

Exercício e Modulação de MicroRNA do Alho Envolvidos na Cardiopatia Diabética

Exercise and Garlic Modulate microRNAs Involved in Diabetic Cardiopathy

Aline Regina Ruiz Lima 

Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (UNESP) - Botucatu, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: O Efeito do Alho e Exercício Voluntário na Angiogênese Cardíaca no Diabetes: O papel do MiR-126 e do MiR-210

O diabetes melito (DM) é um importante fator de risco para distúrbios cardiovasculares e desenvolvimento de AVC e está associado ao aumento da morbidade e mortalidade.¹ A prevalência de diabetes está aumentando em um ritmo alarmante em todo o mundo. Na verdade, de acordo com estimativas da International Diabetes Federation, espera-se que 552 milhões de pessoas sejam diabéticas em 2030.² Embora uma cura definitiva, com um manejo adequado, não esteja prevista, os pacientes diabéticos podem atenuar o desenvolvimento de complicações sérias que reduzem a qualidade e a expectativa de vida. Diante de uma taxa considerável de complicações de ocorrência e prognóstico, estudos com foco em tratamentos de alta eficiência e baixa toxicidade são de grande importância.³

Os microRNA são pequenos RNA não codificantes que controlam a expressão gênica e participam de muitos processos fisiopatológicos. Atualmente, essas pequenas moléculas estão recebendo muita atenção, pois são universalmente reconhecidas como reguladores importantes da expressão gênica e como principais controladores de vários processos biológicos e patológicos.⁴ São mediadores intracelulares essenciais em vários processos celulares, como inflamação, metabolismo mitocondrial, apoptose, entre outros. Portanto, os miRNA podem ser alvos potenciais para o tratamento de algumas doenças crônicas. Além disso, essas moléculas também podem ser utilizadas como biomarcadores precoces, uma vez que são liberadas na urina e no sangue quando em presença de lesão tecidual.⁵ Recentemente, verificou-se que os miRNA também estão envolvidos em distúrbios cardiovasculares, sendo que especialmente aqueles que prejudicaram a angiogênese foram observados.⁶

Considerando esse cenário, Mostafa et al.,⁷ avaliaram os efeitos do consumo de alho e do exercício voluntário, isoladamente e em conjunto, nos microRNA 126 e 210, envolvidos na angiogênese cardíaca, em ratos diabéticos.

O alho, *Allium sativum L.*, é comumente usado em fitoterapia tradicional e há muitos estudos mostrando

seus efeitos benéficos em vários distúrbios, como câncer, doenças cardiovasculares e diabetes. Além disso, alguns autores já mostraram seus efeitos na angiogênese.⁸ De fato, Mostafa et al.,⁷ constataram que o diabetes reduziu a angiogênese cardíaca e o consumo de alho aumentou essa angiogênese em ratos diabéticos.

O exercício aeróbico é um tratamento não farmacológico acessível para melhorar a saúde cardiovascular em geral. A prática regular de exercícios resulta em vários benefícios para a saúde, como melhora da composição corporal, capacidade física, resistência à insulina, função endotelial, hipertensão arterial e qualidade de vida.⁹ Além desses benefícios, a prática exaustiva de exercícios pode contribuir para o estresse oxidativo, produzindo espécies reativas de oxigênio (ROS). Em modelos animais, alguns autores acreditam que os exercícios voluntários poderiam apresentar efeitos mais positivos.¹⁰ Na verdade, Mostafa et al.,⁷ observaram que os exercícios voluntários reduziram os níveis séricos de triglicérides e colesterol LDL e aumentaram os níveis séricos de HDL e a razão HDL/LDL em comparação com o grupo controle diabético.

No estudo de Mostafa et al.,⁷ a expressão de miRNA 126 é reduzida em ratos diabéticos. Ambos os tratamentos, exercício físico ou ingestão de alho, foram capazes de aumentar sua expressão. Curiosamente, quando tomados em conjunto, exercício e alho, houve um aumento adicional na expressão de miRNA 126. O microRNA 126 é específico do endotélio, modulando a angiogênese e contribuindo para a homeostase do endotélio. Possivelmente, o miRNA 126 atua através da inibição dos reguladores negativos da via do VEGF.¹¹

Em resposta às condições de hipóxia, as células do endotélio aumentam a expressão do miRNA 210 para promover a angiogênese. Da mesma maneira, outros autores descreveram a alta expressão desse miRNA em contextos de hiperglicemia, como o diabetes.¹² Esses estudos corroboram os resultados de Mostafa et al., que apresentaram aumento de miRNA 210 em ratos diabéticos. Esta expressão foi reduzida com ambos os tratamentos, exercício voluntário ou consumo de alho, e houve uma redução maior quando tomadas em conjunto.

Sabe-se bem que o exercício físico tem efeitos positivos no controle dos níveis de glicemia. Além disso, recomenda-se a prática de exercícios físicos para uma boa manutenção da saúde e qualidade de vida.¹³

Uma revisão sistemática dos efeitos do alho sobre os parâmetros lipídicos e glicêmicos em pacientes diabéticos foi recentemente publicada. Os autores concluíram que o alho pode reduzir o perfil lipídico e os parâmetros glicêmicos e ser terapêuticamente efetivo em pacientes com doenças cardiovasculares e diabetes.^{14,15}

Palavras-chave

Diabetes Mellitus/complicações; Exercício/prevenção e controle; MicroRNAs; Cardiopatias; Indutores da Angiogênese.

Correspondência: Aline Regina Ruiz Lima •

Rodovia Antônio Butignoli, 10 km. CEP 18618-970, Rubião Junior, Botucatu, SP – Brasil

E-mail: alinerrlima@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180259

Alguns desses efeitos positivos obtidos pelo exercício físico e ingestão de alho podem ser modulados por microRNA específicos, de acordo com Mostafa e colaboradores. É interessante observar que a resposta a esses tratamentos foi amplificada quando combinados, quase como um efeito adjuvante.

Apesar destes resultados promissores e interessantes, são necessários mais estudos sobre quais mecanismos e quais vias intracelulares modulam a expressão de microRNA envolvidos na angiogênese cardíaca e melhora do perfil lipídico proporcionado pelo exercício físico voluntário e consumo de alho no diabetes melito.

Referências

- Rosa CM, Xavier NP, Campos DH, Fernandes AA, Cezar MD, Martinez PF, et al. Diabetes mellitus activates fetal gene program and intensifies cardiac remodeling and oxidative stress in aged spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Oct 17;12:152.
- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):311-21.
- Tag H, Kalita P, Dwivedi P, Das AK, Namsa ND. Herbal medicines used in the treatment of diabetes mellitus in Arunachal Himalaya, northeast, India. *J Ethnopharmacol*. 2012;141(3):786-95.
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843-54.
- Baggish AL, Hale A, Weiner RB, Lewis GD, Systrom D, Wang F, et al. Dynamic regulation of circulating microRNA during acute exhaustive exercise and sustained aerobic exercise training. *J Physiol*. 2011;589(Pt 16):3983-94.
- Guay C, Regazzi R. Circulating microRNAs as novel biomarkers for diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(9): 513-21.
- Naderi R, Mohaddes G, Mohammadi M, Alihemmati A, Khamaneh A, Ghyasi R, Ghaznavi R. The Effect of Garlic and Voluntary Exercise on Cardiac Angiogenesis in Diabetes: the role of MiR-126 and MiR-210. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(2):154-162
- Bayan L, Koulivand PH, Gorji A. Garlic: a review of potential therapeutic effects. *Avicenna J Phytomed*. 2014;4(1):1-14.
- Naderi R, Mohaddes G, Mohammadi M, Alihemmati A, Badalzadeh R, Ghaznavi R, et al. Preventive effects of garlic (*Allium sativum*) on oxidative stress and histopathology of cardiac tissue in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Physiol Hung*. 2015;102(4):380-90.
- Huang KC, Wu WT, Yang FL, Chiu YH, Peng TC, Hsu BG, et al. Effects of freshwater clam extract supplementation on time to exhaustion, muscle damage, pro/anti-inflammatory cytokines, and liver injury in rats after exhaustive exercise. *Molecules*. 2013;18(4):3825-38.
- Gomes MJ, Martinez PF, Campos DHS, Pagan LU, Bonomo C, Lima AR, et al. Beneficial effects of physical exercise on functional capacity and skeletal muscle oxidative stress in rats with aortic stenosis-induced heart failure. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:8695716.
- Osipova J, Fischer DC, Dangwal S, Volkmann I, Wiedera C, Schwarz K, et al. Diabetes-associated microRNAs in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):E1661-5.
- Fasanaro P, D'Alessandra Y, Di Stefano V, Melchionna R, Romani S, Pompilio G, et al. MicroRNA-210 modulates endothelial cell response to hypoxia and inhibits the receptor tyrosine kinase ligand Ephrin-A3. *J Biol Chem*. 2008;283(23):15878-83.
- Huang CJ, Webb HE, Zourdos MC, Acevedo EO. Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity. *Front Physiol*. 2013 Nov 7;4:314.
- Shabani E, Sayemiri K, Mohammadpour M. The effect of garlic on lipid profile and glucose parameters in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2018;S1751-9918(18)30200-6.

