

## VEGFR-2: Uma das Vias de Sinalização da Pioglitazona no Coração

### VEGFR-2: One of Pioglitazone's Signaling Pathways in the Heart

Marcos Ferreira Minicucci e Leonardo Antonio Mamede Zornoff

Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho-UNESP, Botucatu, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Pioglitazona Induz Apoptose e Inibe Hipertrofia de Cardiomiócitos pela Via de Sinalização do VEGFR-2

A pioglitazona é atualmente o único antidiabético oral que melhora a sensibilidade à insulina disponível no mercado. Ela age pela ativação do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (PPAR) gama, receptor nuclear que altera a transcrição de genes envolvidos no metabolismo da glicose e de lipídeos, bem como no balanço energético.<sup>1,2</sup> Desse modo, promove melhora na sensibilidade à insulina, redução da produção hepática de glicose e aumento da captação da glicose nos tecidos periféricos.<sup>1,2</sup>

Entre os efeitos benéficos da pioglitazona, destaca-se o baixo risco de hipoglicemia e a melhora de fatores de risco cardiovasculares, como perfil lipídico e função endotelial.<sup>1,2</sup> Os efeitos colaterais mais importantes incluem o ganho de peso, principalmente pelo risco de edema ou insuficiência cardíaca, o risco aumentado de fraturas e sua associação com câncer de próstata, que está sendo refutada em estudos recentes.<sup>2</sup> A pioglitazona é relativamente potente em reduzir a hemoglobina glicada A1C, no entanto, estudos não mostraram benefício do controle mais intenso quando comparado com controle menos intenso da glicemia na mortalidade cardiovascular.<sup>3</sup> Este fato é importante pois as doenças cardiovasculares continuam sendo as causas mais comuns de morbidade e mortalidade em pacientes com diabetes.<sup>3</sup>

É também interessante observarmos que estudos recentes com inibidores do transportador sódio-glicose-2 (SGLT-2) e com análogos do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) mostraram benefícios desses medicamentos na prevenção secundária de eventos cardiovasculares.<sup>4-7</sup> Por isso, elas são as drogas indicadas para serem associadas à metformina pela Associação Americana de Diabetes, em pacientes com doença cardiovascular comprovada.<sup>8</sup> No entanto, poucos estudos foram realizados em pacientes com diabetes diagnosticado há pouco tempo e com baixa prevalência de doenças cardiovasculares.

Nesse contexto, o estudo TOSCA.IT comparou os efeitos cardiovasculares da adição de pioglitazona ou sulfonilureia à metformina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.<sup>9</sup> O estudo mostrou que na ausência de doença cardiovascular clinicamente evidente, ambos os tratamentos são alternativas

possíveis. Apesar disso, considerando os efeitos metabólicos mais prolongados, o menor risco de hipoglicemia e o benefício na redução de eventos cardiovasculares ateroscleróticos em aproximadamente 30%, a combinação metformina e pioglitazona pode ser considerada o tratamento preferencial.<sup>9</sup> Esse resultado está em concordância aos benefícios cardiovasculares da pioglitazona já evidenciados nos estudos PROactive e PERISCOPE.<sup>10,11</sup>

Em relação aos potenciais mecanismos fisiopatológicos dos benefícios cardiovasculares da pioglitazona, aceita-se que, além de seu efeito metabólico de reduzir a resistência à insulina, essa tiazolidinediona pode ter efeito direto no coração. Assim, estudos experimentais já observaram efeitos da pioglitazona na fibrose, apoptose e hipertrofia miocárdica.<sup>12-14</sup> Nessa edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Zhong et al.,<sup>15</sup> investigaram se os efeitos da pioglitazona sobre a apoptose e a hipertrofia de cardiomiócitos ocorrem pela regulação da via de sinalização do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR)-2. O VEGFR-2 é um receptor de tirosina quinase que estimula vias de sinalização intracelulares responsáveis por proliferação, migração e ciclo celular. Inicialmente, os autores, pela técnica de mapeamento farmacológico reverso, identificaram o VEGFR-2 como o alvo potencial mais bem ranqueado para pioglitazona. Posteriormente, os autores isolaram cardiomiócitos de ratos Sprague-Dawley e avaliaram os efeitos da pioglitazona e do inibidor seletivo do VEGFR-2, apatinib, em duas variáveis: a taxa de apoptose, avaliada por citometria de fluxo, e a hipertrofia, avaliada por incorporação de leucina-[<sup>3</sup>H]. É interessante observar que nesse estudo houve redução da viabilidade de cardiomiócitos, mas acompanhado por redução da hipertrofia cardíaca induzidas por angiotensina II *in vitro*. Além disso, tanto a pioglitazona, quanto o apatinib, aumentaram a expressão de Bax e p53 fosforilada, e reduziram a expressão de VEGFR-2, Akt e mTOR nos cardiomiócitos. Os estudos na literatura são controversos em relação aos efeitos da pioglitazona tanto na hipertrofia quanto na apoptose de cardiomiócitos.<sup>12-14</sup> Esses efeitos controversos podem ser devido a diferentes doses e modelos utilizados. Apesar disso, no estudo em questão, os autores sugerem que a pioglitazona não seria vantajosa para pacientes com insuficiência cardíaca, pois a mesma atenuou a hipertrofia, mas induziu apoptose dos cardiomiócitos.

Apesar dos efeitos diretos da pioglitazona no coração ainda estarem em fase de investigação, Zhong et al.,<sup>15</sup> adicionam importante contribuição, pois sugerem que um dos mecanismos de ação da pioglitazona é via VEGFR-2. Além disso, se considerarmos que evidências clínicas mostram benefícios nos desfechos cardiovasculares com o uso desse antidiabético, estudos adicionais devem ser realizados para definir melhor o papel da pioglitazona nas doenças cardiovasculares, em pacientes com diabetes.

### Palavras-chave

Proliferadores de Peroxissomos/efeitos adversos; Glucose/metabolism; Lipídeos/metabolism; Pioglitazona; Diabetes Mellitus/tratamento farmacológico.

Correspondência: Marcos Ferreira Minicucci •  
Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu -  
Rubião Júnior s/n. CEP 18618-970, Botucatu, SP - Brasil  
E-mail: minicucci@fmb.unesp.br

DOI: 10.5935/abc.20180147

## Referências

- de Pablos-Velasco P. Pioglitazone: beyond glucose control. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(8):1057-67.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JJ, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2018 executive summary. *Endocr Pract.* 2018;24(1):91-120.
- Vaccaro O, Masulli M, Riccardi G. Glucose lowering strategies and cardiovascular disease in type 2 diabetes – teachings from the TOSCA.IT study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28(7):722-6.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al; LEADER trial investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. SUSTAIN-6 investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834-44.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
- American Diabetes Association. 8 Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S73-85.
- Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, et al; Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group; Italian Diabetes Society. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomized multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):887-97. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):e7.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-89.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al; PERISCOPE investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(13):1561-73.
- Khodeer DM, Zaitone SA, Farag NE, Moustafa YM. Cardioprotective effect of pioglitazone in diabetic and non-diabetic rats subjected to acute myocardial infarction involves suppression of AGE-RAGE axis and inhibition of apoptosis. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016;94(5):463-76.
- Chang CS, Tsai PJ, Sung JM, Chen JY, Ho LC, Pandya K, et al. Diuretics prevent thiazolidinedione-induced cardiac hypertrophy without compromising insulin-sensitizing effects in mice. *Am J Pathol.* 2014;184(2):442-53.
- Wei WY, Zhang N, Li LL, Ma ZG, Xu M, Yuan YP, et al. Pioglitazone alleviates cardiac fibrosis and inhibits endothelial to mesenchymal transition induced by pressure overload. *Cell Physiol Biochem.* 2018;45(1):26-36.
- Zhong W, Jin W, Xu S, Wu Y, Luo S, Liang M, et al. Pioglitazone induces cardiomyocyte apoptosis and inhibits cardiomyocyte hypertrophy via VEGFR-2 signaling pathway. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(2):162-169.

