

Influência do tratamento com metformina sobre a tolerância à glicose induzida por corticosteróides em ratos Wistar

Fábio César Gonçalves, Fernando Antonio Bersani-Amado, Silmara Baroni, Juarez de Souza, Carlos Alexandre Molena Fernandes, Rui Gonçalves Marques Elias, Gustavo Schmidt e Roberto Kenji Nakamura Cuman*

Departamento Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil. *Autor para correspondência. e-mail: rkncuman@uem.br

RESUMO. Corticóides induzem um estado de intolerância à glicose, resistência à insulina e hiperglicemia. Este trabalho teve por objetivo avaliar a participação de corticosteróides endógenos sobre a hiperglicemia aguda em modelo experimental de intolerância à glicose induzida por dexametasona ($0,1 \text{ mg kg}^{-1}$, s.c., 4 dias). O modelo experimental foi caracterizado pela determinação da concentração de glicose sanguínea, volume urinário de 24 horas, consumo de ração e água. Os ratos foram tratados com clorpropamida (100 mg kg^{-1}), metformina (300 mg kg^{-1}) ou pioglitazona (10 mg kg^{-1}) durante 4 dias e o efeito do tratamento foi avaliado pelo teste de tolerância à glicose endovenoso (GTT). A adrenalectomia corrigiu o quadro de intolerância à glicose destes animais, demonstrando que a dexametasona promove hiperglicemia por meio de um provável efeito sinérgico sobre os corticosteróides endógenos. O tratamento com metformina reduziu a alteração glicêmica. Nossos resultados sugerem um efeito benéfico na utilização da metformina como profilático no uso de corticóides em pacientes hiperglicêmicos.

Palavras-chave: corticóides, dexametasona, intolerância à glicose, drogas antidiabéticas.

ABSTRACT. Influence of metformin treatment on glucose tolerance induced by corticosteroid administration in rats Wistar. This work evaluated the effect of the corticosteroid administration on glucose intolerance state induced by dexamethasone (0.1 mg kg^{-1} , s.c., 4 days). The experimental model was characterized through blood and urine glucose levels determination, 24 hour urinary volume, food and water intake. The rats were treated with chlorpropamide (100 mg kg^{-1}), metformin (300 mg kg^{-1}) or pioglitazone (10 mg kg^{-1}) during 4 days. The effect of adrenalectomy or the drugs treatment effectiveness on hyperglycemia state were evaluated during intravenous GTT. Metformin treatment restored the altered hyperglycemia observed in this experimental model. Results suggest that dexamethasone promotes a hyperglycemia state through a synergic effect on endogenous corticosteroids, and that metformin treatment restores these altered responses. Indeed, the dexamethasone induced insulin resistance in humans, promoting hyperglycemia, which should be avoid by the prophylactic administration of metformin.

Key words: corticosteroids, dexamethasone, glucose intolerance, antidiabetic drugs.

Introdução

A resistência à insulina caracteriza-se por diminuição da capacidade celular em elevar o transporte e/ou utilização de glicose em resposta à ação da insulina. Nessa condição, o menor consumo de glicose faz que seus níveis séricos tendam a se elevar, promovendo um quadro de intolerância à glicose. Há um maior estímulo para a liberação de insulina e, conseqüentemente, instala-se um quadro de hiperinsulinemia (Ascroft e Ascroft, 1992). Esta hiperinsulinemia ocorre pela expressão de

receptores da própria insulina por meio do aumento da internalização e degradação desses receptores ou devido à ação da glicose como principal secretagogo de insulina (Haber *et al.*, 2001).

A coexistência de resistência à insulina e hiperinsulinemia parece contribuir direta ou indiretamente para outras desordens, como: dislipidemia, hipertensão, aterosclerose, obesidade entre outras. Todas estas alterações são fatores de risco para doenças coronarianas.

Os glicocorticóides estão entre os mais potentes hormônios contra-regulatórios à ação da insulina.

Foi observado que pacientes diabéticos, que receberam doses farmacológicas de esteróides (prednisona, dexametasona), não apresentaram controle glicêmico adequado e, freqüentemente, necessitaram de altas doses de insulina (Rizza *et al.*, 1982; Paquot *et al.*, 1995). Estes esteróides induzem o quadro de resistência à insulina em humanos e podem promover o diabetes ou agravar o quadro de diabetes pré-existente ou pré-diabético (Koffler *et al.*, 1989; Willi *et al.*, 2002).

Trabalhos experimentais têm demonstrado que o excesso de glicocorticóides promove uma redução de captação e de oxidação de glicose no músculo (Dimitriadis *et al.*, 1997). Outros estudos demonstraram que os glicocorticóides diminuem a proporção de transporte da glicose estimulada por insulina (Olefsky, 1975; Tanaka *et al.*, 1992).

Os glicocorticóides têm consideráveis efeitos no metabolismo da glicose em condições fisiológicas e patológicas. Foi demonstrado que animais adrenalectomizados ou portadores de insuficiência adrenocortical apresentavam estado hipoglicêmico e diminuição da secreção de insulina, condições que são revertidas pela reposição com glicocorticóides (Kawai e Kuzuya, 1977).

Este estudo teve como objetivo avaliar a participação de corticóides endógenos sobre a hiperglicemia aguda em modelo experimental de intolerância à glicose induzida pela dexametasona.

Material e métodos

Indução e padronização do modelo de intolerância à glicose

Ratos machos da linhagem Wistar com peso entre 200 e 220 g receberam, por 4 dias, por via subcutânea dexametasona (DEX) em dose diária de 0,1 mg kg⁻¹ de peso corporal. Os animais sob controle receberam solução salina (0,9%), veículo utilizado para diluir a DEX. No 5º dia, após o tratamento com DEX, ou seja, 24 horas após a última administração, os animais foram submetidos aos testes para avaliação do estado hiperglicêmico, tais como: determinação do volume urinário, concentração de glicose na urina, consumo de água e ração.

O peso corpóreo de cada animal foi determinado no primeiro dia da administração da DEX e foi acompanhado diariamente até o quinto dia, data da realização dos experimentos. Os valores obtidos foram expressos em gramas (dados não revelados).

Teste de tolerância à glicose (gtt)

Vinte e quatro horas após a última dose de DEX, os

animais sob jejum de 12 horas foram submetidos ao teste de tolerância à glicose (GTT). Os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (Hypnol® 3%, 40 mg kg⁻¹) por via intraperitoneal. Após laparotomia e exposição da veia cava inferior, foi coletada uma amostra de 0,5 mL de sangue para determinação da glicemia basal. Administrou-se, a seguir, glicose (0,5 g kg⁻¹) por esta mesma via e foram coletadas amostras de 0,5 mL de sangue nos tempos 5, 10, 20, 30 e 60 min. Essas amostras de sangue foram centrifugadas (5min/3000 rpm) e a glicemia foi determinada pelo método da glicose-oxidase (Gold Analisa®), utilizando-se alíquotas de 20 µL de soro.

Adrenalectomia

A adrenalectomia bilateral foi realizada em animais sob controle e hiperglicêmicos mantidos sob anestesia pelo éter. Mediante incisão cutânea e muscular bilateral junto ao rebordo costal, foi realizada a extração das glândulas adrenais. Os animais adrenalectomizados (ADX) receberam solução salina (NaCl 0,9%) *ad libitum* no período pós-operatório. Os animais falso-operados (F.O.) de ambos os grupos foram submetidos a incisões cirúrgicas, manipulação das vísceras abdominais e suturas equivalentes às praticadas nos animais adrenalectomizados. Os animais de ambos os grupos foram utilizados no 7º dia, após as cirurgias.

Tratamentos

Os animais foram divididos em 4 grupos experimentais: a) Clorpropamida (CLO), animais DEX tratados com clorpropamida (100 mg kg⁻¹; via oral; dose única diária; 4 dias); b) Metformina (MET), animais DEX tratados com metformina (300 mg kg⁻¹; via oral; dose única diária; 4 dias); c) Pioglitazona (PIO), animais DEX tratados com pioglitazona (10 mg kg⁻¹; via oral; dose única diária; 4 dias); e d) Controle, animais tratados com solução salina. O tratamento dos animais foi iniciado concomitantemente à injeção da dexametasona, observando-se que o último dia de tratamento antecedeu o dia do experimento.

Análise estatística

Os resultados foram expressos como a média ± erro padrão da média (e.p.m.) e foram analisados utilizando teste t de *Student*, quando duas médias foram comparadas; para análise de variância (Anova) para múltiplas comparações, p<0,05 foi utilizado como nível de significância.

A análise da área sob a curva foi obtida a partir das curvas do teste de tolerância à glicose, determinada pelo programa Graphpad Prism® (Graphpad Software Inc., Microsoft Corp.).

Resultados

Caracterização dos animais hiperglicêmicos

Foi observado que os animais tratados com DEX apresentaram uma glicosúria e uma diminuição no volume urinário. O consumo de ração e a ingestão de água, entretanto, não foi diferente quando comparado aos de animais sob controle (Tabela 1). Ao final do 5º dia de tratamento os animais CON apresentaram em média um ganho de 8% de peso corporal enquanto os animais tratados com DEX tiveram, em média, uma perda de 7% na massa corpórea (dados não revelados).

Determinação da concentração de glicose sanguínea – teste de tolerância à glicose

As concentrações de glicose sanguínea determinadas durante o GTT estão apresentadas na Tabela 2. Os valores médios de glicemia dos animais DEX tratados com CLO e PIO foram semelhantes aos apresentados pelos ratos DEX não tratados. Os ratos DEX tratados com MET, no entanto, apresentaram valores semelhantes aos obtidos no grupo controle. Os resultados obtidos pela análise da área sob a curva (Figura 1) demonstraram que somente o tratamento com MET corrigiu as alterações glicêmicas promovidas pela DEX durante o GTT.

Tabela 1. Caracterização dos animais hiperglicêmicos e controles.

Grupos	Glicosúria (mg dL ⁻¹)	Consumo de Ração (g)	Consumo de Água (mL)	Volume Urinário (mL/24h)	Peso Inicial (g)	Peso Final (g)
Controle (n = 13)	1,38 ± 1,17	27,03 ± 0,73	52,15 ± 2,75	5,92 ± 1,00	212 ± 3,00	229 ± 3,00
Dexametasona (n = 14)	35,40 ± 5,96*	22,79 ± 0,51	45,92 ± 2,22	3,22 ± 0,73*	216 ± 4,00	201 ± 3,00*

*p<0,05 em comparação aos valores obtidos nos controles.

Tabela 2. Teste de Tolerância à Glicose – GTT de animais tratados.

Grupo	T0 min	T5 min	T10 min	T20 min	T30 min	T60 min
Controle (n = 18)	119,40 ± 5,37	312,70 ± 12,60	276,30 ± 9,57	242,70 ± 9,65	201,20 ± 9,79	174,10 ± 11,10
Dex (n = 20)	178,80 ± 4,65*	372,4 ± 14,08*	306,08 ± 12,27	261,00 ± 12,21	270,10 ± 15,46*	352,20 ± 18,47*
Dex+Clo (n = 14)	181,10 ± 4,80*	348,90 ± 10,18	267,80 ± 11,90	254,70 ± 16,40	280,70 ± 24,30*	352,40 ± 24,30*
Dex+Met (n = 14)	154,40 ± 4,90	275,30 ± 10,70*	235,80 ± 10,60*	189,80 ± 12,70*	205,60 ± 18,10	277,40 ± 21,10*
Dex+Pio (n = 10)	197,40 ± 6,73*	391,10 ± 20,61*	339,40 ± 18,96*	316,10 ± 28,53*	321,10 ± 30,36*	333,70 ± 27,69*

* p< 0,05 em comparação aos valores obtidos nos animais controles; # p< 0,05 em comparação aos valores obtidos nos animais DEX.

Tabela 3. Teste de tolerância à glicose – GTT de animais adrenalectomizados.

Grupo	T0 min	T5 min	T10 min	T20 min	T30 min	T60 min
Controle (n = 18)	119,4 ± 5,37	312,70 ± 12,60	276,30 ± 9,57	245,70 ± 9,65	201,20 ± 9,79	174,10 ± 11,10
Dex (n = 20)	178,8 ± 4,65*	372,4 ± 14,08*	306,08 ± 12,27	261,00 ± 12,21	270,10 ± 15,46*	352,20 ± 18,47*
ADX (n = 7)	127,80 ± 8,20	332,30 ± 18,80	268,60 ± 10,80	228,60 ± 12,83	176,00 ± 15,64	126,90 ± 14,43
ADX + DEX (n = 10)	175,00 ± 7,00*	333,10 ± 10,09	252,30 ± 10,32*	178,30 ± 11,45*	144,80 ± 11,38*	136,00 ± 7,58*
F. O. (n = 10)	128,00 ± 8,54	344,90 ± 15,20	276,60 ± 14,54	234,50 ± 11,82	201,60 ± 17,27	199,80 ± 15,91

*p<0,05 em comparação aos valores obtidos nos animais controles; # p<0,05 em comparação aos valores obtidos nos animais DEX.

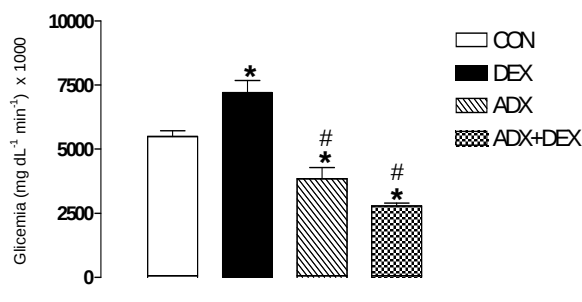


Figura 1. Área sob a curva durante o teste de tolerância à glicose (GTT) de animais controles (CON) (n = 18), animais tratados com DEX (n = 20), animais DEXA tratados com CLO (n = 14), animais DEX tratados com MET (n = 14) e animais tratados com PIO (n = 10), antes e após a injeção de glicose na veia cava inferior (0,5 g kg⁻¹). Cada barra representa a média ± e.p.m. *p<0,05 em comparação com os valores obtidos nos controles. #p<0,05 em comparação com valores obtidos nos DEX.

Efeito da adrenalectomia sobre a hiperglicemia

Os valores da concentração de glicose obtidos do GTT podem ser observados na Tabela 3. Os valores médios de glicemia basal dos animais DEX foram semelhantes aos dos animais DEX + adrenalectomizados (ADX), demonstrando assim uma diferença significativa desses grupos em relação aos valores de glicemia basal dos animais controles.

A análise da área sob a curva (Figura 2), obtida a partir do GTT, demonstrou que a área do grupo ADX e DEX + ADX foram significativamente menores do que nos ratos controle e DEX.

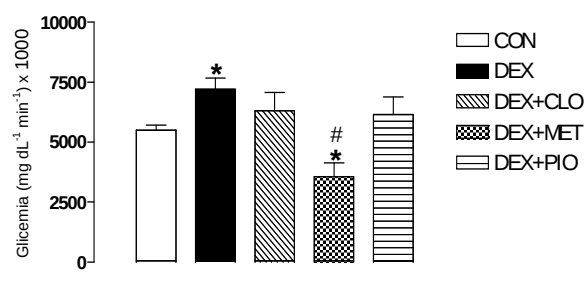


Figura 2. Área sob a curva durante teste de tolerância à glicose (GTT) de animais controles (n = 18), animais tratados com DEX (n = 20), animais adrenalectomizados (ADX) (n = 07), animais adrenalectomizados tratados com dexametasona (ADX + DEX) (n = 10) e animais falso-operados (F.O.) (n = 10), antes e após a injeção de glicose na veia cava inferior (0,5 g kg⁻¹). Cada barra representa a média ± e.p.m. *p<0,05 em comparação com os valores obtidos nos controles. # p<0,05 em comparação com os valores obtidos nos DEX.

Discussão

A terapia crônica com glicocorticóides induz, comprovadamente, resistência à insulina (Pagano *et al.*, 1983; Thomas *et al.*, 1998). Em ratos não diabéticos o tratamento com DEX aumenta a secreção basal de insulina, promovendo um quadro de hiperinsulinemia (Grill e Rundfeldt, 1986).

Esse modelo de hiperglicemia e de intolerância à glicose induzido pela dexametasona também foi utilizado em outros trabalhos (Rizza *et al.*, 1982; Paquot *et al.*, 1995; Willi *et al.*, 2002). nossos resultados demonstraram que esses animais apresentam um quadro de hiperglicemia, característico do estado de intolerância à glicose. Não foi possível, entretanto, verificar a hiperinsulinemia, uma vez que não foi determinada a concentração de insulina. Foi observado que os ratos tratados com dexametasona apresentaram uma glicosúria elevada em comparação aos ratos controle.

A evolução do quadro de intolerância à glicose, associado à resistência à insulina, pode se assemelhar ao diabetes. A metformina é um agente anti-hiperglicemiante, que não tem efeito sobre as células secretoras do pâncreas, mas aumenta a sensibilidade dos tecidos à insulina (Bailey, 1993; Thomas *et al.*, 1998). A metformina diminui a produção hepática de glicose, inibindo glicogenólise e gliconeogênese (Bell, 1998). Por outro lado, a clorpropamida é uma sulfoniluréia, que estimula a secreção de insulina (Groop, 1992) enquanto que a pioglitazona, uma tiazolidinodiona (TZD) também descrita como “sensibilizadora de insulina”, age como um ligante aos receptores PPAR γ que atuam no metabolismo da glicose e lipídios, por meio do aumento da captação de glicose, redução da produção hepática de glicose e lipólise (Saltiel e Olefsky, 1996).

Semelhante a outros estudos (Thomas *et al.*, 1998), observamos, em nossos experimentos, que houve uma redução significativa nos valores de glicemia pelo tratamento com a metformina durante o GTT, indicando que este fármaco pode reduzir a severidade da hiperglicemia e a resistência à insulina causada pela dexametasona. Uma vez que este tratamento corrigiu essas alterações, nossos resultados sugerem que esse medicamento é eficaz no tratamento do quadro de intolerância à glicose e, provavelmente, no de resistência aguda à insulina, observados neste modelo experimental de hiperglicemia.

Ao contrário da metformina, a clorpropamida não corrigiu as alterações hiperglicêmicas obtidas na curva do GTT. Como neste modelo experimental há um quadro de hiperinsulinemia (Pagano *et al.*, 1983; Thomas *et al.*, 1998; Willi *et al.*, 2002), e os mecanismos das sulfoniluréias é o de liberar insulina, nossos resultados sugerem que a hiperglicemia observada nesse modelo experimental pode ser causada por uma falha no mecanismo de ação da insulina nas estruturas onde ela atuará e não devido à deficiência desse hormônio.

Como os glicocorticóides possuem consideráveis efeitos nas vias de sinalização dos receptores de proliferação e ativação de peroxissomos (PPAR) (Paquot *et al.*, 1995; Dimitriadis *et al.*, 1997), sugere-se que estes hormônios possam regular diretamente a expressão dos PPAR em nível de transcrição (Lemberger *et al.*, 1982). Esses receptores, quando acoplados aos seus ligantes, têm profunda influência no metabolismo de carboidratos e lipídios mediante sua capacidade de regular os genes da transcrição (Paquot *et al.*, 1995).

Como as TZD agem como um ligante aos PPARs e são efetivas no tratamento da resistência à insulina (Lemberger *et al.*, 1982), os animais foram tratados com PIO para avaliar a participação destes receptores nesse quadro hiperglicêmico. Os resultados obtidos por meio da análise da curva do GTT, indicaram que a PIO não é eficaz para corrigir as alterações observadas neste modelo experimental. Provavelmente, isto seja devido ao fato de a PIO, semelhante às outras TZD, demonstrar seus efeitos biológicos somente após 5 a 8 semanas de tratamento. Nesse período ocorre a ativação da transcrição do DNA, resultando o aumento da transcrição de RNA mensageiro, responsável pela maior produção de peptídeos transportadores de glicose. Diminuiu, assim, a resistência à insulina (Lemberger *et al.*, 1982; Willi *et al.*, 2002) L6,19). A importância da duração do tratamento com TZD também foi observada em pesquisa que demonstrou,

em pacientes diabéticos, a resistência à insulina devido à administração crônica de corticóides (10 – 35 mg dia⁻¹ corrigida pelo tratamento com TZD após um período de 5 – 8 semanas de tratamento (Saltiel e Olefsky, 1996), confirmando, portanto, que a eficácia dessa droga ocorre somente com o tratamento crônico.

Ratos adrenalectomizados são mais sensíveis à ação da insulina devido à baixa quantidade de glicocorticóides circulantes (Willi *et al.*, 2002). Por outro lado, há evidências que sugerem que esses esteróides podem influenciar os efeitos da insulina pela ação em nível de receptor ou pós-receptor (Thomas *et al.*, 1998). Os resultados obtidos pela análise da área sob a curva, durante o GTT, demonstraram que a retirada das adrenais promoveu uma redução da concentração de glicose dos animais normoglicêmicos. Este fato sugere que há uma influência dos glicocorticóides endógenos sobre o mecanismo glicêmico. De fato, a ausência de glicocorticóides promove uma maior efetividade na ação da insulina, promovendo uma maior utilização da glicose sanguínea (Cabello *et al.*, 1990). Neste trabalho demonstramos que animais tratados com dexametasona, após adrenalectomia, apresentavam valores glicêmicos menores do que aqueles em que não houve a retirada das adrenais. Estes resultados indicam que a adrenalectomia promove um quadro de redução da glicemia, provavelmente, devido a uma diminuição no efeito contrarregulador promovido pela dexametasona em associação a um efeito sinérgico dos corticóides endógenos.

Conclusão

Esta pesquisa indicou que, nesse modelo experimental, a dexametasona promove uma hiperglicemia por um efeito que envolve, pelo menos parcialmente, corticóides endógenos. A efetividade da metformina em corrigir essa alteração permite sugerir um efeito benéfico deste fármaco para pacientes que fazem uso crônico de corticóides, como medida profilática, visando reduzir o estado de intolerância à glicose e de hiperglicemia nesses indivíduos.

Referências

ASCHROFT, F.M.; ASCHROFT, S.J.H. Mechanisms of insulin secretion. In: *Insulin*. Oxford: Oxford University Press, 1992. p. 97-150.

BAILEY, C.J. Metformin – an update. *Biochem. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 24, n. 6, p. 1299-1309, 1993.

BELL DHS. Prudent utilization of the presently available

treatment modalities for type 2 diabetes. *Endocrinologist*, Philadelphia, v. 18, p. 340-347, 1998.

CABELLO, M.A. *et al.* Effect of adrenalectomy and glucocorticoid treatment on the levels of an insulin-sensitive glycosyl-phosphatidylinositol in isolated rat hepatocytes. *Mol. Cel. Endocrinol.*, Amsterdam, v. 68, p. 1-5, 1990.

DIMITRIADIS, G. *et al.* Effect of glucocorticoids excess on the sensitivity of glucose transport and metabolism to insulin in rat skeletal muscle. *Biochem. J.*, Portland, v. 321, p. 707-712, 1997.

GRILL, V.; RUNDFELDT, M. Abnormalities of insulin responses after ambient and previous exposure to glucose in streptozocin-diabetic and dexamethasone-treated rats. *Diabetes*, New York, v. 35, p. 44-51, 1986.

GROOP, L.C. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes*, New York, v. 15, p. 737-754, 1992.

HABER, E. *et al.* Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, São Paulo, v. 45-43, p. 219-227, 2001.

KAWAI, A.; KUZUYA, N. On the role of glucocorticoid in glucose-induced insulin secretion. *Hormone Metabolism Res.*, Basel, v. 9, p. 361-365, 1977.

KOFFLER, M. *et al.* The effect of many commonly used drugs on diabetic control. *Diab. Nutr. Metab.*, London, v. 2, p. 75-93, 1989.

LEMBERGER, T. *et al.* Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gene is stimulated by stress and follows a diurnal rhythm. *J. Biol. Chem.*, Bethesda, v. 271, p. 1764-1769, 1992.

OLEFSKY, J.M. Effect of dexamethasone on insulin binding, glucose transport, and glucose oxidation of isolated rat adipocytes. *J. Clin. Invest.*, Ann Arbor, v. 56, p. 1499-1508, 1975.

PAGANO, G. *et al.* An in vitro and in vivo study of the mechanism of prednisolone-induced insulin resistance in the healthy subjects. *J. Clin. Invest.*, Ann Arbor, v. 72, p. 1814-1820, 1983.

PAQUOT, N. *et al.* Effects of glucocorticoids and sympathomimetic agents on basal and insulin-stimulated glucose metabolism. *Clin. Physiol.*, Oxford, v. 15, p. 231-240, 1995.

RIZZA, R.A. *et al.* Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Stanford, v. 54, p. 131-138, 1982.

SALTIEL, A.R.; OLEFSKY, J.M. Thiazolidinodiones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes*, New York, v. 45, p. 1661-1669, 1996.

TANAKA, H. *et al.* Glucocorticoid receptor and inhibition of 3-O-methyl-D-glucose uptake by glucocorticoids in peripheral blood leukocytes from normal humans: correlation between receptor level and hormone effect in vitro. *Acta Endocrinol.*, Bucharest, v. 126, p. 29-36, 1992.

THOMAS, C.R. *et al.* Prevention of dexamethasone-induced insulin resistance by metformin. *Biochem. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 56, p. 1145-1150, 1998.

WILLI, S.M. *et al.* Effective use of thiazolidinidiones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diab. Res. Clin. Pract.*, Amsterdam, v. 58, p. 87-96, 2002.

Received on October 10, 2006.

Accepted on December 06, 2006.