

Imunologia do *Diabetes Mellitus* do tipo 1 e vias de glico-oxidação relacionadas a hiperglicemia

Type 1 *Diabetes Mellitus* and glyco-oxidation pathways related to hiperglycemi

Inmunología de la *Diabetes Mellitus* tipo 1 y vías de glicooxidación relacinadas con la hiperglucemia

Recebido: 10/08/2023 | Revisado: 24/08/2023 | Aceitado: 25/08/2023 | Publicado: 28/08/2023

Daniele Fernanda Renzi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3933-6911>

Centro Universitário Campo Real, Brasil

E-mail: dani.frenzi@gmail.com

Gonzalo Ogliari Dal Forno

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2904-2162>

Centro Universitário Campo Real, Brasil

E-mail: gonzaloodf@gmail.com

Resumo

O *Diabetes Mellitus* do tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune com incidência prevalente na infância (aproximadamente 10 a 14 anos), mas que pode ser desenvolvida em qualquer faixa etária. O conhecimento sobre a fisiopatologia da DM1 é vasto, no entanto, artigos que abordem a reposta imune adaptativa desenvolvida contra autoantígenos e, as consequências oxidativas do excesso de glicose no organismo ainda são necessários. Nesta revisão de literatura o objetivo principal foi abordar as vias da imunidade inata e adaptativa ativadas durante o desenvolvimento do DM1 e, após o desenvolvimento da doença, as vias alternativas de glico-oxidação ativadas diante do excesso de glicose no organismo. Para isto foram utilizadas plataformas de busca como PubMed, Science Direct e Google Acadêmico. Através do conhecimento sobre estes dois processos, é possível que novos métodos de tratamento possam ser projetados. Os mecanismos envolvidos na formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) podem ser uma ferramenta valiosa na busca por novos alvos terapêuticos que visam diminuir o risco de desenvolvimento de patologias secundárias ao DM1.

Palavras-chave: *Diabetes Mellitus* Tipo 1; Estresse oxidativo; Predisposição genética.

Abstract

Type 1 *Diabetes Mellitus* (T1DM) is an autoimmune disease with a prevalent incidence in childhood (approximately 10 to 14 years old), but it can develop at any age. The knowledge regarding the pathophysiology of T1DM is extensive; however, articles addressing the adaptive immune response developed against autoantigens and the oxidative consequences of glucose excess in the body are still necessary. In this literature review, the primary objective was to discuss the pathways of both innate and adaptive immunity activated during the development of T1DM, and following the disease development, the alternative pathways of glyco-oxidation activated due to the excess glucose in the body. Platforms such as PubMed, Science Direct, and Google Scholar were utilized for this purpose. Through understanding these two processes, novel treatment methods might be designed. The mechanisms involved in the generation of reactive oxygen species (ROS) can serve as a valuable tool in the search for new therapeutic targets aimed at reducing the risk of developing secondary pathologies related to T1DM.

Keywords: Type 1 *Diabetes Mellitus*; Oxidative stress; Genetic predisposition.

Resumen

La *Diabetes Mellitus* tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune con una incidencia prevalente en la infancia (aproximadamente entre los 10 y los 14 años), pero que puede desarrollarse en cualquier grupo etario. El conocimiento sobre la fisiopatología de la DM1 es amplio; sin embargo, todavía se necesitan artículos que aborden la respuesta imune adaptativa desarrollada contra los autoantígenos y las consecuencias oxidativas del exceso de glucosa en el organismo. En esta revisión bibliográfica, el objetivo principal fue abordar las vías de inmunidad innata y adaptativa activadas durante el desarrollo de la DM1 y, después del desarrollo de la enfermedad, las vías alternativas de glicooxidación activadas ante el exceso de glucosa en el organismo. Para ello, se utilizaron plataformas de búsqueda como PubMed, Science Direct y Google Scholar. A través del conocimiento de estos dos procesos, es posible que se puedan diseñar nuevos métodos de tratamiento. Los mecanismos implicados en la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) pueden ser una valiosa herramienta en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas que tengan como objetivo reducir el riesgo de desarrollar patologías secundarias a la DM1.

Palabras clave: *Diabetes Mellitus* Tipo 1; Estrés oxidativo; Predisposición genética.

1. Introdução

O *Diabetes Mellitus* do tipo 1 (DM1) é um distúrbio autoimune em que ocorre a destruição das ilhotas pancreáticas por células do sistema imune que reconhecem células beta pancreáticas como antígenos (Syed, 2022). Em 2021, aproximadamente 8,4 milhões de pessoas no mundo possuem DM1, destes, apenas 18% possuíam idade inferior a 20 anos. Estimativas sugerem que o número de portadores de DM1 em 2040 será de aproximadamente 17,4 milhões (Gregory et al., 2022; Mobasseri et al., 2020).

No Brasil, a incidência é demonstrada de forma geral, assim, os casos disponibilizados pelo ministério da saúde são relativos a todos os tipos de diabetes. Atualmente, mais de 13 milhões de brasileiros possuem diabetes, estes números representam cerca de 6,9% da população nacional (Sbd, 2023). Apesar de ser mais comum na infância, o diabetes mellitus do tipo 1 (DM1) pode ocorrer em qualquer idade e, dados epidemiológicos recentes indicam que a incidência de DM1 tem aumentado cerca de 2 a 3 % em todo o mundo anualmente (Maahs et al., 2010).

Durante o desenvolvimento do DM, vias relacionadas a processos glico-oxidativos são ativadas como alternativas a via da glicólise. A ativação destas vias ocorre em função do excesso de glicose no organismo. Quantidades significativas de espécies reativas de oxigênio (EROS) são produzidas através de disfunções na mitofagia de mitocôndrias, ativação das vias dos polióis, via das proteínas quinases (PKs), via da hexosamina e, intensos processos de peroxidação lipídica.

Todos os mecanismos envolvidos no DM1, paralelos ao excesso de açúcar no sangue, contribuem para o desenvolvimento de doenças de grande incidência mundial e que normalmente estão relacionadas ao DM como quadros de inflamação, câncer e disfunções lipídicas. Através deste artigo de revisão, busca-se evidenciar a resposta imune de desenvolvimento do DM1 e os mecanismos envolvidos nesta patologia que podem auxiliar no desenvolvimento de outras doenças.

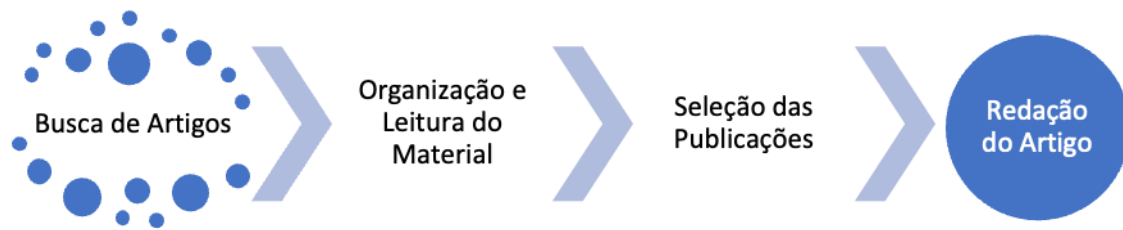
2. Metodologia

Para o desenvolvimento deste artigo a metodologia adotada foi baseada na revisão exploratória. Este tipo de revisão trabalha com o tema, de forma a investigar alguns aspectos que ainda não foram totalmente estudados (Rendle et al., 2019). Os estudos exploratórios não têm o objetivo de trazer uma resolução completa para as questões levantadas no estudo, mas sim retratar o atual estado de conhecimento sobre o tema abrindo espaço para o desenvolvimento de estudos futuros (Dudovskiy, 2016).

A busca por publicações foi realizada entre janeiro e julho de 2023, no Google Acadêmico, no PubMed e no Science Direct, utilizando os seguintes descritores: Diabetes Mellitus Tipo 1, Estresse Oxidativo, Predisposição Genética. Para se otimizar os resultados da busca, foi utilizado o operador booleano “and”, para juntar diferentes descritores em diferentes combinações.

Para a seleção dos artigos, foram incluídos no estudo artigos de estudo de caso, estudos *in vitro* e *in vivo* e artigos de revisão que abordassem o tema de pesquisa publicados em português ou inglês. Não foram utilizados filtros temporais devido a importância das publicações iniciais. Foram excluídos estudos publicados em outros idiomas, com resumo incompleto ou que abordassem outros aspectos desta temática. Conforme representado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma do processo de busca e seleção de artigos.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

Na Tabela 1 é possível encontrar a relação de artigos utilizados no desenvolvimento desta revisão exploratória.

Tabela 1 - Publicações utilizadas na elaboração e fundamentação da revisão exploratória.

| Título | Objetivo | Autores | Ano |
|---|--|-------------------------|------|
| Type 1 Diabetes | Fisiopatologia da DM1 | Lucier, J | 2022 |
| <i>Stem cell transplantation in the treatment of type 1 diabetes mellitus: from insulin replacement to beta-cell replacement</i> | Progressão do transplante de células-tronco, como células-tronco mesenquimais (MSCs), células-tronco embrionárias humanas (hESCs) e células-tronco hematopoéticas da medula óssea (BM-HSCs) para preservar a função de células beta | Wan et al. | 2022 |
| <i>Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus</i> | Abordagens recentes para diagnóstico precoce, tratamento e prevenção com o intuito de diminuir o risco de cetoacidose diabética em crianças e adolescentes | Castellanos et al. | 2020 |
| <i>Diabetes mellitus type 1 in children</i> | avaliação e o gerenciamento do diabetes mellitus tipo 1 em crianças e destaca o papel dos membros da equipe interprofissional na colaboração para fornecer cuidados bem coordenados e melhorar os resultados para os pacientes afetados. | Los; Wilt. | 2023 |
| <i>Diabetic ketoacidosis: treatment in the intensive care unit or general medical/surgical ward?</i> | Avaliar o protocolo correto de atendimento a pessoas com acidose diabética | Mendez et al. | 2017 |
| <i>Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus.</i> | destacar os principais processos oxidativos associados ao diabetes mellitus. | Ighodaro, O. M. | 2018 |
| <i>Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications</i> | avaliar de forma crítica e didática as etapas exatas das vias de sinalização do estresse oxidativo e, portanto, marcar os locais indicados para as ações de drogas e suas possíveis consequências em quadros de hiperglicemia | Volpe et al. | 2018 |
| <i>Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction.</i> | Relação entre estresse oxidativo e o diabetes mellitus | Darenskaya et al. | 2021 |
| <i>Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications</i> | Alterações nos níveis de glicose e o desenvolvimento de quadros de estresse oxidativo | Papachristoforou et al. | 2020 |
| <i>The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies</i> | abordar explicações mecanicistas robustas das reações químicas de espécies reativas de oxigênio e estresse oxidativo e a associação com patologias | Juan et al. | 2021 |
| <i>Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents.</i> | Espécies reativas de oxigênio em níveis fisiológicos e seu papel central na sinalização redox por meio de diferentes modificações pós-traducionais, denotadas como 'estresse oxidativo' | Sies et al. | 2020 |
| <i>Mitochondrial ROS formation in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy.</i> | Discutir o papel de diferentes fontes de espécies reativas de oxigênio (ROS) envolvidas na cardiomiopatia diabética, com ênfase específica nas enzimas produtoras de ROS mitocondriais dentro dos cardiomiócitos. | Kaludercic et al. | 2020 |

| | | | |
|---|--|--------------------|------|
| <i>Selective autophagy in hyperglycemia-induced microvascular and macrovascular diseases</i> | Revisão sobre as descobertas recentes sobre autofagia seletiva em hiperglicemia e complicações microvasculares e macrovasculares associadas ao diabetes. | Bharat et al. | 2021 |
| <i>The imbalance of mitochondrial fusion/fission drives high-glucose-induced vascular injury.</i> | Alterações na homeostase de fusão/fissão mitocondrial pode ser um fator preditivo de complicações cardiovasculares diabéticas | Zheng et al. | 2021 |
| <i>Redox regulation of antioxidants, autophagy, and the response to stress: implications for electrophile therapeutics</i> | Discutir o conhecimento atual dos mecanismos básicos da sinalização tiol-eletrofílica e seu potencial impacto na tradução deste importante campo da biologia redox para a clínica | Levonen et al. | 2014 |
| <i>The emerging role of autophagy in the pathophysiology of diabetes mellitus.</i> | Revisão e interpretação a literatura que implica um papel da autofagia na fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, | Gonzalez et al. | 2011 |
| <i>Current understanding of glucose transporter 4 expression and functional mechanisms.</i> | métodos e reagentes usados para determinar os níveis de expressão do mRNA Slc2a4 e da proteína GLUT4, e a translocação do GLUT4 no músculo esquelético, tecidos adiposos, coração e cérebro | Wang et al. | 2020 |
| <i>Fructose metabolism and metabolic disease</i> | Revisão sobre a biologia do metabolismo da frutose, bem como os possíveis mecanismos pelos quais o consumo excessivo de frutose pode contribuir para a doença cardiometabólica | Hannou et al. | 2018 |
| <i>Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is a multifaceted therapeutic target.</i> | Discussão sobre as características funcionais da enzima na fisiologia celular e seu possível envolvimento em patologias humanas. | Lazarev et al. | 2020 |
| <i>Insulin's effect on protein kinase C and diacylglycerol induced by diabetes and glucose in vascular tissues.</i> | Demonstrar que os aumentos na atividade de PKC e DAG induzidos por diabéticos e hiperglicemia no coração e na aorta são evitáveis pelo tratamento com insulina. | Inoguchi et al. | 1994 |
| <i>Roles of diacylglycerols and ceramides in hepatic insulin resistance.</i> | Descrição do estado deste campo, voltando um olhar crítico para DAGs e ceramidas como supostos mediadores da resistência hepática à insulina induzida por lipídios. | Petersen; Schulman | 2017 |
| <i>Glycation of macrophages induces expression of pro-inflammatory cytokines and reduces phagocytic efficiency</i> | A glicação contribui para mudanças na atividade dos macrófagos e na expressão de citocinas e, portanto, pode apoiar a compreensão da cicatrização de feridas perturbadas durante o envelhecimento e diabetes. | Belzold et al. | 2019 |
| <i>Physiological functions of protein kinase D in vivo</i> | estado atual dos estudos in vivo sobre a função da PKD com foco em modelos animais e discutimos a base molecular das características fenotípicas observadas associadas a essa família de quinases. | Ellwanger et al. | 2013 |
| <i>Diacylglycerol-evoked activation of PKC and PKD isoforms in regulation of glucose and lipid metabolism: a review.</i> | As isoformas PKC e PKD sensíveis a DAG desempenham um papel crucial na regulação da homeostase metabólica e, portanto, podem servir como alvos para o tratamento de distúrbios metabólicos, como obesidade e diabetes. | Kolczynska, k. | 2020 |
| <i>Amplification of diacylglycerol activation of protein kinase C by cholesterol.</i> | A magnitude do efeito foi uma função da concentração de colesterol, implicando que os domínios da membrana celular separados lateralmente com concentrações distintas de colesterol têm a capacidade de diferir em sua sensibilidade a estímulos extracelulares | Armstrong et al. | 2008 |
| <i>M3-muscarinic receptor promotes insulin release via receptor phosphorylation/arrestin-dependent activation of protein kinase D1</i> | Geração de uma cepa de camundongo knock-in que expressa um mutante deficiente em fosforilação do receptor M (3)-muscarínico, um receptor prototípico acoplado a G(q/11), usada para investigar o papel da fosforilação do receptor M(3)-muscarínico na regulação da secreção de insulina das ilhotas pancreáticas. | Kong et al. | 2010 |
| <i>Diacylglycerol-evoked activation of PKC and PKD isoforms in regulation of glucose and lipid metabolism: a review</i> | As isoformas PKC e PKD sensíveis a DAG desempenham um papel crucial na regulação da homeostase metabólica e, portanto, podem servir como alvos para o tratamento de distúrbios metabólicos, como obesidade e diabetes. | Kolczynska et al. | 2020 |
| <i>The kinase PKD3 provides negative feedback on cholesterol and triglyceride synthesis by suppressing insulin signaling</i> | o PKD3 fornece feedback sobre a produção de lipídios hepáticos e suprime a sinalização de insulina. | Mayer et al. | 2019 |
| <i>Hyperglycemia acutely increases cytosolic reactive oxygen species via O-linked GlcNAcylation and CaMKII activation in mouse ventricular myocytes</i> | Testar se a glicose extracelular alta (Hi-Glu) promove a geração de ROS de miócitos ventriculares e o papel desempenhado pelo CaMKII. | Lu et al. | 2020 |

| | | | |
|---|--|------------------|------|
| <i>Enhanced O-GlcNAc protein modification is associated with insulin resistance in GLUT1-overexpressing muscles</i> | Avaliação de camundongos transgênicos (T) que superexpressam GLUT1 no músculo mostram aumento do transporte de glicose muscular basal que é resistente à estimulação com insulina. | Buse et al. | 2002 |
| <i>Skeletal muscle O-GlcNAc transferase is important for muscle energy homeostasis and whole-body insulin sensitivity</i> | Avaliar o papel da O-GlcNAc transferase (OGT), a enzima que medeia a O-GlcNAcilação, no músculo esquelético | Shi et al; | 2018 |
| <i>O-GlcNAc signaling: a metabolic link between diabetes and cancer?</i> | Investigar se a sinalização O-GlcNAc e sua diafonia com fosforilação são alteradas em doenças metabólicas, como diabetes e câncer. | Slawson et al. | 2010 |
| <i>Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway.</i> | Os papéis da via dos polióis no estresse de desequilíbrio NADH/NAD + redox e estresse oxidativo no diabetes e um potencial intervenção usando nicotinamida ribosídeo para restaurar o equilíbrio redox | Yan et al. | 2018 |
| <i>Formation of fructose-mediated advanced glycation end products and their roles in metabolic and inflammatory diseases</i> | Avaliar o metabolismo exógeno e endógeno da frutose, a glicação da frutose e dados in vitro, animais e humanos. | Guclioucci, A. | 2017 |
| <i>Role of aldose reductase in the development of diabetes-associated complications.</i> | Investigação do mecanismo exato pelo qual a aldose redutase está envolvida nas complicações associadas ao diabetes | Kador et al. | 1985 |
| <i>High glucose induced alteration of SIRT6 in endothelial cells causes rapid aging in a p300 and FOXO regulated pathway</i> | Investigar o envelhecimento induzido por glicose em 3 tipos de CE usando coloração e morfologia celular associada à senescência β-gal (SA β-gal) e avaliar as alterações de sirtuínas (SIRT6) e seu mediador a jusante FOXO e estresse oxidativo. | Mortuza et al. | 2013 |
| <i>The relationship between the level of glutathione, impairment of glucose metabolism and complications of diabetes mellitus</i> | Investigar se há uma diferença entre os indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM) de novo tipo, tolerância prejudicada à glicose (IGT) e níveis normais de glicose no sangue em jejum em relação ao nível de glutatona (GSH) e a relação entre a presença de complicação do diabetes e o nível de GSH. | Kalkan et al. | 2013 |
| <i>Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification</i> | A presente revisão propõe uma análise do conhecimento atual sobre as metodologias para medir a glutatona em amostras biológicas humanas e sua viabilidade como métodos de rotina em química clínica. Além disso, elucida o papel fundamental da glutatona em condições fisiopatológicas e sua implicação no processo de redox e desintoxicação | Pastore et al. | 2003 |
| <i>The Randle cycle revisited: a new head for an old hat.</i> | revisar os mecanismos conhecidos de curto e longo prazo envolvidos no controle da utilização de glicose e ácidos graxos no nível citoplasmático e mitocondrial no músculo e fígado de mamíferos sob condições normais e fisiopatológicas. | Hue et al. | 2009 |
| <i>Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus</i> | Investigação da relação entre dislipidemia e o aumento do risco de doenças cardiovasculares no diabetes mellitus | Mooradian et al. | 2009 |
| <i>Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities</i> | Apresentar conceitos básicos subjacentes à fisiologia mitocondrial. Abordar a função mitocondrial e as ROS relacionadas ao diabetes. Descrever diferentes formas de diabetes e abordamos tanto a secreção de insulina quanto a sensibilidade à insulina. Evidenciar o papel do desacoplamento mitocondrial e da coenzima Q. | Sivitz et al. | 2010 |
| <i>The glucose fatty-acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus</i> | Influência do ciclo de ácidos graxos nos mecanismos envolvidos na indução de sensibilidade a insulina no diabetes mellitus | Randle et al. | 1963 |
| <i>Oxidative stress impairs nuclear proteins binding to the insulin responsive element in the GLUT4 promoter.</i> | Evidências substanciais sugerem um papel importante para a expressão de GLUT4 em adipócitos, na patogênese da resistência à insulina e diabetes mellitus tipo II (não insulino-dependente). Investigamos se o estresse oxidativo diminui a expressão de GLUT4, prejudicando a ligação ao DNA de proteínas nucleares ao elemento responsivo à insulina no promotor GLUT4. | Pessler et al. | 2001 |
| <i>Mitochondrial dynamics and mitochondrial dysfunction in diabetes.</i> | Descrever as alterações funcionais das mitocôndrias induzidas pelo excesso de glicose no organismo | Wada et al. | 2016 |

Fonte: Autores (2023).

Genes envolvidos na predisposição genética associada ao DM1

Apesar da maior prevalência de desenvolvimento do DM1 ocorrer na infância, existem casos em que a doença se manifesta de forma tardia, podendo apresentar-se em qualquer idade (Della Manna et al., 2016; Naylor & Philipson, 2020). Basicamente, os sintomas da doença se tornam mais perceptíveis quando um número considerável de células beta foi acometido e quadros de cetoacidose são provocados no organismo. No entanto, a morte de células beta é um processo derivado do ataque autoimune crônico, com início anos antes do desenvolvimento de sintomas graves (Katsarou et al., 2017).

A associação entre células do sistema imune e o DM1 foi feita pela primeira vez em 1973, através da associação de mutações no gene HLA localizado no cromossomo 6p61 com o desenvolvimento do DM1 (Barrett, 2006; Nerup et al., 1974). No entanto, existem pelo menos 20 regiões cromossômicas associadas a susceptibilidade ao DM1 (Pociot & McDermott, 2002).

No desenvolvimento da DM1, os fatores genéticos favorecem a destruição de células beta. Alterações genéticas, principalmente na região do complexo maior de histocompatibilidade (MHC). Além do MHC, outros genes possuem relação com o desenvolvimento deste distúrbio, como polimorfismos nos genes que codificam a insulina (INS), CTLA4, PTPN2 e IL2RA que possuem maior chance de mutação em populações específicas como asiáticos e caucasianos (Ikegami et al., 2008; Ranjouri et al., 2016; Van Belle et al., 2011).

Gene HLA

O HLA é uma região genômica com grandes taxas de polimorfismos, que compõe o complexo principal de histocompatibilidade (Sticht et al., 2021). Dentro da genética do DM1, alterações na região referente aos genes HLA são responsáveis por cerca de 40% das chances de desenvolvimento de DM1 em grupos familiares (Lambert et al., 2004). Os genótipos do gene HLA associados ao maior risco de DM1 são os DRB1-DQA1-DQB1 e DPB1, no entanto, outros genes fora da região HLA também podem contribuir para o risco elevado de desenvolvimento de DM1 (Ferreira et al., 2009; Noble et al., 1996; Noble & Valdes, 2011).

Gene CTLA4

O gene citotóxico do antígeno 4 associado a linfócitos T – CTLA-4 está localizado na região do cromossomo 2q33 e possui relação com doenças autoimunes, como é o caso do DM1 (Torinsson Naluai et al., 2000). O CTLA-4 é uma molécula expressa em células T ativadas e células T reguladoras (*Tregs*), proporcionando, em casos normais, regulação negativa da proliferação de células T (Khalid Kheiralla, 2021; G.-R. Kim & Choi, 2022). Quando ocorrem alterações no CTLA-4, como exemplo, casos de polimorfismo, existe uma probabilidade maior do indivíduo com desenvolver DM1 (Khalid Kheiralla, 2021).

Além destes, outros genes podem estar associados ao desenvolvimento de DM1, como o gene da insulina (INS), molécula coestimulatória (CD226), fosfatase homóloga a tensina (PTEN), tirosina quinase-2 (TYK2), catepsina H (CTSH) entre outros (Nyaga et al., 2018; Shapiro et al., 2020).

Resposta imune mediada por células T e B no desenvolvimento do DM1

Um dos mecanismos utilizados pelas células do sistema imune para reconhecer e interagir com antígenos é através da ligação entre receptores presentes na membrana das células, conhecidos como *Toll like receptors* (TLR) e moléculas reconhecidas como padrões moleculares associadas a patógenos (PAMPs) (Kumar et al., 2011; J. S. Marshall et al., 2018).

Existem vários tipos de TLRs na membrana e no endossomo das células, no entanto, o TLR2 é o responsável por sinalizar e desencadear a resposta imune do DM1. Estudos anteriores puderam concluir ou apontar hipóteses de que quando o TLR2 se encontra mutado em células T de modelos animais, tanto modelos espontâneos quanto induzidos de DM1, produziram quadros atenuados da doença (H. S. Kim et al., 2007).

Em condições normais, a resposta das células T e B, principalmente contra células próprias do organismo, é regulada por células conhecidas como *Tregs* (Khan & Ghazanfar, 2018). As células *Tregs* expressam FOXP3, um fator de transcrição associado ao seu desenvolvimento e função (Visperas & Vignali, 2016). A ausência de FOXP3 gera falha na ação das *Tregs* e permite o desenvolvimento do processo de expansão clonal e consequentemente o desenvolvimento de doenças autoimunes (Khan & Ghazanfar, 2018).

A consequência desta falha é o desenvolvimento de respostas inflamatórias mediadas por células do sistema imune, principalmente linfócitos T e B autoreativos, contra antígenos de células beta pancreáticas (Kotani et al., 2004; Lee et al., 2020).

Ativação de células T

Células beta produzem e liberam autoantígenos através de processos de renovação ou dano celular. Estes antígenos são capturados e processados por células apresentadoras de antígenos (APCs), como exemplo, os macrófagos e células dendríticas. As APCs são células responsáveis pela apresentação, através de complexos de histocompatibilidade (moléculas de MHC) e receptores do tipo B7, primeiramente para linfócitos TCD4+, também conhecidos como *T helpers* que se ligam através de receptores de células T (TCRs) e receptores CD25 (Boyman & Sprent, 2012; Yoon & Jun, 2005).

A ativação de TCD4+ estimula a produção de interleucina 2 (IL-2) que promove o recrutamento de células TCD8+ ou linfócitos T citotóxicos para as ilhotas pancreáticas. Os linfócitos TCD8+ desenvolvem sua atividade de morte celular através da ligação e liberação de granzinas e perforinas (grânulos citotóxicos) em células beta, promovendo a destruição destas células (de la Rosa et al., 2004; Thomas et al., 2010).

Assim, ao destruir células beta pancreáticas, a produção de insulina é alterada fazendo com que o organismo pare de produzir insulina em quantidades suficientes para suprir a demanda de glicose diária (Boldison & Wong, 2016).

Ativação de células B

Apesar de toda a patogenicidade do DM1 estar atribuída praticamente a resposta de células T, ao que parece, linfócitos B possuem participação no desenvolvimento deste distúrbio imune (Hinman et al., 2014). O papel fundamental das células B é na produção e secreção de autoanticorpos contra células beta pancreáticas (Mariño et al., 2011).

As células B reguladoras (*Bregs*), pelo contrário, desempenham um papel anti-inflamatório através da secreção de citocinas do tipo IL-10 e IL-35, utilizadas em respostas de supressão do processo inflamatório (Boldison & Wong, 2021). O entendimento entre o equilíbrio de células B efectoras e células T reguladoras parece um alvo promissor de novos tratamentos para doenças autoimunes.

Complicações relacionadas ao DM1

As complicações relacionadas a quadros de diabetes podem ser evidenciadas com maior facilidade após o esgotamento do estoque de insulina das células beta, fazendo com que a administração de insulina exógena passe a ser necessária para o controle dos níveis de glicose (Lucier & Weinstock, 2023; Wan et al., 2022). Os principais sintomas associados ao início do DM1 são a cetoacidose diabética; catarata; hipertensão, retinopatia; neuropatia, insuficiência renal, entre outros (Castellanos et al., 2020; Los & Wilt, 2017; Mendez et al., 2017).

Ativação de vias de glico-oxidação do DM

A hiperglicemia está relacionada ao desenvolvimento de complicações diabéticas que envolvem alterações de vias de sinalização em diferentes tecidos, produzindo quadros de estresse oxidativo, formação de produtos de glicação avançada

(AGEs), secreção de citocinas e quimiocinas relacionadas a atividades pró-inflamatórias e a morte celular (Volpe et al., 2018). Em condições de normoglicemia, a via responsável pelo processamento de glicose é a via glicolítica, no entanto, em condições de hiperglicemia, vias alternativas podem ser ativadas, como a via da hexosamina, via das proteínas quinases, polióis, vias de produção de AGEs e alterações no processo de autofagia, sendo todas estas identificadas como processos pró-oxidativos em diabéticos (Ighodaro, 2018).

Em condições fisiológicas, o controle das espécies reativas de oxigênio (EROs) produzidos em rotas metabólicas são controlados por enzimas ou fatores antioxidantes que evitam a indução do estresse oxidativo, como a catalase, coenzima Q10, glutatona peroxidase, superóxido dismutase e as vitaminas C e E (Shabalala et al., 2022). No entanto, em condições patológicas, como no diabetes a relação entre as defesas e os oxidantes encontra-se desequilibrada (Darenskaya et al., 2021)

Vias de indução de estresse oxidativo

O estresse oxidativo é caracterizado pela perturbação do equilíbrio entre as defesas antioxidantes da célula e a quantidade de substâncias oxidativas. As espécies reativas de oxigênio (EROs) são substâncias oxidantes prejudiciais a constituintes da célula como proteínas, lipídeos e DNA, gerando danos a estas estruturas que podem ser irreversíveis (Papachristoforou et al., 2020).

As células produzem EROs durante processos metabólicos comuns, principalmente em organelas como as mitocôndrias, peroxissomos e retículo endoplasmático. Em níveis adequados, os EROs são utilizados pelo organismo como uma forma de defesa, auxiliando no ataque e defesa contra patógenos. Os principais EROs produzidos pelas células são o ânion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila (OH^-) e oxigênio *singlete* ($1O_2^-$) (Juan et al., 2021; Sies & Jones, 2020).

No entanto, quando produzido em níveis elevados, as EROs estão associadas a processos patológicos nocivos e/ou indutores de morte celular. Entre as causas de desequilíbrio de EROs é possível destacar os quadros de hiperglicemia, característicos de indivíduos com diabetes (Kaludercic & Di Lisa, 2020; Volpe et al., 2018). Existem vários mecanismos/vias descrevendo a relação prejudicial entre hiperglicemia e EROs, conforme descrito a seguir.

Via 1: Alteração de autofagia das mitocôndrias

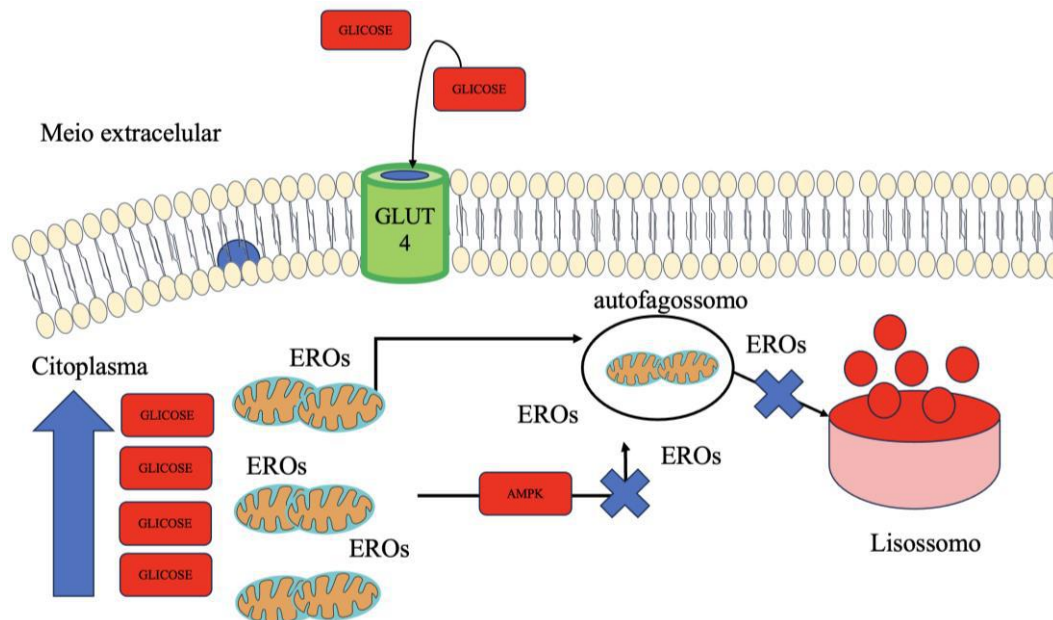
Um dos mecanismos envolve as mitocôndrias. Na presença de excesso de glicose, estas organelas sofrem fissão (divisão) e são envoltas pelo autofagossoma. No entanto, o autofagossoma não consegue se fundir com o lisossomo para completar o processo de autofagia. A ausência de mitofagia, promove um desequilíbrio *redox* (equilíbrio de oxidação e redução), alteração de metabolismo celular, inflamação e aumento do risco em desenvolver doenças cardiovasculares (Bharath et al., 2021; Zheng et al., 2021).

A morte celular por autofagia é essencial para o controle da homeostase da célula. Considerada um processo protetor por induzir a morte de organelas que apresentam defeitos, como é o caso das mitocôndrias que sofreram fissão, quando a autofagia se torna um processo disfuncional, conforme relatado em doenças como o diabetes, a célula pode aumentar a quantidade de EROs produzidas, principalmente o ânion superóxido (O_2^-) e o H_2O_2 (Levonen et al., 2014).

Além disso, a supressão da autofagia pode estar relacionada a via proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK). A AMPK funciona como um sensor do estado de energia das células, ativada em situações de deficiência de energia e que pode ser inibida em ambientes com hiperglicemia. Quando inibido, AMPK não responde aos EROs produzidos pela célula, deixando de ativar vias que induzem a autofagia, mais precisamente, a AMPK é necessária na maturação autofagossomo e fusão lisossomal (Figura 2). Existem dois mecanismos relacionados a autofagia na presença de

hiperglicemia. No primeiro ocorre a supressão da autofagia através da via AMPK e no segundo a autofagia é desencadeada através do estresse oxidativo (Gonzalez et al., 2011; Wang et al., 2020).

Figura 2 - Inibição da mitofagia em células com excesso de glicose.



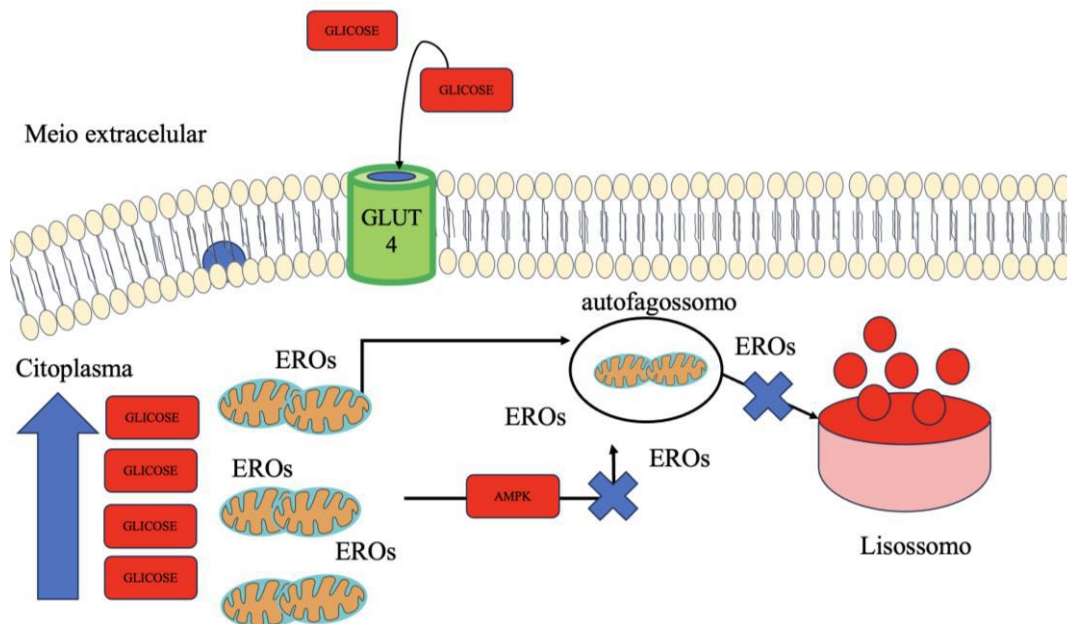
Processo de mitofagia (autofagia de mitocôndrias) bloqueado através da AMPK em função da ausência de estímulos necessários para fusão entre autofagossomo e lisossomo. Fonte: Autores (2023).

Via 2: Ativação excessiva de proteínas quinases (PKs)

Além disso, as EROs são altamente reativas e podem interagir com enzimas envolvidas na via glicolítica (via de transformação de glicose em energia) e em vias alternativas, como exemplo a enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase GAPDH, responsável pela conversão de gliceraldeído-3-fosfato, derivado da frutose-1-fosfato, em 1,3-bifosfoglicerato (Hannou et al., 2018; Lazarev et al., 2020). A inibição de GAPDH ocasiona o acúmulo de gliceraldeído-3-fosfato que posteriormente é convertido em diidroxiacetona-fosfato (DHAP), contribuindo para a formação de diacilglicerol (DAG) em células cardíacas e hepáticas (Inoguchi et al., 1994; Petersen & Shulman, 2017). Além disso, o excesso de DHAP pode favorecer a geração de metilglioxal, um produto de glicação avançada (AGE) (Bezold et al., 2019).

Quando formado em excesso, em casos de estresse oxidativo em que a produção de EROs e NADH (via dos polióis) encontra-se descontrolada, o DAG resulta na ativação exagerada de proteína quinase C (PKC) (fig. 3) e proteína quinase D (PKD), responsáveis pela indução de expressão de fatores pró-trombótico, pró-inflamatórios e apoptose (Ellwanger & Hausser, 2013; Kolczynska et al., 2020), além de ser encontrado naturalmente nas membranas celulares, o DAG também pode ser obtido através do metabolismo lipídico extracelular e da dieta, sendo que, o DAG extracelular é um produto da hidrólise de triacilglicerol (TAG) (Kolczynska et al., 2020). PKC é um dos principais reguladores do metabolismo de colesterol e dos ácidos graxos em tecido como o fígado, estando aumentado em dietas ricas em gorduras (Armstrong & Zidovetzki, 2008).

Figura 3 - Via de ativação das proteínas quinases C (PKC).



Na presença de excesso de glicose, a células ativam vias alternativas a glicólise, como exemplo, a via PKC e PKD, estimuladas pela produção exacerbada de diacilglicerol (DAG). Fonte: Autores (2023).

No fígado, em condições fisiológicas, a estimulação hepática de insulina proporciona a captação de glicose, a lipogênese e a inibição da gliconeogênese. Ao contrário da insulina, em jejum, o glucagon estimula a glicogenólise, a gliconeogênese e a inibição da lipogênese. Em indivíduos com diabetes, a resposta a insulina é desregulada, conforme mencionado anteriormente. A relação entre o diabetes com as vias de DAG/PKC/PKD é diversa. Os mecanismos envolvidos incluem: (i) Após ativado mediante quadros de estresse oxidativo o PKC induz a fosforilação de IRS1, bloqueando a ação de insulina (Petersen & Shulman, 2017); (ii) a ativação do eixo PKC-NADPH oxidase suprime a sinalização de insulina (Pereira et al., 2014); (iii) alterações nas PKD podem resultar em deficiência na estimulação e secreção de insulina (Kong et al., 2010).

Conforme descrito em estudos anteriores, tanto PKC quanto PKD bloqueiam a sinalização de insulina na célula por diferentes vias, contribuindo para o desenvolvimento de resistência a insulina. Além, disso, é possível encontrar estudos que associam alterações nas PKs com o aumento da lipogênese hepática, potencializando as chances de desenvolvimento de quadros de esteatose hepática (Kolczynska et al., 2020; Mayer et al., 2019).

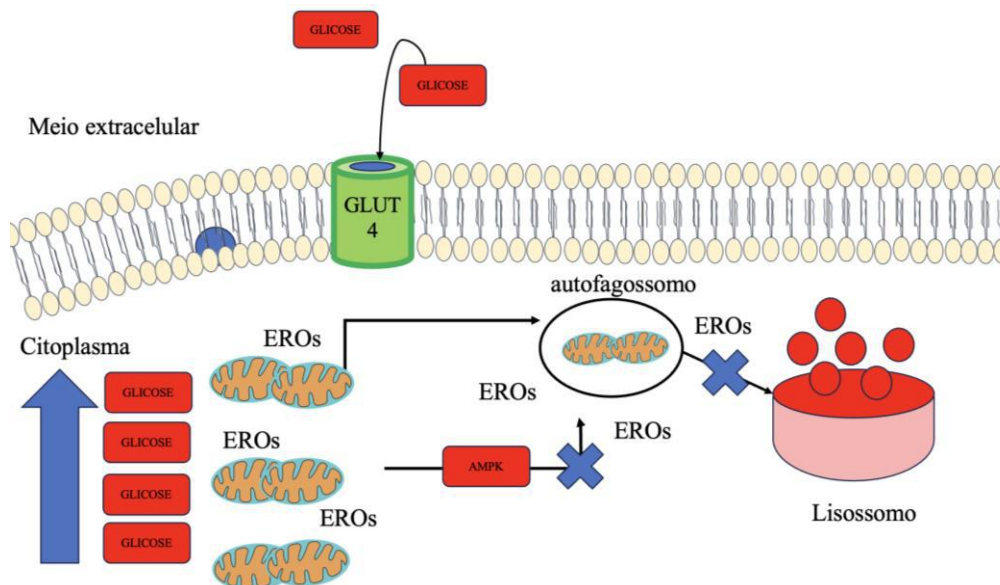
Via 3: Biossíntese através de hexosamina

Durante a glicólise ocorre a via de biossíntese da hexosamina de maneira relativamente menor, cerca de 3% da glicose total (S. Marshall et al., 1991). A frutose-6-fosfato é convertida em glucosamina-6-fosfato através da ação da glutamina frutose-6-fosfato aminotransferase (GFAT). O aumento de glicose na célula gera o aumento da ação de GFAT que ao agir sobre a glucosamina-6-fosfato gera UDP-N-acetilglucosamina (UDP-GlcNAc) (Figura 4) (Lu et al., 2020).

Em associação com outros aminoácidos gerados pela hexosamina, o UDP-GlcNAc fornece cadeias laterais de glicosil de glicoproteínas e glicolipídios, alterando suas estruturas. Além disso, UDP-GlcNAc é o substrato da O-GlcNAc transferase (OGT), uma enzima citosólica e nuclear que catalisa modificações reversíveis em proteínas pós-traducionais através da transferência de N-acetilglucosamina (GlcNAc) para resíduos de serina e teronina de proteínas. No contexto da hiperglicemia, a relação é feita através da possível ligação e catalise de OGT em porções dos receptores de insulina (IRS-1 e 2) e nos

receptores de glicose do tipo GLUT-4, modificando sua estrutura e alterando sua ação na célula, contribuindo para o processo de resistência a insulina (Buse et al., 2002; Shi et al., 2018; Slawson et al., 2010).

Figura 4 - Via de ativação das hexosaminas.



A ativação das vias de hexosaminas ocorre mediante estimulação de um conjunto de enzimas, como a glutamina frutose-6-fosfato aminotransferase (GFAT). Durante este processo proteínas importantes á ação da insulina da célula são alteradas, deixando de executar sua função. Fonte: Autores (2023).

Via 4: Polióis

A via do poliól é altamente ativa no diabetes mellitus e consome aproximadamente 30% da glicose do organismo. Nesta via a aldose redutase reduz a glicose em sorbitol através de um processo dependente da oxidação de NADPH. O sorbitol produzido é então convertido pela sorbitol desidrogenase em frutose utilizando NAD⁺ como cofator. O acúmulo de sorbitol, a geração de frutose e o desequilíbrio no consumo de NADPH/NAD⁺ auxiliam no desenvolvimento do estresse oxidativo, contribuindo para a patogênese do diabetes mellitus (Yan, 2018).

As alterações causadas pela via dos polióis envolvem diversos mecanismos, sendo: (i) o acúmulo de sorbitol, pode alterar a pressão osmótica da célula e contribuir para sua disfunção e estresse; (ii) Desequilíbrio na expressão e função redox de proteínas sirtuínas que utilizam NAD⁺ como substrato; (iii) a produção excessiva de frutose pode auxiliar na produção de agentes de glicação de proteínas (AGEs), contribuindo para o desenvolvimento de doenças metabólicas e inflamatórias (Gugliucci, 2017; Kador & Kinoshita, 1985; Mortuza et al., 2013).

No entanto, além de contribuir na indução de fatores pró-oxidativos, o aumento da ativação da via dos polióis também altera a produção de fatores antioxidantes produzidos pela célula. A glutatona (GSH) é um tiol intracelular responsável pela erradicação de radicais livres e pela redução no nível de peróxido de hidrogênio em quadros de estresse oxidativo. Os níveis de GSH encontram diminuídos em quadros de hiperglicemia devido a competição entre a aldose redutase e a glutatona redutase pelo cofator NADPH, essencial para o processo de regeneração de GSH (Kalkan & Suher, 2013; Pastore et al., 2003).

Via 5: Oxidação lipídica - ciclo de glicose-ácidos graxos

Além das alterações nos níveis de glicose, indivíduos com DM podem apresentar quadros de dislipidemias. As manifestações clínicas incluem altos níveis plasmáticos de triglicerídeos, baixos níveis de colesterol HDL e aumento no VLDL (Mooradian, 2009; Schofield et al., 2016). A relação entre glicose e lipídios é estudada desde a década de 60. Também

conhecido como ciclo de Randle, a interação entre glicose e ácidos graxos foi descrita pela primeira vez em 1963 por Philip Randle ao observar que a oxidação de ácidos graxos comprometia a oxidação de glicose (Hue & Taegtmeyer, 2009).

Um dos mecanismos propostos está relacionado a maiores concentrações de acetil-coenzima A (Acetil-CoA), NADH⁺ e NAD mitocondriais resultante da oxidação de ácidos graxos. Na presença de altos níveis de ácidos graxos associados a baixos níveis de insulina, as mitocôndrias passam por processos em que perdem a capacidade em alterar o ciclo de metabolismo de gordura para metabolismo de glicose, contribuindo para o aumento de glicose disponível (Sivitz & Yorek, 2010). Além disso, uma sequência de eventos derivados da oxidação de ácido graxos, como exemplo, o acúmulo de citrato, inibição da fosfofrutoquinase, inibição da hexoquinase II, acúmulo de glicose-6-fosfato intracelular e diminuição do transporte de glicose também podem interferir no metabolismo de glicose (Randle et al., 1963; Shulman, 2000).

Por outro lado, o excesso de EROs produzidos pela célula derivados de diferentes mecanismos também pode interferir na relação lipídios/glicose. Durante o estresse oxidativo causado pela hiperglicemia a oxidação de lipídeos aumenta, caracterizando o processo conhecido como peroxidação lipídica (LPO). O resultado do ataque das EROs aos lipídeos é a produção de produtos característicos da LPO, como o malonaldeído (MDA) e o 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE) (Shabalala et al., 2022).

Via 6: Alterações de expressão gênica

Diante de todas as vias ativadas durante quadros de hiperglicemia, altas concentrações de EROs são produzidas em diferentes estágios. Além de todas as alterações citadas anteriormente, o excesso de EROs inibe fatores de transcrição envolvidos na expressão gênica de insulina, como o fator promotor de insulina 1 (PDX-1) e o fator de transcrição (MafA) (Robertson, 2006), como também, o estresse oxidativo pode suprimir a expressão de GLUT-4 através da alteração de fatores envolvidos na expressão deste receptor, como o *receptor gamma ativado por proliferador de peroxissoma* (PPAR- γ) e o fator nuclear -1 (Pessler et al., 2001; Wada & Nakatsuka, 2016).

4. Considerações Finais

As vias ativadas como consequência do excesso de glicose no organismo, derivada de quadros de diabetes mellitus, possuem uma série de enzimas que atuam em cascatas pró-oxidativas. Processos pró-oxidativos produzem quantidades significativa de EROS, substâncias diretamente relacionadas a danos celulares. Os mecanismos envolvidos na formação de EROs podem ser uma ferramenta valiosa na busca por novos alvos terapêuticos que visem diminuir o risco de desenvolvimento de patologias secundárias ao DM. É necessário que mais estudos sejam desenvolvidos com o objetivo de avaliar a influência de compostos considerados antioxidantes nas vias de estresse oxidativo relacionadas ao DM. Substâncias naturais com potencial antioxidante já estabelecido em literatura poderiam ser utilizados em modelos animais de DM ou outras patologias de desordem metabólica para obtenção de resultados valiosos à comunidade científica.

Referências

- Armstrong, D., & Zidovetzki, R. (2008). Amplification of diacylglycerol activation of protein kinase C by cholesterol. *Biophysical Journal*, 94(12), 4700–4710.
- Barrett, J. R. (2006). *The science of soy: what do we really know?* National Institute of Environmental Health Sciences.
- Bezold, V., Rosenstock, P., Scheffler, J., Geyer, H., Horstkorte, R., & Bork, K. (2019). Glycation of macrophages induces expression of pro-inflammatory cytokines and reduces phagocytic efficiency. *Aging (Albany NY)*, 11(14), 5258.
- Bharath, L. P., Rockhold, J. D., & Conway, R. (2021). Selective autophagy in hyperglycemia-induced microvascular and macrovascular diseases. *Cells*, 10(8), 2114.
- Boldison, J., & Wong, F. S. (2016). Immune and pancreatic β cell interactions in type 1 diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 27(12), 856–867.

- Boldison, J., & Wong, F. S. (2021). Regulatory B cells: role in Type 1 diabetes. *Frontiers in Immunology*, *12*, 746187.
- Boyman, O., & Sprent, J. (2012). The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nature Reviews Immunology*, *12*(3), 180–190.
- Buse, M. G., Robinson, K. A., Marshall, B. A., Hresko, R. C., & Mueckler, M. M. (2002). Enhanced O-GlcNAc protein modification is associated with insulin resistance in GLUT1-overexpressing muscles. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *283*(2), E241–E250.
- Castellanos, L., Tuffaha, M., Koren, D., & Levitsky, L. L. (2020). Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Drugs*, *22*, 357–367.
- Darenskaya, M. A., Kolesnikova, L. I., & Kolesnikov, S. I. (2021). Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, *171*(2), 179–189.
- de la Rosa, M., Rutz, S., Dorninger, H., & Scheffold, A. (2004). Interleukin-2 is essential for CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cell function. *European Journal of Immunology*, *34*(9), 2480–2488.
- Della Manna, T., Setian, N., Savoldelli, R. D., Guedes, D. R., Kuperman, H., Menezes Filho, H. C., Steinmetz, L., Cominato, L., Dichtchekian, V., & Damiani, D. (2016). Diabetes mellitus in childhood: an emerging condition in the 21 st century. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, *62*, 594–601.
- Dudovskiy, J. (2016). The ultimate guide to writing a dissertation in business studies: A step-by-step assistance. *Pittsburgh, USA*, 51.
- Ellwanger, K., & Hausser, A. (2013). Physiological functions of protein kinase D in vivo. *IUBMB Life*, *65*(2), 98–107.
- Ferreira, A. C. S., Gomes, K. B., Sampaio, I. B. M., Oliveira, V. C. de, Pardini, V. C., & Godard, A. L. B. (2009). Type 1 diabetes susceptibility determined by HLA alleles and CTLA-4 and insulin genes polymorphisms in Brazilians. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, *53*, 368–373.
- Gonzalez, C. D., Lee, M.-S., Marchetti, P., Pietropaolo, M., Towns, R., Vaccaro, M. I., Watada, H., & Wiley, J. W. (2011). The emerging role of autophagy in the pathophysiology of diabetes mellitus. *Autophagy*, *7*(1), 2–11.
- Gregory, G. A., Robinson, T. I. G., Linklater, S. E., Wang, F., Colagiuri, S., de Beaufort, C., Donaghue, K. C., Magliano, D. J., Maniam, J., & Orchard, T. J. (2022). Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *10*(10), 741–760.
- Gugliucci, A. (2017). Formation of fructose-mediated advanced glycation end products and their roles in metabolic and inflammatory diseases. *Advances in Nutrition*, *8*(1), 54–62.
- Hannou, S. A., Haslam, D. E., McKeown, N. M., & Herman, M. A. (2018). Fructose metabolism and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*, *128*(2), 545–555.
- Hinman, R. M., Smith, M. J., & Cambier, J. C. (2014). B cells and type 1 diabetes... in mice and men. *Immunology Letters*, *160*(2), 128–132.
- Hue, L., & Taegtmeier, H. (2009). The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *297*(3), E578–E591.
- Ighodaro, O. M. (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *108*, 656–662.
- Ikegami, H., Noso, S., Babaya, N., Hiromine, Y., & Kawabata, Y. (2008). Genetic basis of type 1 diabetes: similarities and differences between East and West. *The Review of Diabetic Studies: RDS*, *5*(2), 64.
- Inoguchi, T., Xia, P., Kunisaki, M., Higashi, S., Feener, E. P., & King, G. L. (1994). Insulin's effect on protein kinase C and diacylglycerol induced by diabetes and glucose in vascular tissues. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *267*(3), E369–E379.
- Juan, C. A., Pérez de la Lastra, J. M., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2021). The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(9), 4642.
- Kador, P. F., & Kinoshita, J. H. (1985). Role of aldose reductase in the development of diabetes-associated complications. *The American Journal of Medicine*, *79*(5), 8–12.
- Kalkan, I. H., & Suher, M. (2013). The relationship between the level of glutathione, impairment of glucose metabolism and complications of diabetes mellitus. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, *29*(4), 938.
- Kaludercic, N., & Di Lisa, F. (2020). Mitochondrial ROS formation in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *7*, 12.
- Katsarou, A., Gudbjörnsdóttir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., Jacobsen, L. M., Schatz, D. A., & Lernmark, Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*(1), 1–17.
- Khalid Kheiralla, K. E. (2021). CTLA-4 (+ 49A/G) polymorphism in type 1 diabetes children of Sudanese population. *Global Medical Genetics*, *8*(01), 11–18.
- Khan, U., & Ghazanfar, H. (2018). T lymphocytes and autoimmunity. *International Review of Cell and Molecular Biology*, *341*, 125–168.
- Kim, G.-R., & Choi, J.-M. (2022). Current understanding of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) signaling in T-cell biology and disease therapy. *Molecules and Cells*, *45*(8), 513.
- Kim, H. S., Han, M. S., Chung, K. W., Kim, S., Kim, E., Kim, M. J., Jang, E., Lee, H. A., Youn, J., & Akira, S. (2007). Toll-like receptor 2 senses β -cell death and contributes to the initiation of autoimmune diabetes. *Immunity*, *27*(2), 321–333.

- Kolczynska, K., Loza-Valdes, A., Hawro, I., & Sumara, G. (2020). Diacylglycerol-evoked activation of PKC and PKD isoforms in regulation of glucose and lipid metabolism: a review. *Lipids in Health and Disease*, 19, 1–15.
- Kong, K. C., Butcher, A. J., McWilliams, P., Jones, D., Wess, J., Hamdan, F. F., Werry, T., Rosethorne, E. M., Charlton, S. J., & Munson, S. E. (2010). M3-muscarinic receptor promotes insulin release via receptor phosphorylation/arrestin-dependent activation of protein kinase D1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(49), 21181–21186.
- Kotani, R., Nagata, M., Imagawa, A., Moriyama, H., Yasuda, H., Miyagawa, J., Hanafusa, T., & Yokono, K. (2004). T lymphocyte response against pancreatic beta cell antigens in fulminant type 1 diabetes. *Diabetologia*, 47, 1285–1291.
- Kumar, H., Kawai, T., & Akira, S. (2011). Pathogen recognition by the innate immune system. *International Reviews of Immunology*, 30(1), 16–34.
- Lambert, A. P., Gillespie, K. M., Thomson, G., Cordell, H. J., Todd, J. A., Gale, E. A. M., & Bingley, P. J. (2004). Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(8), 4037–4043.
- Lazarev, V. F., Guzhova, I. V., & Margulis, B. A. (2020). Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is a multifaceted therapeutic target. *Pharmaceutics*, 12(5), 416.
- Lee, K. H., Ahn, B. S., Cha, D., Jang, W. W., Choi, E., Park, S., Park, J. H., Oh, J., Park, H., & Park, J. H. (2020). Understanding the immunopathogenesis of autoimmune diseases by animal studies using gene modulation: A comprehensive review. *Autoimmunity Reviews*, 19(3), 102469.
- Levonen, A.-L., Hill, B. G., Kansanen, E., Zhang, J., & Darley-Usmar, V. M. (2014). Redox regulation of antioxidants, autophagy, and the response to stress: implications for electrophile therapeutics. *Free Radical Biology and Medicine*, 71, 196–207.
- Los, E., & Wilt, A. S. (2017). *Diabetes mellitus type 1 in children*.
- Lu, S., Liao, Z., Lu, X., Katschinski, D. M., Mercola, M., Chen, J., Heller Brown, J., Molkentin, J. D., Bossuyt, J., & Bers, D. M. (2020). Hyperglycemia acutely increases cytosolic reactive oxygen species via O-linked GlcNAcylation and CaMKII activation in mouse ventricular myocytes. *Circulation Research*, 126(10), e80–e96.
- Lucier, J., & Weinstock, R. S. (2023). *Type 1 Diabetes*.
- Maahs, D. M., West, N. A., Lawrence, J. M., & Mayer-Davis, E. J. (2010). Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 39(3), 481–497.
- Mariño, E., Silveira, P. A., Stolp, J., & Grey, S. T. (2011). B cell-directed therapies in type 1 diabetes. *Trends in Immunology*, 32(6), 287–294.
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(2), 1–10.
- Marshall, S., Bacote, V., & Traxinger, R. R. (1991). Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *Journal of Biological Chemistry*, 266(8), 4706–4712.
- Mayer, A. E., Löffler, M. C., Loza Valdés, A. E., Schmitz, W., El-Merahbi, R., Viera, J. T., Erk, M., Zhang, T., Braun, U., & Heikenwalder, M. (2019). The kinase PKD3 provides negative feedback on cholesterol and triglyceride synthesis by suppressing insulin signaling. *Science Signaling*, 12(593), eaav9150.
- Mendez, Y., Surani, S., & Varon, J. (2017). Diabetic ketoacidosis: treatment in the intensive care unit or general medical/surgical ward? *World Journal of Diabetes*, 8(2), 40.
- Mobasserri, M., Shirmohammadi, M., Amiri, T., Vahed, N., Fard, H. H., & Ghojzadeh, M. (2020). Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promotion Perspectives*, 10(2), 98.
- Mooradian, A. D. (2009). Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(3), 150–159.
- Mortuza, R., Chen, S., Feng, B., Sen, S., & Chakrabarti, S. (2013). High glucose induced alteration of SIRT6 in endothelial cells causes rapid aging in a p300 and FOXO regulated pathway. *PloS One*, 8(1), e54514.
- Naylor, R. N., & Philipson, L. H. (2020). *Diagnosis and clinical management of monogenic diabetes*.
- Nerup, J., Platz, P., Andersen, O. O., Christy, M., Lyngsøe, J., Poulsen, J. E., Ryder, L. P., Thomsen, M., Nielsen, L. S., & Svejgaard, A. (1974). HL-A antigens and diabetes mellitus. *The Lancet*, 304(7885), 864–866.
- Noble, J. A., & Valdes, A. M. (2011). Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. *Current Diabetes Reports*, 11, 533–542.
- Noble, J. A., Valdes, A. M., Cook, M., Klitz, W., Thomson, G., & Erlich, H. A. (1996). The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *American Journal of Human Genetics*, 59(5), 1134.
- Nyaga, D. M., Vickers, M. H., Jefferies, C., Perry, J. K., & O’Sullivan, J. M. (2018). Type 1 diabetes mellitus-associated genetic variants contribute to overlapping immune regulatory networks. *Frontiers in Genetics*, 9, 535.
- Papachristoforou, E., Lambadiari, V., Maratou, E., & Makrilakis, K. (2020). Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications. *Journal of Diabetes Research*, 2020.
- Pastore, A., Federici, G., Bertini, E., & Piemonte, F. (2003). Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clinica Chimica Acta*, 333(1), 19–39.

- Pereira, S., Park, E., Mori, Y., Haber, C. A., Han, P., Uchida, T., Stavar, L., Oprescu, A. I., Koulajian, K., & Iovic, A. (2014). FFA-induced hepatic insulin resistance in vivo is mediated by PKC δ , NADPH oxidase, and oxidative stress. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 307(1), E34–E46.
- Pessler, D., Rudich, A., & Bashan, N. (2001). Oxidative stress impairs nuclear proteins binding to the insulin responsive element in the GLUT4 promoter. *Diabetologia*, 44, 2156–2164.
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2017). Roles of diacylglycerols and ceramides in hepatic insulin resistance. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(7), 649–665.
- Pociot, F., & McDermott, M. F. (2002). Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Genes & Immunity*, 3(5), 235–249.
- Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., & Newsholme, E. A. (1963). The glucose fatty-acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *The Lancet*, 281(7285), 785–789.
- Ranjouri, M. R., Aob, P., Derakhshan, S. M., Khaniani, M. S., Chiti, H., & Ramazani, A. (2016). Association study of IL2RA and CTLA4 gene variants with Type I diabetes mellitus in children in the northwest of Iran. *BioImpacts: BI*, 6(4), 187.
- Rendle, K. A., Abramson, C. M., Garrett, S. B., Halley, M. C., & Dohan, D. (2019). Beyond exploratory: A tailored framework for designing and assessing qualitative health research. *BMJ Open*, 9(8). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030123>
- Robertson, R. P. (2006). Oxidative stress and impaired insulin secretion in type 2 diabetes. *Current Opinion in Pharmacology*, 6(6), 615–619.
- Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). (2023, 12 de junho). Incidência de diabetes mellitus no Brasil. <https://diabetes.org.br>
- Schofield, J. D., Liu, Y., Rao-Balakrishna, P., Malik, R. A., & Soran, H. (2016). Diabetes dyslipidemia. *Diabetes Therapy*, 7, 203–219.
- Shabalala, S. C., Johnson, R., Basson, A. K., Ziqubu, K., Hlengwa, N., Mthembu, S. X. H., Mabhidia, S. E., Mazibuko-Mbeje, S. E., Hanser, S., & Cirilli, I. (2022). Detrimental effects of lipid peroxidation in type 2 diabetes: Exploring the neutralizing influence of antioxidants. *Antioxidants*, 11(10), 2071.
- Shapiro, M. R., Yeh, W.-I., Longfield, J. R., Gallagher, J., Infante, C. M., Wellford, S., Posgai, A. L., Atkinson, M. A., Campbell-Thompson, M., & Lieberman, S. M. (2020). CD226 deletion reduces type 1 diabetes in the NOD mouse by impairing thymocyte development and peripheral T cell activation. *Frontiers in Immunology*, 11, 2180.
- Shi, H., Munk, A., Nielsen, T. S., Daughtry, M. R., Larsson, L., Li, S., Høyer, K. F., Geisler, H. W., Sulek, K., & Kjøbsted, R. (2018). Skeletal muscle O-GlcNAc transferase is important for muscle energy homeostasis and whole-body insulin sensitivity. *Molecular Metabolism*, 11, 160–177.
- Shulman, G. I. (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 106(2), 171–176.
- Sies, H., & Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(7), 363–383.
- Sivitz, W. I., & Yorek, M. A. (2010). Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, 12(4), 537–577.
- Slawson, C., Copeland, R. J., & Hart, G. W. (2010). O-GlcNAc signaling: a metabolic link between diabetes and cancer? *Trends in Biochemical Sciences*, 35(10), 547–555.
- Sticht, J., Álvaro-Benito, M., & Konigorski, S. (2021). Type 1 Diabetes and the HLA Region: Genetic Association Besides Classical HLA Class II Genes. *Frontiers in Genetics*, 12, 683946.
- Syed, F. Z. (2022). Type 1 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*, 175(3), ITC33–ITC48.
- Thomas, H. E., Trapani, J. A., & Kay, T. W. H. (2010). The role of perforin and granzymes in diabetes. *Cell Death & Differentiation*, 17(4), 577–585.
- Torinsson Naluai, Å., Nilsson, S., Samuelsson, L., Gudjonsdottir, A. H., Ascher, H., Ek, J., Hallberg, B., Kristiansson, B., Martinsson, T., & Nerman, O. (2000). The CTLA4/CD28 gene region on chromosome 2q33 confers susceptibility to celiac disease in a way possibly distinct from that of type 1 diabetes and other chronic inflammatory disorders. *Tissue Antigens*, 56(4), 350–355.
- Van Belle, T. L., Coppieters, K. T., & Von Herrath, M. G. (2011). Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiological Reviews*, 91(1), 79–118.
- Visperas, A., & Vignali, D. A. A. (2016). Are regulatory T cells defective in type 1 diabetes and can we fix them? *The Journal of Immunology*, 197(10), 3762–3770.
- Volpe, C. M. O., Villar-Delfino, P. H., Dos Anjos, P. M. F., & Nogueira-Machado, J. A. (2018). Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death & Disease*, 9(2), 119.
- Wada, J., & Nakatsuka, A. (2016). Mitochondrial dynamics and mitochondrial dysfunction in diabetes. *Acta Medica Okayama*, 70(3), 151–158.
- Wan, X.-X., Zhang, D.-Y., Khan, M. A., Zheng, S.-Y., Hu, X.-M., Zhang, Q., Yang, R.-H., & Xiong, K. (2022). Stem cell transplantation in the treatment of type 1 diabetes mellitus: from insulin replacement to beta-cell replacement. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 859638.

Wang, T., Wang, J., Hu, X., Huang, X.-J., & Chen, G.-X. (2020). Current understanding of glucose transporter 4 expression and functional mechanisms. *World Journal of Biological Chemistry*, 11(3), 76.

Yan, L. (2018). Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal Models and Experimental Medicine*, 1(1), 7–13.

Yoon, J.-W., & Jun, H.-S. (2005). Autoimmune destruction of pancreatic β cells. *American Journal of Therapeutics*, 12(6), 580–591.

Zheng, Y., Luo, A., & Liu, X. (2021). The imbalance of mitochondrial fusion/fission drives high-glucose-induced vascular injury. *Biomolecules*, 11(12), 1779.