

## TROGLITAZONA (TGZ) NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 E NA INTOLERÂNCIA À GLICOSE

Roberto Barbosa Bazotte\*

Gisele Lopes\*\*

Rosemeres Horwat Delaporte\*\*\*

BAZOTTE, R. B.; LOPES, G.; DELAPORTE, R. H. Troglitazona (TGZ) no tratamento do Diabetes *Mellitus* tipo 2 e na intolerância à glicose. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*. 2(2): 175-178, 1998.

**RESUMO:** O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão dos principais aspectos relacionados ao emprego da troglitazona (TGZ) no tratamento do diabetes *mellitus* não-insulino-dependente (DMNID). Como pelo menos 80% dos pacientes portadores de DMNID apresentam excesso de peso e resistência à insulina e considerando que esta condição é precedida por um longo período de intolerância à glicose. A possibilidade de empregarmos drogas que revertem a insulino-resistência precisa ser considerada. As estratégias mais recentes na melhoria da insulino-resistência incluem o emprego da troglitazona, um novo agente antidiabético oral que potencializa as ações da insulina. As investigações até o momento sugerem que a troglitazona é potencialmente útil no tratamento do DMNID com insulino-resistência e deve ser incluída em programas de prevenção de diabetes para indivíduos com tolerância à glicose diminuída. Todavia, a potencial hepatotoxicidade desta nova droga precisa ser levada em consideração. **PALAVRAS-CHAVE:** diabetes *mellitus*; tratamento; troglitazona.

### TROGLITAZONE (TGZ) IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES AND IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE

BAZOTTE, R. B.; LOPES, G.; DELAPORTE, R. H. Troglitazone (TGZ) in the treatment of type 2 diabetes *mellitus* and impaired glucose tolerance. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*. 2(2): 175-178, 1998.

**ABSTRACT:** The purpose of this work is to present a review about the main aspects about the prescription of troglitazone (TGZ) to patients with insulin resistance and/or non-insulin-dependent diabetes *mellitus* (NIDDM). Since at least 80% of NIDDM are overweight and showed insulin resistance and considering that this condition is preceded by a long period of impaired glucose tolerance. The possibility of using drugs, which reverse insulin resistance, must be considered. Current strategies aimed at amelioration of insulin resistance included troglitazone, a new oral antidiabetic agent that potentiates insulin action. The investigations at this moment suggest that troglitazone has potential in the treatment of NIDDM with insulin resistance and should have been included in the diabetes prevention programs to patients with impaired glucose tolerance. However, the potential hepatotoxicity of this new drug must be considered.

**KEY WORDS:** diabetes *mellitus*; treatment; troglitazone.

#### Introdução

A insulina é o principal hormônio responsável pela captação, utilização e armazenamento da glicose e outros substratos energéticos. As ações anabólicas da insulina incluem a estimulação da utilização e armazenamento da glicose, aminoácidos e ácidos

graxos. Além disso, inibe processos catabólicos como a clivagem do glicogênio, lipídios e proteínas.

A insulina atinge esses objetivos por estimular o transporte de substratos e íons para as células, promovendo a translocação das proteínas entre os compartimentos celulares,

\* Docente da Universidade Estadual de Maringá e Assessor Científico da Unipar.

\*\* Doutoranda da USP.

\*\*\* Docente do Departamento de Farmácia da UNIPAR. Especialista em Farmacologia. Doutoranda em Química Farmacêutica.

**Endereço para correspondência:** Roberto Barbosa Bazotte, Departamento de Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, Maringá - PR, Cep.: 87020-900

ativando e inativando enzimas específicas e modificando as quantidades de proteínas ao alterar a taxa de transcrição de genes específicos. A insulina estimula o transporte de glicose, pelo menos em parte, por promover a translocação de vesículas intracelulares que contêm transportadores de glicose para a membrana plasmática.

### **Desenvolvimento**

A deficiência de insulina acarreta um distúrbio metabólico crônico, caracterizado por hiperglicemia, denominado diabetes *mellitus* (DM). Dependendo do grau de deficiência de insulina o DM pode ser classificado como:

#### **DM tipo 1, DM insulino-dependente ou DM infanto-juvenil**

No DM tipo 1, há acentuada redução do número de células beta nas ilhotas pancreáticas e, conseqüentemente, deficiência absoluta de insulina, sendo necessária a administração da mesma.

#### **DM tipo 2, DM não insulino-dependente ou DM da maturidade**

O DM tipo 2 está associado a duas anormalidades patofisiológicas: baixa secreção de insulina e/ou resistência à insulina. Cerca de 90% dos pacientes diagnosticados apresentam este tipo de DM, o qual é mais freqüente em obesos, podendo também estar associado à vida sedentária, envelhecimento e fatores hereditários.

#### **Pré-diabetes ou tolerância à glicose diminuída (TGD)**

A diminuída tolerância à glicose é detectada através de teste de tolerância à glicose e precede o estabelecimento do DM tipo 2. Em geral, é acarretada por uma deficiente secreção e/ou resistência à insulina. A resistência à insulina geralmente é acompanhada por uma hiperinsulinemia compensatória e por várias anormalidades como: dislipidemia, hipertensão e doença vascular avançada (HENRY, 1997).

#### **DM experimental**

Envolve estudos empregando animais de laboratório. Neste caso, pode se empregar animais geneticamente diabéticos ou obter o diabetes mediante o emprego de drogas que destroem as células beta (STÜMPPEL *et al.*, 1996; BÜTTOW *et al.*, 1997; FERRAZ *et al.*, 1997a, b; ZANONI *et al.*, 1997).

As manifestações do metabolismo desordenado podem aparecer anos antes do desenvolvimento de uma sintomatologia clínica aparente. Desta forma, acredita-se que a hiperglicemia seja um sinal tardio do DM.

Em função da alta prevalência desta doença e dos altos custos relacionados ao tratamento das complicações crônicas (insuficiência renal, hipertensão, catarata, retinopatia, amputações, etc.), torna-se de grande interesse o desenvolvimento de drogas que possam atuar na prevenção e/ou tratamento desta doença. Dentro desta perspectiva, o presente trabalho faz uma revisão da possibilidade da utilização da troglitazona como ferramenta terapêutica na prevenção e tratamento do DM tipo 2.

#### **Aspectos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e clínicos da troglitazona.**

A TGZ faz parte de um grupo de fármacos conhecido como tiazolidinedionas (TZD), tendo sido sintetizada em 1982 por SOHDA e colaboradores. Após esta data, descobriu-se que estas substâncias poderiam reduzir a resistência à insulina em animais diabéticos e obesos (FLOREZ, 1997; BRESSLER & JOHNSON, 1996; ZHANG *et al.*, 1997).

As TZD apresentam semelhanças estruturais, diferenciando-se apenas na cadeia lateral, a qual influencia suas ações farmacológicas e efeitos colaterais. Estes compostos aumentam a utilização periférica da glicose sem estimular a secreção de insulina.

A TGZ melhora a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina em pacientes DM tipo 2 e com tolerância à glicose diminuída (SHERRIE, 1996).

Estudos farmacocinéticos relatam que a TGZ é rapidamente absorvida (via oral) e atinge uma concentração máxima dentro de 2 ou 3 horas, com um tempo de meia vida de aproximadamente 9 horas.

Baseado nas características de absorção e metabolização, a TGZ deve ser administrada 1 vez ao dia, preferencialmente pela manhã numa dose que pode variar de 200 mg a 800 mg/dia.

No sangue, liga-se a albumina sérica em mais de 99%. Há três principais metabólitos: metabólito 1 (conjugado sulfato), metabólito 2 (conjugado glicoronil) metabólito 3 (metabólito ativo quinona), cuja excreção é biliar.

A TGZ aumenta a sensibilidade à insulina. A resposta inicial é a diminuição da glicemia, seguida por uma queda na insulinemia. Este mecanismo de ação faz com que esta droga se mostre eficaz no DM tipo 2 e pré-diabetes, uma vez que a TGZ tem se apresentado eficiente também em adiar a redução na produção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas (KUMAR *et al.*, 1996).

Estudos em animais diabéticos e humanos demonstraram que a TGZ reduz a hiperglicemia, os níveis de hemoglobina glicosilada ( $HbA_{1c}$ ), a hiperinsulinemia, os ácidos graxos livres, os triglicerídeos e a hipertensão arterial. Dados experimentais *in vivo* e *in vitro* confirmam que TGZ aumenta a sensibilidade tecidual à insulina e reduz a produção de glicose hepática (GHAZZI *et al.*, 1997).

É conhecido que a glicose induz a dessensibilização dos receptores de insulina através da ativação da proteína quinase C. Estudos revelam que TGZ é capaz de reverter a inibição deste processo (BRESSLER & JOHNSON, 1997).

Para entendermos como as TZD afetam o metabolismo de glicose foi realizado um estudo em adipócitos, quando foi observada uma maior utilização de glicose nestas células, devido ao aumento do número total de transportadores de glicose (SHERRIE, 1997). Além disso, a TGZ induz um aumento no número de transportadores de glicose GLUT<sub>1</sub> e GLUT<sub>4</sub> e, em paralelo, promove uma melhor redistribuição do GLUT<sub>4</sub> na membrana plasmática (HENRY, 1997).

Trabalhos realizados com o uso da TGZ na presença e ausência de insulina revelam que esta droga estimula o consumo de glicose na presença de insulina, mas não na ausência de insulina. Estes resultados sugerem que TGZ não teria eficácia em pacientes com DM tipo 1 (OKUNO *et al.*, 1997).

Estudos clínicos relatam maior eficácia das sulfoniluréias no tratamento do DM tipo 2 quando associadas a TGZ (IWAMOTO *et al.*, 1996).

Em pacientes com DM tipo 2 tratados com TGZ ocorre uma melhora na pressão arterial, percebendo-se níveis mais baixos de triglicerídeos e níveis mais altos de HDL colesterol, provando assim um evidente benefício em relação aos riscos de doenças cardiovasculares (GHAZZI *et al.*,

1997; ANTONUCCI *et al.*, 1997).

A TGZ não estimula as células  $\beta$ -pancreáticas na produção de insulina, conseqüentemente, não conduz à hipoglicemia. Entretanto, quando utilizada concomitantemente com insulina ou hipoglicemiantes orais, pode acarretar hipoglicemia.

Dados experimentais com a TGZ sugerem que a mesma é bem tolerada, tendo poucos efeitos adversos, geralmente revertidos com a retirada da droga (GHAZZI *et al.*, 1997; HENRY, 1997).

Há informações insuficientes quanto aos efeitos colaterais e efeitos tóxicos em mulheres grávidas, lactantes e crianças. Observou-se uma pequena e reversível queda (ainda dentro da faixa de valores normais) na taxa de hemoglobina, hematócrito e contagem de neutrófilos nos pacientes tratados com TGZ num período de 4 a 8 semanas. Como a TGZ é metabolizada pelo fígado e excretada principalmente pela bile, não há necessidade de ajustar a droga para insuficientes renais.

Em mulheres com TGD e história de diabetes *mellitus* gestacional (DMG) observou-se um aumento na sensibilidade à insulina para doses de 400 mg/dia durante 12 semanas (BERKOWITZ *et al.*, 1996). Porém, como não há estudos conclusivos quanto ao uso da TGZ em mulheres grávidas, esta prática é contraindicada.

### Considerações Finais

A TGZ é uma TZD investigada como agente antidiabético há mais de uma década. Durante os últimos anos, este agente tem sido avaliado em pacientes com DM tipo 2 e pré-diabéticos, mostrando eficácia no combate à resistência à insulina.

Pacientes com DM tipo 2 ou com tolerância à glicose diminuída tratados com TGZ mostraram queda nos níveis de triglicerídeos, ácidos graxos livres, e na taxa de gliconeogênese, aumento no HDL colesterol e melhora na hipertensão arterial.

Na literatura há poucas informações sobre os efeitos colaterais da TGZ e estes geralmente podem ser eliminados com a retirada da droga. Outra possibilidade é a do efeito colateral desaparecer com a continuidade do tratamento. Por exemplo, HENRY (1997) observou que pacientes tratados com TGZ apresentavam uma

queda na taxa de hemoglobina, hematócrito e contagem de neutrófilos nas primeiras semanas, queda esta que desaparecia após 2 anos de tratamento.

### Conclusões

Investigações clínicas e em animais experimentais demonstram claramente a capacidade da troglitazona melhorar a sensibilidade tecidual à insulina. Desta forma, a troglitazona apresenta-se como ferramenta farmacoterapêutica no tratamento do DM e condições de pré-diabetes associado a resistência à insulina.

Em favor da troglitazona temos ainda o fato de sua recente liberação pelo FDA, órgão do governo americano que é referência mundial no que se refere à avaliação de novas drogas a serem liberadas para uso terapêutico.

Porém, é importante alertar que alguns recentes estudos (IMURA, 1998; WATKINS & WHITCOMB, 1998) têm relatado que cerca de 2% dos pacientes que fazem uso da TGZ apresentam elevados níveis séricos de alanina transferase, sugerindo uma potencial hepatotoxicidade para a TGZ. Estes estudos sugerem prudência no emprego da TGZ e um acompanhamento mensal dos níveis séricos de alanina transferase, devendo este fármaco ser imediatamente suspenso quando houver elevação dos níveis desta enzima. Além disso, obviamente, a TGZ dever ser contra-indicada em pacientes hepatopatas.

### Referências Bibliográficas

- ANTONUCCI, T.; WHITCOMB, R.; MCLAIN, R.; LOCKWOOD, D. Impaired Glucose Tolerance is Normalized by Treatment with the Thiazolidinedione Troglitazone. *Diabetes Care*, 20(2): 224-31, 1997.
- BERKOWITZ, K.; PETERS, R.; KJO, S. L.; GOICO, J.; MARROQUIN, A.; DUNN, M. E.; XIANG, A.; AZEN, S.; BUCHANAN, T. A. Effect of Troglitazone on Insulin Sensitivity and Pancreatic  $\beta$ -cell function in women at high risk for NIDDM. *Diabetes*, 45: 1572-9, 1996.
- BRESSLER, R.; JOHNSON, D. G. Oral Antidiabetic Drug use in the Elderly. *Drug & Aging*, 9(6): 418-37, 1996.
- BRESSLER, R.; JOHNSON, D. G. Pharmacological Regulation of Blood Glucose Levels in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Archives of Internal Medicine*, 158(8): 836-48, 1997.
- BÜTTOW, N. C.; MIRANDA-NETO, M. H.; BAZOTTE, R. B. Morphological and quantitative study of the myenteric plexus of the duodenum of streptozotocin-induced diabetic rats. *Arquivos de Gastroenterologia*, 34(1): 455-9, 1997.
- FERRAZ, M.; BRUNALDI, K.; OLIVEIRA, C. E.; BAZOTTE, R. B. Hepatic glucose production from L-alanine is absent in perfused liver of diabetic rats. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology*, 95(2): 147-55, 1997a.
- FERRAZ, M.; ISHII-IWAMOTO, E. L.; BATISTA, M. R.; BRUNALDI, K.; BAZOTTE, R. B. Sorbitol accumulation on rats kept on diabetic condition for a short and prolonged period. *Acta Pharmacologica Sinica*, 18(4): 309-11, 1997b.
- FLÓREZ, H. Pasos Hacia la Prevención Primaria de la Diabetes Mellitus tipo II. *Investigación Clínica*, 38(1): 39-52, 1997.
- GHAZZI, M. N.; PERES, E. J. E.; ANTONUCCI, T. K.; DRISCOLL, J. H.; HUANG, S. M.; FAJA, B. W.; WHITCOMB, R. W. Cardiac and Glycemic Benefits of Troglitazone Treatment in NIDDM. *Diabetes*, 46(3): 433-9, 1997.
- HENRY, R. R.; Thiazolidinediones. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*, 26(3): 553-73, 1997.
- IMURA, H. A novel antidiabetic drug, troglitazone (reason for hope and concern). *New England Journal of Medicine*, 338(13): 908, 1998.
- IWAMOTO, Y.; KOSAKA, K.; AKANUMA, Y.; SHIGETA, Y.; KANEKO, T. Effect of Combination Therapy of Troglitazone and Sulphonylureas in Patients With Type II Diabetes Who Were Poorly Controlled by Sulphonylurea Therapy Alone. *Diabet. Med*, 13(4): 365-70, 1996.
- KUMAR, S.; BOULTON, A. J. M.; BECK-NIELSEN, H.; BERTHEZENE, F.; MUGGEO, M.; PERSON, B.; SPINAS, G. A.; DONOGLUE, S.; LETTIS, S.; STEWART-LONG, P. Troglitazone, an Insulin Action Enhancer, Improves Metabolic Control in NIDDM Patients. *Diabetologia*, 39(6): 701-9, 1996.
- OKUNO, A.; IKEDA, K.; SHIOTA, M.; FUJIWARA, T.; YOHIOKA, T. S.; HORIKOSHI, H. Acute Effect of Troglitazone on Glucose Metabolism in the Absence or Presence of Insulin in Perfused Rat Hindlimb. *Metabolism*, 46(6): 716-21, 1997.
- SHERRIE, R. T. Troglitazone Enhances Differentiation, Basal Glucose Uptake, and GLUT<sub>1</sub> Protein Levels in 3T3-L1 Adipocytes. *Endocrinology*, 137: 4706-12, 1996.
- SOHDA, T.; MIZUNO, K.; IMAMIYA, E. Studies on Antidiabetic Agents. Synthesis of 5-(1-methylecyclohexylmethoxy) benzil thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878) and its derivatives. *Chemical Pharm. Bull.*, 30: 3580-5, 1982.
- STÜMPPEL, F.; KUCERA, T.; BAZOTTE, R. B.; PÜSCHEL, G. P. Loss of regulation by sympathetic hepatic nerves of liver metabolism and haemodynamics in chronically streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 39(2): 161-5, 1996.
- WATKINS, P. B.; WHITCOMB, R. W. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *New England Journal of Medicine*, 338(13): 916, 1998.
- ZANONI, J. N.; MIRANDA-NETO, M. H.; BAZOTTE, R. B.; SOUZA, R. R. Morphological and quantitative analysis of the neurons of the myenteric plexus of the cecum of streptozotocin-induced diabetic rats. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 55(4): 696-702, 1997.
- ZHANG, B.; SAKU, K.; ARAKAWA, K. Quantification of the Effects of troglitazone on Insulin Sensitivity and  $\beta$ -Cell Function in Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbits: A Minimal Model Analysis. *Metabolism*, 46(3): 273-81, 1997.