

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS - UFMG
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS- ICB
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA

**PAPEL DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA NA SÍNDROME
METABÓLICA: INFLUÊNCIA DAS ADIPOCINAS**

Eliana Carla da Silva

Belo Horizonte

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS - UFMG
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS- ICB
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA

Eliana Carla da Silva

**PAPEL DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA NA SÍNDROME
METABÓLICA: INFLUÊNCIA DAS ADIPOCINAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Programa de
Pós-Graduação em Farmacologia do
Instituto de Ciências Biológicas da
Universidade Federal de Minas Gerais
como requisito parcial à obtenção do
título de Especialista em Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Henrique Sousa Santos

Coorientador: Prof. Me. Doutorando. Leandro Ceotto Freitas Lima

Belo Horizonte

2015

"PAPEL DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA NA SÍNDROME METABÓLICA: INFLUÊNCIA DAS ADIPOCINAS".

ELIANA CARLA DA SILVA

ORIENTADOR: PROF. SÉRGIO HENRIQUE SOUSA SANTOS

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia **22 de junho de 2015**, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:


DR. ANA FLÁVIA SANTOS ALMEIDA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS


ME. LEANDRO CEOTTO FREITAS LIMA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS


PROFA. MARINA GOMES MIRANDA E CASTOR ROMERO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS


PROF. ANTÔNIO CARLOS PINHEIRO OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PRESIDENTE DA BANCA

Curso de Especialização em Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG
Belo Horizonte, 22 de junho de 2015

DEDICATÓRIAS

A Deus,

Por estar sempre ao meu lado, me abençoando.

Aos meus pais,

Pelo amor, cumplicidade e incentivo. Que com humildade e honestidade, me ensinaram a lutar pelos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr. Sérgio Henrique Sousa Santos, meus sinceros agradecimentos pelo apoio, dedicação e confiança.

Ao meu coorientador Me. Doutorando Leandro Ceotto Freitas Limas, pelo apoio incondicional... Muito obrigada!

Ao coordenador do Curso de Especialização em Farmacologia, Dr. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira por proporcionar a oportunidade de ampliar meus conhecimentos.

RESUMO

O Sistema Renina Angiotensinase apresenta como importante sistema fisiológico, desempenhando um papel fundamental na regulação de fatores que interferem na pressão arterial. Além dos seus efeitos sistêmicos, também se manifesta de forma local em vários órgãos e tecidos como o fígado, tecido adiposo, rim e pâncreas. O sistema renina-angiotensina se baseia na formação de diferentes peptídeos como angiotensina I, II, III, IV e 1-7, que atuam em receptores específicos, gerando respostas favoráveis ou não à homeostasia do organismo. Sua ativação exacerbada, principalmente através de sua via clássica que forma a angiotensina II, demonstra importante ligação com fatores envolvidos na síndrome metabólica, como, por exemplo, desenvolvimento da obesidade e resistência à insulina. A obesidade, que está relacionada à inflamação do tecido adiposo e a diminuição da funcionalidade dos adipócitos, é apontada como um grande fator de influência na regulação da síntese de adipocinas pelo tecido adiposo. De acordo com o tipo de adipocina produzida, estas podem conduzir a inflamação do tecido adiposo como é o caso do TNF- α ou a melhorias na sinalização da insulina como a adiponectina, ou ainda interferir na pressão sanguínea, como a leptina. Tratamentos farmacológicos que atuam no bloqueio da ativação exacerbada do sistema renina-angiotensina também têm demonstrado importantes melhorias sobre os distúrbios metabólicos na síndrome metabólica, reforçando a ligação entre sistema renina-angiotensina, síndrome metabólica e adipocinas.

ABSTRACT

The Renin Angiotensin System (RAS) is an important physiological system, playing a main role on blood pressure regulation. In addition to systemic effects, RAS is also found locally in several organs and tissues, such as the liver, adipose tissue, kidney, and pancreas, where different RAS peptides, namely angiotensin I, II, III, IV, and 1-7, act in specific receptors to control homeostasis. RAS over activation, particularly through its classical pathway, reveals an important connection with factors involved in metabolic syndrome, such as obesity development and insulin resistance. Obesity is related to adipose tissue inflammation and reduced functionality of adipocytes. Thus, inflammation is a major regulator factor to the synthesis of adipose tissue cytokines, the adipokines. The produced adipokines can lead to adipose tissue inflammation (TNF- α), improve insulin signaling (adiponectin), and modulate blood pressure (leptin). Pharmacological treatments blocking RAS have shown significant improvement for metabolic disorders seen in metabolic syndrome, highlighting the link between renin angiotensin system, metabolic syndrome, and adipokines.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Componentes do sistema renina angiotensina.....	16
FIGURA 2 – Efeitos dos peptídeos ANG II e ANG 1-7 através dos receptores AT1, AT2 e <i>Mas</i>	18
FIGURA 3 – Tecido adiposo na obesidade.....	22
TABELA 1 - Efeito da resistência à insulina nos diferentes órgãos.....	25
FIGURA 4 – O SRA e a sinalização da insulina.....	29
FIGURA 5 – Atuação de adipocinas em diversos órgãos.....	36
FIGURA 6 – Síntese, secreção e sinalização da adiponectina.....	38
FIGURA 7 – Estrutura dos receptores de adiponectina.....	40
FIGURA 8 –Representação do conceito: Resistência à leptina seletiva.....	42
FIGURA 9 – Efeitos metabólicos de IECA e antagonistas do receptor de angiotensina.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Acil-CoA	Aciltransferase-1
AGRP	Peptídeo relacionado ao agouti
Akt	Proteína cinase B
AMPK	Proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina
ANG 1-7	Angiotensina 1-7
ANG II	Angiotensina II
ANG III	Angiotensina III
ANGIV	Angiotensina IV
Asp	Proteína estimulante de acilação
AT1	Receptor para angiotensina II tipo 1
AT2	Receptor para angiotensina II tipo 2
AT4	Receptor para angiotensina IV
BMP-7	Proteína morfogenética óssea-7
CD36	Determinante de agrupamento (do inglês “cluster determinant”)
C/EBP α (ou CCAAT)	Proteína potenciadora de ligação α
CREBP	Proteína de ligação do elemento de resposta
CRP	Proteína C reativa
CSFs	Fator estimulador de colônias
DCV	Doenças cardiovasculares
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DPP-4	Dipeptidil peptidase-4
DsbA-L	Oxiredutase semelhante à proteína ligada a pontes de dissulfeto
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECA2	Enzima conversora de angiotensina 2
Ero1-La	ER oxiredutase 1-La,
ERp44	ProteínaER de 44kDa
Fox01	(do inglês “Forkhea/ Box protein 01”)
GLUT-4	Transportador de glicose
HMW	(do inglês “high-molecular-weight adiponectin”)
IECA	Inibidores de enzima conversora de angiotensina
IGF-1	Fator de crescimento similar a insulina-1
IL-6	Interleucina-6

IRAP	Aminopeptidase induzida por insulina
IRS-1	Substrato para receptor de insulina 1
IRS-2	Substrato receptor de insulina 2
JAK/STAT	(do inglês “Janus kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription”)
LMW	(do inglês “low-molecular-weight adiponectin”)
LRb	Receptores de leptina b
M1	Macrófagos tipo 1
MAPK	Proteína cinase ativada por mitógeno
<i>Mas</i>	Receptor para angiotensina 1-7
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos-1
MMW	(do inglês “middle-molecular-weight adiponectin”)
MSH- α	Hormônio estimulante de α -melanócitos
NPY	Neuropeptídeo Y
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAI-1	Inibidor de ativação do plasminogênio-1
PI-3K	Fosfatidilinositol-3 cinase
POMC	Neuropeptídeo pró-opiomelanocortina
PPAR- γ	Receptor ativado por proliferador de peroxissoma - gama
PPAR- α	Receptor ativado por proliferador de peroxissoma - alfa
SAA3	Adipocina soro amilóide A
SIRT	Sirtuínas
SM	Síndrome metabólica
SNP	Polimorfismo de um único nucleotídeo
SOCS-3	Supressor de sinalização de citocina 3
SRA	Sistema renina angiotensina
SR-A1	(do inglês “scavenger receptor A1”)
SR-B1	(do inglês “scavenger receptor B1”)
TAS	Tecido adiposo subcutâneo
TAV	Tecido adiposo visceral
TGF- β	Fator de transformação do crescimento - β
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
TNFR1	Receptores para TNF- α tipo 1
TNFR2	Receptores para TNF- α tipo 2

UCP-1	Proteína desacopladora-1
VCAM-1	Molécula de adesão vascular-1
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO.....	12
2 - OBJETIVO.....	14
3 - MÉTODOS.....	15
4 - SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA.....	16
4.1 - SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA TECIDUAL.....	19
5 - SÍNDROME METABÓLICA.....	21
5.1 - OBESIDADE.....	21
5.2 - DIABETES <i>MELLITUS</i>.....	24
6 - O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA EM DISLIPIDEMIAS NA SÍNDROME METABÓLICA.....	27
7 - O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA, ADIPOGÊNESE E METABOLISMO LIPÍDICO NOS ADIPÓCITOS.....	28
8 - O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA COMO MODULADOR DA PRESSÃO ARTERIAL NA SÍNDROME METABÓLICA.....	29
9 - O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA COMO MODULADOR DA HOMEOSTASE DA GLICOSE NA SÍNDROME METABÓLICA.....	30
10 - OBESIDADE E O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA RENAL.....	35
11 - ADIPOCINAS.....	36
11.1 - ADIPONECTINA.....	37
11.2 - LEPTINA.....	41
11.3 - TNF-α.....	43

12 - SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA NA SÍNDROME METABÓLICA E A INFLUÊNCIA DAS ADIPOCINAS.....	45
13 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
14 – REFERÊNCIAS.....	51

1-INTRODUÇÃO

O Sistema Renina Angiotensina (SRA) apresenta-se como importante sistema fisiológico, responsável por desenvolver processos homeostáticos, principalmente na regulação do balanço hidromineral e função cardiovascular. A ativação fisiológica deste sistema, conduz principalmente a formação do peptídeo angiotensina II (ANG II), que promove o aumento de secreção de aldosterona pelas adrenais e do hormônio antidiurético pela neuro-hipófise. O aumento dessas substâncias estimula a vasoconstrição e regula a pressão sanguínea através do aumento de reabsorção de água e de sódio (KLOET; KRAUSE; WOODS, 2010).

Além da via clássica do SRA, novas vias, efeitos e moléculas foram descobertos. Dessa forma, o peptídeo angiotensina 1-7 (ANG 1-7) pode ser formado a partir de enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), atuando em receptor de angiotensina 1-7 (*Mas*), enquanto angiotensina III (ANGIII) e angiotensina IV (ANGIV) são formados com o auxílio de enzimas aminopeptidase A e M. Cada um desses peptídeos, ANG III, ANG IV, ANG 1-7, atua em diferentes receptores e desenvolve efeitos que conduzem a alterações na homeostasia de diferentes órgãos, interferindo na funcionalidade do tecido envolvido, de acordo com a intensidade de sua expressão (KLOET; KRAUSE; WOODS, 2010).

Efeitos gerados por uma ativação exacerbada do SRA, através de sua via principal que forma a ANG II, como vasoconstrição, secreção do hormônio antidiurético e secreção de aldosterona, estão diretamente envolvidos na fisiopatologia de doenças como diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares que podem intensificar ou induzir o desenvolvimento de SM. A hipótese de um diagnóstico ou tratamento para regulação da ativação do SRA se torna um importante alvo no tratamento de complicações metabólicas (SKOV *et al.*, 2014).

A fisiopatologia da síndrome metabólica (SM) está sendo associada com a ativação exacerbada do SRA e vice versa. Distúrbios metabólicos como obesidade, hiperglicemia e pressão arterial elevada estão relacionados com um aumento, principalmente, nos níveis dos componentes que compõem a via clássica do SRA formando ANG II. Dessa forma, a ANG II que desempenha papel fisiológico, quando se apresenta em excesso, é capaz de desenvolver efeitos fisiopatológicos em vários tecidos e órgãos como nos rins, sistema cardiovascular, tecido muscular, córtex supra-renal (SKOV *et al.*, 2014).

A obesidade vem sendo reconhecida como o mal do século, e apresenta aspectos fisiopatológicos preocupantes em uma porção considerável da população. Além do excesso de

gordura corporal e disfunção do tecido adiposo, o risco de mortalidade e morbidade é maior. Mudanças nas características do tecido adiposo, como aumento do número e tamanho dos adipócitos, interferem na sua funcionalidade, que além de estocar energia fornecendo-a em períodos de jejum através de lipólise, também produz e secreta diversos hormônios, como as adipocinas (FONSECA-ALANIZ *et al.*, 2007). Supõe-se que essas mudanças nas características dos adipócitos também estejam relacionadas à diminuição da sinalização da insulina e contribuam para o desenvolvimento da resistência à insulina na SM (NAKAMURA; FUSTER; WALSH, 2014).

Assim como na obesidade, no paciente diabético, o desbalanço entre consumo e gasto de energia, assim como dieta com alto teor calórico, sedentarismo dentre outros aspectos alteram o papel do tecido adiposo, e com isso, aumentam a síntese de adipocinas pró-inflamatórias como interleucina (IL)-6 e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), enquanto mudanças no estilo de vida, melhora no perfil alimentar e a prática de exercícios físicos estimulam a síntese de adipocinas anti-inflamatórias como a adiponectina e a leptina. Estas últimas têm sido alvo de muitas pesquisas, sendo consideradas estratégias terapêuticas potenciais para o tratamento das doenças metabólicas e cardiovasculares (MARK, 2013; CASELLI *et al.*, 2014; FISMAN; TENENBAUM, 2014).

2-OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é apresentar, através de revisão de literatura, a influência da ativação exacerbada do sistema renina angiotensina induzida por distúrbios metabólicos sobre o perfil de secreção das adipocinas na síndrome metabólica.

3-MÉTODOS

Este trabalho é uma revisão de literatura baseada em artigos científicos selecionados na base de dados Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) correlacionando os seguintes descritores: “renin angiotensin system”, “metabolic syndrome”, “obesity”, “diabetes”, “hipertension”, “adipokines”.

O critério de inclusão dos artigos foi que o abstract apresentasse os descritores de interesse, texto completo em inglês disponível e data de publicação a partir do ano 1988.

4-SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

O SRA é um sistema fisiológico, que é iniciado através do angiotensinogênio, uma glicoproteína formada por 14 aminoácidos, sintetizada principalmente pelo fígado e também produzida pelo tecido adiposo, sistema nervoso central e rins. O angiotensinogênio sofre diversas clivagens e conduz a formação de diferentes peptídeos como a ANG I, ANG II, ANG III, ANG IV e ANG 1-7. Cada um desses peptídeos, exceto a ANG I, que é um peptídeo inativo, atua em receptores específicos como AT1 e AT2 (ANG II), *Mas* (ANG 1-7), AT4 (ANG IV) (Figura 1). Estes receptores são expressos em tecidos como rins, fígado, coração, tecido muscular e pâncreas, e quando se ligam aos seus peptídeos específicos desenvolvem ações importantes para a homeostase do organismo (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Na via clássica de ativação do SRA, a renina, enzima sintetizada pelos rins, cliva o angiotensinogênio em um decapeptídeo, a ANG I. Em seguida, a enzima conversora de angiotensina (ECA), que está localizada nas células endoteliais vasculares, cliva a ANG I no octapeptídeo ativo, ANG II, que é o peptídeo mais importante do SRA (SKOV *et al.*, 2014; GOLAN *et al.*, 2009) (Figura 1).

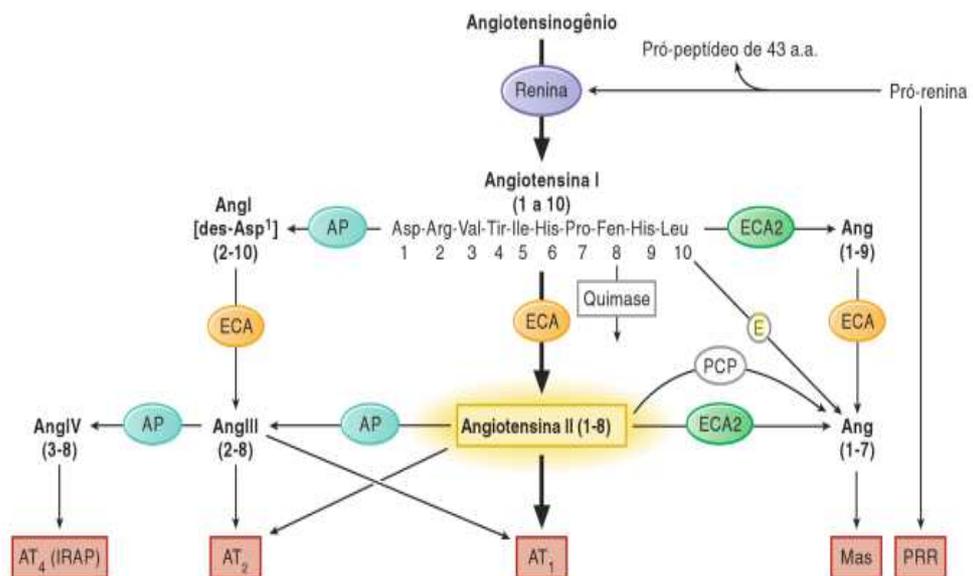


Figura 1 – Componentes do sistema renina angiotensina.

Através do angiotensinogênio a renina atua formando Ang I que é transformada em Ang II pela ECA atuando em receptores AT1 e AT2. Ang II ainda pode ser degradada em Ang 1-7 a partir de ECA2 e atuar em receptor *Mas* ou em Ang III por aminopeptidase e atuar em receptores AT1 e AT2. A Ang III pode ser degradada em Ang IV

também por aminopeptidase e atuar em receptores AT4 (IRAP). Ang 1-7 também pode ser sintetizada a partir de Ang I com auxílio de ECA2.

Fonte: (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

O angiotensinogênio produzido através do fígado e a renina produzida pelos rins são liberados na corrente sanguínea formando então a ANG I, um peptídeo que é inativo biologicamente. Em seguida, a ECA, cliva a ANG I em ANG II, um peptídeo ativo. Paralelamente, a ECA (que é uma cininase), metaboliza e inativa o peptídeo vasodilatador, bradicinina. Dessa forma, a ECA além de estimular a vasoconstrição através da ANG II, também bloqueia a vasodilatação, por inativar a bradicinina. A produção de ANG II na corrente sanguínea é chamada de via endócrina e desenvolve ações tanto nos vasos como nos rins, fígado, pâncreas, tecido adiposo e tecido muscular (FRIGOLET *et al.*, 2013).

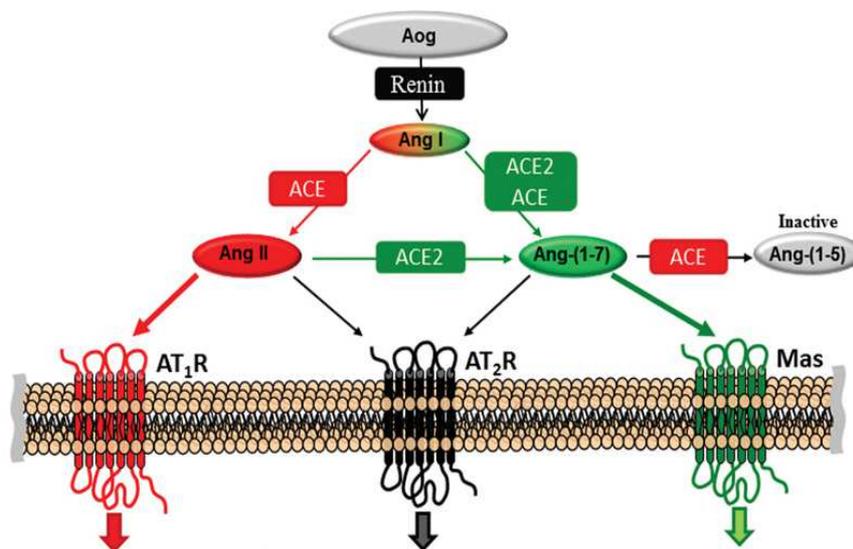
Vias alternativas conduzem a formação dos outros peptídeos como a ANG III e ANG IV que podem ser originadas através da degradação de ANG II na porção N- terminal por aminopeptidase (A e M). Enquanto que o peptídeo ANG 1-7, além de ser produto da degradação de Ang II, também pode ser produzido a partir de Ang I pela ECA2 (SANTOS; ANDRADE, 2014).

AANG II é o peptídeo mais ativo do SRA, (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012) e atua por ativar os receptores de angiotensina tipos 1 e 2 (AT1 e AT2), que são receptores de membrana acoplados à proteína G, (RUBIO-RUIZ *et al.*, 2014; FRIGOLET *et al.*, 2013) exercendo diversos efeitos fisiológicos em diferentes tecidos, como no rim (secreção de hormônio antidiurético, maior reabsorção de água e sódio), no córtex adrenal (secreção de aldosterona), no músculo liso, vascular e cerebral (vasoconstrição) (KLOET *et al.*, 2010).

Ao se ligar ao receptor AT1, a ANG II apresenta efeitos como vasoconstrição, aumento da sede, síntese de aldosterona, reabsorção de sódio, aumento da liberação de noradrenalina reforçando os efeitos simpáticos, hipertrofia e fibrose. Enquanto que os receptores AT2, são predominantemente encontrados durante a vida fetal e nos adultos são menos expressos (RANG; DALE; RITTER, 2012). Suas funções são opostas aos dos receptores AT1, estimulam a vasodilatação, natriurese, além de ações antiinflamatórias e antifibróticas, através da ativação da proteína tirosina fosfatase e produção de óxido nítrico (FRIGOLET *et al.*, 2013) (Figura 2).

Entre os importantes efeitos de ANG II, a partir do receptor AT₁, pode-se citar o aumento na liberação do hormônio mineralocorticoide, aldosterona. Este é produzido, principalmente em resposta a ANG II na zona glomerulosa do córtex da adrenal. Por sua atividade mineralocorticoide, aumenta a reabsorção de sódio no néfron distal, e fisiologicamente, mantêm o equilíbrio dos níveis de sódio, via ativação do canal de sódio endotelial e Na⁺/K⁺-ATPase. Quando a aldosterona é sintetizada em excesso pode interferir negativamente na reabsorção de sódio e os efeitos exercidos no rim, coração e vasos sanguíneos podem desencadear patologias como a hipertensão arterial e arteriosclerose (ZHOU; SCHULMAN; ZENG, 2012).

O peptídeo ANG 1-7 também atua em receptores acoplados a proteína G, porém do tipo *Mas*, e está relacionado à diminuição da resistência à insulina e aumento da captação de glicose, através de ações antiinflamatórias. Sugere-se que ANG 1-7 possa diminuir o estresse oxidativo e melhorar o metabolismo da glicose, através do aumento nos níveis de adiponectina, uma adipocina antiinflamatória e diminuição da expressão de mRNA de NADPH oxidase (SANTOS; ANDRADE, 2014).



- Vasoconstrição
- Reabsorção de sódio/água
- Inflamação
- Hipertrofia
- Hiperplasia
- Estresse oxidativo
- Diminuição da sensibilidade à insulina

- Vasodilatação
- Ação antiinflamatória
- Ação antiproliferativa
- Ação antiestresse oxidativo

- Vasodilatação
- Diurese/natriurese
- Ação antihipertrofia
- Ação antihiperplasia
- Ação antiproliferação
- Facilitação da ação da insulina
- Redução da massa gordurosa
- Melhorias no metabolismo lipídico

Figura 2 – Efeitos dos peptídeos ANG II e ANG 1-7 através dos receptores AT1, AT2 e *Mas*. Diferentes caminhos conduzem a síntese dos peptídeos ANG II e ANG 1-7. Estes peptídeos atuam em receptores específicos, ANG II (AT1 e AT2) e ANG 1-7 (*Mas*). Ambos desempenham funções que interferem no metabolismo dos lipídeos e da glicose. Enquanto ANG 1-7 apresenta ações estimulam às ações da insulina, ANG II, através do receptor AT1, desenvolve ações diminuem a sinalização da insulina.

Fonte: Adaptado de (DOMINICI *et al.*, 2014).

O receptor AT4, no qual a ANG IV se liga, também é conhecido como aminopeptidase induzida por insulina (IRAP), foi identificado em vesículas intracelulares isoladas de ratos obesos e em células musculares e atua impedindo o deslocamento de GLUT-4 para a membrana das células, prejudicando a captação de glicose e diminuindo a sensibilidade à insulina (NIWA *et al.*, 2015).

Em estudo realizado por NIWA *et al.*, 2015, ratos deficientes em IRAP, submetidos a uma dieta rica em gordura, suprimiram o ganho de peso e obesidade em comparação a ratos selvagens. Supõe-se que isso seja devido ao aumento do gasto de energia via regulação positiva de proteína desacopladora-1 (UCP-1), também chamada de termogenina, em tecido adiposo marrom. Neste mesmo estudo também foi observado em ratos deficientes de IRAP, uma redução no número e tamanho das gotículas de gordura dentro das células, assim como a concentração de triglicerídeos, e dessa forma, facilitando a captação de glicose e aumento da sensibilidade à insulina. A ANG II pode induzir o inibidor de ativação do plasminogênio-1 (PAI-1), que é um regulador e marcador de diferenciação dos adipócitos, e a ausência de IRAP também reduziu esta ação da ANG II, regulando o desenvolvimento dos adipócitos. Assim IRAP apresenta-se como uma possível estratégia contra obesidade, diabetes na SM (NIWA *et al.*, 2015).

4.1 - SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA TECIDUAL

Os componentes do SRA foram detectados em diversos tecidos, e dessa forma foi possível demonstrar a presença do SRA local, denominada de SRA tecidual (DZAU, 1988; LINDPAINNER *et al.*, 1990; DZAU, 1993; RUZICKA, LEENEN, 1997; WOLLERT, DREXLER, 1999 apud CASTRO, 2008). Os diversos efeitos gerados pelo SRA tecidual são dependentes do tecido, células e receptores envolvidos. A intensidade da ativação do SRA e a

localização do tecido definirão os possíveis efeitos patológicos deste sistema (SKOV *et al.*, 2014).

A ANG II produzida na circulação atua na função vascular e em outros tecidos, porém o SRA também ocorre em sistemas locais, em que a ANG II pode se ligar às células vizinhas, apresentando ações no tecido em que foi formada ou tem tecidos vizinhos. A produção de ANG II local pode ser realizada por enzimas alternativas, não tradicionais, como catepsina D e G, e quimase (FRIGOLET *et al.*, 2013; KLOET; KRAUSE; WOODS, 2010). O SRA local apresenta ações parácrinas e autócrinas que reforçam os efeitos do SRA na circulação, assim como possuem respostas independentes em cada tipo de célula (FRIGOLET *et al.*, 2013). Como exemplo de SRA local, podemos citar o SRA no tecido adiposo, em que sua expressão se apresenta maior durante o desenvolvimento de distúrbios metabólicos como a obesidade. A formação de ANG II local pode envolver ações como a vasoconstrição desfavorecendo a circulação sanguínea local assim como a circulação sistêmica (FRIGOLET *et al.*, 2013).

5-SÍNDROME METABÓLICA

A SM é constituída por um grupo de fatores de risco encontrados em distúrbios metabólicos como diabetes (hiperinsulinemia, resistência à insulina), hipertensão (pressão arterial sanguínea > 140 x 90 mmHg) e obesidade (dislipidemias, estado aterotrombótico, inflamação), apresentando relação direta com o aumento dos riscos de aterogênese e morte por infarto do miocárdio (FULOP; TESSIER; CARPENTIER, 2006).

A SM apresenta uma condição de inflamação crônica de baixo grau, resultado da associação de fatores genéticos e ambientais como a resistência à insulina, adiposidade visceral, dislipidemia aterogênica, disfunção endotelial, susceptibilidade genética, pressão arterial elevada e estresse crônico (KAUR, 2014), baixos níveis de colesterol HDL, uma condição pró-coagulante e risco significativo para doenças cardiovasculares (DCV) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Para confirmação do diagnóstico da SM, estes fatores de riscos devem ser identificados através de história clínica e exames laboratoriais. Os principais fatores para morbimortalidade são hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, sobrepeso/obesidade, hiperglicemia, resistência à insulina, sedentarismo e tabagismo. (BRASIL, 2005).

Fatores de riscos característicos para SM podem ser minimizados através de melhores hábitos de vida, que inclui a prática de exercício físico, alimentação balanceada (rica em frutas, legumes e hortaliças), perda de peso, diminuição da circunferência abdominal, interrupção do tabagismo e redução do consumo de bebidas alcoólicas. Além disso, o tratamento medicamentoso pode ser fundamental, sendo definido de acordo com cada doença. Entre eles, são utilizados os anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, hipolipemiantes e os medicamentos contra obesidade, neste último caso a cirurgia também é uma opção (BRASIL, 2005).

5.1- OBESIDADE

Modernos estilos de vida que surgiram principalmente após a Revolução Industrial têm desencadeado o desenvolvimento da obesidade na população, sendo hoje considerado um dos principais fatores de riscos para o desenvolvimento da SM além de ser um grave caso de saúde pública. Uma epidemia global em relação à obesidade vem crescendo, e está relacionada aos aspectos da sociedade moderna que combina maior disponibilidade de alimentos de alta concentração energética e de gordura além da menor necessidade de atividade física. A suscetibilidade natural também acompanha os aspectos que levam ao desenvolvimento da obesidade (SANTOS; ANDRADE, 2014).

A obesidade é considerada uma doença crônica e está predominante em países desenvolvidos e subdesenvolvidos afetando crianças e adultos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou em 2008 aproximadamente 1,5 milhões de adultos em sobrepeso, sendo 10% destes considerados indivíduos obesos (AHIMA, 2011; HARFORD *et al.*, 2011; TZANETAKOU *et al.*, 2012apud PEREIRA, 2014). Estima-se que em 2030, até 1,12 bilhões de pessoas sejam obesas, incluindo crianças e adolescentes (KELLY *et al.*, 2008 apud SOLTANI *et al.*, 2015).

Na obesidade, o tecido adiposo passa por diversas mudanças como o aumento do número de adipócitos (hiperplasia) e também o aumento do tamanho dos adipócitos (hipertrofia). Essas características podem comprometer a funcionalidade do tecido adiposo e dos adipócitos podendo culminar em eventos de apoptose e necrose. Com isso, ocorre o recrutamento de células inflamatórias como, por exemplo, os macrófagos tipo 1 (M1), que são produtores de citocinas próinflamatórias como o TNF- α , além de aumentar a expressão de óxido nítrico sintase induzível, espécies reativas de oxigênio e os linfócitos T CD8+, que também estimulam a inflamação e prejudicam a função do tecido adiposo. A associação dessa classe de macrófagos ao tecido adiposo está diretamente relacionada à inflamação, destruição do tecido adiposo e resistência à insulina na SM (NAKAMURA; FUSTER; WALSH, 2014). (Figura 3).

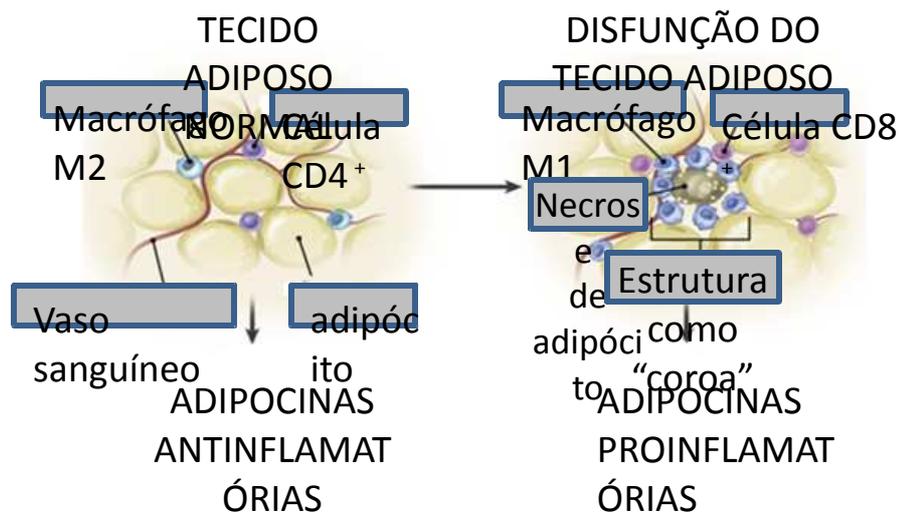


Figura 3 – Tecido adiposo na obesidade.

Com o desenvolvimento da obesidade, o tecido adiposo apresenta diversas alterações nos adipócitos, afetando sua funcionalidade além de recrutar células como os macrófagos M1, produtores de citocinas inflamatórias, e os linfócitos T CD8+, que também conduzem a um estado inflamatório, podendo levar a apoptose e necrose dos adipócitos.

Fonte: Adaptado de (NAKAMURA; FUSTER; WALSH, 2014).

O tecido adiposo não é mais visto apenas com a função de armazenar energia através de gordura. Mais que isto, é considerado um órgão endócrino que sintetiza hormônios como resultados de variações metabólicas. Algumas proteínas secretadas na corrente sanguínea pelo tecido adiposo são conhecidas por adipocinas. Estas podem ter ação antiinflamatória ou proinflamatória, sendo maior a expressão de adipocinas do tipo proinflamatórias no desenvolvimento da obesidade. Alguns tipos de adipocinas, ácidos graxos livres e processos inflamatórios são capazes de modular a sensibilidade à insulina combinada à obesidade. Para tentar compensar essa resistência à insulina, as células β pancreáticas aumentam a secreção de insulina, porém em longo prazo, isso leva a uma disfunção das células β , e conseqüentemente a uma diminuição na secreção de insulina, levando ao desenvolvimento do DM (ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; KUMAR, V., 2010).

O tecido adiposo pode ser classificado em relação a sua localização, em tecido adiposo visceral (TAV) e tecido adiposo subcutâneo (TAS). O TAV está localizado no interior da cavidade abdominal representando aproximadamente de 10 a 20 % da gordura corporal nos homens e 5 a 10 % nas mulheres, enquanto o TAS representa em torno de 80 % da gordura corporal de indivíduos saudáveis. Embora o TAS se apresente em maior concentração no corpo humano, a atividade metabólica do TAV e a expressão de adipocinas é maior, sendo seu

acúmulo proporcional ao grau de obesidade em comparação ao TAS (HAMMES, 2008 e PEREIRA, 2014).

O tecido adiposo apresenta a maior produção de angiotensinogênio extra-hepático na obesidade e os maiores níveis de mRNA de angiotensinogênio se encontram no TAV em comparação ao TAS. O angiotensinogênio produzido no tecido adiposo contribui para maiores concentrações de ANG II local, promovendo efeitos no tecido adiposo, mas também contribui para o aumento da concentração de ANG II na circulação, gerando efeitos em outros tecidos e órgãos como pâncreas, fígado, músculo esquelético (FRIGOLET *et al.*, 2013).

O aumento da ingestão de alimentos calóricos parece modular a expressão dos componentes do SRA. Uma dieta rica em açúcar aumenta os níveis de angiotensinogênio, ECA e AT1 no pâncreas (SANTOS; ANDRADE, 2014) e uma dieta rica em gordura diminui os níveis de ECA2 no tecido adiposo e fígado (SANTOS *et al.*, 2012; FELTENBERGER *et al.*, 2013 apud SANTOS; ANDRADE, 2014).

Fatores culturais, genéticos e ambientais estão envolvidos na etiologia da obesidade. E em especial a obesidade visceral, que está fortemente relacionada com complicações como hipertensão, DCV, diabetes, disfunção renal, hiperlipidemia, câncer de cólon e osteoartrite. Essas complicações podem levar a um quadro de invalidez precoce e morte (SOLTANI *et al.*, 2015).

São necessárias ações pelo governo, indústria, assim como pelos indivíduos para retardar e/ou interromper o avanço da obesidade. Dessa forma, haveria melhorias na qualidade de vida e milhões de vidas seriam salvas. (SOLTANI *et al.*, 2015).

5.2- DIABETES MELLITUS

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014, “o DM não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos, que apresentam em comum a hiperglicemia, no qual resulta em defeitos na ação da insulina, na secreção da insulina ou em ambas” (BRASIL, 2014).

A prevalência do Diabetes *mellitus* (DM) em 2013 foi de 382 milhões de pessoas em todo o mundo e acredita-se que este número cresça aproximadamente 55% até o ano de 2030, estimando 592 milhões portadores no mundo (IDF, 2013).

Este aumento é principalmente devido à maior incidência da obesidade e sedentarismo. No começo do século XXI o DM tornou-se a quinta principal causa de morte,

em que estimativas mostram contribuição de aproximadamente 5,2% de todos os óbitos no mundo (BRASIL, 2014).

O DM pode ser classificado principalmente em: diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). O DM1 representa 5% a 10% dos casos e é caracterizado pela destruição das células beta-pancreáticas ocasionando a deficiência na produção de insulina, por meio da autoimunidade ou de forma idiopática. O DM2 representa 90% a 95% dos casos e é definida por defeitos na ação e secreção da insulina, ocorrendo principalmente em indivíduos em sobrepeso ou obesidade. Na classificação de outros tipos de DM, incluem-se defeitos genéticos na função das células beta ou na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino (ex.: pancreatite, neoplasia, etc), entre outras. O DM gestacional é semelhante ao DM2 tanto em relação à resistência à insulina como a diminuição da função das células beta, porém com início ou diagnóstico durante a gestação (BRASIL, 2014).

Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do DM é a obesidade, de forma considerável a obesidade visceral, através do aumento de ácidos graxos livres circulantes, diminuição dos níveis de adiponectina e aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo, como TNF- α e IL-6, que podem aumentar a resistência à insulina. A capacidade do fígado e músculo de metabolizar a glicose também pode ser diminuída com o aumento da concentração de gordura nesses tecidos. Isso também pode ocorrer com o pâncreas, induzindo a disfunção das células beta (BRASIL, 2014).

A insulina é um hormônio que promove a diminuição da taxa de glicose no sangue, por estimular a translocação do transportador de glicose GLUT-4 para a membrana e dessa forma favorece a captação de glicose para o interior da célula. A glicose intracelular então será armazenada na forma de glicogênio e será utilizada como energia para a manutenção dos processos celulares. A sinalização da insulina ocorre quando esta se liga ao receptor de insulina na região extracelular da subunidade α , ocasionando a ativação da tirosina quinase da subunidade β e ativando, através de fosforilação, diversas proteínas substratos intracelulares do receptor de insulina, ativando cascatas de sinalização como PI3K e MAPK que modulam as ações da insulina. A sinalização da insulina favorece o movimento e fixação das vesículas contendo a proteína transportadora de glicose GLUT-4 na membrana plasmática proporcionando a captação da glicose (ABBAS; FAUSTO; KUMAR, 2010).

A insulina além de aumentar a captação de glicose, inibe a gliconeogênese hepática, lipólise do tecido adiposo e síntese de lipoproteínas de muito baixa densidade. Adicionalmente, diminui o apetite, por sua sinalização no cérebro, através de sinais neurais no hipotálamo, prevenindo a produção de glicose pelo fígado (SANTOS; ANDRADE, 2014).

A resistência à insulina é caracterizada por uma diminuição na resposta das células à sinalização da insulina. Com o desenvolvimento da obesidade observa-se um aumento na síntese de insulina, e conseqüentemente aumento de seus níveis plasmáticos. Esse aumento da síntese de insulina pelo pâncreas ocorre de forma compensatória ao alto nível plasmático de glicose observado em pacientes obesos, conduzindo ao desenvolvimento de resistência à insulina (SOLTANI *et al.*, 2015) e esta pode gerar efeitos em diferentes órgãos como o fígado, músculo e tecido adiposo (tabela 1) (FULOP; TESSIER; CARPENTIER, 2006 apud HAMMES, 2008).

LOCAL	AÇÃO
Músculo	Piora no transporte transmembrana de glicose.
Fígado	Aumento da gliconeogênese e piora na absorção de glicose.
Tecido Adiposo	Redução da absorção de glicose mediada por insulina.

Tabela 1 - Efeitos da resistência à insulina nos diferentes órgãos.

Fonte: Adaptado de (FULOP; TESSIER; CARPENTIER, 2006).

Níveis elevados de ácidos graxos livres também podem prejudicar a sinalização de insulina intensificando a resistência à insulina, além de ativar liberação de citocinas próinflamatórias como TNF- α e IL-6, que contribuem para disfunção endotelial, hipertrofia vascular, rigidez arterial e elevação da pressão sanguínea (SOLTANI *et al.*, 2015).

A liberação de ácidos graxos livres pelo tecido adiposo pode ser estimulada pela resistência à insulina, e pode levar ao aumento de produção de lipoproteínas de muita baixa densidade (LDL) e diminuição de lipoproteínas de alta densidade pelo fígado (HDL). A resistência à insulina também pode afetar a vasodilatação induzida por óxido nítrico e conduzir a um estado de hipertensão (SANTOS; ANDRADE, 2014).

6 - O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA EM DISLIPIDEMIAS NA SÍNDROME METABÓLICA

Na SM pode ser observado um aumento na concentração sanguínea de triglicerídeos (≥ 150 mg/dL) e diminuição na concentração sanguínea de HDL (em homens: < 40 mg/dL e em mulheres < 50 mg/dL). Neste contexto, a interação do SRA e dislipidemias na SM incluem aumento na expressão de ANG II circulante e também de receptores AT1 principalmente em células com funções sobre o desenvolvimento de aterosclerose. Níveis elevados de LDL - colesterol podem aumentar a expressão do gene do receptor AT1 em células do músculo liso vascular, e mesmo depois de ser oxidada, LDL –colesterol, também estimula a expressão de AT1 em células endoteliais da artéria coronária. A ANG II possui efeito proaterogênico por aumentar a oxidação de LDL – colesterol, através da ativação de NADPH – oxidase e induzir a modificações no colesterol regulando positivamente a expressão de aciltransferase-1 (Acil-CoA) convertendo o colesterol livre em ésteres para armazenamento em gotículas lipídicas, promovendo a formação de células espumosas, que podem aumentar as lesões ateroscleróticas. Alguns antagonistas do receptor de angiotensina

(telmisartana/eprosartana) têm demonstrado diminuição na concentração sistêmica de lipídeos através da ativação de receptores ativados por proliferador de peroxissoma - gama (PPAR- γ), resultando em melhora na sensibilidade à insulina quando, por exemplo, ocorre diminuição nos níveis de triglicerídeos (PUTNAM *et al.*, 2012).

Hipertensão e aterosclerose estão sendo cada vez mais relacionadas com a ativação exacerbada do SRA. Isso se deve, ao aumento na expressão dos componentes do SRA através de acúmulo lipídico nas dislipidemias. Dessa forma, ANG II, via AT1, estimula um aumento na atividade de NADH – oxidase e NADPH – oxidase, promovendo estresse oxidativo, que é um importante fator para hipercolesterolemia na aterosclerose (SINGH; MEHTA, 2003).

Antagonistas do receptor de angiotensina e IECA como losartana e fosinopril através da inibição da ativação do SRA, inibem ações da ANG II como oxidação de LDL-c e vasoconstrição, demonstrando dessa forma, efeitos sobre doenças cardiovasculares como a hipertensão e aterosclerose (SINGH; MEHTA, 2003).

7 - O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA, ADIPOGÊNESE E METABOLISMO LIPÍDICO NOS ADIPÓCITOS

Na adipogênese, processo no qual os pré-adipócitos se diferenciam em adipócitos maduros, a expressão de angiotensinogênio, renina, catepsina D, ECA, ANG II, e receptores AT1 está aumentada (JANKE *et al.*, 2002; MASSON *et al.*, 2011 apud FRIGOLET *et al.*, 2013). Assim a ANG II é capaz de estimular a diferenciação dos adipócitos através da liberação de ácido aracdônico a partir da membrana plasmática. A enzima cicloxigenase a partir do ácido aracdônico sintetiza a prostaciclina que se apresenta como fundamental efector da diferenciação dos pré-adipócitos (FRIGOLET *et al.*, 2013).

O SRA no tecido adiposo, também estimula o aumento da lipogênese e diminuição da lipólise. Assim, lipogênese, que consiste na produção de ácidos graxos e esterificação dentro dos triglicerídeos, é influenciada por ANG II, pois esta aumenta a síntese de ácidos graxos e promove o acúmulo dos triglicerídeos nos adipócitos (KALUPAHANA; MOUSTAID-MOUSSA, 2012). Além disso, a perfusão de ANG II em tecido adiposo subcutâneo (TAS) em indivíduos saudáveis tem mostrado inibição de lipólise (BOSCHMANN *et al.*, 2001 apud FRIGOLET *et al.*, 2013).

O aumento da lipogênese e a diminuição da lipólise por ANG II contribuem para o aumento dos adipócitos e este efeito conduz a infiltração de macrófagos, e conseqüentemente à inflamação do tecido adiposo, a qual prejudica a sinalização de insulina e a funcionalidade do tecido adiposo (FRIGOLET *et al.*, 2013).

A ativação exacerbada do SRA no tecido adiposo tem sido relacionada a anormalidades metabólicas, através de regulação positiva da inflamação e esta, causa intolerância à glicose e alterações no metabolismo lipídico contribuindo para o desenvolvimento da SM (FRIGOLET *et al.*, 2013).

8 - O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA COMO MODULADOR DA PRESSÃO ARTERIAL NA SÍNDROME METABÓLICA

Obesidade e pressão arterial elevada são componentes da SM e vem sendo relacionados à ativação exacerbada do SRA no tecido adiposo. A hipertrofia dos adipócitos induz ao estímulo da síntese de adipocinas, pelo tecido adiposo, e estas interferem na regulação dos componentes do SRA. Com a obesidade, o tecido adiposo apresenta elevados níveis de angiotensinogênio que contribuem para produção de ANG II e esta desenvolve efeitos que influenciam na pressão arterial como vasoconstrição, estimulação do sistema nervoso simpático e liberação de aldosterona que induz a absorção de água e sódio. Por estar associado a complicações na SM, a ativação exacerbada do SRA, além de contribuir para o aumento da pressão sanguínea, também apresenta influência sobre o aumento da resistência à insulina e dislipidemias (PUTNAM *et al.*, 2012).

Fatores como o excesso de sal na dieta e aumento na ingestão calórica podem estimular a elevação da pressão sanguínea, assim como na diminuição da sensibilidade à insulina e homeostase da glicose. Aproximadamente 50% dos indivíduos hipertensos são sensíveis ao sal e apresentam maior incidência de hipertrofia ventricular esquerda, disfunção

endotelial, hiperlipidemia e microalbuminúria em comparação aos indivíduos hipertensos resistentes ao sal (WEINBERGER *et al.*, 2001apud ZHOU *et al.*, 2012).

A hipertensão sensível ao sal prejudica a vasodilatação endotelial produzido por óxido nítrico, além de conduzir também a uma super regulação nas ações de ANG II no tecido vascular, produção de espécies reativas de oxigênio e possível lesão cardiovascular e renal (ZHOU *et al.*, 2012). Ratos hipertensos sensíveis ao sal, também apresentaram resistência à insulina, determinada por diminuição na sinalização da insulina via PI-3K/Akt (proteína cinase B) / óxido nítrico, aumento de resposta inflamatória tanto sistêmica como vascular (ZHOU; SCHULMAN; RAIJ, 2009; ZHOU; SCHULMAN; RAIJ, 2010apud ZHOU *et al.*, 2012).

9 - O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA COMO MODULADOR DA HOMEOSTASE DA GLICOSE NA SÍNDROME METABÓLICA

Em pacientes diagnosticados com SM, normalmente a resistência à insulina é manifestada e pode agravar outros sintomas vinculados a SM. Supõe-se que isso ocorra através do aumento dos níveis de ANG II e outros componentes do SRA pela hiperglicemia (PUTNAM *et al.*, 2012).

A obesidade está relacionada à ativação exacerbada do SRA no tecido adiposo, conduzindo a um processo inflamatório crônico que estimula o desenvolvimento de resistência à insulina. Obesidade e DM2, quando se apresentam em conjunto podem conduzir a aterosclerose, e um dos mecanismos propostos é a hiperinsulinemia compensatória, que resulta em aumento da expressão de PAI-1, molécula de adesão vascular -1 (VCAM-1) e selectina E, via proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK), promovendo aterosclerose (ZHOU; SCHULMAN; ZENG, 2012). Além disso, a hiperinsulinemia parece promover o desenvolvimento de doenças cardiovasculares por aumentar a expressão do receptor AT1 e de

angiotensinogênio em cultura de células do músculo liso vascular (TUCK *et al.*, 2004; KAMIDE *et al.*, 2004 apud ZHOU; SCHULMAN; ZENG, 2012).

Efeitos da ANG II como estímulo da fosforilação de serina no receptor de insulina (que impede a fosforilação de tirosina), e vasoconstrição (que diminui a detecção de glicose pelas células beta pancreáticas) são inibidos por fármacos que diminuem a ação ou formação de ANG II e isto sugere a relação entre ANG II e desenvolvimento do DM2. Dessa forma, a maior produção de ANG II na ativação exacerbada do SRA e conseqüentemente os efeitos desenvolvidos por ela contribui para complicações macrovasculares do DM2 (PUTNAM *et al.*, 2012). De fato, a maioria das complicações no DM2 como isquemia, infarto do miocárdio, nefropatia, retinopatia, disfunção erétil, tem sido associada a uma ativação exacerbada do SRA e elevação nos níveis de ANG II (WILKINSON-BERKA; AGROTIS; DELIYANTI, 2012; KASSELMAN; RUTKOVE, 2010; JIN, 2009 apud SKOV *et al.*, 2014).

A insulina, ao se ligar ao seu receptor, via PI3K, promove produção de óxido nítrico no endotélio e aumento da captação de glicose em tecidos sensíveis à insulina. A ANG II atua desfavorecendo a sinalização da insulina por bloquear a via PI3Ke dessa forma prejudica a produção de óxido nítrico e translocação de GLUT-4, conduzindo a um estado de resistência à insulina (ZHOU; SCHULMAN; ZENG, 2012).

Na resistência à insulina, a fosforilação de serina no receptor de insulina prejudica a autofosforilação de resíduos de tirosina pelo receptor de insulina após sua ligação à insulina. Supõe-se que isto contribua para diminuir a sinalização da insulina relacionada à SM (DOMINICI *et al.*, 2014). Sugere-se que a ANG II induza a fosforilação de serina no receptor de insulina como mostrado em estudo com ratos obesos em tratamento crônico com antagonistas do receptor de angiotensina (Ibesartana), que apresentaram diminuição da fosforilação de serina no receptor de insulina (MUÑOZ *et al.*, 2006 apud DOMINICI *et al.*, 2014). Enzimas como Jun N-terminal cinase (JNK) e MAPK também parecem estar envolvidas na fosforilação da serina no receptor de insulina (DOMINICI *et al.*, 2014).

Neste contexto a ANG II estimula a fosforilação da serina, e esta impede a fosforilação da tirosina e demais proteínas do IRS, diminuindo a ação da insulina. Além deste mecanismo, a ANG II, através do receptor AT1 via JAK/STAT (Janus kinase/ Signal Transducer and Activator of Transcription), induz a supressão de sinalização de citocina 3(SOCS-3). SOCS-3 é uma proteína capaz de interagir com o receptor de insulina e reduzir sua habilidade de induzir IRS a fosforilação de isoformas de tirosina. Dessa forma, a ANG II diminui a

translocação de GLUT-4 na membrana plasmática por desfavorecer a sinalização da insulina através da fosforilação da proteína serina ou por ativação de SOCS-3 (FRIGOLET *et al.*, 2013) (Figura 4). Além dessas ações a ANG II também diminui a proliferação e estimula a apoptose de células beta, reduzindo em longo prazo as funções das ilhotas (SKOV *et al.*, 2014).

A ANG II pode também reduzir a sinalização da insulina e conseqüentemente sua ação, assim como a captação de glicose pelo músculo esquelético e fígado, através da redução do fluxo sanguíneo periférico por sua ação vasoconstritora. Entre os mecanismos sugestivos para a contribuição de ANG II na resistência à insulina na SM pode-se citar a diminuição da fosforilação de tirosina no receptor de insulina e de proteínas do IRS-1 no músculo esquelético; ativação de NADPH oxidase (oxidando o LDL - colesterol), assim como espécies reativas de oxigênio no músculo esquelético, que inibem a PI3K e o recrutamento de GLUT-4 (PUTNAM *et al.*, 2012).

A resistência à insulina está relacionada à ativação exacerbada do SRA, e isto vem sendo demonstrado mediante influência dos componentes do SRA na sinalização da insulina (FRIGOLET *et al.*, 2013). Assim, ratos alimentados com dieta altamente calórica e deficientes do receptor AT1, mantiveram a sensibilidade à insulina (KOUYAMA *et al.*, 2005 apud FRIGOLET *et al.*, 2013); a inibição de renina por alisquireno em ratos obesos, revelaram aumentos na tolerância à glicose e sensibilidade à insulina (MARCHIONNE *et al.*, 2012 apud FRIGOLET *et al.*, 2013). Além disso, o aumento nos níveis de bradicinina por inibição da ECA, também demonstraram maior captação de glicose. Supõe-se que isto seja mediado por óxido nítrico sintase, por inibição da via JNK, que dificulta a sinalização da insulina (WAEBER; BRUNNER, 1996; ISAMI *et al.*, 1996; BEARD *et al.*, 2006 apud FRIGOLET *et al.*, 2013).

Telmisartana que atua como um antagonista do receptor de angiotensina pode ativar o PPAR- γ , e através deste pode influenciar positivamente a sensibilização da insulina. Supõe-se que PPAR- γ aumente a secreção da adipocina antiinflamatória, adiponectina e a diferenciação dos pré-adipócitos. Isso aumenta a capacidade de estoque lipídico e previne a sobrecarga lipídica em tecidos não adiposos, como fígado, pâncreas e músculo esquelético, e dessa forma melhora a sinalização da insulina (FRIGOLET *et al.*, 2013) (Figura 4). A captação de glicose também se mostrou aumentada no tecido adiposo e músculo esquelético de ratos com DM2

após tratamento com candesartana, um antagonista do receptor de angiotensina (IWAI *et al.*, 2007 apud FRIGOLET *et al.*, 2013).

Essa classe de fármaco que é utilizada para tratamento de pressão arterial e DCV também é sugerida como possível tratamento de outros distúrbios metabólicos como a resistência à insulina (FRIGOLET *et al.*, 2013).

Como sabemos a DM2 está relacionada com o aumento na incidência de complicações cardiovasculares. O tratamento contínuo com antidiabéticos tradicionais não tem demonstrado benefícios em relação a estas complicações metabólicas, mesmo quando eles mantêm os níveis de glicemia normais (GERSTEIN *et al.*, 2008; DUCKWORTH *et al.*, 2009 apud ZHOU; SCHULMAN; ZENG, 2012). Supõe-se que isso ocorra devido a não interferência dos hipoglicemiantes na diminuição da inflamação, que está envolvida com doenças cardiovasculares e SM. Em adição pode-se destacar o uso de antagonistas do receptor de angiotensina e IECA para tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes que apresentam DM2, que por inibirem a formação de ANG II, minimizam os efeitos desta, em relação ao desenvolvimento de inflamação e espécies reativas de oxigênio (ZHOU; SCHULMAN; ZENG, 2012).

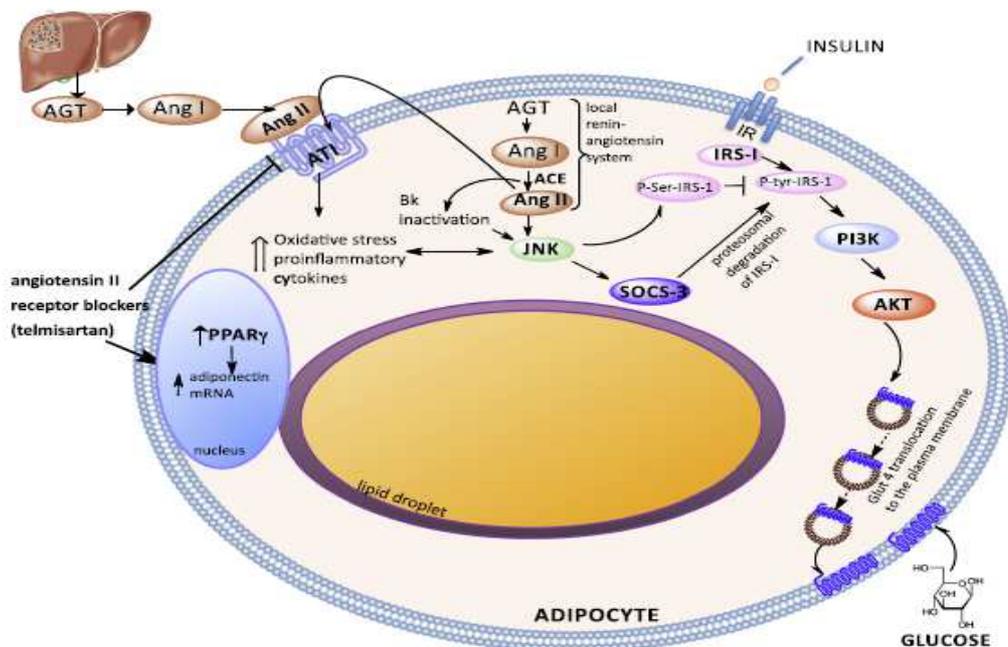


Figura 4: O SRA e a sinalização da insulina.

ANG II pode aumentar a fosforilação por serina e assim diminuir a fosforilação por tirosina. Além disso, ANG II via JAK/STAT induz o supressor de sinalização de citocina 3 (SOCS-3), diminuindo a fosforilação por tirosina.

Dessa forma, ANG II, diminui a sinalização da insulina e consequentemente a translocação de GLUT-4 na membrana plasmática.

Fonte: (FRIGOLET *et al.*, 2013).

As ações vasoconstritoras de ANG II parecem atuar sobre a microcirculação pancreática regulando a perfusão de sangue e detecção de glicose influenciando na liberação de insulina. Além disso, ANG II pode induzir espécies reativas de oxigênio em ilhotas pancreáticas pelo estímulo a NADPH oxidase e também estimular a expressão de MPC-1, sugerindo que ANG II promove inflamação das ilhotas. Em contraste ANG 1-7 apresenta ações protetoras através do receptor *Mas* regulando a síntese e secreção de insulina pelo pâncreas, além de reduzir a apoptose celular e melhorar a tolerância a glicose (PUTNAM *et al.*, 2012).

Dessa forma, níveis elevados de ANG 1-7 no plasma, promovem a sensibilidade à insulina e aumentam a captação de glicose através de ações mediadas pelo receptor *Mas* (FRIGOLET *et al.*, 2013). Em estudo realizado por Oliveira Andrade *et al.*(2014), a administração oral de ANG 1-7, diminuiu os níveis plasmáticos de glicose, aumentou a sensibilidade à insulina e tolerância à glicose e em relação a parâmetros metabólicos, reduziu os níveis de colesterol total, triglicérides e aumentou a lipólise. Esse trabalho sugere que tais efeitos estejam relacionados à modulação cruzada de sirtuínas (SIRT) e do SRA no caso deste último fazendo referência às enzimas conversoras de angiotensina (ECA1 e ECA2). As SIRT desenvolvem suas funções na regulação da lipólise e estimulação de ácidos graxos no jejum e também na sinalização e síntese de insulina em tecidos alvo, assim como no aumento da longevidade. A ativação dessas enzimas, principalmente SIRT1, aumenta a expressão de ECA2 e diminui a expressão de ECA, além de regular a expressão de adipocinas como a adiponectina e TNF- α . Supõe-se que ECA2/ANG 1-7/*Mas*, produza efeitos contrários aos efeitos desenvolvidos por ECA/ANG II/AT1, quando o SRA apresenta-se em ativação exacerbada (OLIVEIRA ANDRADE *et al.*, 2014).

10 - OBESIDADE E O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA RENAL

A ativação exacerbada do SRA pode ser explicada por mecanismos como estímulo simpático, síntese de adipocinas pelo TAV e alterações hemodinâmicas interferindo no fluxo sanguíneo renal. A ANG II presente nos rins, é obtida da circulação e também é produzida localmente pelo angiotensinogênio gerado pelas células do túbulo proximal. Enquanto que a renina é secretada pelo aparelho justaglomerular e a ECA apresenta-se no túbulo proximal distal e ductos coletores contribuindo para a formação de ANG II no rim. Através da ação de ANG II por receptores AT1, além da vasoconstrição, a ANG II também induz a secreção de aldosterona na zona glomerulosa e glândulas adrenais. O aumento nos níveis de aldosterona também é elevado em indivíduos obesos e está associado ao aumento da pressão sanguínea, circunferência da cintura e diminuição dos níveis de HDL-colesterol (THETHI; KAMIYAMA; KOBORI, 2012).

11- ADIPOCINAS

As adipocinas são substâncias secretadas pelo tecido adiposo como fatores bioativos e atuam em vários processos fisiológicos em diversos órgãos como cérebro, fígado, pâncreas, coração, músculos e vasos (BLÜHER, 2014) (Figura 5).

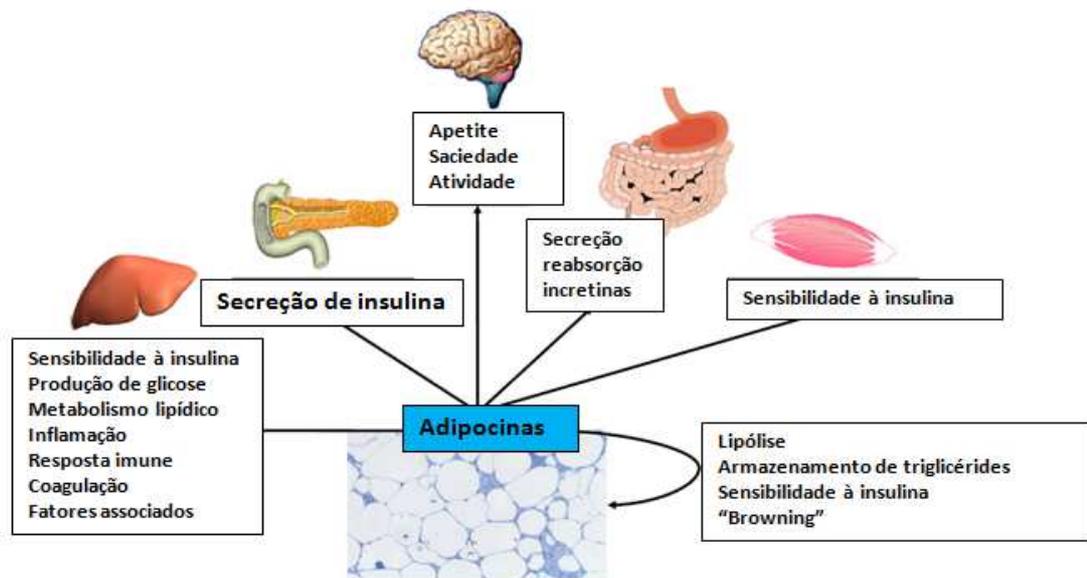


Figura 5 – Atuação de adipocinas em diversos órgãos.

Diferentes adipocinas são produzidas pelo tecido adiposo e desempenham os mais variados efeitos. No cérebro podem interferir no apetite, saciedade e atividade simpática; no pâncreas e músculos podem atuar na secreção de insulina e sensibilização à insulina respectivamente; no fígado podem influenciar na produção de glicose, metabolismo lipídico e inflamação; no intestino e estômago estão relacionadas a secreção de incretinas além de no tecido adiposo influenciar na lipólise, sensibilidade à insulina e efeito “browning”.

Fonte: Adaptado de (BLÜHER, 2014).

As adipocinas estão ligadas à regulação do apetite e saciedade e também em importantes mecanismos relacionados à pressão arterial, secreção e sensibilidade à insulina, distribuição de gordura, controle do gasto de energia, função endotelial, adipogênese, regulação do metabolismo, inflamação e remodelação do tecido (BLÜHER, 2014) e (VAN STIJN *et al.*, 2014). Estas funções estão intimamente relacionadas a distúrbios encontrados nas doenças metabólicas e obesidade, sendo fortes candidatas a futuros tratamentos farmacológicos para essas doenças (BLÜHER, 2014).

Blüher (2014) cita exemplos de adipocinas: moléculas que desenvolvem ações na resposta imune [proteína estimulante de acilação (Asp)], adipina, adipocina soro amilóide A (SAA3), IL-17D, fator estimulador de colônias (CSFs) na inflamação [IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, proteína C reativa (CRP), MCP-1, osteopontina, progranulina, chemerina], na sensibilidade à insulina (leptina, adiponectina, chemerina), no metabolismo da glicose [leptina, adiponectina, dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), resistina, vaspina], no crescimento [fator de crescimento similar a insulina-1 (IGF-1), TGF- β , fibronectina], na hipertensão (angiotensinogênio), no crescimento e função vascular (VEGF), na regulação do apetite e

saciedade (leptina, vaspina), adipogênese e morfogênese óssea proteína morfogenética óssea-7(BMP-7), no metabolismo dos lípidos [CD36 – do inglês: cluster determinant (determinante de agrupamento)], entre outros. Infelizmente os mecanismos pelos quais a maioria das adipocinas desempenha suas ações não estão elucidados ainda (BLÜHER, 2014).

Adipocinas hipoglicemiantes como leptina e adiponectina favorecem a sensibilidade à insulina por enfatizar a atividade da proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK- enzima responsável por oxidar os ácidos graxos no fígado e no músculo esquelético) (ABBAS; FAUSTO; KUMAR, 2010). A ativação do PPAR- γ , receptor nuclear expresso no tecido adiposo, estimula a secreção das adipocinas hipoglicemiantes, como a adiponectina (ABBAS; FAUSTO; KUMAR, 2010). Enquanto que citocinas como IL-6 e TNF- α são citocinas próinflamatórias e suas sínteses estão aumentadas com o desenvolvimento da obesidade e podem estar relacionadas à lesão renal. A IL-6 secretada por macrófagos e adipócitos pode influenciar na sinalização do TGF- β 1 e no tráfego do receptor de TGF- β 1, podendo levar a fibrose renal. Sugere-se que TNF- α seja capaz de comprometer a função dos podócitos, células do epitélio renal, interferindo na filtração glomerular na obesidade. Porém, os mecanismos ainda não são conhecidos e são necessários mais estudos que correlacionam obesidade, citocinas e disfunção renal (SOLTANI *et al.*, 2015).

11.1 ADIPONECTINA

A adiponectina também é conhecida por Acrp30, AdipoQ, apM1 ou GBP28. O gene dessa adipocina situa-se no cromossomo 3q27 (CASELLI *et al.*, 2014), um locus associado à susceptibilidade para diabetes e síndrome metabólica (FISMAN; TENENBAUM, 2014). É constituída por 247 aminoácidos e dividida em três extensões: variável (N-terminal), conservada, semelhante ao colágeno (assim chamado devido à homologia com colágeno VII, X e ao fator de complemento C1q) e uma área globular (C-terminal). Apresenta-se na circulação em complexos: trímeros (LMW), hexâmeros (MMW - duas subunidades de trímeros ligados por ligações dissulfeto através de resíduos de cisteína) e oligoméricos (HMW – mais ativos – formados por hidroxilações e glicosilações de resíduos de lisina). Sua síntese e secreção é regulada por ERp44 (proteínaER de 44kDa), Ero1-La (ER oxiredutase 1-La), DsbA-L (oxiredutase semelhante à proteína ligada a pontes de dissulfeto A), proteínas que se encontram dentro do retículo endoplasmático e determinam a composição do oligômero,

sendo essenciais para modulação das suas funções biológicas. PPAR- γ , C/EBP α (ou CCAAT/proteína potenciadora de ligação α), FoxO1 (do inglês: Forkhea/ Box protein O1), CREBP (proteína de ligação do elemento de resposta) atuam como fatores de transcrição, na regulação dos níveis de mRNA de adiponectina (CASELLI *et al.*, 2014). FoxO1 está expressa principalmente em tecidos insulino responsivos, como fígado, tecido adiposo e pâncreas e parece estar relacionado à expressão de adiponectina, por formar um complexo com C/EBP α promovendo a ativação da transcrição de adiponectina (HAMMES, 2008). (Figura 6).

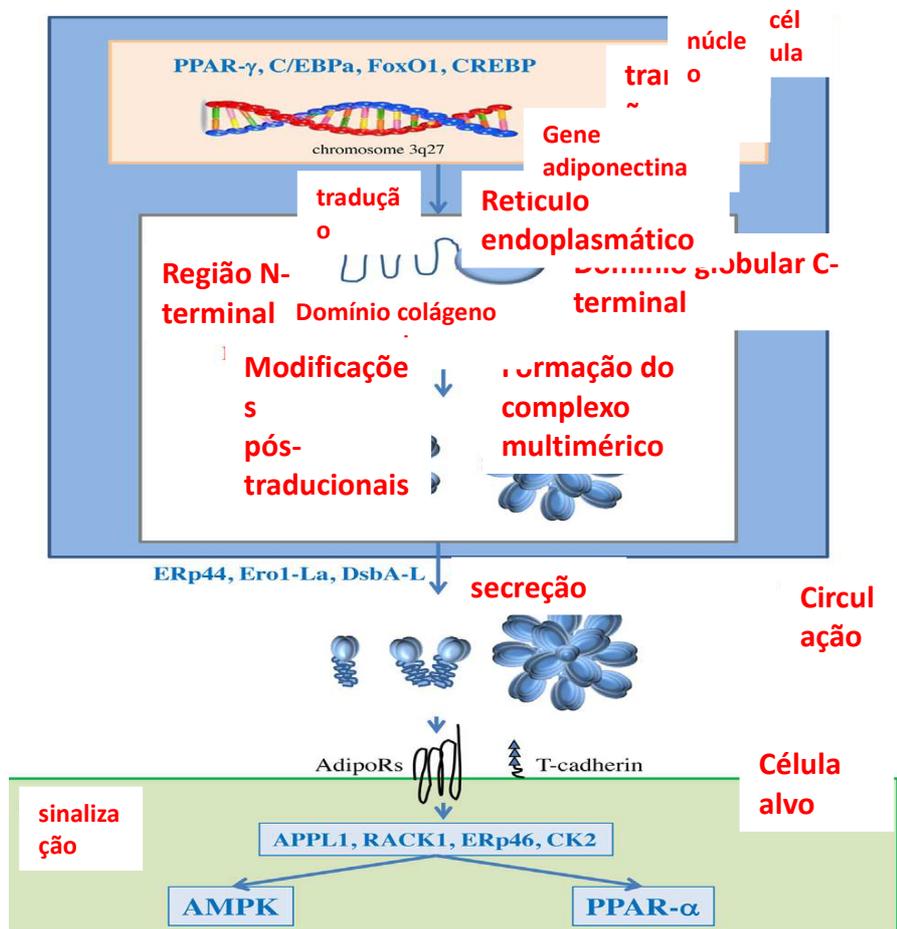


Figura 6 – Síntese, secreção e sinalização da adiponectina.

A adiponectina se apresenta em três extensões: variável, conservada e área globular. Seu gene situa-se no cromossomo 3q27, enquanto a síntese e secreção são reguladas por ERp44, Ero1-La e DsbA-L. Fatores de transcrição como PPAR- γ , C/EBP- α , Fox-01 e CREBP regulam o mRNA de adiponectina. A adiponectina apresenta-se na circulação em complexos: trímeros, hexâmeros ou oligoméricos e ao se ligar aos receptores AdipoRs, ativam AMPK ou receptor ativado por proliferador de peroxissoma - alfa (PPAR- α), favorecendo a captação de glicose e melhorando a sensibilização da insulina respectivamente.

Fonte: Adaptado de (CASELLI *et al.*, 2014).

A adiponectina com concentração plasmática entre 3-30 $\mu\text{g/mL}$ (NAKAMURA; FUSTER; WALSH, 2014), é uma das moléculas secretadas em maior quantidade pelos adipócitos atuando principalmente nos receptores AdipoR1 e AdipoR2 (Figura 7) e produzindo várias ações metabólicas como aumento da oxidação de ácidos graxos e captação de glicose, além de reduzirem substâncias que participam da gliconeogênese. Estas ações estão associadas ao metabolismo da glicose, sugerindo a adiponectina, como um suposto alvo para tratamento de DM2 (FISMAN; TENENBAUM, 2014).

AdipoR1 possui alta afinidade pelo domínio globular da adiponectina e se expressa principalmente através do músculo esquelético, enquanto que AdipoR2 tem afinidade intermediária por outras formas de adiponectina e se apresenta em maior número no fígado. Ambos podem atuar também em células β pancreáticas aumentando à exposição à ácidos graxos livres, sugerindo um envolvimento na secreção de insulina (LIM; QUON; KOH, 2014). No tecido muscular, a adiponectina, através de AdipoR1 medeia a ativação da AMPK, enquanto que no fígado, através do receptor AdipoR2, medeia principalmente a ativação de PPAR- γ . Tanto AdipoR1 como AdipoR2 podem ser ativados por fragmento globular de adiponectina ou pela adiponectina em comprimento total e assim estimular o aumento de oxidação de ácidos graxos e captação de glicose. Além disso, a adiponectina pode também induzir à fosforilação da acetil-coenzima A carboxilase, à captação de glicose, à produção de óxido nítrico, à síntese de lactato pelos miócitos e a diminuição da produção de substâncias que participam da gliconeogênese. Efeitos referentes a essas ações supõem serem capazes de diminuir o nível de glicose na circulação sanguínea, através da utilização da glicose e oxidação de ácidos graxos por ativação da AMPK. A ação da adiponectina no fígado implica hidroxilação e glicosilação de resíduos dentro do domínio de colágeno da adiponectina. Dessa forma, na falta deste domínio, não será afetado o metabolismo da glicose ou a sensibilidade à insulina (FISMAN; TENENBAUM, 2014).

A adiponectina sérica é inversamente proporcional a massa de gordura corporal e ao nível de resistência à insulina, sendo seu nível diminuído em indivíduos com DM2 ou doença arterial coronariana, dessa forma, pode-se dizer que a baixa concentração de adiponectina na circulação é sugestivo de SM (FISMAN; TENENBAUM, 2014).

O grupo terminal carboxil (C-terminal) dos receptores transmembrana AdipoR1 e AdipoR2 se localizam do lado de fora da membrana, enquanto o grupo (N-terminal) se encontra do lado de dentro (FISMAN; TENENBAUM, 2014) (Figura 7). A ligação desses

receptores à adiponectina ativa a AMPK favorecendo à captação de glicose nos músculos, através de translocação intracelular de GLUT4. Além disso, desfavorece a glicogênese por bloqueio da enzima hepática fosfoenolpiruvato carboxilase, impedindo a formação de ácidos graxos e induzindo sua oxidação (FISMAN; TENENBAUM, 2014). Com a ativação PPAR- α pela adiponectina ocorre o aumento da queima de ácidos graxos e do consumo de energia diminuindo a concentração de triglicerídeos no fígado e músculo esquelético consequentemente melhorando a sensibilização da insulina (KADOWAKI *et al.*, 2006). Ao aumentar a expressão de substrato receptor de insulina 2 (IRS-2) hepático, via IL-6 derivada de macrófago, a adiponectina melhora a sensibilidade à insulina, mostrando-se efetiva em oposição ao desenvolvimento da resistência à insulina (FISMAN; TENENBAUM, 2014).

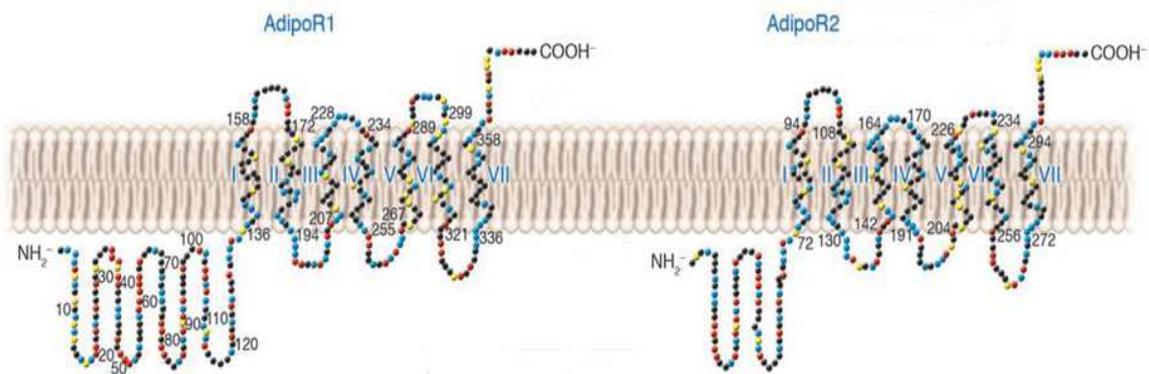


Figura 7 – Estrutura dos receptores de adiponectina.

AdipoR1 e Adipo R2 são receptores transmembrana que apresentam o grupo terminal carboxil (C-terminal) do lado de fora da membrana enquanto o grupo (N-terminal) se localiza do lado de dentro da membrana.

Fonte: Adaptado de (KADOWAKI *et al.*, 2006).

Mudanças no estilo de vida como perda de peso, prática de exercícios físicos, dietas mais saudáveis podem melhorar os níveis de adiponectina sugerindo prevenção ou atraso no desenvolvimento de DM2 e doenças cardiovasculares. Cirurgias bariátricas e agentes farmacológicos como agonistas PPAR- γ e α , algumas estatinas, antagonistas do receptor de angiotensina, IECA, bloqueadores de canais de cálcio, β bloqueadores assim como compostos naturais também podem interferir na concentração plasmática de adiponectina e produzir efeitos positivos contra desordens metabólicas e cardiovasculares (LIM; QUON; KOH, 2014).

Fatores genéticos como polimorfismo de um único nucleotídeo 276 (SNP 276), no gene da adiponectina podem diminuir os níveis plasmáticos de adiponectina aumentando a resistência à insulina e possível risco de desenvolvimento do DM2 (KADOWAKI *et al.*, 2006). Apesar de significativa relação entre a ação da adiponectina e a sensibilização da

insulina ligada à obesidade, são necessárias novas pesquisas sobre estratégias terapêuticas que sejam capazes de modular a função da adiponectina, assim como a ação e expressão de AdipoR1 e AdipoR2 para o tratamento de resistência à insulina, DM2 e SM (KADOWAKI *et al.*, 2006).

11.2 LEPTINA

A leptina foi descoberta em 1994 por Zhang *et al.*, 1994, sendo identificada como uma proteína codificada pelo gene da obesidade (*ob*) e produzida através do tecido adiposo (ZHANG, Y. *et al.*, 1994 apud VILELA, 2008). Seu nome significa magro e vem do grego *leptos*. Inicialmente foi vista como reguladora do consumo e gasto de energia para monitoramento do peso corporal (KHAN; JOSEPH, 2014) através da sinalização de receptores no cérebro indicando a saciedade (JÉQUIER, 2002). A leptina liga-se aos receptores de leptina encontrados em duas populações de neurônios situados no núcleo do hipotálamo. Uma dessas populações produz os neuropeptídeos NPY (neuropeptídeo Y) e AGRP (peptídeo relacionado ao agouti) enquanto a outra população produz o neuropeptídeo POMC (pró-opiomelanocortina) que estimula a produção α -MSH (hormônio estimulante de α -melanócitos). Ao cruzar a barreira hematoencefálica, a leptina inibe os neuropeptídeos NPY e AGRP que apresentam efeitos orexigênicos e estimula neuropeptídeo POMC que apresentam efeito anorexigênico, promovendo saciedade através do aumento do gasto de energia (KHAN; JOSEPH, 2014). A resposta anorexígena da leptina ocorre através da sua ligação a receptores de leptina b (LRb) e ativação das vias de sinalização JAK2/STAT3 (ARNOLDUSSEN; KILIAAN; GUSTAFSON, 2014).

A desregulação entre consumo e gasto de energia pode levar ao desenvolvimento da obesidade. Ao contrário do que se espera, humanos obesos apresentam alta concentração plasmática de leptina e mesmo assim os efeitos anorexígenos da leptina não aparecem. Isto supõe uma resistência a resposta da leptina endógena ao organismo humano obeso. O mesmo também acontece com a administração subcutânea de leptina exógena. Essa resistência pode ocorrer devido a limitações no transporte da leptina ao hipotálamo ou a mutações no receptor de leptina, impedindo sua sinalização e conseqüentemente seu efeito final (JÉQUIER, 2002), reforçando a hiperfagia e adiposidade (KHAN; JOSEPH, 2014).

De acordo com Mark (2013), o conceito de resistência a leptina seletiva, se refere à resistência da ação da leptina na obesidade, para algumas funções como os efeitos anorexígenos, favoráveis a regulação do apetite e controle de peso, porém o mesmo não

ocorre para outras funções. Ações como aumento da atividade nervosa simpática renal e elevação da pressão arterial são exemplos de efeitos da leptina preservados, mesmo em um estado de resistência da leptina na obesidade (MARK, 2013). Sendo assim, ratos transgênicos hiperleptinêmicos, obesos apresentaram aumento da pressão sanguínea que foi dependente da elevação dos níveis de leptina. Isso foi sugerido, pois após uma restrição calórica houve redução do peso corporal, redução da concentração de leptina no plasma e também da pressão sanguínea, porém quando a leptina se manteve em níveis elevados durante a restrição calórica, a pressão sanguínea permaneceu alta, apesar da perda de peso (MARK, 2013).

Com a administração cerebrovascular de antagonista de leptina após 3 semanas de dieta hipercalórica, a pressão sanguínea foi reduzida em 9 % e a atividade nervosa simpática renal em 17%, enquanto que antagonista de insulina apresentou resultado menos favorável a pressão sanguínea em relação ao antagonista de leptina. Para a atividade nervosa simpática renal não houve alterações para o antagonista de insulina. Os autores supõem que a leptina, através de ação central, pode estar associada à elevação da pressão sanguínea por induzir a atividade nervosa simpática renal (KUO; JONES; HALL, 2001 apud MARK, 2013) (Figura 8).

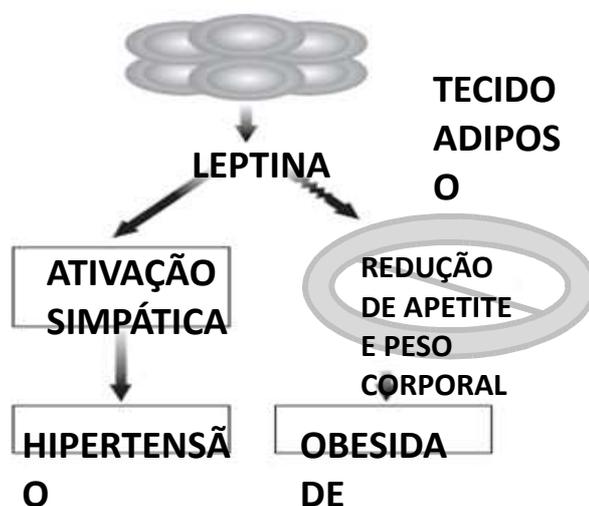


Figura 8 - Representação do conceito: Resistência à leptina seletiva.

A resistência à leptina bloqueia os efeitos anorexígenos, favoráveis a regulação do apetite e controle de peso, estimulando a obesidade, porém o mesmo não ocorre para ações como aumento da atividade nervosa simpática, que pode conduzir ao desenvolvimento de hipertensão.

Fonte: Adaptado de (MARK, 2013).

É considerável a possibilidade de saturação parcial de leptina no transporte através da barreira hematoencefálica e isso contribui para o desenvolvimento da resistência a leptina na obesidade, porém não parece explicar uma suposta seletividade na supressão das ações da leptina. Entre os mecanismos ligados à resistência à leptina seletiva, apresenta-se um diferencial nas vias de sinalização moleculares da leptina e uma variada rede de receptores para leptina no cérebro como alvos específicos da ação da leptina (MARK, 2013).

A secreção de leptina pelo tecido adiposo está relacionada ao grau de adiposidade em indivíduos magros e obesos. Assim como também ao desenvolvimento rápido de hipertensão e aumento na atividade do nervo simpático. Além disso, a resistência à leptina induzida pela obesidade reduz as atividades anorexígenas exercidas pela leptina, mas não reduz a atividade do nervo simpático, mostrando-se seletiva para determinadas regiões do hipotálamo. A ativação do nervo simpático através da hiperleptinemia pode induzir a um aumento nos níveis plasmáticos de norepinefrina podendo conduzir a elevação da pressão arterial (SOLTANI *et al.*, 2015).

11.3 TNF- α

O TNF- α é uma citocina proinflamatória sintetizada principalmente em monócitos e macrófagos. A resposta exercida por TNF- α é devido à sua ligação a dois possíveis receptores TNFR1 e TNFR2 que atuam por diferentes vias de sinalização. TNFR1 é encontrado em diversos tipos de células, exceto eritrócitos, desenvolvendo efeitos proinflamatórios e proapoptóticos, enquanto TNFR2 é dominante em células imunes e desenvolve ações protetivas através de vias como JAK/STAT3 (NAKAMURA; FUSTER; WALSH, 2014).

Estudos demonstraram a expressão de TNF- α no tecido adiposo de modelos obesos e diabéticos, e esses dados sugerem uma ligação entre inflamação e obesidade (KERN *et al.*, 1995 e ZICCARDI, 2002 apud NAKAMURA; FUSTER; WALSH, 2014). O mecanismo pelo qual TNF- α colabora para aumento da resistência à insulina baseia-se na inibição da ativação da fosforilação de receptores de insulina e do substrato 1 do receptor de insulina (IRS1) no tecido adiposo e músculo. A atuação de TNF- α em monócitos / macrófagos, células endoteliais e levemente em células musculares induz a expressão proinflamatória, procoagulante e de genes proliferativos e assim auxilia no desenvolvimento de aterosclerose em modelos animais e outras doenças vasculares (OHTA *et al.*, 2005; XIAO *et al.*, 2009; KLEINBONGARD; HEUSCH; SCHULZ, 2010 apud NAKAMURA; FUSTER; WALSH, 2014).

Alguns estudos sobre neutralização de TNF- α e antagonistas de TNF- α não demonstraram melhora na sensibilização à insulina. Sugere-se que seja devido à ação compensatória de outras citocinas pró-inflamatórias como IL-1 e IL-6, que também estão relacionadas com a sinalização da insulina (BERNSTEIN *et al.*, 2011; WASCHER *et al.*, 2011 apud JUNG; CHOI, 2014).

12 - SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA NA SÍNDROME METABÓLICA E A INFLUÊNCIA DAS ADIPOCINAS

Sabe-se que, a obesidade apresenta importante papel no desenvolvimento da SM. Assim também em outros distúrbios metabólicos característicos da SM como resistência à insulina e pressão sanguínea elevada, são observados altos níveis dos componentes do SRA,

demonstrando sua ativação descontrolada. Efeitos gerados principalmente a partir de ANG II atuando em receptores AT1, afetam diferentes órgãos, prejudicando suas funcionalidades específicas. No tecido adiposo, especialmente no TAVé observada uma menor síntese de adipocinas antiinflamatórias, como a adiponectina, durante o desenvolvimento da SM (KHAN; JOSEPH, 2014 e FRIGOLET *et al.*, 2013).

Segundo Van Stijn *et al.* (2014), os receptores AT1 na aorta foram aumentados e receptores AT2 eram suprimidos por ANG II, enquanto a expressão de adiponectina mostra o contrário. Sendo assim, os estudos realizados com animais por esses autores indicaram que adiponectina diminuiu a expressão de genes proinflamatórios (TNF- α , MCP-1, IL-6, IL-12, ICAM-1, osteopontina e CCR2) induzidos por ANG II na parede arterial, além de aumentar consideravelmente IL-10, que possui ação antiinflamatória. Através desses dados demonstrou-se que a adiponectina promove uma proteção à parede da artéria, por inibição da inflamação induzida por ANG II. Neste mesmo estudo também foi demonstrado que ANG II expressa substâncias que absorvem colesterol (SR-A1, SR-B1 e CD36) na aorta e que a expressão de adiponectina foi capaz de diminuir esses níveis, reduzindo, portanto, o depósito do colesterol na artéria (VAN STIJN *et al.*, 2014).

A inflamação vascular e distúrbios metabólicos estão envolvidos com aterosclerose. A produção desequilibrada de ANG II promove esses efeitos, enquanto a adiponectina diminui essa progressão, porém, sem afetar a hipertensão arterial (VAN STIJN *et al.*, 2014).

Com a ocorrência de desequilíbrios metabólicos, a ativação do SRA no tecido adiposo é aumentada, assim como a produção de adipocinas proinflamatórias e proaterogênicas pelos adipócitos, entretanto os níveis de adipocinas antiinflamatórias, como adiponectina, são reduzidos. Estes fatores prejudicam a funcionalidade dos adipócitos, resultando na infiltração de macrófagos no tecido adiposo conduzindo a um estado de inflamação. Além disso, esses fatores estão associados com várias anormalidades metabólicas como a resistência à insulina e hipertensão arterial (FRIGOLET *et al.*, 2013).

O controle da ativação do SRA é exercido através de antagonistas do receptor de angiotensina ou IECA, que além de inibirem a ação ou síntese de ANG II, também promovem a formação de ANG 1-7. A ANG 1-7 tem demonstrado ações protetivas, opostas às apresentadas por ANG II e também influencia positivamente na produção de adipocinas antiinflamatórias como adiponectina (SANTOS; ANDRADE, 2014). Além disso, ANG 1-7 atua inibindo as ações de ANG II via AT1 (DOMINICI *et al.*, 2014), e conforme demonstrado em estudo em ratos deficientes do receptor *Mas*, realizado por Mario *et al.* (2008), o aumento da massa gordurosa apresentado por este grupo está relacionado a elevação dos níveis de

leptina sérica. Menores níveis de adiponectina, secretados pelo tecido adiposo devido a maior concentração de massa gordurosa apresentados por ratos deficientes de receptor *Mas* também se relacionam com a diminuição na sensibilização da insulina. Estes fatores demonstram que a diminuição na concentração de adiponectina pode conduzir ao aumento na concentração de glicose e produção de insulina, que são características do DM2. Enquanto que o aumento da massa gordurosa através da leptina pode estar relacionado em parte, a elevação da pressão sanguínea (MARIO *et al.*, 2008). Assim, elevadas concentrações de leptina são encontradas em indivíduos obesos, porém ações benéficas da leptina à homeostasia do organismo, como redução do apetite e do peso corporal são inibidas por resistência à ação da leptina. No entanto, as ações da leptina em relação à ativação simpática não são bloqueadas pela resistência à leptina, dessa forma altos níveis de leptina podem conduzir a uma ativação simpática desequilibrada estimulando a elevação da pressão sanguínea (MARK, 2013).

Em estudo realizado por Mario *et al.*(2008), em ratos deficientes para o receptor *Mas*, foi demonstrado maior expressão de angiotensinogênio, assim como de TGF- β , que é um importante fator de crescimento envolvido na diferenciação de células. Esses fatores parecem conduzir a hiperplasia do tecido adiposo por ANG II, formada a partir do angiotensinogênio, e também pelo aumento da expressão de TGF- β . Além disso, o aumento da massa de gordura por maior expressão de angiotensinogênio, também parece estar relacionado à elevação da pressão sanguínea (MARIO *et al.*, 2008).

A partir desses dados podemos perceber que os efeitos da ANG 1-7 através do receptor *Mas*, são de grande importância na sensibilização de insulina, no controle da massa de gordura e na secreção de adipocinas benéficas ao metabolismo dos lipídios e da glicose (MARIO *et al.*, 2008).

Estudo realizado por van Stijn *et al.*, 2014 revelou que a adiponectina inibiu consideravelmente a expressão de genes pró-inflamatórios e aterogênicos levantando a hipótese de que o aumento da concentração de adiponectina seja uma futura estratégia terapêutica para inibir a inflamação vascular e aterosclerose associada à ativação do SRA na síndrome metabólica. Agonistas de receptores de adipocinas também são candidatos alvos para o tratamento da síndrome metabólica, pois estes atuam ativando vias de transdução de sinal por AMPK e PPAR- α em tecidos alvos. O mecanismo para a redução dos níveis de adipocinas anti-inflamatórias com a ativação exacerbada do SRA supõe-se que seja o aumento do estresse oxidativo (VAN STIJN *et al.*, 2014).

Os IECA, antagonistas do receptor de angiotensina e inibidores de renina propõem um importante papel do SRA nas doenças metabólicas (SKOV *et al.*, 2014), estes podem

melhorar a sensibilidade a insulina. Por inibirem os efeitos de ANG II via AT1, previnem a degradação de bradicinina por ECA além de aumentar os níveis de ANG I-7 e estimular sua atividade via receptor *Mas*. Além de serem utilizados para tratamento de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva e doença renal crônica, tem demonstrado efeitos positivos significativos no metabolismo da glicose e dos lipídios (Figura 9). Além disso, o aumento de óxido nítrico/bradicinina também pode melhorar a resistência à insulina e intolerância à glicose, pois estes auxiliam no aumento da captação de glicose (SANTOS; ANDRADE, 2014).

Trabalho de Santos E.L. *et al.*, 2008 demonstrou que a administração crônica de enalapril em ratos normotensos jovens em dieta padrão ou hiperlipídica diminuiu a gordura corporal e a ingestão de alimentos, além dos níveis de leptina e consumo de energia (SANTOS *et al.*, 2008 apud SANTOS; ANDRADE, 2014).

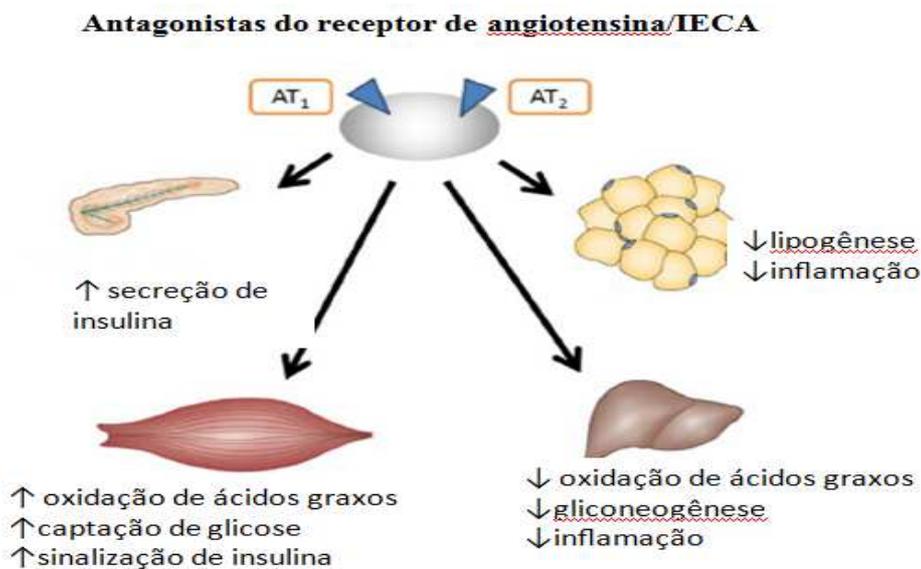


Figura 9 – Efeitos metabólicos de IECA e antagonistas do receptor de angiotensina.

Antagonistas do receptor de angiotensina e IECA por inibirem os efeitos de ANG II, via AT1 e AT2 proporcionam benefícios no metabolismo da glicose e dos lipídios. No tecido adiposo podem reduzir a lipogênese e inflamação; no fígado atuam diminuindo a oxidação de ácidos graxos, gliconeogênese e inflamação; no tecido muscular promovem aumento da oxidação de ácidos graxos, captação de glicose e melhor sinalização de insulina e no pâncreas aumentam a secreção de insulina.

Fonte: Adaptado de (SANTOS; ANDRADE, 2014).

13 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A função do SRA na regulação da homeostase metabólica tem sido alvo de muitas pesquisas recente sem decorrência do seu importante papel fisiológico. No entanto a ativação exacerbada do SRA sistêmico e conseqüentemente os efeitos gerados especialmente através de ANG II/AT1, está relacionado à fisiopatologia de várias doenças metabólicas.

Adicionalmente, tem sido apresentada a ativação de SRA teciduais, assim como a repercussão de seus efeitos não somente em tecidos específicos, mas também em órgãos vizinhos através de ações autócrinas e parácrinas. Além disso, novas vias como ANG 1-7, via receptor *Mas*, tem se destacado, principalmente, por seus efeitos benéficos em relação a melhorias na sinalização da insulina, diferentemente dos efeitos conhecidos de ANG II via AT1.

Modernos estilos de vida conduziram a um aumento na ingestão de alimentos calóricos e também a uma redução na prática de atividade física, o que tem gerado um aumento na incidência de obesidade na população mundial. A obesidade está relacionada à disfunção do tecido adiposo por fatores como hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos, aumento na ativação exacerbada do SRA sistêmico, assim como do SRA no tecido adiposo, desenvolvimento de processos inflamatórios por elevação na produção de adipocinas proinflamatórias, e dessa forma, ocasionando diversos distúrbios metabólicos que influenciam em outros fatores ligados a SM, como DM2 e hipertensão.

A produção de adipocinas pode ser influenciada por diversos distúrbios da SM, mas também pode interferir no metabolismo da glicose e dos lipídios. Dessa forma, a adiponectina, que é produzida é inversamente proporcional ao grau de adiposidade e atua principalmente favorecendo a sinalização da insulina interferindo positivamente na translocação do transportador de glicose GLUT-4, aumentando a captação de glicose para o interior das células que então será utilizada como energia em processos celulares.

Com o desenvolvimento da obesidade, observa-se um aumento nos níveis de leptina e também na resistência à ação da leptina, reduzindo sua atividade anorexígena, porém não interferindo, por exemplo, na atividade simpática, fator este que parece estar associado com a elevação da pressão sanguínea. Além disso, distúrbios metabólicos também induzem a um aumento na expressão de citocinas proinflamatórias como TNF- α que interferem negativamente na funcionalidade do tecido adiposo podendo conduzir até mesmo a apoptose celular, além de desfavorecer a sinalização da insulina e aumentar a disfunção endotelial, auxiliando no desenvolvimento da aterosclerose.

Regulação da atividade do SRA sistêmico e tecidual e nos níveis de adipocinas, seja por tratamento medicamentoso ou mudanças no estilo de vida, são importantes alvos na clínica para melhorias relacionadas aos distúrbios metabólicos na SM. Novas estratégias terapêuticas nesta área teriam repercussão em grande parte da população, aumentando qualidade de vida e diminuindo os riscos de mortalidade. O tratamento com IECA e antagonistas do receptor de angiotensina pode ser uma estratégia importante para doenças relacionadas à obesidade.

14 - REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; KUMAR, V. *Patologia - Bases Patológicas das Doenças*. Tradução de Fernandes, Patrícia Dias *et al.* 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 1480.

AHIMA, R. S. Digging deeper into obesity. *Journal of Clinical Investigation.*, v. 121, n. 6, p. 2076 - 2079, 2011.

ARNOLDUSSEN, I. A. C.; KILIAAN, A. J.; GUSTAFSON, D. R. Obesity and dementia: adipokines interact with the brain. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, v. 24, n. 12, p. 1982–99, dez. 2014.

BEARD, K. M. *et al.* Bradykinin augments insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes via endothelial nitric oxide synthase-mediated inhibition of Jun NH2-terminal kinase. *Diabetes*, v. 55, n. 10, p. 2678–87, out. 2006.

BERNSTEIN, L. E. *et al.* Effects of Etanercept in Patients With the Metabolic Syndrome. *Arch Intern Med*, v. 166, n. 8, p. 902–908, 2011.

BLÜHER, M. Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Molecular metabolism*, v. 3, n. 3, p. 230–40, jun. 2014.

BOSCHMANN, M. *et al.* Metabolic and hemodynamic response of adipose tissue to angiotensin II. *Obesity research*, v. 9, n. 8, p. 486–91, ago. 2001.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*. 12. ed. Porto Alegre: [s.n.], 2012. p. 2112.

CASELLI, C. *et al.* Back to the heart: the protective role of adiponectin. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*, v. 82, p. 9–20, abr. 2014.

CASTRO, C. H. DE. Avaliação dos efeitos da angiotensina-(1-7) e do seu receptor Mas no controle da função cardíaca utilizando animais geneticamente modificados. 2008. 114 f. Tese

(Doutorado em Fisiologia e Farmacologia) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

DOMINICI, F. P. *et al.* Modulation of the action of insulin by angiotensin-(1-7). *Clinical science (London, England : 1979)*, v. 126, n. 9, p. 613–30, maio 2014.

DUCKWORTH, W. *et al.* Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *The new england journal of medicine*, v. 360, n. 2, p. 129–139, 2009.

DZAU, V. J. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation*, v. **77**, 14-13. 1988.

DZAU, V. J. (1993). Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med* **153**, 937-942.

FELTENBERGER, J. D. *et al.* Oral formulation of angiotensin-(1-7) improves lipid metabolism and prevents high-fat diet-induced hepatic steatosis and inflammation in mice. *Hypertension*, v. 62, n. 2, p. 324–30, ago. 2013.

FISMAN, E. Z.; TENENBAUM, A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovascular diabetology*, v. 13, n. 1, p. 103, jan. 2014.

FONSECA-ALANIZ, M. H. *et al.* Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *Jornal de Pediatria*, v. 83, p. 192–203, 6 nov. 2007.

FRIGOLET, M. E.; TORRES, N.; TOVAR, A. R. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *The Journal of nutritional biochemistry*, v. 24, n. 12, p. 2003–15, dez. 2013.

FULOP, T.; TESSIER, D.; CARPENTIER, A. The metabolic syndrome. *Pathologie-biologie*, v. 54, n. 7, p. 375–86, set. 2006.

GERSTEIN, H. C. *et al.* Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *new england journal*, v. 358, n. 24, p. 2545–2559, 2008.

GOLAN, D. E. *et al.* *Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia*. 2. ed. Rio de Janeiro: [s.n.], 2009. p. 914.

HAMMES, T. O. *Análise e Quantificação da Expressão do mRNA de Adiponectina e FoxO1 em Tecido Adiposo de Indivíduos Obesos Grau III e de Não Obesos*. 2008. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação - Faculdade de Medicina - Curso de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2008.

HARFORD, K. A. *et al.* Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *The Proceedings of the Nutrition Society*, v. 70, n. 4, p. 408–17, nov. 2011.

International Diabetes Federation. *World diabetes day*. Disponível em <http://www.idf.org/worlddiabetesday>. Acesso em maio de 2015.

ISAMI, S. ; *et al.* Bradykinin enhances GLUT4 translocation through the increase of insulin receptor tyrosine kinase in primary adipocytes: evidence that bradykinin stimulates the insulin signalling pathway. *Diabetologia*, v. 39, p. 412–420, 1996.

IWAI, M. *et al.* TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. *American journal of hypertension*, v. 20, n. 5, p. 579–86, maio 2007.

JAMES R. SOWERS, M.; ADAM WHALEY-CONNELL, D.; MURRAY EPSTEIN, M. Narrative Review : The Emerging Clinical Implications of the Role of Aldosterone in the

Metabolic Syndrome and Resistant Hypertension. *Annals of Internal Medicine*, v. 150, p. 776–783, 2009.

JANKE, J. ; *et al.* Mature Adipocytes Inhibit In Vitro Differentiation of. *Diabetes*, v. 51, n. 6, p. 1699–1707, 2002 apud FRIGOLET, M. E.; TORRES, N.; TOVAR, A. R. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *The Journal of nutritional biochemistry*, v. 24, n. 12, p. 2003–15, dez. 2013.

JÉQUIER, E. Leptin Signaling, Adiposity, and Energy Balance. *Annals New York Academy Of Sciences*, v. 967, p. 379 – 388, 2002.

JIN, L.-M. Angiotensin II signaling and its implication in erectile dysfunction. *The journal of sexual medicine*, v. 6 Suppl 3, p. 302–10, mar. 2009.

JUAN, C.-C. *et al.* Angiotensin II enhances insulin sensitivity in vitro and in vivo. *Endocrinology*, v. 146, n. 5, p. 2246–54, maio 2005.

JUNG, U. J.; CHOI, M.-S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences*, v. 15, n. 4, p. 6184–223, jan. 2014.

KADOWAKI, T. *et al.* Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance , diabetes , and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 116, n. 7, p. 1784 – 92, 2006.

KALUPAHANA, N. S.; MOUSTAID-MOUSSA, N. The adipose tissue renin-angiotensin system and metabolic disorders: a review of molecular mechanisms. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, v. 47, n. 4, p. 379–390, ago. 2012.

KAMIDE, K. ; *et al.* Insulin-mediated regulation of the endothelial renin-angiotensin system and vascular cell growth. *Journal of hypertension*, v. 22, n. 1, p. 121 – 127, 2004.

KASSELMAN, L. J.; RUTKOVE, S. B. Application of angiotensin II to healthy rat sciatic nerve can produce neuropathy without associated vasculopathy. *Muscle & nerve*, v. 42, n. 6, p. 959–65, dez. 2010.

KAUR, J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology research and practice*, v. 2014, n. 1, p. 21, jan. 2014.

KELLY, T. *et al.* Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International journal of obesity (2005)*, v. 32, n. 9, p. 1431–7, set. 2008.

KERN, P. A. *et al.* The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *The American Society for Clinical Investigation*, v. 95, n. May, p. 2111–2119, 1995.

KHAN, M.; JOSEPH, F. Adipose tissue and adipokines: the association with and application of adipokines in obesity. *Scientifica*, v. 2014, p. 328592, jan. 2014.

KLEINBONGARD, P.; HEUSCH, G.; SCHULZ, R. TNF α in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. *Pharmacology & therapeutics*, v. 127, n. 3, p. 295–314, set. 2010.

KLOET, A. D.; KRAUSE, E. G.; WOODS, S. C. The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. *Physiology & behavior*, v. 100, n. 5, p. 525–34, 14 jul. 2010.

KOUYAMA, R. *et al.* Attenuation of diet-induced weight gain and adiposity through increased energy expenditure in mice lacking angiotensin II type 1a receptor. *Endocrinology*, v. 146, n. 8, p. 3481–9, ago. 2005.

KUO, J. J.; JONES, O. B.; HALL, J. E. Inhibition of NO Synthesis Enhances Chronic Cardiovascular and Renal Actions of Leptin. *Hypertension*, v. 37, n. 2, p. 670–676, 1 fev. 2001.

LASTRA-LASTRA, G. *et al.* Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update. *Clinical endocrinology*, v. 71, n. 1, p. 1–6, jul. 2009.

LIM, S.; QUON, M. J.; KOH, K. K. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy. *Atherosclerosis*, v. 233, n. 2, p. 721–728, abr. 2014.

LINDPAINNER, K. *et al.* Cardiac angiotensinogen and its local activation in the isolated perfused beating heart. *Circulation Research*, v. 67, n. 3, p. 564–573, 1 set. 1990.

MARCHIONNE, E. M. *et al.* Chronic renin inhibition with aliskiren improves glucose tolerance, insulin sensitivity, and skeletal muscle glucose transport activity in obese Zucker rats. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, v. 302, n. 1, p. R137–42, 1 jan. 2012.

MARIO, G. *et al.* Mas Deficiency in FVB / N Mice Produces Marked Changes in Lipid and Glycemic Metabolism. *Diabetes*, v. 57, n. February, p. 340 – 347, 2008.

MARK, A. L. Selective leptin resistance revisited. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, v. 305, n. 6, p. R566–81, 15 out. 2013.

MASSON, O. *et al.* Cathepsin-D, a key protease in breast cancer, is up-regulated in obese mouse and human adipose tissue, and controls adipogenesis. *PloS one*, v. 6, n. 2, p. e16452, jan. 2011.

MUÑOZ, M. C. *et al.* Irbesartan restores the in-vivo insulin signaling pathway leading to Akt activation in obese Zucker rats. *Journal of Hypertension*, v. 24, n. 8, p. 1607–1617, 2006.

NAKAMURA, K.; FUSTER, J. J.; WALSH, K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *Journal of cardiology*, v. 63, n. 4, p. 250–9, abr. 2014.

NIWA, M. *et al.* IRAP deficiency attenuates diet-induced obesity in mice through increased energy expenditure. *Biochemical and biophysical research communications*, v. 457, n. 1, p. 12–8, 30 jan. 2015.

OHTA, H. *et al.* Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis*, v. 180, n. 1, p. 11–7, maio 2005.

OLIVEIRA ANDRADE, J. M. *et al.* Cross talk between angiotensin-(1-7)/Mas axis and sirtuins in adipose tissue and metabolism of high-fat feed mice. *Peptides*, v. 55, p. 158–65, maio 2014.

PEREIRA, S. S. Estudo comparativo do tecido adiposo visceral e o subcutâneo entre indivíduos eutróficos e obesos grau III, metabolicamente normais. 2014. 83 f. Tese (Doutorado em Bioquímica) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

PUTNAM, K. *et al.* The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, v. 302, n. 6, p. H1219–30, 15 mar. 2012.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. *Rang And Dale - Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: [s.n.], 2012. p. 808.

RUBIO-RUIZ, M. E. *et al.* Angiotensin II and 1-7 during aging in Metabolic Syndrome rats. Expression of AT1, AT2 and Mas receptors in abdominal white adipose tissue. *Peptides*, v. 57, p. 101–8, jul. 2014.

RUZICKA, M.; LEENEN, F. H. Update on local cardiac renin-angiotensin system. *Current opinion in cardiology*, v. 12, n. 4, p. 347–53, jul. 1997.

SANTOS, E. L. *et al.* Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on body weight and composition in young rats. *International immunopharmacology*, v. 8, n. 2, p. 247–53, fev. 2008.

SANTOS, S. H. S. *et al.* Increased circulating angiotensin-(1-7) protects white adipose tissue against development of a proinflammatory state stimulated by a high-fat diet. *Regulatory peptides*, v. 178, n. 1-3, p. 64–70, 10 out. 2012.

SANTOS, S. H. S.; ANDRADE, J. M. O. Angiotensin 1-7: a peptide for preventing and treating metabolic syndrome. *Peptides*, v. 59, p. 34–41, out. 2014.

SINGH, B. M.; MEHTA, J. L. Interactions between the renin-angiotensin system and dyslipidemia: relevance in the therapy of hypertension and coronary heart disease. *Archives of internal medicine*, v. 163, n. 11, p. 1296–304, 9 jun. 2003.

SKOV, J. *et al.* Tissue Renin-Angiotensin systems: a unifying hypothesis of metabolic disease. *Frontiers in endocrinology*, v. 5, n. February, p. 23, jan. 2014.

SOLTANI, Z. *et al.* The impacts of obesity on the cardiovascular and renal systems: cascade of events and therapeutic approaches. *Current hypertension reports*, v. 17, n. 2, p. 7, fev. 2015.

THETHI, T.; KAMIYAMA, M.; KOBORI, H. The link between the renin-angiotensin-aldosterone system and renal injury in obesity and the metabolic syndrome. *Current hypertension reports*, v. 14, n. 2, p. 160–9, abr. 2012.

TUCK, M. L. ; *et al.* Insulin stimulates endogenous angiotensin II production via a mitogen-activated protein kinase pathway in vascular smooth muscle cells. *Journal of Hypertension*, v. 22, n. 9, p. 1779 – 1785, 2004.

TZANETAKOU, I. P. *et al.* “Is obesity linked to aging?”: adipose tissue and the role of telomeres. *Ageing research reviews*, v. 11, n. 2, p. 220–9, abr. 2012.

VAN STIJN, C. M. W. *et al.* Adiponectin expression protects against angiotensin II-mediated inflammation and accelerated atherosclerosis. *PloS one*, v. 9, n. 1, p. e86404, jan. 2014.

VILELA, M. G. Efeito do estresse cirúrgico e do estresse luminoso nos níveis séricos de leptina em ratas adultas wistar. 2008. 67 f. Tese (Doutorado em PatologiaGinecológica e Reprodução) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 2008.

WAEBER, B.; BRUNNER, H. R. Cardiovascular hypertrophy: role of angiotensin II and bradykinin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v. 27, n. 2, p. 36 – 40, 1996.

WASCHER, T. C. *et al.* Chronic TNF- α neutralization does not improve insulin resistance or endothelial function in “healthy” men with metabolic syndrome. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, v. 17, n. 3-4, p. 189–93, 2011.

WEINBERGER, M. H. *et al.* Salt Sensitivity, Pulse Pressure, and Death in Normal and Hypertensive Humans. *Hypertension*, v. 37, n. 2, p. 429–432, 1 fev. 2001.

WILKINSON-BERKA, J. L.; AGROTIS, A.; DELIYANTI, D. The retinal renin-angiotensin system: roles of angiotensin II and aldosterone. *Peptides*, v. 36, n. 1, p. 142–50, jul. 2012.

WOLLERT, K. C.; DREXLER, H. The renin – angiotensin system and experimental heart failure. *Cardiovascular Research*, v. 43, p. 838–849, 1999.

XIAO, N. *et al.* Tumor necrosis factor-alpha deficiency retards early fatty-streak lesion by influencing the expression of inflammatory factors in apoE-null mice. *Molecular genetics and metabolism*, v. 96, n. 4, p. 239–44, abr. 2009.

ZICCARDI, P. Reduction of Inflammatory Cytokine Concentrations and Improvement of Endothelial Functions in Obese Women After Weight Loss Over One Year. *Circulation*, v. 105, n. 7, p. 804–809, 14 jan. 2002.

ZHANG, Y. *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, London, v.372, n.6505: p.425 - 432, Dec., 1994.

ZHOU, M.-S.; SCHULMAN, I. H.; RAIJ, L. Role of angiotensin II and oxidative stress in vascular insulin resistance linked to hypertension. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, v. 296, n. 3, p. H833–9, mar. 2009.

ZHOU, M.-S.; SCHULMAN, I. H.; ZENG, Q. Link between the renin-angiotensin system and insulin resistance: implications for cardiovascular disease. *Vascular medicine (London, England)*, v. 17, n. 5, p. 330–41, out. 2012.

