35, n. 5, p. 529-35, Oct 2011. ISSN 2233-6087 (Electronic) 2233-6079 (Linking).

KAHN, S. E. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. **N Engl J Med**, v. 355, n. 23, p. 2427-43, Dec 7 2006. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking).

KANNEL, W. B.; MCGEE, D. L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. **JAMA**, v. 241, n. 19, p. 2035-8, May 11 1979. ISSN 0098-7484 (Print) 0098-7484 (Linking).

KATAKAMI, N. et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 47, n. 11, p. 1906-13, Nov 2004. ISSN 0012-186X (Print) 0012-186X (Linking).

KEATING, G. M. Vildagliptin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. **Drugs**, v. 74, n. 5, p. 587-610, Apr 2014. ISSN 0012-6667 (Print) 0012-6667 (Linking).

KIM, H. S. et al. A comparative study of the effects of a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor and sulfonylurea on glucose variability in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on metformin. **Diabetes Technol Ther**, v. 15, n. 10, p. 810-6, Oct 2013. ISSN 1557-8593 (Electronic) 1520-9156 (Linking).

KIMOTO, K. et al. Gliclazide protects pancreatic beta-cells from damage by hydrogen peroxide. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 303, n. 1, p. 112-9, Mar 28 2003. ISSN 0006-291X (Print) 0006-291X (Linking).

KLEIN, S. et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. **Diabetes Care**, v. 27, n. 8, p. 2067-73, Aug 2004. ISSN 0149-5992 (Print) 0149-5992 (Linking).

KOREN, S. et al. The effect of sitagliptin versus glibenclamide on arterial stiffness, blood pressure, lipids, and inflammation in type 2 diabetes mellitus patients. **Diabetes Technol Ther**, v. 14, n. 7, p. 561-7, Jul 2012. ISSN 1557-8593 (Electronic) 1520-9156 (Linking).

LEE, S. K. et al. Metformin sensitizes insulin signaling through AMPK-mediated PTEN down-regulation in preadipocyte 3T3-L1 cells. **J Cell Biochem**, v. 112, n. 5, p. 1259-67, May 2011. ISSN 1097-4644 (Electronic) 0730-2312 (Linking).

LERMAN, A.; ZEIHNER, A. M. Endothelial function: cardiac events. **Circulation**, v. 111, n. 3, p. 363-8, Jan 25 2005. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking).

LEVETAN, C. Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. **Curr Med Res Opin**, v. 23, n. 4, p. 945-52, Apr 2007. ISSN 1473-4877 (Electronic) 0300-7995 (Linking).

LIBBY, P.; RIDKER, P. M.; MASERI, A. Inflammation and atherosclerosis. **Circulation**, v. 105, n. 9, p. 1135-1143, 2002. ISSN 0009-7322.

LINDMARK, E. et al. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. **JAMA**, v. 286, n. 17, p. 2107-13, Nov 7 2001. ISSN 0098-7484 (Print) 0098-7484 (Linking).

LIU, H. et al. A long-acting glucagon-like peptide-1 analogue attenuates induction of plasminogen activator inhibitor type-1 and vascular adhesion molecules. **J Endocrinol**, v. 201, n. 1, p. 59-66, Apr 2009. ISSN 1479-6805 (Electronic) 0022-0795 (Linking).

LIU, M. et al. Atorvastatin improves endothelial function and cardiac performance in patients with dilated cardiomyopathy: the role of inflammation. **Cardiovasc Drugs Ther**, v. 23, n. 5, p. 369-76, Oct 2009. ISSN 1573-7241 (Electronic) 0920-3206 (Linking).

MAEDA, S.; MATSUI, T.; YAMAGISHI, S. Vildagliptin inhibits oxidative stress and vascular damage in streptozotocin-induced diabetic rats. **Int J Cardiol**, v. 158, n. 1, p. 171-3, Jun 28 2012. ISSN 1874-1754 (Electronic) 0167-5273 (Linking).

MAKDISSI, A. et al. Sitagliptin exerts an antiinflammatory action. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 9, p. 3333-41, Sep 2012. ISSN 1945-7197 (Electronic) 0021-972X (Linking).

MARITIM, A. C.; SANDERS, R. A.; WATKINS, J. B., 3RD. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. **J Biochem Mol Toxicol**, v. 17, n. 1, p. 24-38, 2003. ISSN 1095-6670 (Print) 1095-6670 (Linking).

MATHIEU, C. et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE). **Int J Clin Pract**, v. 67, n. 10, p. 947-56, Oct 2013. ISSN 1742-1241 (Electronic) 1368-5031 (Linking).

MATIKAINEN, N. et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 49, n. 9, p. 2049-57, Sep 2006. ISSN 0012-186X (Print) 0012-186X (Linking).

MATSUBARA, J. et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. **J Am Coll Cardiol**, v. 59, n. 3, p. 265-76, Jan 17 2012. ISSN 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking).

MATSUDA, M. et al. Altered hypothalamic function in response to glucose ingestion in obese humans. **Diabetes**, v. 48, n. 9, p. 1801-6, Sep 1999. ISSN 0012-1797 (Print) 0012-1797 (Linking).

MATSUMOTO, K. et al. Serum concentrations of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin are elevated in insulin-resistant patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 24, n. 9, p. 1697-8, Sep 2001. ISSN 0149-5992 (Print) 0149-5992 (Linking).

MATTHEWS, D. R. et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. **Diabetes Obes Metab**, v. 12, n. 9, p. 780-9, Sep 2010. ISSN 1463-1326 (Electronic) 1462-8902 (Linking).

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-9, Jul 1985. ISSN 0012-186X (Print) 0012-186X (Linking).

MCGAVIN, J. K.; PERRY, C. M.; GOA, K. L. Gliclazide modified release. **Drugs**, v. 62, n. 9, p. 1357-1364, 2002. ISSN 0012-6667.

MCGILL, J. B. et al. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. **Diabetes**, v. 43, n. 1, p. 104-9, Jan 1994. ISSN 0012-1797 (Print) 0012-1797 (Linking).

MECHANICK, J. I. et al. American Association of Clinical Endocrinologists' position statement on obesity and obesity medicine. **Endocr Pract**, v. 18, n. 5, p. 642-8, Sep-Oct 2012. ISSN 1934-2403 (Electronic) 1530-891X (Linking).

MITRI, J.; HAMDY, O. Diabetes medications and body weight. **Expert Opin Drug Saf**, v. 8, n. 5, p. 573-84, Sep 2009. ISSN 1744-764X (Electronic) 1474-0338 (Linking).

MONAMI, M. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. **Diabetes Obes Metab**, v. 15, n. 2, p. 112-20, Feb 2013. ISSN 1463-1326 (Electronic) 1462-8902 (Linking).

MONAMI, M. et al. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. **Curr Med Res Opin**, v. 27 Suppl 3, p. 57-64, Nov 2011. ISSN 1473-4877 (Electronic) 0300-7995 (Linking).

MONAMI, M. et al. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 79, n. 2, p. 196-203, Feb 2008. ISSN 1872-8227 (Electronic) 0168-8227 (Linking).

MONNIER, L. et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. **JAMA**, v. 295, n. 14, p. 1681-7, Apr 12 2006. ISSN 1538-3598 (Electronic) 0098-7484 (Linking).

MUNTNER, P. et al. Prevalence of non-traditional cardiovascular disease risk factors among persons with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes, and the metabolic syndrome: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **Ann Epidemiol**, v. 14, n. 9, p. 686-95, Oct 2004. ISSN 1047-2797 (Print) 1047-2797 (Linking).

MUROHARA, T. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: another player for cardiovascular protection. **J Am Coll Cardiol**, v. 59, n. 3, p. 277-9, Jan 17 2012. ISSN 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking).

NATHAN, D. M. Long-term complications of diabetes mellitus. **N Engl J Med**, v. 328, n. 23, p. 1676-85, Jun 10 1993. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking).

NATHAN, D. M. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care**, v. 32, n. 1, p. 193-203, Jan 2009. ISSN 1935-5548 (Electronic) 0149-5992 (Linking).

NATHAN, D. M. et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. **N Engl J Med**, v. 353, n. 25, p. 2643-53, Dec 22 2005. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking).

NISLY, S. A.; KOLANCZYK, D. M.; WALTON, A. M. Canagliflozin, a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in the treatment of diabetes. **Am J Health Syst Pharm**, v. 70, n. 4, p. 311-9, Feb 15 2013. ISSN 1535-2900 (Electronic) 1079-2082 (Linking).

NISWENDER, K. Diabetes and obesity: therapeutic targeting and risk reduction - a complex interplay. **Diabetes Obes Metab**, v. 12, n. 4, p. 267-87, Apr 2010. ISSN 1463-1326 (Electronic) 1462-8902 (Linking).

NODA, Y. et al. Gliclazide scavenges hydroxyl and superoxide radicals: an electron spin resonance study. **Metabolism**, v. 49, n. 2 Suppl 1, p. 14-6, Feb 2000. ISSN 0026-0495 (Print) 0026-0495 (Linking).

NORDT, T. K.; SCHNEIDER, D. J.; SOBEL, B. E. Augmentation of the synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 by precursors of insulin. A potential risk factor for vascular disease. **Circulation**, v. 89, n. 1, p. 321-30, Jan 1994. ISSN 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking).

OU DOT, A. et al. NADPH oxidases are in part responsible for increased cardiovascular superoxide production during aging. **Free Radic Biol Med**, v. 40, n. 12, p. 2214-22, Jun 15 2006. ISSN 0891-5849 (Print) 0891-5849 (Linking).

OZANSOY, G. et al. Short-term gemfibrozil treatment reverses lipid profile and peroxidation but does not alter blood glucose and tissue antioxidant enzymes in chronically diabetic rats. **Mol Cell Biochem**, v. 216, n. 1-2, p. 59-63, Jan 2001. ISSN 0300-8177 (Print) 0300-8177 (Linking).

PACKARD, R. R.; LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. **Clin Chem**, v. 54, n. 1, p. 24-38, Jan 2008. ISSN 0009-9147 (Print) 0009-9147 (Linking).

PANDOLFI, A. et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 21, n. 8, p. 1378-82, Aug 2001. ISSN 1524-4636 (Electronic) 1079-5642 (Linking).

PATEL, A. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. **N Engl J Med**, v. 358, n. 24, p. 2560-72, Jun 12 2008. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking).

PENDERGRASS, M. et al. Muscle glucose transport and phosphorylation in type 2 diabetic, obese nondiabetic, and genetically predisposed individuals. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 292, n. 1, p. E92-100, Jan 2007. ISSN 0193-1849 (Print) 0193-1849 (Linking).

PICKUP, J. C. et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. **Diabetologia**, v. 40, n. 11, p. 1286-92, Nov 1997. ISSN 0012-186X (Print) 0012-186X (Linking).

PIESKE, B.; WACHTER, R. Impact of diabetes and hypertension on the heart. **Curr Opin Cardiol**, v. 23, n. 4, p. 340-9, Jul 2008. ISSN 1531-7080 (Electronic) 0268-4705 (Linking).

PRATLEY, R. E. et al. Robust improvements in fasting and prandial measures of beta-cell function with vildagliptin in drug-naive patients: analysis of pooled vildagliptin monotherapy database. **Diabetes Obes Metab**, v. 10, n. 10, p. 931-8, Sep 2008. ISSN 1463-1326 (Electronic) 1462-8902 (Linking).

RAUSCHER, F. M.; SANDERS, R. A.; WATKINS, J. B., 3RD. Effects of coenzyme Q10 treatment on antioxidant pathways in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. **J Biochem Mol Toxicol**, v. 15, n. 1, p. 41-6, 2001. ISSN 1095-6670 (Print) 1095-6670 (Linking).

RENIER, G.; DESFAITS, A. C.; SERRI, O. Gliclazide decreases low-density lipoprotein oxidation and monocyte adhesion to the endothelium. **Metabolism**, v. 49, n. 2 Suppl 1, p. 17-22, Feb 2000. ISSN 0026-0495 (Print) 0026-0495 (Linking).

RIZZO, M. et al. Glucose lowering and anti-atherogenic effects of incretin-based therapies: GLP-1 analogues and DPP-4-inhibitors. **Expert Opin Investig Drugs**, v. 18, n. 10, p. 1495-503, Oct 2009. ISSN 1744-7658 (Electronic) 1354-3784 (Linking).

RIZZO, M. R. et al. Reduction of Oxidative Stress and Inflammation by Blunting Daily Acute Glucose Fluctuations in Patients With Type 2 Diabetes Role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. **Diabetes Care**, v. 35, n. 10, p. 2076-2082, 2012. ISSN 0149-5992.

RIZZO, M. R. et al. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. **Diabetes Care**, v. 35, n. 10, p. 2076-82, Oct 2012. ISSN 1935-5548 (Electronic) 0149-5992 (Linking).

RODRIGUEZ, A. et al. Clinical evaluation of combined therapy for type 2 diabetes. **Curr Med Res Opin**, v. 26, n. 5, p. 1171-83, May 2010. ISSN 1473-4877 (Electronic) 0300-7995 (Linking).

ROSAK, C.; MERTES, G. Critical evaluation of the role of acarbose in the treatment of diabetes: patient considerations. **Diabetes Metab Syndr Obes**, v. 5, p. 357-67, 2012. ISSN 1178-7007 (Electronic) 1178-7007 (Linking).

ROSENSTOCK, J.; FITCHET, M. Vildagliptin: clinical trials programme in monotherapy and combination therapy for type 2 diabetes. **Int J Clin Pract Suppl**, n. 159, p. 15-23, Mar 2008. ISSN 1368-504X (Print) 1368-504X (Linking).

SATOH-ASAHARA, N. et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients. **Metabolism**, v. 62, n. 3, p. 347-51, Mar 2013. ISSN 1532-8600 (Electronic) 0026-0495 (Linking).

SCHAFER, K. et al. Enhanced thrombosis in atherosclerosis-prone mice is associated with increased arterial expression of plasminogen activator inhibitor-1. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 23, n. 11, p. 2097-103, Nov 1 2003. ISSN 1524-4636 (Electronic) 1079-5642 (Linking).

SCHEEN, A. J. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. **Diabetes Metab**, v. 38, n. 2, p. 89-101, Apr 2012. ISSN 1878-1780 (Electronic) 1262-3636 (Linking).

_____. Cardiovascular effects of gliptins. **Nat Rev Cardiol**, v. 10, n. 2, p. 73-84, Feb 2013. ISSN 1759-5010 (Electronic) 1759-5002 (Linking).

SCHERNTHANER, G. et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. **Eur J Clin Invest**, v. 34, n. 8, p. 535-42, Aug 2004. ISSN 0014-2972 (Print) 0014-2972 (Linking).

SCHNEIDER, D. J.; SOBEL, B. E. PAI-1 and diabetes: a journey from the bench to the bedside. **Diabetes Care**, v. 35, n. 10, p. 1961-7, Oct 2012. ISSN 1935-5548 (Electronic) 0149-5992 (Linking).

SCOTT, N. A. et al. Gliclazide: a general free radical scavenger. **Eur J Pharmacol**, v. 208, n. 2, p. 175-7, Oct 14 1991. ISSN 0014-2999 (Print) 0014-2999 (Linking).

SEBESTJEN, M. et al. Fibrinolytic parameters and insulin resistance in young survivors of myocardial infarction with heterozygous familial hypercholesterolemia. **Wien Klin Wochenschr**, v. 113, n. 3-4, p. 113-8, Feb 15 2001. ISSN 0043-5325 (Print) 0043-5325 (Linking).

SERRANO JR; SOUZA, J.; HEINISCH, R. **A agressão vascular no desencadeamento das síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis** In: Nicolau JC, Marin JA. *et al.* Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis. São Paulo: Atheneu, 2001.

SESHASAI, S. R. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. **N Engl J Med**, v. 364, n. 9, p. 829-41, Mar 3 2011. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking).

SHAH, Z. et al. Long-term dipeptidyl-peptidase 4 inhibition reduces atherosclerosis and inflammation via effects on monocyte recruitment and chemotaxis. **Circulation**, v. 124, n. 21, p. 2338-49, Nov 22 2011. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking).

SHULMAN, G. I. et al. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. **N Engl J Med**, v. 322, n. 4, p. 223-8, Jan 25 1990. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking).

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Atlas do Diabetes 2014 – Atualização. 6ª. Edição IDF, adaptado pela SBD. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/images/pdf/Atlas-IDF-2014.pdf>> 2014a. Acesso em: 21 dez 2014.

_____. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014**. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014b.

SOUZA, J. R. M. et al. Serum levels of interleukin-6 (Il-6), interleukin-18 (Il-18) and C-reactive protein (CRP) in patients with type-2 diabetes and acute coronary syndrome without ST-segment elevation. **Arq Bras Cardiol**, v. 90, n. 2, p. 94-99, 2008. ISSN 0066-782X (Print) 1678-4170 (Online).

TA, N. N. et al. DPP-4 (CD26) inhibitor alogliptin inhibits atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 58, n. 2, p. 157-66, Aug 2011. ISSN 1533-4023 (Electronic) 0160-2446 (Linking).

TABIT, C. E. et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. **Rev Endocr Metab Disord**, v. 11, n. 1, p. 61-74, Mar 2010. ISSN 1573-2606 (Electronic) 1389-9155 (Linking).

TAKASAWA, W. et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase 4 regulates microvascular endothelial growth induced by inflammatory cytokines. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 401, n. 1, p. 7-12, Oct 8 2010. ISSN 1090-2104 (Electronic) 0006-291X (Linking).

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. **N Engl J Med**, v. 329, n. 14, p. 977-86, Sep 30 1993. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking).

TRACY, R. P. et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural

Health Promotion Project. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 17, n. 6, p. 1121-7, Jun 1997. ISSN 1079-5642 (Print) 1079-5642 (Linking).

TREMBLAY, A. J. et al. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Obes Metab**, v. 13, n. 4, p. 366-73, Apr 2011. ISSN 1463-1326 (Electronic) 1462-8902 (Linking).

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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. **Lancet**, v. 352, n. 9131, p. 854-65, Sep 12 1998a. ISSN 0140-6736 (Print) 0140-6736 (Linking).

_____. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. **Lancet**, v. 352, n. 9131, p. 837-53, Sep 12 1998b. ISSN 0140-6736 (Print) 0140-6736 (Linking).

USSHER, J. R.; DRUCKER, D. J. Cardiovascular biology of the incretin system. **Endocr Rev**, v. 33, n. 2, p. 187-215, Apr 2012. ISSN 1945-7189 (Electronic) 0163-769X (Linking).

VERGELY, C. et al. Identification and quantification of free radicals during myocardial ischemia and reperfusion using electron paramagnetic resonance spectroscopy. **Arch Biochem Biophys**, v. 420, n. 2, p. 209-16, Dec 15 2003. ISSN 0003-9861 (Print) 0003-9861 (Linking).

WAJCHENBERG, B. L. Disfunção endotelial no diabetes do tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 46, n. 5, p. 514-519, 2002. ISSN 0004-2730.

WALTER, M. F. et al. Serum levels of thiobarbituric acid reactive substances predict cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: a longitudinal analysis of the PREVENT study. **J Am Coll Cardiol**, v. 44, n. 10, p. 1996-2002, Nov 16 2004. ISSN 0735-1097 (Print) 0735-1097 (Linking).

WELLEN, K. E.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, stress, and diabetes. **J Clin Invest**, v. 115, n. 5, p. 1111-9, May 2005. ISSN 0021-9738 (Print) 0021-9738 (Linking).

WELLINGTON, K. Rosiglitazone/Metformin. **Drugs**, v. 65, n. 11, p. 1581-92; discussion 1593-4, 2005. ISSN 0012-6667 (Print) 0012-6667 (Linking).

WING, R. R. et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. **N Engl J Med**, v. 369, n. 2, p. 145-54, Jul 11 2013. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. **World Health Organ Tech Rep Ser**, v. 894, p. i-xii, 1-253, 2000. ISSN 0512-3054 (Print) 0512-3054 (Linking).

ZAMMITT, N. N.; FRIER, B. M. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. **Diabetes Care**, v. 28, n. 12, p. 2948-61, Dec 2005. ISSN 0149-5992 (Print) 0149-5992 (Linking).

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

(Em duas vias firmadas por cada participante-voluntário (a) da pesquisa e pelo responsável)

Título do estudo: **Vildagliptina e gliclazida na resposta glicêmica, nos marcadores de inflamação e de estresse oxidativo em DM2 inadequadamente controlados com metformina**

Nome do Investigador Principal: Lilian Loureiro Albuquerque Cavalcante

Instituição:

Centro de Pesquisa em Diabetes e Doenças Endócrino-metabólicas

Rua Monsenhor Furtado, 1438 - Rodolfo Teófilo. 60430-350, Fortaleza, CE

Prezado (a)

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa clínica. Seu médico do estudo (o médico conduzindo o estudo) determinou que você atende aos requerimentos iniciais para ser considerado como participante do estudo. Antes que concorde em participar neste estudo de pesquisa, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve a finalidade, procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita quanto aos resultados do estudo. Leia esta informação com atenção. Tire todas as suas dúvidas. O pessoal do estudo explicará quaisquer palavras ou informações que você não tenha entendido.

QUAL É O OBJETIVO DO ESTUDO?

Diabetes tipo 2 (DM2) é uma doença com grande prevalência mundial. Pacientes com Diabetes tem um risco muito aumentado para doença cardiovascular e AVC, sendo estas causadoras de 75% de todas as causas de mortalidade nesses pacientes. Evidências clínicas e experimentais têm sugerido que a inflamação e

lesão dos vasos sanguíneos (estresse oxidativo) desempenham importantes papéis no surgimento das complicações do diabetes. A hiperglicemia ocasiona super produção de substâncias nocivas (radicais livres de oxigênio) os quais contribuem para a progressão do diabetes. As complicações cardiovasculares como a doença arterial coronariana, doença vascular periférica e AVC estão intimamente relacionadas ao acúmulo dessas substâncias. O diabetes também está associado a acúmulo de gorduras nos vasos (dislipidemia aterogênica). É sabido que uma redução de partículas de gorduras contribuem para a melhoria da aterosclerose em pacientes diabéticos

A Vildagliptina é uma medicação antidiabética oral. Esse medicamento aumenta os níveis sanguíneos de hormônios os quais melhoram a produção de insulina pelo pâncreas, facilitando o controle do diabetes; há também evidências clínicas de efeitos extra-pancreáticos (redução da inflamação e lesão dos vasos sanguíneos e redução da gordura sanguínea) os quais reduzem as complicações do diabetes, principalmente a aterosclerose

Este estudo tem como objetivo avaliar efeito da vildagliptina em marcadores de inflamação e estresse oxidativo em jejum e comparar com uma outra medicação antidiabética oral (gliclazida) no DM2 inadequadamente tratado com metformina.

POR QUE FUI ESCOLHIDO? E QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?

Este estudo é direcionado aos pacientes com diabetes tipo 2 cujo controle de glicose permanece insuficiente apesar do tratamento com metformina. Após a realização inicial de alguns exames sanguíneos e, caso você seja elegível para o estudo, você será medicado com vildagliptina ou gliclazida, além da metformina que já estará usando. A escolha da nova medicação dependerá de um sorteio ao acaso (randomização). Irão participar desse estudo cerca de 36 pacientes divididos em 2 grupos: Grupo vildagliptina e grupo gliclazida. Espera-se que sua participação voluntária neste estudo dure até 5 meses após o início do tratamento com uma desses medicamentos.

EU SOU OBRIGADO A PARTICIPAR?

Sua participação neste estudo é estritamente voluntária. Você tem o direito de se retirar deste estudo a qualquer momento. A recusa em participar ou descontinuar

o estudo não resultará em penalidades, comprometimento de seu tratamento médico, ou perda de benefícios aos quais, de outro modo, você tem direito. Você será removido deste estudo sem consideração de seu consentimento:

- caso não atenda os procedimentos do estudo,
- caso, no parecer do médico do estudo, seja no melhor do seu interesse,
- caso o Investigador encerre o estudo por qualquer motivo.

O investigador principal deverá encaminhar uma justificativa de interrupção do estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa para análise; entretanto, o estudo somente poderá ser encerrado, após a análise dos motivos da descontinuidade pelo Comitê de Ética em Pesquisa que aprovou o estudo. Caso você interrompa o tratamento em estudo antes da conclusão do estudo, ou temporariamente por mais de 14 dias no total ou 7 dias consecutivos, você deve entrar em contato com o médico do estudo para sua própria segurança. Se o tratamento não for reiniciado, ele planejará uma última visita com uma avaliação completa conforme teoricamente planejado no final do período de tratamento de 4 meses de uso ativo das medicações do estudo. Você também deve trazer os medicamentos em estudo utilizados ou não.

QUAIS SÃO AS MINHAS RESPONSABILIDADES?

Durante o estudo, você deverá utilizar o monitor de glicose fornecido na visita inicial para medir o nível de glicose sanguínea em casa. Durante todo o estudo, você anotará nos diários de estudo: valores diários de glicose sanguínea e todos os episódios de hipoglicemia sintomática (momento exato, gravidade, contramedidas e valor da glicose no sangue). Será solicitado que você meça os níveis de glicose no sangue antes da administração da glicose sempre que houver suspeita de sintomas de hipoglicemia, a menos que considerações de segurança exijam resgate imediato com glicose. A cada visita, você devolverá os diários de estudo atualizados.

Caso decida participar neste estudo, seguir as instruções e comparecer às visitas do estudo são importantes para garantir que os resultados do estudo sejam precisos. Caso seja uma mulher com potencial para engravidar, você deve utilizar método contraceptivo clinicamente aprovado, tal como contraceptivo oral, implante, injeções, dispositivo intrauterino (DIU) ou um método de barreira (diafragma, capa cervical ou preservativo) mais gel contraceptivo (ambos devem ser utilizados) durante todo o estudo. Se você engravidar enquanto estiver recebendo o medicamento em estudo, seu médico do estudo deve ser imediatamente informado.

Você será questionado, durante todo o estudo, sobre qualquer evento médico ou físico que você possa experimentar enquanto estiver recebendo o medicamento em estudo, bem como qualquer outro medicamento ou tratamento que você possa ter recebido. Alguns medicamentos não são permitidos durante o estudo. Para quaisquer doenças ou lesões, você deve entrar em contato imediatamente com a médica do estudo, Dra. Lilian Loureiro Albuquerque Cavalcante, que pode ser encontrada no seguinte endereço: Rua Monsenhor Furtado, 1438 – Salas 101/103 – Rodolfo Teófilo, CEP 60430-350, Fortaleza-CE e telefones (85) 3214-6530 (horário comercial) e (85) 99557111 (fora do horário comercial). Em uma situação de emergência, procure atendimento adequado. A participação em um estudo clínico pode ser uma responsabilidade a mais em sua rotina. Considere os compromissos e responsabilidades do estudo como participante de estudo clínico ao decidir participar. É importante que você revele toda a história médica relevante ao médico e à equipe do estudo. É importante saber se você está tomando qualquer medicamento, seja prescrito ou não. Você deve seguir com atenção todas as instruções referentes ao estudo e cumprir com as mesmas.

Você deve informar seu médico do estudo sobre qualquer efeito colateral ou novo problema de saúde que venha se desenvolver durante sua participação neste estudo. Novos achados significativos em relação a sua segurança lhe serão informados.

O QUE ACONTECERÁ COMIGO SE EU DECIDIR PARTICIPAR?

Foram agendadas 7 visitas durante o estudo nas semanas -2, 0, 4, 8, 12, 16 e 20. Seu tratamento atual contra diabetes será continuado e será acrescentada de uma nova medicação (vildagliptina ou gliclazida) no dia da Visita 1 (semana 0).

Nas visitas correspondentes as semanas -2 e 8 você será submetido a exames laboratoriais sanguíneos em jejum (retirada de 3 ml sangue, correspondente a 1/2 colher de sopa) e nas correspondente as semanas 0 e 16 serão retiradas 12 ml de sangue em jejum e 2h após uma refeição padrão solução industrial (*shake- Insure plus*) que se trata de um composto dietético substituto de uma refeição completa e de sabor limão ou chocolate. Para isso será necessário a colocação de cateter agulhado (chamado de *butterfly*) que é um dispositivo endovenoso cilíndrico, canulado e perfurante destinado a retirada de amostras sanguíneas ou infusão de

soluções líquidas, na direção exterior corporal ou interior dos vasos, nos respectivos sentidos do fluxo. Possuem uma extremidade destinada à perfuração e à penetração das estruturas corporais e outra, ao “plug adaptador”, para promover conexões com seringa(s) ou equipo. O incomodo sentido pela aplicação desse cateter, corresponde a dor sentida pela punção da veia no ato da realização do exame sanguíneo.

Na visita final, seu médico do estudo decidirá qual é o melhor tratamento para que você mantenha nesse momento. Você não será cobrado pelos medicamentos do estudo (vildagliptina, gliclazida), pelo monitor de glicose (e todo o equipamento necessário), e pelas consultas e exames relacionados ao estudo.

O QUE ACONTECERÁ QUANDO O TRATAMENTO TERMINAR?

Caso seja necessário continuar o seu tratamento após o final do estudo, o médico do estudo irá garantir o seu retorno aos cuidados usuais praticados na instituição.

QUAIS SÃO OS POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DE MINHA PARTICIPAÇÃO?

O principal benefício esperado é um controle melhor de seus níveis de glicose sanguínea e da hemoglobina glicada, bem como acompanhamento médico estrito. Você receberá o equipamento para auto monitoramento da glicose no sangue durante todo o período do estudo e será autorizado a mantê-lo após o término do estudo. Você será então capaz de desempenhar um melhor controle glicêmico que previne o desenvolvimento ou progressão das complicações dessa doença. Você não precisa participar neste estudo para obter tratamento para seu diabetes. Existem outras terapias antidiabéticas disponíveis. Caso tenha qualquer dúvida em relação às opções alternativas, pergunte ao seu médico do estudo. Você e seu médico do estudo podem decidir que tratamento é melhor para você.

O QUE ACONTECE SE NOVAS INFORMAÇÕES SE TORNAREM DISPONÍVEIS?

Você será informado pelo seu médico do estudo, o quanto antes, de toda nova informação relevante que se torne disponível no decorrer deste estudo e que possa afetar sua decisão em participar. Seu médico do estudo discutirá com você se você deseja ou não continuar no estudo. Se você decidir se retirar, seu médico do estudo tomará providências para que você continue recebendo os cuidados médicos necessários.

E COM RELAÇÃO À CONFIDENCIALIDADE?

A garantia de sigilo dos seus dados, de acordo com as normas brasileiras, será assegurada. Toda informação obtida durante este estudo, incluindo os registros médicos, dados pessoais e da pesquisa são confidenciais. Sua identidade pessoal, quer dizer, seu nome, endereço e outros dados, permanecerão sob sigilo, no centro de estudos. A forma de garantir este sigilo será identificá-lo(a) através de um código numérico, data de nascimento e as iniciais do seu nome. Somente a equipe do estudo será capaz de ligar o código numérico ao seu nome completo. Durante sua participação neste estudo clínico, seu médico do estudo irá coletar seus dados pessoais e os dados sobre sua saúde.

Você tem o direito de acessar seus dados junto ao médico do estudo e pedir correções, caso estes estejam errados ou incompletos. Você também tem o direito de acessar seus registros médicos e os resultados dos seus exames a qualquer momento durante a sua participação neste estudo de pesquisa.

Caso você seja acompanhado por um médico pessoal, e caso você concorde com isso, o médico do estudo informará este médico sobre sua participação no estudo. Ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido, você concorda que as informações sobre sua saúde possam ser usadas e divulgadas durante este estudo de pesquisa. Além disto, seus dados codificados podem ser usados em publicações científicas.

QUEM REVISOU ESTE ESTUDO?

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará que revisa todos os estudos desenvolvidos no centro de pesquisa de seu do estudo, aprovou este documento, bem como o protocolo do estudo no qual você poderá estar participando.

COMO FICAM OS CUSTOS, OS RISCOS E MINHA SEGURANÇA?

O(s) medicamento(s) do estudo, será(ão) dado(s) a você sem nenhum custo durante o estudo. O Centro de Pesquisas em Diabetes e Doenças Endócrino metabólicas arcará com as despesas relacionadas a todos os exames requeridos pelo estudo. Portanto, sua participação neste estudo não terá nenhum custo adicional para você. No entanto, sua participação neste estudo não será remunerada.

CONTATOS PARA MAIORES INFORMAÇÕES:

O Investigador Principal deste estudo, médica do estudo, é a Dra. Lilian Loureiro Albuquerque Cavalcante, que pode ser encontrada no seguinte endereço: Rua Monsenhor Furtado, 1438 – Salas 101/103 – Rodolfo Teófilo, CEP 60430-350, Fortaleza-CE e telefones (85) 3214-6530 (horário comercial) e (85) 99557111 (fora do horário comercial). Em qualquer fase do estudo, você terá acesso ao investigador e sua equipe para comunicar sintomas inesperados e não habituais durante o estudo, esclarecer dúvidas ou pedir informações adicionais.

Se você tiver alguma dúvida ou quiser alguma informação adicional sobre seus direitos como paciente de pesquisa/voluntário ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio da UFC, no endereço Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo, CEP 60430-370, Fortaleza- CE e no telefone (85) 3366-8589.

NÚMERO DO PACIENTE NO ESTUDO: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Eu li ou leram para mim o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo. Recebi todas as explicações sobre a natureza, objetivo, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo, assim como sobre as minhas responsabilidades. As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.
2. Concordo em participar desse estudo. Concordo em cooperar totalmente com o médico do estudo e entrarei em contato com ele/ela imediatamente caso eu apresente quaisquer sintomas inesperados ou não usuais durante o estudo. Durante o período do estudo, eu informarei ao médico do estudo sobre quaisquer outros tratamentos médicos que eu possa vir a precisar.
3. Informe ao médico do estudo sobre todas as minhas doenças e medicações que venho usando, além de informar sobre todas as minhas consultas médicas recentes.
4. Informe também ao médico do estudo sobre qualquer participação minha em outros estudos clínicos no último ano.
5. Estou ciente de que se não cooperar com os pedidos e as orientações do médico do estudo, posso vir a me prejudicar ao participar deste estudo.

6. Entendo que minha participação no estudo é voluntária e que posso me recusar a participar ou posso sair do estudo a qualquer momento. Caso eu recuse participar deste estudo, não serei penalizado de nenhuma forma e minha decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual tenho direito

7. Representantes legais do patrocinador, Comitê de Ética em Pesquisa e autoridades regulatórias nacionais e ou internacionais poderão examinar e copiar meus registros médicos para verificar as informações neles coletadas. Ao assinar este documento, autorizo este uso de meus registros.

8. Receberei uma cópia assinada e rubricada em todas as páginas deste consentimento.

Nome do Paciente: _____

(a ser preenchido pelo paciente)

Assinatura do Paciente: _____

(ou nome e assinatura do representante legal, se aplicável)

Data: _____

Nome da Testemunha : _____

Assinatura da Testemunha _____

(se o paciente for deficiente visual ou analfabeto, se aplicável)

Data: _____

Investigador/Sub-investigador ou pessoa que conduziu a discussão sobre o Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido

Confirmo que expliquei pessoalmente a natureza, propósito, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo ao paciente acima mencionado.

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: _____

APÊNDICE 2

Cronograma de visitas e procedimentos do estudo

	Visita -1	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6 (seguimento)
Semana	-2	0	4	8	12	16	20
Procedimento							
Seleção	X						
Termo de consentimento livre esclarecido	X						
Critérios de inclusão e exclusão	X	X					
Dados demográficos	X						
História médica	X						
Tabagismo	X						
História de diabetes e complicações	X						
Histórico de hepatite	X						
TSH	X						
Teste de gravidez	X						
Exame físico	X						
Randomização		X					
Segurança							
Exame físico	X	X	X	X	X	X	X
HbA1c	X	X				X	X
Glicemia de jejum	X	X				X	X
Glicemia pós-prandial		X					
ECG	X					X	X
Hematologia	X					X	X
Bioquímica	X					X	X
Testes de função hepática	X					X	X
Perfil lipídico							

	Visita -1	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6 (seguimento)
Semana	-2	0	4	8	12	16	20
Recordatório das medicações							
Histórico de terapia ADO	X						
Dispensação da medicação		X	X	X	X		
Contabilidade da medicação /conferição da medicação			X	X	X	X	
Marcadores							
IL-6		X				X	
TNF alfa		X				X	
SICAM-1		X				X	
SVCAM -1		X				X	
PAI-1		X				X	
TAOS		X				X	
GSH		X				X	
TBARS		X				X	
SE-SELECTINA		X				X	
INSULINA		X				X	
GLUCAGON		X				X	
Procedimentos administrativos							
Dispensação e instrução do glicosímetro	X						
Revisão do diário de glicemia	X	X	X	X	X	X	
Relatório de eventos adversos /eventos adversos sérios	X	X	X	X	X	X	X

APÊNDICE 3

Teste refeição padrão – Ensure Plus

Quantidade por medida % DV*

Características

Densidade do nutriente, Cal/ml: 1.5

Proteína, % Cal: 15

Carboidrato, % Cal: 57

Gordura, % Cal: 28

Calorias em 100% RDIs: 1422

mL 100% RDIs: 948

Caloria total:g Nitrogen: 168:1

Caloria não proteica:gNitrogen: 146:1

Osmolaridade, mOsm/kg H₂O: 680

Sobrecarga de solute renal, mOsm/L: 430

Viscosidade: Fina (temperature ambiente), sabor baunilha

Nutrientes

Energia, Cal: 350

Energia de gorduras, Cal: 100

Gordura, g: 11 17

Saturada, g: 1 5

Trans, g: 0

Polinsaturada, g: 4.5

Monosaturada, g: 5

Colesterol, mg: 10 3

Sódio, mg: 220 9

Potássio, mg: 400 11

Carboidrato, g: 50 17

Fibra, g: 0 0

Açúcares, g: 20

Proteína, g: 13 26

Vitaminas	
Vitamina A:	25
Vitamina C:	60
Vitamina D:	40
Vitamina E:	30
Vitamina K:	25
Tiamina:	25
Riboflavina:	25
Niacina:	25
Vitamina B6:	25
Folato:	25
Vitamina B12:	25
Biotina:	25
Ácido Pantoténico:	25
Colina:	15
Minerais	
Calcio:	30
Ferro:	25
Fósforo:	30
Iodeto:	25
Magnésio:	25
Zinco:	25
Selenio:	30
Cobrer:	25
Manganes:	60
Cromio:	25
Molibdenio:	60
Cloreto:	8

* Percentagem diária (%DV) baseado no consumo de 2,000 Calorias

APÊNDICE 4**Dados Brutos (1)**

Grupo Gliclazida		
Número	Idade (anos)	Sexo
1	46	F
2	70	M
3	61	F
4	71	M
5	35	F
6	64	M
7	53	M
8	42	M
9	59	M
10	50	M
11	50	M
12	35	M
13	51	F
14	60	F
15	59	M
16	71	F
17	53	M
18	68	M

APÊNDICE 4**Dados Brutos (2)**

Grupo Vldagliptina		
Número	Idade (anos)	Sexo
1	45	F
2	58	F
3	69	M
4	51	F
5	60	F
6	57	M
7	58	M
8	49	F
9	74	M
10	60	F
11	59	F
12	45	F
13	73	F
14	53	F
15	61	M
16	62	F
17	62	M

APÉNDICE 4
Dados Brutos (3)

Grupo Gliclazida					
No.	Peso inicial (Kg)	Peso Final (Kg)	Estatura (m)	IMC inicial (Kg/m ²)	IMC final (Kg/m ²)
1	98,8	97,0	1,62	37,4	36,7
2	87,5	90,0	1,65	32,1	33,0
3	65,0	61,0	1,45	30,9	29,0
4	97,0	96,3	1,71	33,2	32,9
5	97,0	97,0	1,68	34,3	34,3
6	82,5	80,0	1,78	26,1	25,3
7	92,0	100,0	1,60	35,9	39,0
8	89,3	93,5	1,70	30,8	32,3
9	89,5	93,0	1,53	38,2	39,7
10	94,6	95,0	1,75	30,9	31,0
11	75,4	78,0	1,63	26,2	27,1
12	94,8	100,0	1,70	32,8	34,6
13	46,0	50,6	1,42	22,8	25,1
14	66,8	67,3	1,46	28,9	29,1
15	86,0	85,0	1,62	32,8	32,4
16	80,4	80,0	1,55	33,5	33,3
17	66,0	70,0	1,64	24,6	26,1
18	67,5	68,0	1,60	26,5	26,5

APÉNDICE 4
Dados Brutos (4)

Grupo Vldagliptina					
No.	Peso inicial (Kg)	Peso Final (Kg)	Estatura (m)	IMC inicial (Kg/m ²)	IMC final (Kg/m ²)
1	77,9	80,0	1,77	24,9	25,8
2	76,9	74,0	1,54	32,4	31,2
3	78,0	78,0	1,61	30,1	30,1
4	66,0	64,0	1,58	26,5	25,7
5	56,5	57,0	1,55	23,5	23,7
6	65,0	63,0	1,69	22,8	22,1
7	73,3	69,0	1,60	28,6	26,9
8	56,0	56,0	1,52	24,2	24,2
9	81,0	83,8	1,65	29,7	30,8
10	58,5	59,7	1,55	24,3	24,8
11	79,0	78,0	1,52	34,1	33,7
12	77,5	77,0	1,53	33,1	32,9
13	71,0	69,5	1,60	27,7	27,1
14	73,8	72,5	1,53	31,5	30,9
15	75,9	76,5	1,70	26,2	26,4
16	78,0	76,0	1,66	28,3	27,6
17	75,0	74,9	1,60	29,2	29,2

APÊNDICE 4

Dados Brutos (5)

Grupo Gliclazida						
No.	Glicemia de jejum inicial (mg/dl)	Glicemia pós-prandial inicial (mg/dl)	Glicemia de jejum final (mg/dl)	Glicemia pós-prandial final (mg/dl)	Hemoglobina glicada inicial (%)	Hemoglobina glicada final (%)
1	179	208	161	184	8,90	7,20
2	107	130	110	117	7,80	6,10
3	127	193	83	119	8,10	5,30
4	204	273	167	277	10,30	8,90
5	157	201	135	154	8,10	6,60
6	256	318	178	241	11,10	8,80
7	125	159	118	173	7,70	6,00
8	227	287	154	207	10,60	7,90
9	284	377	199	312	11,30	9,10
10	267	342	135	222	10,90	7,10
11	129	132	94	167	8,60	5,30
12	175	229	125	120	10,10	7,00
13	131	189	124	169	7,60	6,50
14	175	313	110	252	9,30	6,80
15	124	213	101	160	8,10	6,30
16	180	273	116	185	9,80	6,80
17	266	304	143	158	9,80	6,80
18	126	230	118	225	9,10	7,20

APÊNDICE 4

Dados Brutos (6)

Grupo Vildagliptina						
No.	Glicemia de jejum inicial (mg/dl)	Glicemia pós-prandial inicial (mg/dl)	Glicemia de jejum final (mg/dl)	Glicemia pós-prandial final (mg/dl)	Hemoglobina glicada inicial (%)	Hemoglobina glicada final (%)
1	173	210	177	206	9,40	7,80
2	156	176	119	183	7,50	6,30
3	197	282	178	280	9,10	8,10
4	173	291	114	163	8,20	5,90
5	157	219	132	197	9,20	7,50
6	177	316	127	244	8,20	6,80
7	119	183	103	138	7,50	5,60
8	160	207	117	208	8,70	6,10
9	261	416	137	227	10,60	7,60
10	128	119	121	172	7,40	6,40
11	157	256	150	265	8,80	7,20
12	169	243	106	194	8,70	7,40
13	194	261	132	118	9,00	6,90
14	165	222	173	224	10,30	7,80
15	183	218	158	187	8,30	7,10
16	132	142	105	101	7,90	6,50
17	183	295	135	227	9,60	7,90

APÊNDICE 4

Dados Brutos (7)

Grupo Gliclazida						
No.	Insulina inicial (µU/ml)	Insulina Final (µU/ml)	Glucagon inicial (pg/ml)	Glucagon Final (pg/ml)	GLP1 inicial (pg/ml)	GLP1 final (pg/ml)
1	33,00	37,80	56,65	77,77	40,32	74,58
2	15,00	26,05	57,80	54,03	44,10	41,92
3	17,65	10,11	37,01	40,67	28,27	44,14
4	32,14	20,74	94,18	81,04	29,60	47,72
5	36,11	34,37	75,99	71,41	30,91	34,86
6	12,70	13,60	18,48	1,56	34,72	24,37
7	17,17	37,14	43,25	69,48	26,91	18,51
8	22,00	26,94	116,00	159,00	74,89	111,00
9	22,48	41,68	145,00	168,00	110,00	163,00
10	19,85	30,62	72,41	62,50	4,68	12,11
11	18,28	21,28	129,00	115,00	15,10	43,04
12	21,14	22,97	149,00	118,00	21,24	12,11
13	2,91	9,94	15,39	33,02	15,10	16,97
14	14,00	10,71	50,42	41,61	32,20	50,49
15	9,65	10,20	146,00	125,00	50,52	67,21
16	17,31	17,05	59,76	71,03	25,53	18,51
17	36,42	38,62	101,00	71,97	72,47	28,47
18	20,34	11,71	57,61	38,17	33,89	12,11

APÉNDICE 4

Datos Brutos (8)

Grupo Vildagliptina						
No.	Insulina inicial (μU/ml)	Insulina Final (μU/ml)	Glucagon inicial (pg/ml)	Glucagon Final (pg/ml)	GLP1 inicial (pg/ml)	GLP1 final (pg/ml)
1	17,20	12,91	27,47	1,56	32,20	12,11
2	18,85	13,74	36,56	17,84	32,20	93,91
3	26,28	23,45	109,00	75,49	8,35	25,76
4	13,05	8,11	10,03	1,56	30,91	93,91
5	45,40	30,51	119,00	83,07	154,00	122,00
6	1,99	2,60	23,89	1,56	21,24	110,00
7	12,31	14,00	82,18	70,84	32,20	160,00
8	11,02	12,91	52,37	45,65	15,10	30,66
9	20,42	18,48	95,39	77,92	114,00	271,00
10	12,80	10,54	32,77	31,07	24,13	39,63
11	28,77	27,28	34,23	24,97	18,23	10,40
12	35,82	21,11	94,33	36,56	65,70	47,37
13	12,91	7,91	67,18	42,52	21,24	27,13
14	51,68	54,05	73,70	88,45	26,91	27,13
15	12,34	9,60	62,70	27,44	83,31	25,76
16	26,62	22,57	72,85	73,42	42,98	119,00
17	9,14	12,71	139,00	89,52	67,44	225,00

APÊNDICE 4

Dados Brutos (9)

Grupo Gliclazida						
No.	HOMA-IR Inicial	HOMA-IR final	TNF alfa inicial (pg/ml)	TNF alfa final (pg/ml)	IL-6 inicial (pg/ml)	IL-6 final (pg/ml)
1	14,50	15,02	3,80	3,94	4,19	2,52
2	3,90	7,07	4,01	3,09	2,53	2,19
3	5,53	2,07	4,25	3,64	3,76	2,35
4	16,10	8,55	4,56	4,8	2,03	4,01
5	13,99	11,45	4,17	3,09	4,19	3,62
6	8,02	5,97	4,47	4,5	1,79	1,86
7	5,29	10,82	3,79	2,91	4,79	4,01
8	12,33	10,24	3,68	2,37	1,79	1,86
9	15,70	20,47	3,57	3,85	5,09	5,22
10	13,08	10,20	4,94	5,02	1,14	1,27
11	5,82	4,93	5,44	6,3	1,91	4,41
12	9,13	7,08	2,23	1,41	2,03	2,88
13	0,94	3,04	3,87	3,24	1,56	1,86
14	6,04	2,90	5,14	4,43	1,56	1,86
15	2,95	2,54	4,01	3,7	2,27	3,24
16	7,69	4,88	3,38	3,12	3,33	4,01
17	23,90	13,63	3,00	2,19	2,66	1,27
18	3,90	3,41	3,57	2,37	3,80	2,52

APÊNDICE 4
Dados Brutos (10)

Grupo Vildagliptina						
No.	HOMA-IR Inicial	HOMA-IR Final	TNF alfa inicial (pg/ml)	TNF alfa final (pg/ml)	IL-6 inicial (pg/ml)	IL-6 final (pg/ml)
1	7,34	5,64	2,65	1,84	2,03	2,70
2	7,26	4,03	3,41	2,91	1,14	0,77
3	12,70	10,30	4,17	3,79	2,53	2,52
4	5,57	2,28	2,65	1,96	2,03	1,27
5	17,59	9,94	3,95	3,67	3,06	4,81
6	0,86	0,81	2,04	1,21	1,34	1,27
7	3,61	3,56	4,45	3,76	2,40	1,86
8	4,35	3,72	3,24	3,52	2,53	1,86
9	13,15	6,25	6,50	6,00	4,49	4,01
10	4,04	3,14	3,43	2,67	3,61	1,86
11	11,15	10,10	2,76	1,99	1,79	2,52
12	14,94	5,52	2,47	1,17	6,34	2,19
13	6,18	2,57	3,65	3,36	1,45	1,86
14	21,05	23,08	2,41	1,01	2,27	3,62
15	5,58	3,74	5,00	5,66	2,27	1,86
16	8,67	5,85	9,13	12,82	3,06	4,21
17	4,12	4,23	5,33	4,46	2,79	2,52

APÊNDICE 4
Dados Brutos (11)

Grupo Gliclazida						
No.	sICAM-1 inicial (ng/ml)	sICAM-1 final (ng/ml)	sVCAM-1 inicial (ng/ml)	sVCAM-1 final (ng/ml)	sE-SELECTINA inicial (ng/ml)	sE-SELECTINA final (ng/ml)
1	97,87	97,13	1005,31	925,54	87,95	51,86
2	70,18	102,47	980,13	871,42	53,41	51,86
3	100,42	82,22	1067,98	842,20	48,60	40,85
4	87,74	77,87	1121,75	686,54	58,37	55,32
5	117,89	104,58	872,08	912,03	103,50	85,50
6	110,50	116,51	1306,07	1263,30	52,89	45,20
7	96,66	97,74	1183,25	824,67	66,95	76,17
8	104,97	89,65	671,14	664,81	129,83	119,30
9	213,02	260,51	1105,94	1409,73	91,21	120,46
10	135,52	106,54	1433,27	1079,94	109,96	80,75
11	90,22	100,24	823,81	864,50	96,72	115,76
12	100,19	109,41	1063,15	1156,47	137,60	135,33
13	78,02	85,52	916,61	490,95	60,26	76,60
14	80,83	65,15	1076,62	1119,21	139,21	44,32
15	61,63	60,12	1001,40	1049,29	48,60	42,26
16	68,86	65,11	539,93	549,29	31,14	24,99
17	78,45	99,31	830,89	986,68	51,85	59,67
18	66,73	78,02	892,66	916,60	71,93	59,14

APÊNDICE 4

Dados Brutos (12)

Grupo Vildagliptina						
No.	sICAM-1 inicial (ng/ml)	sICAM -1 final (ng/ml)	sVCAM-1 inicial (ng/ml)	sVCAM-1 final (ng/ml)	sE-SELECTINA inicial (ng/ml)	sE-SELECTINA final (ng/ml)
1	90,89	80,11	1439,02	1183,28	84,94	68,58
2	41,32	39,15	982,37	1087,67	30,36	28,81
3	126,28	115,40	1017,47	941,68	114,75	88,17
4	83,03	82,48	1077,28	1004,71	31,91	26,94
5	112,37	101,90	1076,95	1005,47	81,49	56,43
6	186,77	175,11	1285,43	1300,11	23,53	23,97
7	96,03	114,31	981,25	845,27	48,60	30,60
8	80,96	83,48	780,48	834,01	41,54	35,60
9	87,13	128,73	983,32	793,29	61,64	62,76
10	79,37	71,04	1104,46	1045,61	40,27	24,99
11	74,88	72,67	1365,61	1392,79	121,80	79,11
12	73,64	46,05	986,84	1081,33	48,60	41,56
13	72,20	79,38	1118,12	1359,28	58,37	76,60
14	197,60	165,27	1107,42	980,03	105,49	107,77
15	97,67	43,93	1121,59	705,25	67,37	48,21
16	115,86	117,68	957,54	1008,67	58,84	57,53
17	79,89	73,24	1152,39	1002,89	45,76	35,60

APÊNDICE 4

Dados Brutos (13)

Grupo Gliclazida						
No.	PAI-1 inicial (ng/ml)	PAI-1 final (ng/ml)	TBARS inicial (nmol/ MDA/ml)	TBARS final (nmol/ MDA/ml)	TAOS inicial (μ M Trolox Equivalents)	TAOS final (μ M Trolox Equivalents)
1	71,20	80,23	9,15	7,18	246,95	255,91
2	30,00	79,74	7,37	8,02	248,18	260,25
3	63,47	30,59	6,91	8,59	273,93	246,72
4	70,49	55,85	9,26	7,09	226,53	196,55
5	81,10	87,56	9,02	7,23	253,65	303,49
6	53,14	54,59	7,24	8,06	276,39	250,94
7	48,75	39,36	10,28	7,32	221,81	240,19
8	67,08	56,10	9,5	8,82	202,44	234,83
9	70,02	92,43	8,8	8,62	215,01	244,99
10	38,25	40,56	5,88	8,95	264,04	260,5
11	72,12	78,97	9,15	8,57	270,23	308,12
12	125,42	130,08	8,7	9,14	228,03	312,62
13	26,91	57,56	8,37	9,22	232,65	314,98
14	60,61	45,49	8,99	10,27	275,07	290,55
15	25,72	26,92	9,82	9,71	242,81	247,88
16	97,08	84,55	11,08	9,79	231,09	249,49
17	39,84	59,76	11,27	8,82	269,05	230,93
18	68,37	43,00	10,17	7,06	357,15	310,17

APÊNDICE 4

Dados Brutos (14)

Grupo Vildagliptina						
No.	PAI-1 inicial (ng/ml)	PAI-1 final (ng/ml)	TBARS inicial (nmol/ MDA/ml)	TBARS final (nmol/ MDA/ml)	TAOS inicial (μM Trolox Equivalents)	TAOS final (μM Trolox Equivalents)
1	50,61	48,73	8,35	7,48	253,65	272,02
2	68,49	70,34	10,47	7,84	235,67	249,49
3	68,60	46,17	8,45	7,48	321,51	304,64
4	43,54	31,72	7,91	8,28	218,53	233,3
5	100,27	77,11	6,31	8,49	463,25	359,81
6	16,80	12,43	8,91	8,64	279,85	318,35
7	34,48	28,37	7,91	7,94	271,36	274,67
8	26,60	14,77	7,13	7,59	216,8	239,24
9	25,65	53,50	9,56	8,67	284,76	356,35
10	21,78	22,09	7,89	8,41	208,18	236,32
11	77,21	70,57	10,36	8,07	188,1	200,84
12	99,93	79,61	9,39	9,93	196,35	260,52
13	35,37	45,34	8,59	8,97	221,85	184,89
14	106,89	111,92	11,11	6,76	249,48	259,07
15	38,41	56,84	11,27	7,71	248,04	223,45
16	105,81	109,35	8,88	7,26	267,79	308,98
17	59,53	31,47	12,47	8,09	256,29	249,22

ANEXO A



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 3366.8613 E-MAIL: cephuwc@huwc.ufc.br

Protocolo nº: 051.07.12

Pesquisador(a) Responsável: Miguel Nasser Hissa

Departamento / Serviço: Centro de Pesquisas em Diabetes e Doenças Endócrino-Metabólicas.

Título do Projeto: “Estudo comparativo de 16 semanas do efeito da vildagliptina com a gliclazida no estresse oxidativo, nas concentrações séricas pós-prandiais de triglicerídeos e lipoproteínas em pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina.”

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou o projeto de pesquisa supracitado e, em tendo sido atendidas as pendências, baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), resolveu classificá-lo como: **APROVADO**.

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 04/09/2013).

Fortaleza, 04 de setembro de 2012.


Dra. Maria de Fátima de Souza
Coordenadora do CEP - HUWC

RECEBIDO
POR: Sammia
EM: 05/09/12