



ISSN: 2230-9926

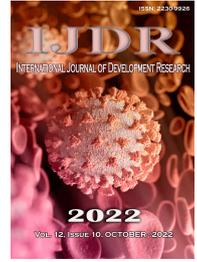
Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 10, pp. 59664-59667, October, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.25588.10.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO NA PATOGENIA DO DIABETES MELLITUS E DOENÇAS METABÓLICAS

Emilly Ingrid Santos Soares^{1,*}, Tiago Oliveira do Vale¹, Caira Maciel Carvalho¹, Meire Lucia Ferreira Lima¹, Felipe de Oliveira Pereira¹, Vitoria Mota Carvalho¹, Ana Maria Mota da Silva¹, Valmir Abreu da Costa Junior², Mariana Santana de Jesus¹ and Antônio Carlos Melo Lima Filho¹

¹Department of Biomedicine, CEUMA University; ²Universidad Maria Auxiliadora Paraguai Assunção

ARTICLE INFO

Article History:

Received 09th August, 2022

Received in revised form

02nd September, 2022

Accepted 20th September, 2022

Published online 30th October, 2022

Key Words:

Estresse Oxidativo, Diabetes Mellitus, Transportadores de Glicose, Inflamação

*Corresponding author:

Emilly Ingrid Santos Soares

ABSTRACT

O estresse oxidativo esta presente em diversas doenças inflamatórias. Dentre as mesmas destaca-se a diabetes mellitus, conhecida pela glicemia elevada e associação com desenvolvimento de síndromes metabólicas no indivíduo. Tendo em vista o impacto da diabetes mellitus na sociedade e economia mundial, torna-se relevante revisar estudos que abordem as vias desreguladas nesta doença. Dentro deste contexto, o desequilíbrio das espécies reativas leva a modificações nas membranas celulares, bem como ligação e perda de função de macromoléculas como DNA e proteínas intracelulares. Desta forma, há alteração das vias glicolítica, via de produtos finais de glicação avançada, via da hexosamina e via do polioliol, aumentando o dano celular e glicemia no indivíduo. Devido a estas alterações, há também ativação de fatores de transcrição pró-inflamatórios como o fator nuclear kB, induzindo a instauração de um quadro inflamatório crônico no indivíduo.

Copyright © 2022, Emilly Ingrid Santos Soares et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Emilly Ingrid Santos Soares, Tiago Oliveira do Vale, Caira Maciel Carvalho et al. "Papel do estresse oxidativo na patogenia do Diabetes Mellitus e doenças metabólicas", *International Journal of Development Research*, 12, (10), 59664-59667.

INTRODUCTION

O diabetes mellitus (DM) representa o grupo de doenças metabólicas mais comum no mundo. Em 2019, o número de indivíduos afetados era cerca de 436 milhões mundialmente, entretanto estima-se que esse número aumente ainda mais com o passar dos anos, chegando a 700 milhões em 2045 (SAEEDI *et al.*, 2019). Diversos estudos caracterizam a hiperglicemia e o estresse oxidativo como um dos principais contribuintes das complicações no DM. Assim, a hiperglicemia crônica é resultado de alterações na função ou secreção da insulina pelas células beta pancreáticas, impedindo o organismo a responder corretamente à insulina (LÓPEZ-TINOCO *et al.*, 2013; HARREITER; RODEN, 2019). O DM é um dos maiores problemas de saúde pública mundial devido à sua prevalência crescente, alta mortalidade e altos custos para o sistema de saúde. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (FID), o Brasil tem o quarto maior número de pessoas com diabetes, com 10,3% em 2012 e 11,9 milhões em 2013, sendo indivíduos entre 20 e 79 anos (COUTINHO; SILVA JÚNIOR, 2015).

Além disso, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), a prevalência passou de 6,6% em 2013 para 7,7% em 2019 (ISER *et al.*, 2015; MALTA *et al.*, 2019). Neste sentido, os dados de custos referente ao tratamento e hospitalizações são derivados de registros administrativos estabelecidos de forma anual no Sistema de Informação de Saúde do SUS (Sistema Único de Saúde). Em 2015, cerca de US\$ 673 bilhões foram gastos global em saúde relacionada ao diabetes e suas complicações (QUARTI MACHADO ROSA *et al.*, 2018). Neste sentido, considerando-se os custos do SUS com internações, procedimentos ambulatoriais e medicamentos em 2018, os custos atribuídos à diabetes, hipertensão arterial e obesidade totalizaram cerca de R\$ 3,45 bilhões (NILSON *et al.*, 2020). Além disso, é importante ressaltar que o DM ocasiona diversas complicações agudas e crônicas. Destacam-se o estado hiperglicêmico, hipoglicemia, hipertensão, dislipidemia, obesidade e tabagismo, que resultam em retinopatia, nefropatia, neuropatia e doença arterial periférica (KLAFFKE *et al.*, 2015; PESCOSOLIDO; CAMPAGNA; BARBATO, 2014). Desta forma, entende-se como estresse oxidativo o desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, causado pela superprodução de espécies reativas de oxigênio (EROs), que altera o equilíbrio entre oxidantes e antioxidantes.

Vários estudos sugerem que o estresse oxidativo tem um papel fundamental na patogênica do DM, visto que ele está intimamente envolvido nas diversas complicações causadas através de danos ao DNA, associado também com outras patologias, como doenças crônicas e doenças relacionadas a idade (ZIECH *et al.*, 2010 e GUO *et al.*, 2019). Sabe-se que a superprodução de EROs é um dos eventos primordiais para o desenvolvimento do estresse oxidativo, condição esta instaurada na DM. Com base no exposto, o trabalho tem como objetivo abordar a participação do estresse oxidativo no desenvolvimento da DM.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os níveis normais de glicose no sangue variam entre 70 a 99 mg/dL e são determinados pela manutenção das fontes de glicose sanguínea e pela remoção da glicose do sangue. Entretanto, normalmente os níveis de glicemia oscilam ao longo do dia como resultado da alimentação e atividades desenvolvidas (GIRI *et al.*, 2018). De modo geral, a insulina e o glucagon são hormônios pancreáticos que desempenham papéis fundamentais na regulação da homeostase da glicose no sangue (Figura 1). Os níveis de glicose no sangue são regulados tanto pela taxa de gliconeogênese feita pelo fígado, quanto pela taxa na qual a glicose é removida dos tecidos periféricos (VISENTIN *et al.*, 2018; DIMITRIADIS *et al.*, 2021).

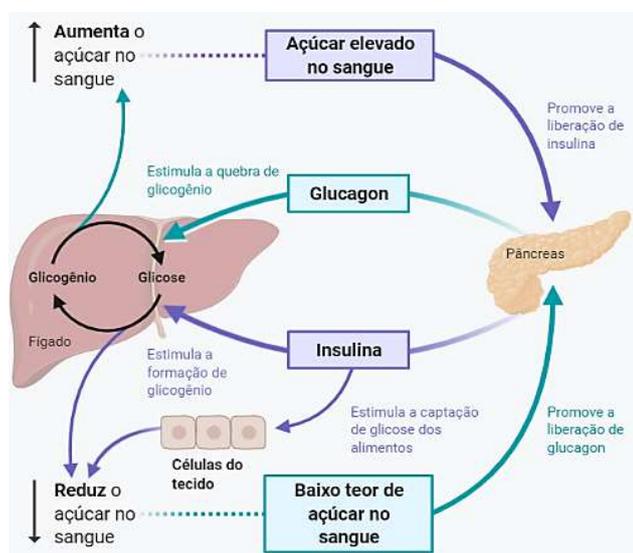


Figura 1. Regulação Da Glicose No Sangue. A regulação da glicose no organismo depende basicamente de dois hormônios, o glucagon e a insulina. A ação do glucagon é estimular a produção de glicose pelo fígado, através da estimulação da glicogenólise, a transformação do glicogênio em glicose e sua liberação na corrente sanguínea. Enquanto, a insulina é bloquear essa produção, além de aumentar a captação da glicose pelos tecidos periféricos insulino-sensíveis. Com isso, eles promovem o ajuste, da homeostasia da glicose

A insulina é produzida pelas células beta do pâncreas e transporta a glicose da corrente sanguínea para as células de todo o corpo, resultando na diminuição dos níveis de glicemia. Ao mesmo tempo, o glucagon que é produzido pelas células alfa do pâncreas, atua em situações em que há baixa da glicose, induzindo a glicólise no fígado no intuito de prevenir a hipoglicemia. Em pacientes com diabetes, a insulina está ausente ou não está sendo produzida de forma correta (Figura 2) (TAO; SHI; ZHAO, 2015). Nas células endócrinas pancreáticas, a captação de glicose é realizada por meio de sistemas facilitadores, como os transportadores de glicose (GLUT) e cotransportadores de sódio-glicose (SGLT). Em humanos, os membros da família GLUT são codificados por 14 genes, sendo ainda subdivididos em três classes de acordo com sua especificidade. Na classe I encontram-se os receptores GLUT1, 2, 3, 4 e GLUT14, na classe II são os transportadores GLUT5, 7, 9, 11 e na classe III estão os transportadores GLUT6, 8, 10, 12 e 13 (MUECKLER; THORENS, 2013).

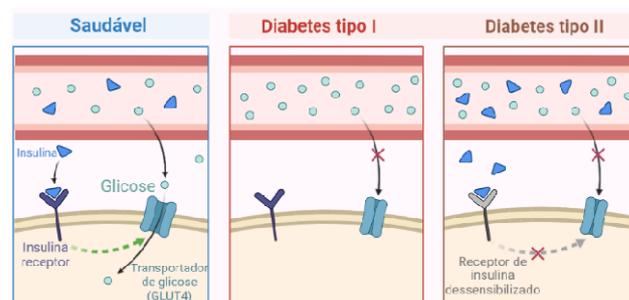


Figura 2. Classificação DO Diabetes Mellitus. Quando a insulina está de forma ausente no sangue, se tem um quadro de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), conhecido como diabetes insulino-dependente. Enquanto o diabetes mellitus tipo 2 ocorre devido a uma falha na sensibilidade do tecido periférico à insulina liberada

Desta forma, os receptores GLUT são em sua maioria transportadores facilitadores de glicose pela membrana plasmática, com exceção do GLUT13. No entanto, os papéis fisiológicos dos subtipos de GLUT de classe II e III permanecem indefinidos (LIZÁK *et al.*, 2019). O GLUT2 é o principal transportador de glicose nos hepatócitos, sendo o único GLUT que catalisa o fluxo de glicose dependendo do estado de alimentação (DENG; YAN, 2016). Assim, a captação de glicose mediada por GLUT representa um elemento essencial na via de secreção de insulina dependente de glicose nas células β pancreáticas. Após a ingestão pelos GLUTs, a glicose é fosforilada pela glicoquinase (GCK) e metabolizada em piruvato durante a glicólise e oxidada no metabolismo mitocondrial, aumentando assim a relação ATP/ADP citosólica. Esse aumento resulta no fechamento do canal de K^+ sensível ao ATP (KATP), despolarização da membrana e influxo de Ca^{2+} através dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem (VDCCs) (BERGER; ZDZIEBLO, 2020 e LOSADA-BARRAGÁN, 2021). Em seguida, a elevação dos níveis citoplasmáticos de Ca^{2+} pode desencadear excitação e promover o catabolismo da glicose, provocando o complexo piruvato desidrogenase (CPD). Dessa maneira, os íons de cálcio podem estimular sensores e enzimas de cálcio que promovem diferentes cascatas de sinalização e liberação de insulina por meio de excitação (VAKILIAN; TAHAMTANI; GHAEDI, 2019 e LAI *et al.*, 2017). De acordo com a classificação patológica, o diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é diagnosticada mais frequentemente em crianças, adolescentes e adultos jovens, ocorrendo a destruição autoimune das células beta. Assim, a produção de insulina no organismo não ocorre e a glicose fica acumulada no sangue, sendo necessário o uso de insulina exógena (TAO; SHI; ZHAO, 2015). Além disso, o DM1 é caracterizado pela infiltração linfocítica das ilhotas pancreáticas e autoanticorpos contra os antígenos das células beta, como o antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD, autoanticorpos anti-insulina (IAA) e autoanticorpos citoplasmáticos anti-ilhotas (ICA). Associados à hiperglicemia em pacientes jovens, esses autoanticorpos funcionam como biomarcadores para o diagnóstico de DM1 (REGNELL; LERNMARK, 2017; HOOGWERF, 2020). Por sua vez, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é considerado como o tipo mais comum de diabetes, causado pela resistência os tecidos periféricos à insulina. Nestes casos, as células beta não regulam adequadamente a glicemia corpórea, necessitando de fármacos que aumentem a liberação de insulina, bem como sensibilizadores à atuação da mesma. No entanto, com a progressão da doença a pessoa pode desenvolver a deficiência de insulina, onde os níveis de insulina e peptídeo C podem se apresentar em níveis elevados ou baixos, dependendo assim do estágio da doença (LOVIC *et al.*, 2020). Desta forma, alguns fatores estão associados com o desenvolvimento do DM2, como obesidade, inflamação e níveis alterados de hormônios intestinais, que regulam a insulina e glucagon. Além disso, destacam-se também os fatores genéticos e falta de atividade física no desenvolvimento desta condição (SHIRIN *et al.*, 2019). Neste sentido, as EROS podem aumentar a sua liberação através de mediadores inflamatórios e quando ocorre a sua superprodução podem atuar como um segundo mensageiro, regulando a função biológica de várias proteínas, incluindo a proteína quinase C (PKC) devido a interação com

resíduos de cisteína (SOWRIRAJAN *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2020). Na presença de glicemia elevada, diferentes vias metabólicas estimulam o desenvolvimento do estresse oxidativo, como via glicolítica, via de produtos finais de glicação avançada (AGE), via da hexosamina, ativação da proteína quinase C (PKC) e via do polioli (DARENSKAYA *et al.*, 2021). Essas vias de sinalização quando ativadas pelo estresse oxidativo possuem um papel fundamental na disfunção das células beta. Nesse sentido, a superprodução de EROS pode ser observada nas reações de glicólise em condições hiperglicêmicas. Essa superprodução, desencadeia diversos danos ao DNA e posterior ativação de uma enzima de reparo do DNA (figura 3), a enzima poli-ADP-ribose polimerase 1 (PARP1). A PARP1 inibe a atividade da enzima de gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GA3PDG), desencadeando o acúmulo de gliceraldeído-3-fosfato (GA3P) e outros intermediários da glicólise (IGHODARO, 2018).

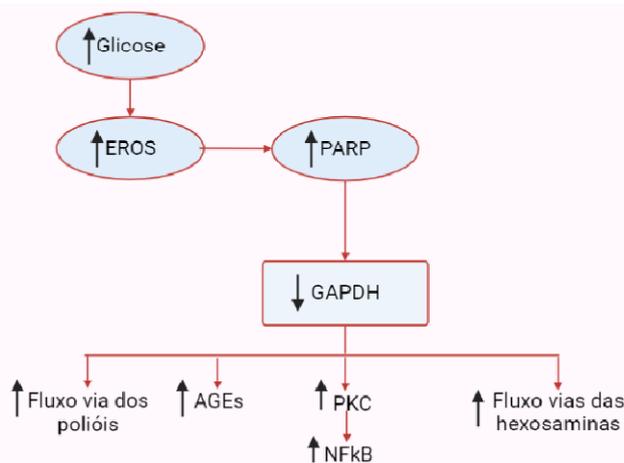


Figura 3. Mecanismo Unificado DE dano Celular. O mecanismo de dano celular a células lesadas, é a superprodução de espécies reativas de oxigênio (EROS), tornando capaz a unificação de todas as vias, que são ocasionadas pela hiperglicemia

O dano oxidativo é ocasionado por intermédio da ativação das diferentes vias celulares que são sensíveis ao estresse oxidativo, incluindo fator nuclear κ B (NF- κ B, proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) p38 e ativação da via hexosamina (CHIKEZIE; OJIAKO; OGBUJI, 2015). Assim, o estresse oxidativo prejudica a função das células beta-pancreáticas, através da redução da produção de insulina, indução de processos apoptóticos pancreáticos, um alto acúmulo de EROS induzidos por estímulos, como a hiperglicemia, por ácidos graxos livres que podem prejudicar ainda mais função da célula beta, devido à expressão abaixo do normal de antioxidantes como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutationaperoxidase (GPx) nas células β , resultando em morte e perda celular (YARIBEYGI *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020). Além disso, o estresse oxidativo pode induzir a resistência à insulina prejudicando o sinal de insulina, transdução e causando desregulação de adipocina e o excesso de espécies de radicais livres pode afetar negativamente as vias metabólicas das células beta e prejudicar os canais KATP (Participação do potássio sensível ao ATP), resultando em diminuição da secreção de insulina (YARIBEYGI *et al.*, 2018; GERBER; RUTTER, 2017). O ciclo celular nas células beta é controlado por várias ciclinas intracelulares e complexosquinase dependente de ciclina (CDK) e seus inibidores. Acredita-se que as ciclinas D1 e D2 sejam necessárias para o crescimento das células beta, que regulam a replicação compensatória das células beta em resposta ao excesso de nutrientes ou à resistência à insulina. Vários estudos têm destacado o papel crítico do estresse oxidativo no ciclo celular das células beta pancreáticas, ressaltando ainda que as EROS acumuladas nestas células e suprimem a expressão das ciclinas D1 e D2 e aumentam os inibidores do ciclo celular como p21 e p27, levando a uma diminuição na taxa de proliferação de células β (WANG; WANG, 2017). A hiperglicemia tem sido descrita como um fator primordial para o desenvolvimento de diversas patologias, como doenças cardiovasculares, proliferação celular e progressão de células

cancerígenas, retinopatia, hipotireoidismo, hipertireoidismo, doença hepática gordurosa não alcoólica (ASMAT; ABAD; ISMAIL, 2016 e Baynes HW, 2015). O diabetes leva a diversas complicações, como a retinopatia que pode levar a cegueira. A retinopatia é caracterizada por aumento da proliferação sanguínea nos vasos sanguíneos e espessamento da membrana basal capilar retiniana (TARR *et al.*, 2013). Nesse sentido, à medida que a concentração de glicose aumenta, a via do polioli fica mais ativa e mais sorbitol irá ficar preso na lente. Os corpos cetônicos são produtos da conversão de lipídios em glicose. Assim, as cetonas originam e são metabolizadas em acetil-CoA (acetilcoenzima A), que atuam em múltiplas vias metabólicas, como oxidação de ácidos graxos e metabolismo glicolítico (YANG; VIJAYAKUMAR; KAHN, 2018). De acordo com a gravidade do diabetes, pode ser produzida uma quantidade elevada de acetil-CoA através da oxidação de uma grande quantidade de ácidos graxos ou acetilação de proteínas não enzimáticas (LUO *et al.*, 2016 e ZHENG *et al.*, 2016). Diversos pesquisadores relatam que a hiperglicemia prejudica todas as funções importantes das proteínas por meio de várias alterações, que incluem carbonilação e nitração. Sendo que a carbonilação de proteínas, ocorre quando as EROS atacam de forma direta ou indiretamente, combinando-se com produtos da peroxidação lipídica (WU; LUO; YAN, 2015). Os produtos finais de glicação avançada (AGE) são produzidos a partir de uma quantidade em excesso de glicose que reagem com proteínas. Nesse sentido, os níveis elevados de glicose estão intimamente relacionados ao estresse oxidativo e a peroxidação lipídica (YANG; VIJAYAKUMAR; KAHN, 2018).

CONCLUSÃO

Compreende-se que o Brasil é um dos países com maior prevalência de DM, desta forma, afetando diretamente a economia e a sociedade. Além disso, a hiperglicemia estimula diversas vias metabólicas levando ao desenvolvimento do estresse oxidativo. Por sua vez, o estresse oxidativo tem um papel crucial no desenvolvimento do DM, visto que ele promove diversas disfunções nas células beta pancreáticas danos ao DNA e outros biomoléculas. No entanto, são necessárias novas abordagens sobre as diferentes vias que são danificadas pelo estresse oxidativo.

REFERÊNCIAS

- ASMAT, U.; ABAD, K.; ISMAIL, K. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 24, n. 5, p. 547–553, set. 2016.
- BAYNEST, HW Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *Journal of diabetes & metabolic*, v. 06, n. 05, 2015.
- BERGER, C.; ZDZIEBLO, D. Glucose transporters in pancreatic islets. *PflugersArchiv: European Journal of Physiology*, v. 472, n. 9, pág. 1249-1272, 2020.
- CHIKEZIE, PC; OJIAKO, OA; OGBUJI, AC Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *International journal of biological chemistry*, v. 9, n. 3, pág.92-109, 2015.
- DARENSKAYA, M. A.; KOLESNIKOVA, L. I.; KOLESNIKOV, S. I. Oxidative stress: Pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction. *Bulletin of experimental biology and medicine*, v. 171, n. 2, p. 179–189, 2021.
- DENG, D.; YAN, N. GLUT, SGLT, and SWEET: Structural and mechanistic investigations of the glucose transporters. *Protein Science*, v. 25, n. 3, p. 546–558, 4 jan. 2016.
- DIMITRIADIS, G. D. *et al.* Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. *Nutrients*, v. 13, n. 1, p. 159, 6 jan. 2021.
- DOS SANTOS, J. M.; TEWARI, S.; MENDES, R. H. The Role of Oxidative Stress in the Development of Diabetes Mellitus and Its Complications. *Journal of Diabetes Research*, v. 2019, p. 1–3, 5 maio 2019.

- FORBES, J. M.; COOPER, M. E. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiological Reviews*, v. 93, n. 1, p. 137–188, jan. 2013.
- GAUSTER, M. *et al.* Maternal Type 1 diabetes activates stress response in early placenta. *Placenta*, v. 50, p. 110–116, fev. 2017.
- GERBER, P. A.; RUTTER, G. A. The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Antioxidants & Redox Signaling*, v. 26, n. 10, p. 501–518, abr. 2017.
- GIRI, B. *et al.* Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 107, p. 306–328, nov. 2018.
- GUO, Q. *et al.* Oxidative stress, nutritional antioxidants and beyond. *Science China. Life sciences*, v. 63, n. 6, p. 866–874, 2020.
- HARREITER, J.; RODEN, M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019). *Wiener klinische Wochenschrift*, v. 131, n. S1, p. 6–15, 12 abr. 2019.
- HEROLD, Z. *et al.* Chromogranina A i jej rola w patogenezie cukrzycy. *Endokrynologia Polska*, v. 69, n. 5, p. 598–610, 13 set. 2018.
- HOOGWERF, B. J. Type of diabetes mellitus: Does it matter to the clinician? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 87, n. 2, p. 100–108, fev. 2020.
- IGHODARO, O. M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 108, p. 656–662, dez. 2018.
- ISER, B. P. M. *et al.* Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil*, v. 24, n. 2, p. 305–314, 2015.
- KLAFKE, A. *et al.* The decline in mortality due to acute complications of diabetes mellitus in Brazil, 1991–2010. *BMC Public Health*, v. 15, n. 1, 11 ago. 2015.
- LAI, Y. *et al.* Molecular Mechanisms of Synaptic Vesicle Priming by Munc13 and Munc18. *Neuron*, v. 95, n. 3, p. 591–607, e10, ago. 2017.
- LIZÁK, B. *et al.* Glucose Transport and Transporters in the Endomembranes. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 23, p. 5898, 24 nov. 2019.
- LÓPEZ-TINOCO, C. *et al.* Oxidative stress and antioxidant status in patients with late-onset gestational diabetes mellitus. *Acta diabetologica*, v. 50, n. 2, p. 201–208, 2013.
- LOSADA-BARRAGÁN, M. Physiological effects of nutrients on insulin release by pancreatic beta cells. *Molecular and cellular biochemistry*, v. 476, n. 8, p. 3127–3139, 2021.
- LOVIC, D. *et al.* The growing epidemic of diabetes mellitus. *Current vascular pharmacology*, v. 18, n. 2, p. 104–109, 2020.
- LUO, X. *et al.* Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity. *Aging and disease*, v. 7, n. 1, p. 90–110, 2016.
- MALTA, D. C. *et al.* Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. *Revista brasileira de epidemiologia [Brazilian journal of epidemiology]*, v. 22, n. suppl 2, 2019.
- MUECKLER, M.; THORENS, B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Molecular aspects of medicine*, v. 34, n. 2–3, p. 121–138, 2013.
- NILSON, E. A. F. *et al.* Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. *Revista panamericana de salud pública [Pan American journal of public health]*, v. 44, p. 1, 2020.
- PESCOSOLIDO, N.; CAMPAGNA, O.; BARBATO, A. Diabetic retinopathy and pregnancy. *International ophthalmology*, v. 34, n. 4, p. 989–997, 2014.
- QUARTI MACHADO ROSA, M. *et al.* Disease and economic burden of hospitalizations attributable to diabetes mellitus and its complications: A nationwide study in Brazil. *International journal of environmental research and public health*, v. 15, n. 2, p. 294, 2018.
- REGNELL, S. E.; LERNMARK, Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia*, v. 60, n. 8, p. 1370–1381, 2017.
- SAEEDI, P. *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes research and clinical practice*, v. 157, n. 107843, p. 107843, 2019.
- SHIRIN, A. *et al.* Optimal regulation of blood glucose level in Type 1 diabetes using insulin and glucagon. *PloS one*, v. 14, n. 3, p. e0213665, 2019.
- SOWRIRAJAN, B. *et al.* Interleukin-27 enhances the potential of reactive oxygen species generation from monocyte-derived macrophages and dendritic cells by induction of p47phox. *Scientific reports*, v. 7, p. 43441, 2017.
- TAO, Z.; SHI, A.; ZHAO, J. Epidemiological perspectives of diabetes. *Cell biochemistry and biophysics*, v. 73, n. 1, p. 181–185, 2015.
- TARR, J. M. *et al.* Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN ophthalmology*, v. 2013, p. 343560, 2013.
- VAKILIAN, M.; TAHAMTANI, Y.; GHAEDI, K. A review on insulin trafficking and exocytosis. *Gene*, v. 706, p. 52–61, 2019.
- VISENTIN, R. *et al.* The UVA/Padova Type 1 diabetes simulator goes from single meal to single day. *Journal of diabetes science and technology*, v. 12, n. 2, p. 273–281, 2018.
- WANG, J.; WANG, H. Oxidative Stress in Pancreatic Beta Cell Regeneration. *Oxidative medicine and cellular longevity*, v. 2017, p. 1–9, 2017.
- WU, J.; LUO, X.; YAN, L.-J. Two dimensional blue native/SDS-PAGE to identify mitochondrial complex I subunits modified by 4-hydroxynonenal (HNE). *Frontiers in physiology*, v. 6, p. 98, 2015.
- YANG, Q.; VIJAYAKUMAR, A.; KAHN, B. B. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. *Nature reviews. Molecular cell biology*, v. 19, n. 10, p. 654–672, 2018.
- YANG, Y.; CHAN, L. Monogenic diabetes: What it teaches us on the common forms of type 1 and type 2 diabetes. *Endocrine reviews*, v. 37, n. 3, p. 190–222, 2016.
- YARIBEYGI, H. *et al.* Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms: YARIBEYGI *et al.* *Journal of cellular physiology*, v. 234, n. 6, p. 8152–8161, 2019.
- YARIBEYGI, H. *et al.* Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxidative medicine and cellular longevity*, v. 2020, p. 8609213, 2020.
- ZHANG, P. *et al.* Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Frontiers of medicine*, v. 14, n. 5, p. 583–600, 2020.
- ZHENG, H. *et al.* Protein modifications as manifestations of hyperglycemic glucotoxicity in diabetes and its complications. *Biochemistry insights*, v. 9, p. 1–9, 2016.
- ZHENG, Y.; LEY, S. H.; HU, F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews. Endocrinology*, v. 14, n. 2, p. 88–98, 2018.
- ZIECH, D. *et al.* The role of reactive oxygen species and oxidative stress in environmental carcinogenesis and biomarker development. *Chemico-Biological Interactions*, v. 188, n. 2, p. 334–339, nov. 2010.
