

Impactos metabólicos das biguanidas na terapia do diabetes tipo 2

Metabolic impacts of biguanides in type 2 diabetes therapy

Impactos metabólicos de las biguanidas en el tratamiento de la diabetes tipo 2

DOI: 10.5281/zenodo.19433766

Recebido: 30 mar 2026

Aprovado: 01 abr 2026

Kamila Correia Cota

Email: cotakamila5@gmail.com

RESUMO

Introdução: As biguanidas, especialmente a metformina, são amplamente usadas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sendo a primeira linha de tratamento para a maioria dos pacientes. **Objetivo:** Este trabalho tem como objetivo geral investigar os efeitos metabólicos e cardiovasculares das biguanidas, particularmente a metformina, no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica sistemática de estudos publicados entre 2004 e 2024 nas bases de dados PubMed, Web of Science, Scopus e Google Scholar. Foram incluídos estudos originais e revisões que abordam os efeitos metabólicos e cardiovasculares das biguanidas no tratamento do DM2. Excluíram-se relatórios de caso, editoriais, comentários e estudos focados em outras condições médicas. **Resultados e Discussão:** A metformina melhora a sensibilidade à insulina, reduz a produção hepática de glicose e estabiliza ou reduz o peso corporal. Além disso, diminui o risco de eventos cardiovasculares, melhora o perfil lipídico, reduz a inflamação sistêmica, melhora a função endotelial e pode prolongar a longevidade. Estudos indicam que a metformina também pode reduzir o risco de certos tipos de câncer e melhorar a saúde mental dos pacientes com DM2. O tratamento contínuo com metformina está associado à menor progressão da retinopatia diabética. **Conclusão:** A metformina desempenha um papel crucial no tratamento do DM2, oferecendo benefícios além do controle glicêmico. A revisão destaca a importância de continuar explorando novos agentes derivados das biguanidas, com perfis de segurança e eficácia otimizados, para aprimorar ainda mais o manejo do DM2 e suas complicações.

Palavras-chave: Biguanidas. Efeitos Metabólicos. Efeitos Cardiovasculares. Diabetes tipo 2. Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Biguanides, especially metformin, are widely used in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2) and are the first line of treatment for most patients. **Objective:** This study aims to investigate the metabolic and cardiovascular effects of biguanides, particularly metformin, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods:** A systematic literature review was carried out of studies published between 2004 and 2024 in the PubMed, Web of Science, Scopus and Google Scholar databases. Original studies and reviews addressing the metabolic and cardiovascular effects of biguanides in the treatment of DM2 were included. Case reports, editorials, commentaries and studies focused on other medical conditions were excluded. **Results and Discussion:** Metformin improves insulin sensitivity, reduces hepatic glucose production and stabilizes or reduces body weight. In addition, it lowers the risk of cardiovascular events, improves the lipid profile, reduces systemic inflammation, improves endothelial function and may extend longevity. Studies indicate that metformin can also reduce the risk of certain types of cancer and improve the mental health of patients with DM2. Continuous treatment with metformin is associated with less progression of diabetic retinopathy. **Conclusion:** Metformin plays a crucial role in the treatment of DM2, offering benefits beyond glycemic control. The review highlights the importance of continuing to explore new agents derived

from biguanides, with optimized safety and efficacy profiles, to further improve the management of DM2 and its complications.

Keywords: Biguanides. Metabolic effects. Cardiovascular effects. Type 2 diabetes. Treatment.

RESUMEN

Introducción: Las biguanidas, especialmente la metformina, se utilizan ampliamente en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), siendo el tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes. **Objetivo:** Este estudio tiene como objetivo investigar los efectos metabólicos y cardiovasculares de las biguanidas, en particular la metformina, en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura de estudios publicados entre 2004 y 2024 en las bases de datos PubMed, Web of Science, Scopus y Google Scholar. Se incluyeron estudios originales y revisiones que abordaban los efectos metabólicos y cardiovasculares de las biguanidas en el tratamiento de la DM2. Se excluyeron informes de casos, editoriales, comentarios y estudios centrados en otras afecciones médicas. **Resultados y discusión:** La metformina mejora la sensibilidad a la insulina, reduce la producción hepática de glucosa y estabiliza o reduce el peso corporal. Además, disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares, mejora el perfil lipídico, reduce la inflamación sistémica, mejora la función endotelial y puede prolongar la longevidad. Los estudios indican que la metformina también puede reducir el riesgo de ciertos tipos de cáncer y mejorar la salud mental de los pacientes con diabetes tipo 2. El tratamiento continuo con metformina se asocia con una progresión más lenta de la retinopatía diabética. **Conclusión:** La metformina desempeña un papel crucial en el tratamiento de la diabetes tipo 2, ofreciendo beneficios que van más allá del control glucémico. Esta revisión subraya la importancia de seguir explorando nuevos agentes derivados de biguanidas con perfiles optimizados de seguridad y eficacia para mejorar aún más el manejo de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones.

Palabras clave: Biguanidas. Efectos metabólicos. Efectos cardiovasculares. Diabetes tipo 2. Tratamiento.

1. INTRODUÇÃO

As biguanidas, representadas principalmente pela metformina, são amplamente utilizadas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sendo consideradas a primeira linha de tratamento para a maioria dos pacientes. Esta classe de medicamentos possui um papel crucial não apenas no controle glicêmico, mas também em efeitos benéficos adicionais sobre o metabolismo e o sistema cardiovascular (Pernicova & Korbonits, 2014; Rena, Hardie & Pearson, 2017). Com um crescente corpo de evidências apoiando seu uso, torna-se fundamental revisar e sintetizar os conhecimentos sobre os efeitos metabólicos e cardiovasculares das biguanidas, visando otimizar o tratamento e manejo do DM2 (Pernicova & Korbonits, 2014).

Primeiramente, o mecanismo de ação da metformina envolve a redução da gliconeogênese hepática e a melhoria da sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos, o que contribui significativamente para a diminuição dos níveis de glicose no sangue (Inzucchi et al., 2015). Além disso, estudos recentes têm evidenciado que a metformina também exerce efeitos na microbiota intestinal e na redução da absorção de glicose no intestino, o que proporciona um controle glicêmico adicional (Wu et al., 2017).

Além dos efeitos metabólicos, as biguanidas têm demonstrado impactos positivos sobre o sistema cardiovascular. De acordo com a pesquisa de Griffin, Leaver e Irving (2017), a metformina reduz o risco

de eventos cardiovasculares em pacientes com DM2, através da melhoria do perfil lipídico, redução da pressão arterial e efeitos anti-inflamatórios. Estudos longitudinais e meta-análises confirmam a associação entre o uso de metformina e a redução na mortalidade cardiovascular, bem como na incidência de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (Crowley et al., 2017).

Ademais, a segurança cardiovascular da metformina também foi destacada no estudo de longo prazo UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), que mostrou que, em comparação com outras terapias anti-hiperglicemiantes, a metformina estava associada a um risco menor de eventos cardiovasculares adversos (Holman et al., 2008). Esse achado é especialmente relevante, considerando o aumento do risco cardiovascular associado ao DM2.

Por último, enquanto a metformina continua sendo o pilar do tratamento do DM2, emergem novas evidências sobre as biguanidas modificadas e novos compostos com mecanismos de ação semelhantes, mas com potenciais efeitos colaterais reduzidos e melhor perfil de tolerabilidade (Maruthur et al., 2016). A investigação contínua é necessária para explorar plenamente o potencial desses novos agentes. Este trabalho tem como objetivo geral investigar os efeitos metabólicos e cardiovasculares das biguanidas, particularmente a metformina, no tratamento do diabetes mellitus tipo 2.

2. METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica foi conduzida por meio de uma busca sistemática na literatura científica publicada nos últimos 20 anos, cobrindo o período de 2004 a 2024. As bases de dados utilizadas foram PubMed, Web of Science, Scopus e Google Scholar. Os critérios de inclusão foram estabelecidos da seguinte forma: (1) estudos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares; (2) artigos em inglês, português ou espanhol; (3) estudos que investigam os efeitos metabólicos e cardiovasculares das biguanidas no tratamento do diabetes tipo 2; e (4) trabalhos que contribuem para uma compreensão mais completa das implicações das biguanidas na gestão do diabetes tipo 2. Os critérios de exclusão serviram para descartar estudos que não se alinhavam aos objetivos específicos desta revisão, incluindo relatórios de caso, editoriais, comentários e estudos focados exclusivamente em outras condições médicas que não o diabetes tipo 2.

A estratégia de busca utilizou uma combinação de termos relacionados às biguanidas, efeitos metabólicos e cardiovasculares, e diabetes tipo 2, empregando o operador booleano "AND" para aumentar a sensibilidade da busca. As palavras-chave incluíram "biguanidas", "efeitos metabólicos", "efeitos cardiovasculares", "diabetes tipo 2", e "tratamento". Após a busca inicial, os títulos e resumos foram avaliados conforme os critérios de inclusão e exclusão. A distribuição inicial dos estudos por bases de dados

foi a seguinte: PubMed (295 artigos), Web of Science (180 artigos), Scopus (194 artigos) e Google Scholar (230 artigos). Após a triagem dos títulos e resumos, 899 estudos foram selecionados para a avaliação por resumos e, após a eliminação de duplicatas, 102 estudos foram escolhidos para análise de texto completo. Desses, 26 preencheram todos os critérios de inclusão e foram incluídos na amostra final para uma análise detalhada e síntese dos resultados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Melhora na Sensibilidade à Insulina

Estudos recentes apontam que o uso de biguanidas, principalmente a metformina, está associado a uma melhora significativa na sensibilidade à insulina em pacientes com diabetes tipo 2. A metformina atua diminuindo a produção de glicose pelo fígado, o que contribui para a redução dos níveis de glicose no sangue. Esta ação é fundamental para o controle glicêmico e pode prevenir a progressão da doença (Tulipano, 2021). Além disso, a melhoria na sensibilidade à insulina também pode reduzir o risco de desenvolvimento de outras complicações metabólicas, como a síndrome metabólica e a obesidade (Hernandez-Baixauli et al., 2020).

Redução de Eventos Cardiovasculares

Um dos benefícios mais significativos das biguanidas é a sua capacidade de reduzir o risco de eventos cardiovasculares. Estudos como o de Gejl et al. (2015) demonstram que a metformina pode diminuir o risco de infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral. Isso é atribuído ao efeito anti-inflamatório e à melhoria do perfil lipídico proporcionados pelo medicamento. A relevância deste efeito é especialmente crítica, dado que doenças cardiovasculares são uma das principais causas de morte em pacientes com diabetes tipo 2 (Shahrajabian, Cheng e Sun, 2023).

Efeitos sobre o Peso Corporal

O tratamento com biguanidas tem mostrado resultados promissores na gestão do peso em pacientes com diabetes tipo 2. Diversos estudos relatam uma tendência à estabilização ou à redução modesta do peso durante o tratamento com metformina, o que é um diferencial importante em comparação a outras terapias antidiabéticas que podem induzir ganho de peso (Duan et al., 2022; Padhi, Nayak e Behera, 2020). Essa característica é particularmente benéfica, pois o controle de peso é um componente crucial no manejo do diabetes tipo 2 e na prevenção de suas complicações associadas (Apostolova et al., 2020).

Impacto na Longevidade

Pesquisas recentes têm explorado o potencial das biguanidas em aumentar a longevidade. Estudos como o de Monami et al. (2008) sugerem que a metformina pode prolongar a expectativa de vida de pacientes com diabetes tipo 2, possivelmente devido aos seus efeitos na melhoria da função metabólica e redução do estresse oxidativo. Este resultado sublinha a importância de explorar os efeitos pleiotrópicos das biguanidas, não apenas no controle do diabetes, mas também como agentes potenciais na modulação do envelhecimento.

Prevenção de Câncer

Há uma correlação positiva entre o uso de biguanidas e a redução do risco de certos tipos de câncer. A metformina, em particular, foi associada a uma diminuição na incidência de câncer de pâncreas e cólon em pacientes diabéticos, conforme evidenciado em estudos longitudinais (Berstein, 2010). Esses efeitos anticancerígenos são potencialmente devidos à capacidade da metformina de inibir a proliferação celular (Top, Kooy e Stehower, 2022).

Melhora na Função Endotelial

A função endotelial, crucial para a manutenção da saúde vascular, também é beneficiada pelo uso das biguanidas (Poledniczek et al., 2023). A metformina tem sido mostrada para melhorar a função endotelial em pacientes com diabetes tipo 2, possivelmente através de mecanismos que envolvem a melhoria da reatividade vascular e redução do estresse oxidativo (Conroy et al, 2024).

Redução da Progressão da Retinopatia Diabética

O controle glicêmico proporcionado pelas biguanidas pode contribuir significativamente para a redução da progressão da retinopatia diabética, uma complicação comum e grave do diabetes (Saw et al., 2019). Estudos indicam que o tratamento contínuo com metformina está associado a uma menor incidência e progressão da retinopatia (Saw et al., 2019; Mathu, Abarnadevika e Ariharasivakumar, 2021).

Efeitos na Saúde Mental

A relação entre diabetes tipo 2 e saúde mental é complexa, com muitos pacientes experienciando depressão e ansiedade devido ao manejo constante da doença. Interessantemente, estudos recentes indicam que as biguanidas podem ter um efeito positivo na saúde mental (Gierisch et al., 2014). A metformina, por

exemplo, tem sido associada a uma redução nos sintomas de depressão em pacientes com diabetes tipo 2. Esse efeito pode estar relacionado à melhoria no controle glicêmico e na sensação geral de bem-estar (Anfossi et al., 2010).

Redução da Inflamação Sistêmica

Inflamação sistêmica é um fator conhecido que contribui para a progressão do diabetes tipo 2 e suas complicações. Estudos destacam que o tratamento com biguanidas pode reduzir marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (Foretz et al., 2014; Triggle et al., 2022). A metformina, em particular, demonstra eficácia em diminuir esses marcadores, contribuindo para um perfil inflamatório mais favorável e prevenindo complicações a longo prazo (Leon-Gonzalez et al., 2021).

4. CONCLUSÃO

A metformina, representante das biguanidas, continua sendo a primeira linha de tratamento para o diabetes mellitus tipo 2 devido aos seus benefícios extensos além do controle glicêmico. Este artigo de revisão demonstrou que a metformina melhora a sensibilidade à insulina, reduz a produção hepática de glicose e estabiliza ou reduz o peso corporal, contribuindo significativamente para a gestão do diabetes. Além disso, a metformina apresenta efeitos cardioprotetores, melhora o perfil lipídico, reduz a inflamação sistêmica, e pode prolongar a longevidade dos pacientes. A metformina também tem sido associada à prevenção de certos tipos de câncer e à melhora da saúde mental.

A segurança cardiovascular da metformina, confirmada por estudos longitudinais e meta-análises, reforça seu papel crucial no tratamento do DM2. A pesquisa contínua sobre novas biguanidas e compostos semelhantes é essencial para aprimorar o manejo do DM2, oferecendo opções terapêuticas com perfis de segurança e eficácia melhorados. Esses achados sublinham a importância da metformina não apenas como uma ferramenta de controle glicêmico, mas também como um agente multifacetado com efeitos pleiotrópicos que beneficiam a saúde geral dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ANFOSSI, Giovanni et al. The cardiovascular effects of metformin: further reasons to consider an old drug as a cornerstone in the therapy of type 2 diabetes mellitus. **Current Vascular Pharmacology**, v. 8, n. 3, p. 327-337, 2010.
2. APOSTOLOVA, Nadezda et al. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. *Redox biology*, v. 34, p. 101517, 2020.

3. BERSTEIN, Lev M. Modern approach to metabolic rehabilitation of cancer patients: biguanides (phenformin and metformin) and beyond. *Future Oncology*, v. 6, n. 8, p. 1313-1323, 2010.
4. CROWLEY, Matthew J. et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review. *Annals of internal medicine*, v. 166, n. 3, p. 191-200, 2017.
5. CONROY, Luke James et al. The Role of Nano-systems in the Delivery of Glucose-lowering Drugs for the Pre-emption and Treatment of Diabetes-associated Atherosclerosis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2024.
6. DUAN, Meng et al. Sphingosine-1-phosphate in mitochondrial function and metabolic diseases. *Obesity Reviews*, v. 23, n. 6, p. e13426, 2022.
7. FORETZ, Marc et al. Metformin: from mechanisms of action to therapies. **Cell metabolism**, v. 20, n. 6, p. 953-966, 2014.
8. GRIFFIN, Simon J.; LEAVER, James K.; IRVING, Greg J. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*, v. 60, p. 1620-1629, 2017.
9. GEJL, Michael et al. Risk of cardiovascular disease: the effects of diabetes and anti-diabetic drugs—a nested case–control study. *International Journal of Cardiology*, v. 178, p. 292-296, 2015.
10. GIERISCH, Jennifer M. et al. Pharmacologic and behavioral interventions to improve cardiovascular risk factors in adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 75, n. 5, p. 14280, 2014.
11. HOLMAN, Rury R. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England journal of medicine*, v. 359, n. 15, p. 1577-1589, 2008.
12. HERNANDEZ-BAIXAULI, Julia et al. Detection of early disease risk factors associated with metabolic syndrome: a new era with the NMR metabolomics assessment. *Nutrients*, v. 12, n. 3, p. 806, 2020.
13. INZUCCHI, Silvio E. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, v. 58, p. 429-442, 2015.
14. LEON-GONZALEZ, Antonio J. et al. Role of metformin and other metabolic drugs in the prevention and therapy of endocrine-related cancers. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 60, p. 17-26, 2021.
15. MONAMI, Matteo et al. Effect of combined secretagogue/biguanide treatment on mortality in type 2 diabetic patients with and without ischemic heart disease. *International journal of cardiology*, v. 126, n. 2, p. 247-251, 2008.

16. MATHU, R.; ABARNADEVIKA, A.; ARIHARASIVAKUMAR, G. A study of Biguanides in the Care of Type II DIABETES mellitus. **J Pharm Sci Drug Discov**, v. 1, n. 1, p. 1-9, 2021.
17. PERNICOVA, Ida; KORBONITS, Márta. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 10, n. 3, p. 143-156, 2014.
18. POLEDNICZEK, Michael et al. Micro-and Macrovascular Effects of Inflammation in Peripheral Artery Disease—Pathophysiology and Translational Therapeutic Approaches. *Biomedicines*, v. 11, n. 8, p. 2284, 2023.
19. PADHI, Santwana; NAYAK, Amit Kumar; BEHERA, Anindita. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 131, p. 110708, 2020.
20. RENA, Graham; HARDIE, D. Grahame; PEARSON, Ewan R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, v. 60, n. 9, p. 1577-1585, 2017.
21. SHAHRAJABIAN, Mohamad H.; CHENG, Qi; SUN, Wenli. The importance of neglected and underutilized medicinal plants from South America in modern pharmaceutical sciences. *Letters in Drug Design & Discovery*, v. 20, n. 11, p. 1688-1706, 2023.
22. SAW, Mercy et al. New anti-hyperglycaemic agents for type 2 diabetes and their effects on diabetic retinopathy. *Eye*, v. 33, n. 12, p. 1842-1851, 2019.
23. TOP, Wiebe MC; KOOY, Adriaan; STEHOUWER, Coen DA. Metformin: a narrative review of its potential benefits for cardiovascular disease, cancer and dementia. *Pharmaceuticals*, v. 15, n. 3, p. 312, 2022.
24. TRIGGLE, Chris R. et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases?. **Metabolism**, v. 133, p. 155223, 2022.
25. TULIPANO, Giovanni. Integrated or independent actions of metformin in target tissues underlying its current use and new possible applications in the endocrine and metabolic disorder area. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 23, p. 13068, 2021.
26. WU, Hao et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nature medicine*, v. 23, n. 7, p. 850-858, 2017.