



Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**EFEITO DA DIACEREÍNA NOS PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E CONTROLE
METABÓLICO EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 EM USO DE ANTI-
HIPERGLICEMIANTES**

TESE DE DOUTORADO

Glaucia SarturiTres

Orientadora: Profa. Dra. Leila Beltrami Moreira

Porto Alegre

2015



Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**EFEITO DA DIACEREÍNA NOS PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E CONTROLE
METABÓLICO EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 EM USO DE ANTI-
HIPERGLICEMIANTES**

Glaucia SarturiTres

Orientadora: Profa. Dra. Leila Beltrami Moreira

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção de título de Doutora-PhD.

Porto Alegre

2015

CIP - Catalogação na Publicação

Sarturi Tres, Glaucia
EFEITO DA DIACEREÍNA NOS PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS
E CONTROLE METABÓLICO EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2
EM USO DE ANTI-HIPERGLICEMIANTES / Glaucia Sarturi
Tres. -- 2015.
61 f.

Orientador: Leila Beltrami Moreira.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Diabetes Mellitus. 2. Interleucinas. 3.
Diacereína. 4. Resistência à Insulina. I. Beltrami
Moreira, Leila, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Ao meu bem maior, minha família, pela paciência e apoio incondicional.

Ao meu querido esposo João Carlos, sempre me motivando, apoiando e me dando todo o suporte para chegar ao fim dessa etapa.

À minha filha Maria Antonia, que, na sua pouca idade, foi grande demais para me apoiar e entender a minha ausência.

Aos meus pais, que mesmo não estando presentes, sempre serão lembrados como meus maiores exemplos de amor e dedicação.

À querida colega Fabiana! Se não fosse pelo companheirismo e pela sintonia, talvez não tivesse chegado a esse momento.

Ao Dr. Hugo, pela confiança que teve em mim desde o começo, me acolhendo e incentivando a buscar sempre mais.

À Dra. Sandra, por me abrir caminhos, e me fazer entender a importância do “fazer bem feito”.

À Dra. Leila, pela meiguice, pela paciência, pelo carinho e pela tranquilidade com que me acolheu todos esses anos.

AGRADECIMENTOS

Aos residentes do Hospital São Vicente de Paulo, Luciane Donato, Karina Sandini, João Batista Castro Filho, Patrícia Pitch, Tarciane Mistura e Letícia Bernardon

Alunos da graduação: Maria Eduarda Palma e Gustavo Levinski

Dr. Hugo R. K. Lisbôa

Dr. Rudah Jorge

Dr. Hugo Vargas Filho

Dr. Carlos Alberto Torres

Dr. Alexandre Tognon

Ilário De Davi

UAMP- Fernanda Pereira, Patrícia dos Santos , Michael Andrades e Ursula

Sirlei Reis

Francisca Mosele

Letícia Rafaelli

Pedro de Oliveira

Estagiárias Graciane Alves e Emília Vitali

Keyla Deucher, Aniele Martins e Fernanda Freisleben da UPC

Janete Tonet “in memorian”

Faculdade de Medicina da UPF

Laboratório Sani

Rodrigo Sardi- comunicação social HSVP

Aos pacientes

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	7
SIGLAS E ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS.....	8
SIGLAS E ABREVIATURAS EM INGLÊS.....	9
RESUMO	10
ABSTRACT.....	13
1-INTRODUÇÃO.....	16
2-REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1- EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	18
2.2- FISIOPATOGENIA DO DM2.....	20
2.2.1-Diabetes e Inflamação.....	21
2.3-TRATAMENTO DO DM2.....	25
2.3.1- Fármacos para Tratamento do DM2.....	25
2.4-DIACEREÍNA.....	26
2.4.1-Diabetes e Diacereína.....	28
3-JUSTIFICATIVA.....	28
4-REFERÊNCIAS.....	30
5-OBJETIVOS.....	38
5.1-OBJETIVOS GERAIS.....	38
5.2-OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
6-ARTIGO	39
7-CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	61

Lista de Tabelas e Figuras

Revisão de Literatura:

Figura1- Estrutura Molecular da Diacereína..... 28

Artigo

EFEITO DA DIACEREÍNA NOS PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E
CONTROLE METABÓLICO EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 EM USO DE
ANTI-HIPERGLICEMIANTES

Figura 1 Fluxograma do Estudo..... 46

Figura 2 Razão de risco de melhora dos marcadores inflamatórios* com
uso de diacereína comparada a placebo..... 51

Tabela 1 Características dos participantes na linha de base (média±DP ou
n(%))..... 49

Tabela 2 .Medicamentos em uso na linha de base, de acordo com o grupo
de randomização..... 50

Tabela 3 Níveis séricos de A1C, glicemia e lipídios da linha de base, aos
90 dias e deltas ajustados para o valor basal..... 53

Tabela 4 – Eventos adversos..... 54

Siglas e abreviaturas em português

DM= diabetes mellitus

DM2= diabetes mellitus tipo 2

DM1= diabetes mellitus tipo 1

RD= retinopatia diabética

DRD= doença renal do diabético

A1C= hemoglobina glicada

HAS= hipertensão arterial sistêmica

RI= resistência à insulina

SM= síndrome metabólica

PCR= protein C reativa

IL1 β = interleucina1 beta

TNF α = fator de necrose tumoral

IL6= interleucina6

IL10= interleucina 10

DAC= doença arterial coronariana

RCV= risco cardiovascular

Siglas e abreviaturas em inglês

ADA – American Diabetes Association

IDF – International Diabetes Federation

EASD – European Association for the Study of Diabetes

HOMA 1-IR – *homeostatic model assessment insulin resistance*

UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study

ABPM – Ambulatory Blood Pressure Monitoring

MDRD-Modification of Diet in Renal Disease

CKD- EPI- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

HPLC- High Performance Liquid Chromatography

BMI- Body Mass Index

Resumo

Introdução: O risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (DM2) aumenta com a idade, obesidade, inatividade física, dislipidemia, em certos grupos raciais e em pessoas com predisposição genética. As complicações do DM2 são causadoras de morbidade e mortalidade prematuras, principalmente relacionada à doença cardiovascular (DCV). Estudos epidemiológicos sustentam a hipótese de uma relação direta e independente entre níveis sanguíneos de glicose e DCV. Maior incidência de DCV aterosclerótica atribui-se, em parte, a fatores de risco associados, incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia. A aterosclerose parece ser mais extensa e precoce nos diabéticos do que na população em geral.

Estudos têm identificado a resistência à insulina (RI) como fator preditor independente de DM2 bem como para DCV por ser um dos passos iniciais do processo de aterosclerose. Algumas das anormalidades relacionadas com a RI são HAS, dislipidemia, obesidade central, hiperglicemia e mais recentemente inflamação crônica.

O tecido adiposo tem papel importante na etiopatogenia do DM2 e na RI pelo fato de produzir diversos hormônios como leptina, adiponectina e citocinas como a interleucina1 β (IL1 β), interleucina 6 (IL6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) gerando um processo inflamatório crônico de baixa intensidade.

Na última década, estudos sobre o papel da inflamação têm indicado que os mediadores inflamatórios contribuem diretamente para a disfunção da célula beta e para a RI. Algumas citocinas, em particular TNF- α e IL-1 β , estão envolvidas na apoptose de células β , diminuindo a secreção de insulina com consequente hiperglicemia.

A associação entre obesidade, marcadores inflamatórios como adipocitocinas e RI tem sido investigada em várias populações. Tem sido sugerido que a IL-1 β seja um potencial alvo terapêutico para preservar a massa e função da célula β .

Na indicação de fármacos, os mecanismos de RI, falência da célula beta, múltiplos fatores metabólicos como dislipidemia, inflamação vascular e as repercussões micro e macrovasculares devem ser lembrados.

A Diacereína (4,5 diacetoxi-9,10-dioxi-9,10-dihidroantraceno-2-ácido *carboxílico*) é um composto vegetal derivado da antraquinona, sintetizado em 1980, com propriedades anti-inflamatórias evidenciadas previamente em modelos animais, sendo utilizada no tratamento de osteoartrite.

Mostrou inibir a síntese e a atividade de citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL1 β . É convertida a reína, seu metabólito ativo. Os resultados de tolerabilidade e seu razoável perfil de segurança puderam ser observados em tempo tão prolongado como 3 anos. O evento adverso mais frequente foi diarreia.

Objetivos: Avaliar a eficácia de diacereína na redução de marcadores inflamatórios e da hemoglobina glicada (A1C), glicemia de jejum, *homeostatic model assessment insulin resistance* (HOMA 1-IR) e lipídios em pacientes com DM2.

Métodos: Ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo, incluindo pacientes com DM2 em uso de anti-hiperglicemiantes. Os pacientes foram randomizados para diacereína 50mg, via oral, duas vezes ao dia, ou placebo, durante 90 dias. Os desfechos primários foram mediadores inflamatórios (IL1 β , TNF- α , IL6 e IL10). Os desfechos secundários foram delta de A1C (%), delta de glicemia de jejum (mg/dl), lipídios (LDLc, HDLc, CT, TG), HOMA 1-IR e taxa de eventos adversos.

Resultados: Observou-se melhora de marcadores inflamatórios no grupo diacereína e tendência a melhor controle metabólico.

Não houve diferença entre os grupos nos deltas de A1C e glicemia de jejum, sendo que 31,4% (n=11) no grupo diacereína e 22,1% (n=8) no grupo placebo apresentavam A1C $\leq 7,0$ (P=0,43) ao final do estudo. Não se observou efeito da diacereína sobre os lipídios e resistência à insulina (RI).

Conclusões: Em relação aos marcadores inflamatórios, houve redução do TNF- α e de IL1 β no grupo de intervenção em relação ao placebo em pacientes com DM2 em tratamento. Diacereína não foi mais eficaz que placebo em reduzir a A1C. Houve tendência a maior taxa de pacientes do grupo diacereína reduzirem os níveis de A1C abaixo de 7,0%.

Palavras-chave: diabetes mellitus, diacereína, interleucinas, resistência à insulina.

Abstract

Introduction: The risk of developing type 2 diabetes mellitus (DM2) increases with age, obesity, physical inactivity, dyslipidemia, also in certain ethnic groups and in people with genetic predisposition. The complications of DM2 cause early morbidity and mortality, especially related to cardiovascular disease (CVD). Epidemiological studies support the hypothesis of a direct and independent relation between blood glucose levels and CVD. A higher incidence of atherosclerotic CVD is partially assigned to associated risk factors, including Systemic Arterial Hypertension (SAH) and dyslipidemia. Atherosclerosis seems to be more extensive and premature in diabetics than in the general population.

Studies have indicated insulin resistance (IR) as an independent predicting factor for DM2 and CVD because it is one of the initial steps of the atherosclerosis process. Some abnormalities related to IR are SAH, dyslipidemia, abdominal obesity, hyperglycemia, and more recently, chronic inflammation.

The adipose tissue plays a major role in the etiopathogeny of DM2 and IR because it produces several hormones such as leptin, adiponectin, and cytokines including interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor alpha (TNF α), creating a low-intensity chronic inflammatory process.

Over the last decade, studies on the role of inflammation have indicated that inflammatory mediators directly contribute to beta-cell dysfunction and IR. Some cytokines, especially TNF α and IL-1 β , are involved in β -cell apoptosis, decreasing insulin secretion with further hyperglycemia.

The association between obesity and inflammatory markers, such as adipocytokines and IR, has been investigated in several populations. It has been suggested that IL-1 β is a potential therapeutic target to preserve β -cell mass and function.

When prescribing medication, the IR mechanisms, beta-cell failure, multiple metabolic factors such as dyslipidemia and vascular inflammation, and micro- and macrovascular impacts should be reminded.

Diacerein (4, 5-dimethyl-9, 10-dioxo-9, 10-dihydroanthracene-2-carboxylic acid) is a plant compound derived from anthraquinone, synthesized in 1980, with anti-inflammatory properties previously proved in animal models, and it is used for the treatment of osteoarthritis.

Diacerein showed to inhibit the synthesis and activity of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β ; it is converted to rhein, which is its active metabolite. Tolerance results and reasonable safety profile could be observed in as long as 3 years. The most frequent adverse event was diarrhea.

Objectives: To assess the effectiveness of diacerein in reducing inflammatory markers, glycated hemoglobin (A1C), fasting glucose, homeostatic model assessment insulin resistance (HOMA1-IR), and lipids in DM2 patients.

Methods: Randomized and blind clinical trial, placebo-controlled, including DM2 patients under anti-hyperglycemic drugs. Patients were randomized with 50 mg diacerein, orally, two times a day, or placebo for 90 days. Primary outcomes were inflammatory mediators (IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-10). Secondary outcomes were A1C delta (%), fasting glucose delta (mg/dl), lipids (LDLc, HDLc, CT, TG), HOMA1-IR, and rate of adverse events.

Results: An improvement of inflammatory markers was observed in the diacerein group, as well as the tendency for better metabolic control.

There was no difference between the groups in A1C and fasting glucose deltas, considering that 31.4% (n=11) in the diacerein group and 22.1% (n=8) in the placebo

group presented $A1C \leq 7.0$ ($P=0.43$) at the end of the study. The effect of diacerein on lipids and insulin resistance (IR) were not observed.

Conclusions: Regarding inflammatory markers, there was a reduction of $TNF\alpha$ and $IL-1\beta$ in the intervention group concerning placebo in DM2 patients under treatment. Diacerein was less effective than placebo in reducing A1C. A higher rate of patients from the diacerein group tended to reduce the levels of A1C below 7.0%.

Keywords: diabetes mellitus, diacerein, interleukins, i

1-INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica complexa, que requer cuidados médicos contínuos para prevenir complicações agudas e reduzir o risco de complicações crônicas. Atualmente, estima-se que a população mundial com DM é de 382 milhões e que cerca de 80% desses indivíduos vivem em países em desenvolvimento. A previsão é de que em 2035 serão cerca de 471 milhões de pacientes com DM, tornando-se um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial, sendo que o DM2 representa cerca de 90% dos casos. Evidências sustentam uma série de intervenções para melhorar o controle da doença. Manter a A1C abaixo de 7% mostrou reduzir as complicações micro e macrovasculares do DM2.

No DM2 as principais alterações são RI e deficiência da secreção compensatória de insulina, sendo que ambas estão inter-relacionadas na etiologia do DM2. Estudos têm identificado a RI como fator preditor independente de DM2, bem como para DCV por ser um dos passos iniciais do processo de aterosclerose.

Está bem estabelecido o papel dos mediadores inflamatórios na disfunção da célula beta e RI, os quais podem ser alvo terapêutico para melhorar o controle metabólico do diabetes. A Diacereína(4,5 diacetoxi-9,10-dioxi-9,10-dihidroantraceno-2-ácido carboxílico) é um composto vegetal derivado da antraquinona com propriedades antiinflamatórias. É, há muitos anos, empregada no tratamento da osteoartrite, mas seus efeitos anti-inflamatórios foram pouco explorados em doenças não articulares. Assim, na presente tese, é apresentada breve revisão da epidemiologia do DM2 e do papel da inflamação, seguindo-se com a descrição de ensaio clínico randomizado que testou a eficácia de diacereína nos marcadores inflamatórios e controle

metabólico de pacientes com DM2.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Epidemiologia do Diabetes Mellitus Tipo 2

Considera-se que uma epidemia mundial de DM está em curso. Dados brasileiros de 2011 mostram taxas de mortalidade de 30,1 por 100 mil habitantes (2,3).

DM2 é um dos quatro tipos de DM, sendo resultado do defeito progressivo na secreção e sensibilidade à insulina. É caracterizado pelo diagnóstico após os 35 anos de idade, sem necessidade do uso de insulina durante o primeiro ano após sua apresentação (4). O diagnóstico foi tradicionalmente baseado na glicemia de jejum e teste de tolerância oral à glicose, com medida da glicemia basal e 2 horas após a ingestão de 75 gramas de glicose. O paciente teria DM se apresentasse glicemia de jejum igual ou maior a 126 mg/dl após 8 horas de jejum ou igual ou maior que 200 mg/dl duas horas após a ingestão da glicose (5). Em 2009, a American Diabetes Association (ADA), International Diabetes Federation (IDF) e European Association for the Study of Diabetes (EASD) recomendaram o uso da A1C, dosada por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), como exame diagnóstico, classificando como diabético aquele indivíduo com valores iguais ou superiores a 6,5%. Em 2010, a ADA incluiu esse critério diagnóstico (5,6).

O risco de desenvolver DM2 aumenta com a idade, obesidade, inatividade física, dislipidemia, em certos grupos raciais e em pessoas com predisposição genética (7). As complicações do DM2 são causadoras de morbidade e mortalidade prematuras. O seu desenvolvimento, entretanto, é variável. Em média surgem 15 a 20 anos após o aparecimento de hiperglicemia. Incluem as complicações microvasculares (nefropatia e retinopatia), macrovasculares (cardiopatia isquêmica) e neuropatia periférica e autonômica (8).

A doença renal do diabético (DRD) é a principal causa de doença renal crônica em pacientes ingressando em programas de diálise em países desenvolvidos. No Rio Grande do Sul, aproximadamente 26% dos pacientes em hemodiálise tem DRD, a qual é definida pelo aumento da excreção urinária de albumina (9,10,11). Uma das complicações microvasculares mais importantes do DM é a retinopatia diabética (RD), que atualmente é a principal causa de cegueira em indivíduos de 25 a 74 anos nos países desenvolvidos (12). Ocorre em cerca de 95% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e em mais de 60% dos pacientes com DM2. Existem poucos dados epidemiológicos sobre a RD no Brasil. A prevalência geral de RD em Ribeirão Preto, São Paulo, é de 29% para pacientes com DM2 (12). Já na região Sul do Brasil, aproximadamente 48% dos pacientes com DM2 apresentam RD. Em Londrina, no estado do Paraná, a RD ocorre em 7 a 12/100.000 habitantes (12).

Polineuropatia periférica (PNP) é complicação frequente, mas poucos estudos foram realizados para determinar sua prevalência na população brasileira. Estudo realizado em Passo Fundo, RS, em 340 pacientes com DM2, encontrou uma prevalência de 22,1% (13).

O DM está associado ao aumento da mortalidade, principalmente relacionada à DCV. Estudos epidemiológicos sustentam a hipótese de uma relação direta e independente entre níveis sanguíneos de glicose e DCV (14). Estudo de coorte realizado na população adulta de Porto Alegre, RS, identificou que 10% da mortalidade cardiovascular decorre do DM2 (15). Maior incidência de DCV aterosclerótica atribui-se, em parte, a fatores de risco associados, incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia. A HAS é comorbidade comum do DM, afetando a maioria dos pacientes, além de ser o maior fator de risco para DCV e complicações microvasculares, usualmente coexistindo com outros fatores de risco

cardiometabólicos (16). A aterosclerose parece ser mais extensa e precoce nos pacientes com diabetes do que na população em geral. A doença aterosclerótica é responsável por 75% das mortes de indivíduos com DM2, das quais 50% ocorrem por DAC (17).

A causa desse curso mais acelerado não é totalmente conhecida, embora se acredite que a glicação não enzimática de proteínas possa ter um papel importante. No DM2 é característico o aumento de triglicerídeos e lipoproteínas de baixa densidade (LDL – colesterol) e baixos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL – colesterol), um complexo de dislipidemia, a qual é uma parte integrante da resistência à insulina (RI) (18).

Evidências sustentam uma série de intervenções para melhorar a evolução da doença (1). Manter a A1C abaixo ou em torno de 7% mostrou reduzir as complicações micro e macrovasculares do DM. Estudos como o Kumamoto Study e o UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) confirmaram que o controle intensivo da glicemia está associado com diminuição significativa das complicações microvasculares e neuropatia em pacientes com DM2 (19,20,21).

2.2- Fisiopatogenia do DM2

Estudos (22) têm identificado a RI como fator preditor independente de DM2 bem como para DCV por ser um dos passos iniciais do processo de aterosclerose . A RI está associada a uma série de anormalidades metabólicas que são chamadas de síndrome de resistência à insulina ou síndrome metabólica (SM), sendo pela primeira vez descrita por Reaven (23). Algumas das anormalidades relacionadas com a RI são HAS, dislipidemia, obesidade central, hiperglicemia e mais recentemente inflamação crônica (24).

O tecido adiposo tem papel importante na etiopatogenia do DM2 e na RI pelo fato de produzir diversos hormônios como leptina, adiponectina e citocinas, IL1 (interleucina 1), IL6 (interleucina 6) e TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) (24). Apesar de ainda não existir um consenso sobre a etiologia da SM, parece estar claro que a inflamação crônica, originada a partir do tecido adiposo, é um fator presente na maioria das doenças que compõem essa síndrome. O tecido adiposo leva ao aumento na produção de adipocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e redução de adipocinas anti-inflamatórias, como a IL10 (interleucina 10), culminando num processo inflamatório crônico de baixa intensidade (25). A RI é fundamental no desenvolvimento da intolerância à glicose e do DM e caracteriza-se por diminuição do transporte e metabolismo da glicose nos adipócitos e na musculatura esquelética, bem como pela redução da supressão da produção hepática de glicose (8).

A avaliação da RI tem sido recomendada para a compreensão de aspectos etiológicos da SM. Em 1985, Matthews e cols. publicaram o *homeostatic model assessment* (HOMA). Trata-se de um modelo matemático que prediz a RI pela simples medida da glicemia e insulina no jejum e tem boa correlação com o método do clampe euglicêmico hiperinsulinêmico, considerado padrão-ouro na medida da RI (26-28).

2.2.1- Diabetes e Inflamação

O conceito de inflamação em relação às condições metabólicas como obesidade e RI remonta a 1993, quando se demonstrou que os adipócitos expressavam uma citocina pró-inflamatória, o TNF- α , e a neutralização deste levava à diminuição da RI em animais (29). Estabeleceu-se, assim, a primeira conexão entre aumento da expressão e da concentração plasmática de citocina pró-inflamatória e RI (27). Na

última década, estudos sobre o papel da inflamação têm indicado que os mediadores inflamatórios contribuem diretamente para a disfunção da célula beta e para a RI (30-32). Algumas citocinas, em particular TNF- α e IL-1 β , estão envolvidas na apoptose de células β , diminuindo a secreção de insulina com consequente hiperglicemia (33).

Citocinas são proteínas de baixo peso molecular, produzidas por diferentes tipos celulares do sistema imune, como monócitos e macrófagos. A produção de citocinas desencadeia-se quando as células são ativadas por diferentes estímulos, como agentes infecciosos, tumores ou estresse, e atuam na comunicação entre as células. Algumas exercem efeitos endócrinos, agindo sobre receptores presentes em outros locais que não os da célula produtora daquela citocina (34). Perante um estressor agudo o sistema imune inato responde de imediato com a reação de fase aguda que pode se manter em estado crônico se houver persistência do insulto (35). A expressão do TNF- α é um dos passos iniciais na ativação do sistema imune inato, sucedida pela ação orquestrada de outras citocinas (35). Esse processo inflamatório está associado ao aumento na síntese de proteínas específicas pelo fígado. A interleucina 1 β (IL-1 β) e interferon γ levam a ativação da IL-6 e estimulam diretamente a lipogênese hepática. Dessa maneira contribuem para a hipertrigliceridemia observada em pacientes tanto com doença aguda como crônica (36). As proteínas plasmáticas que aumentam durante a fase aguda são: proteína C-reativa (PCR); proteína amilóide sérica; α -1-glicoproteína; ceruloplasmina, α -macroglobulinas; componentes do complemento; α -antitripsina; α -1-antiquimotripsina; fibrinogênio; protrombina; fator VIII; plasminogênio; haptoglobina; ferritina; imunoglobulinas; e lipoproteínas. A alta concentração de PCR é talvez o

melhor indicador de inflamação ou infecção oculta, podendo estar elevada desde doenças infecciosas até doenças cardiovasculares (32,36).

A associação entre obesidade, marcadores inflamatórios como adipocitocinas e RI tem sido investigada em várias populações (37). Vários mecanismos poderiam induzir um estado inflamatório crônico e moderado no DM. Um dos mecanismos inclui o aumento do estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia e ativação de macrófagos. Uma das consequências fisiopatológicas da hiperglicemia é o fenômeno de glicação não enzimática e a formação de produtos finais da glicação avançada, os quais podem ativar nos macrófagos a síntese de IL-1 β eTNF- α (38).

As mudanças imunológicas que ocorrem no DM incluem alterações no número e estado de ativação de várias populações de leucócitos, bem como aumento da apoptose e fibrose tecidual. Estudos preliminares com salicilatos e antagonistas da IL1 β abriram portas para as estratégias anti-inflamatórias no tratamento do DM2, com diminuição das taxas de glicose e redução da gravidade e prevalência das complicações associadas a essa doença (31).

O tecido adiposo visceral secreta adipocinas com efeitos pró-inflamatório e aterogênico como a leptina, TNF- α , IL6 e outras com efeito anti-inflamatório tem sido apontada como fator de risco independente para DAC e como uma ponte importante protetor, como a adiponectina. A leptina e adiponectina têm efeitos opostos na inflamação e RI. A leptina entre obesidade e risco cardiovascular (RCV). Pode ser usada como um marcador de adiposidade, resistência à insulina e disfunção vascular (39).

A adiponectina tem propriedades anti-aterogênica, anti-diabética e anti-inflamatória, todas alterações envolvidas na obesidade. Estudos clínicos relacionam a

hipoadiponectinemia com a patogênese do DM2, DAC e HAS. Altas taxas de adiponectina foram associadas com diminuição de RCV em homens com DM entre 46 e 81anos (39,40).

Níveis anormais de moléculas de adesão, que são glicoproteínas expressas na superfície celular, as quais fazem a mediação de contato entre leucócitos e células endoteliais podem estar presentes em pacientes com DM2. O processo de adesão é importante, pois faz parte de vários eventos biológicos, como inflamação, cicatrização, organização, estabilidade tecidual, entre outros (41). Há evidências de que os níveis dessas moléculas dependem de controle glicêmico, distúrbios do metabolismo de lipídios, obesidade e RI. Segundo alguns estudos (42), essas moléculas têm papel significativo na patogênese de micro e macroangiopatia em pacientes com DM2. A estreita correlação entre L-selectina e A1C sugere que os níveis da L-selectina estejam aumentados em pacientes com pobre controle glicêmico, e isso pode afetar a atividade da célula endotelial levando a complicações microvasculares (43).

Tem sido sugerido que a IL-1 β seja um potencial alvo terapêutico para preservar a massa e função da célula β . Estudo usando um inibidor de receptor de IL-1 β , a anakinra, mostrou melhora no perfil da A1C, redução no peso corporal e índice de massa corporal, da glicemia de jejum, da diminuição na PCR e IL6 quando comparado a placebo (35). Salicilatos, em especial o salsalato, em estudos clínicos, foram identificados como agentes potenciais para o tratamento do DM. Rumore et al, em artigo de revisão (44), concluíram que o salsalato diminui as taxas de A1C e melhora o controle glicêmico em pacientes com DM2.

2.3. Tratamento do DM2

Os objetivos do tratamento do DM2 são prevenir e tratar as complicações agudas e crônicas. A redução de um ponto percentual na A1C está associada à redução de risco de 21% para qualquer desfecho relacionado ao DM, 21% de morte por DM, 14% para infarto do miocárdio e 37% de complicações microvasculares (45).

2.3.1 Fármacos para tratamento de DM2

Na indicação de fármacos, os mecanismos de RI, falência da célula beta, múltiplos fatores metabólicos como dislipidemia, inflamação vascular e as repercussões micro e macrovasculares devem ser lembrados. As várias intervenções terapêuticas apresentam diferente eficácia e potencial para baixar a A1C, devendo-se levar em conta qual a melhor estratégia para cada paciente (46).

As classes de fármacos disponíveis para o tratamento do DM2 são: biguanidas; sulfoniluréias; tiazolidinedionas; meglitinidas; inibidores das alfa-glicosidases; inibidores da dipeptidildipeptidase (DDP4); glifozinas (inibidores da SGLT2); agonistas GLP1 (47). Cada uma das classes tem suas vantagens e desvantagens. As biguanidas, cujo representante principal é a metformina, tem efeito nulo ou favorável sobre o peso corporal, mas efeitos colaterais gastrointestinais podem limitar seu uso. Muitas diretrizes recomendam metformina como terapia de primeira linha para pacientes com DM2. Essa recomendação (48) baseia-se, principalmente, sobre os resultados do estudo UKPDS publicado em 1998. As sulfoniluréias e as meglitinidas podem aumentar peso e causar hipoglicemia. As tiazolidinedionas não provocam hipoglicemia, mas podem aumentar peso e causar edema, bem como precipitar insuficiência cardíaca. Os inibidores da alfa-glicosidase, cujo representante maior é a acarbose, têm uso limitado devido aos efeitos colaterais gastrointestinais e

tem pouco efeito em diminuir a A1C. Os fármacos atualmente mais estudados e que parecem ter maiores benefícios no DM são as gliptinas (inibidores da DPP-4), que são bem toleradas e não causam hipoglicemia. Vários estudos estão em andamento para avaliar os benefícios dessas drogas. O estudo Examine mostrou que mesmo em pacientes com RCV elevado não houve aumento de morbidade e mortalidade cardiovascular (49,50). Quanto às complicações microvasculares ainda não há uma definição segura (51). Os inibidores da SGLT2 inibem a reabsorção renal de glicose, melhoram o controle da glicemia e auxiliam na perda de peso. Causam glicosúria com perda de 70 gramas de glicose pela urina por dia, refletindo em torno de 300 Kcal/dia perdidas e não causam hipoglicemia (52,53). Estudo recente mostrou diminuição de desfechos cardiovasculares e morte por todas as causas com a empaglifozina (54). E, por fim, os agonistas de GLP1, que também não causam hipoglicemia, levam à perda de peso e podem diminuir RCV, tendo a desvantagem de ser injetáveis e determinar efeitos colaterais gastrintestinais, além de alto custo (47,50).

2.4-Diacereína

A Diacereína (4,5 diacetoxi-9,10-dioxi-9,10-dihidroantraceno-2-ácido *carboxílico*) é um composto vegetal derivado da antraquinona, sintetizado em 1980, com propriedades anti-inflamatórias evidenciadas previamente em modelos animais (55, 56,57), sendo utilizada no tratamento de osteoartrite (58).

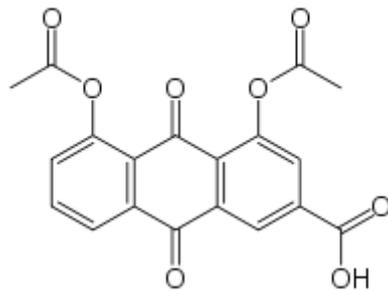
Mostrou inibir a síntese e a atividade de citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL1 β , principal citocina relacionada à destruição de cartilagens (55). Como não inibe a síntese de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos têm um melhor perfil de segurança quando comparado a anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e menor

efeito sobre a mucosa do trato gastrintestinal alto (59,60). É convertida a reína, seu metabólito ativo. A reína é o maior componente da erva medicinal *Rheum sp*, usada com efeitos benéficos em várias condições clínicas, incluindo o tratamento de osteoartrite (61). A reína é eliminada pelo rim em 20% e conjugada no fígado a reína glucoronídeo (60%) e reína sulfato (20%) (62). A estrutura molecular pode ser vista na Figura 1.

Uma metanálise de estudos relacionados à diacereína em osteoartrite de joelho e quadril mostrou sua eficácia e segurança *versus* placebo, indicando também efeito persistente após a interrupção do tratamento. Os resultados de tolerabilidade e seu razoável perfil de segurança puderam ser observados em tempo tão prolongado como 3 anos (58,63,64). O evento adverso mais frequente foi diarréia de leve a moderada intensidade (39% diacereína *versus* 12% placebo). Recente estudo mostrou que uma formulação de absorção mais rápida e completa da diacereína faz com que esse efeito colateral seja minimizado (65). No grupo diacereína 18% tiveram dor abdominal *versus* 12% no placebo e 2,7% tiveram que interromper o fármaco devido à diarréia. Efeitos adversos como urina escura, prurido e rush cutâneo, descritos em outro estudo, ocorrem em poucos casos (58).

Figura 1

Estrutura molecular da diacereína



2.4.1- Diacereína e DM

Seus efeitos anti-inflamatórios são pouco explorados em doenças não articulares. Estudos em ratos têm mostrado que essa substância melhora a sensibilidade à insulina mediada por citocinas inflamatórias (66,67). Ramos-Zavala e colaboradores avaliaram o uso da diacereína em 40 pacientes portadores de DM2, virgens de tratamento medicamentoso, comparando a placebo. Nesse estudo os níveis de IL-1 β e TNF- α diminuíram após o uso de diacereína (IL-1 β de 26,4pg/mL para 17,9 pg/mL e TNF- α de 18,2pg/mL para 13.8pg/mL), resultando em aumento na secreção de insulina com consequente melhora do controle glicêmico, sem ocasionar hipoglicemias. O estudo sugere que a diacereína poderá ser uma nova opção terapêutica, como possível resultado da inibição de IL-1 β e TNF- α (33).

3-Justificativa

Sendo a RI e o DM2, bem como suas complicações crônicas, distúrbios associados a processo inflamatório crônico, presume-se que a Diacereína pelo seu efeito anti-inflamatório possa ter resultados positivos tanto na melhora da sensibilidade à

insulina como no controle metabólico e nas complicações crônicas que ocorrem devido ao DM. Embora bastante estudada no tratamento de osteoartrite, há necessidade de mais estudos em pacientes com DM, particularmente sob tratamento anti-hiperglicêmico oral, para avaliar seu potencial terapêutico. A associação de fármacos com diferentes mecanismos de ação podem otimizar o controle metabólico no DM2 e reduzir as complicações da doença.

4. Referências

1-American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2015;38 (1).

2-Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic Retinopathy. N Engl J Med 2012;366:1227-39.

3-Epidemiologia e prevenção do diabetes mellitus. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014-2015. Pg.1-4.

4-Canani LH, Capp C, Ng DP, Choo SG, Maia AL, Nabinger GB, Santos K, Crispim D, Roisemberg I, Krolewski AS, Gross JL .The fatty acid-binding protein-2 A54T polymorphism is associated with renal disease in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2005; 54 (11):3326-30.

5-American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes care 2015;38 (1):S8-16.

6- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes care 2009;32:1327-34.

7-Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes care 2015;38 (1):S11-12.

8-Lyra R, Cavalcanti N, Mazza F. Gordura Ectópica e Resistência Insulínica em Diabetes Mellitus-perguntas e respostas 1ª Edição. São Paulo. 2009;95-6.

9-Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int 2003;63:225.

10-Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, CananiLH, Caramori ML, Zelmanovitz T.

Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. Diabetes Care

2005;28 (1):164-176.

11-Zelmanovich T, Gerchman F, Balthazar APS, Thomazelli FCS, Matos DJ e Canani LH. Diabetic Nephropathy. *Diabetology and Metabolism* 2009,1:10.

12-Esteves J, Laranjeira AF, Roggia MF, Dalpizol M, Scocco C, Kramer CK, Azevedo MJ, Canani LH. Diabetic retinopathy risk factors. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; vol. 52 (3): 431-441.

13-Tres GS, Lisbôa HRK, Syllós R, Canani LH, Gross JL. Prevalence and Characteristics of Diabetic Polyneuropathy in Passo Fundo, South of Brazil . *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51:987-92.

14-Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014-2015; pg.48.

15-Moreira LB, Fuchs SC, Wiehe M, Neyeloff JL, Picon RV, Moreira MB, Gus M, Fuchs FD. Cardiovascular risk attributable to diabetes in southern Brazil: a population-based cohort study. *Diabetes care* 2009;32 (5):854-6.

16-Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012; 35:S11-S63; doi:10.2337/dc12-s011.

17-Bertoluci MC, Pimasoni-Neto A, Pires AC et al. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice – position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6: 58.

18-Chahil TJ, Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35(3):491-510.

19-Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-

dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes res ClinPract* 1995;28:103-17.

20-UK Prospective Diabetes Study Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998 ;352:837-53.

21-RH Rury, KP Sanjoy, MA Bethel, RM David and HAW Neil. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.

22-Vasques AC, Rosado LEFPL, Alfenas RCG, Gelonezi B. Análise Crítica do Uso dos Índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na Avaliação da Resistência á Insulina e Capacidade Funcional das Células- β Pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:32-39.

23-Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12):1595-607.

24-Kurktschiev T, Siegert G, Bergmann S, Henkel E, Koehler C, Jaross W, Hanefeld M. Subclinical inflammation is strongly related to insulin resistance but not to impaired insulin secretion in a high risk population for diabetes. *Metabolism* 2002 ;51(6):743-9.

25-Speretta GFF, Leite RD, Duarte ACGO. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF α e IL-10. *HUPE* 2014;13 (1):61-69.

26-Gelonezi B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e Diagnóstico da Resistência Insulínica .*Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50 (2):208-2015.

- 27-Geloneze B, Vasques ACJ, Camargo CF, Pareja JCS, Rosado LEFPL, Queiroz EC, Tambascia MA. BRAMS Investigators. HOMA1-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq. Bras. Endocrinol. Metab* 2009;53 (2):281-287.
- 28-O EP, Souza MLA, Lima MDA. HOMA (homeostasis model assessment) index in clinical practice: a review. *J Bras Patol Med Lab*. 2005;41(4):237-243.
- 29-Carvalho MHC, Colaço AL, Fortes BF. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq.Bras.Endocrinol.Metab* 2006; 50 (2):304-12.
- 30-Kristiansen OP, Poulsen TM. Interleukin-6 and Diabetes The Good, the Bad, or the Indifferent! *Diabetes* 2005 ;54 (2):S114-24.
- 31-Donath Y M, Shoelson E. Type 2 diabetes as a inflammatory disease. *Nature* 2011; 2:98-107.
- 32-Gagliardi ART. Resistência à Insulina. *Atheros* 2002;13 (2):39-41
- 33-Ramos-Zavala MG, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Robles-Cervantes JA, González-López R, Santiago-Hernández NJ. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2011;34(7):1591-4.
- 34-Bilate AMB. Inflamação, citocinas, proteínas de fase aguda e implicações terapêutica. *Temas de reumatologia clínica* 2007; 8: 47-51.
- 35-Duncan BB, Schmidt MI. Inflamação como processo patológico comum em diabetes melito tipo 2 e doenças cardiovasculares. *Rev. Bras. Hipertens* 1999; 6(3):244-254.
- 36-Goldman L, Ausiello D. *Cecil Tratado de Medicina Interna*. 23th ed. Rio de

Janeiro:Saunders-Elsevier 2009; p. 299-311.

37-Joo NS, Kim SM, Kim KM, Kim CW, Kim BT, Lee DJ. Changes of body weight and inflammatory markers after 12-week intervention trial: results of a double-blind, Adhesion molecules in type 2 diabetes placebo-control pilot study. *Yonsei Med J* 2011; 52 (2):242-8.

38-.Piccirillo LJ, Gonçalves MFR, Clemente ELS, Gomes MB. Marcadores de Inflamação em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1. *Arq.Bras.Endocrinol. Metab* 2004; 48 (2): 253-60.

39-Jaramillo PL, Arbeláez DG, López JL, López CL, Ortega JM, Rodríguez AG e Cubillos ST. The role of leptin-adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2014;18 (1):37-45.

40-Bluher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21 st century. *Metabolism clinical and experimental* 2015; 64:131-145.

41-Gomes et al. Interleucina-6, moléculas de adesão intercelular-1 e microalbuminúria na avaliação da lesão endotelial. *Rev SOCERJ* 2009; 22 (6):398-403.

42-Sokup A.. *PrezeglLek* 2005; 62 (4):234-7.

43-Karadayi K, Top C, Gulecek O. *Ocul Immunol* 2003; 11(2):123-9.

44-Rumore MM, Kim KS. Potential role of salicylates in type 2 diabetes. *ANN Pharmacother* 2010;44 (7-8):1207-21.

- 45-Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 2;321(7258):405-12.
- 46-Lerario *et al.* Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Diabetes Society . *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010;2:35.
- 47-American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38 (1):S8-16.
- 48-No authors listed. Type 2 diabetes and metformin. First choice for monotherapy: weak evidence of efficacy but well-known and acceptable adverse effects. *Prescrire Int* 2014 ;3 (154):269-72.
- 49-White WB, M.D, Cannon CP, M.D., Heller SR *et al.* Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:1327-1335.
- 50-Cefalu WT, Buse JB, Del Prato S, Home PD, LeRoith D, Nauck MA, Raz I, Rosenstock J, Riddle MC. Beyond Metformin: Safety Considerations in the Decision-Making Process for Selecting a Second Medication for Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Care* 2014; 37:2647-2659.
- 51-Avogaro A, Fadini GP. The Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition on Microvascular Diabetes Complications. *Diabetes Care* 2014; 37:2884-94.
- 52-Haas B, Eckstein N, Pfeifer V, Mayer P, Hass MDS. Efficacy, safety and regulatory status os SGLT2 inhibitors: focus on canaglifozina. *Nutr Diabetes* 2014; 134-143. doi: 10.1038/nutd.2014.40.
- 53-Hattersley AT, Thorens B. Type 2 Diabetes, SGLT2 Inhibitors and Glucose Secretion. *N Engl J Med* 2015; 373 (10): 974-76.

- 54-Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki et al. Empaglifozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 17:1-12.
- 55-Bambagiotti A, Bartolucci G, Coran SA, Di Vaira M. Physico-chemical and structural characterization of diacerein. *Int Immunopharmacol.* 2008;8 (6):782-91.
- 56-Spencer CM, Wilde MI. *Diacerein Drugs* 1997; 53 (1):98-106.
- 57-Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes MTV. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst* 2014;10;2:CD 005117. doi:10.1002\14651858. CD 005117. pub 3.
- 58-R Bernhard, N Kurt, L F Burkhard. A meta-analysis of Controlled Clinical Studies With Diacerein in the Treatment of Osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2006;166:1899-06.
- 59-Pavelka K, Trc T, Karpas K, Vitek P, Sedláčková M, Vlasáková V, Böhmová J, Rovenský J.. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum* 2007;56 (12):4055-64.
- 60-Brahmachari B, Chatterjee S, Ghosh A. Efficacy and safety of diacerein in early knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Rheumatol* 2009; 28 (10):1193-8.
- 61-Wang L, Pan X, Sweet DH. The anthraquinone drug rhein potently interferes with organic anion transporter-mediated renal elimination. *Biochem Pharmacol* 2013; 86 (7):991-6.)
- 62-Nicolas P, Tod M, Padoin C, Petitjean O. Clinical pharmacokinetics of diacerein. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35 (5):347-59.

63-Bartels EM, Bliddal H, Schondorff PK, Altman RD, Zhang W and Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis; a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010;18, 289-296.

64-Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D, Wigler I, Rosner IA, Beaulieu AD. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum* 2000;43 (10):2339-48.

65-Mandawgade SD, Kulkarni S, Pal A, Srivastava S, Padhi BK, Raghuvanshi RS. Development and pharmacokinetic evaluation of new oral formulations of diacerein. *Curr Drug Deliv* 2015; [Epub ahead of print]

66-Tobar N, Oliveira AG, Guadagnini D, Bagarolli RA, Rocha GZ, Araujo TG, Santos-Silva JC, Zollner RL, Boechat LH, Carvalheira JB, Prada PO, Saad MJ. Diacerhein Improves Glucose Tolerance and Insulin Sensitivity in Mice on a High-Fat Diet. *Endocrinology* 2011;152(11):4080-93.

67-Malaguti C, Vilella CA, Vieira KP, Souza GH, Hyslop S, Zollner RL. Diacerhein down regulate proinflammatory cytokines expression and decrease the autoimmune diabetes frequency in nonobese diabetic (NOD) mice. *Int Immunopharmacol* 2008 ; 8 (6):782-91.

5-Objetivos

5.1-Objetivos gerais:

O presente estudo tem por objetivo avaliar o efeito da diacereína nos marcadores inflamatórios e controle metabólico em indivíduos com diabetes tipo 2 em uso de fármacos anti-hiperglicêmicos.

5.2-Objetivos específicos:

Primários

Avaliar a eficácia da diacereína *versus* placebo sobre a redução dos níveis de:

- 1- IL-1 β
- 2- TNF- α
- 3- IL-6

Secundários

Avaliar a eficácia da diacereína *versus* placebo sobre a redução dos níveis de:

- 1- Hemoglobina glicada
- 2- Glicemia de jejum
- 3- Lipídios séricos
- 4- HOMA 1-IR
- 5- Taxa de eventos adversos

6. Artigo

EFEITO DA DIACEREÍNA NOS PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E CONTROLE METABÓLICO EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 EM USO DE ANTI-HIPERGLICEMIANTE: ensaio clínico randomizado

Gláucia S. Tres, Leila B. Moreira.

Introdução

Resumo:

A inflamação desempenha papel fundamental na patogênese do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Tem sido sugerido que citocinas sejam um potencial alvo terapêutico para preservar a massa e a função da célula β e melhorar o controle metabólico.

Objetivos:

Avaliar a eficácia de diacereína na redução de marcadores inflamatórios, hemoglobina glicada, glicemia de jejum e lipídios séricos em pacientes com DM2, em tratamento com anti-hiperglicemiante..

Métodos:

Ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo, incluindo pacientes com DM2 em uso de fármacos anti-hiperglicemiantes. Os pacientes foram randomizados para diacereína 50 mg, via oral, duas vezes ao dia, ou placebo, durante 90 dias. Os desfechos primários foram níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios (IL-1 β , TNF- α , IL6, IL10). Os desfechos secundários foram, delta de hemoglobina glicada (%) e delta da glicemia de jejum (mg/dl), lipídios (LDLc, HDLc, CT ,TG), HOMA 1-IR e taxa de eventos adversos.

Resultados:

Não houve diferença entre os grupos nos deltas de hemoglobina glicada (-0,98% diacereína e -0,51% placebo) e glicemia de jejum (4,31mg/dL diacereína e 11,7mg/dL placebo), sendo que 31,4% (n=11) no grupo diacereína e 22,1% (n=8) no grupo placebo apresentaram A1C \leq 7,0 (P=0,43) ao final do estudo. Analisando-se os desfechos categorizados, ajustados por co-intervenção e o respectivo valor basal, houve melhor controle metabólico e melhora de alguns marcadores inflamatórios no grupo diacereína.

Não se observou efeito da diacereína sobre os lipídios e RI. Quando as variáveis inflamatórias foram categorizadas (figura 2), não se observou mudanças significativas exceto para TNF- α e IL1- β . A probabilidade de pacientes em uso de diacereína apresentarem valores de TNF- α superiores a 1,46pg/ml e de IL β > 1,23 pg/ml ao final do tratamento reduziu em 41% (RR= 0,59; IC 95% 0,36 a 0,98, P=0,04) e 52% (RR= 0,48 IC95% 0,23 a 0,97 P=0,04), respectivamente.

Conclusões

Diacereína não foi mais eficaz que placebo em reduzir a A1C em pacientes com DM em tratamento. Houve tendência a maior taxa de pacientes do grupo diacereína reduzirem os níveis de A1C abaixo de 7,0%. Em relação aos marcadores inflamatórios, houve redução do TNF- α e de IL1- β .

Keywords: :Diabetes. Diacereína, resistência à insulina, citocinas.

Introdução

O DM2 é a doença metabólica mais prevalente em todo o mundo, sendo caracterizada pelo defeito na secreção e resistência periférica à ação da insulina no músculo esquelético, tecido adiposo e fígado (1).

Evidências mostram que a inflamação pode desempenhar papel fundamental na patogênese do DM2 (2-,4). Mecanismos como glicotoxicidade, lipotoxicidade e estresse oxidativo estão fortemente interligados, contribuindo para inflamação tecidual (5,6). Obesidade, RI e DM2 estão fortemente associados com inflamação crônica, a qual se caracteriza pela produção anormal de citocinas, pelo aumento de proteínas de fase aguda e outros mediadores, ativando a via inflamatória (4,7-10).

As mudanças imunológicas que ocorrem no DM incluem alterações no número e estado de ativação de várias populações de leucócitos, bem como no aumento da apoptose e fibrose tecidual. Estudos preliminares com salicilatos e antagonistas da IL1 sugerem que o efeito de fármacos anti-inflamatórios possa ser útil no tratamento do DM2, com diminuição das taxas de glicose e redução da gravidade e prevalência das complicações associadas a essa doença (5,11-13). Estudos (14-17) utilizando a diacereína – um anti-inflamatório inibidor de citocinas, usado em pacientes com osteoartrite – mostrou melhora da RI e do controle glicêmico, bem como de marcadores inflamatórios em pacientes com DM2 recém diagnosticados (8). O objetivo do presente estudo foi avaliar se diacereína melhora o perfil inflamatório e metabólico de pacientes com DM2 em uso de anti-hiperglicemiantes.

Métodos

Ensaio Clínico Randomizado, cego, controlado por placebo, incluindo pacientes com DM2 em uso de fármacos anti-hiperglicemiantes. O protocolo do estudo foi registrado na plataforma REBEC- U1111-1159-5294, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi assinado por todos os participantes, os quais foram selecionados no ambulatório de diabetes da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo, RS.

Os critérios de inclusão foram idade ≥ 35 anos, hemoglobina glicada $\geq 7,5$ e $\leq 10\%$, sem DRD. Foram considerados para exclusão os seguintes critérios: gestação; doenças inflamatórias crônicas como artrite reumatóide e osteoartrite; uso de anti-inflamatórios por mais de 5 dias nos últimos 3 meses; diagnóstico prévio de pancreatite, hipersensibilidade à reína e derivados antraquinônicos; doença hepática (transaminases $> 2,5$ x); doença gastrointestinal grave/diarréia persistente; sinais de infecção intercorrente; participação em outro ECR nos últimos 30 dias; incapacidade de seguir o protocolo de pesquisa.

A randomização foi gerada por epidemiologista, em programa específico, e as cápsulas foram estocadas em recipientes com códigos, as quais ficaram sob os cuidados de um auxiliar de pesquisa do Serviço de Pesquisa Clínica (SPC) do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP). Após confirmada a elegibilidade, o participante retirava o medicamento do estudo no SPC, garantindo-se o sigilo da alocação até então.

O grupo 1, Diacereína, recebeu 1 cápsula de 50 mg no almoço e jantar; o grupo 2, placebo, 1 cápsula com características semelhantes ao medicamento ativo, no

almoço e jantar, por 12 semanas. Tanto no grupo de intervenção como no de placebo os pacientes deveriam manter a terapia anti-diabética em uso, hábitos dietéticos e outros hábitos com os quais estavam acostumados. As consultas foram realizadas nos dias 1, 7, 30, 60 e 90 após a randomização.

Aos 90 dias encerrou-se o estudo, repetindo-se toda a avaliação da linha de base. A adesão foi avaliada pelo método de contagem dos comprimidos retornados em cada visita. O fluxograma do estudo está apresentado na figura 1.

Os desfechos primários avaliados foram variação nos níveis plasmáticos dos mediadores inflamatórios (IL1 β , TNF- α , IL6, IL10). Os desfechos secundários foram delta de hemoglobina glicada (%) e delta da glicemia de jejum (mg/dl), delta de lipídios (LDLc, HDLc, CT, TG), HOMA 1 IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) e taxa de eventos adversos.

As variáveis de interesse aferidas foram: dados antropométricos, pressão arterial aferida por monitorização ambulatorial da pressão arterial tomando-se a média das 24h, uso de estatinas, anti-hipertensivos, anti-hiperglicemiantes. A HAS foi definida por história prévia ou tratamento atual. Os valores considerados foram pressão sistólica de consultório \geq 140 mmHg e pressão diastólica \geq 90 mmHg (18).

Após jejum de 12 horas, coletou-se, por venopunção, 10 mL de sangue dos participantes, que foi centrifugado e separado em alíquotas. Para dosagem das interleucinas utilizou-se o método Human Ultrasensitive Magnetic Custom Luminex[®] Kit.

Análise Estatística

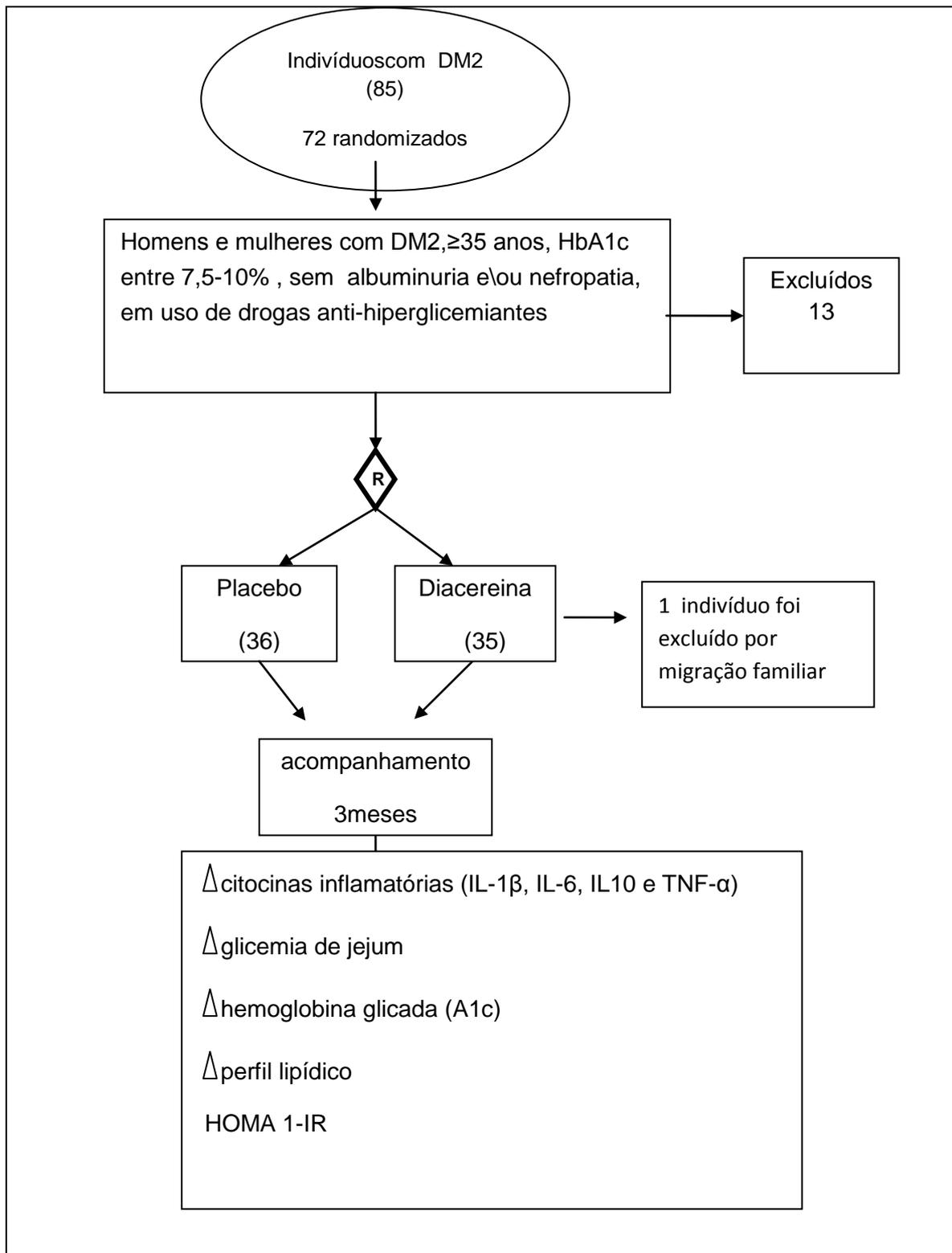
Para o cálculo do tamanho da amostra considerou-se a diminuição absoluta de 5DPpg/mL na IL-1 β (8) em indivíduos com DM2 em uso de diacereína. Com poder de 80% e nível de significância de 0,05, estimou-se serem necessários 28 indivíduos em cada grupo. Para diferença no TNF- α de 4pg/mL seriam necessários 16 pacientes por grupo. Considerando-se possíveis perdas foram incluídos 72 participantes.

A análise dos desfechos foi realizada por intenção de tratar. Para caracterização da amostra as variáveis contínuas e categóricas foram analisadas utilizando teste t de Student e qui-quadrado de Pearson, respectivamente. A taxa de eventos adversos entre os grupos foi comparada utilizando o teste de qui-quadrado. Para análises do efeito da intervenção sobre os marcadores inflamatórios, considerando a distribuição não normal da amostra estudada, as variáveis foram categorizadas em quartis. Esses desfechos foram definidos como dicotômicos, considerando-se como ponto de corte o quartil superior da linha de base de toda a amostra para IL-1 β , IL-6, HOMA 1 IR. Para IL-10 considerou-se o quartil inferior da linha de base da amostra uma vez que , sendo anti-inflamatória, baixos níveis representam risco. Para TNF- α , estabeleceu-se como ponto de corte o valor mediano, dada a grande amplitude dos valores. . No ajuste de potenciais fatores de confusão foi empregado análise de regressão de Poisson com estimador robusto (Generalized Linear Models) considerando-se os valores de saída acima do P75 ou abaixo do P25 na linha de base como insucesso (desfecho desfavorável indica a não melhora do controle metabólico). Para comparação dos deltas de A1C ajustada pelo valor basal e co-intervenção empregou-se ANOVA.

Para armazenamento dos dados foi utilizado o banco de dados eletrônico,

REDCap(18), acessado pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre (19). As análises foram realizadas com o software PASW statistics18® (International Business Machines Corp, New York, USA). O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Figura 1-Fluxograma do estudo



Resultados

Foram incluídos 72 participantes, dos quais 71 completaram o estudo, comparecendo em todas as consultas programadas. Ocorreu perda de um participante do grupo diacereína, por migração familiar. Características de base dos pacientes estão demonstradas na tabela 1. A média de idade no grupo diacereína foi 62 ± 8 anos e no placebo, 59 ± 11 anos. Nos dois grupos os participantes eram obesos, predominantemente de cor branca e apresentavam pressão arterial na monitorização arterial da pressão arterial (MAPA) bem controlada (média das 24h PAS $120,3 \pm 11,5$ mmHg e PAD $75,0 \pm 8,4$ mmHg no grupo diacereína e $123,1 \pm 11,4$ mmHg e $72,3 \pm 8,1$ mmHg, respectivamente, no grupo placebo). Embora sem diferença significativa, o grupo diacereína tinha maior número de fumantes atuais (48,6%), complicações crônicas (51,4%) e história de DCV (40%), enquanto o grupo placebo teve mais mulheres (75%), pacientes que usavam biguanidas, insulina e estatinas (tabela 2).

A taxa de adesão ao tratamento foi elevada em ambos os grupos (diacereína $93,7\% \pm 14,3$ e placebo $92,7\% \pm 14,8$), sendo que 88,6% dos pacientes do grupo diacereína e 86% do grupo placebo tiveram pelo menos 90% de adesão. Ao término do estudo um paciente do grupo diacereína e quatro do grupo placebo haviam aumentado as doses dos anti-hiperglicêmicos. Os desfechos primários estão apresentados na figura 2. Quando as variáveis inflamatórias foram categorizadas de acordo com os pontos de corte definidos a partir dos intervalos interquartis observou-se melhora significativa para TNF-alfa e IL-1 β . A probabilidade de pacientes em uso de diacereína apresentarem valores de TNF- α superiores a 1,46pg/ml e de IL-1 β > 1,23 pg/ml ao final do tratamento reduziu em 41% (P=0,03) e 52% (P=0,04), respectivamente, ajustados pelo valor basal e co-intervenção.

Os desfechos secundários são apresentados na tabela 3. Não houve diferença significativa entre os grupos nos deltas de A1C e glicemia de jejum, sendo que 31,4% (n=11) no grupo diacereína e 22,1% (n=8) no grupo placebo apresentavam A1C \leq 7,0 (P=0,43) ao final do estudo. Excluindo-se da análise os pacientes que sofreram co-intervenção, houve maior redução na A1C no grupo diacereína (-0,91% versus -0,38%; P= 0,08). Analisando-se o controle metabólico definido por A1C \leq 7,0% e glicemia de jejum \leq 126mg/dL, ajustados por co-intervenção e o respectivo valor basal, a probabilidade de atingir o controle dobra para o grupo diacereína, porém não atinge significância estatística (RR = 2,0 IC95% 0,77 – 5,18; P= 0,15). Não se observou efeito da diacereína sobre os lipídios (tabela 4) e RI (HOMA 1-IR > 6,93pg/ml, RR 0,91, IC95% 0,73-1,55; P= 0,78).

Quanto aos eventos adversos identificados (tabela 5), os mais comuns foram diarreia, urina escura e náuseas, mais frequentes no grupo diacereína, mas sem significância estatística.

Tabela 1. Características dos participantes na linha de base (média±DP ou n(%))

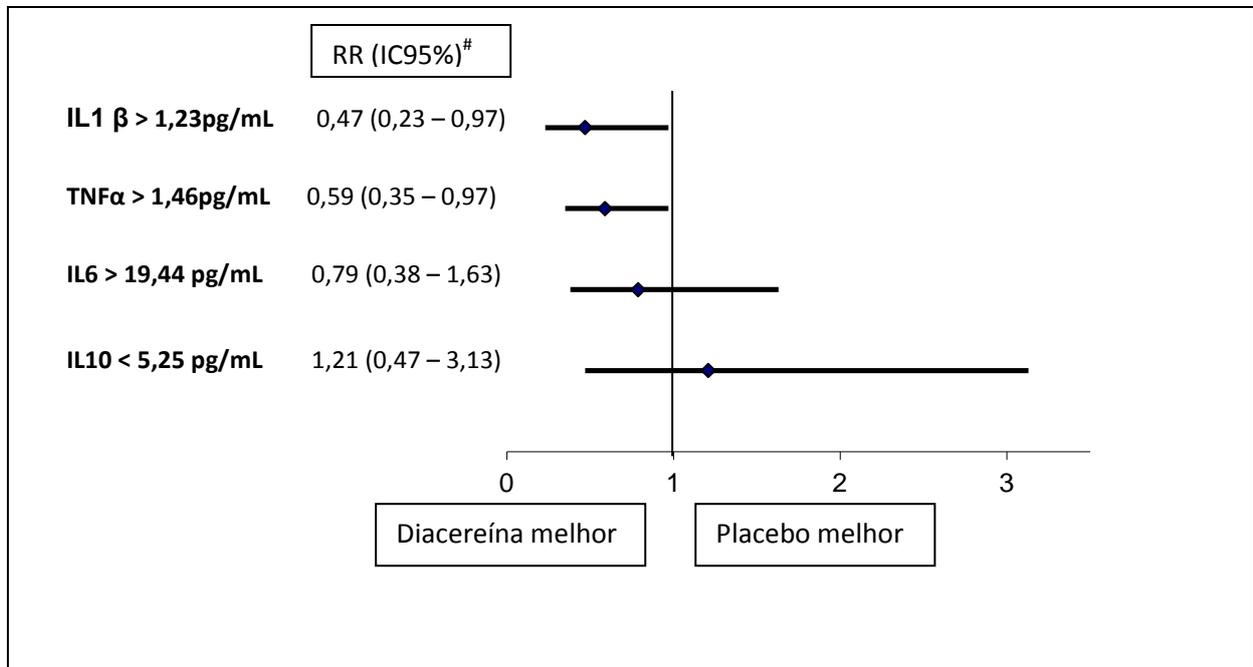
Características	Diacereína (N=35)	Placebo (N=36)	P
Idade (anos)	62 ±8,0	59 ±11,3	0,12
Cor branca (%)	27(77)	26(72,2)	0,63
Sexo feminino (%)	20(57,1)	27(75)	0,11
ÍMC (kg/m²)	30,7±6,9	31,3±5,2	0,65
Diabetes (anos)	14,1±6,7	15±6,6	0,65
Fumo atual (%)	17(48,6)	11(30,6)	0,12
Anos de estudo	6,4±4,1	5,6±3	0,40
HAS (%)	29(82,9)	31(86,1)	0,71
DCV (%)	14(40)	13(36,1)	0,74
Complicações crônicas (%)	18(51,4)	13(36,1)	0,19

IMC (índice de massa corporal=peso/altura²),DCV(doença cardiovascular), HAS(hipertensão arterial sistêmica),

Tabela 2. Medicamentos em uso na linha de base, de acordo com o grupo de randomização

Medicações	Diacereina	Placebo	P
Sulfoniluréias	13(37,1%)	12(33,3%)	0,74
Biguanidas	25(71,4%)	31(86,1%)	0,13
Insulina	17(48,6%)	22(61,1%)	0,29
Outros anti-hiperglicemiantes	1(2,9%)	4(11,1%)	0,17
Outras medicamentos	12(35,3%)	9(25%)	0,35
Estatinas	22(62,9%)	26(72,2%)	0,40

Figura 2. Razão de risco de melhora dos marcadores inflamatórios* com uso de diacereína comparada a placebo.



*Marcadores inflamatórios categorizados pelo P75 da linha de base da amostra ou P25.

[#]RR ajustado pelo valor basal e co-intervenção

Tabela 3–Níveis séricos de A1C, glicemia e lipídios da linha de base, aos 90 dias e deltas ajustados para o valor basal.

	Diacereína			Placebo	
	Basal	Final	delta (IC 95%)	Basal	Final
HbA1c (%)	9,1±1,4	8,1±1,4	-0,9(-1,4 - -0,5)	8,6±1,0	8,1±1,2
Glicemia jejum (mg\dl)	142±69,5	144,8±76,3	2,8(-22,1 - 30,8)	138±58,2	150 ±80,7
CT (mg\dl)	149±32,7	148 ±33,1	-1,0(-7,5 - 7,0)	152,7±34,8	151±29,6
HDLc (mg\dl)	42,1±7,4	41,3±6,9	-0,7(-2,4 - 0,7)	42,8±8,0	42,7±7,9
LDLc (mg\dl)	67,8±32,3	79,8±30,2	12,0(-5,8 - 19,5)	78,5±35,5	78,1±30,1
TGs (mg\dl)	200,5±124,4	153,1±89,8	-47,3(-86,9 - 7,9)	202,4±210,5	164,7±117

Valores: média±DP.HbA1c(hemoglobina glicosilada),CT(colesterol total),HDLc(colesterol de baixa densidade),LDLc(colesterol de muito baixa densidade),TGs(triglicerídeos),

Tabela 4– Eventos adversos

	Diacereína			Placebo			P		
	30 dias N (%)	60 dias N (%)	90 dias N (%)	30 dias N (%)	60 dias N (%)	90 dias N (%)	30 dias	60 dias	90 dias
Teve EA	16(45%)	15(42%)	10(28%)	6(16,7%)	5(13%)	7(19,4%)	0,008	0,01	0,37
Náusea	4(11,4%)	1(2,9%)	3(8,6%)	-	3(8,3%)	-	0,037	0,31	0,07
Vômito	-	-	1(2,9%)	1(2,8%)	3(8,3%)	1(2,8%)	0,321	0,08	0,98
Diarreia	8(22,9%)	4(11,8%)	2(5,7%)	3(8,3%)	-	1(2,8%)	0,091	0,03	0,53
Fezes Amolecidas	1(2,9%)	2(5,7%)	1(2,9%)	-	-	-	0,307	0,14	0,30
Dor abdominal	1(2,9%)	2(5,7%)	2(5,7%)	1(2,8%)	-	2(5,6%)	0,984	0,15	0,97
Urina escura	10(28,6%)	10(29,4%)	7(20%)	3(8,3%)	2(5,7%)	4(11,1%)	0,027	0,001	0,30
Prurido	1(2,9%)	-	-	-	-	-	0,307	-	-
Lesões pele	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Discussão

Neste ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia de diacereína sobre marcadores inflamatórios e controle metabólico, em pacientes com DM2 em tratamento, houve melhora nos marcadores inflamatórios, sugerindo repercussão favorável sobre controle metabólico. Na análise ajustada para co-intervenção e linha de base, houve maior redução do TNF-alfa e de IL-1 β . Adicionalmente, diacereína mostrou-se bem tolerada uma vez que não foram observados mais eventos adversos que no grupo controle e não houve interrupção do tratamento.

Estudos têm demonstrado que o DM2 é uma doença inflamatória. O tecido adiposo parece ter o papel principal na indução da inflamação, levando à produção de citocinas inflamatórias, em particular TNF- α e interleucina1 β (5). Essas citocinas levam a alterações na célula beta com conseqüente apoptose e deficiência na produção de insulina (5). Mas, ainda são poucos os ensaios clínicos testando fármacos que agem na inibição de citocinas inflamatórias bem como em receptores dessas em pacientes com DM2.

Estudo (10) que avaliou um antagonista do receptor de IL1 β , a anakinra, mostrou que o bloqueio desse receptor melhora a glicemia e secreção da célula β e reduz os marcadores inflamatórios sistêmicos em pacientes com DM2, sendo que, como no presente estudo, não houve redução significativa na IL6(10). Ensaio em fase II encontram-se em andamento com esse fármaco.

A abordagem anti-inflamatória para tratamento de DM2 parece promissora. Resultados de ensaio clínico de fase IIb (20) para desenvolvimento de um anticorpo monoclonal humano que impede a ligação da IL1 β aos seus receptores e, conseqüentemente reduz a produção de IL6 e PCR, mostraram redução significativa

desses marcadores inflamatórios em comparação com placebo, em indivíduos com DM2 não tratados com anti-hiperglicemiantes orais, mas elegíveis para uso de metformina. Após quatro meses de acompanhamento, houve apenas pequena mudança na A1C, glicose e níveis de insulina, como ocorreu em nosso estudo, onde a ausência de efeito sobre os níveis de IL6 e IL10 pode estar associada ao curto tempo da intervenção e mais longa exposição dos pacientes ao DM2.

No estudo de Ramos-Zavala et AL (8), que avaliou a eficácia de diacereína em pacientes com DM2 recém diagnosticado e A1C entre 7 e 9%, houve redução absoluta significativa de 1,3% na A1C, bem como no TNF- α e IL1 β . Apesar da ausência de significância estatística para A1C no presente estudo, os resultados apontam na mesma direção. As diferenças podem ser devidas a características distintas dos pacientes, como ausência de tratamento e tempo de diabetes. É possível que fármacos com ação anti-inflamatória sejam mais eficazes na fase inicial da doença, quando o comprometimento das células beta pancreáticas é menor, com mais chance de recuperação de sua função, contribuindo para o grande efeito na redução da A1C naquele estudo.

Estudos experimentais como de Malaguti (21), testou diacereína em ratos com o objetivo de investigar as propriedades anti-inflamatórias e seu possível efeito sobre o diabetes mellitus tipo 1(DM1). O estudo mostrou que a diacereína, pela modulação de citocinas inflamatórias (IL-1 β e TNF- α), interfere na instalação do DM1 podendo modificar a incidência do DM autoimune nos animais tratados. Esses achados estão em consonância com a redução no TNF- α e IL1 observados no estudo de pacientes com DM2 (8), no qual o componente autoimune não está presente, mas também envolve a inflamação que leva a apoptose das células beta. Outro estudo,

em ratos obesos, sugere que a diacereína pode ser uma alternativa terapêutica em potencial para reverter ou melhorar o quadro clínico de DM2 e resistência à insulina associados à obesidade (22).

Algumas limitações do estudo devem ser consideradas. O tamanho da amostra foi pequeno e o tempo de intervenção relativamente curto, considerando o tempo de doença, o que também é uma limitação para avaliação da segurança, bem como do efeito sobre a resistência à insulina, a longo prazo. Adicionalmente, não permite concluir sobre os efeitos em pacientes com pior controle, já que neste estudo foram excluídos pacientes com A1C > 10,0%. Outra limitação é não ter sido dosada PCR ultra sensível, uma vez que este é um marcador inflamatório indicativo de risco cardiovascular, outra patologia onde a inflamação tem papel importante e é comorbidade frequente nesta população (23).

Em conclusão, diacereína melhorou o perfil inflamatório de pacientes com DM2 de longa duração, já em tratamento com anti-hiperglicemiantes e, embora sem melhorar significativamente no controle metabólico, sugere potencial terapêutico que necessita ser mais investigado em estudos de maior duração.

Referências

1-Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen A, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014;141-150.

2-Gonzales CA, Argueta SE, Reyes GG, León-Pedroza JI. Implicaciones fisiopatológicas entre inflamación crônica y El desarrollo de diabetes y obesidad. *Cir Cir.* 2011; 79:209-216.

3-Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2010;17:332-341.

4-Wang X, Bao W, Liu J, Wang D, Rong S, Xiao X, Shan ZL, Zhang Y, Yao P, Liu LG. Inflammatory Markers and Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2013;36:166-175.

5-Donath Y M, Shoelson E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature* 2011; 2:98-107.

6-Robertson RP, Harmon J, Tran POT, Poitout V. B-Cell Glucose Toxicity, Lipotoxicity, and Chronic Oxidative Stress in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2004; 53:119-124.

7-Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;14:860-867.

8-Ramos-Zavala MG, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Robles-Cervantes JA, González-López R, Santiago-Hernández NJ. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2011; 34(7):1591-4.

9-Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Ehses JA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(9):1663-8.

10-Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Volund A, Ehses JA, Seifert B, Mandrup-Poulsen T, Donath MY. Interleukin-1-Receptor Antagonist in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2007;1517-26.

11-Rumore MM, Kim KS. Potential role of salicylates in type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2010;44(7-8):1207-1221.

12-Goldfine AB, Buck JS, Desouza C, Fonseca V, Chen YD, Shoelson SE, Jablonski KA, Creager MA. Targeting inflammation using salsalate in patients with type 2 diabetes: effects on flow-mediated dilation (TINSAL-FMD). *Diabetes Care* 2013 ;36(12):4132-9.

13-Li ZY, Wang P, Miao CY. Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2011; 38:888-896.

14-Bambagiotti A, Bartolucci G, Coran SA, Di Vaira M. Physico-chemical and structural characterization of diacerhein. *Int Immunopharmacol* 2008;8(6):782-91.

15-Spencer CM, Wilde MI. Diacerein. *Drugs* 1997;53(1):98-106.

16-Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes MTV. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database* 2014;10;2:CD 005117.doi:10.1002\14651858.CD 005117.pub.3.

17-Bernhard R, Kurt N, Burkhard LF. A meta-analysis of Controlled Clinical Studies With Diacerein in the Treatment of Osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2006;166:1899-06.

18-VI diretriz brasileira de hipertensão-2010.

19-Paul A. Harris, Robert Taylor, Robert Thielke, Jonathon Payne, Nathaniel Gonzalez, Jose G. Conde, Research electronic data capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009;42(2):377-81.

20-Ridker PM, Howard CP, Walter V, Math D, Everett B, Libby P, Hensen J, Thuren T, on behalf of the CANTOS Pilot Investigative Group. Effects of Interleukin-1 Inhibition With Canakinumab on Hemoglobin A1c, Lipids, C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Fibrinogen. A Phase IIb Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Circulation* 2012;126:2739-2748.

21-Malaguti C, Vilella CA, Vieira KP, Souza GH, Hyslop S, Zollner RL. Diacerhein down regulate proinflammatory cytokines expression and decrease the autoimmune diabetes frequency in nonobese diabetic (NOD) mice. *Int Immunopharmacol* 2008; 8(6):782-91.

22-Tobar N, Oliveira AG, Guadagnini D, Bagarolli RA, Rocha GZ, Araujo TG, Santos-Silva JC, Zollner RL, Boechat LH, Carvalheira JB, Prada PO, Saad MJ. Diacerhein Improves Glucose Tolerance and Insulin Sensitivity in Mice on a High-Fat Diet. *Endocrinology* 2011;152(11):4080-93.

23-Dongway AC, Faggad AS, Zaki HY, Abdalla BE. C-reactive protein is associated with low-density lipoprotein cholesterol and obesity in type 2 diabetic Sudanese. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015; 8:427-35.

7-Considerações finais

A avaliação de um fármaco como possível eficácia terapêutica em uma patologia tão prevalente e com tantas comorbidades como é o DM2 , bem como tentar melhorar o controle metabólico, visando evitar ou atenuar as complicações crônicas, por mecanismos até então pouco conhecidos, é um desafio que deve ser seguido.

A diacereína pode ser promissora como adjuvante na dieta e atividade física em pacientes com glicemia de jejum alterada ou pré-diabetes, podendo ser um caminho para prevenir o DM2.

Novos estudos são necessários para comparar esse fármaco com outros, como a metformina que, por décadas tem sido a primeira escolha no tratamento de DM2, bem como com maior duração da intervenção.

