

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta **Tese** será disponibilizado somente a partir de 20/04/2025.

**Efeitos benéficos da insulina associada a bioativos naturais no
combate ao estresse glico-oxidativo em ratos diabéticos**

Ingrid Delbone Figueiredo

Profa. Dra. Amanda Martins Baviera

Araraquara - SP

2023

**Efeitos benéficos da insulina associada a bioativos naturais no
combate ao estresse glico-oxidativo em ratos diabéticos**

Ingrid Delbone Figueiredo

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e
Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, para
obtenção do título de Doutor em Ciências
Farmacêuticas.

Profa. Dra. Amanda Martins Baviera

Araraquara - SP

2023

F475e

Figueiredo, Ingrid Delbone.

Efeitos benéficos da insulina associada a bioativos naturais no combate ao estresse glico-oxidativo em ratos diabéticos / Ingrid Delbone Figueiredo. – Araraquara: [S.n.], 2023.
136 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Amanda Martins Baviera.

1. Diabetes mellitus. 2. Licopeno. 3. Ácido alfa lipoico. 4. Terapias combinadas. 5. Complicações diabéticas. 6. Memória metabólica. I. Baviera, Amanda Martins, orient. II. Título.

Diretoria do Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação – Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

CAPES: 33004030078P6

Esta ficha não pode ser modificada

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Insulina em menor dose combinada com bioativos naturais e os impactos em marcadores fisiometabólicos e do estresse glico-oxidativo em ratos diabéticos

AUTORA: INGRID DELBONE FIGUEIREDO

ORIENTADORA: AMANDA MARTINS BAVIERA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Ciências, área: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. AMANDA MARTINS BAVIERA (Participação Presencial)
Departamento de Análises Clínicas / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da Unesp

Profa. Dra. DEBORA CRISTINA DAMASCENO MEIRELLES DOS SANTOS (Participação Virtual)
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia / Faculdade de Medicina do Câmpus de Botucatu da Unesp

Prof. Dr. EDUARDO CARVALHO LIRA (Participação Virtual)
Departamento de Fisiologia e Farmacologia / Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Profa. Dra. INAR CASTRO ERGER (Participação Virtual)
Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental / Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP)

Profa. Dra. SILVIA DE PAULA GOMES (Participação Virtual)
Departamento de Ciências Biológicas / Instituto de Ciências Exatas e Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

Araraquara, 20 de outubro de 2023

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à Deus, pela vida, saúde e disposição que me fizeram chegar até aqui. Aos meus pais, Humberto e Fabiana, meus pilares, minha base que me ajudaram e ajudam em qualquer situação. Tenho muita sorte em tê-los em minha vida. Amo vocês incondicionalmente.

Ao meu noivo, meu parceiro de vida, meu confidente, meu ajudante até mesmo em alguns experimentos. Obrigada por estar em minha vida e me motivar sempre a ser uma pessoa melhor.

Ao meu irmão, pelo incentivo, por sempre defender a ciência e ser meu exemplo.

Aos meus avós, tios, primos e toda família meus mais sinceros agradecimentos por todo apoio. Dedico esta Tese ao meu querido avô Braz, que foi descansar ao lado de Deus. Você foi um avô maravilhoso e eu sinto sua falta diariamente, te amarei eternamente vô!

À minha orientadora, Profa. Dra. Amanda M. Baviera, meus mais sinceros agradecimentos e gratidão. Foram tantos anos trabalhando juntas, muitos ensinamentos, muitas conversas, muitas risadas e até mesmo alguns “puxões de orelha”. Obrigada Profa, por toda ajuda, incentivo e por todo aprendizado que adiquiri ao longo de todos esses anos. Obrigada por confiar em meu trabalho, pelos elogios e pela dedicação comigo. Sei que muitas vezes não é fácil e não compreendemos algumas coisas, mas eu vejo essa fase da minha vida como uma verdadeira “escola” onde eu amadureci muito. Muita gratidão aos ensinamentos e saiba que sempre terá um espaço especial no meu coração.

Ao Prof. Dr. Iguatemy Lourenço Brunetti, por todos os ensinamentos ao longo destes anos, por toda ajuda, principalmente na fase experimental. Obrigada por tornar a pós-graduação mais leve, com suas piadas e risadas.

Aos colegas de laboratório, Paulo, André, Felipe, Camila, Tainá, meus mais sinceros agradecimentos pela amizade, companheirismo, conselhos e trabalhos juntos. Vocês tornaram meu curso de Doutorado muito mais leve, com mais alegria e levarei a amizade de vocês por toda vida.

Vocês são muito especiais para mim e podem sempre contar comigo.

Às amigas de laboratório “mais antigas”, Renata e Tayra, que mesmo não se envolvendo diariamente com a minha pesquisa, participaram e me ajudaram muito ao longo destes anos. Vocês me ensinaram muita coisa e se consegui escrever essa Tese é porque tive a ajuda de vocês em algum momento. Obrigada meninas, vocês moram em meu coração.

Ao laboratório de Bioquímica e Enzimologia, por ser minha segunda casa, por ser um ambiente que sempre lembrarei com muito carinho e muito orgulho.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (FCFar-UNESP) e a todos os funcionários que nela se encontram, meus mais sinceros agradecimentos, pela estrutura e todo apoio técnico que me forneceram condições para a realização deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

*“ASSIM, CAMINHAMOS PARA O FUTURO, COM PROPÓSITO, ESFORÇO E ALEGRIA,
SABENDO QUE CILADAS E SOBRESSALTOS EXIGEM DE NÓS PACIÊNCIA NA
TURBULÊNCIA E SABEDORIA NA TRAVESSIA ...”*

Mário Sergio Cortella

RESUMO

A hiperglicemia crônica é um dos principais fatores envolvidos no estabelecimento e manutenção do estresse glico-oxidativo, o qual participa no desenvolvimento das complicações do diabetes mellitus (DM) tipo 1. A insulina é o principal agente antidiabético utilizado para o tratamento do DM tipo 1; no entanto, a insulinização crônica pode aumentar os riscos de ocorrência de episódios de hipoglicemia. Com o objetivo de diminuir os efeitos indesejados da terapia insulínica, a utilização de bioativos naturais como opção terapêutica complementar torna-se interessante. O licopeno e o ácido alfa lipoico possuem elevada capacidade antioxidante. Tornam-se interessantes os estudos dos benefícios que podem ser alcançados com as terapias combinadas entre insulina em menor dose e o licopeno ou o ácido alfa lipoico, principalmente na atenuação do estresse glico-oxidativo e prevenção das complicações diabéticas. O trabalho foi dividido em duas etapas. Na primeira etapa do trabalho, ratos diabéticos induzidos com estreptozotocina (40 mg/kg; i.v) foram tratados com insulina (4U/dia ou 1U/dia, via subcutânea) ou licopeno em iogurte (45 mg/kg, via oral), sozinhos ou combinados, durante 30 dias. Níveis de glicose (pós-prandial e jejum), frutossamina, perfil lipídico e atividade de paraoxonase 1 (PON 1) foram avaliados no plasma, e hemoglobina glicada (HbA1c) no sangue. Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e produtos finais de glicação avançada (AGEs fluorescentes) foram determinados no plasma e rins. As atividades das enzimas antioxidantes superóxido dismutase, (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GSH-Px) foram determinadas nos rins. Massa corporal, massas de tecidos (adiposos, muscular e rins), ingestão alimentar, ingestão hídrica e volume urinário foram monitorados. A função e a integridade dos rins foram avaliadas pela determinação dos níveis de ácido úrico no plasma, proteinúria e excreção de albumina (urina de 24 horas). A sensibilidade à insulina foi monitorada em músculos *gastrocnemius* através da análise dos níveis de fosforilação da AKT após estímulo com insulina. Níveis proteicos dos componentes pertencentes aos sistemas de detoxificação dos AGEs, AGE receptor-1 (AGER-1) e glioxalase 1 (GLO 1), também foram avaliados nos rins. Na segunda etapa do trabalho, ratos diabéticos induzidos com estreptozotocina (40 mg/kg; i.v) foram tratados com insulina (4U/dia ou 1U/dia, via subcutânea) ou ácido alfa lipoico em iogurte (50 mg/kg ou 25 mg/kg; via oral), sozinhos ou combinados, durante 30 dias. Tal como na primeira etapa do trabalho, os marcadores bioquímicos, fisiológicos e relacionados ao estresse glico-oxidativo no plasma, fígado e rins, bem como a função e a integridade dos rins foram monitorados. A terapia combinada “insulina (1U/dia) + licopeno” promoveu significativa diminuição da glicemia, atenuou a dislipidemia, diminuiu os níveis dos biomarcadores relacionados ao estresse oxidativo (TBARS no plasma), aumentou a atividade de PON 1 no plasma. Maiores níveis de fosforilação de AKT estimulada por insulina foram observados, indicando uma melhoria na sensibilidade à insulina. Foi observada uma ação benéfica nos rins de ratos diabéticos, com aumento nas atividades de SOD e CAT, diminuição da peroxidação lipídica (TBARS), aumento nos níveis de AGER-1 e GLO 1. Houve diminuição da albuminúria e nos níveis de ácido úrico no plasma de ratos diabéticos tratados com “insulina (1U/dia) + licopeno”. Em relação às terapias combinadas entre “insulina (1U/dia) + ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg)”, estas também promoveram significativa diminuição da glicemia, atenuaram a dislipidemia, diminuíram os níveis de HbA1c, frutossamina, TBARS, AGEs fluorescentes e aumentaram a atividade de PON 1 no plasma. O tratamento com “insulina (1U/dia) + ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg)”, nos rins de ratos diabéticos, aumentou a atividade de SOD, reduziu a peroxidação lipídica (TBARS) e a glicação avançada (AGEs fluorescentes). Houve diminuição da albuminúria e nos níveis de ácido úrico no plasma de ratos diabéticos tratados com “insulina (1U/dia) + ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25

mg/kg)". Adicionalmente, foi observado um aumento expressivo nos níveis de AGER-1 e GLO 1 em ratos diabéticos tratados com "insulina (1U/dia) + ácido alfa lipoico (25mg/kg)". O tratamento com "insulina (1U/dia) + ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg)", no fígado de ratos diabéticos, aumentou as atividades de SOD e CAT, diminuiu os AGEs fluorescentes. O tratamento de ratos diabéticos com "insulina 1U/dia + ácido alfa lipoico (50 mg/kg)" promoveu diminuição significativa nos níveis de AGEs fluorescentes no fígado. Houve uma diminuição nos níveis de ALT no plasma dos ratos tratados com "insulina (1U/dia) + ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg)". Os tratamentos de ratos diabéticos com "insulina (1U/dia) + licopeno" ou "insulina (1U/dia) + ácido alfa lipoico" promoveram diversos efeitos benéficos, os quais muitas vezes não foram observados com os tratamentos isolados. Os benefícios das terapias combinadas foram especialmente observados na diminuição dos níveis glicêmicos e na atenuação do estresse glico-oxidativo, com ênfase no potencial em acionar os sistemas endógenos de detoxificação das espécies reativas de oxigênio e dos produtos avançados da glicação. Levando-se em consideração que um fármaco antidiabético ideal deve ser aquele capaz de controlar efetivamente os níveis glicêmicos e atenuar o estresse glico-oxidativo, as terapias combinadas "insulina 1U/dia + licopeno" e "insulina 1U/dia + ácido alfa lipoico" surgem como estratégias terapêuticas promissoras para atenuar ou prevenir as complicações relacionadas ao DM tipo 1, principalmente àquelas que impactam o fígado e os rins.

Palavras-chave: diabetes mellitus, licopeno, ácido alfa lipoico, terapias combinadas, complicações diabéticas, memória metabólica.

ABSTRACT

Chronic hyperglycemia is one of the main factors involved in establishment and maintenance of glycooxidative stress, which contributes to the development of complications in type 1 diabetes mellitus (DM). Insulin is the primary antidiabetic agent used for the treatment of type 1 DM; however, chronic insulinization can increase the risk of hypoglycemic episodes. The use of natural bioactives as a complementary therapeutic option becomes interesting to mitigate undesirable effects of insulin therapy. Lycopene and alpha-lipoic acid have high antioxidant capacity. Studies have shown the benefits that can be achieved with combined therapies of lower-dose insulin and lycopene or alpha-lipoic acid, especially in attenuating glyco-oxidative stress and preventing diabetic complications. The work was divided into two stages. In the first stage of the study, streptozotocin-induced diabetic rats (40 mg/kg; i.v) were treated with insulin (4U/day or 1U/day, subcutaneously) or lycopene in yogurt (45 mg/kg, orally), alone or in combination, for 30 days. Glucose levels (postprandial and fasting), fructosamine, lipid profile, and paraoxonase 1 (PON 1) activity were evaluated in plasma, and glycated hemoglobin (HbA1c) in blood. Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and advanced glycation end products (AGEs) were determined in plasma and kidneys. The activities of antioxidant enzymes superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GSH-Px) were determined in kidneys. Body mass, tissue masses (adipose, muscle, and kidneys), food intake, water intake, and urinary volume were monitored. Kidney function and integrity were assessed by determining plasma uric acid levels, proteinuria, and albumin excretion (24-hour urine). Insulin sensitivity was monitored in gastrocnemius muscles by analyzing AKT phosphorylation levels after insulin stimulation. Protein levels of AGE detoxification components, AGE receptor-1 (AGER-1), and glyoxalase 1 (GLO 1) were also evaluated in the kidneys. In the second stage of the study, streptozotocin-induced diabetic rats (40 mg/kg; i.v) were treated with insulin (4U/day or 1U/day, subcutaneously) or alpha-lipoic acid in yogurt (50 mg/kg or 25 mg/kg; orally), alone or in combination, for 30 days. Likewise to the first stage of the study, biochemical, physiological, and glyco-oxidative stress-related markers in the plasma, liver, and kidneys, as well as kidney function and integrity, were monitored in the second stage of study. The combined therapy "insulin (1U/day) + lycopene" significantly reduced blood glucose levels, attenuated dyslipidemia, decreased oxidative stress-related biomarkers (plasma TBARS), and increased PON 1 activity in the plasma. Higher levels of insulin-stimulated AKT phosphorylation were observed, indicating improved insulin sensitivity. A beneficial effect on the kidneys of diabetic rats was observed, with increased SOD and CAT activities, reduced lipid peroxidation (TBARS), increased levels of AGER-1 and GLO 1. There was a decrease in albuminuria and plasma uric acid levels in diabetic rats treated with "insulin (1U/day) + lycopene." Regarding the combined therapies of "insulin (1U/day) + alpha-lipoic acid (50 mg/kg or 25 mg/kg)," these also significantly reduced blood glucose levels, attenuated dyslipidemia, reduced HbA1c, fructosamine, TBARS, fluorescent AGEs levels, and increased PON 1 activity in plasma. Treatment with "insulin (1U/day) + alpha-lipoic acid (50 mg/kg or 25 mg/kg)" in the kidneys of diabetic rats increased SOD activity, reduced lipid peroxidation (TBARS) and advanced glycation (fluorescent AGEs). There was a decrease in albuminuria and plasma uric acid levels in diabetic rats treated with "insulin (1U/day) + alpha-lipoic acid (50 mg/kg or 25 mg/kg)." Additionally, a significant increase in AGER-1 and GLO 1 levels was observed in diabetic rats treated with "insulin (1U/day) + alpha-lipoic acid (25mg/kg)." Treatment with "insulin (1U/day) + alpha-lipoic acid (50 mg/kg or 25 mg/kg)" in the livers of diabetic rats increased SOD and CAT activities and reduced fluorescent AGEs. Treatment of diabetic rats with "insulin 1U/day + alpha-lipoic acid (50 mg/kg)" significantly reduced fluorescent AGEs levels in the liver. There was a decrease in ALT levels in the plasma of rats treated with "insulin (1U/day) + alpha-lipoic acid (50 mg/kg or 25 mg/kg)." The treatments of diabetic rats with "insulin (1U/day) + lycopene" or "insulin (1U/day) + alpha-lipoic acid" resulted in various beneficial effects, which were often not observed with individual treatments. The benefits of combined therapies were particularly observed in the reduction of glycemic levels and the attenuation of glycooxidative stress, with an emphasis on the potential to activate endogenous systems for detoxifying reactive oxygen species and advanced glycation products. Considering that an ideal

antidiabetic drug should effectively control glycemic levels and attenuate glycooxidative stress, the combined therapies "insulin 1U/day + lycopene" and "insulin 1U/day + alpha-lipoic acid" emerge as promising therapeutic strategies to attenuate or prevent complications related to type 1 DM, especially those impacting the liver and kidneys.

Keywords: diabetes mellitus, lycopene, lipoic acid, combined therapies, diabetic complications, metabolic memory.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Via da sinalização da insulina.	25
FIGURA 2: Mecanismos pelos quais a via dos poliois aumenta estresse oxidativo.	28
FIGURA 3: Vias de produção dos AGEs endógenos	29
FIGURA 4: Mecanismos envolvidos na ativação da via da PKC.	31
FIGURA 5: Mecanismos envolvidos na via da hexosamina	32
FIGURA 6: Sistemas de defesas antioxidantes do organismo.	34
FIGURA 7: Principais ações atribuídas a PON	36
FIGURA 8: Estrutura do licopeno.	40
FIGURA 9: Estrutura do ácido alfa lipoico	43
FIGURA 10: Evolução da massa corporal e ganho de massa corporal de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e licopeno, sozinhos ou em combinação, após 30 dias de tratamento.....	63
FIGURA 11: Parâmetros fisiológicos (ingestão alimentar, ingestão hídrica e volume urinário) de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e licopeno, sozinhos ou em combinação, no início (dia 0) e final (dia 30) do experimento.....	64
FIGURA 12: Valores temporais de glicemia pós-prandial e glicemia de jejum após 30 dias de experimento de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e licopeno, sozinhos ou em combinação.	68
FIGURA 13: Níveis de fosforilação da AKT (basais e estimulados por insulina) em músculos esqueléticos de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e licopeno, sozinhos ou em combinação, durante 30 dias.	70
FIGURA 14: Biomarcadores de estresse glico-oxidativo no plasma de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e licopeno, sozinhos ou em combinação, durante 30 dias.	72
FIGURA 15: Perfil lipídico plasmático de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e licopeno, sozinhos ou em combinação, durante 30 dias.	73
FIGURA 16: Marcadores de função renal (ácido úrico no plasma) e injúria renal (albumina na urina) de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e licopeno, sozinhos ou em combinação, durante 30 dias.	75
FIGURA 17: Enzimas antioxidantes nos rins de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e licopeno, sozinhos ou em combinação, durante 30 dias.	76
FIGURA 18: Componentes pertencentes aos sistemas de detoxificação dos AGEs nos rins de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e licopeno, sozinhos ou em combinação, durante 30 dias.	77
FIGURA 19: Biomarcadores de estresse glico-oxidativo nos rins de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e licopeno, sozinhos ou em combinação, durante 30 dias.	78
FIGURA 20: Evolução da massa corporal e ganho de massa corporal de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg), sozinhos ou em combinação, após 30 dias de tratamento.	82
FIGURA 21: Parâmetros fisiológicos (ingestão alimentar, ingestão hídrica e volume urinário) de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg), sozinhos ou em combinação, no início (dia 0) e final (dia 30) do experimento.....	84
FIGURA 22: Valores temporais de glicemia pós-prandial e glicemia de jejum após 30 dias de experimento de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e ácido alfa lipoico	

(50 mg/kg ou 25 mg/kg), sozinhos ou em combinação.	87
FIGURA 23: Biomarcadores de estresse glico-oxidativo no plasma de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg), sozinhos ou em combinação, durante 30 dias.	89
FIGURA 24: Perfil lipídico plasmático de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg), sozinhos ou em combinação, durante 30 dias.	91
FIGURA 25: Marcadores de função renal (ácido úrico no plasma) e injúria renal (albumina na urina) de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg), sozinhos ou em combinação, durante 30 dias.....	92
FIGURA 26: Enzimas antioxidantes nos rins de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg), sozinhos ou em combinação, durante 30 dias.	94
FIGURA 27: Componentes pertencentes aos sistemas de detoxificação dos AGEs nos rins de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg), sozinhos ou em combinação, durante 30 dias.	95
FIGURA 28: Biomarcadores de estresse glico-oxidativo nos rins de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg), sozinhos ou em combinação, durante 30 dias.	96
FIGURA 29: Níveis de alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (ALP) em plasma de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg), sozinhos ou em combinação, durante 30 dias.	97
FIGURA 30: Enzimas antioxidantes nos rins de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg), sozinhos ou em combinação, durante 30 dias.	98
FIGURA 31: Biomarcadores de estresse glico-oxidativo no fígado de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg), sozinhos ou em combinação, durante 30 dias.	99

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Anticorpos primários e secundários, diluições e condições de armazenamento	60
TABELA 2: Massas de músculos esqueléticos (<i>gastrocnemius</i>), tecidos adiposos brancos (epididimal e retroperitoneal) e rins de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e licopeno, sozinhos ou em combinação, após 30 dias de tratamento.	66
TABELA 3: Massas de músculos esqueléticos (<i>soleos e EDL</i>), tecidos adiposos brancos (epididimal e retroperitoneal) e rins de animais diabéticos tratados com insulina em menor dose (1U/dia) e/ou ácido alfa lipoico (50 ou 25 mg/kg), após 30 dias de tratamento.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS

µL	Microlitros
4-HNE	4-Hidroxinonenal
ACC	Acetil-CoA carboxilase
AGER	AGEs receptors
AGER-1	AGEs receptors 1
AGER-2	AGEs receptors 2
AGER-3	AGEs receptors 3
AGEs	Advanced glycation end products
AGL	Ácidos graxos livres
Akt	<i>serine/threonine kinase</i>
AL	Ácido alfa lipoico
ALEs	<i>Advanced lipoxidation end products</i>
ALP	Fosfatase alcalina
ALT	Alanina aminotransferase
ALX	Aloxana
AMP	Adenosina monofosfato
AMPc	3'5'-adenosina-monofosfato cíclico
AMPK	Proteína quinase dependente de AMP
ANOVA	análise de variância One-Way
AST	Aspartato aminotransferase
ATP	Adenosina trifosfato
AUC	Área sob curva
CAr	Câmpus de Araraquara
CAT	Catalase
CEL	Nε(carboxietil) lisina
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CML	Nε-(carboximetil) lisina
Colesterol-HDL	Lipoproteína de alta densidade
CoQ	Coenzima Q
CRTC2	CREB-regulated transcriptional coactivator-2
DAG	Diacilglicerol
DAL25	Ratos diabéticos tratados com 25 mg/kg de ácido alfa lipoico
DAL50	Ratos diabéticos tratados com 50mg/kg de ácido alfa lipoico
DHAL	Ácido dihidrolipoico
DHAP	Diidroxiacetona-P
DHBS	Ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibenzeno sulfonato
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcóolica
DI1U	Ratos diabéticos tratados com 1U/dia de insulina
DI1U+AL25	Ratos diabéticos tratados com 1U/dia de insulina + 25 mg/kg de ácido alfa lipoico
DI1U+AL50	Ratos diabéticos tratados com 1U/dia de insulina + 50 mg/kg de ácido alfa lipoico
DI1U+LIC	Ratos diabéticos tratados com 1U/dia de insulina + 45mg/kg de licopeno
DI4U	Ratos diabéticos tratados com 4U/dia de insulina
DIOG	Ratos diabéticos tratados com iogurte
DLIC	Ratos diabéticos tratados com 45mg/kg de licopeno
DM	Diabetes mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRC	Doença renal diabética
DTT	1,4-dithiothreitol
EDL	<i>Extensor digitorum longus</i>

EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EPM	Erro padrão da média
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
EROs	Espécies reativas de oxigênio
EUA	Estados Unidos da América
F1,6Pase	Frutose 1,6 bifosfatase
FCF	Faculdade de Ciências Farmacêuticas
G6Pase	Glicose-6-fosfatase
GAPDH	Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase
GFAT	Glutamina frutose-6-fosfato aminotransferase
GLO 1	Glioxalase 1
GLUT 2	Transportador de glicose do tipo 2
GLUT 4	Transportador de glicose do tipo 4
GOLD	Dímero de lisina derivado de glioxal
GSH	Glutationa reduzida
GSH-Px	Glutationa peroxidase
GSH-Rd	Glutationa redutase
GSSG	Glutationa oxidada
H₂O₂	Peróxido de hidrogênio
HbA1c	Hemoglobina glicada
HCl	Ácido clorídrico
HMG-CoA redutase	3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOCl	Ácido hipocloroso
HRP	Enzima peroxidase de rábano
i.p.	Via intraperitoneal
IKK	Inibidor de fator nuclear kappa
IL-6	Interleucina 6
IR	Receptor de insulina
IRS	Substratos do receptor da insulina
IRS1	Substrato do receptor de insulina 1
LADA	Diabetes autoimune latente do adulto
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LOOH	Hidroperóxidos lipídicos
LpL	Lipase lipoproteica
LPO	Lipoperoxidação ou peroxidação lipídica
LSH	Lipase hormônio sensível
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógenos
MDA	Malondialdeído
MG	Minas Gerais
mL	Mililitros
mg/kg	miligramas/kilogramas
mol/L	Micromoles/litro
MOLD	Dímero de lisina derivado de metilglioxal
MPO	Mieloperoxidase
NaCl	Cloreto de sódio
NADH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NADP+	Nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidada
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida
NBT	<i>Nitroblue tetrazolium</i>
NF-kB	Fator de transcrição nuclear kappa B
NIOG	Ratos não diabéticos tratados com iogurte

NO	Óxido nítrico
NRF2	Fator nuclear derivado do eritróide 2
O₂	Oxigênio
O₂^{•-}	Radical ânion superóxido
OH•	Radical hidroxila
OONO-	Peroxinitrito
p-AKT	AKT fosforilada
PDE 4B	Enzima fosfodiesterase do tipo 4B
PDK-1	Quinase 1 dependente de fosfoinosítídeo
PEPCK	Fosfoenolpiruvato carboxiquinase
PI3K	Fosfatidilinositol-3-quinase
PIP₂	Fosfatidilinositol bifosfato
PIP₃	Fosfatidilinositol trifosfato
PKA	Proteína quinase A
PKB	Proteína quinase B
PKC	Proteína quinase C
PMSF	Fluoreto de fenilmetanossulfonil
PON 1	Paraoxonase 1
RAGE	Receptores de AGEs
R-AL	Enantiômero R-ácido alfa lipoico
S-AL	Enantiômero S-ácido alfa lipoico
SDS	Dodecil sulfato de sódio
SDS-PAGE	<i>Sodium Dodecyl Sulfate-PolyAcrylamide Gel Electrophoresis</i>
SOD	Superóxido dismutase
STZ	Estreptozotocina
TAG	triacilglicerol
TBA	Ácido tiobarbitúrico
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TNF-α	Fator de necrose tumoral α
UA	Unidades arbitrárias
U/dia	Unidades internacionais por dia
UDP-N-GlcNAc	Difosfato de uridina N-acetilglucosamina
UI/kg	Unidades internacionais por kilogramas
UNESP	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
v/v	volume/volume
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa
γ-GT	γ -glutamil transpeptidase

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELA

LISTA DE ABREVIATURAS

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	17
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2.1 Diabetes mellitus.....	21
2.2 Insulina: sinalização e ações metabólicas	23
2.3 Estresse glico-oxidativo no DM.....	26
2.4 Mecanismos de defesas antioxidantes e componentes de maquinaria de detoxificação de AGEs.....	33
2.5 Utilização de bioativos com atividades antioxidante e antiglicação no manejo do DM.....	38
2.5.1 Licopeno	40
2.5.2 Ácido alfa lipoico.....	43
3. OBJETIVOS.....	46
3.1 Objetivo geral.....	46
3.2 Objetivos específicos	46
4. MATERIAL E MÉTODOS	48
4.1 Animais experimentais.....	48
4.2 Indução do diabetes mellitus experimental.....	48
4.3 Tratamento dos animais diabéticos com insulina e/ou licopeno.....	48
4.4 Tratamento dos animais diabéticos com insulina e/ou ácido alfa lipoico.....	49
4.5 Parâmetros fisiológicos, análise temporal da glicemia e finalização do experimento.....	50
4.6 Parâmetros bioquímicos.....	52
4.6.1 Determinação da concentração de glicose	52
4.6.2 Determinação da concentração de frutossamina.....	52
4.6.3 Determinação da concentração de colesterol total	53
4.6.4 Determinação da concentração de triacilglicerol	53
4.6.5 Determinação da concentração de HDL-colesterol	53
4.6.6 Determinação da concentração de creatinina.....	53
4.6.7 Determinação da concentração de ácido úrico.....	54
4.6.8 Determinação da concentração de alanina aminotransferase (ALT)	54
4.6.9 Determinação da concentração de fosfatase alcalina (ALP).....	54
4.7 Biomarcadores de estresse glico-oxidativo no plasma, fígado e rins	54
4.7.1 Biomarcadores de peroxidação lipídica	54
4.7.2 Biomarcadores de glicação avançada	55

4.8	Atividade antioxidante no plasma.....	56
4.9	Análise semi-quantitativa dos níveis de albuminúria	56
4.10	Defesas antioxidantes no fígado e rins.....	57
4.10.1	Preparação das amostras	57
4.10.2	Atividade da superóxido dismutase (SOD).....	58
4.10.3	Atividade da catalase (CAT)	58
4.10.4	Atividade da glutathione peroxidase (GSH-Px).....	59
4.10.5	Dosagem de proteínas totais.....	59
4.11	Níveis proteicos e de fosforilação da AKT nos músculos e níveis proteicos de AGER-1 e glicoxalase 1 nos rins (Western blotting)	59
4.12	Análises estatísticas	61
<i>Capítulo 1.....</i>		62
5.	RESULTADOS	63
5.1	A terapia combinada 1U/dia de insulina + licopeno (45 mg/kg) aumentou o ganho de massa corporal e diminuiu a polifagia, a polidipsia e a poliúria em ratos diabéticos.....	63
5.2	A terapia combinada 1U/dia de insulina + licopeno (45 mg/kg) diminuiu a glicemia eaumentou a sensibilidade à insulina nos músculos esqueléticos em ratos diabéticos	67
5.3	A terapia combinada 1U/dia de insulina + licopeno (45 mg/kg) diminuiu marcadores do estresse glico-oxidativo e aumentou as defesas antioxidantes no sangue de ratos diabéticos	70
5.4	A terapia combinada 1U/dia de insulina + licopeno (45 mg/kg) atenuou a dislipidemianos ratos diabéticos	72
5.5	A terapia combinada 1U/dia de insulina + licopeno (45 mg/kg) diminuiu biomarcadores de injúria renal e de função renal no plasma e na urina de ratos diabéticos.....	73
5.6	A terapia combinada 1U/dia de insulina + licopeno (45 mg/kg) aumentou as defesas antioxidantes e os componentes de maquinaria de detoxificação de AGEs nos rins deratos diabéticos	75
5.7	A terapia combinada 1U/dia de insulina + licopeno (45mg/kg) mitigou o estresse glico-oxidativo nos rins dos ratos diabéticos	78
<i>Capítulo 2.....</i>		80
5.8	A terapia combinada 1U/dia de insulina + ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg) aumentou o ganho de massa corporal, mas não atenuou a polifagia, polidipsia e a poliúriaem ratos diabéticos	81
5.9	A terapia combinada 1U/dia de insulina + ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg) diminuiu a glicemia pós-prandial de ratos diabéticos.....	86
5.10	A terapia combinada 1U/dia de insulina + ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg) diminuiu marcadores do estresse glico-oxidativo e aumentou as defesas antioxidantes no sangue de ratos diabéticos	88
5.11	A terapia combinada 1U/dia de insulina + ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg) atenuou a dislipidemia nos ratos diabéticos.....	90
5.12	A terapia combinada 1U/dia de insulina + ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg) diminuiu biomarcadores de injúria renal e de função renal no plasma e na urina de ratos diabéticos	91
5.13	A terapia combinada 1U/dia de insulina + ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg) aumentou as defesas antioxidantes e os componentes de maquinaria de detoxificação de AGEs nos rins de ratos diabéticos.....	93

5.14 A terapia combinada 1U/dia de insulina + ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg) mitigou o estresse glico-oxidativo nos rins dos ratos diabéticos	95
5.15 A terapia combinada 1U/dia de insulina + ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg) aumentou as defesas antioxidantes no fígado de ratos diabéticos e diminuiu marcadores relacionados a a lesão hepática.	96
5.16 A terapia combinada 1U/dia de insulina + ácido alfa lipoico (50 mg/kg ou 25 mg/kg)mitigou o estresse glico-oxidativo no fígado dos ratos diabéticos	99
6. DISCUSSÃO.....	100
7. CONCLUSÕES.....	121
8. REERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	122
9. ANEXOS.....	132

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O diabetes mellitus (DM) tipo 1 é definido por deficiência na produção insulínica em decorrência da destruição das células β -pâncreáticas, geralmente mediada por autoimunidade, resultando em deficiência absoluta de insulina. A principal característica do DM é a hiperglicemia crônica que, em longo prazo, está associada à ocorrências das complicações microvasculares (nefropatia, retinopatia, neuropatia diabéticas) e macrovasculares (doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral), sendo as causas principais de morbidade e mortalidade associadas ao DM (ELSAYED et al., 2023). Além da disfunção pancreática, outra característica do DM tipo 2 é a resistência tecidual à insulina, onde ocorre uma diminuição da sensibilidade às ações da insulina em tecidos-alvo, especialmente em músculos esqueléticos, tecidos adiposos, fígado e pâncreas (LAAKSO; KUUSISTO, 2014). Ainda não está totalmente esclarecida a magnitude da participação da resistência à insulina na fisiopatologia do DM tipo 1, porém a resistência à insulina está associada a um controle glicêmico ineficiente, culminando na necessidade de aumento gradativo na dose de insulina nos pacientes com DM tipo 1 para se obter o controle glicêmico, o que por sua vez, traz como principal consequência riscos de hipoglicemia (MILLER et al., 2021; OKAMOTO et al., 2011).

A hiperglicemia crônica típica do DM está envolvida no estabelecimento de um fenômeno denominado “memória metabólica”, o qual inclui um conjunto de consequências deletérias relacionadas ao inexistente ou insuficiente controle metabólico, ou até mesmo aos episódios transitórios de hiperglicemia, os quais têm associação com o estabelecimento das complicações da doença e da piora da capacidade de acionamento dos sistemas endógenos de reparo ou de defesa contra estas agressões (BEREZIN, 2016; CERIELLO et al., 2012). É um fenômeno promovido coletivamente por diversos mecanismos, os quais incluem geração de produtos avançados da glicação, estresse oxidativo, inflamação e alterações epigenéticas.

O aumento na geração de produtos finais de glicação avançada (AGEs) e de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERNs) são favorecidos pela hiperglicemia crônica, estabelecendo-se o estresse glico-oxidativo, o qual participa de maneira direta no estabelecimento das complicações diabéticas (ROCHETTE et al., 2014; SATO et al., 2006). Os AGEs causam perda de funcionalidade de diversas biomoléculas, ademais também podem contribuir para a ocorrência das complicações diabéticas via ativação de receptores específicos presentes nas membranas plasmáticas, os receptores de AGEs (RAGE) (SINGH et al., 2014). A ligação dos AGEs aos receptores RAGE é responsável por exacerbar a produção de EROs, além de ativar o fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B), culminando em aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α) (SANAJOU et al., 2018; SINGH et al., 2014). Nos rins, a

interação AGEs-RAGE exerce efeitos prejudiciais, principalmente estimulando a migração de fagócitos mononucleares para o glomérulo, culminando na geração de diversos mediadores tóxicos, incluindo citocinas pró-inflamatórias e EROs, causando esclerose glomerular e favorecendo a lesão renal (BANBA et al., 2000; SONG; THAISS; GUO, 2019).

Por outro lado, existem sistemas de detoxificação de AGEs ou de seus precursores. Um deles é o complexo de AGEs receptores; AGER (AGER-1/OST-48, AGER-2/80K-H e AGER-3/galectin-3), envolvido na endocitose de proteínas modificadas por AGEs (KUMAR; CHITRA; REDDY, 2016). Há também o sistema dependente de glioxalase 1, responsável por detoxificar os produtos iniciais da glicação, incluindo os produtos de Amadori, bem como compostos dicarbonílicos reativos, tais como glioxal e metilglioxal (EMEL'YANOV, 2017; KUMAR; CHITRA; REDDY, 2016; OTT et al., 2014a).

A insulinoaterapia é a única opção para o tratamento do DM tipo 1. No entanto, a insulinização crônica pode causar episódios de hipoglicemia (CRYER, 2013), aumento do ganho de massa corporal (Heller et al., 2004), aumento do estresse oxidativo que resulta em disfunção endotelial e inflamação (AKOUMIANAKIS et al., 2020). Sabendo-se da importância da insulinização no DM tipo 1 e dos potenciais efeitos adversos que podem ser observados, a utilização de terapias combinadas entre insulina em menor dose e bioativos com potencial antidiabético pode ser uma opção interessante e efetiva para o alcance do controle glicêmico e atenuação das complicações diabéticas (PRABHAKAR; KUMAR; DOBLE, 2014; VENKATAKRISHNAN; CHIU; WANG, 2019). Terapias combinadas entre insulina e compostos bioativos de origem natural têm sido recentemente propostas como estratégias para alcançar um controle glicêmico eficaz e atenuar as complicações diabéticas em longo prazo relacionadas ao estresse glico-oxidativo, além de prevenir ou atenuar os efeitos adversos da insulinização em longo prazo (BASHIR, 2019; GUTIERRES et al., 2019; MALEKIYAN et al., 2019; SHARMA; CHOPRA; KULKARNI, 2007; SOLEYMANINEJAD et al., 2017).

Um dos principais benefícios da combinação de compostos bioativos naturais com agentes terapêuticos clássicos para o DM é o potencial de mitigar as consequências da memória metabólica. Um tratamento precoce e intensivo, na tentativa de manter os níveis glicêmicos próximos à normalidade e alcançar o controle metabólico em indivíduos diabéticos, é fundamental para minimizar os impactos negativos nos tecidos. Além disso, a introdução de agentes terapêuticos capazes de inibirem as cascatas bioquímicas desencadeadas pela glicação avançada, estresse oxidativo e inflamação pode ser útil para minimizar as complicações diabéticas (CERIELLO; IHNAT; THORPE, 2009; TESTA et al., 2017). Estudos têm demonstrado o potencial antidiabético, antioxidante e antiglicação de combinações de compostos bioativos presentes em plantas medicinais ou alimentos funcionais, sejam as combinações desses bioativos naturais entre si (ARCARO et al.,

2014; ASSIS et al., 2017; COSTA et al., 2020a) ou com fármacos antidiabéticos, com o intuito de verificar suas eficácias na prevenção das complicações do DM.

Estudo anterior de nosso laboratório mostrou os efeitos benéficos da associação de uma menor dose de insulina (1U/dia; i.p.) com o bioativo natural curcumina (90 mg/kg) em modelo experimental de DM tipo 1. Em relação ao tratamento com 1U/dia de insulina sozinha, a terapia combinada 1U/dia de insulina + curcumina causou maior diminuição dos níveis glicêmicos, atenuação da dislipidemia, diminuição dos marcadores de lesão hepática, redução do estresse glico-oxidativo e aumento das enzimas antioxidantes (GUTIERRES et al., 2019). Em outro estudo de nosso laboratório, foi evidenciado o potencial benéfico e aditivo alcançado com a associação entre o fármaco metformina (250 mg/kg) e o bioativo natural licopeno (45 mg/kg) em modelo experimental de DM tipo 1. Houve um efeito aditivo desta associação na diminuição da glicemia, níveis plasmáticos de colesterol total, marcador de injúria hepática e marcadores relacionados ao estresse glico-oxidativo (FIGUEIREDO et al., 2020). Em conjunto, estes estudos fornecem evidências dos efeitos promissores alcançados pela associação de fármacos antidiabéticos com bioativos naturais em sistema-modelo *in vivo* de DM tipo 1.

Considerando ser a terapia insulínica prescrita para o DM tipo 1, torna-se extremamente interessante o estudo do tratamento de animais em sistema-modelo de DM tipo 1 com a associação de uma dose menor de insulina + fitoquímicos que possuem alto poder antioxidante, com vistas a diminuir a ocorrência dos eventos adversos da insulinização crônica sem perder a capacidade de proteção contra os eventos glico-oxidativos.

O licopeno é o principal carotenóide encontrado em tomates e outras frutas e vegetais vermelhos. Trata-se de um hidrocarboneto polieno linear que contém onze ligações duplas conjugadas e duas não conjugadas (GRABOWSKA et al., 2019). As propriedades antioxidantes do licopeno estão associadas principalmente à capacidade de captura de EROs (PRZYBYLSKA, 2020; ZHAO et al., 2020). Estratégias de suplementação com licopeno ou com alimentos ricos no carotenoide ganham destaque devido aos seus múltiplos benefícios à saúde, oferecendo proteção no combate a vários distúrbios metabólicos, incluindo doenças cardiovasculares e DM (BANIHANI, 2018; PRZYBYLSKA, 2020; XU et al., 2021).

O ácido alfa lipoico (AL) é um composto natural conhecido como ácido 1,2-ditiolano-3-pentanóico (BUSBY et al., 1999; GOLBIDI; BADRAN; LAHER, 2011). Trata-se de um composto dissulfeto que funciona como uma coenzima nas reações mitocondriais envolvendo as enzimas piruvato desidrogenase e α -cetoglutarato desidrogenase. A presença de um carbono assimétrico em sua estrutura química confere à molécula dois enantiômeros: R-AL e S-AL, mas apenas o enantiômero R-AL é capaz de exercer função biológica nas reações mitocondriais (GOLBIDI; BADRAN; LAHER, 2011; REED, 1998). O AL promove diversos benefícios na prevenção das

complicações do diabetes, atuando principalmente como um potente antioxidante. Ademais, o AL aumenta o metabolismo oxidativo da glicose nos músculos esqueléticos ao atuar na sinalização da insulina, incluindo a estimulação da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), melhorando a sensibilidade dos músculos esqueléticos às ações da insulina.

O AL proveniente da dieta é rapidamente absorvido, transportado para os compartimentos intracelulares e reduzido a ácido dihidrolipoico (DHAL)(ROCHETTE et al., 2015). Em virtude dos benefícios mencionados, o AL ganha destaque como antioxidante para uso no tratamento de complicações diabéticas, incluindo retinopatia, neuropatia e outras doenças vasculares.

Diante do exposto, este estudo pode fornecer evidências iniciais para novas estratégias terapêuticas eficazes no controle da glicemia e das complicações diabéticas, principalmente àquelas relacionadas ao estresse glico-oxidativo, com base em terapia combinada entre insulina em menor dose e os bioativos naturais, licopeno ou ácido alfa lipoico, em modelo experimental de DM tipo 1.

7. CONCLUSÕES

Estratégias terapêuticas baseadas na combinação de bioativos naturais com fármacos já utilizados na prática clínica estão em evidência. Este presente estudo fornece evidências acerca do potencial benéfico de terapias combinadas entre insulina em uma menor dose e compostos bioativos de origem natural, os antioxidantes licopeno e ácido alfa lipoico, em um sistema-modelo *in vivo* de DM tipo 1. Sabendo-se da dificuldade da escolha e da adequação da dose de insulina no tratamento do DM tipo 1 com vistas a evitar os efeitos indesejados da insulinização crônica (episódios de hipoglicemia, ganho de massa corporal, aumento do estresse oxidativo) e principalmente evitar a “memória metabólica”, este estudo permite reunir evidências iniciais dos benefícios de estratégias terapêuticas eficazes no controle da glicemia e no combate ao estresse glico-oxidativo, o qual tem papel importante no estabelecimento das complicações do DM.

Na primeira etapa do trabalho, foram demonstradas as ações benéficas da terapia combinada **insulina 1U/dia + licopeno**, principalmente na redução da glicemia pós-prandial de ratos diabéticos. Levando-se em consideração que a hiperglicemia em longo prazo promove o estresse glico-oxidativo, observou-se redução nos biomarcadores de estresse glico-oxidativo (TBARS e AGEs fluorescentes) e aumento nas atividades das enzimas antioxidantes (PON 1, plasma).

Na segunda etapa do trabalho, foram demonstradas as ações benéficas da terapia combinada **insulina 1U/dia + ácido alfa lipoico**. Foi observada redução na glicemia pós-prandial (principalmente no tratamento com insulina 1U/dia + 50 mg/kg ácido alfa lipoico, o que diminuiu todos os marcadores relacionados ao estresse glico-oxidativo no plasma, fígado e rins.

Atenuação ou prevenção da nefropatia diabética também foi observada no tratamento com insulina 1U/dia + licopeno, uma vez que houve uma diminuição nos níveis de TBARS, aumento das enzimas antioxidantes (SOD e CAT), aumento nos componentes que atuam na detoxificação dos AGEs (AGER-1 e GLO 1), além da preservação da integridade renal (diminuição da excreção urinária de albumina). Destaca-se que terapia combinada insulina 1U/dia + 25 mg/kg ácido alfa lipoico tem grande potencial em aumentar os sistemas de detoxificação de AGEs nos rins.

Desta forma, podemos considerar que ambas as terapias combinadas “insulina 1U/dia + licopeno” e “insulina 1U/dia + ácido alfa lipoico” promovem uma diversidade de efeitos benéficos em biomarcadores relacionados ao estresse glico-oxidativo em animais diabéticos, surgindo como opções promissoras não somente no controle da glicemia, mas também na atenuação das complicações do DM, especialmente aquelas que impactam fígado e rins.

8. REERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABENSUR, H. DIRETRIZES BRASILEIRAS DE DOENÇA RENAL CRÔNICA. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, n. 1, p. S1–S49, 2004.
- ABTAHI-EVARI, S. et al. Protective effect of Galega officinalis extract on streptozotocin-induced kidney damage and biochemical factor in diabetic rats. **Journal of Medical and Biological Sciences**, v. 4, p. 108–114, 2017.
- ADIGA, U.; BANAWALIKAR, N.; MENAMBATH, D. T. Association of paraoxonase 1 activity and insulin resistance models in type 2 diabetes mellitus: Cross-sectional study. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 85, n. 1, p. 77–80, 2022.
- AHMED, N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 67, n. 1, p. 3–21, 2005.
- AKBARI, M. et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition & Metabolism**, v. 15, n. 1, p. 39, 2018.
- AKOUMIANAKIS, I. et al. Insulin-induced vascular redox dysregulation in human atherosclerosis is ameliorated by dipeptidyl peptidase 4 inhibition. **Science Translational Medicine**, v. 12, n. 541, 2020.
- AL OLAYAN, E. M. et al. Protocatechuic acid mitigates cadmium-induced neurotoxicity in rats: Role of oxidative stress, inflammation and apoptosis. **Science of The Total Environment**, v. 723, p. 137969, 2020.
- ALI, M. M.; AGHA, F. G. Amelioration of streptozotocin-induced diabetes mellitus, oxidative stress and dyslipidemia in rats by tomato extract lycopene. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v. 69, n. 3, p. 371–379, 2009.
- ALBAIDI, R. et al. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. **Seminars in Nephrology**, v. 35, n. 1, p. 2–11, 2015.
- AMOM, Z. et al. Lipid Lowering Effect of Antioxidant Alpha-Lipoic Acid in Experimental Atherosclerosis. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 43, n. 2, p. 88–94, 2008.
- ANDERSSON, U. et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 13, p. 12005–12008, 2004.
- ARCARO, C. A. et al. Piperine, a natural bioenhancer, nullifies the antidiabetic and antioxidant activities of curcumin in streptozotocin-diabetic rats. **PloS One**, v. 9, n. 12, 2014.
- ARORA, R.; VIG, A.; ARORA, S. Lipid Peroxidation: A Possible Marker for Diabetes. **Journal of Diabetes & Metabolism**, 2012.
- ASADIPOOYA, K.; UY, E. M. Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptor for AGEs, Diabetes, and Bone: Review of the Literature. **Journal of the Endocrine Society**, v. 3, n. 10, p. 1799–1818, 2019.
- ASSIS, R. P. et al. Combined Effects of Curcumin and Lycopene or Bixin in Yoghurt on Inhibition of LDL Oxidation and Increases in HDL and Paraoxonase Levels in Streptozotocin-Diabetic Rats. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 4, 2017.
- AUGUSTINE, J. et al. The Role of Lipoxidation in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 621938, 2021.
- AVIRAM, M. et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxidase-like activities. **Circulation**, v. 101, n. 21, p. 2510–2517, 2000.
- AYALA, A.; MUÑOZ, M. F.; ARGÜELLES, S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2014, 2014.
- BABU, P.; SRINIVASAN, K. Renal lesions in streptozotocin-induced diabetic rats maintained on onion and capsaicin containing diets. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 10, n. 8, p. 477–483, 1999.
- BAKER, J. R. et al. Use of protein-based standards in automated colorimetric determinations of fructosamine in serum. **Clinical Chemistry**, v. 31, n. 9, p. 1550–1554, 1985.
- BANBA, N. et al. Possible relationship of monocyte chemoattractant protein-1 with diabetic nephropathy. **Kidney International**, v. 58, n. 2, p. 684–690, 2000.
- BANIHANI, S. A. Tomato (*Solanum lycopersicum* L.) and type 2 diabetes. <https://doi.org/10.1080/10942912.2018.1439959>, v. 21, n. 1, p. 114–120, 2018.
- BARNETT, A. H. et al. Saxagliptin Add-on Therapy to Insulin With or Without Metformin for Type 2 Diabetes Mellitus: 52-Week Safety and Efficacy. **Clinical Drug Investigation**, v. 33, n. 10, p. 707–717, 2013.
- BASHIR, S. O. Concomitant administration of resveratrol and insulin protects against diabetes mellitus type-1-induced renal damage and impaired function via an antioxidant-mediated mechanism and up-regulation of Na⁺/K⁺-ATPase. **Archives of Physiology and Biochemistry**, v. 125, n. 2, p. 104–113, 2019.
- BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 2, p. 248–253, 2010.
- BEAUCHAMP, C.; FRIDOVICH, I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. **Analytical Biochemistry**, v. 44, n. 1, p. 276–287, 1971.
- BEERS, R. F.; SIZER, I. W. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 195, n. 1, p. 133–40, 1952.

- BEREZIN, A. Metabolic memory phenomenon in diabetes mellitus: Achieving and perspectives. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 10, n. 2, p. S176–S183, 2016.
- BHABAK, K. P.; MUGESH, G. Functional mimics of glutathione peroxidase: bioinspired synthetic antioxidants. **Accounts of Chemical Research**, v. 43, n. 11, p. 1408–1419, 2010.
- BIERHAUS, A. et al. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. **Cardiovascular Research**, v. 37, n. 3, p. 586–600, 1998.
- BILSKA, A.; WŁODEK, L. Lipoic acid - the drug of the future? **Pharmacological Reports : PR**, v. 57, n. 5, p. 570–7, 2005.
- BOWERS, G. N. et al. High-purity 4-nitrophenol: purification, characterization, and specifications for use as a spectrophotometric reference material. **Clinical Chemistry**, v. 27, n. 1, p. 135–143, 1981.
- BRAZIL, D. P.; YANG, Z.-Z.; HEMMINGS, B. A. Advances in protein kinase B signalling: AKTion on multiple fronts. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 29, n. 5, p. 233–242, 2004.
- BROWN, J. C.; HARHAY, M. O.; HARHAY, M. N. The Value of Anthropometric Measures in Nutrition and Metabolism: Comment on Anthropometrically Predicted Visceral Adipose Tissue and Blood-Based Biomarkers: A Cross-Sectional Analysis. **Nutrition and Metabolic Insights**, v. 12, 2019.
- BROWNLEE, M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. **Diabetes**, v. 54, n. 6, p. 1615–1625, 2005.
- BUDIN, S. B. et al. Effect of alpha lipoic acid on oxidative stress and vascular wall of diabetic rats. **Romanian Journal of Morphology and Embryology**, v. 50, n. 1, p. 23–30, 2009.
- BUKAN, N. et al. Lipid peroxidation and scavenging enzyme levels in the liver of streptozotocin-induced diabetic rats. **Indian Journal of Biochemistry & Biophysics**, v. 40, n. 6, p. 447–50, 2003.
- BUSBY, R. W. et al. Lipoic acid biosynthesis: LipA is an iron-sulfur protein. **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, n. 19, p. 4706–4707, 1999.
- BUSTAMANTE, J. α -Lipoic Acid in Liver Metabolism and Disease. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 24, n. 6, p. 1023–1039, 1998.
- BUTSCHEID, M. et al. Hepatic expression of galectin-3 and receptor for advanced glycation end products in patients with liver disease. **Journal of Clinical Pathology**, v. 60, n. 4, p. 415–418, 2007.
- CAHN, A.; CEFALU, W. T. Clinical Considerations for Use of Initial Combination Therapy in Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 39 Suppl 2, n. Suppl 2, p. S137–S145, 2016.
- CAI, Z.; YANG, Y.; ZHANG, J. A systematic review and meta-analysis of the serum lipid profile in prediction of diabetic neuropathy. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–20, 2021.
- CAPECE, U. et al. Alpha-Lipoic Acid and Glucose Metabolism: A Comprehensive Update on Biochemical and Therapeutic Features. **Nutrients**, v. 15, n. 1, 2022.
- CASANOVA, L. M.; COSTA, S. S. Interações Sinérgicas em Produtos Naturais: Potencial Terapêutico e Desafios. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 575–595, 2017.
- CEFALI, L. C. et al. Tomate Salada: Uma Alternativa como Fonte de Antioxidante para Uso Tópico. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 28, n. 4, p. 589–593, 2009.
- CERIELLO, A. et al. Evidence That Hyperglycemia After Recovery From Hypoglycemia Worsens Endothelial Function and Increases Oxidative Stress and Inflammation in Healthy Control Subjects and Subjects With Type 1 Diabetes. **Diabetes**, v. 61, n. 11, p. 2993–2997, 2012.
- CERIELLO, A.; IHNAT, M. A.; THORPE, J. E. Clinical review 2: The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 2, p. 410–415, 2009.
- CHEN, H. et al. Advanced glycation end products increase carbohydrate responsive element binding protein expression and promote cancer cell proliferation. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 395, n. 1–2, p. 69–78, 2014.
- CHISTIYAKOV, D. A. et al. Paraonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. **Biochimie**, v. 132, p. 19–27, 2017.
- CHIVA-BLANCH, G. et al. The Mediterranean diet decreases prothrombotic microvesicle release in asymptomatic individuals at high cardiovascular risk. **Clinical nutrition**, v. 39, n. 11, p. 3377–3384, 2020.
- CIRANO, F. R. et al. Resveratrol and insulin association reduced alveolar bone loss and produced an antioxidant effect in diabetic rats. **Journal of Periodontology**, v. 92, n. 5, p. 748–759, 2021.
- COMMITTEE, A. D. A. P. P. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. **Diabetes Care**, v. 45, n. Supplement_1, p. S97–S112, 2022.
- COSTA, L. G. et al. Serum paraonase and its influence on paraon and chlorpyrifos-oxon toxicity in rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 103, n. 1, p. 66–76, 1990.
- COSTA, M. C. et al. Trigonelline and curcumin alone, but not in combination, counteract oxidative stress and inflammation and increase glycation product detoxification in the liver and kidney of mice with high-fat diet-induced obesity. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 76, 2020.
- COSTANTINO, S. et al. Impact of Glycemic Variability on Chromatin Remodeling, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes and With Target HbA1c Levels. **Diabetes**, v. 66, n. 9, p. 2472–2482, 2017.
- CRUZ-PINEDA, W. D. et al. The regulatory role of insulin in energy metabolism and leukocyte functions. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 111, n. 1, p. 197–208, 2022.

- CRYER, P. E. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. **Diabetes care**, v. 35, n. 9, p. 1814–1816, set. 2012.
- CRYER, P. E. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. **Diabetes**, v. 54, n. 12, p. 3592–3601, 2013.
- CRYER, P. E. Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. **Diabetes**, v. 63, n. 7, p. 2188–2195, 2014.
- CUI, W. et al. Role of Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 in Diabetic Nephropathy. **Journal of Diabetes Research**, v. 2017, p. 1–14, 2017.
- DALAZEN, G. R. et al. Pipelicolic acid induces oxidative stress in vitro in cerebral cortex of young rats and the protective role of lipoic acid. **Metabolic Brain Disease**, v. 29, n. 1, p. 175–183, 2014.
- DE GEEST, B.; MISHRA, M. Role of Oxidative Stress in Diabetic Cardiomyopathy. **Antioxidants**, v. 11, n. 4, 2022.
- DEUTSCH, A. J.; AHLQVIST, E.; UDLER, M. S. Phenotypic and genetic classification of diabetes. **Diabetologia**, v. 65, n. 11, p. 1758–1769, 2022.
- DHAM, D. et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a lipid peroxidation product, as a biomarker in diabetes and its complications: challenges and opportunities. **Free Radical Research**, v. 55, n. 5, p. 547–561, 2021.
- DIESEL, B. et al. Alpha-lipoic acid as a directly binding activator of the insulin receptor: protection from hepatocyte apoptosis. **Biochemistry**, v. 46, n. 8, p. 2146–2155, 2007.
- DORCELY, B. et al. Novel biomarkers for prediabetes, diabetes, and associated complications. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 10, p. 345–361, 2017.
- DOVINOVA, I. et al. Combined effect of lipoic acid and doxorubicin in murine leukemia. **Neoplasma**, v. 46, n. 4, p. 237–41, 1999.
- DUGBARTEY, G. J. et al. Supplementation of conventional anti-diabetic therapy with alpha-lipoic acid prevents early development and progression of diabetic nephropathy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 149, 2022.
- DUNCAN, P. et al. A candidate reference method for uric acid in serum. II. Interlaboratory testing. **Clinical Chemistry**, v. 28, n. 2, p. 291–293, 1982.
- DUNN, J.; GRIDER, M. H. Physiology, Adenosine Triphosphate. **StatPearls**, 2023.
- EGAÑA-GORRÓN, L. et al. Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and Mechanisms and Therapeutic Opportunities in Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights From Human Subjects and Animal Models. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 7, 2020.
- ELSAIED, N. A. et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. **Diabetes Care**, v. 46, n. Supplement_1, p. S19–S40, 2023.
- EMEL'YANOV, V. V. Glycation, antiglycation, and deglycation: Their role in aging mechanisms and geroprotective effects (literature review). **Advances in Gerontology**, v. 7, n. 1, p. 1–9, 2017.
- EVANS, J. L.; GOLDFINE, I. D. Alpha-lipoic acid: a multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Technology & Therapeutics**, v. 2, n. 3, p. 401–413, 2000.
- EZE, E. D. et al. Lycopene attenuates diabetes-induced oxidative stress in Wistar rats. **Journal of Diabetes and Endocrinology**, v. 9, n. 2, p. 11–19, 2018.
- FIGUEIREDO, I. D. et al. Lycopene Improves the Metformin Effects on Glycemic Control and Decreases Biomarkers of Glycooxidative Stress in Diabetic Rats. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy**, v. 13, p. 3117–3135, 2020.
- FORBES, J. M.; COOPER, M. E. Mechanisms of Diabetic Complications. **Physiological Reviews**, v. 93, n. 1, p. 137–188, 2013.
- FORD, I. et al. The effects of treatment with alpha-lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat. **Metabolism**, v. 50, n. 8, p. 868–875, 2001.
- FORMAN, H. J.; DAVIES, K. J. A.; URSINI, F. How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo. **Free radical Biology & Medicine**, v. 66, p. 24–35, 2014.
- FORMAN, H. J.; ZHANG, H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 9, p. 689–709, 2021.
- FORNI, C. et al. Beneficial Role of Phytochemicals on Oxidative Stress and Age-Related Diseases. **BioMed Research International**, v. 2019, p. 8748253, 2019.
- FREEMAN, A. M.; PENNINGS, N. **Insulin Resistance - StatPearls - NCBI Bookshelf**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>>. Acesso em: 27 jul. 2023.
- GARG, S. S.; GUPTA, J. Polyol pathway and redox balance in diabetes. **Pharmacological Research**, v. 182, 2022.
- GETZ, G. S.; REARDON, C. A. Paraoxonase, a cardioprotective enzyme: continuing issues. **Current Opinion in Lipidology**, v. 15, n. 3, p. 261–267, 2004.
- GHAVERPOUR, M.; SOTOUDEH, G.; GHORBANI, M. Tomato juice consumption improves blood antioxidative biomarkers in overweight and obese females. **Clinical Nutrition**, v. 34, n. 5, p. 805–809, 2015.
- GHELANI, H. et al. (R)- α -Lipoic acid inhibits fructose-induced myoglobin fructation and the formation of advanced glycation end products (AGEs) in vitro. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, n. 1, 2018.
- GIACCO, F.; BROWNEE, M. Oxidative stress and diabetic complications. **Circulation Research**, v. 107, n. 9, p. 1058–1070, 2010.
- GIANAZZA, E. et al. Lipoxidation in cardiovascular diseases. **Redox Biology**, v. 23, 2019.

- GIORGINO, F.; CHEN, J. H.; SMITH, R. J. Changes in tyrosine phosphorylation of insulin receptors and a 170,000 molecular weight nonreceptor protein in vivo in skeletal muscle of streptozotocin-induced diabetic rats: effects of insulin and glucose. **Endocrinology**, v. 130, n. 3, p. 1433–1444, 1992.
- GOENAWAN, Y. A. et al. LYCOPENE CONTENT IN SEVERAL AGES OF TOMATO CALLUS (*Lycopersicon esculentum* Mill. cv. Rampai). **Agric**, v. 34, n. 1, p. 89–104, 2022.
- GOLBIDI, S.; BADRAN, M.; LAHER, I. Diabetes and alpha lipoic acid. **Frontiers in Pharmacology**, v. 2, p. 15229, 2011.
- GOSSELIN, L. E.; CHRAPOWITZKY, L.; RIDEOUT, T. C. Metabolic effects of α -lipoic acid supplementation in pre-diabetics: a randomized, placebo-controlled pilot study. **Food & Function**, v. 10, n. 9, p. 5732–5738, 2019.
- GRABOWSKA, M. et al. Let food be your medicine: nutraceutical properties of lycopene. **Food & Function**, v. 10, n. 6, p. 3090–3102, 2019.
- GUO, W. H.; TU, C. Y.; HU, C. H. Cis-trans isomerizations of beta-carotene and lycopene: a theoretical study. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 112, n. 38, p. 12158–12167, 2008.
- GUTIERRES, V. O. et al. Curcumin Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evidences in Streptozotocin-Diabetic Rats Support the Antidiabetic Activity to Be via Metabolite(s). **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, p. 1–13, 2015.
- GUTIERRES, V. O. et al. Curcumin improves the effect of a reduced insulin dose on glycemic control and oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats. **Phytotherapy Research**, v. 33, n. 4, p. 976–988, 2019.
- HEINISCH, B. B. et al. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 40, n. 2, p. 148–154, 2010.
- HENRY, R. J. et al. Revised spectrophotometric methods for the determination of glutamic-oxalacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase, and lactic acid dehydrogenase. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 34, p. 381–398, 1960.
- HENSTRIDGE, D. C. et al. Metabolic control and sex: A focus on inflammatory-linked mediators. **British Journal of Pharmacology**, v. 176, n. 21, p. 4193–4207, 2019.
- HOLLENBACH, M. The Role of Glyoxalase-I (Glo-I), Advanced Glycation Endproducts (AGEs), and Their Receptor (RAGE) in Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma (HCC). **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 11, 2017.
- HYOGO, H.; YAMAGISHI, S. Advanced glycation end products (AGEs) and their involvement in liver disease. **Current Pharmaceutical Design**, v. 14, n. 10, p. 969–972, 2008.
- IMRAN, M. et al. Lycopene as a Natural Antioxidant Used to Prevent Human Health Disorders. **Antioxidants**, v. 9, n. 8, p. 1–27, 2020.
- INACIO, M. D. et al. Pentoxifylline mitigates renal glycoxidative stress in obese mice by inhibiting AGE/RAGE signaling and increasing glyoxalase levels. **Life Sciences**, v. 258, 2020.
- INCALZA, M. A. et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. **Vascular Pharmacology**, v. 100, p. 1–19, 2018.
- IRIE, K. et al. Molecular basis for protein kinase C isozyme-selective binding: The synthesis, folding, and phorbol ester binding of the cysteine-rich domains of all protein kinase C isozymes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, n. 36, p. 9159–9167, 1998.
- JACOB, K. et al. Influence of lycopene and vitamin C from tomato juice on biomarkers of oxidative stress and inflammation. **The British Journal of Nutrition**, v. 99, n. 1, p. 137–146, 2008.
- JHA, J. C. et al. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 25, n. 12, p. 657–684, 2016.
- JOHN, J. H.; ZIEBLAND, S. Reported barriers to eating more fruit and vegetables before and after participation in a randomized controlled trial: a qualitative study. **Health Education Research**, v. 19, n. 2, p. 165–174, 2004.
- JOHNSON, R. N.; METCALF, P. A.; BAKER, J. R. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 127, n. 1, p. 87–95, 1983.
- JONES, W. et al. Uptake, recycling, and antioxidant actions of α -lipoic acid in endothelial cells. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 33, n. 1, p. 83–93, 2002.
- JUNGE, W. et al. Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine excretion and creatinine clearance with an enzymatic and a modified Jaffé method. **Clinica Chimica Acta**, v. 344, n. 1–2, p. 137–148, 2004.
- KAHN, C. R. ;; SALTIEL, A. R. The molecular mechanism of insulin action and the regulation of glucose and lipid metabolism. Em: **Joslin's Diabetes Mellitus**. 14. ed. [s.l.] Philadelphia, 2005. p. 145–168.
- KAKANI, S. et al. The Gne M712T mouse as a model for human glomerulopathy. **The American Journal of Pathology**, v. 180, n. 4, p. 1431–1440, 2012.
- KALAPOPOS, M. P. The tandem of free radicals and methylglyoxal. **Chemico-Biological Interactions**, v. 171, n. 3, p. 251–271, 2008.
- KALUDERCIC, N.; DI LISA, F. Mitochondrial ROS Formation in the Pathogenesis of Diabetic Cardiomyopathy. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 7, 2020.
- KANETO, H. et al. Activation of the hexosamine pathway leads to deterioration of pancreatic beta-cell function through the induction of oxidative stress. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 33, p. 31099–31104, 2001.

- KANWUGU, O. N. et al. Astaxanthin from bacteria as a feed supplement for animals. **Global Perspectives on Astaxanthin: From Industrial Production to Food, Health, and Pharmaceutical Applications**, p. 647–667, 2021.
- KARALLIEDDE, J.; GNUDI, L. Future strategies to prevent renal microvascular disease complications in diabetes. **Future Cardiology**, v. 4, n. 1, p. 77–83, 2008.
- KARMEN, A.; WROBLEWSKI, F.; LADUE, J. S. Transaminase activity in human blood. **The Journal of clinical investigation**, v. 34, n. 1, p. 126–131, 1955.
- KAUL, K.; APOSTOLOPOULOU, M.; RODEN, M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 64, n. 12, p. 1629–1639, 2015.
- KELLY, F. J. Use of antioxidants in the prevention and treatment of disease. **Journal of the International Federation of Clinical Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 21–3, 1998.
- KHALID, M.; PETROIANU, G.; ADEM, A. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. **Biomolecules**, v. 12, n. 4, 2022.
- KHAMAI, M. et al. Lipoic acid reduces glycemia and increases muscle GLUT4 content in streptozotocin-diabetic rats. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 46, n. 7, p. 763–768, 1997.
- KHAN, A. et al. The uptake and bioaccumulation of heavy metals by food plants, their effects on plants nutrients, and associated health risk: a review. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 22, n. 18, p. 13772–13799, 2015.
- KIDO, Y.; NAKAE, J.; ACCILI, D. Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 86, n. 3, p. 972–979, 2001.
- KIM, J. et al. AMPK activators: mechanisms of action and physiological activities. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 48, n. 4, p. e224–e224, 2016.
- KIM, M. J. et al. Transduced PEP-1-PON1 proteins regulate microglial activation and dopaminergic neuronal death in a Parkinson's disease model. **Biomaterials**, v. 64, p. 45–56, 2015.
- KIM, M. S. et al. Anti-obesity effects of alpha-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. **Nature Medicine**, v. 10, n. 7, p. 727–733, 2004.
- KOHN, H. I.; LIVERSEDGE, M. On a new aerobic metabolite whose production by brain is inhibited by apomorphine, emetine, ergotamine, epinephrine, and menadione. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 82, p. 92–300, 1944.
- KOYE, D. N. et al. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. **Diabetic Medicine**, v. 34, n. 7, p. 887–901, 2017.
- KUHAD, A.; SETHI, R.; CHOPRA, K. Lycopene attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats. **Life Sciences**, v. 83, n. 3–4, p. 128–134, 2008.
- KUMAR, A. P.; CHITRA, P. S.; REDDY, G. B. Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy. **Biomolecular Concepts**, v. 7, n. 5–6, p. 293–299, 2016.
- LAAKSO, M.; KUUSISTO, J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. **Nature Reviews Endocrinology** 2014 10:5, v. 10, n. 5, p. 293–302, 2014.
- LAKSHMI, K. et al. A Short Review on Animal Models in Psychopharmacology. **Scholars Journal of Medical Case Reports**, v. 11, n. 2, p. 79–108, 2023.
- LEE, S. J. et al. PEP-1-paraoxonase 1 fusion protein prevents cytokine-induced cell destruction and impaired insulin secretion in rat insulinoma cells. **BMB Reports**, v. 51, n. 10, p. 538–543, 2018.
- LEITE, L. P. et al. HIPERTENSÃO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO CONSERVADOR HYPERTENSION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE UNDER CONSERVATIVE TREATMENT. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 27, n. 4, p. 115–121, 2020.
- LI, S. et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 11, p. 26087–26124, 2015.
- LIMA, T. F. O. et al. Curcumin, Alone or in Combination with Aminoguanidine, Increases Antioxidant Defenses and Glycation Product Detoxification in Streptozotocin-Diabetic Rats: A Therapeutic Strategy to Mitigate Glycoxidative Stress. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2020, 2020.
- LIN, X. et al. Association Between Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation-end Products (esRAGE) and Carotid Intima-media Thickness in Type 2 Diabetes. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 122, n. 05, p. 277–280, 2014.
- LIU, Y. et al. Functional significance of skeletal muscle adiponectin production, changes in animal models of obesity and diabetes, and regulation by rosiglitazone treatment. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 297, n. 3, p. E657–E664, 2009.
- LOWRY, O. H. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 193, n. 1, p. 265–75, 1951.
- LUDKE, M. DO C. M. M.; LÓPEZ, J. Colesterol e composição dos ácidos graxos nas dietas para humanos e na carcaça suína. **Ciência Rural**, v. 29, n. 1, p. 181–187, 1999.
- MACKENZIE, R. W. A.; ELLIOTT, B. T. Akt/PKB activation and insulin signaling: a novel insulin signaling pathway in the treatment of type 2 diabetes. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 7, p. 55–64, 2014.
- MADONNA, R.; DE CATERINA, R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes--part II: cellular mechanisms and therapeutic targets. **Vascular Pharmacology**, v. 54, n. 3–6, p. 75–79, 2011.

- MAHMOUDI-NEZHAD, M.; VAJDI, M.; FARHANGI, M. A. An updated systematic review and dose-response meta-analysis of the effects of α -lipoic acid supplementation on glycemic markers in adults. **Nutrition**, v. 82, 2021.
- MALEKIYAN, R. et al. Antioxidant and neuroprotective effects of lycopene and insulin in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats. **Biomedical Reports**, v. 10, n. 1, p. 47–54, 2019.
- MANDANI, M. et al. Alpha-lipoic acid supplementation effects on serum values of some oxidative stress biomarkers in women with gestational diabetes. **Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology**, v. 37, n. 12, p. 1111–1115, 2021.
- MARANGON, K. et al. Comparison of the effect of α -lipoic acid and α -tocopherol supplementation on measures of oxidative stress. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 27, n. 9–10, p. 1114–1121, 1999.
- MARITIM, A. C.; SANDERS, R. A.; WATKINS, J. B. Effects of α -lipoic acid on biomarkers of oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 14, n. 5, p. 288–294, 2003.
- MASTROCOLA, R. et al. High-fructose intake as risk factor for neurodegeneration: Key role for carboxy methyllysine accumulation in mice hippocampal neurons. **Neurobiology of Disease**, v. 89, p. 65–75, 2016.
- MCLAIN, A. L.; SZWEDA, P. A.; SZWEDA, L. I. α -Ketoglutarate dehydrogenase: a mitochondrial redox sensor. **Free Radical Research**, v. 45, n. 1, p. 29–36, 2011.
- MEHANNA, E. T. et al. An optimized dose of raspberry ketones controls hyperlipidemia and insulin resistance in male obese rats: Effect on adipose tissue expression of adipocytokines and Aquaporin 7. **European Journal of Pharmacology**, v. 832, p. 81–89, 2018.
- MEKURIA, A. N. et al. Anti-Cancer Effects of Lycopene in Animal Models of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 560625, 2020.
- MENDOZA-NÚÑEZ, V. M. et al. The Effect of 600 mg Alpha-lipoic Acid Supplementation on Oxidative Stress, Inflammation, and RAGE in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, 2019.
- MILLER, R. G. et al. Insulin resistance-associated genetic variants in type 1 diabetes. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 35, n. 4, p. 107842, 2021.
- MINOKOSHI, Y. et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. **Nature**, v. 428, n. 6982, p. 569–574, 2004.
- MIRJANA, M. et al. Alpha-lipoic acid preserves the structural and functional integrity of red blood cells by adjusting the redox disturbance and decreasing O-GlcNAc modifications of antioxidant enzymes and heat shock proteins in diabetic rats. **European Journal of Nutrition**, v. 51, n. 8, p. 975–986, 2012.
- MOHAMED, J. et al. Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage: The role of oxidative stress and inflammation. **Sultan Qaboos University Medical Journal**, v. 16, n. 2, p. e132–141, 2016.
- MOHAMMED, C. J. et al. A PON for All Seasons: Comparing Paraoxonase Enzyme Substrates, Activity and Action including the Role of PON3 in Health and Disease. **Antioxidants**, v. 11, n. 3, 1 mar. 2022.
- MOINI, H.; PACKER, L.; SARIS, N.-E. L. Antioxidant and Prooxidant Activities of α -Lipoic Acid and Dihydrolipoic Acid. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 182, n. 1, p. 84–90, 2002.
- MORAKINYO, A. O.; AWOBAJO, F. O.; ADEGOKE, O. A. Effects of alpha lipoic acid on blood lipids, renal indices, antioxidant enzymes, insulin and glucose level in streptozotocin-diabetic rats Biology and Medicine Effects of alpha lipoic acid on blood lipids, renal indices, antioxidant enzymes, insulin and glucose level in streptozotocin-diabetic rats. **Research Article Biology and Medicine**, v. 5, p. 26–33, 2013.
- MORCOS, M. et al. Effect of α -lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patients with diabetes mellitus: an exploratory study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 52, n. 3, p. 175–183, 2001.
- MORRIS, M. C. et al. A peptide carrier for the delivery of biologically active proteins into mammalian cells. **Nature Biotechnology**, v. 19, n. 12, p. 1173–1176, 2001.
- MOTTA, B. P. et al. Combined Effects of Lycopene and Metformin on Decreasing Oxidative Stress by Triggering Endogenous Antioxidant Defenses in Diet-Induced Obese Mice. **Molecules**, v. 27, n. 23, 2022.
- MROZ, J. R. Clinical Enzymology. In: Anderson SC, Cockayne S. **Clinical Chemistry Concepts & Applications**, v. 11, p. 179–202, 2003.
- NECHIFOR, M.; NEAGU, T.-M.; MANDA, G. Reactive Oxygen Species, Cancer and Anti-Cancer Therapies. **Current Chemical Biology**, v. 3, n. 1, p. 22–46, 2009.
- NELSON, V. L. B. et al. Adipose tissue insulin resistance due to loss of PI3K p110 α leads to decreased energy expenditure and obesity. **American journal of physiology. Endocrinology and Metabolism**, v. 306, n. 10, 2014.
- NEZU, M.; SUZUKI, N. Roles of Nrf2 in Protecting the Kidney from Oxidative Damage. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 8, p. 2951, 2020.
- NI, Y. et al. Prevention and Reversal of Lipotoxicity-Induced Hepatic Insulin Resistance and Steatohepatitis in Mice by an Antioxidant Carotenoid, β -Cryptoxanthin. **Endocrinology**, v. 156, n. 3, p. 987–999, 2015.
- NICHOLSON, K. M.; ANDERSON, N. G. The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy. **Cellular Signalling**, v. 14, n. 5, p. 381–395, 2002.
- NIIMI, N. et al. Aldose Reductase and the Polyol Pathway in Schwann Cells: Old and New Problems. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 3, p. 1–14, 2021.
- NISHIKAWA, T. et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. **Nature**, v. 404, n. 6779, p. 787–790, 13 abr. 2000.

- NOLAND, R. C. et al. Peroxisomal-mitochondrial oxidation in a rodent model of obesity-associated insulin resistance. **American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism**, v. 293, n. 4, 2007.
- NOR, N. A. M. et al. The Role of Polyphenol in Modulating Associated Genes in Diabetes-Induced Vascular Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 12, 2022.
- NOWOTNY, K. et al. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. **Biomolecules**, v. 5, n. 1, p. 194–222, 2015.
- OBAFEMI, T. O. et al. Combined effect of metformin and gallic acid on inflammation, antioxidant status, endoplasmic reticulum (ER) stress and glucose metabolism in fructose-fed streptozotocin-induced diabetic rats. **Toxicology Reports**, v. 8, p. 1419–1427, 2021.
- OBROSOVA, I. et al. Diabetes-induced changes in lens antioxidant status, glucose utilization and energy metabolism: effect of DL- α -lipoic acid. **Diabetologia**, v. 41, n. 12, p. 1442–1450, 1998.
- OKAMOTO, M. M. et al. Intensive insulin treatment induces insulin resistance in diabetic rats by impairing glucose metabolism-related mechanisms in muscle and liver Title: High doses of insulin induce insulin resistance. **Journal of Endocrinology**, v. 211, n. 1, p. 55, 2011.
- OTT, C. et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. **Redox biology**, v. 2, n. 1, p. 411–429, 2014.
- OW, C. P. C. et al. Targeting Oxidative Stress in Septic Acute Kidney Injury: From Theory to Practice. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 17, p. 3798, 2021.
- OZMEN, O. et al. Effects of Caffeine and Lycopene in Experimentally Induced Diabetes Mellitus. **Pancreas**, v. 45, n. 4, p. 579–583, 2016.
- PALOZZA, P. et al. Lycopene as a guardian of redox signalling. **Acta Biochimica Polonica**, v. 59, n. 1, p. 21–25, 2012.
- PARMAR, H. S.; KAR, A. Possible amelioration of atherogenic diet induced dyslipidemia, hypothyroidism and hyperglycemia by the peel extracts of *Mangifera indica*, *Cucumis melo* and *Citrullus vulgaris* fruits in rats. **BioFactors**, v. 33, n. 1, p. 13–24, 2008.
- PAULI, J. R. et al. New mechanisms by which physical exercise improves insulin resistance in the skeletal muscle. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 4, p. 399–408, 2009.
- PEERAPORNATANA, S. et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. **Kidney International**, v. 96, n. 5, p. 1083–1099, 2019.
- PELLICANÒ, T. M. et al. Optimizing the supercritical fluid extraction process of bioactive compounds from processed tomato skin by-products. **Food Science and Technology**, v. 40, n. 3, p. 692–697, 2019.
- PILZ, J.; MEINEKE, I.; GLEITER, C. H. Measurement of free and bound malondialdehyde in plasma by high-performance liquid chromatography as the 2,4-dinitrophenylhydrazine derivative. **Journal of Chromatography. B, Biomedical Sciences and Applications**, v. 742, n. 2, p. 315–325, 2000.
- PORASUPHATANA, S. et al. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of α -lipoic acid: a randomized double-blinded placebo-controlled study. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22374556/>>. Acesso em: 31 jul. 2023.
- PRABHAKAR, P. K.; KUMAR, A.; DOBLE, M. Combination therapy: a new strategy to manage diabetes and its complications. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, v. 21, n. 2, p. 123–130, 2014.
- PRZYBYLSKA, S. Lycopene – a bioactive carotenoid offering multiple health benefits: a review. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 55, n. 1, p. 11–32, 2020.
- RABBANI, N.; THORNALLEY, P. J. Dicarbonyl stress in cell and tissue dysfunction contributing to ageing and disease. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 458, n. 2, p. 221–226, 2015.
- RAJENDIRAN, D.; PACKIRISAMY, S.; GUNASEKARAN, K. A REVIEW ON ROLE OF ANTIOXIDANTS IN DIABETES. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 11, n. 2, p. 48, 2018.
- RAJENDRAN, P. et al. Antioxidants and human diseases. **Clinica Chimica Acta: International Journal of Clinical Chemistry**, v. 436, p. 332–347, 2014.
- RAMADAN, S. S. et al. Lycopene mitigates arsenic-induced nephrotoxicity with activation of the Nrf2 pathway in mice. **Toxin Reviews**, v. 41, n. 2, p. 446–456, 2022.
- RAMASAMY, R.; GOLDBERG, I. J. Aldose reductase and cardiovascular diseases, creating human-like diabetic complications in an experimental model. **Circulation Research**, v. 106, n. 9, p. 1449–1458, 2010.
- RAUT, S. K.; KHULLAR, M. Oxidative stress in metabolic diseases: current scenario and therapeutic relevance. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 478, n. 1, p. 185–196, 2023.
- REED, L. J. From lipoic acid to multi-enzyme complexes. **Protein Science: A Publication of the Protein Society**, v. 7, n. 1, p. 220, 1998.
- REQUENA, J. R. et al. Lipoxidation products as biomarkers of oxidative damage to proteins during lipid peroxidation reactions. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 11 Suppl 5, n. SUPPL. 5, p. 48–53, 1996.
- RIFAI, N.; WARNICK, G. R. Lipids, lipoproteins, Apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors. **Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics**, v. 4, p. 903–981, 2006.
- RIMMELÉ, T. et al. Immune Cell Phenotype and Function in Sepsis. **Shock**, v. 45, n. 3, p. 282–291, 2016.

- ROCHETTE, L. et al. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 1840, n. 9, p. 2709–2729, 2014.
- ROCHETTE, L. et al. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 93, n. 12, p. 1021–1027, 2015.
- ROORDA, M. Therapeutic interventions against accumulation of Advanced Glycation End products (AGEs). 2017.
- ROXO, D. F. et al. Curcumin combined with metformin decreases glycemia and dyslipidemia, and increases paraoxonase activity in diabetic rats. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 11, n. 1, 2019.
- ROZENBERG, O. et al. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: Studies in PON1-knockout mice. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 34, n. 6, p. 774–784, 2003.
- RUSH, J. W. E.; SANDIFORD, S. D. Plasma glutathione peroxidase in healthy young adults: Influence of gender and physical activity. **Clinical Biochemistry**, v. 36, n. 5, p. 345–351, 2003.
- SALTIEL, A. R. Insulin signalling in health and disease. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 1, 2021.
- SALTIEL, A. R.; KAHN, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 799–806, 2001.
- SANAJOU, D. et al. AGE-RAGE axis blockade in diabetic nephropathy: Current status and future directions. **European Journal of Pharmacology**, v. 833, p. 158–164, 2018.
- SATO, T. et al. TAGE (Toxic AGEs) Theory in Diabetic Complications. **Current Molecular Medicine**, v. 6, n. 3, p. 351–358, 2006.
- ŞAYLAN, A. et al. Analysis of Antioxidant Effects of Lycopene and Caffeine in Experimentally Induced Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. **Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi**, v. 18, n. 3, p. 510–516, 2021.
- ŠEBEKOVÁ, K. et al. Plasma levels of advanced glycation end products in healthy, long-term vegetarians and subjects on a western mixed diet. **European Journal of Nutrition**, v. 40, n. 6, p. 275–281, 2001.
- SEIFALIAN, A. M. et al. Effect of graded hypoxia on the rat hepatic tissue oxygenation and energy metabolism monitored by near-infrared and ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. **The FASEB Journal**, v. 15, n. 14, p. 2642–2648, 2001.
- SENA, C. et al. Lipoic Acid Prevents High-Fat Diet-Induced Hepatic Steatosis in Goto Kakizaki Rats by Reducing Oxidative Stress Through Nrf2 Activation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 9, p. 2706, 2018.
- SEO, E. Y.; HA, A. W.; KIM, W. K. α -Lipoic acid reduced weight gain and improved the lipid profile in rats fed with high fat diet. **Nutrition Research and Practice**, v. 6, n. 3, p. 195, 2012.
- SEONG, J. et al. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. **Archives of Pharmacal Research**, v. 42, n. 5, p. 383–392, 2019.
- SHARMA, G. N.; GUPTA, G.; SHARMA, P. A Comprehensive Review of Free Radicals, Antioxidants, and Their Relationship with Human Ailments. **Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression**, v. 28, n. 2, p. 139–154, 2018.
- SHARMA, S.; CHOPRA, K.; KULKARNI, S. K. Effect of insulin and its combination with resveratrol or curcumin in attenuation of diabetic neuropathic pain: participation of nitric oxide and TNF- α . **Phytotherapy Research**, v. 21, n. 3, p. 278–283, 2007.
- SHAY, K. P. et al. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)**, v. 1790, n. 10, p. 1149–1160, 2009.
- SHI, K. et al. Thermal conditions and active substance stability affect the isomerization and degradation of lycopene. **Food research international**, v. 162, n. Pt A, 2022.
- SHUNMOOGAM, N.; NAIDOO, P.; CHILTON, R. Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. **Vascular Health and Risk Management**, v. 14, p. 137–143, 2018.
- SINGH, M.; KAPOOR, A.; BHATNAGAR, A. Physiological and Pathological Roles of Aldose Reductase. **Metabolites**, v. 11, n. 10, 2021.
- SINGH, V. P. et al. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. **Korean Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 18, n. 1, p. 1–14, 2014.
- SKIBSKA, B. et al. Antioxidant and Anti-inflammatory Effects of α -Lipoic Acid on Lipopolysaccharide-induced Oxidative Stress in Rat Kidney. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, v. 71, n. 1, p. 1–13, 2023.
- SMITH, A. R. et al. Lipoic Acid as a Potential Therapy for Chronic Diseases Associated with Oxidative Stress. **Current Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 9, p. 1135–1146, 2004.
- SOLEYMANINEJAD, M. et al. The Effects of Lycopene and Insulin on Histological Changes and the Expression Level of Bcl-2 Family Genes in the Hippocampus of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Journal of Diabetes Research**, v. 2017, 2017.
- SONG, N.; THAISS, F.; GUO, L. NF κ B and Kidney Injury. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 815, 2019.
- STANKOVIĆ, M. N. et al. The Effects of α -Lipoic Acid on Liver Oxidative Stress and Free Fatty Acid Composition in Methionine–Choline Deficient Diet-Induced NAFLD. **Journal of Medicinal Food**, v. 17, n. 2, p. 254–261, 2014.
- SUN, H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 183, 2022.
- SZKUDELSKI, T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. **Physiological Research**, v. 50, n. 6, p. 537–546, 2001.
- TABREZ, S.; AL-SHALI, K. Z.; AHMAD, S. Lycopene powers the inhibition of glycation-induced diabetic nephropathy: a novel approach to halt the AGE-RAGE axis menace. **BioFactors**, v. 41, n. 5, p. 372–381, 2015.

- TESTA, R. et al. The “Metabolic Memory” Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. **Nutrients**, v. 9, n. 5, 2017.
- TIBULLO, D. et al. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. **Inflammation Research**, v. 66, n. 11, p. 947–959, 2017.
- TOPRAK, S. F.; DEDEOĞLU, S. Astaxanthin protects against hearing impairment in diabetic rats. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 88, p. S73–S80, 2022.
- TRINDER, P. Determination of blood glucose using 4-amino phenazone as oxygen acceptor. **Journal of Clinical Pathology**, v. 22, n. 2, p. 246, 1969.
- TWARDA-CLAPA, A. et al. Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. **Cells**, v. 11, n. 8, 2022.
- VALDECANTOS, M. P. et al. Lipoic acid improves mitochondrial function in nonalcoholic steatosis through the stimulation of sirtuin 1 and sirtuin 3. **Obesity**, v. 20, n. 10, p. 1974–1983, 2012.
- VENKATAKRISHNAN, K.; CHIU, H.-F.; WANG, C.-K. Popular functional foods and herbs for the management of type-2-diabetes mellitus: A comprehensive review with special reference to clinical trials and its proposed mechanism. **Journal of Functional Foods**, v. 57, p. 425–438, 2019.
- VERMA, P. R. Effect of alpha-lipoic acid and its Nano-formulation on streptozotocin induced diabetic neuropathy in Rats. **The Pharma Innovation Journal**, v. 7, n. 1, p. 482–485, 2018.
- VINCENT, A. M.; FELDMAN, E. L. New Insights into the Mechanisms of Diabetic Neuropathy. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 5, n. 3, p. 227–236, 2004.
- VIVIAN, E. M.; RUBINSTEIN, G. B. Pharmacologic management of diabetic nephropathy. **Clinical Therapeutics**, v. 24, n. 11, p. 1741–1756, 2002.
- VLISSARA, H.; STRIKER, G. E. AGE restriction in diabetes mellitus: a paradigm shift. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 7, n. 9, p. 526–539, 2011.
- WANG, A. L. et al. AGEs mediated expression and secretion of TNF alpha in rat retinal microglia. **Experimental Eye Research**, v. 84, n. 5, p. 905–913, 2007.
- WANG, J. et al. Lycopene attenuates western-diet-induced cognitive deficits via improving glycolipid metabolism dysfunction and inflammatory responses in gut–liver–brain axis. **International Journal of Obesity**, v. 43, n. 9, p. 1735–1746, 2018.
- WANG, L. et al. The protective effect of α -Lipoic acid on mitochondria in the kidney of diabetic rats. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 6, n. 2, p. 90–97, 2013.
- WATANABE, N. et al. Urinary protein as measured with a pyrogallol red-molybdate complex, manually and in a Hitachi 726 automated analyzer. **Clinical Chemistry**, v. 32, n. 8, p. 1551–1554, 1986.
- WELSH, K. J.; KIRKMAN, M. S.; SACKS, D. B. Role of Glycated Proteins in the Diagnosis and Management of Diabetes: Research Gaps and Future Directions. **Diabetes Care**, v. 39, n. 8, p. 1299–1306, 2016.
- WIGGIN, T. D. et al. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. **Diabetes**, v. 58, n. 7, p. 1634–1640, 2009.
- WOO, J. L. et al. Alpha-lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 332, n. 3, p. 885–891, 2005.
- XU, Z. et al. A combination of lycopene and human amniotic epithelial cells can ameliorate cognitive deficits and suppress neuroinflammatory signaling by choroid plexus in Alzheimer’s disease rat. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 88, 2021.
- XUE, M. et al. Transcriptional control of glyoxalase 1 by Nrf2 provides a stress-responsive defence against dicarbonyl glycation. **The Biochemical Journal**, v. 443, n. 1, p. 213–222, 2012.
- YAMAGISHI, S. I. et al. Advanced Glycation End Products: A Molecular Target for Vascular Complications in Diabetes. **Molecular medicine**, v. 21 Suppl 1, n. Suppl 1, p. S32–S40, 2015.
- YANG, C. M. et al. Lycopene inhibits the proliferation of androgen-dependent human prostate tumor cells through activation of PPAR γ -LXR α -ABCA1 pathway. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 23, n. 1, p. 8–17, 2012.
- YAWORSKY, K. et al. Engagement of the insulin-sensitive pathway in the stimulation of glucose transport by alpha-lipoic acid in 3T3-L1 adipocytes. **Diabetologia**, v. 43, n. 3, p. 294–303, 2000.
- YI, X. et al. α -Lipoic acid protects diabetic apolipoprotein E-deficient mice from nephropathy. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v. 25, n. 3, p. 193–201, 2011.
- YI, X.; MAEDA, N. α -Lipoic Acid Prevents the Increase in Atherosclerosis Induced by Diabetes in Apolipoprotein E-Deficient Mice Fed High-Fat/Low-Cholesterol Diet. **Diabetes**, v. 55, n. 8, p. 2238–2244, 2006.
- YIN, Y.; ZHENG, Z.; JIANG, Z. Effects of lycopene on metabolism of glycolipid in type 2 diabetic rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 2070–2077, 2019.
- YU, K. et al. Lycopene attenuates AFB1-induced renal injury with the activation of the Nrf2 antioxidant signaling pathway in mice. **Food & Function**, v. 9, n. 12, p. 6427–6434, 2018.
- ZHANG, J.; MCCULLOUGH, P. A. Lipoic Acid in the Prevention of Acute Kidney Injury. **Nephron**, v. 134, n. 3, p. 133–140, 2016.
- ZHAO, Q. et al. Lycopene attenuates chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome by inhibiting oxidative stress and inflammation via the interaction of NF- κ B, MAPKs, and Nrf2 signaling pathways in rats. **Andrology**, v. 8, n. 3, p. 747–755, 2020.

- ZHU, J.; WANG, C. G.; XU, Y. G. Lycopene attenuates endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats by reducing oxidative stress. **Pharmaceutical Biology**, v. 49, n. 11, p. 1144–1149, 2011.
- ZHU, R. et al. Lycopene in protection against obesity and diabetes: A mechanistic review. **Pharmacological Research**, v. 159, 2020.
- ZHUANG, A. et al. Globally elevating the AGE clearance receptor, OST48, does not protect against the development of diabetic kidney disease, despite improving insulin secretion. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 13664, 2019.
- ZIEGLER, D. et al. The Role of Biofactors in Diabetic Microvascular Complications. **Current Diabetes Reviews**, v. 18, n. 4, 2022.
- ZOUNGAS, S. et al. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 15, p. 1410–1418, 2010.
- ZUWAŁA-JAGIEŁŁO, J. et al. Advanced oxidation protein products and inflammatory markers in liver cirrhosis: a comparison between alcohol-related and HCV-related cirrhosis. **Acta Biochimica Polonica**, v. 58, n. 1, p. 59–65, 2011.