EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO AGUDO SOBRE A GLICEMIA E LIPIDEMIA DE RATOS DIABÉTICOS TRATADOS COM METFORMINA

EFFECTS OF THE ACUTE PHYSICAL EXERCISE ON GLYCAEMIC AND LIPIDS LEVELS IN DIABETIC RATS TREATED WITH METFORMIN

Marcos Roberto Queiroga[*]
Rafael Fernando Silveira[**]
Mariana Fernandes Mendes de Oliveira[**]
Daniel Crespilho[**]
Eduardo Kokubun[***]
Eliete Luciano[**]

RESUMO

O objetivo do estudo foi investigar os efeitos do exercício físico agudo sobre a glicemia e lipidemia de ratos diabéticos tratados com metformina. Para a indução do diabetes tipo 1, os ratos foram mantidos em jejum por 24 horas com livre acesso a água. Após anestesia com éter, os ratos receberam injeção de aloxana em salina (32 mg/kg), através da veia peniana. Ratos Wistar machos adultos (130 dias) foram divididos em dois grupos, diabéticos tratados com metformina (DM) e diabéticos controle (DC). Os animais do grupo DM receberam doses de metformina em água (1,4 mg/ml) durante 15 dias. As amostras sangüíneas foram coletadas antes e imediatamente após uma sessão de natação (30 min) sem carga adicional. Os resultados revelaram que a metformina administrada (110 mg/kg/dia) por si ou combinada com o exercício físico agudo não promoveu alterações significativas nas concentrações de glicose, triglicérides e colesterol em ratos diabéticos experimentais. Outros estudos são necessários para testar diferentes doses de metformina com sessões regulares de exercício físico no diabetes tipo 1.

Palavras-chave: Diabetes tipo 1. Metformina. Exercício Físico Agudo. Glicemia. Lipidemia.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* é uma doença metabólica multifatorial, causada por anormalidades em diversos órgãos que resultam em níveis elevados de glicose no sangue (hiperglicemia) (KIMMEL; INZUCCHI, 2005). Os defeitos incluem a resistência periférica a insulina ou a deficiência em sua secreção. No primeiro caso, resistência periférica a insulina, a captação de glicose é prejudicada pela resistência à insulina, pela intolerância a glicose nos tecidos ou pelo fato de a falha das células β produzirem e secretarem quantidades suficientes de insulina (PERMUTT; WASSON; COX, 2005a). Nesta condição o paciente é diagnosticado com diabetes tipo 2.

No segundo caso - a deficiência na secreção de insulina, pode ser uma continuação dos efeitos deletérios do diabetes tipo 2 em idades mais avançadas ou o produto da destruição auto-imune das células β ainda na infância, que conduz à falência na síntese e secreção de insulina pelo pâncreas. Nesta condição o paciente é diagnosticado como portador de diabetes tipo 1 e deve recorrer a doses diárias de insulina para o controle glicêmico.

O quadro atual e as previsões da prevalência do diabetes e seus custos para a saúde pública são fortes razões para a implantação de programas de intervenção, bem como o desenvolvimento de novos tratamentos farmacológicos (BAILEY, 2005a). Independentemente do tipo, pode-se tratar o diabetes a partir de medicamentos, modificações no

[*] Universidade Estadual do Centro Oeste - UNCENTRO-Guarapuava/Pr. Doutorando em Biodinâmica da Motricidade Humana - UNESP- Rio Claro - Apoio Capes.

[**] Mestrandos em Biodinâmica da Motricidade Humana - UNESP- Rio Claro.

[***] Instituto de Biociências - Departamento de Educação Física. Universidade Estadual Paulista - Rio Claro/SP.

comportamento relacionado à prática de atividades físicas e alimentação ou uma combinação destes meios. Contudo, vale destacar que as intervenções estão sob forte influência de fatores culturais, econômicos e sociais que interferem principalmente na dieta e na atividade física (KNOWLER et al., 2002). Quando modificações no estilo de vida falham em reduzir os níveis de glicose para valores desejáveis, uma abordagem convencional é dar início a uma terapia com anti-hiperglicêmico oral (KIMMEL; INZUCCHI, 2005).

Dentre os medicamentos mais utilizados para o tratamento de portadores de diabetes tipo 2, a metformina tem sido o mais aceito e prescrito nos EUA (JONES et al., 2002). Entre as ações conhecidas da metformina destacam-se: redução na produção de glicose hepática (gliconeogênese, glicogenólise), aumento na sensibilidade à insulina nos tecidos hepáticos e periféricos (especialmente muscular), aumento na utilização da glicose periférica (mediante captação da glicose estimulada pela insulina e síntese de glicogênio) e aumento dos receptores de insulina (reduzindo a hiperinsulinemia) sem ganho de peso (BAILEY, 2005a; DEFRONZO, 1999; WITTERS, 2001; STUMVOLl et al., 1995).

Em relação às contra-indicações, a metformina não deveria ser prescrita a diabéticos com insuficiência renal, pacientes com falha cardíaca congestiva, doença hepática severa ou a indivíduos com idade superior a 80 anos (FANTUS, 2005).

Estudos têm demonstrado que o exercício físico regular melhora as condições do diabetes, facilitando a captação periférica de glicose e o metabolismo de glicogênio, proteínas e lipídios (PELTONIEMI et al., 2001). Neste sentido, assume-se que o exercício possui potencial para agir em conjunto com as drogas anti-hiperglicêmicas orais (TANG; REED, 2001). Entretanto, poucos trabalhos avaliaram os efeitos do exercício físico em combinação com a metformina no metabolismo de glicose e lipídios (TANG; REED, 2001). Ainda mais raros são estudos que investigam as ações do medicamento com uma única sessão de exercício físico em diabéticos tipo 1.

Considerando-se a relevância do estudo em modelo animal para simular o diabetes tipo 1, pretende-se verificar os efeitos do exercício físico agudo sobre a glicemia e lipidemia de ratos diabéticos experimentais tratados com metformina.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados para o experimento dez ratos da linhagem Wistar machos adultos, de aproximadamente 130 dias, provenientes do Biotério Central da Unesp de Botucatu e mantidos no Biotério do Laboratório de Biodinâmica do Departamento de Educação Física da Unesp de Rio Claro. Os animais foram tratados com ração balanceada padrão (Purina®) para roedores e água *ad libitum* e distribuídos em gaiolas coletivas (5 por gaiola), com controle de ciclos de luminosidade (12/12 horas claro/escuro) e temperatura ambiente de 25º C. Os procedimentos adotados seguiram as orientações das resoluções específicas referentes à Bioética de Experimentos com Animais (Lei nº. 6.638 de 08 de maio de 1979 e decreto nº. 24.645 de 10 de julho de 1934).

Protocolo experimental

Os animais foram induzidos ao diabetes e distribuídos aleatoriamente em dois grupos (n=5) - um diabético tratado com metformina (DM) e um diabético-controle (DC). Para indução do diabetes, os ratos foram mantidos em jejum por 24 horas com livre acesso a água. Após anestesia com éter, os animais receberam injeção de aloxana (32 mg/kg) em tampão citrato, pH 4,5, através da veia peniana, sendo disponibilizada em seguida uma solução de água com glicose (15%) e ração (LUCIANO; LIMA, 1997).

Quatro dias após a indução do diabetes os animais do grupo DM começaram a ser tratados com metformina dissolvida em água (1,4mg/ml) durante 15 dias consecutivos, correspondente a aproximadamente 110 mg/kg/dia.

Protocolo de exercício

Adaptação*:* os animais foram submetidos a um período de 3 dias de adaptação, com início no último dia de tratamento: 1º sessão: 5 minutos com água na profundidade de 5cm; 2º sessão: 10 minutos com água na profundidade de15 cm e, 3º sessão: 15 minutos com água na profundidade de 40cm.

Exercício agudo*:* o protocolo de exercício se constituiu de uma única sessão de 30 minutos de natação sem carga adicional. O exercício físico foi realizado um dia após o término da adaptação em um tanque com 70cm largura e igual medida em

altura. A água foi mantida com 50cm de profundidade e na temperatura de 31 ± 1º C.

Coleta e análise sanguínea

As amostras sangüíneas foram coletadas da extremidade da cauda de cada animal antes e imediatamente após a sessão de natação. O soro foi extraído por centrifugação para as seguintes análises:

Glicose sérica: método enzimático colorimétrico da glicose oxidase-peroxidase (HENRY; CANNON; WILKEMAN, 1974), com kit Wiener Lab. Após 15 minutos de incubação em banho a 37ºC, as absorbâncias das amostras e do padrão foram lidas em espectrofotômetro a 505 nm.

Triglicérides (TG) e Colesterol total (CT): método enzimático colorimétrico, com Kit Laborlab. Após 15 e 10 minutos (TG e CT, respectivamente) de incubação em banho a 37ºC, as absorbâncias das amostras e do padrão foram lidas em espectrofotômetro a 505nm.

Hematócrito: foi determinado a partir do método do microematócrito (ALMEIDA, 1987).

Análise estatística

Os dados foram agrupados e descritos em valores de média e desvio-padrão. Para análise dos resultados, utilizou-se o teste t independente para verificar diferenças entre a massa corporal e o hematócrito nos grupos diabético-controle e diabético metformina. A *Anova one way* para medidas repetidas foi empregada para indicar a presença de diferenças entre os grupos e entre os níveis antes e após a sessão de exercício.

RESULTADOS

Massa corporal e hematócrito

Em relação à massa corporal e hematócrito não se observaram diferenças entre os grupos. Os resultados do hematócrito garantem que os ratos não se encontravam em situação de desidratação, uma vez que valor superior a 60% seria um indicador da deficiência hídrica (Tabela 1).

Tabela 1 - Características dos grupos de ratos diabéticos controle e tratados com metformina

	Diabético controle	Diabético metformina	p
Massa corporal (g)	379,5 ± 49,8	372,8 ± 55,6	0,87
Hematócrito (%)	52,8 ± 1,9	50,3 ± 2,1	0,09

Glicose sanguínea

As concentrações de glicose sanguínea estão apresentadas na Tabela 2 e na Figura 1. Observou-se que os teores de glicose apresentaram tendência a ser menores para o grupo metformina (DM) do que para o grupo-controle (DC) antes e após o exercício. Em ambos os grupos, houve redução na linha-base de glicose, mas essa redução foi relativamente maior para grupo DC após a realização do exercício (16,4%) comparado ao grupo DM (3,8%).

Tabela 2 - Valores séricos de glicose, TG e CT (mg/dL) antes e após uma sessão de 30 minutos de natação em ratos diabéticos controle e tratados com metformina (110 mg/kg/dia)

	Condição	Diabético controle	Diabético metformina
Glicose (mg/dL)	Pré	236,6 ± 89,3	205,7 ± 111,6
	Pós	204,1 ± 70,4	197,9 ± 11,5
TG (mg/dL)	Pré	173,6 ± 6,0	183,9 ± 14,2
	Pós	183,5 ± 6,0	178,8 ± 8,5
Colesterol (mg/dL)	Pré	82,8 ± 6,5	94,2 ± 19,6
	Pós	92,3 ± 32,2	119,4 ± 26,2

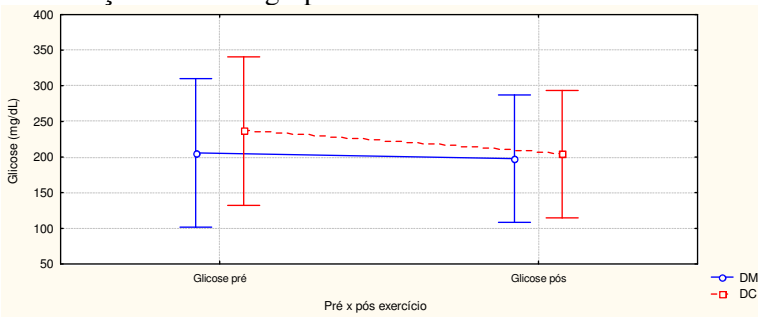

Figura 1 - Efeitos do exercício agudo (30 minutos) nos valores de glicose sanguínea em ratos diabéticos controle (DC) e diabéticos tratados com metformina (DM)

Lipídios sanguíneos

Os teores de triglicérides (TG) e colesterol (CT) antes e após a natação não demonstraram diferenças significativas entre os grupos e os momentos, conforme montra a Tabela 2. Percebe-se que, ao contrário do que ocorreu na linha-base de glicose no grupo-controle, os valores dos TGs aumentaram após o exercício (Figura 2). Por sua vez, os níveis iniciais de CT demonstraram discreto aumento após a atividade de natação nos dois grupos (Figura 3).

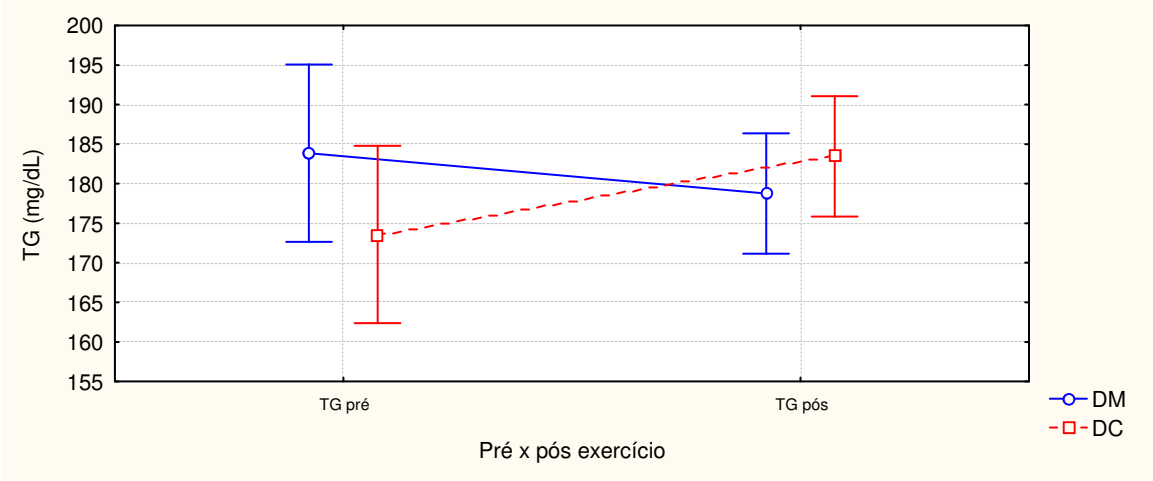

Figura 2 - Efeitos do exercício agudo (30 minutos) nos valores séricos de triglicérides (TG) em ratos diabéticos controle (DC) e diabéticos tratados com metformina (DM)

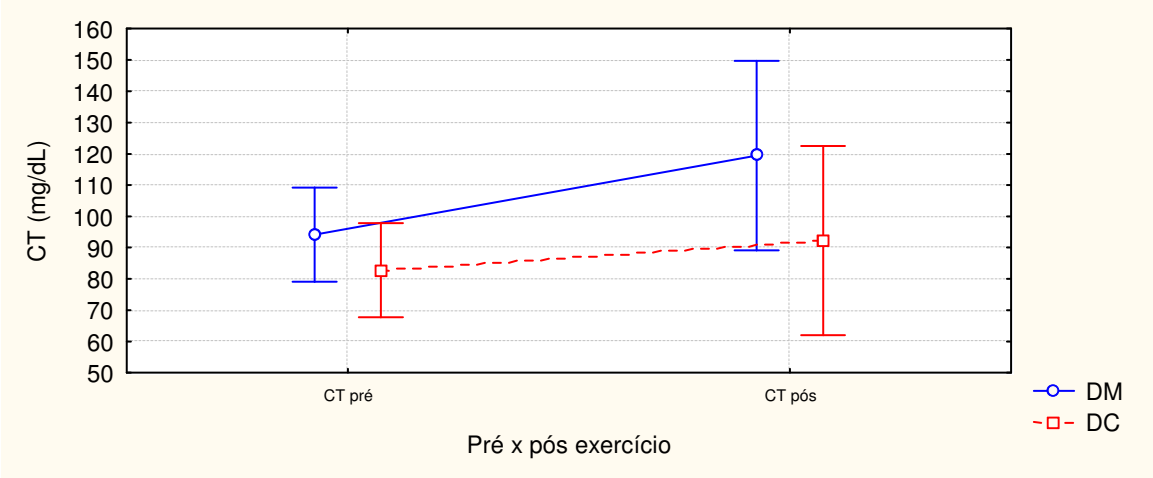

Figura 3 - Efeitos do exercício agudo (30 minutos) nos valores séricos de colesterol total (CT) em ratos diabéticos controle (DC) e diabéticos tratados com metformina (DM).

DISCUSSÃO

Há uma evidente carência de estudos que investiguem os efeitos da metformina em diabéticos tipo 1, bem como de estudos que procurem verificar os efeitos do exercício físico agudo e da metformina nesta condição de doença. O presente estudo objetivou colaborar em parte para o preenchimento desta lacuna. Desta maneira, procurou-se investigar os efeitos da metformina nos valores séricos de glicose, TG e CT em ratos diabéticos tratados e não tratados submetidos a uma sessão de natação.

A elevada taxa de glicose, comum no diabetes *mellitus* não tratado, pode levar à desidratação das células teciduais, o que resultaria no aumento relativo da taxa de hemácias. Os valores do hematócrito de 52,8 ± 1,9 e 50,3 ± 2,1 para ratos diabéticos controle e tratados com metformina, respectivamente,

sugerem não haver desidratação nos grupos (ABRASS, 1984); porém, os ratos tratados demonstraram tendência a apresentar menor concentração de hematócrito ($p<0,09$) do que os ratos-controle, talvez como resultado do efeito do medicamento.

Em relação à massa corporal, não se observaram diferenças entre os grupos, confirmando que o tratamento com metformina, além de não provocar aumento, pode, como encontrado em alguns estudos, causar modesta queda (GARBER et al., 1997; STUMVOLL et al., 1995).

Redução estatisticamente significante nos valores séricos de glicose foram demonstrados em ratos diabéticos treinados tratados com metformina comparados ao grupo-controle (CANCELLIERO et al., 2004). No presente estudo, embora a glicemia tenha sido menor no grupo DM, quando comparado ao grupo-controle, a diferença não foi significativa.

De forma geral, há consenso na literatura a respeito dos efeitos da metformina na redução da glicose sanguínea (JEPPESEN et al., 1994; JONES et al., 2002; BAILEY, 2005b; GARBER et al., 1997; STUMVOLL et al., 1995; WULFFELÉ et al., 2004) e da hemoglobina glicada (HbA_{1c}) em diabéticos tipo 2 (HÄLLSTEN et al., 2002; GARBER et al., 1997; STUMVOLL et al., 1995).

Os efeitos da metformina nas concentrações de TG e CT não estão completamente esclarecidos (WULFFELÉ et al., 2004). Experimentos com humanos e animais relatam tanto queda (JEPPESEN et al., 1994; BAILEY; TURNER, 1996) quanto ausência de efeitos da droga nestes parâmetros (STUMVOLL et al., 1995; TANG; REED, 2001; WULFFELÉ et al., 2004). Em associação com outros medicamentos a metformina tem demonstrado maior efetividade em diminuir os lipídios sanguíneos (TG e CT) do que quando administrada isoladamente (BAILEY, 2005b; KIMMEL; INZUCCHI, 2005).

Um estudo empregando modelos animais diabéticos demonstrou que a metformina não alterou os valores de TG e CT, embora tenha favorecido a redução na glicose sérica. O protocolo de exercício físico reduziu significativamente as concentrações de glicose sanguínea independentemente do tratamento com metformina (TANG; REED, 2001).

As razões para a ausência de diferenças nos teores de glicose, TG e CT entre os grupos no presente estudo podem estar associadas às baixas doses de metformina administradas aos animais, ao curto período de tratamento, à severidade do diabetes induzido e ao programa de exercício proposto (sessão única).

Aumento na sensibilidade à insulina e redução da glicose sérica foram verificados em estudos com ratos tratados com doses variando entre 150 e 320 mg/kg/dia (TANG; REED, 2001; BORST; SNELLEN, 2001). O protocolo de treinamento destas pesquisas foi planejado para um período de 28 a 35 dias, com duração de 20 min/d, 5 x/sem para um e 1 h/d durante 12 dias para o outro, respectivamente. No presente estudo, foram administrados 110mg/kg/dia de metformina durante 15 dias e realizou-se uma única sessão de 30 minutos de exercício.

Outra possibilidade a considerar é que a metformina é um medicamento comumente utilizado para o tratamento de diabéticos não-insulino dependente (tipo 2) e que, de acordo com BAILEY (1992), ela não é efetiva na ausência de insulina. Porém, o tratamento com metformina reduziu a hemoglobina glicada (HbA_{1c}) como também as dosagens de insulina, sem aumentar a massa corporal em adolescentes com diabetes tipo 1 (HAMILTON et al., 2003; GOBBAY et al., 2006).

O envolvimento de pacientes diabéticos (tipo 1) em atividades físicas é prejudicado em função de sua percepção de risco de hipoglicemia (DUBÉ et al., 2006). Foi demonstrado que o declínio da glicose sanguínea em diabéticos tipo 1 é menor em exercícios intermitentes de alta intensidade do que em exercícios moderados (GUELFI; JONES; FOURNIER, 2005). Embora se trate de espécies distintas, o fato de o exercício físico agudo não contribuir para um redução mais acentuada nas concentrações de glicose nos ratos tratados e não tratados com metformina pode ser explicado em função do desenho do estudo, como já destacado, ou em função do efeito posterior do exercício, como verificado nos níveis de glicemia noturna em crianças diabéticas tipo 1 em dias nos quais realizaram exercícios físicos (TSALIKIAN et al., 2005).

A importância da atividade física na prevenção, controle e tratamento do diabetes está bem estabelecida na literatura. Em uma amostra dividida em três grupos (alimentação/atividade física, metformina e controle) verificou-se redução de 58% no risco de desenvolver diabetes (intolerância à glicose) em integrantes que aderiram a mudanças no estilo de vida (alimentação e atividade física) e de 31% em pacientes tratados com metformina quando ambos foram comparados ao grupo-controle (KNOWLER et al., 2002). Apesar de a intervenção medicamentosa contribuir enormemente para o tratamento efetivo do diabético, a inclusão de uma atividade física regular é indicada, desde que adequadamente orientada, para cada tipo de diabetes, bem como a adequação dos componentes intensidade, freqüência e duração para cada caso.

CONCLUSÃO

Foi demonstrado que a metformina administrada (110mg/kg/dia) por si ou combinada com o exercício físico agudo não promoveu alterações significativas nas concentrações de glicose, TG e CT em ratos diabéticos experimentais. Outros estudos são necessários para testar diferentes doses de metformina com sessões regulares de exercício físico no diabetes tipo 1.

EFFECTS OF THE ACUTE PHYSICAL EXERCISE ON GLYCAEMIC AND LIPIDS LEVELS IN DIABETIC RATS TREATED WITH METFORMIN

ABSTRACT

The aim of the study was to investigate the effects of the acute physical exercise on the glycaemic and lipids levels in diabetic rats treated with metformin. For the induction of the type 1 diabetes, the rats were maintained in fasting for 24 hours with free access to water. After anesthesia with ether, the rats received an intravenous injection of alloxan (32 mg / kg b.w.). Adult (130 days) male Wistar rats were divided in two groups: diabetics metformin (DM) and diabetics control (DC). The animals of the group DM received metformin in water (1,4 mg / ml) for 15 days. The blood samples were collected before and immediately after a swimming session (30 min) without additional load. The results revealed that the metformin administered (110 mg / kg / day) by itself or combined with the acute physical exercise didn't promote significant alterations in glucose, triglyceride and cholesterol concentrations in experimental diabetic rats. Other studies are necessary to test different metformin doses with regular sessions of physical exercise in type 1 diabetes.

Key words: Type 1 Diabetes. Metformin. Acute Physical Exercise. Glycaemic. Lipids.

REFERÊNCIAS

ABRASS, C. K. Diabetic proteinuria: glomerular or tubular in origin? **Am J Nephrol**, Basel, v. 4, no. 6, p. 337-46, 1984.

ALMEIDA, T. V. Estudo dos glóbulos vermelhos. In: MOURA, R.A. **Técnicas de laboratório**. Rio de Janeiro, Atheneu, 1987. p. 375-386.

BAILEY, C. J. Biguanides and NIDDM. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 15, no. 6, p. 755-772, 1992.

BAILEY, C. J. Overview of new and developing pharmacological treatments. **Eur Heart J Suppl**, London, v. 7, p. D23-D26, 2005a.

BAILEY, C. J. Treating insulin resistance in type 2 diabetes with metformin and thiazolidinediones. **Diabetes Obes Metab.**, Oxford, v. 7, p. 675-691, 2005b.

BAILEY, C. J.; TURNER, R.C. Drug therapy: metformin. **N Engl J Med**, Waltham, v. 334, no. 9, p. 574-579, 1996.

BORST, S. E.; SNELLEN, H. G. Metformin, but not exercise training, increases insulin responsiveness in skeletal muscle of Sprague-Dawley rats. **Life Sci**, Elmsford, v. 69, p. 1497-1507, 2001.

CANCELLIERO, K. M. et al. Ação da metformina e troglitazona em ratos diabéticos treinados. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 48, n. 2, p. S184, 2004. Suplemento.

DEFRONZO, R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 131, p. 281-303, 1999.

DUBÉ, M. C. et al. Physical activity barriers in diabetes: development and validation of a new scale. **Diabetes Res Clin Pr.**, Amsterdam, v. 72, p. 20-27, 2006.

FANTUS, G. Metformin's contraindications: needed for now. **CMAJ**, Ottawa, v. 173, no. 5, p. 505-507, 2005.

GARBER, A. J. et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. **Am J Med**, New York, v. 103, p. 491-497, 1997.

GOBBAY, M. A. L. et al. Efeitos da associação metformina ao tratamento insulínico em adolescentes com diabetes melito do tipo 1 e com controle glicêmico insatisfatório. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. S165, 2006. Suplemento 2.

GUELFI, K. J.; JONES, T. W.; FOURNIER, P. A. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in

individuals with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 28, p. 1289-1294, 2005.

HÄLLSTEN, K. et al. Rosiglitazone but not metformin enhances insulin- and exercise-stimulated skeletal muscle glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. **Diabetes**, New York, v. 51, p. 3479-3485, 2002.

HAMILTON, J. et al. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance. A randomized controlled trial. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 26, p. 138-143, 2003.

HENRY, R.J.; CANNON, D.C.; WILKEMAN, J. **Clinical chemistry, principles and techniques**. 2. ed. New York: Harper and Harper Row, 1974.

JEPPESEN, J. et al. Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 17, p. 1093-1099, 1994.

JONES, K. L. et al. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 25, p. 89-94, 2002.

KIMMEL, B.; INZUCCHI, S.E. Oral agents for type 2 diabetes: an update. **Clinical Diabetes**, Alexandria, v. 23, no. 2, p. 61-76, 2005.

KNOWLER, W.C. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **N Engl J Med**., Waltham, v. 346, no. 6, p. 393-403, 2002.

LUCIANO, E.; LIMA, F. B. Metabolismo de ratos diabéticos treinados submetidos ao jejum e ao exercício agudo. **Rev Ciênc Bioméd**, Botucatu, v. 18, p. 47-60, 1997.

PELTONIEMI, P. et al. Resistance to exercise-induced increase in glucose uptake during hyperinsulinemia in insulin-resistant skeletal muscle of patients with type 1 diabetes. **Diabetes**, New York, v. 50, p. 1371-1377, 2001.

PERMUTT, M.A.; WASSON, J.; COX, N. Genetic epidemiology of diabetes. **J Clin Invest**, New York, v. 115, p. 1431-1439, 2005.

STUMVOLL, M. et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med**, Waltham, v. 333, n. 9, p. 550-554, 1995.

TANG, T.; REED, M.J. Exercise adds to metformin and acarbose efficacy in db/db mice. **Metabolism**, New York, v. 50, no. 9, p. 1049-1053, 2001.

TSALIKIAN, E. et al. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. **J Pediatr**, Saint Louis, v. 147, p. 528-534, 2005.

WITTERS, L.A. The blooming of the French Lilac. **J Clin Invest**, New York, v. 108, p. 1105-1107, 2001.

WULFFELÉ, M. G. et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. **J Intern Med**, Oxford, v. 256, p. 1-14, 2004.

Recebido em 6/8/06
Revisado em 5/11/06
Aceito em 20/11/06

Endereço para correspondência: Marcos Roberto Queiroga. Rua 11 b, 608 Bela Vista, CEP 13506-745Rio, Claro-SP, Brasil. E-mail: queirogamr@hotmail.com