

# AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE GLICOSE E INSULINA NO USO DE ALENDRONATO DE SÓDIO E ATORVASTATINA CÁLCICA NA OSTEOPOROSE INDUZIDA COM DEXAMETASONA

*EVALUATION OF SERUM LEVELS OF GLUCOSE AND INSULIN IN THE USE OF SODIUM ALENDRONATE AND ATORVASTATIN CALCIUM IN DEXAMETHASONE-INDUCED OSTEOPOROSIS*

*Davilson Bragine Ferreira Junior\**, *José Humberto de Queiroz\*\**, *Virgínia Ramos Pizzio\*\*\**, *Tânia Toledo de Oliveira\*\*\*\**, *Sérgio Luis Pinto da Matta\*\*\*\*\**

## RESUMO

**Introdução:** Além da indução da osteoporose, os glicocorticoides ocasionam aumento da resistência à insulina e gliconeogênese hepática, tendo como consequência a hiperglicemia. **Objetivo:** Avaliar comparativamente os efeitos do alendronato de sódio e da atorvastatina cálcica nos níveis séricos de glicose e insulina na osteoporose induzida com dexametasona. **Métodos:** A indução da osteoporose consistiu na administração de dexametasona na dose de 7,5 mg/kg de peso corporal, uma vez por semana durante 4 semanas, à exceção dos animais do grupo controle (G1). Os animais foram distribuídos nos seguintes grupos: G1 (grupo controle sem osteoporose), G2 (controle com osteoporose sem tratamento), G3 (com osteoporose tratado com alendronato de sódio 0,2 mg/kg) e G4 (com osteoporose tratado com atorvastatina cálcica 1,2 mg/kg). No período de 30 e 60 após o início do tratamento, foram coletadas amostras de sangue para as dosagens dos níveis séricos de glicose e insulina. **Resultados:** Os grupos G2 e G3, quando comparados com o grupo normal G1, apresentaram aumento da glicemia e insulinemia durante todo o período experimental. O grupo G4 apresentou, com 30 dias, aumento da glicemia e insulinemia e, com 60 dias, aumento da glicemia e queda da insulinemia. **Conclusão:** Os resultados demonstraram o quadro de hiperglicemia consequente do aumento da resistência à insulina, presentes na indução da osteoporose pela dexametasona. O alendronato de sódio não ocasionou nenhuma melhora da glicemia e insulinemia. A atorvastatina cálcica ocasionou agravamento da hiperglicemia e hiperinsulinemia, potencializando o quadro de resistência à insulina e levando a uma insuficiência relativa de insulina característica do diabetes mellitus tipo 2.

## PALAVRAS-CHAVE

Glicocorticoide. Bisfosfonato. Estatina. Síndrome de Cushing. Diabetes mellitus.

## ABSTRACT

**Introduction:** In addition to the induction of osteoporosis, glucocorticoids cause increased insulin resistance and hepatic gluconeogenesis resulting in hyperglycemia. **Objective:** Evaluate the effects of sodium alendronate and atorvastatin calcium on serum glucose and insulin levels in osteoporosis induced by dexamethasone. **Methods:** The induction of osteoporosis consisted of the administration of dexamethasone at a dose of 7.5 mg / kg body weight, once a week for 4 weeks, except for the control animals (G1). The animals were divided into the following groups: G1 (control group without osteoporosis), G2 (control with untreated osteoporosis), G3 (with osteoporosis treated with sodium alendronate 0.2 mg / kg) and G4 (with osteoporosis treated with atorvastatin calcium 1.2 mg / kg). In the 30 and 60 period after the start of the treatment blood samples were collected for dosages of serum glucose and insulin levels. **Results:** The

Correspondence author: Davilson Bragine Ferreira Junior. davilson.junior@ufv.br/dbragine@yahoo.com.br. Laboratório de Biofármacos – Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular – Universidade Federal de Viçosa. Av. Peter Henry Rolfs, sem número, CCBII – Campus Universitário, Viçosa, MG, Brasil, Cep: 36570-900. Telefones: (31) 3899-2375/(31) 3899-3718.

\* Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Aplicada da Universidade Federal de Viçosa (UFV). davilson.junior@ufv.br  
\*\* Doutor em Microbiologie Biotechnologie pelo Institut National des Sciences Appliquees de Toulouse (INSAT). Professor do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Viçosa (UFV). jqueiroz@ufv.br

\*\*\* Doutora em Bioquímica Agrícola pela Universidade Federal de Viçosa (UFV). Professora do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Viçosa. virginia.pizzio@ufv.br

\*\*\*\* Doutora em Ciências pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Professora do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Viçosa (UFV). ttoledo@ufv.br

\*\*\*\*\* Doutor em Biologia Celular pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Professor do Departamento de Biologia Geral da Universidade Federal de Viçosa (UFV). smatta@ufv.br

Received: 06/2017

Accepted: 08/2017

G2 and G3 groups, when compared with the normal group G1, presented increased glycemia and insulinemia throughout the experimental period. The G4 group presented a 30-day increase in glycemia and insulinemia and at 60 days increased glycemia and decreased insulinemia. Conclusion: The results demonstrated the hyperglycaemia associated with the increase in insulin resistance present in the induction of osteoporosis by dexamethasone. Sodium alendronate did not cause any improvement in glycemia and insulinemia. Atorvastatin calcium caused worsening of hyperglycemia and hyperinsulinemia enhancing insulin resistance, leading to a relative insufficiency of insulin characteristic of type 2 diabetes mellitus.

#### KEYWORDS

Glucocorticoid. Bisphosphonate. Statin. Cushing's Syndrome. Diabetes mellitus.

## 1 INTRODUÇÃO

Os glicocorticoides são utilizados por praticamente todas as especialidades médicas. A osteoporose induzida por glicocorticoides é uma complicação grave e comum nos tratamentos prolongados com esses fármacos. Normalmente são verificados nesses casos diminuição da formação óssea, assim como incremento na sua reabsorção (GROSSMAN et al., 2010; RODRIGUES et al., 2012).

Cerca de 0,5% da população geral do Reino Unido utiliza esses medicamentos, chegando a uma frequência de 1,75% das mulheres acima de 55 anos. A incidência de fraturas vertebral e não vertebral é elevada, variando de 30-50% em pessoas que usam glicocorticoides por mais de três meses (RODRIGUES et al., 2012).

Os glicocorticoides são hormônios sintetizados e secretados pelo córtex adrenal. Essa classe de hormônios exerce inúmeras ações fisiológicas no organismo quando disponíveis em concentrações normais. Os glicocorticoides atuam normalmente sobre o metabolismo dos carboidratos, proteínas e gorduras e são secretados em maiores quantidades em situações traumáticas e estressantes. Entretanto, quando as concentrações plasmáticas dos glicocorticoides excedem o normal, podem induzir distúrbios metabólicos (SANTOS et al., 2007).

O termo glicocorticoide deve-se à ação dessas substâncias no metabolismo de carboidratos. No músculo esquelético, os glicocorticoides causam resistência à insulina, o que

resulta em menor captação de glicose e redução da síntese do glicogênio muscular. Nesse tecido, também se verifica inibição da síntese proteica e aumento no catabolismo de proteínas que resultam em hipotrofia muscular. Os aminoácidos mobilizados a partir do tecido muscular são utilizados na gliconeogênese hepática. A resistência à insulina e o aumento na gliconeogênese, conjuntamente, resultam na hiperglicemia (PINHEIRO et al., 2009).

Na linha de frente na prevenção e tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoides, se encontram os medicamentos do grupo dos bisfosfonatos, e, dentre eles, o alendronato de sódio tem demonstrado ser um dos mais potentes desse grupo, atuando primordialmente como agente antirreabsortivo (ALTUNDA; GURSOY, 2005).

Apesar do maior emprego dos fármacos antirreabsortivos, principalmente os bisfosfonatos, no tratamento da osteoporose, os agentes biomedicinais que podem ser utilizados no tratamento da mesma, de acordo com suas propriedades farmacológicas, podem ser divididos em antirreabsortivos e agentes formadores de osso (KIM et al., 2003).

Dentre os medicamentos com propriedades formadoras de osso com potencial uso para controle e tratamento da osteoporose induzida com dexametasona, a atorvastatina cálcica apresentou resultados positivos em relação à recuperação de estrutura trabecular óssea (PINTO et al., 2006; AMARAL et al., 2014).

Apesar de resultados positivos apresentados pela atorvastatina cálcica no tratamento da osteoporose induzida com dexametasona, Koh et al. (2010) verificaram, durante seu uso no tratamento da hipercolesterolemia, que a mesma ocasionou aumento da resistência à insulina com consequente hiperglicemia.

## 2 OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo verificar, comparativamente, os efeitos do alendronato de sódio e da atorvastatina cálcica nos níveis séricos de glicose e insulina em ratas com osteoporose induzida pela dexametasona.

## 3 MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

No desenvolvimento deste trabalho, foram utilizadas 48 ratas (*Rattus norvegicus*) da raça Wistar, adultas, pesando

em média 250 g, procedentes do Biotério do Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa (UFV) e alimentadas com ração padronizada comercial para alimentação de ratos de laboratório e água *ad libitum* durante todo o experimento.

Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Viçosa (protocolo 36/2016).

Durante todo o período experimental, os animais permaneceram em gaiolas de polietileno opaco fechadas com tampa de aço inoxidável em forma de grade, contendo, em cada uma, um animal. Os animais foram mantidos em ambiente climatizado, com período de luz de 12 horas, e as gaiolas eram higienizadas quatro vezes por semana.

Após uma semana, período de adaptação, teve início o processo de indução da osteoporose com a administração do glicocorticoide dexametasona por via intramuscular, na dose semanal de 7,5 mg/kg de peso corporal, durante quatro semanas, nos animais de todos os grupos, à exceção de 12 animais do grupo 1 (G1 – controle sem osteoporose) (SOUTHARD et al., 2000).

Os animais submetidos à indução da osteoporose foram então distribuídos em 4 grupos experimentais de 12 animais cada, recebendo as seguintes denominações e tratamentos: G2 (controle com osteoporose), G3 (com osteoporose tratado com alendronato de sódio 0,2 mg/kg) e G4 (com osteoporose tratado com atorvastatina cálcica 1,2 mg/kg). As medicações foram administradas diariamente por via oral (método de gavagem), sendo utilizadas cânulas apropriadas, não ultrapassando 2 ml por administração.

### 3.2 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

Aos 30 dias e 60 dias após o início dos tratamentos com as medicações, 6 animais de cada grupo foram anestesiados e, através de laparotomia abdominal e posterior punção da veia cava caudal, foram coletados 5 ml de amostra de sangue para a dosagem dos níveis séricos de glicose, insulina.

Para o procedimento de laparotomia, cada animal recebeu como medicação anestésica dissociativa a solução, via intramuscular, de 0,05 ml de cloridrato de ketamina (1g/ml) com 0,05 ml de cloridrato de xilazina (23 mg/ml).

As dosagens sorológicas de glicose foram realizadas por espectrofotometria, utilizando o Aparelho Multiparamétrico de Bioquímica Alizé® (Biomerieux, Marcy l'Etoile, França) bem como kit específico para uso em sistema automatizado da marca Bioclin® (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil).

Para as dosagens sorológicas de insulina, foi utilizado o equipamento de quimioluminescência Access Immunoassay System II da Beckman Coulter® (Brea, Califórnia, Estados Unidos da América), assim como kit específico para essa dosagem, também da mesma indústria.

### 3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O ensaio biológico foi realizado segundo delineamento inteiramente casualizado com 4 tratamentos e 6 repetições. Foi verificada a normalidade com o teste de Shapiro-Wilk ( $p < 0,05$ ). Os grupos foram comparados entre si pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade. Os resultados, então, expressos em média e  $\pm$  desvio padrão.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aos 30 e 60 dias de tratamento, pode-se verificar um aumento, estatisticamente significativo, de níveis séricos de glicose e insulina no grupo que foi submetido à indução da osteoporose com dexametasona sem tratamento (G2) em relação ao grupo normal (G1), caracterizando uma hiperglicemia consequente do aumento da resistência à insulina (figuras 1 e 2).

A síndrome de Cushing (SC) é definida como um conjunto de achados decorrentes de um estado crônico de hipercortisolismo, seja de origem endógena ou exógena. Nos casos de etiologia exógena, a causa é evidente, secundária ao uso de compostos com ação corticoide (BARONE et al., 2007).

As manifestações clínicas da SC são inúmeras, podendo envolver diversos aparelhos e sistemas, entre as quais se destacam a obesidade centrípeta, dislipidemia, hipertensão, diabetes e osteoporose. Essas patologias estão frequentemente associadas, constituindo a síndrome metabólica, associada a um aumento do risco cardiovascular (DUARTE et al., 2009).

Estudos de Amaral et al. (2014), Ferreira Junior et al. (2009) e Pinto et al. (2006) verificaram, através de morfometria, histomorfometria e análise bioquímica, a indução da osteoporose em ratas submetidas à dose semanal de 7,5 mg/kg de dexametasona. Utilizando-se desse modelo experimental, Silva (2006), além da osteoporose, verificou a indução de hiperglicemia.

Os glicocorticoides podem interferir no metabolismo de glicose, pois inibem a captação periférica de glicose pelo músculo e tecido adiposo. Além disso, aumentam a

gliconeogênese hepática e promovem um efeito permissivo às ações do glucagon e catecolaminas, contribuindo para o estado de hiperglicemia (ROMANHOLI; SALGADO, 2007).

Estudos de Santos et al. (2007) também verificaram o aumento da insulinemia ao longo do tratamento com dexametasona concomitantemente ao aumento das concentrações de glicose sanguínea.

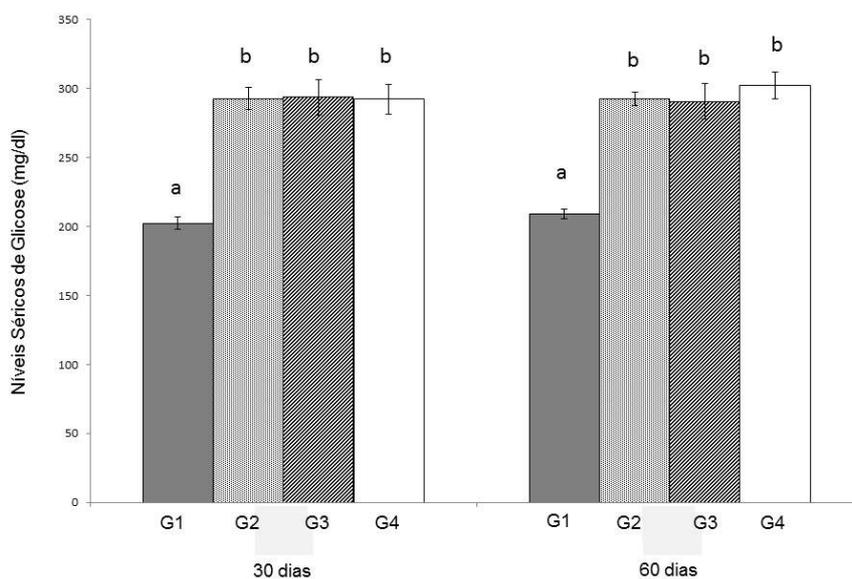
Os glicocorticoides têm sido descritos como promotores da diferenciação e proliferação dos adipócitos em humanos. Esses adipócitos tendem a se acumular no tecido adiposo visceral, o que está associado ao quadro de resistência insulínica presente na maioria dos pacientes com hipercortisolismo (ROMANHOLI; SALGADO, 2007).

A elevação dos níveis de insulina pode ser explicada parcialmente como resposta adaptativa das células  $\beta$

pancreáticas a eventos periféricos, como a resistência à insulina desenvolvida na presença de concentrações elevadas de glicocorticoides. Diversos autores demonstraram o efeito direto dos glicocorticoides sobre tecidos periféricos insulino-dependentes como o tecido muscular, adiposo e hepático (SANTOS et al., 2007).

Além disso, outros fatores podem contribuir para o agravamento da resistência periférica à insulina, como, por exemplo, o aumento dos níveis circulantes de lipídios decorrentes da dislipidemia ocasionada pelo uso crônico dos glicocorticoides (GELONEZE; TAMBASCIA, 2006).

Durante todo o período experimental, os animais do grupo tratado com alendronato de sódio (G3) apresentaram valores de glicemia e insulinemia equiparáveis ao grupo controle submetido ao uso da dexametasona (G2) (Figuras 1 e 2).



**Figura 1:** Níveis séricos de Glicose após 30 e 60 dias de tratamento. Resultados são expressos como média + desvio padrão. Em cada período, médias seguidas de letra minúscula diferente diferem entre si pelo teste de Tukey ( $p < 0,05$ ). G1 – grupo controle sem indução da osteoporose, G2 – grupo controle com osteoporose sem tratamento, G3 – grupo com osteoporose tratado com alendronato de sódio e G4 – grupo com osteoporose tratado com atorvastatina cálcica

Estudos de Silva (2006) também verificaram a ausência de influência na hiperglicemia em animais tratados com alendronato de sódio.

Apesar desses resultados, segundo Lin et al. (2015), os bifosfonatos nitrogenados, dentre eles o alendronato de sódio, possuem mecanismo de ação semelhante às estatinas, agindo predominantemente de forma a inibir a ativação da

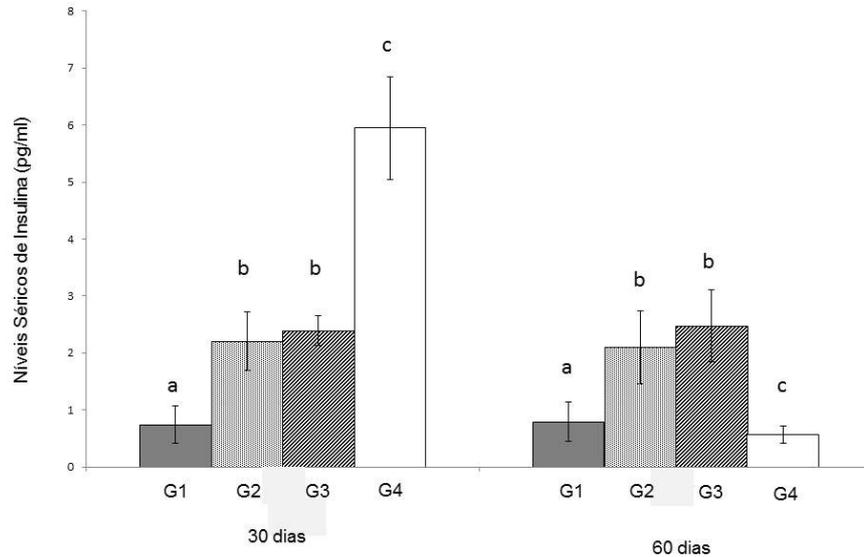
farnesil difosfato sintase na via do mevalonato, resultando na diminuição da síntese do colesterol.

Além disso, Burnett e Vasikaran (2002) relataram que os bifosfonatos são capazes de ocasionar diminuição dos níveis séricos de colesterol LDL (**lipoproteínas de baixa densidade**) e apolipoproteína B (Apo B), além do aumento do colesterol HDL (**lipoproteínas de alta densidade**) e

apolipoproteína A1 (Apo A1), sendo que esse conjunto de reações seriam capazes de diminuir a resistência à insulina com consequente diminuição da glicemia.

Guney et al. (2008), trabalhando com mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de osteoporose e

hiperlipidemia, verificaram que o alendronato de sódio foi capaz de reduzir significativamente os níveis séricos de colesterol total, triglicerídeos e colesterol LDL, apesar de alterações pouco significativas da Apo A1, Apo B e colesterol HDL.



**Figura 2:** Níveis séricos de insulina após 30 e 60 dias de tratamento. Resultados são expressos como média + desvio padrão. Em cada período, médias seguidas de letra minúscula diferente diferem entre si pelo teste de Tukey ( $p < 0,05$ ). G1 – grupo controle sem indução da osteoporose, G2 – grupo controle com osteoporose sem tratamento, G3 – grupo com osteoporose tratado com alendronato de sódio e G4 – grupo com osteoporose tratado com atorvastatina cálcica.

Aos 30 dias de tratamento, o grupo tratado com atorvastatina cálcica (G4) apresentou níveis séricos de glicose equiparáveis ao grupo controle submetido ao uso da dexametasona (G2) (Figura 1) e níveis séricos de insulina significativamente superiores, tanto em relação ao grupo normal (G1) como em relação ao grupo controle submetido ao uso da dexametasona (G2) (Figura 2), caracterizando hiperglicemia decorrente de aumento significativo da resistência à insulina. Aos 60 dias de tratamento, o grupo tratado atorvastatina cálcica (G4) apresenta hiperglicemia equiparável ao grupo controle submetido ao uso da dexametasona (G2) (Figura 1) e queda dos níveis séricos de insulina, abaixo, inclusive, dos níveis do grupo normal (G1) (Figura 2).

Mecanismos de ação presentes nas estatinas, como inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase (ANBINDER et al., 2006), aumento da expressão de receptores celulares de LDL determinando a

diminuição do LDL circulante (VARGAS; LIMBERGER, 2013) e inibição da síntese hepática da apolipoproteína B (Apo B) determinando a redução na síntese e secreção de triglicerídeos (STANCU; SIMA, 2001), atuam no controle das dislipidemias, o que ocasionaria diminuição da resistência à insulina com consequente controle da hiperglicemia (PEREIRA, 2011).

Contudo, Neves e Ferreira (2013), avaliando ensaios clínicos aleatorizados e controlados, revelaram que algumas estatinas parecem estar associadas a um maior risco de desenvolvimento de diabetes mellitus, sendo esse efeito dose-dependente.

Têm surgido algumas hipóteses sobre possíveis mecanismos para essa associação, tais como: indução direta das estatinas a um aumento da resistência periférica à insulina, interação com as células  $\beta$  pancreáticas prejudicando a produção de insulina e alterações na sinalização da insulina no tecido periférico (NEVES; FERREIRA, 2013).

Ensaios clínicos de Koh et al. (2010) verificaram que, apesar da redução do LDL e da apolipoproteína B, o tratamento com atorvastatina cálcica resultou em significativo aumento nos níveis de insulina e hemoglobina glicada consistente com aumento de resistência à insulina e hiperglicemia.

Shah e Goldfine (2012), em uma revisão cuidadosa dos resultados de vários ensaios combinados em pacientes com diabetes mellitus, mostraram que as estatinas podem elevar os níveis de glicose no sangue em comparação com pacientes que não fazem uso de estatinas.

A glicose é a principal fonte de carboidrato do organismo, e sua concentração sérica está intimamente ligada à insulina. Após uma refeição rica em carboidratos, a glicose que é absorvida para o sangue causa uma rápida secreção de insulina. Esta, por sua vez, provoca captação, armazenamento e uso rápido da glicose por quase todos os tecidos corporais, especialmente músculos, tecido adiposo e fígado (GROSS et al., 2002).

A resistência à insulina ocorre quando os tecidos corporais responsáveis pela captação e uso da glicose não respondem adequadamente à insulina produzida pelo organismo (FERREIRA et al., 2007).

O diabetes mellitus é um distúrbio no metabolismo da glicose do organismo, no qual a glicose estará presente em níveis elevados no sangue devido à impossibilidade do seu uso como nutriente pelo corpo decorrente da ausência da produção de insulina pelo pâncreas (diabetes mellitus tipo 1) ou diminuição da produção de insulina associada a um aumento da resistência à insulina (diabetes mellitus Tipo 2) (REIS; VELHO, 2002; PINHO et al., 2015).

Em um estudo de Lorenzatti et al. (2008), o diabetes mellitus tipo 2 foi diagnosticado em mais de 27% dos pacientes que receberam uma estatina (rosuvastatina) em comparação com pacientes que receberam placebo.

## 5 CONCLUSÕES

A avaliação dos valores de glicemia e insulinemia possibilitou a verificação do quadro de hiperglicemia consequente do aumento da resistência à insulina, presentes no processo de indução da osteoporose pela dexametasona, caraterísticos do conjunto de alterações metabólicas presentes na síndrome de Cushing.

O tratamento com alendronato de sódio não ocasionou nenhuma alteração de glicemia e insulinemia em relação ao grupo que sofreu a indução da osteoporose e não recebeu tratamento.

A atorvastatina cálcica inicialmente ocasionou agravamento da hiperglicemia e hiperinsulinemia, potencializando o quadro de resistência à insulina e levando, posteriormente, a uma insuficiência relativa de insulina com manutenção do quadro de hiperglicemia característico do diabetes mellitus tipo 2.

## 6 FONTES DE AUXÍLIO

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Aplicada da Universidade Federal de Viçosa (UFV).

## 7 AGRADECIMENTO

Ao professor doutor Aloísio da Silva Pinto, do Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa (UFV).

## 8 REFERÊNCIAS

- ALTUNDA, H.; GURSOY, B. The influence of alendronate on bone formation after autogenous free bone. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 99, p. 285-291, 2005.
- AMARAL, G. G.; DELCARLO, R. J.; OLIVEIRA, T. T. et al. Uso isolado e combinado de bisfosfonatos, estatina e flavonoide em ratas osteoporóticas. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 36, p. 105-110, 2014.
- ANBINDER, A. L.; QUIRINO, M. R. S.; ROCHA, R. F. Statins and bone tissue: a literature review. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 35, n. 4, p. 239-246, 2006.
- BARONE, B.; WARZAWASKI, L.; CALDAS, D. Síndrome de Cushing: um eterno desafio diagnóstico. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 68, n. 4, 2007.
- BURNETT, J. R.; VASIKARAN, S. D. Cardiovascular disease and osteoporosis: is there a link between lipids and bone? **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 39, p. 203-210, 2002.
- DUARTE, L.; NUNES, J. S.; LOPES, A. F.; MALHEIRO, F. Síndrome de Cushing Subclínica. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 1, p. 89-98, 2009.
- FERREIRA, A. P.; OLIVEIRA, C. E. R.; FRANCA, N. M. Síndrome metabólica em crianças obesas e fatores de risco para

- doenças cardiovasculares de acordo com a resistência à insulina. **Journal of Pediatrics**, v. 83, n. 1, p. 21-26, 2007.
- FERREIRA JÚNIOR, D. B.; PINTO, A. S.; DEL CARLO, R. J. et al. Efeitos de bifosfonatos e estatinas na reparação de fraturas em tíbias de ratas com osteoporose induzida com dexametasona. **Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada**, v. 29, n. 2, p. 201-207, 2009.
- GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 208-215, 2006.
- GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, J. L.; REICHEL, A. J.; AZEVEDO, M. J. Diabetes Mellito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 1, p. 16-26, 2002.
- GROSSMAN, J. M.; GORDON, R.; RANGANATH, V. K. et al. American College of Rheumatology 2010 – Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. **Arthritis Care & Research**, v. 62, n. 11, p. 1.515-1.526, 2010.
- GUNEY, E.; KISAKOL, G.; OZGEN, A. G.; YILMAZ, C.; KABALAK, T. Effects of bisphosphonates on lipid metabolism. **Neuroendocrinology Letters**, v. 29, n. 2, p. 252-255, 2008.
- KIM, S.; LEE, M.; RHEE, M. Studies on the effects of biomedical agents on serum concentration of Ca<sup>2+</sup>, P and ALP activity in osteoporosis-induced rats. **Journal of Veterinary Science**, v. 4, n. 2, p. 151-154, 2003.
- KOH, K. K.; QUON, M. J.; HAN, S. H. H.; LEE, Y.; KIM, S. J.; SHIN, E. K. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 12, p. 1.209-1.216, 2010.
- LIN, S.; HUANG, J.; FU, Z. et al. The effects of atorvastatin on the prevention of osteoporosis and dyslipidemia in the high-fat-fed ovariectomized rats. **Calcified Issue International**, v. 96, n. 6, p. 541-551, 2015.
- LORENZATTI, A.; MACFADYEN, J.; NORDESTGAARD, B.; SHEPHERD, J.; WILLERSON, J.; GLYNN, R. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. **The New England Journal of Medicine**, v. 359, p. 2.195-2.207, 2008.
- NEVES, M. N.; FERREIRA, M. C. Estatinas: de herói a vilão na diabetes? **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 29, n. 3, p. 205-207, 2013.
- PEREIRA, R. A relação entre Dislipidemia e Diabetes Mellitus tipo 2. **Cadernos UniFOA**, v. 17, p. 89-94, 2011.
- PINHEIRO, C. H. J.; SOUZA FILHO, W. M.; OLIVEIRA NETO, J. et al. Exercício físico previne alterações cardiometabólicas induzidas pelo uso crônico de glicocorticóides. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 93, n. 3, p. 400-408, 2009.
- PINHO, L.; AGUIAR, A. P. S.; OLIVEIRA, M. R.; BARRETO, N. A. P.; FERREIRA, C. M. M. Hipertensão e dislipidemia em pacientes diabetes mellitus tipo 2: uma revisão integrativa. **Revista Norte Mineira de Enfermagem**, v. 4, n. 1 p. 87-101, 2015.
- PINTO, A. S.; OLIVEIRA, T. T.; DEL CARLO, R. J. et al. Efeitos de tratamento combinado de alendronato de sódio, atorvastatina cálcica e ipriflavona na osteoporose induzida com dexametasona em ratas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 1, p. 91-98, 2006.
- REIS, A. F.; VELHO, G. Bases genéticas do diabetes mellitus tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, p. 426-432, 2002.
- ROMANHOLI, D. J. C.; SALGADO, L. R. Síndrome de Cushing exógena e retirada de glicocorticóides. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 8, p. 1.280-1.292, 2007.
- RODRIGUES, R. P.; CARVALHO, J. F.; PAULA, P. P. et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, p. 569-593, 2012.
- SANTOS, C. L.; RAFACHO, A.; BOSQUEIRO, J. R. Efeitos da administração de dexametasona *in vivo* sobre Glicemia, insulinemia e substratos circulantes são dependentes do tempo de tratamento. **Bioscience Journal**, v. 23, n. 3, p. 101-110, 2007.
- SHAH, R. V.; GOLDFINE, A. B. Statins and risk of new-onset diabetes mellitus. **American Heart Association Cardiology Patient Page**, v. 126, p. 282-284, 2012.
- SILVA, R. R. **Alendronato de sódio, Atorvastatina cálcica e flavonóides na osteoporose induzida por glicocorticóide**. 2006. 139 f. Tese (Doutorado em Bioquímica Agrícola)–Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Agrícola, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, 2006.
- SOUTHARD, T. E.; SOUTHARD, K. A.; KRIZAN, K. E. et al. Mandibular bone density and fractal dimension in rabbits with induced osteoporosis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology**, v. 89, p. 244-249, 2000.

STANCU, C.; SIMA, A. Statins: mechanism of action and effects. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 5, n. 4, p. 378-387, 2001.

VARGAS, T. C.; LIMBERGER, J. B. Pharmacological treatment with statins: a systematic review. **Disciplinarum Scientia**, v. 14, n. 2, p. 175-187, 2013.