

MECANISMOS DE AÇÃO DA INSULINA¹

Introdução

A insulina é um hormônio anabólico essencial na manutenção da homeostase de glicose e do crescimento e diferenciação celular. Esse hormônio é secretado pelas células β das ilhotas pancreáticas após as refeições em resposta a elevação da concentração dos níveis circulantes de glicose e aminoácidos.

A partir da descoberta da insulina em 1921, muitos estudos se dedicam ao entendimento do seu mecanismo molecular de ação. É importante compreender a ação da insulina devido a prevalência da resistência à insulina, presente na patogenia de diversas doenças como obesidade, diabetes mellitus e associada a outras enfermidades endócrinas como hipercortisolismo e acromegalia. Como também compreender suas correlações com a caquexia e processos neoplásicas, evolução da doença de Alzheimer, aspectos nutricionais com macro e microminerais e outras diferentes rotas de pesquisas.

Um dos efeitos mais notório desse hormônio é a atuação na homeostase de glicose, atuando em vários níveis. Uma das vias é na redução da produção hepática de glicose e aumentando a captação de glicose pelas células, principalmente nos tecidos muscular e adiposo.

O mecanismo de ação da insulina é uma área de conhecimento em constante expansão. Tal ação envolve um grande número de proteínas intracelulares responsáveis pela sinalização e efeito metabólico, logo o objetivo foi descrever as principais etapas de ação da insulina, assim como destacar a importância nos diferentes processos metabólicos do organismo.

Hormônios

São substâncias químicas endógenas que agem como sinalizadores entre células, coordenando funções ou regulando as funções biológicas no organismo. Sua atividade

¹ Martins, F.S.M. Mecanismos de ação da insulina. Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016. 13 p.

ocorre através da resposta após sua ligação com receptores específicos presentes nas células-alvo. Os receptores permitem a interação do hormônio com as células, podendo se localizar na membrana plasmática, citoplasma e no núcleo celular. A fisiologia hormonal é dependente das características químicas dos hormônios, das possíveis vias e sistemas de sinalização e controle metabólico da síntese e secreção.

Insulina

É um hormônio proteico relativamente pequeno, formado por cadeias unidas por pontes dissulfeto. Os cães e os suínos possuem a estrutura da insulina igual, no entanto se verificam diferenças entre as espécies, geralmente nos aminoácidos 8, 9 e 10 da cadeia A e no aminoácido 30 da cadeia B. A síntese ocorre através do processo de tradução, formando inicialmente um polipeptídeo denominado de pré-pró-insulina e no complexo de Golgi sofre clivagem, liberando a pró-insulina nos grânulos, onde ocorrerá proteólise e a formação da insulina. Logo, a síntese da insulina se dá através do processo de tradução, transcrição e expressão gênica, juntamente com processos pós-traducionais.

Após sua síntese nas células β , a insulina fica armazenada em grânulos sob controle de secreção mediado pelos níveis sanguíneos de glicose, respondendo também positivamente aos aminoácidos, ácidos graxos e corpos cetônicos. Outros hormônios, como por exemplo, a gastrina e secretina, também controlam sua secreção, atuando após as refeições. A secreção também é estimulada pelo sistema nervoso, via receptores colinérgicos, assim como a estimulação adrenérgica inibe. Sua atuação é destacada principalmente por via de sistema endócrino, autócrino e parácrino.

Mecanismo de ação da insulina

A ação da insulina na célula inicia-se pela sua ligação ao receptor de membrana plasmática, ligação que ocorre com alta especificidade e afinidade, provocando mudanças conformacionais que desencadeiam reações modificadoras do metabolismo da célula-alvo, constituindo assim uma resposta celular. Os receptores não são componentes fixos, podendo variar o número de receptores para cada tipo de célula, com isso variando o grau de resposta. A ligação do complexo hormônio-receptor é forte,

mas não covalente, sendo equivalente à união de um efetor alostérico com a enzima que o regula.

A ativação do receptor gera um sinal que, eventualmente, resulta na ação da insulina sobre a glicose, lipídeos, o metabolismo de proteínas, garantindo diferentes efeitos metabólicos. Os efeitos promotores do crescimento de insulina aparentemente ocorrem através da ativação de receptores da família de fatores de crescimento semelhantes à insulina. Anormalidades no número de receptores de insulina, falha na atividade quinase do receptor e os vários passos de sinalização pós-receptor na ação da insulina ocorrem em estados de doença que conduzem a resistência dos tecidos.

Receptor de insulina

O receptor de insulina é formado por uma proteína heterotetramérica, composta por duas subunidades α e duas subunidades β , que atua como uma enzima alostérica na qual a subunidade α inibe a atividade tirosina-quinase da subunidade β (Figura 1). Este receptor está presente em praticamente todos os tecidos dos mamíferos, mas suas concentrações variam desde 40 receptores nos eritrócitos circulantes até mais de 200.000 nas células adiposas e hepáticas. A ligação da insulina à subunidade α , localizada no meio extracelular, permite que a subunidade β adquira atividade quinase levando a alteração conformacional e autofosforilação, que aumenta ainda mais a atividade quinase do receptor.

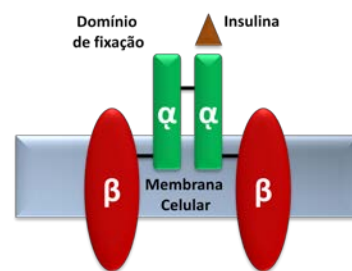


Figura 1. Ilustração do receptor de insulina, tipo tirosina-quinase. Notar subunidade α com extensão extracelular e subunidade β com extensão intracelular.

Sinalização intracelular

Após a ligação da insulina com o receptor de membrana no domínio de fixação na subunidade α , é ativada a subunidade β , responsável pela transmissão do sinal por possuir atividade tirosina-quinase, fosforilando vários substratos proteicos em resíduos de tirosina (Figura 2). Atualmente, dez substratos do receptor de insulina já foram identificados. O mecanismo molecular total e exato da ação da insulina é desconhecido, mas parece depender da remoção do efeito inibitório da subunidade α sobre a atividade

da subunidade β do seu receptor. A sinalização procede com a doação de fosfatos do ATP, fosforilando os substratos em resíduos de tirosina. Os substratos incluem IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4, Shc, Gab-1, p60dok, Cbl, JAK2 e APS. A fosforilação de seus substratos dá início a uma série de eventos incluindo a cascata de reações de fosforilação e defosforilação que regula os seus efeitos metabólicos e de crescimento.

Substratos do receptor de insulina

Quatro desses pertencem à família dos substratos do receptor de insulina, as proteínas IRS. As funções fisiológicas do IRS-1/2 foram estabelecidas através da produção de camundongos sem os genes que codificam o IRS-1 e IRS-2. Quando não expressa o IRS-1 ocorre resistência à insulina e retardo de crescimento, mas não apresenta hiperglicemia acentuada. Quando não expressa o IRS-2 ocorre hiperglicemia acentuada, devido a diversas anormalidades na ação da insulina nos tecidos periféricos e a falência da

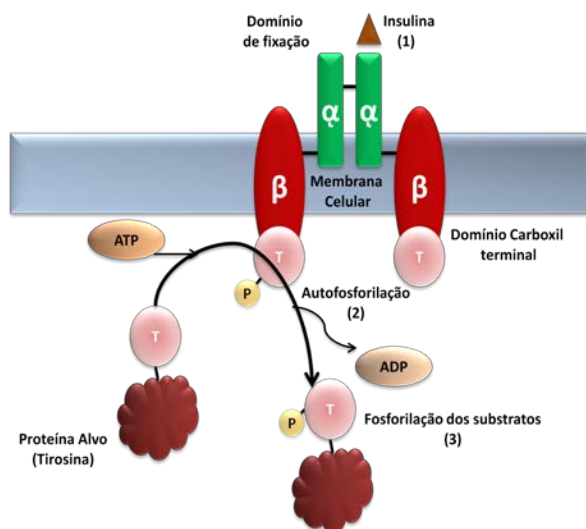


Figura 2. Início do mecanismo de sinalização da insulina. (1) Ligação da insulina com a subunidade α na região extracelular (2) Mudança conformacional do receptor e autofosforilação na subunidade β (3) Fosforilação dos substratos a partir da porção intracelular.

atividade secretória das células β acompanhada de redução significativa da massa de células β pancreáticas. As pesquisas com IRS-3 e IRS-4, também realizadas em camundongo o têm crescimento e metabolismo de glicose quase normal.

Fosfatoinositol 3-quinase (PI 3-K)

A PI 3-quinase é uma importante via da regulação da mitogênese, diferenciação celular e transporte de glicose estimulada pela insulina (Figura 3). Essa via, juntamente com a proteína-quinase B (PKB ou AKT) e a via mTOR, por serem envolvidas na regulação da célula e a proliferação celular, tornou-se um alvo de investigação tumoral nos últimos anos, inclusive com indicações que a super ativação da via AKT/PI3K/mTOR pode participar na patogênese de hiperaldosteronismo primário.

Sabe-se também que a PI3-K é a única molécula intracelular considerada essencial para o transporte de glicose. A sequência conhecida de sinalizações segue para as proteínas alvo Akt e as isoformas atípicas da aPKC, que irão atuar no metabolismo do transporte de glicose e sequência do efeito biológico.

Pesquisas recentes destacam o efeito “anti-diabético” da pectina cítrica em camundongos, reduzindo os níveis FBG e a resistência insulínica, melhorando o metabolismo da glicose e as manifestações clínicas. Possivelmente a pectina cítrica regula a expressão das principais proteínas na via PI3K/Akt, o que pode ter contribuído com tal resposta.

Cascatas de fosforilação

Assim como os fatores de crescimento, a insulina estimula a proteína de ativação mitogênica (MAP quinase) (Figura 3). Essa via inicia-se com a fosforilação das proteínas IRS e/ou Shc, que interagem com a proteína Grb2. A Grb2 está constitutivamente associada à SOS, proteína que troca GDP por GTP da Ras ativando-a. A ativação da Ras requer a participação da SHP2. Uma vez ativada, Ras estimula a fosforilação em serina da cascata da MAP quinase que leva à proliferação e diferenciação celulares.

O bloqueio farmacológico dessa via previne a ação da insulina no crescimento celular, mas não tem efeito nas ações metabólicas do hormônio. A insulina aumenta a síntese e bloqueia a degradação de proteínas através da ativação da mTOR. mTOR controla a translação de proteínas diretamente através da fosforilação da p70-ribossomal S6 quinase (p70rsk), que ativa a síntese ribossomal de proteínas através da fosforilação da proteína S6.

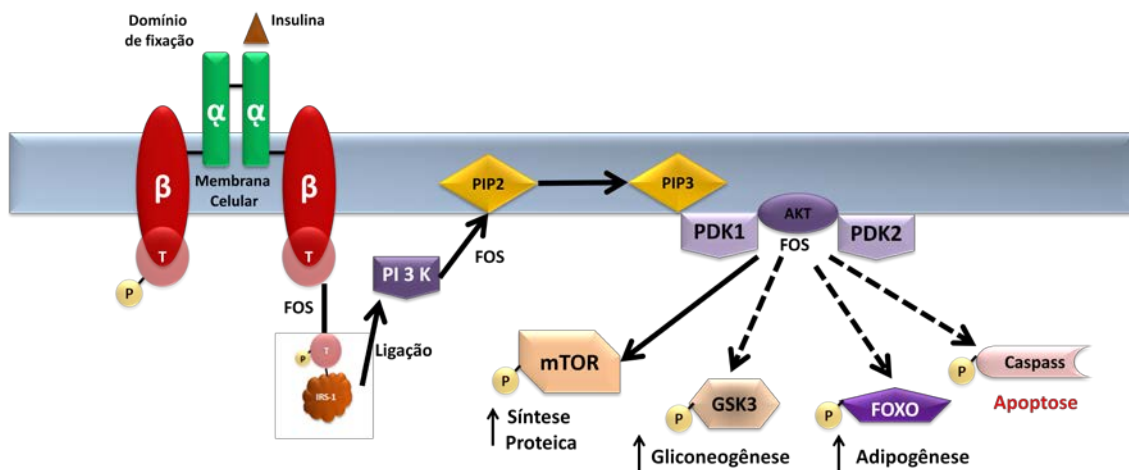


Figura 3. Sequência de sinalização intracelular. Proteínas do substrato do receptor de insulina ligando-se a PI3K, que fosforila constituintes lipídicos da membrana celular (PIP2 e PIP3), atuando no complexo de proteínas, via Akt gerando efeitos biológicos.

CAP/Cbl

Outra via de sinalização da insulina envolve a fosforilação do proto-oncogene Cbl, que também é necessária para que a insulina estimule o transporte de glicose dependente de insulina. Na maioria dos tecidos sensíveis à insulina, Cbl está associado com a proteína adaptadora CAP. Após a fosforilação, o complexo Cbl-CAP migra para a membrana celular e interage com um complexo proteico (CrkII e C3G) ativando o proteína TC10, gerando um segundo sinal para a translocação da proteína GLUT4, em paralelo à ativação da via da PI 3-quinase abordado anteriormente.

A regulação da homeostasia está relacionada ao controle preciso da expressão dos genes que codificam as diferentes isoformas de proteínas transportadoras de glicose, as quais se expressam de maneira tecido-específica, em consequência do padrão de ativação dos fatores transcricionais reguladores de cada gene, em cada tipo celular. Os transportadores de glicose são uma família de 14 membros, denominados de GLUTs, os quais permitem a difusão facilitada de glicose, por gradiente de concentração, através da membrana plasmática das células. Tais transportadores apresentam propriedades cinéticas e reguladoras distintas que garantem sua função no metabolismo celular da glicose e homeostase glicêmica corporal. Das 14 isoformas de transportadores, as primeiras 5 variantes descritas parecem ser as principais, no entanto apenas o GLUT 4 é o denominado de insulino-dependente, necessitando do ação do hormônio para manter sua ação fisiológica nos tecidos muscular e adiposo, onde são expressos.

Fosforilação da NO-sintetase endotelial

A insulina pode exercer parte de seu efeito vasodilatador através de mecanismo endotélio-dependente, mediado pelo NO. Estudos têm demonstrado que o hormônio desencadeia a fosforilação da NO-sintetase endotelial, resultando na liberação de NO endotelial dependente de vias PI3k-Akt, demonstrando efeitos anti-apoptóticos através dessa via, e que a fosforilação da NO-sintetase endotelial e consequente produção de NO são importantes pelo efeito cardioprotetor na reperfusão miocárdica.

Micro e macrominerais

Visando alternativas terapêuticas e melhorias metabólicas há pesquisas que avaliam a interferência dos macros e microminerais no mecanismo de ação da insulina e na terapia da diabetes mellitus. As relações desses elementos são bem conhecidas, no entanto, os efeitos sinérgicos de suas combinações ainda são obscuros, não havendo ainda informações inclusive sobre uma dose segura.

Os resultados indicam que o magnésio, molibdênio, zinco, vanádio e manganês facilitam o catabolismo da glicose, enquanto que o cromo, vanádio, zinco, molibdênio e magnésio pode melhorar a atividade da insulina. O molibdênio, manganês e zinco foram correlacionados com acentuação da lipogênese.

No geral, sugere-se que o uso de suplementos minerais promova uma melhor condição nos diabéticos, entretanto, é importante destacar que tal suplementação deve ser prudente, pois o uso indiscriminado pode causar complicações e efeitos desconhecidos. Estudos direcionam que a suplementação excessiva do selênio talvez seja um potente fator de risco diabetogênico e pró-cancerígeno.

Inibição da sinalização da insulina

A atividade de fosforilação do receptor de insulina, além dos substratos de tirosina, também pode fosforilar substratos em resíduos de serina, fato esse que atenua a transmissão do sinal nas vias já citadas. Essas reações reduzem a sinalização insulínica e podem provocar resistência à insulina. A ação da insulina também é atenuada por proteína-fosfatases de tirosina, que catalisam a rápida desfosforilação do receptor de

insulina e de seus substratos. Várias proteínas fosfatases de tirosina foram identificadas dentre essas se destaca a PTP1B.

Resistência insulínica

A resistência à insulina é definida como uma resposta biológica atenuada a uma determinada concentração deste hormônio. Diversas condições clínicas, como a obesidade, a diabetes mellitus, a hipertensão arterial, processos infecciosos, doenças endócrinas são correlacionadas com a resistência insulínica.

O mecanismo preciso envolvido na causa ainda não é totalmente conhecido. No entanto, muitos estudos têm demonstrado que está relacionado com alterações moleculares na via de sinalização da insulina, principalmente na ativação da translocação do transportador de glicose (GLUTs) à membrana plasmática de células em tecidos periféricos, como o músculo esquelético e o tecido adiposo.

Uma das alterações nessa sinalização ocorre em cães com hiperadrenocorticismos, que apresentam diminuição na expressão de genes responsáveis pela sinalização intracelular do mecanismo de ação da insulina. Assim, o gene IRS-1 diminuiu em 37% e 35% em grupos de cães tratados e não tratados, respectivamente. A expressão do gene IRS-2 diminuiu em 61% e 72%, as expressões dos genes de PI3-K diminuíram por 47% e 55%, e as expressões de genes Akt-2 diminuíram em 45% e 56% dos cães controle, de modo semelhante, evidenciando que essa endocrinopatia é um importante fator de resistência insulínica em cães.

Sabe-se também que o exercício físico interfere em diferentes mecanismos intracelulares, sendo uma ferramenta importante na melhora da sinalização da insulina. Pesquisas com resistência insulínica, associada à obesidade e dieta rica em gordura, revelam que o exercício físico é capaz de modular proteínas inflamatórias de efeito negativo no sinal de insulina. Há evidências que o exercício físico reduz a expressão e atividade de proteínas intracelulares de efeito negativo sobre a via de sinalização da insulina (PTP1B, JNK, IKK e iNOS). Com isso aumenta a sensibilidade à insulina e melhora a captação de glicose na obesidade, além de melhorar o metabolismo da glicose por aumentar a translocação do transportador GLUT4 por vias outras via de sinalização também mediado por insulina (via IR/IRSs/PI3q/Akt) e/ou via AMPK.

Estudos que avaliaram obesidade e esteatose hepática indicam que a causa da resistência à insulina é o acúmulo de SREBP-1c no fígado, em resposta aos altos níveis circulantes de insulina. Contudo, apesar da presença de resistência à insulina nos tecidos periféricos, a insulina continua a ativar a transcrição do SREBP-1c no fígado de camundongos. De maneira geral, todos esses mecanismos moleculares envolvidos no aumento da captação de glicose e controle da resistência insulínica requerem estudos e pesquisas.

Mecanismo de ação e regulações metabólicas

A insulina ativa uma série de rotas metabólicas, além da glicólise, a lipogênese e a glicogênese. Nesse contexto, outras vias metabólicas são inibidas, como a lipólise e a glicogenólise e a gliconeogênese hepática. A insulina expressa de forma fisiológica o status metabólico do organismo, tendo como objetivo reduzir os níveis de glicose que se encontram em concentração mais elevada no sangue, não requerendo que nessa fase a gliconeogênese e a glicogenólise hepáticas estejam ativadas.

A insulina também atua na síntese de proteínas e inibe a sua degradação. Os seus efeitos na síntese proteica nos músculos esquelético e cardíaco e no fígado é exercido principalmente no nível da tradução de moléculas de mRNA.

Regulação da síntese de glicogênio

A insulina é um hormônio anabólico que favorece majoritariamente processos de síntese. No entanto, tem ação estimulante sobre a glicólise, exceção a essa característica, assim como também tem efeito inibitório sobre a gliconeogênese.

No geral, a ação resultante de todos os efeitos da insulina no organismo é a redução do nível de glicose sanguíneo, sendo considerado um hormônio hipoglicemiante. Isso ocorre devido à inibição da produção e liberação de glicose no fígado através do bloqueio da gliconeogênese e a glicogenólise. A insulina estimula o acúmulo de glicogênio através do aumento do transporte de glicose no músculo e síntese de glicogênio em fígado e músculo, através da defosforilação da enzima glicogênio sintetase. Com o estímulo da insulina, a Akt fosforila e inativa a GSK-3, o que diminui a taxa de fosforilação da enzima glicogênio sintetase e aumenta sua atividade (Figura 4).

O mesmo hormônio, pela via PI3-K, também ativa a proteína fosfatase 1, que defosforila a glicogênio sintetase diretamente. Na gliconeogênese, a insulina inibe diretamente a transcrição de genes que codificam a fosfoenolpiruvato-carboxiquinase (PEPCK), enzima chave no controle desse processo. Adicionalmente diminui a taxa de transcrição do gene que codifica a fructose-1,6-difosfatase e a glicose-6-fosfatase e aumenta a transcrição de genes de enzimas glicolíticas como a glicoquinase e a piruvato quinase. As vias de sinalização que regulam a transcrição desses genes permanecem desconhecidas, mas envolvem a Akt/PKB e outros fatores de transcrição.

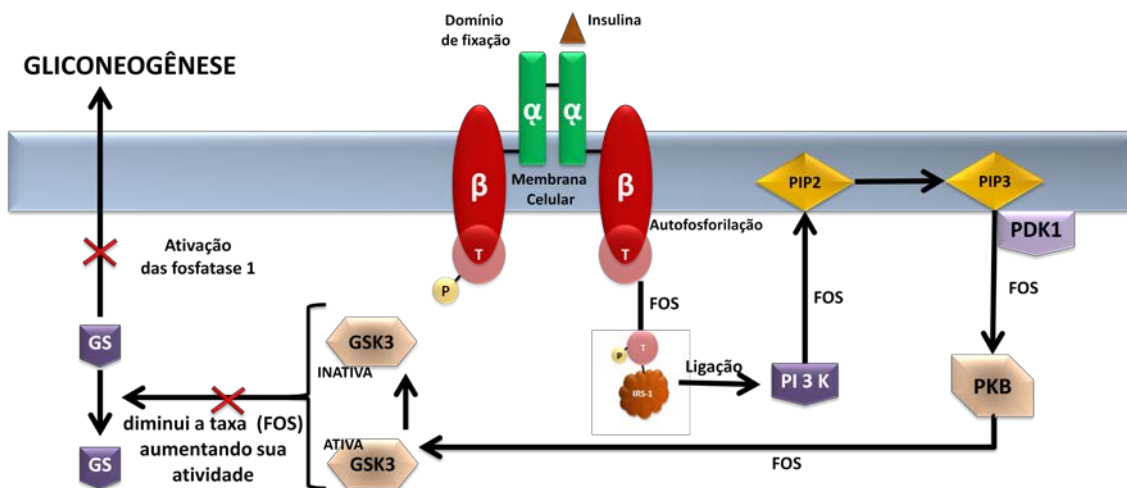


Figura 4. Sinalização da insulina via Akt, fosforila e inativa a GSK-3, reduzindo a fosforilação da enzima glicogênio sintetase e aumenta sua atividade. A mesma via ativa a fosfatase 1, que auxilia na redução da gliconeogênese, defosforilando a glicogênio sintetase.

Regulação da síntese e degradação de lipídeos

Outra ação clássica da insulina é ativação da síntese de ácidos graxos no fígado em períodos de excesso de carboidratos. A atuação desse hormônio sobre a homeostase lipídica é regulada por uma família de fatores de transcrição designada SREBP (*sterol regulatory element-binding proteins*). Tais fatores ativam diretamente a expressão de aproximadamente 30 genes relacionados ao metabolismo da síntese e captação de colesterol, ácidos graxos, triglicerídeos, fosfolipídeos e do cofator NADPH.

No fígado, o SREBP-1c aumenta preferencialmente a transcrição de genes envolvidos na síntese de ácidos graxos, entre eles os da enzima acetil-CoA carboxilase (ACC), que converte a acetil-CoA em malonil-CoA e a ácido graxo sintetase (FAS), que converte a malonil-CoA em palmitato. *In vivo*, a quantidade total de SREBP-1c em fígado é reduzida pelo jejum, que suprime a secreção de insulina, e aumenta com a realimentação. De forma semelhante, os níveis de mRNA do SREBP-1c diminuem em animais com diabetes mellitus e aumentam após tratamento com insulina.

Nos adipócitos a insulina também reduz a lipólise através da inibição da enzima lipase hormônio-sensível. Tal enzima é ativada pela via PKA (proteína quinase A), via inibida pela insulina após ativar a fosfodiesterase AMP cíclico específica (PDE3B), que reduz os níveis de AMP cíclico nos adipócitos, rota dependente da PI 3-K e Akt.

Considerações finais

É notória a evolução científica nos mecanismos de ação da insulina, assim como nas alterações moleculares envolvidas na resistência à insulina, possibilitando um direcionamento terapêutico. Interessante destacar que muitas relações ainda permanecem desconhecidas, principalmente com outros hormônios e com micro e macronutrientes. Por isso, a compreensão do mecanismo de ação da insulina, bem como suas vias de sinalizações e relações com aspectos biomoleculares e ambientais merecem destaques.

Referências bibliográficas

ANTHONSEN, M.W.; RONNSTRAND, L.; WERNSTEDT, C.; DEGERMAN, E.; HOLM, C. Identification of novel phosphorylation sites in hormone-sensitive lipase that are phosphorylated in response to isoproterenol and govern activation properties *in vitro*. **Journal of Biological Chemistry**, v.273, p. 215-21, 1998.

ARAKI, E.; LIPES, M.A.; PATTI, M.E.; BRUNING, J.C.; HAAG, B.R.D.; JOHNSON, R.S., et al. Alternative pathway of insulin signaling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. **Nature**, v.372, p. 186-90, 1994.

BERTUZZI, A.; CONTE, F.; MINGRONE, G.; PAPA, F.; SALINARI, S.; SINISGALLI, C. Insulin Signaling in Insulin Resistance States and Cancer: A Modeling Analysis. **PLoS ONE**, v.11(5), p. e0154415, 2016.

- BRADY, M.J., NAIRN, A.C.; SALTIEL, A.R.. The regulation of glycogen synthase by protein phosphatase 1 in 3T3-L1 adipocytes. Evidence for a potential role for DARPP-32 in insulin action. **Journal of Biological Chemistry**, v.272, p. 29698-703, 1997.
- BROWN, M.S.; GOLDSTEIN, J.L. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. **Cell**, v.89, p. 331-40, 1997.
- CHIANG, S.H.; BAUMANN, C.A.; KANZAKI, M.; THURMOND, D.C.; et al. Insulin-stimulated GLUT4 translocation requires the CAP-dependent activation of TC10. **Nature**, v. 410, p. 944-8, 2001.
- CROSS, D.A.; ALESSI, D.R.; COHEN, P.; ANDJELKOVICH, M.; HEMMINGS, B.A. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. **Nature**, v.378, p. 785-9, 1995.
- CZECH, M.P., CORVERA, S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. **Journal of Biological Chemistry**, v.274, p. 1865-8, 1999.
- FANTIN, V.R.; WANG, Q.; LIENHARD, G.E.; KELLER, S.R. Mice lacking insulin receptor substrate 4 exhibit mild defects in growth, reproduction, and glucose homeostasis. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, v.278, p. 127-33, 2000.
- GAO, F.; GAO, E.; YUE, T.L.; OHLSTEIN, E.H.; LOPEZ, B.L.; CRISTOPHER, T.A. et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: The roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. **Circulation**, v.105, p. 1497-502, 2002.
- GONZALEZ, F. H., SILVA, S.C. **Introdução à bioquímica clínica veterinária**. 2.ed. Porto Alegre (RS): Editora da UFRGS. 2006. Cap.5, p.182-183.
- HABER, E.P., CURI, R.; CARVALHO, C.R.O. CARPINELLI, A.R. Secreção da Insulina: Efeito Autócrino da Insulina e Modulação por Ácidos Graxos. **Arquivos Brasileiros Endocrinologia Metabólica**, v.45/3, p. 219-227, 2001.
- KANH, C.R. The Molecular Mechanism of Insulin Action. **Annual Review of Medicine**, v.36, p. 429-451, 1985.
- KIBITI, W.; AFOLAYAN, J. The Biochemical Role of Macro and Micro-Minerals in the Management of Diabetes Mellitus and its Associated Complications: A Review. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v.85(1-2), p. 88-103, 2015.
- KIM J.K.; KIM, Y.J.; FILLMORE, J.J.; CHEN, Y.; MOORE, I.; LEE, J. et al. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. **Journal of Clinical Investigation**, v.108, p. 437-46, 2001.
- KITAMURA T, KITAMURA Y, KURODA S, HINO Y, ANDO M, KOTANI K, et al. Insulin-induced phosphorylation and activation of cyclic nucleotide phosphodiesterase 3B by the serinethreonine kinase Akt. **Molecular and Cellular Biology**, v.19, p. 6286-96, 1999.
- LIU, Y.; DONG, M.; YANG, Z.; PAN, S.. Anti-diabetic effect of citrus pectin in diabetic rats and potential mechanism via PI3K/Akt signaling pathway. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 89, p. 484-488, 2016.
- MACHADO, U.F.; SCHAAN, B.D.; SERAPHIM, P.M. Transportadores de Glicose na Síndrome Metabólica. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabolismo**, v.50/2, p. 177-189, 2006.
- NOZAWA, S.; ODA, H.; AKIYAMA, R. UEDA, K. et al. Decreased Gene Expressions of Insulin Signal Molecules in Canine Hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Medical Science**. v.76(8), p. 1177-1182, 2014.
- PATTI, M.E.; KAHN, C.R. The insulin receptor a critical link in glucose homeostasis and insulin action. **Journal Basic Clinical Physiologic Pharmacology**, v.9, p. 89-109, 1998.

- PAULI, J.R.; CINTRA, D.E., SOUZA, C.T., ROPELLE, E.R.. Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabolismo**. v 53/4, 2009.
- PESSIN, J.E.; SALTIEL, A.R. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. **Journal of Clinical Investigation**;v.106, p. 165-9, 2000.
- PILKIS, S.J.; GRANNER, D.K. Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis.**Annual Review of Physiology**, v.54, p.885-909, 1992.
- RIBON V, HERRERA R, KAY BK, SALTIEL AR. A role for CAP, a novel, multifunctional Src homology 3 domain- containing protein in formation of actin stress fibers and focal adhesions. **Journal of Biological Chemistry**, v.273, p. 4073-80, 1998.
- SAAD, M.J.; CARVALHO, C.R.; THIRONE, A.C.; VELLOSO, L.A.. Insulin induces tyrosine phosphorylation of JAK2 in insulin-sensitive tissues of the intact rat. **Journal of Biological Chemistry**, v. 271, p. 22100-4, 1996.
- SAKAKURA, Y.; SHIMANO, H.; SONE, H.; TAKAHASHI, A. et al. Sterol regulatory element-binding proteins induce an entire pathway of cholesterol synthesis. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.286, p. 176-83, 2001.
- SCHAAN, B.D.; RABELO, E.R.; IRIGOYEN, M.C. Insulina: Efeitos Cardiovasculares e Aplicações Terapêuticas. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabolismo**, v.48/6, p. 793-802, 2004.
- SU, H.; GU, Y.; LI, F.; WANG, Q.; HUANG, B. et al. The PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway Is Overactivated in Primary Aldosteronism. **PLoS ONE**, v.8(4), p. e62399, 2013.
- SUTHERLAND, C.; O'BRIEN, R.M.; GRANNER, D.K. New connections in the regulation of PEPCK gene expression by insulin. **Philosophical transactions of the Royal Society of London**, v.351, p. 191-9, 1996.
- THOMAS, G.; HALL, M.N. TOR signaling and control of cell growth. **Current Opinion in Cell Biology**, v.9, p. 782-7, 1997.
- WHITE, M.F. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v.182, p. 3-11, 1998.
- ZHOUA, J.; HUANGA, K.; LEIB, X.G. Selenium and diabetes - evidence from animal studies. **Free Radical Biology e Medicine**, v.65, 2013.