

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 08/12/2019.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CAMPUS DE JABOTICABAL**

**CARACTERIZAÇÃO DO DIABETES MELLITUS
FARMACOLÓGICO (ALOXÂNICO) EM TILÁPIAS DO NILO**

Ed Johnny da Rosa Prado

Medico Veterinário

2017

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CAMPUS DE JABOTICABAL**

**CARACTERIZAÇÃO DO DIABETES MELLITUS
FARMACOLÓGICO (ALOXÂMICO) EM TILÁPIAS DO NILO**

Ed Johnny da Rosa Prado

Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio de Andrade Belo

Tese apresentada à Faculdade de Ciência Agrárias e Veterinária – Unesp, Campus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de doutorado em Medicina Veterinária (Patologia Animal).

2017

P896c Prado, Ed Johnny da Rosa
Caracterização do diabetes mellitus farmacológico (aloxâmico) em tilápias do Nilo / Ed Johnny da Rosa Prado. -- Jaboticabal, 2017 xx, 74 p. : il. ; 29 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2017
Orientador: Marco Antonio de Andrade Belo
Banca examinadora: Antonio Carlos Shimano, Antonio Sergio Ferraudo, Francisco Jose Albuquerque de Paula, Silas Fernandes Eto
Bibliografia

1. *Oreochromis niloticus*. 2. Fisiopatologia. 3. Diabetes. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616.379-008.4

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação – Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

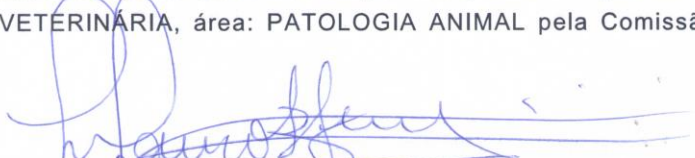
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: CARACTERIZAÇÃO DO DIABETES MELLITUS FARMACOLÓGICO (ALOXÂMICO) EM TILÁPIAS DO NILO

AUTOR: ED JOHNNY DA ROSA PRADO

ORIENTADOR: MARCO ANTONIO DE ANDRADE BELO

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em MEDICINA VETERINÁRIA, área: PATOLOGIA ANIMAL pela Comissão Examinadora:



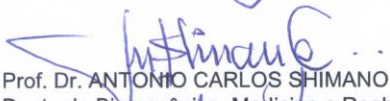
Prof. Dr. MARCO ANTONIO DE ANDRADE BELO
Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Reprodução Animal / FCAV / UNESP - Jaboticabal



Prof. Dr. FRANCISCO JOSÉ ALBUQUERQUE DE PAULA
Departamento de Clínica Médica / USP / Ribeirão Preto/SP



Prof. Dr. ANTONIO SÉRGIO FERRAUDO
Vice-Diretoria / FCAV / UNESP - Jaboticabal



Prof. Dr. ANTONIO CARLOS SHIMANO
Depto de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do Aparelho Locomotor / USP / Ribeirão Preto/SP



Pós-doutorando SILAS FERNANDES ETO
Departamento de Tecnologia / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 08 de dezembro de 2017

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

ED JOHNNY DA ROSA PRADO – Natural de Moji das Cruzes – SP, nascido em 10 de janeiro de 1986, Médico Veterinário, mestre em patologia veterinária e Técnico agrícola. Iniciou o curso técnico agrícola juntamente ao ensino médio na instituição Centro Paula Souza, Espírito Santo do Pinhal - SP o ano 2002, tendo concluído o mesmo no ano de 2004. Em 2005, participou do primeiro e segundo módulo em técnico agropecuário do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerais – Campus Inconfidentes. Ingressou em 2006 no Curso de Medicina Veterinária da Universidade Camilo Castelo Branco - UNICASTELO, Campus Descalvado (SP), concluindo a graduação no ano de 2010. No período de graduação exerceu atividades de pesquisa junto ao Laboratório de Farmacologia e Toxicologia Animal da UNICASTELO, obtendo por dois anos consecutivos bolsa de pesquisa do Programa Institucional Pró-inicial (2008 e 2009), atuando na área de fisiopatologia da reação inflamatória em peixes teleósteos. Iniciou em 2011 o mestrado pelo Departamento de Patologia Animal da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - FCAV/Unesp, Jaboticabal-SP junto ao Programa de pós-graduação em Medicina Veterinária, com bolsa pela Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo FAPESP-Nº 2011/16945-9), concluído 2014. Doutorando entre o período 2014 a 2017 pelo Departamento de Patologia Animal da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - FCAV/Unesp, Jaboticabal-SP junto ao Programa de pós-graduação em Medicina Veterinária, com bolsa pela Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo FAPESP-Nº 2014/09437-5). Membro do Group of Animal Pharmacology (GAP), exercendo atividades de pesquisa junto ao Laboratório de Farmacologia e Toxicologia Animal da UNICASTELO.

O homem é a mais insana das espécies. Adora um Deus invisível e mata a natureza visível, sem perceber que a natureza que ele mata é esse Deus invisível que ele adora.

(Hubert Reeves)

A

Minha família

DEDICO

À

Ciência

OFEREÇO

AGRADECIMENTOS

- Em primeiro lugar a *DEUS*, por ter me dado à oportunidade da evolução espiritual.
- As vidas, pois sem elas este estudo não poderia ser realizado e espero que as mesma tenham cumprido sua missão aqui na terra.
- Ao Prof. Dr. Marco Antonio de Andrade Belo por me acompanhar nesta caminhada com seu espírito inovador, me orientando e incentivando a pesquisa, tendo grandes oportunidades de participação em publicações e eventos que contribuíram ainda mais para o meu crescimento profissional.
- À minha esposa Alessandra Cristina de Moraes, pela dedicação ao longo deste estudo como se o mesmo fosse responsabilidade dela.
- À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão de bolsa (processo FAPESP-Nº2014/09437-5) de pesquisa.
- À Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Unesp/FCAV-Jaboticabal/SP.
- À Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, FCAV/Unesp, Câmpus de Jaboticabal/SP, especialmente ao Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Reprodução Animal, por permitir a realização deste Doutorado.
- Ao Prof. Dr. Samir Issa Samara, Prof. Dr. Luiz Augusto do Amaral, Prof. Dr. Francisco Jose Albuquerque de Paula e Prof. Dr. Antonio Carlos Shimano, por oferecer seus laboratórios e orientação para realização deste projeto de pesquisa.
- Aos colegas Silas Fernandes Eto e Dayanne Carla Fernandes, os quais foram uma fonte constante de auxílios.
- À Carolina Zucchermaglio, por contribuir em meu estudo e espero que tenha cumprido sua missão aqui na terra.
- À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).
- E a todos que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

	Página
COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	X
RESUMO.....	XI
ABSTRACT.....	XII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XIII
LISTA DE SIMBOLOS.....	XV
LISTA DE TABELAS.....	XVI
LISTA DE FIGURAS.....	XVII
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	02
2.1 Efeito de diabetes mellitus no organismo.....	02
2.2 Reação inflamatória aguda.....	05
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	08
3.1 Animais utilizados e acondicionamento.....	08
3.1.1 Estudo do efeito diabético crônico.....	08
3.1.2 Estudo do efeito diabético sobre a resposta inflamação aguda.....	08
3.2 Manuseio dos peixes para exames.....	09
3.3 Indução diabética por aloxano.....	09
3.4 Tratamento com insulina.....	10
3.5 Exame hematológico e bioquímico.....	10
3.6 Necropsia, coleta de materiais e preservação	11
3.7 Determinação da densidade mineral óssea.....	12
3.8 Determinação da fragilidade óssea por biomecânica.....	13
3.9 Eletroforese das proteínas do soro (SDS-PAGE)	14
3.10 Digestão de proteína em gel e identificação por espectrometria de massa.....	16
3.11 Análise da atividade de lisozima sérica.....	17
3.12 Imunohistoquímica, análise de TNF- α , IGF-1 e insulina.....	18
3.13 Estatística.....	20
4. RESULTADOS.....	21

4.1 Estudo do efeito diabético crônica.....	21
4.1.1 Efeito da aloxana no tecido pancreático.....	21
4.1.2 Efeito diabético no ganho de peso em tilápias do Nilo.....	23
4.1.3 Efeito diabético na avaliação de lipídeos no soro.....	24
4.1.4 Efeito diabético na deposição lipídica.....	25
4.1.5 Efeito diabético na avaliação da fragilidade óssea.....	26
4.1.6 Efeito diabético na avaliação metabólica óssea.....	28
4.1.7 Efeito diabético na avaliação gástrica e renal.....	29
4.1.8 Efeito diabético no eritograma.....	30
4.1.9 Efeito diabético no leucograma.....	32
4.1.10 Efeito diabético no trombograma.....	34
4.1.11 Efeito diabético na atividade de lisozima no soro.....	35
4.1.12 Avaliações histopatológicas.....	35
4.1.12.1 Avaliação tegumentar e muscular.....	35
4.1.12.2 Avaliação cardiovascular.....	36
4.1.12.3 Avaliação hepática.....	38
4.1.12.4 Avaliação renal.....	38
4.1.12.5 Avaliação gastrointestinal.....	40
4.2 Estudo do efeito diabético na reação inflamação aguda.....	41
4.2.1 Produção de IGF-1 no foco inflamatório.....	41
4.2.2 Produção de TNF-alfa no foco inflamatório.....	42
4.2.3 Atividade de lisozima sérica.....	43
5. DISCUSSÃO.....	44
5.1 Perfil clínico em tilápias do Nilo aloxana-diabéticos.....	44
5.2 Reação inflamatória em tilápias do Nilo aloxana-diabéticos.....	53
6. CONCLUSÃO.....	55
7. REFERÊNCIAS	56
8. APÊNDICE.....	74

CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 11493/14 do trabalho de pesquisa intitulado **"Estudo da fisiopatologia da reação inflamatória aguda durante aerocistite infecciosa por *Aeromonas hydrophila* em tilápias do Nilo, *Oreochromis niloticus*, aloxano-diabéticas"**, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Marco Antonio de Andrade Belo está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), em reunião ordinária de 07 de julho de 2014.

Jaboticabal, 07 de julho de 2014.



Prof.^a Dr.^a Paola Castro Moraes
Coordenadora – CEUA

CARACTERIZAÇÃO DO DIABETES MELLITUS FARMACOLÓGICO (ALOXÂMICO) EM TILÁPIAS DO NILO

RESUMO - O estudo investigou os mecanismos envolvidos na fisiopatologia metabólica e inflamatória aguda em tilápias aloxano-diabéticas. Para avaliação metabólica, foi realizado um ensaio experimental crônico com 30 tilápias aloxano diabéticas para determinação das massas corporais, constituído três grupos (n=10): Não diabético e tratado com salina; Diabético e tratado com insulina; Diabético sem tratamento. Para estes animais foram analisados produção de insulina do pâncreas, densidade mineral óssea (g/cm^2), densidade de massa gorda (%), biomecânica de osso, determinação de apolipoproteína A1 séricas, glicemia, fosfatase alcalina sérica, colesterol sérica, triglicérides sérica, hemograma, atividade de lisozima sérica e avaliações histopatológicos. Para avaliação inflamatória aguda, foram utilizadas amostras de soro e tecidos de tilápias com aerocistite infecciosa aguda por *A. hydrophyla*, constituindo 3 tratamentos analisado 6, 24 e 48 horas após estímulos inflamatório infeccioso, compostos por: Não aloxana-diabéticas e inoculado; aloxana-diabéticas e inoculado; aloxana-diabéticas e tratado com insulina e inoculado. Para estas amostras foram analisadas através de imunohistoquímica a produção de TNF- α , IGF-1 no foco inflamado e determinação de lisozima sérica. O presente estudo revelou resultados muito promissores, demonstrando que tilápias do Nilo submetidas a administração de aloxana endovenosa podem desenvolver o diabetes mellitus tipo 1. A correlação entre os estudos demonstram que tilápias do Nilo aloxano-diabéticos, apresentaram baixo ou inexistência de células beta, deposição ectópica de tecido adiposo, degeneração muscular, dislipidemia, anormalidades cardíacas, doenças gastrointestinais, esteatose hepática, fragilidade óssea, nefropatia, anemia, leucopenia, trombocitose, além de alterações da resposta imunológica em relação à atividade lisozima, TNF- α e IGF-1 no foco inflamado durante estímulo inflamatório infeccioso agudo. Provando a importância do efeito insulínico na resposta orgânica deste peixe teleósteo, demonstrando a importância deste modelo experimental para estudos e avanços em pesquisas envolvendo o diabetes mellitus, pois são alterações fisiopatológicas do diabetes em seres humanos.

Palavras-chave: insulina, tecido adiposo, musculo, osso, Inflamação, peixe teleósteo.

CHARACTERIZATION OF DIABETES MELLITUS PHARMACOLOGICAL (ALLOXAN) IN TILÁPIAS DO NILO

ABSTRACT – The study investigated the mechanisms involved in acute metabolic and inflammatory pathophysiology in alloxan-diabetic tilapia. For metabolic evaluation, a chronic experimental study was performed with 30 diabetic alloxan tilapia for determination of body masses, consisting of three groups (n= 10): Non-diabetic and treated with saline; Diabetic and treated with insulin; Diabetic without treatment. For these animals, pancreas insulin production, bone mineral density (g/cm²), fat mass density (%), bone biomechanics, determination of serum apolipoprotein A1, blood glucose, serum alkaline phosphatase, serum cholesterol, serum triglycerides, blood count, serum lysozyme activity and histopathological evaluations. For acute inflammatory evaluation, serum and tilapia tissues were used with acute infectious aerocystitis by *A. hydrophyla*, constituting 3 treatments analyzed 6, 24 and 48 hours after inflammatory stimuli, composed of: Non-alloxan-diabetic and inoculated; alloxan-diabetic and inoculated; alloxan-diabetic and treated with insulin and inoculated. For these samples the production of TNF- α , IGF-1 in the inflamed focus and determination of serum lysozyme were analyzed by immunohistochemistry. The present study revealed very promising results, demonstrating that Nile tilapia submitted to alloxan endovena may develop diabetes mellitus type 1. The correlation between the studies showed that Nile alloxan-diabetic tilapia showed low or no beta cells, ectopic deposition of adipose tissue, muscle degeneration, dyslipidemia, cardiac abnormalities, gastrointestinal diseases, hepatic steatosis, bone fragility, nephropathy, anemia, leukopenia, thrombocytosis, and changes in the immuneresponse to lysozyme activity, TNF- α and IGF-1 at the inflamed site during acute infectious inflammatory stimulation. Proving the importance of the insulin effect in the organic response of this teleost fish, demonstrating the importance of this experimental model for studies and advances in research involving diabetes mellitus, since they are pathophysiological changes of diabetes in humans.

Keywords: insulin, adipose tissue, muscle, bone, inflammation, teleost fish.

LISTA DE ABREVIATURAS

C.P	– Controle positivo
CEUA	– Comissão de Ética no Uso de Animais
CHCM	– Concentração de hemoglobina corpuscular média
COBEA	– Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
EDTA	– Ácido etilenodiamino tetra-acético
g	– Grama
g.L ⁻¹	– Grama por litro
Glut-2	– Transportador de glicose tipo 2
gm.dL ⁻¹	– Grama por decilitro
GH	– Hormônio do crescimento
H&E	– Hematoxilina eosina
HPI	– Horas após inóculo
HCL	– Ácido clorídrico
HPI	– Horas após inóculo
IGF1	– Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL	– Interleucina
ILPs	– Peptídeos semelhante a insulina
KCl	– Cloreto de potássio
L	– Litros
L/min	– Litros por minuto
LPS	– Lipopolissacarídeo
mg.L ⁻¹	– Miligrama por litro
mg.kg ⁻¹	– Miligrama por quilograma
MgSO ₄	– Sulfato de magnésio
mL	– Mililitro
mm	– Milímetro
mM	– Massa molecular
NaCl	– Cloreto de sódio
ng	– Nanograma

ng- μ L ⁻¹	– Nanograma por microlitro
NO	– Óxido nítrico
n°	– Número
O ₂	– Oxigênio
PBS	– Tampão Salina Fosfato
PMM	– Polimorfonucleares
pH	– Potencial hidrogeniônico
ROS	– Espécie reativa de oxigênio
rpm	– Rotação por minuto
SP	– São Paulo
TLR	– Receptores do tipo Toll
TNF- α	– Fator de necrose tumoral alfa
UI.kg ⁻¹	– Unidade internacional por quilograma
UNESP	– Universidade Estadual Paulista
VCM	– Volume corpuscular médio

LISTA DE SIMBOLOS

®	– Marca registrada
°C	– Graus Celsius
%	– Porcentagem
μ	– Micras
±	– Maior ou menor
α	– Alfa
β	– Beta

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 - Distribuição de animais nos diferentes tratamentos (estudo crônico).....	20
Tabela 2 - Distribuição de animais nos diferentes tratamentos (estudo inflamatório).....	21
Tabela 3 - Associações de variáveis (triglicerídeos, colesterol e apolipoproteína A1) em 21 tilápias do Nilo. Método: análise de fatores por componentes principais.....	36
Tabela 4 - Associações de variáveis (Massa gorda corporal, Coração, Fígado e Colesterol) em 21 tilápias do Nilo. Método: análise de fatores por componentes principais.....	37
Tabela 5 - Associações de variáveis (Densidade mineral óssea vertebral, Rigidez do arco aórtico e Força máxima para quebra) em 21 tilápias do Nilo. Método: análise de fatores por componentes principais.....	39
Tabela 6 - Associações de variáveis (Glicemia, Fosfatase alcalina e Densidade mineral óssea total) em 21 tilápias do Nilo. Método: análise de fatores por componentes principais.....	40
Tabela 7 - Associações de variáveis (estômago e rim) em 21 tilápias do Nilo. Método: análise de fatores por componentes principais.....	41
Tabela 8 - Associações de variáveis {nº de eritrócito, volume corpuscular médio (VCM), glicemia e concentração de hemoglobina corpuscular médio (CHCM)} em 21 tilápias do Nilo. Método: análise de fatores por componentes principais com rotação “ <i>varimax raw</i> ”.....	43
Tabela 9 - Associações de variáveis (neutrófilos, linfócito, monócito) em 21 tilápias do Nilo. Método: análise de fatores por componentes principais.....	45

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura	1 - Aplicação de aloxano via endovenosa em vaso caudal.....	22
Figura	2 - Órgãos coletados: tegumento e músculo esquelético (A); duodeno (B); coração (C); baço (D); rim (E); fígado (F); estômago (G); pâncreas (H).....	24
Figura	3 - Primeiro arco aórtico esquerdo (ponte a pinça).....	24
Figura	4 - Determinação do índice de massa gorda, magra e óssea em tilápia.....	25
Figura	5 - Análise radiográfica de quatro pontos na coluna vertebral em tilápia.....	25
Figura	6 - Ensaio mecânico por flexão de três pontos do arco aórtico.	26
Figura	7 - Fracionamento eletroforético das proteínas do soro, separação proteína (A) e determinação da densitometria computadorizada (B).....	28
Figura	8 - Identificação da apolipoproteína A1.....	29
Figura	9 - Fotomicrografias das imunohistoquímicas (imagens superiores) e análise computacional (imagens inferiores). Imunomarcagem em castanho: insulina no tecido pancreático (A), IGF-1 na bexiga natatória (B) e TNF-alpha na visícula natatória (C).....	32
Figura	10 - Fotomicrografias dos pâncreas de tilápias do Nilo aloxana-diabéticas (A e C) e normais (B e D). Coloração H&E (imagens superiores) e imunohistoquímica (imagens inferiores). Setas demonstram núcleos em cariólise, cabeças das setas demonstram núcleos em picnose, asteriscos demonstram células adiposas e células com coloração acastanhada demonstram células beta produtora de insulina.....	34
Figura	11 - Percentagem de insulina imunomarcadas no pâncreas em tilápias do Nilo. Aplicado teste de comparações múltiplas segundo <i>Tukey</i> (Letras maiúsculas). Grupos: tilápias do Nilo normais (C); tilápias do Nilo aloxana-diabético (D). O nível de significância: $p < 0,05$	35
Figura	12 - Resultados do ganho de peso em tilápias do Nilo criadas por 215 dias. Aplicado teste de comparações múltiplas segundo <i>Tukey</i> (Letras maiúsculas comparações entre grupos e letras minúsculas comparações ao longo do tempo). Grupos: controle (C); diabético tratado com insulina (DI); diabético sem tratamento (D). O nível de significância: $p < 0,05$. *Peso transformado segundo Box e Cox (1982).....	35

- Figura 13 - Resposta lipídica de 21 tilápias do Nilo criadas por 133 dias. Aplicado teste de comparações múltiplas segundo *Tukey* (Letras maiúsculas comparações entre grupos e letras minúsculas comparações ao longo do tempo). Grupos: controle (C); diabético tratado com insulina (DI); diabético sem tratamento (D). O nível de significância: $p < 0,05$. *Escore do fator (processo), extraídos pelo método de análise de fatores por componentes principais... 37
- Figura 14 - Deposição lipídica em tilápias do Nilo criadas por 133 dias. Aplicado teste de comparações múltiplas segundo *Tukey* (Letras). Grupos: controle (C); diabético tratado com insulina (DI); diabético sem tratamento (D). O nível de significância: $p < 0,05$. *Escore do fator (processo), extraídos pelo método de análise de fatores por componentes principais..... 38
- Figura 15 - Resposta da fragilidade óssea de tilápias do Nilo criadas por 133 dias. Aplicado teste de comparações múltiplas segundo *Tukey* (Letras). Grupos: controle (C); diabético tratado com insulina (DI); diabético sem tratamento (D). O nível de significância: $p < 0,05$. *Escore do fator (processo), extraídos pelo método de análise de fatores por componentes principais..... 39
- Figura 16 - Resposta metabólica Óssea de tilápias do Nilo criadas por 133 dias. Aplicado teste de comparações múltiplas segundo *Tukey* (Letras). Grupos: controle (C); diabético tratado com insulina (DI); diabético sem tratamento (D). O nível de significância: $p < 0,05$. *Escore do fator (processo), extraídos pelo método de análise de fatores por componentes principais..... 41
- Figura 17 - Anormalidade gástrica e renal em tilápias do Nilo criadas por 133 dias. Aplicado teste de comparações múltiplas segundo *Tukey* (Letras). Grupos: controle (C); diabético tratado com insulina (DI); diabético sem tratamento (D). O nível de significância: $p < 0,05$. *Escore do fator (processo), extraídos pelo método de análise de fatores por componentes principais..... 42
- Figura 18 - Anemia macrocítica em tilápias do Nilo criadas por 133 dias. Aplicado teste de comparações múltiplas segundo *Tukey* (Letras). Grupos: controle (C); diabético tratado com insulina (DI); diabético sem tratamento (D). O nível de significância: $p < 0,05$. *Escore do fator (processo), extraídos pelo método de análise por componentes principais com rotação “*varimax raw*”..... 43

Figura	19 - Normocromia em tilápias do Nilo criadas por 133 dias. Aplicado teste de comparações múltiplas segundo <i>Tukey</i> (Letras). Grupos: controle (C); diabético tratado com insulina (DI); diabético sem tratamento (D). O nível de significância: $p < 0,05$. *Escores do fator (processo) extraídos pelo método de análise por componentes principais com rotação “ <i>varimax raw</i> ”.....	44
Figura	20 - Leucopenia em tilápias do Nilo criadas por 133 dias. Aplicado teste de comparações múltiplas segundo <i>Tukey</i> (Letras). Grupos: controle (C); diabético tratado com insulina (DI); diabético sem tratamento (D). O nível de significância: $p < 0,05$. *Escores do fator (processo), extraídos pelo método de análise por componentes.....	45
Figura	21 - Monócitos em tilápias do Nilo criadas por 133 dias. Aplicado teste de comparações múltiplas segundo <i>Tukey</i> (Letras). Grupos: controle (C); diabético tratado com insulina (DI); diabético sem tratamento (D). O nível de significância: $p < 0,05$. *Escores do fator (processo), extraídos pelo método de análise por componentes.....	46
Figura	22 - Trombócitos em tilápias do Nilo criadas por 133 dias. Aplicado teste de comparações múltiplas segundo <i>Tukey</i> (Letras). Grupos: controle (C); diabético tratado com insulina (DI); diabético sem tratamento (D). O nível de significância: $p < 0,05$	46
Figura	23 - Atividade de lisozima no soro em tilápias do Nilo criadas por 133 dias. Aplicado teste de comparações múltiplas segundo <i>Tukey</i> (Letras). Grupos: controle (C); diabético tratado com insulina (DI); diabético sem tratamento (D). O nível de significância: $p < 0,05$. *Método segundo Ellis, 1990; Milla et al., 2010.....	47
Figura	24 - Fotomicrografia do tegumento (T) e músculo esquelético (ME) de tilápia do Nilo. Tilápias normais (A e B) e tilápia aloxano-diabética (C e D). Subcutâneo (S). Coloração H&E.....	48
Figura	25 - Fotomicrografica do bulbo aórtico de tilápia do Nilo. Tilápias normais (A e B) e tilápia aloxano-diabética (C e D). Túnica adventícia (TA). Túnica média (TM). Células adiposas (asterisco). Infiltrado de células mononucleares (seta). Coloração H&E.....	49
Figura	26 - Fotomicrografica cardíaca de tilápia do Nilo. Tilápias normais (A e B) e tilápia aloxano-diabética (C e D). Miocárdio ventricular (MV). Epicárdio (E). Rbdomiócitos cardíacos (R). Células adiposas (asterisco). Infiltrado de células mononucleares (seta). Coloração H&E.....	49
Figura	27 - Fotomicrografia hepática em tilápias do Nilo. Tilápias normais (A) e tilápia aloxano-diabética (B). Veia centrolobular (VC). Acúmulo lipídico (asterisco) Coloração H&E.....	50

Figura	28 - Fotomicrografica tecido renal em tilápias do Nilo. Tilápias normais (A, C e E) e tilápia aloxano-diabética (B, D e F). Glomerulo (g). Capsula (c) e espaço (e) de <i>Bowman</i> . Túbulos (t). Atrofia (a) e necrose (n) tubular. Infiltrado de células mononucleares (im). Célula (seta) e matriz (*) mesangial. Coloração H&E.....	51
Figura	29 - Fotomicrografica do estomago em tilápias do Nilo. Tilápias normais (A, B e C) e tilápia aloxano-diabética (D, E e F). Aumento de 100x (A, D). Aumento de 400x (B, C, E e F). Mucosa (m). submucosa (s), muscular (M) e adventícia (a). Glândulas produtora de muco protetor (gp). Glândulas produtora de ácido gástrico e pepsina (gg). Coloração H&E.....	52
Figura	30 - Fotomicrografia da vilosidade duodenal em tilápias do Nilo. Aumento de 400x. Tilápias normais (A) e tilápia aloxano-diabética (B). Vilosidade ampliada mostrando os enterócitos (V). Lâmina própria (L) Coloração HE.....	53
Figura	31 - Produção de IGF-1 na bexiga natatória após estímulo inflamatório por <i>A. hydrophila</i> em tilápias do Nilo. Aplicado teste de comparações múltiplas segundo <i>Tukey</i> (Letras). Grupos: controle (C); diabético tratado com insulina (DI); diabético sem tratamento (D). O nível de significância: $p=<0,05$	54
Figura	32 - Produção de Fator de necrose tumoral (TNF-alfa) na bexiga natatória após estímulo inflamatório por <i>A. hydrophila</i> em tilápias do Nilo. Aplicado teste de comparações múltiplas segundo <i>Tukey</i> (Letras). Grupos: controle (C); diabético tratado com insulina (DI); diabético sem tratamento (D). O nível de significância: $p=<0,05$	55
Figura	33 - Atividade de lisozima no soro em tilápias do Nilo, após estímulo inflamatório por <i>A. hydrophila</i> na bexiga natatória. Aplicado teste de comparações múltiplas segundo <i>Tukey</i> (Letras). Grupos: controle (C); diabético tratado com insulina (DI); diabético sem tratamento (D). O nível de significância: $p=<0,05$. *Método segundo Ellis, 1990; Milla et al., 2010.....	56

1. INTRODUÇÃO

Dentre as síndromes metabólicas de importância médica, a diabetes mellitus (tipo I e II) se destacam por ser a principal doença endócrina com acometimento crescente a nível mundial. Desta forma, é importante a obtenção de modelos biológicos que sejam representativos para entender os mecanismos fisiopatológicos da diabetes mellitus.

Diante deste fato, muitos estudos sobre diabetes vêm sendo feitos em modelos experimentais com o uso de roedores. Estes podem ser induzidos ao diabetes por manipulação genética (roedor nocauteado) ou por drogas (aloxano e estreptozotocina). Apresentado na diabetologia (ausência ou deficiência na ação da insulina) um dos efeitos mais conhecido na clínica médica que é a hiperglicemia e hiperlipidemia e concomitantemente o desenvolvimento de várias complicações sérias no organismo: envolvendo doenças cardiovasculares, miopatia, hepatopatia, retinopatia, nefropatia, neuropatia e osteopatia.

O uso de peixes pode preencher uma lacuna que existe entre os modelos com roedores para o estudo da diabetes, tendo em vista que o hormônio que controla o estresse em peixes é o mesmo hormônio presente nos seres humanos: o cortisol, onde o efeito endócrino atua no bloqueio da secreção de insulina e causa resistência à insulina, desta forma, promover maior disponibilização de glicose para o organismo. Já os roedores, apresentam como principal hormônio do estresse a corticosterona.

Além do mais, mundialmente, são aceitos testes em peixes teleósteos como alternativa para estudos em neurociência, farmacologia, toxicologia e doenças infectocontagiosas na área da medicina, portanto, tornando-se o peixe um modelo experimental bastante promissor na área da ciência.

Portanto, o estudo objetivou-se caracterizar o efeito aloxana-diabético em tilápias do Nilo, bem como, compreender a participação da insulina na resposta orgânica deste peixe teleósteo. Assim, provar a importância deste modelo experimental com peixes teleósteos para estudos e avanços em pesquisas envolvendo o diabetes mellitus.

6. CONCLUSÃO

Tilápias do Nilo desenvolvem o diabetes mellitus por indução farmacológica (aloxânico), apresentando baixo ou inexistência de células beta, acúmulo somático de tecido adiposo, degeneração muscular, dislipidemia, anormalidades cardíacas, esteatose hepática, doenças gastrointestinais, fragilidade óssea, anemia, leucopenia, trombocitose, além de alterações da resposta imunológica bem como diminuição da atividade lisozima, TNF- α e IGF-1 no foco inflamado durante estímulo

inflamatório infeccioso agudo. Comprovando a importância do efeito insulínico na resposta orgânica deste peixe teleósteo e demonstrando a importância deste modelo experimental para estudos e avanços em pesquisas envolvendo o diabetes mellitus, pois são alterações fisiopatológicas do diabetes em seres humanos.

7. REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Cellular and molecular immunology**. 7th ed. Elsevier: Philadelphia, 2012. 545 p.
- ABDUL-GHANI, M. A.; MATSUDA, M.; BALAS, B.; DEFRONZO, R. A. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. **Diabetes Care**, v. 30, n. 1, p. 89-94, 2007.
- ABREU, J. S. et al. Leukocytes respiratory burst and lysozyme level in pacu (*Piaractus mesopotamicus*). **Brazilian Journal of Biology**, v. 69, n. 4, p. 31-47, 2009.
- ABU-LEBDEH, HAITHAM S.; NAIR, K. Sreekumaran. Protein metabolism in diabetes mellitus. **Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 10, n. 4, p. 589-601, 1996.
- AGUIARI, P.; LEO, S.; ZAVAN, B.; VINDIGNI, V.; RIMESSI, A.; BIANCHI, K.; FRANZIN, C.; CORTIVO, R.; ROSSATO, M.; VETTOR, R.; ABATANGELO, G.; POZZAN, T.; PINTON, P.; RIZZUTO, R. High glucose induces adipogenic differentiation of muscle-derived stem cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 4, p. 1226-1231, 2008.
- ALDHAHI, W.; HAMDY, O. Adipokines, inflammation, and endothelium in diabetes. **Currents Diabetes Reports**, v. 3, n. 4, p. 293-298, 2003.
- ALBA-LOUREIRO, T. C.; HIRABARA, S. M.; MENDONÇA, J. R.; CURI, R.; PITHON-CURI, T. C. Diabetes causes marked changes in function and metabolism of rat neutrophils. **Journal of Endocrinology**, v. 188, n. 2, p. 295-303, 2006.
- BÄCKHED, F.; DING, H.; WANG, T.; HOOPER, L. V.; KOH, G. Y.; NAGY, A.; SEMENKOVICH, C. F.; GORDON, J. I. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 44, p. 15718-15723, 2004.

BARTON, B.; IWAMA, G. Physiological changes in fish from stress in aquaculture with emphasis on the response and effects of corticosteroids.

Annual Review of Fish Diseases, Amsterdam, v. 1, p. 3-26, 1991.

BAUMANN, H; GAULDIE, J. The acute phase response. **Immunology Today**, v. 15, p. 74-80, 1994.

BELO, M. A. A.; PRADO, E. J. da R.; MORAES, F. R. de; MORAES, J. R. E. Deleterious effects of low level of vitamin E and high stocking density on the hematology response of pacus, during chronic inflammatory reaction. **Aquaculture**, v. 422, p. 124-128, 2013.

BELO, M. A. A.; SCHALCH, S. H.; MORAES, F. R.; SOARES, V. E.; OTOBONI, A. M.; MORAES, J. E. Effect of dietary supplementation with vitamin E and stocking density on macrophage recruitment and giant cell formation in the teleost fish, *Piaractus mesopotamicus*. **Journal of Comparative Pathology**, v. 133, p. 146-54, 2005.

BELO, M. A. A.; MORAES, J. R. E. de; SOARES, V. E.; MARTINS, M. L.; BRUM, C. D.; MORAES F. R. de. Vitamin C and endogenous cortisol in foreign-body inflammatory response in pacus. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Brasília, DF, v. 47, p. 1015-1021, 2012.

BHASIN, R.; GHOBRIAL, I. Diabetic myonecrosis: a diagnostic challenge in patients with long-standing diabetes. **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, v. 3, n. 1, p. 20494, 2013.

BHATT, H. B.; SMITH, R. J. Fatty liver disease in diabetes mellitus. **Hepatobiliary Surgery and Nutrition**, v. 4, n. 2, p. 101, 2015.

BJORNSTAD, P.; SNELL-BERGEON, J. K.; NADEAU, K. J.; MAAHS, D. M. PETTER. Insulin sensitivity and complications in type 1 diabetes: New insights. **World Journal of Diabetes**, v. 6, n. 1, p. 8, 2015.

BODGER, K.; AHMED, S.; MICHAEL, A.; KHAN, A. L.; PAZMANY, L.; PRITCHARD, D. M.; MICHEAL, A.; KHAN, A. L.; DIMALINE, R.; DOCKRAY, G. J.; VARRO, A. Altered gastric corpus expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in human and murine *Helicobacter* infection. **Journal of Clinical Pathology**, v. 61, n. 1, 72-78, 2007.

BOLANOS-GARCIA, V. M.; MIGUEL, R. N. On the structure and function of apolipoproteins: more than a family of lipid-binding proteins. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 83, n. 1, p. 47-68, 2003.

BOLLYKY, J. B.; XU, P.; BUTTE, A. J.; WILSON, D. M.; BEAM, C. A.; GREENBAUM, C. J. Heterogeneity in recent-onset type 1 diabetes—a clinical trial perspective. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 31, n. 6, p. 588-594, 2015.

BONADONNA, R. C.; DEL PRATO, S.; SACCOMANI, M. P.; BONORA, E.; GULLI, G.; FERRANNINI, E.; BIER D.; COBELLI, C.; DEFRONZO, R. A. Transmembrane glucose transport in skeletal muscle of patients with non-insulin-dependent diabetes. **Journal of Clinical Investigation**, v. 92, n. 1, p. 486-494, 1993.

BOSMAN, D. R.; OSBORNE, C. A.; MARSDEN, J. T.; MACDOUGALL, I. C.; GARDNER, W. N.; WATKINS, P. J. Erythropoietin response to hypoxia in patients with diabetic autonomic neuropathy and non-diabetic chronic renal failure. **Diabetic Medicine**, v. 19, n. 1, p. 65-69, 2002.

BOYLE, P. J. Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. **American Journal of Medicine**, v. 120, p. 12-17, 2007. Supplement 2.
BRUSKO, T.; ATKINSON, M. Treg in type 1 diabetes. **Cell Biochemistry and Biophysics**, v. 48, n. 2-3, p. 165-175, 2007.

BURGOS-RAMOS, E.; GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, Á.; CANELLES, S.; BAQUEDANO, E.; FRAGO, L. M.; REVUELTA-CERVANTES, J.; GÓMEZ-AMBROSI, J.; FRÜHBECK, G.; CHOWEN, J. A.; VALVERDE, J. A. A. M.; BARRIOS, V. Differential insulin receptor substrate-1 (IRS1)-related modulation of neuropeptide Y and proopiomelanocortin expression in nondiabetic and diabetic IRS2^{-/-} mice. **Endocrinology**, v. 153, n. 3, p. 1129-1140, 2012.

CAI, D. One step from prediabetes to diabetes: hypothalamic inflammation **Endocrinology**, v. 153, n. 3, p. 1010–1013 march, 2012.

CALLEWAERT, L.; MICHIELS, C. W. Lysozymes in the animal kingdom. **Journal of Biosciences**, v. 35, n. 1, p. 127-160, 2010.

CAMILLERI, M. Diabetic gastroparesis. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 8, p. 820-829, 2007.

CAMILLERI, M.; BHARUCHA, A. E.; FARRUGIA, G Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 9, n. 1, p. 5-12, 2011.

CARROLL, P. V.; CHRIST, E. R.; UMPLEBY, A. M.; GOWRIE, I.; JACKSON, N.; BOWES, S. B.; HOVORKA, R.; CROOS, P.; SÖNKSEN, P. H.; RUSSELL-JONES, D. L. IGF-I treatment in adults with type 1 diabetes: effects on glucose and protein metabolism in the fasting state and during a hyperinsulinemic-euglycemic amino acid clamp. **Diabetes**, v. 49, n. 5, p. 789-796, 2000.

CARUSO, M. A.; SHERIDAN, M. A. New insights into the signaling system and function of insulin in fish. **General and Comparative Endocrinology**, Maryland Heights, v. 173, n. 3, p. 227–247, 2011.

CASTRO, M. P.; CLAUDIANO, G. S.; PETRILLO, T. R.; SHIMADA, M. T.; BELO, M. A.; MARZOCCHI-MACHADO, C. M.; MORAES, J. R.; MANRIQUE, G. W.; MORAES, F. R. Acute aerocystitis in Nile tilapia bred in net cages and supplemented with chromium carbochelate and *Saccharomyces cerevisiae*. **Fish Shellfish Immunology**, v. 31, p. 284-290, 2014.

CERNEA, S.; DOBREANU, M. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. **Biochemia Medica**, v. 23, n. 3, p. 266-280, 2013.

CHAND, H. S.; WOLDEGIORGIS, Z.; SCHWALM, K.; MCDONALD, J.; TESFAIGZI, Y. Acute inflammation induces insulin-like growth factor-1 to mediate Bcl-2 and Muc5ac expression in airway epithelial cells. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 47, n. 6, p. 784-791, 2012.

CHE, W.; LERNER-MARMAROSH, N.; HUANG, Q.; OSAWA, M.; OHTA, S.; YOSHIZUMI, M.; GLASSMAN, M.; LEE, J. D.; YAN, C.; BERK, B. C.; ABE, J. I. Insulin-like growth factor-1 enhances inflammatory responses in endothelial cells. **Circulation Research**, v. 90, n. 11, p. 1222-1230, 2002.

CLARKE, M.; DODSON, P. M. PKC inhibition and diabetic microvascular complications. **Best Practice Research: Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 21, n. 4, p. 573–586, 2007.

CLELAND, S. J.; FISHER, B. M.; COLHOUN, H. M.; SATTAR, N.; PETRIE, J. R. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks. **Diabetologia**, v. 56, n. 7, p. 1462-1470, 2013.

COLLIER, J. Bone disorders in chronic liver disease. **Hepatology**, v. 46, p. 1271-1278, 2007.

COLWELL, J. A.; NESTO, R. W. The platelet in diabetes. **Diabetes Care**, v. 26, n. 7, p. 2181-2188, 2003.

CRAY, C. Acute phase proteins in animals. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v. 105, p. 113-150, 2012.

DANDONA, A. A. P. Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. **Metabolism**, Maryland Heights, v. 49, n. 2, p. 147-150, 2000.

DANDONA, P.; CHAUDHURI, A.; GHANIM, H.; MOHANTY, P. Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator. **Journal of American College and Cardiology**, v. 53, p. S14 - S20, 2009. Supplement 5.

DANDONA, P. CHAUDHURI, A.; GHANIM, H.; MOHANTY, P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. **American Journal of Cardiology**, v. 99, n. 4A, p. 16B-26B, 2007.

DANEMAN, D. Type 1 diabetes. **The Lancet**, v. 367, p. 847–58, 2006.

DEBAS, H. T.; CARVAJAL, S. H. Vagal regulation of acid secretion and gastrin release. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 67, n. 3-4, p. 145, 1994.

DIMALINE, R.; VARRO, A. Novel roles of gastrin. **The Journal of Physiology**, v. 592, n. 14, p. 2951-2958, 2014.

DIMITRIADIS, G.; MITROU, P.; LAMBADIARI, V.; MARATOU, E.; RAPTIS, S. A. Insulin effects in muscle and adipose tissue. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 93, p. S52-S59, 2011.

DINARELLO, C. A. Proinflammatory cytokines. **Chest**, v. 118, n. 2, p. 503-508, 2000.

DOCKRAY, G. J. Topical review: "Gastrin and gastric epithelial physiology". **The Journal of Physiology**, v. 518, n. 2, p. 315-324, 1999.

D'SOUZA, D. M.; AL-SAJEE, D.; HAWKE, T. J. Diabetic myopathy: impact of diabetes mellitus on skeletal muscle progenitor cells. **Frontiers in Physiology**, v. 4, p. 379, 2013.

DUCHATEAU, P. N.; MOVSESYAN, I.; YAMASHITA, S.; SAKAI, N.; HIRANO, K. I.; SCHOENHAUS, S. A.; O'CONNOR-KEARNS, P. M.; SPENCER, S. J.; JAFFE, R. B.; REDBERG, R. F.; ISHIDA, B. Y.; MATSUZAWA, Y.; KANE, J. P.; MALLOY, M. J. Plasma apolipoprotein L concentrations correlate with plasma triglycerides and cholesterol levels in normolipidemic, hyperlipidemic, and diabetic subjects. **Journal of Lipid Research**, v. 41, n. 8, p. 1231-1236, 2000.

ELLIS, A. E. Lysozyme activity. In: STOLEN, T.C.; FLETCHER, P. D.; ANDERSON, B. S.; ROBERSON, B. S.; MUISWINKEL, W.B. (Ed.). **Technique in fish immunology**. New Jersey: SOS Publications, 1990. p. 101–103.

KÜLTZ, D. Plasticity and stressor specificity of osmotic and heat shock responses of *Gillichthys mirabilis* gill cells. **American Journal of Physiology**, v. 271, p. C1181-C1193, 1996.

ELLURU, S.; DUONG VAN HUYEN, J. P.; PROST, F.; DELIGNAT, S.; BAYRY, J.; EPHREM, A.; SIBERIL, S.; MISRA, N.; LACROIX-DESMZES, S.; KAZATCHKINE, M. D.; KAVERI, S. V. Comparative study of the anti-inflammatory effect of two intravenous immunoglobulin preparations manufactured by different processes.

Immunology Letters, v. 107, p. 58-62, 2006.

EMANUELA, F.; GRAZIA, M.; MARCO, D. R.; MARIA PAOLA, L.; GIORGIO, F.; MARCO, B. Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome.

Journal of Nutrition and Metabolism, v. 2012, 2012.

EWING, D. J.; CAMPBELL, I. W.; CLARKE, B. F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 49, n. 1, p. 95-108, 1980.

FERDOUS, F.; SCOTT, T. R. A comparative examination of thrombocyte/platelet immunity. **Immunology Letters**, v. 163, n. 1, p. 32-39, 2015.

FERNÁNDEZ-REAL, J. M.; RICART, W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. **Endocrinology Review**, Baltimore, v. 24, n. 3, p. 278-301, 2003.

FERRARI, P.; MALLON, D.; TRINDER, D.; OLYNYK, J. K. Pentoxifylline improves haemoglobin and interleukin-6 levels in chronic kidney disease. **Nephrology**, v. 15, n. 3, p. 344-349, 2010.

FERRON, M.; WEI, J.; YOSHIZAWA, T.; DEL FATTORE, A.; DEPINHO, R. A.; TETI, A.; DUCI, P.; KARSENTY, G. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. **Cell**, v. 142, n. 2, p. 296-308, 2010.

FERY, F. Role of hepatic glucose production and glucose uptake in the pathogenesis of fasting hyperglycemia in type 2 diabetes: normalization of glucose kinetics by short-term fasting. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 78, n. 3, p. 536-542, 1994.

FIORETTO, P.; MAUER, M. Histopathology of diabetic nephropathy. In: **Seminars in nephrology**. [S.l.]: WB Saunders, 2007. p. 195-207.

FLATT, J.-P. Use and storage of carbohydrate and fat. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 61, n. 4, p. 952S-959S, 1995.

FRØKJAER, J. B.; BERGMANN, S.; BROCK, C.; MADZAK, A.; FARMER, A. D.; ELLRICH, J.; DREWES, A. M. Modulation of vagal tone enhances gastroduodenal motility and reduces somatic pain sensitivity. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 28, n. 4, p. 592-598, 2016.

FULZELE, K.; RIDDLE, R. C.; DIGIROLAMO, D. J.; CAO, X.; WAN, C.; CHEN, D.; FAUGERE, M. C.; AJA, S.; HUSSAIN, M. A.; BRÜNING, J. C.; CLEMENS, T. L. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. **Cell**, v. 142, n. 2, p. 309-319, 2010.

GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **New England Journal of Medicine**, v. 340, p. 448-454, 1999.

GANDHI, A.; BEAM, H. A.; O'CONNOR, J. P.; PARSONS, J. R.; LIN, S. S. The effects of local insulin delivery on diabetic fracture healing. **Bone**, v. 37, n. 4, p. 482-490, 2005.

GARCIA LEME, J. **Hormones and inflammation**. Boca Raton: CRC Press, 1989. 238 p.

GARCIA LEME, J. Regulatory mechanisms in inflammation: new aspects of autopharmacology. **General Pharmacology**, Oxford, v. 12, p. 15-20, 1982.

GAUR, C.; MATHUR, A.; AGARWAL, A.; VERMA, K.; JAIN, R.; SWAROOP, A. Diabetic autonomic neuropathy causing gall bladder dysfunction. **The Journal of the Association of Physicians of India**, v. 48, n. 6, p. 603-605, 2000.

GEERLINGS, S. E.; BROUWER, E. C.; VAN KESSEL, K. C.; GAASTRA, W.; STOLK, R. P.; HOEPELMAN, A. I. Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 30, n. 11, p. 995-1001, 2000.

GELLER, L. I.; GRIAZNOVA, M. V.; RYBALKA, E. D. Significance of duodenitis and disorders of gall bladder motility in patients with diabetes mellitus. **Problemy Endokrinologii**, v. 37, n. 3, p. 8-10, 1991.

GENNÉ-BACON, E. Thinking evolutionarily about obesity. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 87, n. 2, p. 99, 2014.

GRUYS, E.; TOUSSAINT, M. J.; NIEWOLD, T. A.; KOOPMANS, S. J. Acute phase reaction and acute phase proteins. **Journal of Zhejiang University: Science B**, v. 6, n. 11, p. 1045- 1056, 2005.

GRUYS, E. TOUSSAINT, M. J.; NIEWOLD, T. A.; KOOPMANS, S. J.; VAN DIJK, E.; MELOEN, R. H. Monitoring health by values of acute phase proteins. **Acta Histochemica**, v. 108, p. 229-232, 2006.

GUBERSKI, D. L.; BUTLER, L.; KASTERN, W.; LIKE, A. A. Genetic studies in inbred BB/Wor rats: analysis of progeny produced by crossing lymphopenic diabetes-prone rats with nonlymphopenic diabetic rats. **Diabetes**, v. 38, n. 7, p. 887-893, 1989.

HAIR, J. F.; BLACK, W. C.; BABIN, B. J.; ANDERSON, R. E.; TATHAM, R. L. **Análise multivariada de dados**. 6. ed. Porto Alegre: Bookman, 2009.

HAN, T. S.; LEAN, M. E. J. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. **JRSM Cardiovascular Disease**, v. 5, p. 2048004016633371, 2016.

HANSEN, N. E.; KARLE, H.; ANDERSEN, V.; MALMQUIST, J.; HOFF, G. E. Neutrophilic granulocytes in acute bacterial infection. Sequential studies on lysozyme, myeloperoxidase and lactoferrin. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 26, n. 3, p. 463, 1976.

HANSEN, N. E.; ANDERSEN, V. Lysozyme activity in human neutrophilic granulocytes. **British journal of Haematology**, v. 24, n. 5, p. 613-623, 1973.
 HARJA, E.; BU, D. X.; HUDSON, B. I.; CHANG, J. S.; SHEN, X.; HALLAM, K.; KALEA, A. Z.; LU, Y.; ROSARIO, R. H.; ORUGANTI, S.; NIKOLLA, Z.; BELOV, D.; LALLA, E.; RAMASAMY, R.; YAN, S. F.; SCHMIDT, A. M. Vascular and inflammatory stresses mediate atherosclerosis via RAGE and its ligands in *apoE*^{-/-} mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 1, p.183–194 2008.

HEBERT, S. L.; NAIR, K. S. SREEKUMARAN. Protein and energy metabolism in type 1 diabetes. **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 1, p. 13-17, 2010.

HORTON, W. B.; TAYLOR, J. S.; RAGLAND, T. J.; SUBAUSTE, A. R. Diabetic muscle infarction: a systematic review. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 3, n. 1, p. e000082, 2015.

HUANG, B. K.; MONU, J. UV; DOUMANIAN, J.. Diabetic myopathy: MRI patterns and current trends. **American Journal of Roentgenology**, v. 195, n. 1, p. 198-204, 2010.

INOUE, T., A., C., SUN-SANG, J. S., MOSCALU, S., JANKOWSKI, J., HUANG, L., ... & OKUSA, M. D. Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through $\alpha 7nAChR+$ splenocytes. **The Journal of clinical investigation**, v. 126, n. 5, p. 1939, 2016.

INOUE, T.; OKUSA, M. D. Neuroimmune Control of Acute Kidney Injury and Inflammation. **Nephron**, v. 131, n. 2, p. 97-101, 2015.

INUI, Y.; ISHIOKA, H.. Effects of insulin and glucagon on amino acid transport into the liver and opercular muscle of the eel *in vitro*. **General and comparative endocrinology**, v. 51, n. 2, p. 213-218, 1983.

INUI, Y., ISHIOKA, H.. In vivo and in vitro effects of growth hormone on the incorporation of [¹⁴C] leucine into protein of liver and muscle of the eel. **General and comparative endocrinology**, v. 59, n. 2, p. 295-300, 1985.

IRWIN, D. M.; BIEGEL, J. M.; STEWART, C-B. Evolution of the mammalian lysozyme gene family. **BMC evolutionary biology**, v. 11, n. 1, p. 166, 2011.

ISH-SHALOM, D. et al. Mitogenic properties of insulin analogues mediated by the insulin receptor. **Diabetologia**. v. 40, p. S25-S31, 1997.

IZE-LUDLOW, D.; SPERLING, M. A. The classification of diabetes mellitus: a conceptual framework. **Pediatric Clinics of North America**, v. 52, n. 6, p. 1533-1552, 2005.

JAIN, R. N.; SAMUELSON, L. C. Transcriptional profiling of gastrin-regulated genes in mouse stomach. **Physiological genomics**, v. 29, n. 1, p. 1-12, 2007.

JANGHORBANI, M., FESKANICH, D., WILLETT, W. C., & HU, F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture. **Diabetes care**, v. 29, n. 7, p. 1573-1578, 2006.

JINDAL, S., GUPTA, S., GUPTA, R., KAKKAR, A., SINGH, H. V., GUPTA, K., & SINGH, S. Platelet indices in diabetes mellitus: indicators of diabetic microvascular complications. **Hematology**, v. 16, n. 2, p. 86-89, 2011.

JOLIFFE, I. T., MORGAN, B. J. T. Principal component analysis and exploratory factor analysis. **Statistical methods in medical research**, v. 1, n. 1, p. 69-95, 1992.

JÖRNS, A.; MUNDAY, R.; TIEDGE, M.; LENZEN, S. Comparative toxicity of alloxan, N-alkylalloxans and ninhydrin to isolated pancreatic islets *in vitro*. **J. Endocrinol.**, Bristol, v. 155, n. 2, p. 283–293, 1997.

KAISER, H.F. The varimax criterion for analytic rotation in factor analysis. **Psychometrika**, 23:187-200, 1958.

KALSBECK, A., BRUINSTROOP, E., YI, C. X., KLIEVERIK, L. P., LA FLEUR, S. E., & FLIERS, E. Hypothalamic control of energy metabolism via the autonomic nervous system. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1212, n. 1, p. 114-129, 2010.

KALSBECK, A., YI, C. X., LA FLEUR, S. E., & FLIERS, E. The hypothalamic clock and its control of glucose homeostasis. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 21, n. 7, p. 402-410, 2010.

KARLE, H.; HANSEN, N. E.; KILLMANN, S.. Intracellular lysozyme in mature neutrophils and blast cells in acute leukemia. **Blood**, v. 44, n. 2, p. 247-255, 1974.

KAUR, J. A comprehensive review on metabolic syndrome. **Cardiology research and practice**, v. 2014, 2014.

KAWAI, M. et al. New insights into osteoporosis: the bone-fat connection. **J. Int. Med.** v. 272, p. 317-329, 2012.

KAWANAMI, D., MAEMURA, K., TAKEDA, N., HARADA, T., NOJIRI, T., IMAI, Y., ... & NAGAI, R. Direct reciprocal effects of resitin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 314, n. 2, p. 415-419, 2004.

KEETON, A. B., AMSLER, M. O., VENABLE, D. Y., & MESSINA, J. L. Insulin signal transduction pathways and insulin-induced gene expression. **J. Biol. Chem.** v. 227, n. 50, p. 48565-48573, 2002.

KEMINK, S. A. G., HERMUS, A. R. M. M., SWINKELS, L. M. J. W., LUTTERMAN, J. A., & SMALS, A. G. H. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. **Journal of endocrinological investigation**, v. 23, n. 5, p. 295-303, 2000.

KHAM, A. H; PESSIN, J. E. Insulin regulation of glucose uptake: a complex interplay of intracellular signaling pathways. **Diabetologia**. v. 45, p. 1475 - 1483. 2002.

KIM, H. J., YASUIKE, M., KONDO, H., HIRONO, I., & AOKI, T. Molecular characterization and gene expression of a CXC chemokine gene from Japanese flounder, *Paralichthys olivaceus*. **Fish Shellfish Immunol.**, London, v. 23, n. 6, p. 1275-1284, 2007.

KRAUSE, B. R.; HARTMAN, A. D. Adipose tissue and cholesterol metabolism. **Journal of lipid research**, v. 25, n. 2, p. 97-110, 1984.

KRISHNAN, B., BABU, S., WALKER, J., WALKER, A. B., & PAPPACHAN, J. M. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. **World journal of diabetes**, v. 4, n. 3, p. 51, 2013.

KRISHNAN, B., BABU, S., WALKER, J., WALKER, A. B., & PAPPACHAN, J. M. BABU et al. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. **World journal of diabetes**, v. 4, n. 3, p. 51, 2013.

LAEMMLI, U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. **Nature**, v.227, n.5259, p.680-685, 1970.

LARSEN, K. I., FALANY, M. L., PONOMAREVA, L. V., WANG, W., & WILLIAMS, J. P. Glucose-dependent regulation of osteoclast H⁺-ATPase expression: Potential role of p38 MAP-kinase. *Journal of cellular biochemistry*, v. 87, n. 1, p. 75-84, 2002.

LASSENIUS, M. I., AHOLA, A. J., HARJUTSALO, V., FORSBLOM, C., GROOP, P. H., & LEHTO, M. Endotoxins are associated with visceral fat mass in type 1 diabetes. **Scientific reports**, v. 6, 2016.

LE LAY, S.; FERRÉ, P.; DUGAIL, I. Adipocyte cholesterol balance in obesity. *Biochemical Society Transactions* (2004) V. 32, part 1, p. 103-106, 2004

LEE, A. A.; HASLER, W. L. Diabetes and the Stomach. **Current Treatment Options in Gastroenterology**, p. 1-19, 2017.

LIM, A. KH. Diabetic nephropathy—complications and treatment. **International journal of nephrology and renovascular disease**, v. 7, p. 361, 2014.

LOUTRADIS, C., SKODRA, A., GEORGIANOS, P., TOLIKA, P., ALEXANDROU, D., AVDELIDOU, A., & SARAFIDIS, P. A. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: A nested case-control study. **World journal of nephrology**, v. 5, n. 4, p. 358, 2016.

LUO, B., CHAN, W. F. N., LORD, S. J., NANJI, S. A., RAJOTTE, R. V., SHAPIRO, A. M. J., & ANDERSON, C. C. Diabetes induces rapid suppression of adaptive immunity followed by homeostatic T-cell proliferation. *Scandinavian journal of immunology*, v. 65, n. 1, p. 22-31, 2007.

MAISEY, A.. A practical approach to gastrointestinal complications of diabetes. **Diabetes Therapy**, v. 7, n. 3, p. 379-386, 2016.

MARTINS, J. O., ZANONI, F. L., MARTINS, D. O., COIMBRA, R., KRIEGER, J. E., JANCAR, S., & SANNOMIYA, P. Insulin regulates cytokines and intercellular adhesion molecule-1 gene expression through Nuclear Factor-kB activation in LPS-induced acute lung injury in rats. **Shock**. v. 31, n. 4, p. 404-409, 2009.

MARTINS, J. O. **Papel da insulina na produção e liberação de citocinas na vigência da inflamação induzida por lipopolissacarídeo e na inflamação alérgica pulmonar em ratos**. São Paulo. Universidade de São Paulo, 2006.

MATHEW, A.; REDDY, S.; ARCHIBALD, C. Diabetic muscle infarction. **BMJ case reports**, v. 2009, p. bcr0920081009, 2009.

MCCLELLAND, D. B.; VAN FURTH, R. In vitro synthesis of lysozyme by human and mouse tissues and leucocytes. **Immunology**, v. 28, n. 6, p. 1099, 1975.

MEHDI, U.; TOTO, R. D. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. **Diabetes care**, v. 32, n. 7, p. 1320-1326, 2009.

MEINHOLD, J. A., MASLOWSKA-WESSEL, E., BENDER, R., & SAWICKI, P. T. Low prevalence of cardiac autonomic neuropathy in Type 1 diabetic patients without nephropathy. **Diabetic Medicine**, v. 18, n. 8, p. 607-613, 2001.

MEUGNIER, E., FARAJ, M., ROME, S., BEAUREGARD, G., MICHAUT, A., PELLOUX, V., ... & RABASA-LHORET, R. Acute hyperglycemia induces a global downregulation of gene expression in adipose tissue and skeletal muscle of healthy subjects. **Diabetes**, v. 56, n. 4, p. 992-999, 2007.

MILANSKI, M., ARRUDA, A. P., COOPE, A., IGNACIO-SOUZA, L. M., NUNEZ, C. E., ROMAN, E. A., ... & PRADA, P. O. Inhibition of hypothalamic inflammation reverses diet-induced insulin resistance in the liver. **Diabetes**, v. 61, n. 6, p. 1455-1462, 2012.

MILLA. S., MATHIEU C., WANG N., LAMBERT S., NADZIALEK S., MASSART S., HENROTTE E., DOUXFILS J., MÉLARD C., MANDIKI S.N., KESTEMONT P. Spleen immune status is affected after acute handling stress but not regulated by cortisol in Eurasian perch, *Perca fluviatilis*. **Fish Shellfish Immunol.** 2010 May-Jun;28(5-6):931-41.

MØLLER, N.; NAIR, K. SREEKUMARAN. Diabetes and protein metabolism. **Diabetes**, v. 57, n. 1, p. 3-4, 2008.

MOMESSO, D. P., BUSSADE, I., EPIFANIO, M. A., SCHETTINO, C. D. S., RUSSO, L. A. T., & KUPFER, R. Increased epicardial adipose tissue in type 1 diabetes is associated with central obesity and metabolic syndrome. **diabetes research and clinical practice**, v. 91, n. 1, p. 47-53, 2011.

MONTÓN, C.; TORRES, A. Lung inflammatory response in pneumonia. **Monaldi Arch. Chest Dis.** v.53, p. 56-63, 1998.

MORAES, F. R.; GARCIA LEME, J. Endogenous corticosteroids and insulin in acute inflammation. **Microvasc. Res.**, Maryland Heights, v. 23, p. 281-283, 1982

MOUNIER, C; POSNER, B. I. Transcriptional regulation by insulin: from the receptor to the gene. **Can. J. Physiol. Pharmacol.** v.84, p. 713 - 724, 2006.

NATT, M. P.; HERRICK, C. A. A new blood diluents for counting the erythrocytes and leucocytes of the chicken. *Poult.Sci.*, Savoy, v. 31, n. 4, p. 735-738, 1952.

NEEL, J. V. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress". **American journal of human genetics**, v. 14, n. 4, p. 353, 1962.

NEEL, JAMES V. Diabetes mellitus: a " thrifty" genotype rendered detrimental by" progress" 1962. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 77, n. 8, p. 694, 1999.

NICODEMUS, K. K.; FOLSOM, A. R. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. **Diabetes care**, v. 24, n. 7, p. 1192-1197, 2001.

NIESSE, S.; MCLEOD, I., YATES, J. R. Silver staining, digestion, and extraction of peptides from na acrylamide gel for MS analysis. **Cold Spring Harbor Protocols**, v. 2006, n. 7, p. pdb. prot 4661, 2006

O'HARA, A., HOWARTH, A., VARRO, A., & DIMALINE, R. The role of proteasome beta subunits in gastrin-mediated transcription of plasminogen activator inhibitor-2 and regenerating protein1. **Plos one**, v. 8, n. 3, p. e59913, 2013.

O'BRIEN, I. A.; MCFADDEN, J. P.; CORRALL, R. J. M. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 79, n. 3, p. 495-502, 1991.

ODEGAARD, J. I.; CHAWLA, A. Connecting type 1 and type 2 diabetes through innate immunity. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 2, n. 3, p. a007724, 2012.

OTIS, J. P., ZEITUNI, E. M., THIERER, J. H., ANDERSON, J. L., BROWN, A. C., BOEHM, E. D., ... & YANIV, K. JESSICA P. et al. Zebrafish as a model for apolipoprotein biology: comprehensive expression analysis and a role for ApoA-IV in regulating food intake. **Disease models & mechanisms**, v. 8, n. 3, p. 295-309, 2015.

PAZZI, P., SCAGLIARINI, R., GAMBERINI, S., & PEZZOLI, A. Gall-bladder motor function in diabetes mellitus. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 14, n. s2, p. 62-65, 2000.

PELEG, A. Y. et al. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. **Diab Metab Res Rev**. v. 23, p. 3 - 13, 2007.

PEREIRA, M. A. A., SANNOMIYA, P., & LEME, J. G. Inhibition of leukocyte chemotaxis by factor in alloxan-induced diabetic rat plasma. **Diabetes**, v. 36, p. 1307-1314, 1987.

PONZIANI, F. R., PECERE, S., GASBARRINI, A., & OJETTI, V. Physiology and pathophysiology of liver lipid metabolism. **Expert review of gastroenterology & hepatology**, v. 9, n. 8, p. 1055-1067, 2015.

POURGHASEM, M.N; SHAFI, H.; BABAZADEH, Z. Histological changes of kidney in diabetic nephropathy. **Caspian journal of internal medicine**, v. 6, n. 3, p. 120, 2015.

PRADO, E. J. R. **Insulina e dexametasona na aerocistite aguda induzida por *Aeromonas hydrophila* em tilápias do Nilo, *Oreochromis niloticus*, aloxano-diabéticas**. 2014. Dissertação (Mestrado) – UNESP, Jaboticabal, 2014.

PUGLIESE, A.; MICELI, D. The insulin gene in diabetes. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 18, n. 1, p. 13-25, 2002.

REGNELL, S. E.; LERNMARK, A. Hepatic steatosis in type 1 diabetes. **The review of diabetic studies: RDS**, v. 8, n. 4, p. 454, 2011.

ROBERTSON, D.; KRANTZ, S. B.; BIAGGIONI, I. The anemia of microgravity and recumbency: role of sympathetic neural control of erythropoietin production. **Acta Astronautica**, v. 33, p. 137-141, 1994.

ROLLINI, F., FRANCHI, F., MUÑIZ-LOZANO, A., & ANGIOLILLO, D. J. Platelet function profiles in patients with diabetes mellitus. **Journal of cardiovascular translational research**, v. 6, n. 3, p. 329-345, 2013.

RUI, L. Energy metabolism in the liver. **Comprehensive physiology**, 4(1): p. 177–197, 2014.

SAMPSON, M. J., WILSON, S., KARAGIANNIS, P., EDMONDS, M., & WATKINS, P. J. Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin-dependent diabetics. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 75, n. 3, p. 635-646, 1990.

SANTILLI, F., SIMEONE, P., LIANI, R., & DAVÌ, G. Platelets and diabetes mellitus. **Prostaglandins & other lipid mediators**, v. 120, p. 28-39, 2015.

SARAC, F.; SAYGILI, F. Causes of high bone alkaline phosphatase. **Biotechnology & Biotechnological Equipment**, v. 21, n. 2, p. 194-197, 2007.

SCHOFIELD, J. D., LIU, Y., RAO-BALAKRISHNA, P., MALIK, R. A., & SORAN, H. Diabetes dyslipidemia. **Diabetes Therapy**, v. 7, n. 2, p. 203-219, 2016.

SCHRODER, K.; TSCHOPP, J. The Inflammasomes. **Cell**, v. 140, p. 821-832, 2010

SIMPSON, H. L.; UMPLEBY, A. M.; RUSSELL-JONES, D. L. Insulin-like growth factor-I and diabetes. A review. **Growth Hormone & IGF Research**, v. 8, n. 2, p. 83-95, 1998.

SIMS, J. E.; SMITH, D. E. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nature Rev. Immunol.*, v. 10, p. 89-102, 2010.

SMOLELIS, A.N.; HARTSELL, S.E. The determination of lysozyme. **J. Bacteriol.**, v.58, p.731-736, 1949.

SRIVASTAVA, A. K; PANDLEY, S. K. Potential mechanism (s) involved in the regulation of glycogen synthesis by insulin. **Mol. Cell. Biochem.** v. 182, p. 135 - 141, 1998.

STATSOFT, Inc. (2004). STATISTICA (data analysis software system), version 7. Disponível em: <www.statsoft.com>.

STEGENGA, M. E., VINCENT, J. L., VAIL, G. M., XIE, J., HANEY, D. J., WILLIAMS, M. D., ... & VAN DER POLL, T. Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe sepsis. **Crit. Care Med.** v. 38, n. 2, p.539 - 545, 2010.

ŠTĚPÁN, J., HAVRANEK, T., FORMANKOVA, J., ŠKRHA, J., ŠKRHA, F., & PACOVSKÝ, V. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase in diabetes mellitus. **Clinica Chimica Acta**, v. 105, n. 1, p. 75-81, 1980.

STREINER, D. L. Starting at the beginning: an introduction to coefficient alpha and internal consistency. **J Pers Assess.**;80(1):99-103, 2003.

STUMVOLL, M., GOLDSTEIN, B. J., & VAN HAEFTEN, T. W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. **Lancet.** v.365, p.1333-46, 2005.

SUNDARESAN, S.; KANG, A. J.; MERCHANT, J. L. Pathophysiology of Gastric NETs: Role of Gastrin and Menin. **Current Gastroenterology Reports**, v. 19, n. 7, p. 32, 2017.

SZKUDELSKI, T. The mechanisms of alloxan and streptozotocin action in B cell of the rat pancreas. **Physiol. Res.**, Prague, v. 50, n. 6, p. 536–546, 2001.

TAKEDA, K.; KAISHO, T.; AKIRA, S. Toll-like receptors. **Annu. Rev. Immunol.**, Palo Alto, v. 21, p. 335-376, 2003.

TARGHER, G., BERTOLINI, L., PADOVANI, R., RODELLA, S., ZOPPINI, G., PICHIRI, I., ... & BONORA, E. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. **Journal of Hepatology**, v. 53, n. 4, p. 713-718, 2010.

TASHIMA, L.; CAHILL, G. F. Effects of insulin in the toadfish, *Opsanus tau*. **General and comparative endocrinology**, v. 11, n. 2, p. 262-271, 1968.

TAVARES-DIAS, M.; MORAES, F. R. Características hematológicas da *Tilapia rendalli* Boulenger, 1896 (Osteichthyes: cichlidae) capturada em "pesque-pague" de Franca, São Paulo, Brasil. **Biosci. J.**, Uberlandia, v. 19, n. 1, p. 103-110, 2003.

TEPPALA, S.; SHANKAR, A. Association between serum IGF-1 and diabetes among US adults. **Diabetes care**, v. 33, n. 10, p. 2257-2259, 2010.

THOMAS, M. C., MACISAAC, R. J., TSALAMANDRIS, C., & JERUMS, G. Elevated iron indices in patients with diabetes. **Diabetic medicine**, v. 21, n. 7, p. 798-802, 2004.

THOMAS, M. C. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease. **Nature clinical practice Nephrology**, v. 3, n. 1, p. 20-30, 2007.

THOMAS, R. P., HELLMICH, M. R., TOWNSEND JR, C. M., & EVERS, B. M. Role of gastrointestinal hormones in the proliferation of normal and neoplastic tissues. **Endocrine Reviews**, v. 24, n. 5, p. 571-599, 2003.

TOMLINSON, D. R.; GARDINER, N. J. Glucose neurotoxicity. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, n. 1, p. 36-45, 2008.

TONOLO, G.; CHERCHI, S. Tubulointerstitial disease in diabetic nephropathy. **International journal of nephrology and renovascular disease**, v. 7, p. 107, 2014.

TUOMINEN, J. T., IMPIVAARA, O., PUUKKA, P., & RÖNNEMAA, T. A. P. A. N. I. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. **Diabetes care**, v. 22, n. 7, p. 1196-1200, 1999.

UYAMA, N.; GEERTS, A.; REYNAERT, H. Neural connections between the hypothalamus and the liver. **The anatomical record**, v. 280, n. 1, p. 808-820, 2004.

VALLE, A., GIAMPORCARO, G. M., SCAVINI, M., STABILINI, A., GROGAN, P., BIANCONI, E., ... & BONFANTI, R. Reduction of circulating neutrophils precedes and accompanies type 1 diabetes. **Diabetes**, v. 62, n. 6, p. 2072-2077, 2013.

VAN DER PUTTEN, K., BRAAM, B., JIE, K. E., & GAILLARD, C. A. Mechanisms of disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. **Nature Clinical Practice Nephrology**, v. 4, n. 1, p. 47-57, 2008.

VAZZANA, N., RANALLI, P., CUCCURULLO, C., & DAVÌ, G. Diabetes mellitus and thrombosis. **Thrombosis research**, v. 129, n. 3, p. 371-377, 2012.

VERGÈS, BRUNO. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we. **Diabetologia**, v. 58, n. 5, p. 886-899, 2015.

VERHAEGHE, J., SUIKER, A. M. H., VISSER, W. J., VAN HERCK, E., VAN BREE, R., & BOUILLON, R. The effects of systemic insulin, insulin-like growth factor-I and growth hormone on bone growth and turnover in spontaneously diabetic BB rats. **Journal of endocrinology**, v. 134, n. 3, p. 485-492, 1992.

VERHAEGHE, J., VAN HERCK, E., VISSER, W. J., SUIKER, A. M., THOMASSET, M., EINHORN, T. A., ... & BOUILLON, R. Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes: decreased bone turnover and osteoporosis. **Diabetes**, v. 39, n. 4, p. 477-482, 1990.

VINIK, A. I., MASER, R. E., MITCHELL, B. D., & FREEMAN, R. Diabetic autonomic neuropathy. **Diabetes care**, v. 26, n. 5, p. 1553-1579, 2003.

WANG, H.; PENG, D.Q. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. **Lipids in health and disease**, v. 10, n. 1, p. 176, 2011.

WANG, T. C., DANGLER, C. A., CHEN, D., GOLDENRING, J. R., KOH, T., RAYCHOWDHURY, R., ... & FOX, J. G. Synergistic interaction between hypergastrinemia and Helicobacter infection in a mouse model of gastric cancer. **Gastroenterology**, v. 118, n. 1, p. 36-47, 2000.

WEDEMEYER, G. Stress of anesthesia with MS-222 and benzocaine in rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *J. Fisher. Res. Board Can., Ottawa*, v. 27, n. 5, 1970.

WEIBEL, E. R.; STAUBLI, W.; GNAGI, H. R.; HESS, F. A. Correlated morphometric and biochemical studies on the liver cell. *J. Cell Biol., New York*, v. 42, n. 1, p. 68-91, 1969.

WEISS, G., MEUSBURGER, E., RADACHER, G., GARIMORTH, K., NEYER, U., & MAYER, G. Effect of iron treatment on circulating cytokine levels in ESRD patients receiving recombinant human erythropoietin. **Kidney international**, v. 64, n. 2, p. 572-578, 2003.

WEISS, G.; GOODNOUGH, L. T. Anemia of chronic disease. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 10, p. 1011-1023, 2005.

WHITE, M. Mediators of inflammation and the inflammatory process. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 103, n. 3, p. 378-381, 1999.

WOLF, G. Insulin resistance and obesity: resistin, a hormone secreted by adipose tissue. **Nutr Rev.**, v. 62, n. 10, p. 389-394, 2004.

WON, G. M., KIM, S. M., & PARK, S. I. The effects of β -1, 3/1,6-linked glucan in the diet on immune responses of olive flounder, *Paralichthys olivaceus* by oral administration. **J Fish Pathol**, v.17, p.29-38, 2004.

XI, G., SHEN, X., MAILE, L. A., WAI, C., GOLLAHON, K., & CLEMMONS, D. R. Hyperglycemia Enhances IGF-I–Stimulated Src Activation via Increasing Nox4-Derived Reactive Oxygen Species in a PKC ζ -Dependent Manner in Vascular Smooth Muscle Cells. **Diabetes**, v. 61, n. 1, p. 104-113, 2012.

XU, B.; MORRISON, C. M.; YANG, H.; WRIGHT JR, J. R. Tilapia islet grafts are highly alloxan-resistant. **Gen. Comp. Endocrinol.**, Maryland Heights, v. 137, n. 2, p. 132–140, 2004.

YAMADA, T.; KATAGIRI, H. Avenues of communication between the brain and tissues/organs involved in energy homeostasis. **Endocr J.** v. 54, p. 497-505, 2007.

YE, JIANPING. Mechanisms of insulin resistance in obesity. **Frontiers of medicine**, v. 7, n. 1, p. 14-24, 2013.

YIN, Y., GRABOWSKA, A. M., CLARKE, P. A., WHEL BAND, E., ROBINSON, K., ARGENT, R. H., ... & WATSON, S. A. Helicobacter pylori potentiates epithelial: mesenchymal transition in gastric cancer: links to soluble HB-EGF, gastrin and matrix metalloproteinase-7. **Gut**, p. gut. 2009.199794, 2010.

YU, B.-L.; ZHAO, S.-P.; HU, J.-R. Cholesterol imbalance in adipocytes: a possible mechanism of adipocytes dysfunction in obesity. **Obesity Reviews**, v. 11, n. 8, p. 560-567, 2010.

ZOCHODNE, D. W. Chapter Nine-Sensory Neurodegeneration in Diabetes: Beyond Glucotoxicity. **International review of neurobiology**, v. 127, p. 151-180, 2016.