

A interface entre o Diabetes Mellitus tipo II e a hipertensão arterial sistêmica: aspectos bioquímicos

The interface between the type ii diabetes mellitus and systemic arterial hypertension: biochemical aspects

Pedro Lopes Fraga¹

Bruno José Martini-Santos¹

Bruno Nonato dos Santos Severino¹

Marise Ramos de Souza Oliveira²

Guilherme Raposo França³

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus

Hipertensão arterial

Inibidores da ECA

Resumo:

O Diabetes Mellitus Tipo II é uma doença que cursa com uma resposta tecidual subnormal a determinadas concentrações de insulina, através de um mecanismo de resistência à insulina, representando cerca de 90 a 95% dos casos de diabetes mellitus diagnosticados. Há correlação direta entre a angiotensina II e resistência insulínica em portadores de hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus tipo II. O objetivo deste artigo é explicar, através de aspectos bioquímicos (reações e mudanças que ocorrem a nível celular, de que forma o Diabetes Mellitus Tipo II e a Hipertensão Arterial Sistêmica se inter-relacionam, no sentido de uma doença poder gerar a outra. Para isso, foram levantados artigos sobre o tema nas bases de dados Scielo, PubMed-Medline, além de livros que abordam o tema. Conclui-se que o principal mecanismo bioquímico envolvido é a ativação da via JAK/STAT/SOCS3, mediado pela ativação do receptor AT1, que por sua vez, determina a ubiquitinação dos substratos responsivos de insulina. Dessa forma, a interface entre o Diabetes Mellitus Tipo II e a Hipertensão Arterial Sistêmica fica melhor compreendida através do entendimento das mudanças bioquímicas que ocorrem na gênese destas duas patologias.

Abstract

The Type II diabetes mellitus is a condition that leads to a sub-normal tissue response to certain concentrations of insulin through a mechanism of insulin resistance, representing about 90-95% of cases diagnosed with diabetes mellitus. There is direct correlation between angiotensin II and insulin resistance in patients with hypertension and / or type II diabetes mellitus. The purpose of this article is to explain through biochemical aspects (reactions and changes that occur at the cellular level) how the Type II Diabetes Mellitus and Hypertension interrelate in order to generate a disease to another. Articles were surveyed in the databases SciELO, PubMed-Medline, and books that address the topic. It was concluded that the primary mechanism involved is the biochemical pathway activation JAK/STAT/SOCS3 mediated by activation of the AT1 receptor, which in turn determines the ubiquitination of substrates responsive of insulin. Thus, the interface between the Type II Diabetes Mellitus and Hypertension is best understood by understanding the biochemical changes that occur in the genesis of these two pathologies.

Keywords:

Diabetes Mellitus

arterial hypertension

ECA inhibitors

95

ISSN
1809-9475

Artigo
Original

Original
Paper

Recebido em
05/2012

Aprovado em
12/2012

Cadernos UniFOA

Edição nº 20 - Dezembro/2012

¹ Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA.

² Mestre em Educação e Saúde pelo UniFOA. Docente do curso de Medicina do UniFOA.

³ Doutor em Ciências Biológicas (Biofísica) pela UFRJ.

1. Introdução

O Diabetes Mellitus do Tipo II representa cerca de 90 a 95% dos casos de diabetes mellitus diagnosticados. Ele é uma desordem metabólica de etiologia múltipla caracterizada por hiperglicemia crônica, com distúrbios no metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas, originários de uma defeituosa secreção e/ou ação da insulina nos tecidos-alvos (VASQUES et al., 2007).

De acordo com a Associação Americana de Diabetes, existem quatro classificações de Diabetes Mellitus: Tipo 1 ou insulino-dependente (DM1); Tipo 2 ou não insulino-dependente (DM2); gestacional; e secundário a outras patologias. Independente da classificação, a principal característica do DM é a manutenção da glicemia em níveis acima dos valores considerados normais. O retardo para o início do tratamento do DM pode acarretar no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, retinopatias, neuropatias autonômicas e periféricas, nefropatias, doença vascular periférica, aterosclerose, doença cerebrovascular, hipertensão, susceptibilidade a infecções e doenças periodontais (ARSA et al., 2009).

O Diabetes Mellitus Tipo II apresenta inter-relações significativas com a pressão arterial sistêmica. É, portanto, de suma importância estabelecer a correlação entre o diabetes mellitus tipo II e a hipertensão arterial, uma vez que ambas as patologias possuem diversos efeitos sistêmicos e necessitam de um correto tratamento.

O objetivo desta revisão é expor através de bases bioquímicas a possível interface entre essas duas enfermidades.

2. Abordagem metodológica

Para a revisão de literatura proposta, foram levantados artigos sobre o tema nas bases de dados Scielo, PubMed-Medline, além de livros disponíveis na biblioteca do Centro Universitário de Volta Redonda- UniFOA.

Esse material bibliográfico conduziu à compreensão de como o Diabetes Mellitus Tipo II e a Hipertensão Arterial Sistêmica se relacionam, no sentido de uma patologia contribuir para o aparecimento da outra, de acordo com aspectos bioquímicos, ou seja, das principais reações intracelulares envolvidas na gênese destas duas patologias.

3. Revisão de Literatura

3.1. Secreção de Insulina

A insulina é um hormônio importante para a manutenção da homeostase glicêmica e também para o crescimento e diferenciação celular. Tem função anabólica e é secretada pelo pâncreas (células beta das Ilhotas de Langerhans), em função da elevação da glicemia, dos níveis circulantes de aminoácidos e de ácidos graxos livres, como ocorre após a realização de refeições (ARSA et al., 2009).

O aumento da concentração de glicose sanguínea é o controlador primário da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas (GUYTON.; HALL, 2011). Estas apresentam um grande número de transportadores de glicose (GLUT-2) que permitem uma taxa de influxo de glicose proporcional à concentração sérica na faixa fisiológica. Quando a glicose sanguínea aumenta, os transportadores GLUT-2 carregam a glicose para dentro das células beta, em que é imediatamente convertida em glicose-6-fosfato pela hexocinase IV (glicocinase) e entra na via da glicólise. Com a taxa de catabolismo da glicose mais alta, a concentração de trifosfato de adenosina (ATP) aumenta, causando o fechamento dos canais de K^+ controlados por ATP na membrana plasmática. A despolarização abre canais de Ca^{++} controlados por voltagem, e o aumento resultante na $[Ca^{++}]$ citosólica desencadeia a liberação de insulina por exocitose (LEHNINGER, 2011). Esses mecanismos básicos para a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas são demonstrados na figura 1.

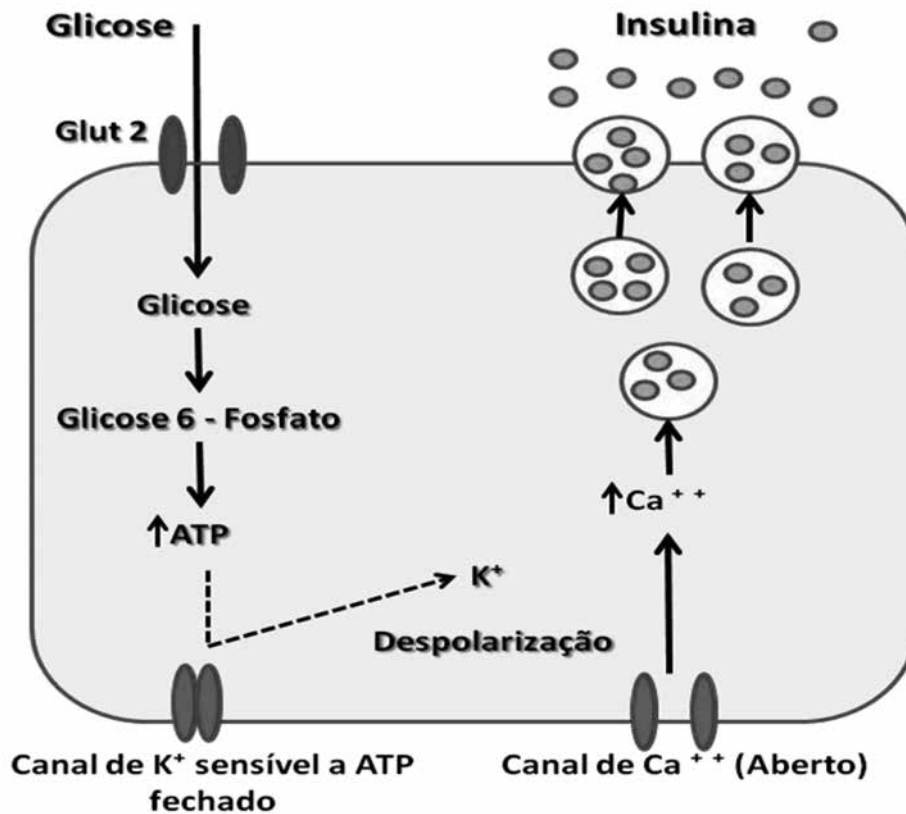


Figura 1: Mecanismo primário de estímulo da glicose na secreção da insulina pelas células beta do pâncreas. Adaptado de Guyton.; Hall, 2011. Glut 2 : Transportador de glicose tipo 2; ATP: Trifosfato de adenosina.

3.2. Vias de Sinalização da Insulina

O receptor de insulina é formado por uma combinação de quatro subunidades que se mantêm unidas por meio de ligações dissulfeto: duas subunidades alfa, que se situam inteiramente do lado externo da membrana celular e duas subunidades beta, que penetram através da membrana, projetando-se no citoplasma celular (GUYTON.; HALL, 2011).

A ação da insulina inicia-se, a partir da sua ligação às suas subunidades alfa do receptor específico na membrana, estimulando a subunidade beta que se autofosforila e implementa sua capacidade tirosina cinase. A subunidade beta é capaz de se autofosforilar e de fosforilar outras proteínas ou substratos sinalizadores intracelulares, dentre eles o substrato 1 do receptor de

insulina (IRS-1) e o substrato 2 do receptor de insulina (IRS-2). Após a fosforilação do IRS-1, este pode se associar à fosfatidilinositol-3-cinase (PI3-cinase), ativando-a. Essa ativação é necessária para a estimulação do transporte de glicose pela insulina, e é suficiente para induzir, pelo menos parcialmente, a translocação do GLUT-4 para a membrana plasmática. Após a fosforilação da PI3-cinase, essa proteína passa a ativar outros substratos citoplasmáticos, como as serinas cinases, proteína cinase B (AKT) e a proteína cinase C (PKC), que, uma vez fosforiladas, também participam das vias de transdução do sinal de insulina durante o transporte de glicose (MARREIRO et al., 2004). As etapas de sinalização da insulina desde a sua ligação ao receptor até a ativação do transporte de glicose são esquematizadas na figura 2.

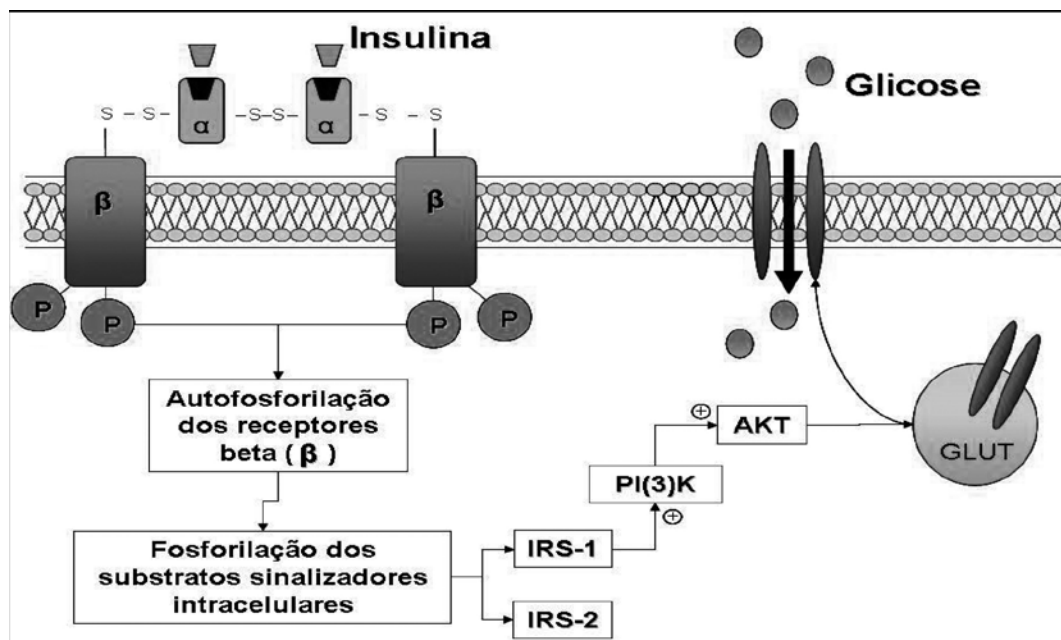


Figura 2: As vias de sinalização da insulina, através de sua ligação às subunidades alfa do receptor específico, levando a autofosforilação das subunidades beta. Isso permite a fosforilação dos substratos sinalizadores intracelulares que contribuem para a inserção do transportador de glicose na membrana celular, via ativação de enzimas específicas. IRS-1: Substrato 1 do receptor de insulina; IRS-2: Substrato 2 do receptor de insulina; PI(3)K: Fosfatidilinositol-3-cinase; AKT: Proteína cinase B; GLUT: Transportador de glicose. Fonte: Tabela feita pelo autor com base na referência Guyton.; Hall, 2011.

3.3. Hipertensão arterial e receptores de angiotensina

Os efeitos das angiotensinas são exercidos através de receptores heptaalcoídicos acoplados à proteína G. Os dois subtipos de receptores de angiotensina são usualmente designados como AT_1 e AT_2 . O papel funcional dos receptores AT_2 não está bem definido; entretanto, esse receptor pode exercer efeitos antiproliferativos, pró-apoptóticos, vasodilatadores e anti-hipertensivos (JACKSON, 2006). A angiotensina II provoca constrição das arteríolas pré-capilares e, em menor grau, das vênulas pós-capilares ao ativar os receptores AT_1 localizados nas células musculares lisas vasculares, de modo que a ocorrência de aumentos modestos nas concentrações plasmáticas de angiotensina II provoca elevação aguda da pressão arterial (JACKSON, 2006).

3.4. Resistência Insulínica, DM2 e o desenvolvimento de Hipertensão arterial

A resistência à insulina é definida como uma resposta biológica subnormal a uma determinada concentração desse hormônio. Cada vez mais prevalente em nossa sociedade, ela

acompanha várias situações clínicas, como a obesidade, o diabetes mellitus tipo 2, a hipertensão arterial, processos infecciosos, algumas doenças endócrinas e a síndrome do ovário policístico (CARVALHO-FILHO et al., 2007).

O hormônio angiotensina II é um peptídeo biologicamente ativo que apresenta efeitos pleiotrópicos sobre os sistemas nervoso, cardiovascular e endócrino, os quais são iniciados pela ativação de receptores específicos acoplados à proteína G, pertencentes à família dos receptores de sete segmentos transmembrana, chamados AT_1 e AT_2 . Embora AT_1 e AT_2 sejam igualmente distribuídos em cardiomiócitos, vários estudos têm revelado que a maioria das respostas da Angiotensina II é mediada pelo subtipo AT_1 (ITO et al., 1995; SADOSHIMA e IZUMO, 1996).

Existem diversas vias de sinalização intracelular que participam da transdução do sinal da angiotensina II em células alvo, a exemplo da via que envolve a ativação da proteína G_q . Entretanto, a inter-relação entre a hipertensão arterial e o diabetes mellitus tipo II fica melhor compreendida através da ativação da cinase intracelular JAK2 (Janus quinase 2), que rapidamente direciona o sinal para o núcleo pelas proteínas transdutoras de sinal e ativadoras da transcrição (STAT) (SCHINDLER e DARNELL, 1995).

A ativação da via JAK/STAT pela angiotensina II foi observada em células musculares lisas vasculares (MARRERO et al., 1995), fibroblastos cardíacos (BHAT et al., 1995), células musculares cardíacas (MASCARENO et al., 1998) e tecido cardíaco in vivo (VELLOSO et al., 1996). Por fim, por meio de uma combinação de efeitos diretos e secundários, a via JAK/STAT é ativada, com indução de uma variedade de fatores reguladores da transcrição (JACKSON, 2006).

Como revisto por Calegari (2006), as proteínas SOCS, embora tenham sido, originalmente, descritas na sinalização das citocinas, podem ser induzidas através da ativação da via JAK/STAT por vários hormônios, como leptina, insulina, hormônio do crescimento, prolactina e angiotensina II. Além disso, SOCS3 é capaz de se ligar diretamente às proteínas IRS e direcioná-las para a degradação proteossômica (RUI et al., 2002). Dessa forma, sugere-se que as proteínas SOCS3 sejam potentes inibidores da sinalização da insulina. Esse fato é de grande interesse, uma vez que a expressão de SOCS3 está aumentada em várias situações associadas com resistência à insulina (UEKI et al., 2005).

A interação da SOCS3 induzida pela angiotensina II com as proteínas das vias de sinalização insulínica tem implicações moleculares e funcionais. No nível molecular, essa interação impede a fosforilação em tirosina de IRS-1 e IRS-2 e a fosforilação em serina e a ativação da AKT. Além disso, a indução da

SOCS3 pela angiotensina II impede a ativação da via JAK-2/STAT-5b pela insulina. No nível funcional, o aumento da expressão de SOCS3 induzido pela angiotensina II impede a translocação do GLUT intracelular para a superfície da membrana. Portanto, a SOCS3 representa uma interface distal nos sistemas de sinalização de insulina e angiotensina II. Se, por um lado, isso pode representar uma proteção dos órgãos-alvo da insulina contra um estímulo constante de crescimento, por outro lado a indução da expressão da SOCS3 pode impedir uma transmissão eficiente do sinal de insulina pela via metabólica, dificultando a aquisição de energia (CARVALHO-FILHO et al., 2007).

A resistência à insulina, com inibição do IRS-1, leva a uma hiperinsulinemia compensatória e ao desenvolvimento de disfunção endotelial, uma vez que o IRS-1 inibido impede a ativação da PI3-cinase, que está envolvida na geração do estímulo para a produção de óxido nítrico nas células endoteliais. Com a diminuição do estímulo para a produção do óxido nítrico, a atividade contrátil da angiotensina II se torna mais evidente, produzindo vasoconstrição, bem como nefropatia, retinopatia, neuropatia e hipertensão arterial (ARSA et al., 2009).

O mecanismo básico da interação da angiotensina II e o seu receptor AT_1 , promovendo a ativação da via JAK/STAT, com sua principal implicação molecular e funcional é demonstrado na figura 3.

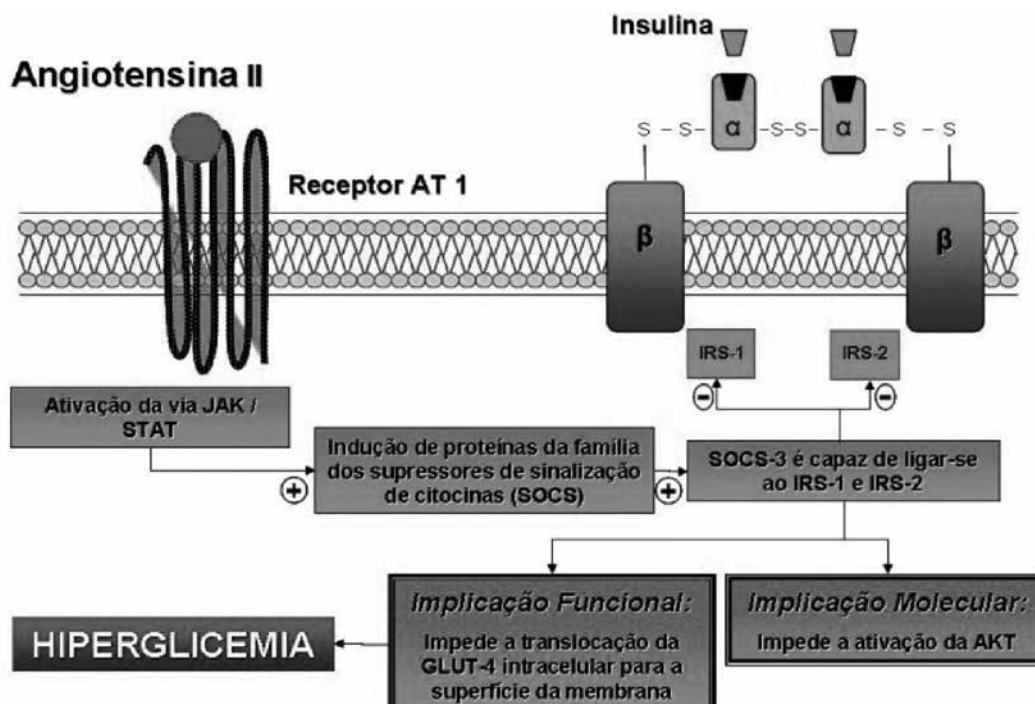


Figura 3: Modelo esquemático de hiperglicemia relacionado com a ativação de receptores AT₁. JAK: Proteína Janus cinase; STAT: Proteínas transdutoras de sinal e ativadoras da transcrição; SOCS: Proteínas da família dos supressores de sinalização de citocinas; IRS-1: Substrato 1 do receptor de insulina; IRS-2: Substrato 2 do receptor de insulina; AKT: Proteína cinase B; GLUT-4: Transportador de glicose do tipo 4. Fonte: Figura feita pelo autor com base na referência Calegari, 2006.

4. Discussão: a Angiotensina II pode alterar a ação da insulina?

As ações da angiotensina II e da insulina envolvem múltiplos aspectos bioquímicos no processo de transdução de sinais, especialmente quando se pensa na inter-relação entre resistência insulínica, DM2 e Hipertensão arterial.

Como revisto por Calegari (2006), vários mecanismos estão envolvidos na regulação dos sinais intracelulares transduzidos através da via JAK/STAT, entre eles, a internalização do receptor, a degradação pelo sistema ubiquitina/proteosoma, a ativação de proteínas PIAS (proteínas inibidoras ativadas pelas STATs) e também a expressão de moléculas reguladoras da sinalização, como as tirosinas fosfatases e as proteínas da família SOCS.

De acordo com evidências crescentes na literatura, o sistema ubiquitina/proteosoma torna-se crucial na marcação de determinadas proteínas intracelulares alterando a cascata de sinalização insulínica, uma vez que a SOCS3 é capaz de ligar-se ao IRS-1 e IRS-2, provocando sua degradação proteossômica, através do mecanismo de ubiquitinação (CARVALHO-FILHO et al., 2007). Nesse sentido, a angiotensina II pode alterar a ação da insulina?

Há indicações de que a angiotensina II pode alterar a ação da insulina in vivo por pelo menos dois motivos principais. A angiotensina II através do seu efeito vasoconstritor pode reduzir a eliminação de insulina nos tecidos periféricos e assim levar a um excesso de insulina tecidual, o que por sua vez, levaria a uma hipossensibilização do receptor à ação da insulina (FLISER et al., 1997). Vários estudos têm demonstrado que o uso de agentes que inibem a ação da angiotensina II, como inibidores da enzima conversora de angiotensina II (ECA) e os antagonistas do receptor AT₁, não somente reduzem a pressão sanguínea como também melhoram a sensibilidade à insulina em indivíduos hipertensos e resistentes à insulina (FELDMAN, 2000; SCHEEN, 2004). Dessa forma, torna-se claro que o sistema renina-angiotensina exerce papel regulatório importante sobre a ação da insulina.

Peraldi e colaboradores (2001) demonstraram que a insulina induz a expressão do RNAm de SOCS3 em adipócitos e a translocação desta proteína para a membrana plasmática onde, através de seu domínio SH2, interage com a fosfotirosina 960 (py960) do receptor de insulina podendo, dessa forma, participar da dessensibilização do sinal da insulina já que

compete com STAT5b por este sítio. A SOCS3 reduz a fosforilação em tirosina de IRS-1 e sua subsequente associação à subunidade p85 (subunidade regulatória) da enzima PI3-K, demonstrando que a ligação de SOCS3 à py960 inibe o acoplamento entre IRS-1 e o receptor de insulina (EMANUELLI et al., 2001).

Conforme vários autores, a insulina regula finamente sua sinalização através de várias alças de controle negativo (RICORT et al., 1995; VIRKAMAKI et al., 1999) e, dessa forma, vários circuitos de controle são necessários para manter a ordem adequada nas múltiplas vias de sinalização ativadas pelo hormônio e, portanto, permitir uma resposta celular final coordenada. Acredita-se que a indução de SOCS3 pela insulina constitua-se em um dos meios utilizados por este hormônio para controlar sua própria sinalização e de estabelecer uma comunicação com outros hormônios.

Sabe-se que cerca de 50% dos pacientes portadores de diabetes mellitus tipo II apresentam hipertensão arterial e que, quase a totalidade de pacientes primariamente hipertensos, são resistentes à ação da insulina (FERRANNINI et al., 1987). A resistência à insulina em pacientes hipertensos e diabéticos tipo II é caracteristicamente acompanhada por hiperinsulinemia (DEFRONZO e FERRANNINI, 1991). Altos níveis circulantes de insulina podem causar hiperatividade do sistema nervoso simpático, o que poderia contribuir para o desenvolvimento da hipertensão arterial (LANDSBERG, 1999).

Dessa forma, tanto a hipertensão arterial quanto o DM2 são patologias que podem se expressar de forma recíproca, isto é, quando uma dessas não é tratada, tem grande chance de evoluir levando ao aparecimento da outra enfermidade, o DM2 pela ativação da SOCS3 que induz a degradação proteossômica dos substratos responsivos de insulina diminuindo, dessa forma, a sinalização insulínica e a hipertensão arterial oriunda, dentre outros fatores, como consequência de uma super ativação do sistema nervoso simpático.

Nesse sentido, o DM2 e a hipertensão arterial necessitam de alguns tratamentos, entre eles o farmacológico. Sabe-se que a formação da angiotensina II é dada pela ação da ECA (enzima conversora de angiotensina), responsável pela conversão da angiotensina I, a qual tem pou-

co ou nenhum efeito sobre a pressão arterial, em angiotensina II, um potente vasoconstritor, atuando sobre os receptores AT1 e AT2.

A ECA tem presença abundante na superfície endotelial do pulmão e além de formar angiotensina II, também inativa a ação de peptídeos vasoativos como a bradicinina e a calidina (ARSA et al., 2009).

O tratamento com bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II, assim como o uso de inibidores da ECA, vem sendo associado a uma menor incidência de novos casos de diabetes mellitus tipo 2 (ABUISSA et al., 2005).

Sabe-se que a via JAK/STAT é ativada pela angiotensina II através do receptor AT1 (ALI et al., 1997). Inibidores farmacológicos da atividade deste receptor, como Losartan, podem bloquear a atividade in vivo da angiotensina II (ARDAILLOU, 1999).

Os bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II são de uso corrente no tratamento da hipertensão arterial, evitando assim os efeitos maléficos da angiotensina II (RIBEIRO, 2007).

Reduzir o impacto do DM2 e da hipertensão arterial significa, antes de tudo, reduzir a incidência das doenças, antecipando-se ao aparecimento com medidas preventivas, sobretudo em indivíduos de alto risco. Intervenções comportamentais e farmacológicas têm sido estudadas e implementadas com esse objetivo.

5. Considerações Finais

Conclui-se que há correlação direta entre a angiotensina II e resistência insulínica em portadores de hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus tipo II. O principal mecanismo bioquímico envolvido é a ativação da via JAK/STAT/SOCS3, mediado pela ativação do receptor AT1, que por sua vez, determina a ubiquitinação dos substratos responsivos de insulina.

O controle farmacológico da hipertensão arterial sistêmica deve ser instituído, sempre que possível com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), com o propósito de diminuir a ativação dos receptores AT1, pela angiotensina II, portanto, assim, minimizar os efeitos de resistência insulínica desses pacientes.

6. Referências Bibliográficas

1. ABUISSA, H.; JONES, P.G.; MARSO S.P.; O'KEEFE, J.H. Angiotensin-converting enzymeinhibitors or angiotensinreceptor blockers for prevention of type 2 diabetes:a meta-analysis of randomized clinical trials. **J Am CollCardiol.**, v.46, p.821-26, 2005.
2. ALI, M.S. et al. Angiotensin II stimulates tyrosine phosphorylation and activation of insulin receptor substrate 1 and protein-tyrosine phosphatase 1D in vascular smooth muscle cells. **J Biol Chem.**, v.272, n.12, p.373-79, 1997.
3. ARDAILLOU, R. Angiotensin II receptors. **J Am SocNephrol.**, v. 11, p.30-9, 1999.
4. ARSA et al. Diabetes Mellitus Tipo 2: Aspectos fisiológicos, genéticos e formas de exercício físico para seu controle. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.**, v.11, n.1, p.103-11, 2009.
5. BHAT, G.J.; THEKKUMKARA, T.J.; THOMAS, W.G.; CONRAD, K.M.; BAKER, K.M. Activation of the STAT pathway by angiotensin II in T3CHO/AT1 a cells. Cross-talk between angiotensin II and interleukin-6 nuclear signaling. **J BiolChem.**, v.270, p.59-65, 1995.
6. CALEGARI, V.C.; **Papel da proteína SOCS3 sobre a modulação do sinal intracelular da Angiotensina II e sobre o cross-talk entre a sinalização da Angiotensina II e da insulina em tecido cardíaco de ratos.** Campinas, SP : [s.n.], 2006.
7. CARVALLO-FILHO et al.; Cross talk das vias de sinalização de insulina e angiotensina II: Implicações com a associação entre Diabetes Mellitus e Hipertensão arterial e Doença Cardiovascular. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica.**, v.51, n.2, p.195-03, 2007.
8. DEFRONZO, R.A.; FERRANNINI, E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care.**, v.14, p.173-94, 1991.
9. EMANUELLI, B.; PERALDI, P.; FILLOUX, C.; CHAVEY, C.; FREIDINGERS, K.; HILTON D.J et al. SOCS-3 inhibits insulin signaling and is up-regulated in response to tumor necrosis factor- α in the adipose tissue of obese mice. **J BiolChem.**, v.27, n.6, p.44-9, 2001.
10. FELDMAN, R. ACE inhibitors versus AT1 blockers in the treatment of hypertension and syndrome X. **Can J Cardiol.**, v.16, p.41-4, 2000.
11. FERRANNINI, E.; BUZZIGOLI, G.; BONADONNA, R.; GIORICO, M.A.; OLEGGINI, M.; GRAZIADEI et al. Insulin resistance in essential hypertension. **N Engl J Med.**, v.31, n.7, p.350-7, 1987.
12. FLISER, D.; SCHAEFER, F.; SCHMID, D.; VELDHUIS, J.D.; RITZ, E. Angiotensin II affects basal, pulsatile, and glucose-stimulated insulin secretion in humans. **Hypertension.**, v.30, n.11, p.56-61, 1997.
13. GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica.** 12ªed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2011.
14. ITO, M.; OLIVERIO, M.I., MANNON, P.J.; BEST, C.F.; MAEDA, N.; SMITHIES, O.; COFFMAN, T.M. Regulation of blood pressure by the type 1A angiotensin II receptor gene. **ProcNatlAcadSci U S A.**, v.92, n.35, p.21-5, 1995.
15. JACKSON, E.K. Renina e Angiotensina. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.**, 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Waissman Koogan, 2006. p.705-34.

16. LANDSBERG, L. Insulin resistance and hypertension. **Clin Exp Hypertens.**, v.21, p.885-94, 1999.
17. LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger: Princípios de Bioquímica**. Porto Alegre: Artmed, 2011.
18. MARREIRO, D. N. et al . Participação do zinco na resistência à insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 48, n. 2, Apr. 2004 .
19. MARRERO, M.B.; SCHIEFFER, B.; PAXTON, W.G.; HEERDT, L.; BERK, B.C.; DELAFONTAINE, P. et al. Direct stimulation of JAK/STAT pathway by the angiotensin II AT1 receptor. **Nature.**, v.37, n.5, p.247-50, 1995.
20. MASCARENO, E.; DHAR, M.; SIDDIQUI, M.A. Signal transduction and activator of transcription (STAT) protein-dependent activation of angiotensinogen promoter: a cellular signal for hypertrophy in cardiac muscle. **ProcNatAcadSci USA.**, v.95, p.90-4, 1998.
21. PERALDI, P.; FILLOUX, C.; EMANUELLI, B.; MILTON, D.J.; Van, O.E. Insulin induces supresor of cytokine signaling-3 tyrosine phosphorylation through Janus-activated kinase. **J BiolChem.**, v.276, n.24, p.614-20, 2001.
22. RIBEIRO, A.B.; Efeito dos bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRAs) decorrente das suas estruturas moleculares: Relevância clínica no tratamento da hipertensão arterial? **Revista Brasileira de Hipertensão.**, v.14, n.3, p.182-84, 2007.
23. RICORT, J.M.; TANTI, J.F.; Van, O. E.; LE, M.Y. Alterations in insulin signalling pathway induced by prolonged insulin treatment of 3T3-L1 adipocytes. **Diabetologia.**, v.38, p.1148-56, 1995.
24. RUI, L.; YUAN, M.; FRANTZ, D.; SHOELSON, S.; WHITE, M.F. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS-1 and IRS-1. **J Biol Chem.**, v.277, n.42, p.394-8, 2002.
25. SADOSHIMA, J.; IZUMO, S. The heterotrimeric Gq protein-coupled angiotensin II receptor activates p21 ras via the tyrosine kinase-Shc-Grb2-Sos pathway in cardiac myocytes. **Embo J.**, v.15, p.775-87, 1996.
26. SCHEEN, A.J. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the rennin-angiotensin system. **Drugs.**, v.64, n.25, p.37-65, 2004.
27. SCHINDLER, C.; DARNELL, Jr. J.E. Transcriptional responses to polypeptide ligands: the JAK-STAT pathway. **Annu Rev Biochem.**, v.64, p.621– 51, 1995.
28. UEKI, K.; KADOWAKI, T.; KAHN, C.R. Role of suppressors of cytolkinine signaling SOCS-1 and SOCS-3 ind hepatic steatosis and the metabolic syndrome. **Hepatology Research.**, v.33, p.185-92, 2005.
29. VASQUES, A.C.J. et al. Influência do excesso de peso corporal e da adiposidade central na glicemia e no perfil lipídico de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 51, n. 9, Dec. 2007.
30. VELLOSO, L.A.; FOLLI, F.; SUN, X.J.; WHITE, M.F.; SAAD, M.J.; KAHN, C.R. Cross-talk between the insulin and angiotensin signaling systems. **ProcNatAcadSci U S A.**, v.93 n.12 p.490-5, 1996.
31. VIRKAMAKI, A.; UEKI, K.; KAHN, C.R. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. **J ClinInvest.**, v.103, p.931-43, 1999.

Endereço para Correspondência:

Pedro Lopes Fraga
pedrolfraga@hotmail.com

Centro Universitário de Volta Redonda
 Campus Três Poços
 Av. Paulo Erlei Alves Abrantes, nº 1325,
 Três Poços – Volta Redonda / RJ
 CEP: 27240-560