

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA

CURSO DE LICENCIATURA PLENA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



**ANÁLISE MORFOLÓGICA DAS GÔNADAS DE FILHOTES DE RATAS
NASCIDOS DE MATRIZES INDUZIDAS AO DIABETES GESTACIONAL E
TRATADAS COM MELATONINA**

ANTHONY MARCOS GOMES DOS SANTOS

RECIFE

2019

ANTHONY MARCOS GOMES DOS SANTOS

**ANÁLISE MORFOLÓGICA DAS GÔNADAS DE FILHOTES DE RATAS
NASCIDOS DE MATRIZES INDUZIDAS AO DIABETES GESTACIONAL E
TRATADAS COM MELATONINA**

Monografia apresentada ao
Curso de Licenciatura Plena em
Ciências Biológicas/UFRPE como
requisito parcial para obtenção do
grau de Licenciado em Ciências
Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Álvaro
Aguiar Coelho Teixeira

Co-orientadora: Ismaela Maria
Ferreira de Melo

RECIFE

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S233a Santos, Anthony Marcos Gomes dos
ANÁLISE MORFOLÓGICA DAS GÔNADAS DE FILHOTES DE RATAS NASCIDOS DE MATRIZES
INDUZIDAS AO DIABETES GESTACIONAL E TRATADAS COM MELATONINA / Anthony Marcos Gomes
dos Santos. - 2019.
56 f. : il.
- Orientador: Alvaro Aguiar Coelho Teixeira.
Coorientador: Ismaela Maria Ferreira de Melo.
Inclui referências.
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Licenciatura em Ciências Biológicas, Recife, 2019.
1. Diabetes Mellitus. 2. Diabetes Gestacional. 3. Melatonina. 4. Gônadas. 5. Ratos. . I. Teixeira, Alvaro
Aguiar Coelho, orient. II. Melo, Ismaela Maria Ferreira de, coorient. III. Título

ANTHONY MARCOS GOMES DOS SANTOS

**ANÁLISE MORFOLÓGICA DAS GÔNADAS DE FILHOTES AOS 30 E 60
DIAS DE VIDA, NASCIDOS DE MATRIZES INDUZIDAS AO DIABETES
GESTACIONAL E TRATADAS COM MELATONINA**

Comissão Avaliadora:

Prof. Dr. Álvaro Aguiar Coelho Teixeira – UFRPE- DMFA

Orientador

Profa. Dr^a. Valéria Wanderley Teixeira - UFRPE- DMFA

Titular

Profa. Dr^a. Mariza Brandão Palma – UFRPE - DMFA

Titular

Msc. Laís Caroline Silva Santos – UFRPE - DMFA

Suplente

RECIFE

2019

Dedico a Maria José da Silva e Marcia Maria, minhas duas mães. Dedico também a pessoa pela qual eu faria tudo no universo, minha irmã, Evellyn Eduarda.

“Nem todo errante está perdido”
Ivern, o pai do verde.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os deuses, bons espíritos, orixás, entidades e todas as forças astrais, boas energias e vibrações que de alguma forma possam ter me ajudado a terminar esse trabalho. Agradeço também a todas as pessoas que direta ou indiretamente me ajudaram e torceram por mim.

A Universidade Federal Rural de Pernambuco, em nome do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal pelas instalações para realização do experimento. Aos técnicos do biotério André e Renata, que trabalham com muita dedicação e responsabilidade no cuidado dos animais que são tudo no nosso experimento. Muito obrigado pela atenção e profissionalismo de vocês. Agradeço também ao CNPQ pela concessão da bolsa para a realização deste trabalho.

Agradeço aos meus orientadores, Alvaro Teixeira e Valéria Wanderley-Teixeira pelo acolhimento, paciência e ensinamentos. A Cinthia Giselle Martins Ferreira por ter sido minha mãe no laboratório, me ensinando, me guiando e me inspirando a cada dia mais ser melhor. Sem ela esse trabalho teria sido bem mais difícil. Agradeço aos outros amigos do laboratório pelas risadas e experiência compartilhada, a Ismaela, Laís, Marina, Rebeka, Paloma, Érique, Nane, Clóvis, Aline, Carol e todos os outros, meu muito obrigado.

Agradeço a minha família pois cada um tem um papel muito importante na minha caminhada. A Paloma Maria, Vitor, Josina, Bay e todos os outros; a Twkka, Dona Vera e Seu Jedi. Agradeço pelo apoio e por sempre serem um braço e um lar pra contar. A Nathany Gomes, Mariana Cousseiro, Layon Figueiroa e Rayhonay Souza que me provam dia e noite que tempo, espaço ou qualquer outro fator separa o carinho e o afeto que uma pessoa pode sentir por outra. Que me ensinam a ser melhor, a ser paciente e mais amigo. Vocês são a parte da minha família que eu ganhei e que compartilharam diferentes momentos comigo, bons e ruins, durante a graduação. Hoje, depois desse tempo juntos, não êxito mais em dizer que sempre estaremos aqui um pelo outro. Muito obrigado.

Ainda na família, agradeço a pessoa que nadou o mar no braço para que hoje eu pudesse estar aqui, minha mãe, Marcia Maria. A senhora é a personificação do significado de amor incondicional e eu sou grato por isso. Minha irmã, Evellyn Eduarda por quem viraria o mundo de cabeça pra baixo e que me ajudou, até nos momentos onde eu não tinha mais ninguém. Ao meu cunhado, Lucio Moura, pelo carinho, pelas risadas e por toda ajuda. A minha segunda mãe, Maria José da Silva, que me mostrou várias e várias vezes o poder de um carinho, de um abraço, de um conselho. Agradeço muito por essas pessoas e por tudo que elas fizeram.

Agradeço a minha turma maravilhosa que fizeram quatro anos parecerem um. Eu vou poder dizer sempre que a minha turma foi a melhor coisa que eu pude ganhar pra enfrentar a graduação. Todos os momentos de alegria, até mesmo as brigas eram divertidas no final. Agradeço em especial aos amigos Myrele Alves, Karina Figueiredo, Wesley Elímerson, Amanda Bezerra, Juliana Bruna, Thaís Bezerra, Poliane Dione e a todos os outros que compartilharam essa caminhada de desafio e aprendizado. Muito obrigado!

As pessoas que a graduação me deu, com quem compartilhei muito choro (muito mesmo), muita reclamação, muita gritaria, muito amor, sorriso, alegria, muitas conquistas e muito aprendizados. Quero um dia poder ser tão bom amigo, pessoas e profissionais os quais vocês são. Agradeço por todos os momentos, as palavras amigas, e que daqui pra frente a gente possa se manter junto e conquistando muitas outras coisas. Andressa Silva, Pablo Acácio e Marcos Junior. Muito obrigado, eu amo vocês.

Aos meus amigos que compartilharam 90% das minhas noites nos últimos dois anos, mostrando mais uma vez que a distância não é nada quando o carinho e o afeto por alguém é real. Victor Afonsus, Jerônimo Marreiros e Vitor Rodrigues, o obrigado por todas as risadas (que não foram poucas), pelo apoio durante os surtos que a graduação proporciona (a todos nós), pelos conselhos, pelos momentos únicos que mesmo separados por centenas de quilômetros a gente pode compartilhar. Agradeço aos outros amigos do Covil da Margarida que foi o lugar onde eu sempre pude recarregar minhas energias pra enfrentar os desafios. Ao Antony, Lipi, Jhon, Daniel, Big, Marcello, Deni, Lulu, Wilder, Yukio e demais. Obrigado pelos momentos de descontração e alegria. Vocês são demais.

RESUMO

As complicações fetais do diabetes gestacional podem incluir macrossomia, hiperbilirrubinemia, síndrome do desconforto respiratório, policitemia, sobrecarga cardíaca, aumento no número de defeitos de nascimento congênito, aborto espontâneo e morte fetal intrauterina. A utilização de antioxidantes endógenos e exógenos como tocoferol e melatonina vem sendo bastante estudada pelo fato de ser um tratamento eficaz e que ajuda no combate a diversos malefícios decorrentes do diabetes. Sabe-se que a melatonina durante a gestação contribui para a regulação hemodinâmica e ajuda no desenvolvimento de órgãos da prole, como por exemplo, as gônadas, além de combater o estresse oxidativo hepático. Assim, o objetivo desse trabalho é testar a hipótese de que a melatonina administrada durante a gestação em ratas pode prevenir os efeitos deletérios produzidos pelo diabetes gestacional sobre as gônadas da sua prole. As gônadas foram analisadas histologicamente, morfometricamente e imunohistoquimicamente aos 30 e 60 pós-nascimento. Foram utilizadas 15 ratas albinas (*Rattus norvegicus albinus*), com 90 dias de idade, virgens, pesando aproximadamente aproximadamente 200g, da linhagem Wistar, procedentes do Biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, da Universidade Federal Rural de Pernambuco, divididas em tres grupos: I – Filhotes (n=12) nascidos de matrizes não diabéticas, mantidos em ciclo claro/escuro de 12/12 horas; II - Filhotes (n=12) nascidos de matrizes induzidas ao diabetes durante a gestação, mantidos em ciclo claro/escuro de 12/12 horas e III - Filhotes (n=12) nascidos de matrizes induzidas ao diabetes durante a gestação e tratadas simultaneamente com melatonina, mantidos em ciclo claro/escuro de 12/12. O diabetes gestacional foi induzido, após confirmação do acasalamento, com injeções intraperitoneal de 60 mg/kg de estreptozotocina. A melatonina, foi administrada em injeções diárias de 0,8 mg/Kg, por toda a gestação. Os resultados revelaram que o diabetes gestacional pode interferir no desenvolvimento das gonadas da prole alterando sua histologia e morfometria retardando a sua maturação. Esse efeito pode ser revertido pela melatonina.

Palavras chave: Diabetes Mellitus. Diabetes gestacional. Melatonina. Gônadas. Ratos.

ABSTRACT

Fetal complications of gestational diabetes may include macrosomia, hyperbilirubinemia, respiratory distress syndrome, polycythemia, cardiac overload, increased number of birth defects, spontaneous abortion, and intrauterine fetal death. The use of endogenous and exogenous antioxidants such as tocopherol and melatonin has been widely studied due to the fact that it is an effective treatment that helps in combating the various harms resulting from diabetes. Melatonin during pregnancy is known to contribute to hemodynamic regulation and aid in the development of offspring organs, such as the gonads, as well as to combat hepatic oxidative stress. Thus, the aim of this paper is to test the hypothesis that melatonin administered during pregnancy in rats may prevent the deleterious effects produced by gestational diabetes on the offspring's gonads. The gonads were analyzed histologically, morphometrically and immunohistochemically at 30 and 60 postnatal. Fifteen 90-day-old virgin albino rats (*Rattus norvegicus albinus*), weighing approximately close of 200g, from the Wistar strain, from the Department of Animal Morphology and Physiology at the Federal Rural University of Pernambuco, were divided into three groups: I - Puppies (n = 12) born from non-diabetic mothers, kept in a 12/12 hour light / dark cycle; II - Puppies (n = 12) born from diabetes-induced mothers during pregnancy, kept in a 12/12 hour light / dark cycle and III - Puppies (n = 12) born from diabetes-induced mothers during pregnancy and treated simultaneously with melatonin, kept in light / dark cycle of 12/12. Gestational diabetes was induced after mating confirmation with intraperitoneal injections of 60 mg / kg streptozotocin. Melatonin was administered in daily injections of 0.8 mg / kg throughout pregnancy. The results revealed that gestational diabetes can interfere in the development of offspring gonads by altering their histology and morphometry, delaying their maturation. This effect could be reversed by melatonin.

Keywords: Diabetes Mellitus. Gestational diabetes. Melatonin. Gonads. Mices.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Média e desvio padrão da área tubular (AT), área intertubular (AIT), espermatogônias (Espm) espermatócitos (Es), espermatídes (Esp), células de Sertoli (CS), células de Leydig (CL) dos testículos da prole aos 30 dias de vida00

TABELA 2 - Médias e desvio padrão da área ocupada pelos folículos e estroma nos ovários da prole com 30 dias de nascidas.....00

TABELA 3 - Média e desvio padrão da área tubular (AT), área intertubular (AIT), espermatogônias (Espm) espermatócitos (Es), espermatídes (Esp), células de Sertoli (CS), células de Leydig (CL) dos testículos da prole aos 60 dias de vida.....00

TABELA 4 - Médias e desvio padrão da área ocupada pelos folículos e estroma nos ovários da prole com 60 dias de nascidas.....00

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Ovario da prole dos grupos experimentais aos 30 dias (A, B e C) e 60 dias (D, E e F). A e D – Controle; B e E – Diabetico sem melatonina e C e F – tratado com melatonina. H.E. asterisco: corpo luteo.....00

FIGURA 2 - Testículo da prole dos grupos experimentais aos 30 dias (A, B e C) e 60 dias (D, E e F). A e D – Controle; B e E – Diabetico sem melatonina e C e F – tratado com melatonina. H.E. esp: espermatozoides.....00

LISTA DE ABREVIATÖES

ADA - American diabetes Association

DM1 - Diabetes Mellitus tipo 1

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2

DMG - Diabetes Melitus gestacional

EO - Estresse oxidativo

EROS - Espécies reativas de oxigênio

HbA1c - Hemoglobina glicada

IADPSG - International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

IDF - International diabetes Federation

IL-6 - Isoleucina 6

OTDM - Outros tipos de diabetes

SBD - Sociedade brasileira de diabete

TNFa - fator de necrose tumoral alfa

TOTG - Teste de tolerância oral a glicose

OMS – Organização Mundial da Saúde

HAPO - Hyperglycemia and Adverse Pregnancy outcome

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 OBJETIVOS	16
1.1.1 Geral	16
1.1.2 Específicos	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 DIABETES MELITUS: ASPECTOS GERAIS E EPIDEMIOLOGIA	16
2.2 TIPOS DE DIABETES MELLITUS	18
2.3 DIABETES E ESTRESSE OXIDATIVO	20
2.4 SINTOMAS E EFEITOS	21
2.5 DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO	23
2.6 DIABETES GESTACIONAL	25
2.6.1 Causas do DMG	26
2.6.2 Diagnóstico do DMG	27
2.6.3 Tratamento e prevenção do DMG	28
2.7 DIABETES E SISTEMA REPRODUTOR	28
2.8 MELATONINA E SISTEMA REPRODUTOR	31
3 MATERIAL E MÉTODOS	32
3.1 ACASALAMENTO DOS ANIMAIS E DIAGNÓSTICO DA PREENHÊS	33
3.2 INDUÇÃO AO DIABETES GESTACIONAL	33
3.3 TRATAMENTO COM MELATONINA	33
3.4 MICROSCOPIA DE LUZ	33
3.5 ANÁLISE MORFOMÉTRICA	34
3.5.1 Testículos	34
3.5.2 Ovários	34
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
4 RESULTADOS	35
5 DISCUSSÃO	41
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma desordem metabólica caracterizada pelo aumento crônico da glicemia devido a problemas na secreção ou perda da função da insulina, sendo considerado um problema de saúde pública no mundo todo (CARVALHO et al., 2016). É a doença mais comum em países ocidentais, onde 80% dos casos apresentam algum grau de obesidade (GIRUNDI, 2016). O aumento da dieta rica em gorduras, o sedentarismo e o baixo consumo de fibras, guiados principalmente por fatores sociais, tem sido causas que influenciam no aumento no número de casos da doença (MOLENA-FERNANDES et al., 2005). Como consequências do aumento crônico da glicemia, podemos ter danos a nervos, vasos, órgãos como rim, coração, fígado e aos olhos, além da cetoacidose diabética, pé diabético, Síndrome hiperosmolar hiperglicêmica diabética e aumento na produção de espécies de oxigênio reativo (ROS) (ARRIETA et al., 2015).

Essa patologia pode ser classificada em quatro formas, de acordo com a causa do aumento crônico da glicemia. O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é caracterizado pela destruição das células beta do pâncreas, que promovem diminuição ou interrupção da produção de insulina. (YILDIRIMTURK et al., 2016); o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é caracterizado por uma resistência a insulina, que envolve fatores genéticos e ambientais. (MULDER, 2009); (GUILLAUSSEAU, 2008); existe o diabetes que é causado por endocrinopatias, consumo de drogas, infecções e doenças do pâncreas exócrino (PORTO, 2008); e o Diabetes Mellitus gestacional (DMG), que se caracteriza pelo aumento da glicemia durante o período de gestação, podendo ou não perdurar como um DM2 após a gestação, dependendo de como for tratado (TUROK et al., 2003).

O DMG é uma das mais comuns desordens metabólicas que acontecem durante a gestação, sendo caracterizada por qualquer intolerância a glicose que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação (INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS, 2010). Segundo a American Diabetes Association (2014), a frequência dos casos de diabetes gestacional tem aumentado nos Estados Unidos, onde 7% das gestações apresentam quadros de DMG. No Brasil, após os novos critérios diagnósticos da International Association of Diabetes and Pregnancy Study

Groups (IADPSG), os casos diagnosticados sofreram um grande aumento e representam entre 15 e 20% das gestações (DODA, 2009). Devemos mencionar ainda que sua fisiopatologia é semelhante a do DM tipo 2, sendo esse aumento da glicemia causada por uma resistência periférica a insulina e por uma deficiência na produção da insulina pelas células beta pancreáticas (BUCHANAN, 1990).

Segundo Zugaib (2012), essa resistência a insulina é causada pelo aumento da produção de hormônios hiperglicemiantes como a gonadotrofina coriônica humana, o cortisol, o estrogênio, a progesterona e a prolactina. Também podemos citar como responsáveis por essa resistência fatores genéticos e autoimunes (ORDOÑES et al., 2016), e a produção de adiponectinas como a leptina, fator de necrose tumoral alfa (TNF α), Isoleucina 6 (IL-6), e também a visfatina, resistina e apelina, que são produzidas pela placenta e levam a uma modificação da sensibilidade da insulina através de fatores que alteram o metabolismo da glicose e promovem a formação de um estado fisiológico pró inflamatório (FONSECA-ALANIZ et al., 2006).

O estresse oxidativo causado pelo aumento da produção de espécies de oxigênio reativo (EROS) devido ao aumento da glicemia contribui para o desenvolvimento da patogênese do diabetes (CHAIYASUT, 2016); (LUCCHESI, 2013). O aumento no estresse oxidativo associado a diminuição das defesas antioxidantes pode levar a dano em órgãos e alterações na sinalização celular (AVELAR, 2015)

As complicações fetais do DMG podem incluir macrossomia, hiperbilirrubinemia, síndrome do desconforto respiratório, policitemia, sobrecarga cardíaca, aumento no número de defeitos de nascimento congênito, aborto espontâneo e morte fetal intrauterina. Além disso, tanto mãe quanto feto apresentam um maior risco de desenvolverem Diabetes Mellitus tipo 2 (ADA, 2019). Já nas matrizes, quando não tratadas, o DMG pode evoluir para um DM tipo 2, podendo causar hipertensão, retinopatias, nefropatias e neuropatias (SILVA et al., 2011).

A utilização de antioxidantes endógenos e exógenos como tocoferol e melatonina vem sendo bastante estudada pelo fato de ser um tratamento eficaz e que ajuda no combate a diversos malefícios decorrentes do DM (DAMASCENO,

2011). Fitoterápicos com ação antioxidante também tem vem ganhando uma grande margem de estudo, com cerca de 800 espécies listadas com ação antioxidante no combate aos efeitos do DM (SAXENA et al., 2004). Sabe-se que a melatonina durante a gestação contribui para a regulação hemodinâmica e ajuda no desenvolvimento de órgãos da prole, como por exemplo, as gônadas, além de combater o estresse oxidativo hepático (ALMEIDA et al., 2016).

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio neuroendócrino que é secretado pela glândula pineal, sendo sua secreção regulada pela luz e estimulada pela escuridão (TAMURA et al., 2014). Esse hormônio influencia no ciclo circadiano, temperatura corporal, metabolismo lipídico, metabolismo do açúcar, regulação imunológica e também na reprodução (KORKMAZ et al., 2009). Devido a sua poderosa ação antioxidante, a melatonina tem sido usada em diversos estudos como instrumento no combate aos efeitos patológicos produzidos pelo diabetes (MULDER et al., 2009). Assim, o objetivo desse trabalho é testar a hipótese de que a melatonina administrada durante a gestação em ratas pode prevenir os efeitos deletérios produzidos pelo diabetes gestacional sobre as gônadas da sua prole.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Geral

Testar a hipótese de que a melatonina administrada durante a gestação em ratas *Wistar* pode prevenir os efeitos deletérios produzidos pelo diabetes gestacional sobre as gônadas da sua prole.

1.1.2 Específicos

Analisar histologicamente e morfometricamente as gônadas de filhotes aos 30 e 60 dias de vida, nascidos de matrizes induzidas ou não ao diabetes gestacional e tratadas com melatonina.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DIABETES MELITUS: ASPECTOS GERAIS E EPIDEMIOLOGIA

O Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico crônico caracterizado pelo aumento da glicemia plasmática (INTERNATIONAL DIABETES

FEDERATION, 2019). Normalmente, tal alteração se dá, por problemas na produção ou ação da insulina, principal produto de secreção da parte endócrina do pâncreas. Tal hormônio é responsável pela manutenção dos níveis normais da glicemia, estimulando a captação de açúcar pelas células do corpo e permitindo que o metabolismo energético aconteça de forma eficaz (DE FRONZO, 2015). Outros fatores como dieta, sedentarismo, obesidade, uso de medicações e lesões podem alterar os níveis normais de glicemia, podendo levar ao quadro de diabetes se não tratado (IDF, 2019).

O diabetes acomete cerca de 8,8% da população adulta entre 20-79 anos, totalizando 425 milhões de pessoas ao redor do mundo, segundo dados da International Diabetes Federation (IDF, 2019). 79% desses casos estão concentrados em países de médio e baixo desenvolvimento. A estimativa para o ano de 2045 é que 629 milhões de pessoas tenham diabetes ao redor do globo. A estimativa anual de gastos com diabetes no mundo inteiro é de US\$ 827 Bilhões, que cobrem desde os cuidados médicos direto como internações, cirurgias, medicamentos até cuidados com prevenção e diagnósticos (WHO, 2016; FAJARDO, 2019)

O Brasil ocupa o quarto lugar na lista dos dez países com mais casos de diabetes no mundo, possuindo 12,5 milhões de adultos acometidos pela doença (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). O país ainda ocupa o terceiro lugar na lista de criança e adolescentes com Diabetes tipo 1 e quarto lugar na lista de países com pessoas que não sabem que possuem o diabetes (IDF, 2017). Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2016), 76 mil pessoas morrem decorrente de complicações do diabetes anualmente no Brasil.

Segundo dados da Morbidade Hospitalar do SUS (Por local de internação – Pernambuco) (TABNET/DATASUS, 2019), foram registradas no ano de 2018, 5.557 internações causadas diretamente pelo DM. 219 pessoas morreram. As despesas públicas para o tratamento dessas internações foram de R\$ 4.643.298,22, o que ressalta a problemática econômica do não tratamento precoce e prevenção do DM (MAGALHÃES, 2019). De janeiro a agosto de 2019 já foram registradas 3.349 internações decorrentes diretamente do DM, matando 125 pessoas e gerando um gasto de R\$ 2.902.583,19. Sete dessas internações

foram de crianças abaixo de um ano, com uma morte registrada. A maior concentração de pacientes está na faixa etária entre os 60-69 anos (TABNET/DATASUS, 2019)

O diabetes é um dos principais fatores responsáveis pelas doenças crônicas coronarianas e insuficiência cardíaca no mundo ocidental. Os Estados Unidos é um dos principais países afetados com essa doença apresentando 28 milhões de pessoas comprometidas e com uma incidência anual de 180 mil novos casos (GO et al., 2013). Na Europa, existem mais de vinte e cinco milhões de pessoas com diabetes. Na maioria dos países, a doença é agora uma das principais causas de morte em virtude dos seus efeitos em doenças cardiovasculares, que corresponde a 75% de óbitos. Como o risco de doenças cardiovasculares é bastante elevado em pacientes com diabetes, isto representa a causa primária de sua morbidade e mortalidade (ADA, 2019). Especificamente, indivíduos com diabetes apresentam uma disfunção na regulação do fluxo sanguíneo nas artérias coronárias (BAGI et al., 2009).

2.2 TIPOS DE DIABETES MELLITUS

A Associação Americana de Diabetes (ADA, 2019) aponta em seus parâmetros para diagnóstico e classificação do diabetes 4 grandes grupos que separam os tipos da doença: o Diabetes tipo 01 (DM1), de caráter autoimune que leva a destruição das células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina; Diabetes tipo 2 (DM2), caracterizado por uma resistência periférica a insulina que acarreta a perda progressiva da ação da mesma; o Diabetes mellitus gestacional (DMG), caracterizado pelo aumento da glicemia detectado pela primeira vez durante a gestação e, por fim, os outros tipos de diabetes causados por fatores específicos, classificados como “outras formas de diabetes” (DMCE) como o diabetes monogênico, diabetes insipidus, doenças do pâncreas exócrino, diabetes causado pelo consumo de drogas, traumas e outras lesões (SILVA, 2019)

Mais frequente em crianças e adolescentes, o Diabetes tipo 1 é causado por uma deficiência na produção de insulina, sendo requerido o consumo exógeno do hormônio para a manutenção da vida do paciente (SILVA, 2008). Nesse tipo de diabetes caracterizado como autoimune, as células de defesa do

organismo atacam as células beta pancreáticas, produtoras de insulina, resultando na baixa ou ausente produção do hormônio, o que eleva a glicemia (ROEP, 2012). Entre os fatores que possivelmente estão envolvidos com a causa desse tipo de diabetes se encontram a susceptibilidade genética, fatores ambientais como alimentação e sedentarismo, infecções virais e algumas toxinas (YOU, 2016). O tratamento é feito numa combinação de administração de insulina exógena diariamente, mudanças na dieta e no estilo de vida e monitoramento constante da glicemia (DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993).

Abrangendo 90% de todos os casos de Diabetes, o Diabetes tipo 2 é o mais comum e é causado pela produção insuficiente ou pela incapacidade de o corpo responder a ação da insulina, levando a uma produção de insulina compensatória, o que caracteriza a resistência insulínica (SILVA, 2018). Existem diversos fatores associados a esse tipo de diabetes como histórico familiar, obesidade, etnia, estado nutricional, inatividade física, exposição a glicemia alta durante o período fetal (nascidos de matrizes diabéticas), consumo de bebidas ricas em açúcar como refrigerantes outras bebidas industrializadas e tabagismo (IMAMURA, 2015; DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). Embora mais frequentes em adultos, a quantidade de casos entre crianças a adolescentes tem crescido mundialmente (ADA, 2017).

As outras formas de diabetes têm seus mecanismos fisiológicos dependentes do tipo de fator que causa o distúrbio. Nesse grupo encontramos principalmente os defeitos genéticos que interferem na função da célula beta como o Diabetes neonatal transitório (GURGEL, 2008); defeitos genéticos na ação da insulina como DM lipoatrófico (BARRIO, 2007) e a Síndrome de Rabson-Mendenhall (COCHRAN, 2004); doenças do pâncreas exócrino tais como neoplasias, pancreatite, fibrose cística, trauma causado por acidentes ou cirurgias; endocrinopatias, podendo citar a acromegalia, aldosteronoma, síndrome de Cushing (PIVONELLO, 2010); diabetes induzidos por agentes químicos como glicocorticoides, hormônios tireoidianos, antagonistas beta adrenérgicos, diazóxido, interferon alfa e outras toxinas específicas; DM causado por infecções como rubéola ou citomegalovírus além de formas incomuns de DM autoimune e outras síndromes genéticas associadas ao DM, onde se encaixam

síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, síndrome de Stiff-Man e anticorpos antireceptores de insulina. (ADA, 2017).

Existe ainda o estado denominado pré diabetes, caracterizada pela glicemia acima dos valores normais (100mg/dl) porém abaixo dos valores diagnósticos para o DM (126 mg/dl) (ADA, 2019) O paciente nesse estado deve imediatamente mudar seus hábitos de vida, especialmente em relação a dieta e atividades físicas, evitando assim que a progressão para um DM2 (SOUZA, 2012). Pelo fato de ser assintomática e ter uma progressão relativamente lenta, o pré diabetes culmina em cardiomiopatias e outras alterações do sistema cardiovascular (RYDÉN, 2007).

2.3 DIABETES E ESTRESSE OXIDATIVO

Acredita-se que estresse oxidativo (EO) é a principal via patogênica de evolução dos efeitos do diabetes (BROWNLEE, 2001; YANG, 2011). A relação entre tal condição do organismo e o desenvolvimento dos efeitos decorrentes da hiperglicemia crônica tem sido largamente estudada a fim de se esclarecer os mecanismos envolvidos para que se possa sugerir um tratamento adequado (AMARANTE, 2018; ALKHOLY, 2019) O EO é um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) e as defesas antioxidantes do organismo (TANIYAMA, 2003).

No processo de produção de energia, organismos eucariotos realizam a oxidação de compostos em diferentes vias, sistemas e estruturas celulares, tendo o oxigênio como aceptor final de elétrons (CADENAS, 2000). Esse processo produz as EROS, a qual chamamos de radicais livres. Essas moléculas agem como mensageiros em processos como ciclo celular, outras vias metabólicas e vias de transdução intracelular e também podem ser produzidas por outros fatores como exposição a raios UV, consumo de drogas e poluição do ar (MONICZEWSKI, 2015). Em estado de equilíbrio, o corpo regula a quantidade de radical livre que é produzido. Contudo, em casos como o de diabetes, há uma desregulação entre a quantidade de EROS produzidas e as defesas metabólicas, o que leva ao quadro de EO (JUNIOR, 2009).

Esse desequilíbrio entre agentes pro oxidantes e antioxidantes pode promover danos a lipídios (interferindo no funcionamento saudável das membranas celulares), a proteínas, DNA, organelas celulares e diversas outras estruturas, além de promover a mobilização de diversas citocinas pro inflamatória para diversos órgãos e tecidos (YADAV, 2013). A inflamação é um quadro de defesa natural do organismo, mediado por citocinas como IL1 beta, IL6, TNF-alfa e tem como função remover células e tecidos danificados para que possam ser reparados (SERHAN, 2010). A expressão de citocinas pro inflamatórias descontrolada pode provocar respostas inflamatórias extensas, causando morte celular desenfreada e levando a lesões teciduais profundas e destruição de estruturas fundamentais para o funcionamento saudável do tecido (OYINLOYE, 2015).

A hiperglicemia contribui para progressão do quadro de estresse oxidativo através de diversas vias. Um exemplo é a ativação das vias dos polióis, que eleva a quantidade de sorbitol e diminui as defesas antioxidantes intracelulares (JUNIOR, 2009). As vias de auto oxidação da glicose aumenta exponencialmente a produção de radicais livres, causando danos principalmente a proteínas e ao DNA, o que favorece o surgimento de neoplasias (YANG et al, 2011). Ácidos graxos livres, os quais aparecem elevados em pacientes diabéticos, também favorecem o quadro de EO (FARESE, 2005).

2.4 SINTOMAS E EFEITOS

Em estágios iniciais, o DM é assintomático em todos os seus tipos, o que dificulta seu diagnóstico e tratamento precoce. Apenas ao atingir o estado crônico o paciente começa a apresentar sintomas característicos, tanto de caráter orgânico quanto sistêmico.

O DM apresenta três sintomas que são clássicas características da hiperglicemia crônica. A tríade é composta pela polidipsia (sede excessiva decorrente das altas de glicose no sangue); poliúria (urina em excesso); polifagia (fome excessiva) (GOMES, 2019). Esses sintomas normalmente vêm acompanhado de perda de peso e cetoacidose (NEWTON, 2004). Além dos sintomas comuns de hiperglicemia, pacientes com quadro crônico desta condição podem apresentar formigamento e dormência nas mãos e pés,

cansaço extremo, visão turva, infecções fúngicas recorrentes na pele, glicosúria e dificuldades de cicatrização.

Lesões macro e microvasculares são as consequências mais frequentes da hiperglicemia crônica, levando a uma série de problemas como retinopatias, neuropatias, nefropatias, doenças vasculares do cérebro, doenças coronarianas e doenças vasculares periféricas. O diabetes também tem sido listado como causador de distúrbios do sistema digestório, saúde mental e função cognitiva, problemas no sistema muscular, esquelético e alguns tipos de câncer (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Além de problemas coronários, as consequências do diabetes para os organismos são variadas, incluindo hipertensão e nefropatias (SILVA et al., 2011). A hipertensão coexistente, leva à lesão renal progressiva, portanto o seu tratamento diminui a evolução da nefropatia diabética (WILMER et al., 1999). Relatórios apontam que nos EUA cerca de 80% dos casos de doença crônica dos rins está associado a algum tipo de diabetes, hipertensão ou combinação de ambos (COLLINS, 2015).

A retinopatia diabética está presente em cerca de 35% das pessoas com diabetes. É mais frequente em pacientes acometidos por DM1, pacientes com muito tempo de diabetes, populações caucasianas e pessoas de baixa classe social (YAU, 2012). A retinopatia pode causar prejuízo na visão e até mesmo a perda total. Tal transtorno é causado por uma série de anormalidades bioquímicas e celulares decorrentes da alta glicêmica, causando alterações nos microvasos da retina (ESTEVEZ, 2008).

O DM aumenta em grande escala o risco de amputação de extremidades, normalmente causadas por infecções ou feridas não cicatrizadas e úlceras que são conhecidas como pé diabético (DUARTE, 2011). Esses problemas são agravados por danos nos capilares e nervos que irradiam os membros, levando a necrose dos mesmos (BRASILEIRO, 2005). A taxa de amputação de membros é cerca de 20 vezes maior na população diabética do que na não diabética (MOXEY, 2011).

2.5 DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO

Diagnosticar precocemente o DM pode ser a chave para a manutenção da qualidade de vida do indivíduo acometido pela doença, visto que quanto mais tempo exposto a hiperglicemia maior serão os efeitos deletérios (COLAGIURI, 2009). Normalmente, pacientes só procuram os cuidados básicos de saúde quando apresentam algum sintoma, o que pode ser perigoso dado que o DM2, forma mais frequente da doença, é na maioria das vezes assintomática (ZHENG, 2018). O diagnóstico tardio normalmente vem acompanhado de algum outro distúrbio, na maioria das vezes visão turva, pressão arterial elevada e problemas de cicatrização. (PAPATHEODOROU, 2018).

O processo diagnóstico do DM acontece através da verificação e monitoramento dos níveis de açúcar no sangue. Os mesmos testes servem para identificar o estado de pré diabetes. Pessoas presentes em algum grupo de risco (tabagistas, alcoólatras, gestantes, mulheres portadoras de síndrome do ovário policísticos, sedentários, obesos, idosos, nascidos de mães diabéticas e pessoas acometidas de outros problemas do sistema endócrino, tal como aquelas que fazem administração constante de corticoides e outras drogas) devem fazer exames rotineiramente, controlando dessa forma a glicemia e evitando a progressão de um possível diabetes (GROSS, 2002). Os grupos de risco são importantes para o rastreamento do profissional de saúde, dado o caráter oligosintomático ou assintomático da doença (WATERS, 2010).

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2017) traz em suas diretrizes três exames que são essenciais no processo de diagnóstico do DM. A avaliação da glicemia de jejum, coletada com no mínimo oito horas de jejum e de sangue periférico; Teste Oral de Tolerância a Glicose (TOTG), no qual é coletado sangue do paciente em jejum, aplicada uma carga oral de glicose dissolvida em água (75g) e avaliada a glicemia novamente após duas horas. Para esse teste, é importante que o paciente mantenha sua dieta normalmente, sem restrições ou baixa no consumo de carboidratos antes da análise. O exame mostra a perda da primeira fase de secreção da insulina, o que muitas vezes é o único sinal do DM no seu início. A hemoglobina glicada (HbA1c) fornece um parecer mais conciso acerca do estado de sensibilidade ou produção a insulina, pois reflete a ação

insulínica nos últimos três meses e é menos sensível a alterações sazonais como o estresse do dia a dia, ingestão de algum alimento ou medicamento que possa alterar momentaneamente a glicemia. Contudo, o teste é sensível a fatores como anemias, alterações na hemoglobina, idade e etnia. (ADA, 2019).

A confirmação do diagnóstico se dá por repetição dos exames com valores alterados. Pacientes que apresentam os sintomas clássicos de hiperglicemia crônica (polidipsia, poliúria, polifagia e emagrecimento) são submetidos a uma dosagem direta da glicemia de jejum e caso o valor seja compatível com o DM, não é necessário a repetição do teste (ADA, 2019). A sociedade Brasileira de Diabetes, baseado nos Padrões de cuidado, classificação e diagnóstico do diabetes da Associação Americana de Diabetes (ADA, 2019), determina que os valores para normoglicemia nos exames de glicose em jejum, TOTG e HbA1c sejam < 100 mg/dl, < 140 mg/dl, < 5,7%, respectivamente. Valores entre 100 e 126 mg/dl (glicemia de jejum), 140 e 200 mg/dl (TOTG) e 5,7 e 6,5% (HbA1c) caracterizam pré diabetes. Qualquer valor acima disso é positivo para o diagnóstico fechado de DM.

A prevenção do diabetes se dá, efetivamente, através da atenção a saúde de forma geral. As escalas de prevenção podem ser primárias (evitando o desenvolvimento de algum grau de hiperglicemia), secundária (evitando os efeitos deletérios em pacientes diabéticos) e terciária (desenvolvimento de estratégias para tratar e promover mais qualidade de vida a pacientes em estado avançado da doença) (SBD, 2017). A prevenção do DM1 se dá através do controle do peso, estimulação do aleitamento materno, a não exposição glúten e leite de vaca nos três primeiros meses de vida, reduzir os quadros de estresse psicológico através de acompanhamento adequado. Embora não se tenha esclarecido o mecanismo imunológico que ataca as células beta pancreáticas em pacientes diabéticos tipo 1, acredita-se que todos esses fatores isoladamente ou em conjunto podem estar envolvidos (REWERS, 2016).

Devido a multifatorialidade do diabetes tipo 2, onde seus portadores normalmente estão inseridos em grupos de risco como obesidade, hipertensão, síndrome do ovário policístico, alcoolismo, etc., as intervenções acontecem de forma a tratar todas essas múltiplas abnormalidades e evitar os efeitos deletérios

do DM. Estudos clínicos mostram que indivíduos inseridos nesses grupos de risco podem evitar o desenvolvimento da doença apenas com alguma intervenção no estilo de vida. Essas mudanças se resumem em atividade física moderada realizada de maneira regular e dieta balanceada, rica em nutrientes e evitando o consumo excessivo de bebidas açucaradas e ultraprocessados (LINDSTRÖM, 2006; LI, 2008; DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP et al, 2009). Estudos também mostram que a administração de medicamentos como hipoglicemiantes, sensibilizadores de insula e secretagogos de insulina em pacientes pré-diabéticos reduz a evolução da doença em DM2 (ADA, 2019).

2.6 DIABETES GESTACIONAL

A gestação é um processo fisiológico que apresenta uma grande gama de alterações e eventos no seu decorrer, mas que na maioria das vezes se desdobra sem nenhum grande problema (OLIVEIRA, 2015). No entanto, em alguns casos, alguns fatores podem promover riscos tanto a saúde fetal quanto a saúde materna. Segundo o Ministério da Saúde do Brasil (2013), essas gestações são chamadas de gestação de alto risco.

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma das mais comuns desordens metabólicas que acontecem durante a gestação, sendo caracterizada por qualquer intolerância a glicose que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação (INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS, 2010). Segundo a American Diabetes Association (2014), a frequência dos casos de diabetes gestacional tem aumentado nos Estados Unidos, onde 7% das gestações apresentam quadros de DMG. No Brasil, após os novos critérios diagnósticos da International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), os casos diagnosticados sofreram um grande aumento e representam entre 15 e 20% das gestações.

As complicações fetais do DMG podem incluir macrossomia, hiperbilirrubinemia, síndrome do desconforto respiratório, policitemia, sobrecarga cardíaca, aumento no número de defeitos de nascimento congênito, aborto espontâneo e morte fetal intrauterina. Além disso, tanto mãe quanto feto

apresentam um maior risco de desenvolverem diabetes mellitus tipo 2 (COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS, 2013). Já nas matrizes, quando não tratado, o DMG pode evoluir para um DM tipo 2, podendo causar hipertensão, retinopatias, nefropatias e neuropatias (SILVA ET AL, 2011).

2.6.1 Causas do Diabetes Gestacional

O DMG é caracterizado por um aumento da glicemia detectada pela primeira vez durante a gestação (INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL, 2010). Possui uma fisiopatologia dosemelhante a do DM2. O aumento da glicemia é causado por uma resistência periférica à insulina e por uma deficiência na produção da mesma pelas células beta pancreáticas (BUCHANAN, 1990).

Dijigow (2015) aponta que a resistência insulínica na gestação ocorre devido ao aumento na produção de hormônios hiperglicemiantes como a gonadotrofina coriônica humana, o cortisol, o estrogênio, a progesterona e a prolactina. Outros fatores também estão associados a tal distúrbio como a produção de adiponectinas como a leptina, fator de necrose tumoral alfa (TNF α), Isoleucina 6 (IL-6), produção de fatores placentários como visfatina, resistina e apelina, que levam a uma modificação da sensibilidade e promovem a formação de um estado fisiológico pró inflamatório (PALANI ET AL, 2014); e fatores genéticos e autoimunes (ORTOÑES ET AL, 2016).

Existem fatores de risco para o diabetes grau de escolaridade, condições demográficas desfavoráveis, nível socioeconômico-cultural e renda familiar baixa (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2012). Moura (2012) relaciona outros fatores com o aumento nos casos do DMG, visto que essas condições geralmente estão relacionadas com piores condições nutricionais e obstétricas.

2.6.2 Diagnóstico do Diabetes Gestacional

Os critérios para identificação do DMG foram descritos a cerca de 50 anos, e vem sofrendo alterações para que seu uso permaneça eficaz (O'SULLIVAN, 1964; IADPSG, 2010). Esses critérios foram escolhidos a partir de critérios para pacientes não grávidas, e visam identificar mulheres com alto

risco de desenvolver DM tipo 2 após a gestação e e também risco de problemas neonatais (CUTCHIE, 2006; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1980).

O HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy outcome) foi um estudo conjunto que visou relacionar os níveis glicêmicos maternos com os efeitos neonatais (HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP, 2002). Esse estudo tem um grande papel no desenvolvimento do diagnóstico do DMG, pois ele determinou um ponto mínimo para o estabelecimento da relação entre glicemia materna e efeitos fetais. Os resultados do HAPO levaram a IADPSG a determinar os valores considerados como limite para determinação do DMG, sendo eles glicemia de jejum (GJ) maior ou igual a 92 mg/dl; 1h após sobrecarga maior ou igual a 180 mg/dl; 2h após sobrecarga maior ou igual a 153 mg/dl (METZGER, 2010; DIGIGOW, 2015).

A Associação Americana de Diabetes trouxe em seus Padrões de cuidado, classificação e diagnóstico do diabetes (ADA, 2019) novos números considerados valores de referência para o diagnóstico do DMG. O documento determina que o teste pode acontecer através de duas metodologias: a primeira, denominada estratégia de uma etapa, consiste na execução de um TOTG, com a dose de 75g de glicose diluída em água e dosagem da glicemia uma hora e duas horas depois. O teste deve ser realizado entre a 24^a e 28^a semana de gestação no período da manhã com jejum de pelo menos oito horas em mulheres não diagnosticadas com diabetes antes da gestação. O diagnóstico é fechado se a gestante marcar ou exceder os seguintes valores: glicemia de jejum (92 mg/dl); glicemia após uma hora da sobrecarga (180 mg/dl); glicemia após duas horas da sobrecarga (153 md/dl).

O segundo método é a estratégia em duas etapas. É feito uma dosagem da glicemia basal sem necessidade de jejum. É feita uma sobrecarga de glicose com dose de 50g de glicose diluída, com dosagem da glicemia uma hora após sobrecarga. O teste deve ser realizado entre a 24^a e 28^a semana de gestação no período da manhã em mulheres não diagnosticadas com diabetes antes da gestação. Se a glicemia após uma hora bater 130 mg/dl, 135 mg/dl ou 140 mg/dl, deverá ser realizada uma segunda etapa de sobrecarga com dose de 100g de glicose diluída, com a paciente em jejum. As medidas são realizadas uma hora,

duas horas e três horas. O DMG é confirmado caso os seguintes valores sejam excedidos: jejum (95 mg/dl), uma hora (180 mg/dl), duas horas (155 mg/dl), três horas (140 mg/dl).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que todas as mulheres sejam submetidas a testes diagnósticos do DMG. Contudo, outras instituições só recomendam que o teste seja realizado em mulheres que apresentam algum fator de risco (ADA, 2019). O teste é realizado entre a 24^a e 28^a semana de gestação, visto que o DMG só se manifesta no último trimestre da gestação (ADA, 2019)

2.6.3 Tratamento e prevenção do Diabetes Gestacional

Intervenções dietéticas, atividade física e modificações comportamentais foram adotadas na manutenção do DMG (JUNIOR ET AL, 2016). Embora essas abordagens tenham apresentado uma resposta positiva no que se diz respeito a melhoria da qualidade de vida das mães e diminuição dos efeitos maléficos pré-natais, não existe um padrão de tratamento utilizado para o DMG (CAROLAN, 2016).

A nutrição pré-natal é um dos cuidados mais importantes para se evitar e tratar o DMG (MACHADO, 2017). Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (MILECH, 2016), o cuidado nutricional contribui para uma diminuição os efeitos deletérios em fetos nascidos de matrizes diabéticas, além de promover uma nutrição materna-fetal adequada. Esses cuidados permitem que a mulher gestante tenha o controle e autonomia sobre o controle do DMG, reduzindo os riscos à saúde do feto e dela mesma (PATERSON, 2016).

A insulino terapia é o tratamento que mais acontece para pacientes com DM tipo 1, e o uso de hipoglicemiantes orais é o mais indicado para pacientes que possuem DM tipo 2. Sensibilizadores de insulina, insulino secretores também são alternativas para o controle da glicemia plasmática (VELCIANA, 1995). Para o Diabetes gestacional o mais indicado é o controle da glicemia através de exercício e dieta. Caso o controle não aconteça dessa forma, é indicado a administração de doses de insulina humana. Não existe um parâmetro único para insulino terapia no DMG (BASSO, 2007).

Lopes (2009) apontou que o sedentarismo é tão agressivo a gestação quanto o consumo de álcool e outras drogas. Ela testou o efeito do exercício físico (natação) sobre o controle da glicemia de ratas grávidas, e constatou que a atividade física (natação) diminuiu significativamente os níveis de glicose materna, promovendo a utilização da glicose periférica e estabilizando a produção de glicose hepática. Contudo, ela aponta que alterações em variáveis como tipo da atividade física, tempo da atividade física e condições metabólicas e nutricionais podem alterar os resultados dos exercícios, não se conseguindo uma queda significativa na glicemia.

2.7 DIABETES E SISTEMA REPRODUTOR

Os testículos são órgãos ovais envolvidos por uma capsula de tecido conjuntivo que tem como principal função a produção dos hormônios sexuais masculinos e a síntese de espermatozoides. É dividido internamente em lóbulos que são ocupados por estruturas chamadas de túbulos seminíferos. É na periferia dos túbulos seminíferos que se encontram as células de Sertoli, que dá origem a todas as outras células da linhagem espermática, visíveis em divisão constante até o lúmen dos túbulos. Entre os túbulos seminíferos temos tecido conjuntivo frouxo, vasos sanguíneos e linfáticos e células intersticiais chamadas de células de Leydig, responsáveis pela produção dos hormônios andrógenos (JUNQUEIRA E CARNEIRO, 2004; GUYTON, 2006).

Os ovários têm morfologia externa de uma amêndoa quando em seu estado saudável e dependendo também da espécie. É revestido por epitélio de revestimento simples cúbico, possuindo uma túnica albugínea de tecido conjuntivo denso. Interiormente, vamos ter duas regiões bem definidas: o córtex, formado de tecido conjuntivo denso onde são encontrados todos os folículos e medula, onde temos os vasos, região de entrada e saída de nutrientes, formada de tecido conjuntivo frouxo. Tem como funções a produção e armazenamento dos gametas sexuais femininos (ovócitos) e da produção dos hormônios sexuais femininos. (JUNQUEIRA E CARNEIRO, 2004; GUYTON, 2006).

O estresse oxidativo é o principal agente causador de alterações morfológicas e hormonais em pacientes diabéticos. Andrade et al. (2010) esclarece como o estresse oxidativo altera o balanço entre radicais livres e alta

quantidade de antioxidantes presentes nas gônadas, indispensáveis para a saúde dos órgãos e para a eficiência na produção dos gametas. Segundo o autor, o EO pode, além de prejudicar a taxa de produção de gametas propriamente dita e a saúde sexual devido a alterações nas produções dos hormônios sexuais devido a danos nas estruturas que os produzem, promover a formação de embriões deficientes, aumentar o risco de alterações genéticas incompatíveis com a vida, diminuir a taxa de fertilização e prejudicar a qualidade de vida da mãe e do feto (MULHOLLAND, 2011;).

Homens com diabetes tem números maiores de infertilidade (LA VIGNERA et al, 2009), danos ao DNA mitocondrial e nuclear dos gametas (ROESSNER et al, 2012), redução na contagem espermática e peso testicular, microestrutura testicular e motilidade dos espermatozoides, alterações morfológicas e bioquímicas das células de Sertoli, Leydig e do epitélio germinativo (SILVA, 2019). Trabalhos como o de Muraleedharan (2013) mostram uma redução da testosterona circulante em animais induzidos ao diabetes experimental, o que indicam que tais problemas de cunho reprodutivo estão relacionados com a diminuição dos níveis desse hormônio. O principal problema reprodutivo relatado por homens diabéticos é a disfunção erétil, que também tem sido relatada como um dos fatores que indicam doenças coronárias em pacientes diabéticos (GIUGLIANO, 2010).

No sistema reprodutor feminino, o diabetes também causa hipogonadismo, diminuição dos níveis normais de andrógenos, estrógenos, alterações no ciclo menstrual, anovulação, interferência no amadurecimento de ovócitos e infertilidade (BEDONE, 2013). A comunicação entre células da granulosa e da teca, níveis aumentados de apoptose no epitélio germinativo e nas células da granulosa aparentam como principais causadores das deficiências hormonais e gamética em mulheres diabéticas (CHABROLLE , 2008) O diabetes também causa alterações do eixo hipotalâmico-hipofisário de mulheres diabéticas, levando a problemas na retroalimentação, diminuição dos níveis circulantes de LH e FSH e conseqüentemente, alterações nos níveis de andrógenos e estrógenos (CASTELLANO, 2005). A anovulação decorrente das alterações metabólicas e hormonais pode causar a síndrome dos ovários policísticos (GOODARZI, 2011) da mesma forma que esse problema é

considerado um fator de risco para o desenvolvimento do DM2 e DMG (OVALLE, 2002).

2.8 MELATONINA E SISTEMA REPRODUTOR

A melatonina é o principal produto da glândula pineal, tendo sua secreção controlada através de estímulos causados pela luz ambiental (WEST, 2019). Este hormônio apresenta função importante na regulação do ciclo circadiano, da temperatura corporal, metabolismo de lípidos e açúcar, atua como estimulador do sistema imunológico (GUERRERO, 2002; CARLA, 2008; PANDI-PERUMAL, 2008; LI, 2015a) além de possuir alta ação antioxidante (REITER, 1996; 2003; ZHANG, 2014; OSTJEN, 2019) sendo utilizada de forma terapêutica no combate a patogênese de diversas doenças como diabetes mellitus, obesidade e câncer (BAPTISTA, 2018).

Tamura (2014) afirma que a melatonina desenvolve um papel importante no desenvolvimento puberal e no amadurecimento reprodutivo, através de regulação do eixo hipotálamo-hipófise. O autor também relata a importância da sua ação antioxidante na melhora da função ovariana, ovocitação e no crescimento folicular, aumentando também a produção da progesterona pelo corpo lúteo. Nos estudos de Tamura et al (2008) mulheres que foram tratadas com melatonina apresentaram maiores taxas de fertilização e gestação quando comparadas com as não tratadas. Além disso, diversos trabalhos relatam seu papel antienvhecimento, o que retarda a chegada do climatério feminino e todos os seus efeitos (REITER, 1998)

Li (2015) relata em seu trabalho o papel da melatonina no desenvolvimento testicular, espermatogênese e fisiologia do sistema reprodutor masculino. Sua ação antioxidante favorece o desenvolvimento testicular, a prevenção de malefícios causados em patologias como a torção testicular, diabetes mellitus e varicocele (YANG, 2014; CELEGHINI, 2017). O tratamento com melatonina também foi eficaz contra toxicidade testicular causada por diversas drogas (ILBEY, 2009). A produção, maturação, e função espermática são positivamente afetadas por essa administração, aumentando as taxas de fecundação e reduzindo a infertilidade (AWAD, 2006).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas 15 ratas albinas (*Rattus norvegicus albinus*), com 90 dias de idade, virgens, pesando ± 200 g, da linhagem Wistar, procedentes do Biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). Os animais foram confinados em gaiolas e mantidos com alimentação e água *ad libitum*, permanecendo no biotério a temperatura de 22°C e iluminação artificial, produzida por lâmpadas fluorescentes (marca Phillips, modelo luz do dia, 40W), estabelecendo o fotoperíodo de 12 horas claro e 12 horas escuro, considerando o período de luz das 06:00 às 18:00 horas. Após um período de adaptação de sete dias, foram realizados esfregaços vaginais para a determinação do ciclo estral. Os ciclos são divididos em 4 fases: proestro, estro, metaestro e diestro foram identificadas conforme critérios descritos por Mandl (1951).

Os animais que apresentaram três ciclos estrais consecutivos regulares foram divididos, ao acaso, em três grupos, com cinco animais cada.

Grupo I – Filhotes (n=12) nascidos de matrizes não diabéticas, mantidos em ciclo claro/escuro de 12/12 horas e eutanasiados após 30 (6 animais) e 60 (6 animais) dias de vida para análise das gonadas;

Grupo II - Filhotes (n=12) nascidos de matrizes induzidas ao diabetes durante a gestação, mantidos em ciclo claro/escuro de 12/12 horas e eutanasiados após 30 (6 animais) e 60 (6 animais) dias de vida para análise das gonadas;

Grupo III - Filhotes (n=12) nascidos de matrizes induzidas ao diabetes durante a gestação e tratadas simultaneamente com melatonina, mantidos em ciclo claro/escuro de 12/12 horas e eutanasiados após 30 (6 animais) e 60 (6 animais) dias de vida para análise das gonadas.

Os animais serão eutanasiados aos 30 e 60 dias de vida para que possa ser observado o padrão de desenvolvimento gonadal, maturação sexual e produção dos gametas (ANDREOLLO, 2012).

3.1 ACASALAMENTO DOS ANIMAIS E DIAGNÓSTICO DA PRENHÊS

As fêmeas que estavam ciclando foram acasaladas na proporção de um macho para duas fêmeas, sempre no início da noite (18h). Na manhã (6h) do dia seguinte, foram realizados exames colpocitológicos para a confirmação do acasalamento, tomando-se como parâmetro a presença de espermatozóides nos esfregaços, através de análises microscópicas OLYMPUS BX-49. Essas lâminas foram imediatamente mergulhadas em uma solução de álcool-éter, em partes iguais, e em seguida, coradas pelo método Shorr-Harris.

3.2 INDUÇÃO AO DIABETES GESTACIONAL

Foi induzido, após confirmação do acasalamento, por meio administração intraperitoneal de solução de estreptozotocina (Sigma Chemical Co., USA) após jejum alimentar de 14 horas. A estreptozotocina foi diluída em tampão citrato de sódio a 10 mM e pH 4,5, na dosagem única de 60 mg/kg de peso do animal. Os animais não diabéticos (grupo controle) receberam da mesma forma, doses equivalentes de solução salina e decorridos 30 minutos da administração todos os animais serão alimentados normalmente (DALL'AGO et al., 2002). Foram incluídos no estudo apenas as fêmeas que apresentaram glicose sanguínea acima de 200 mg/dL (Glicosímetro Kit Accu-Chek Activ), para início do tratamento com a melatonina.

3.3 TRATAMENTO COM MELATONINA

A melatonina, N-acetil-5-metoxitriptamina (Sigma Chemical Co., St. Louis, USA) foi administrada em injeções diárias de 0,8 mg/Kg, por toda a gestação. Para tanto, a melatonina será dissolvida em 0,2 mL de etanol e diluída em 0,8mL NaCl a 0,9%. As injeções foram aplicadas via intraperitoneal, sempre no período das 18:00 às 19:00h. Esta dose é comparável a dosagem humana (9 mg/kg), a

qual foi convertida com base na área de superfície do corpo (PAGET; BARNE, 1994; MOUSTAFA et al., 1999; ABD-ALLAH et al., 2003).

3.4 MICROSCOPIA DE LUZ

Foram utilizados seis machos e seis fêmeas aos 30 e 60 dias de vida de cada grupo experimental. Os filhotes foram anestesiados com hidrocloridrato de cetamina (80 mg/kg) e xilazina (6,0 mg/kg) por via intramuscular. A seguir, foi realizada a abertura da cavidade abdominal desde o púbis até o rebordo das costelas; procedendo-se em seguida a disjunção da sínfise púbica, para facilitar a remoção das gonadas. Após a coleta dos materiais foi realizada a eutanásia com aprofundamento da anestesia até dose letal. As gonadas foram mergulhadas em formol tamponado, permanecendo no mesmo por 48 horas. Após esses procedimentos, foram desidratados em álcool etílico (concentrações crescentes), diafanizados pelo xilol, impregnados e incluídos em "*paraplast*". A seguir, os blocos foram cortados em micrótomo do tipo Minot (Leica RM 2035) ajustado para 5 µm. Em seqüência, as lâminas foram submetidas à técnica de coloração pela hematoxilina - eosina (H. E.) para histologia e morfometria. As lâminas foram analisadas em microscópio de luz, da marca OLYMPUS BX-49 e fotografados em microscópio OLYMPUS BX-50.

3.5 ANÁLISE MORFOMÉTRICA

3.5.1 Testículos

Foram determinadas o número de espermatogônias, espermatócitos, espermatídes, células de Sertoli e células de Leydig, além da área tubular e intertubular de acordo com metodologia descrita por Russell e França et al. (1995).

3.5.2 Ovários

Para determinação a percentagem da área ovariana ocupada pelos folículos, as lâminas foram observadas em uma ocular de 10x, contendo no interior um retículo de WEIBEL com 25 pontos. Foram utilizadas cinco lâminas nas quais serão contados os pontos que incidiram sobre os folículos, com uma

objetiva de 10x. Foram determinados quatro campos no ovário, sendo contados 100 pontos por animal, totalizando 500 pontos por grupo.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a comparação dos dados morfométricos foram realizadas a Análise de Variância, quando significativa esta será complementada pelo teste de Comparações Múltiplas de Tukey e Kramer ($P < 0,05$).

4 RESULTADOS

A análise morfológica revelou que os ovários com das fêmeas com 30 dias de nascidas apresentaram numerosos folículos ovarianos em diversos estágios de desenvolvimento, independente do tratamento com melatonina (Fig. 1A-C). Porém aos 60 dias de idade os ovários das fêmeas dos grupos controle e tratadas com melatonina apresentaram vários folículos em desenvolvimento, além de corpos lúteos indicando que as ratas estavam ciclando normalmente, o que não foi observado nos ovários das fêmeas do grupo diabético sem tratamento, evidenciando-se a presença de vários folículos em forma de cistos sugerindo quebra da ciclicidade estral e retenção folicular (Fig. 1D-F).

Com relação aos testículos, os animais com 30 dias de nascidos das matrizes dos grupos controle e grupo tratadas com melatonina apresentaram tubulos seminíferos bem distintos e lumen amplo, enquanto que os animais nascidos das matrizes do grupo diabéticas sem tratamento com melatonina mostraram tubulos seminíferos com lumen reduzido ou até mesmo ausente (Fig. 2A-C). Aos 60 dias os tubulos seminíferos dos animais dos grupos controle e tratados com melatonina mostraram espermatozoides no seu lumen, o que não foi evidenciado nos testículos dos animais do grupo diabético sem tratamento com melatonina, apresentando as mesmas características observadas aos 30 dias, indicando um retardo no desenvolvimento da gonada (Fig. 2D-F).

Os resultados da morfometria mostraram que o tratamento com melatonina nas matrizes diabéticas não alterou a espermatogênese e foliculogênese tanto nos animais com 30 dias de nascidos como nos de 60 dias, pois os parâmetros analisados apresentaram valores semelhantes aos dos animais do grupo controle. Entretanto, houve diferença significativa entre esses grupos e o diabético sem tratamento com melatonina (Tabelas 1, 2, 3 e 4).

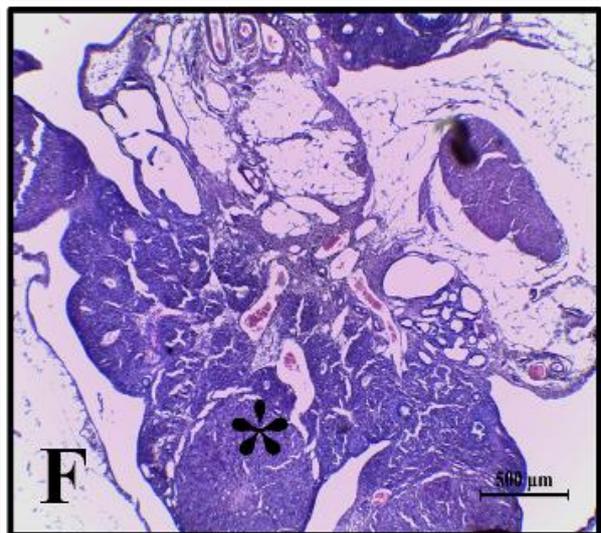
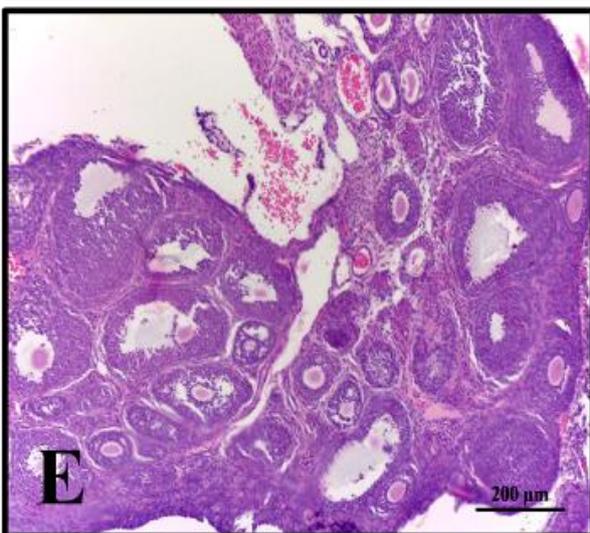
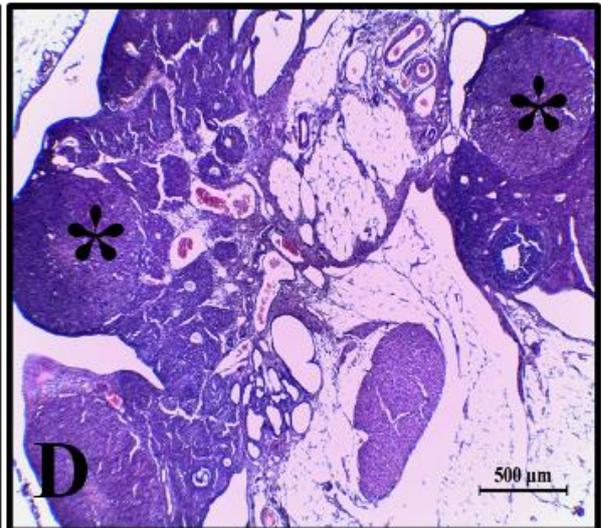
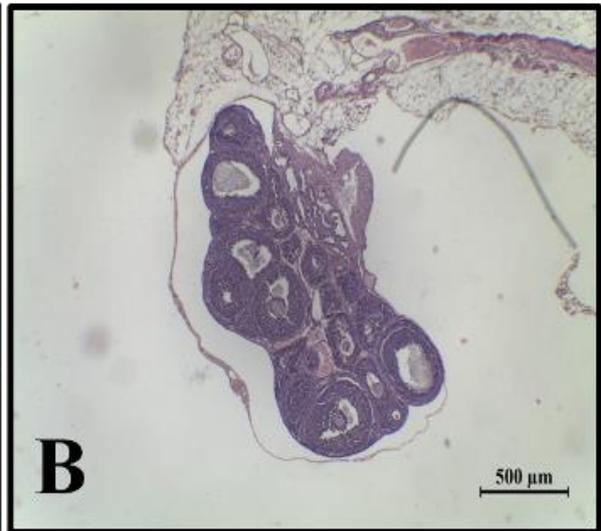
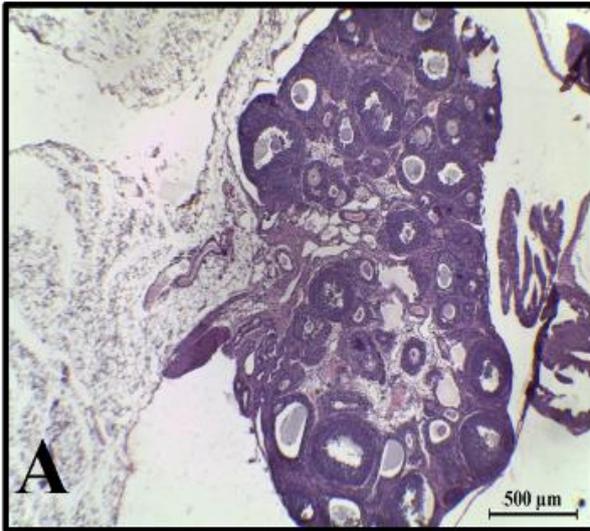


Figura 1. Ovario da prole dos grupos experimentais aos 30 dias (A, B e C) e 60 dias (D, E e F). A e D – Controle; B e E – Diabetico sem melatonina e C e F – tratado com melatonina. H.E. asterisco: corpo luteo.

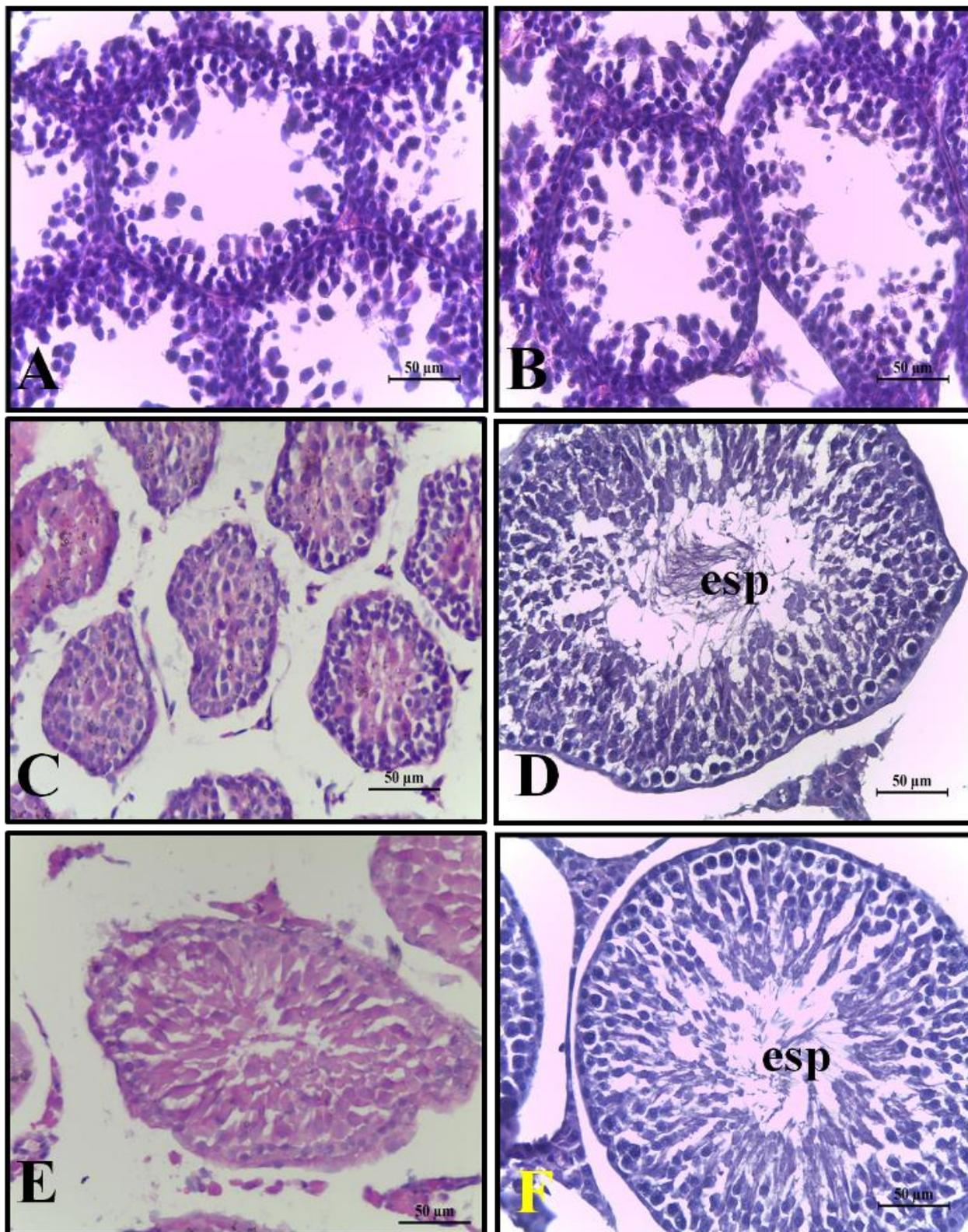


Figura 2. Testículo da prole dos grupos experimentais aos 30 dias (A, B e C) e 60 dias (D, E e

Tabela 1. Média e desvio padrão da área tubular (AT), área intertubular (AIT), espermatogônias (Espm) espermatócitos (Es), espermátides (Esp), células de Sertoli (CS), células de Leydig (CL) dos testículos da prole aos 30 dias de vida.

Parâmetros	G I	G II	G III	P
AT (μm^2)	53,86 \pm 1,25a	32,76 \pm 1,98b	50,65 \pm 2,09a	0,0291
AIT (μm^2)	10,32 \pm 0,87a	7,09 \pm 2,12b	12,54 \pm 1,30a	0,0312
Espm	32,47 \pm 2,16a	22,54 \pm 0,51b	34,18 \pm 1,11a	0,0134
Es	11,02 \pm 3,10a	-	10,33 \pm 2,49a	0,2108
Esp	8,40 \pm 2,05a	-	6,85 \pm 1,72a	0,0970
CS	9,38 \pm 2,18a	3,78 \pm 1,03b	8,04 \pm 3,60a	0,0021
CL	6,39 \pm 0,98a	1,41 \pm 0,11b	7,09 \pm 1,06a	0,0101

F). A e D – Controle; B e E – Diabético sem melatonina e C e F – tratado com melatonina. H.E.
esp: espermatozoides.

Médias seguidas pela mesma letra nas linhas, não diferem significativamente entre si pelo teste de Comparações Múltiplas de Tukey e Kramer ($p < 0,05$).

Tabela 2. Médias e desvio padrão da área ocupada pelos folículos e estroma nos ovários da prole com 30 dias de nascidas. de nascidas.

Parâmetros (%)	G I	G II	G III	P
Folículos Primários	14,66 \pm 2,87a	8,62 \pm 3,01b	16,54 \pm 1,93a	0,0202
Folículos Secundários	29,34 \pm 3,71b	40,82 \pm 1,33a	27,48 \pm 3,05b	0,0115
Folículos Terciários	36,00 \pm 1,88a	-	34,08 \pm 2,99a	0,0701
Corpos Lúteos	0,00	0,00	0,00	-
Estroma	20,00 \pm 2,60b	50,56 \pm 3,66a	21,90 \pm 4,31b	0,0231

Médias seguidas pela mesma letra nas linhas, não diferem significativamente entre si pelo teste de Comparações Múltiplas de Tukey e Kramer ($p < 0,05$).

Tabela 3. Média e desvio padrão da área tubular (AT), área intertubular (AIT), espermatogônias (Espm) espermatócitos (Es), espermatídes (Esp), células de Sertoli (CS), células de Leydig (CL) dos testículos da prole aos 60 dias de vida.

Parâmetros	G I	G II	G III	P
AT (μm^2)	75,17 \pm 2,34a	55,78 \pm 3,12b	74,63 \pm 1,97a	0,0359
AIT (μm^2)	14,66 \pm 2,73a	9,76 \pm 1,90b	15,86 \pm 3,40a	0,0128
Espm	34,54 \pm 1,77a	20,44 \pm 2,03b	32,49 \pm 2,19a	0,0001
Es	12,26 \pm 2,91a	-	12,68 \pm 3,07a	0,0943
Esp	11,85 \pm 1,42a	-	10,70 \pm 2,03a	0,2301
CS	16,30 \pm 1,55a	7,53 \pm 2,69b	15,99 \pm 2,13a	0,0405
CL	9,46 \pm 1,22a	5,66 \pm 1,87b	10,11 \pm 2,09a	0,0032

Médias seguidas pela mesma letra nas linhas, não diferem significativamente entre si pelo teste de Comparações Múltiplas de Tukey e Kramer ($p < 0,05$).

Tabela 4. Médias e desvio padrão da área ocupada pelos folículos e estroma nos ovários da prole com 60 dias de nascidas.

Parâmetros (%)	G I	G II	G III	P
Folículos Primários	12,67 \pm 1,96a	9,40 \pm 3,14b	11,37 \pm 2,70a	0,0290
Folículos Secundários	18,79 \pm 2,19a	64,82 \pm 2,95b	17,48 \pm 2,05a	0,0119
Folículos Terciários	25,54 \pm 1,88a	-	27,81 \pm 3,59a	0,0933
Corpos Lúteos	33,12 \pm 2,58a	-	31,06 \pm 4,08a	0,1014
Estroma	9,88 \pm 1,24a	25,78 \pm 2,51b	12,28 \pm 3,98a	0,0072

Médias seguidas pela mesma letra nas linhas, não diferem significativamente entre si pelo teste de Comparações Múltiplas de Tukey e Kramer ($p < 0,05$)

5 DISCUSSÃO

A gravidez é um evento fisiológico caracterizado por uma grande demanda energética, que leva a um aumento das taxas metabólicas e conseqüentemente a uma elevação no nível de espécies reativas de oxigênio (CHEN; SCHOLL, 2005). No diabetes, a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) é a principal causa das complicações da doença devido ao estresse oxidativo causado, juntamente com a migração de células inflamatórias e a produção de fatores pró inflamatórios como IL-6 e TNF- α (WU et al., 2016; ANDERSON et al., 2010) Todos esses fatores podem afetar o desenvolvimento do feto, visto que ele tem um contato contínuo com essas condições relatadas acima (THOMPSON; AL-HASAN, 2012).

Os estudos de Silva et al (2006) apontam que a resistência à insulina, insulto intrauterino, inflamação e aumento do número de ROS atuam e contribuem no desenvolvimento e na patogênese da síndrome dos ovários policísticos (SOP). Pacientes com SOP apresentam disfunção menstrual com anovulação ou oligovulação, obesidade, hiperplasia adrenal, neoplasias secretoras de andrógeno e infertilidade (DUNAIF, 1997; SILVA, 2006). Diversos trabalhos (EHRMANN, 2005; DUNAIF, 1997; BAILLARGEON, 2006; LEGRO et al., 2005; DABADGHAO, 2007; MORAN, 2011) correlacionam o diabetes com a SOP. Isso explicaria a ausência de ciclo nas fêmeas de 60 dias do grupo sem tratamento.

As fêmeas do grupo tratado com melatonina não apresentaram disfunção no ciclo nem alterações morfológicas significativas. Isso poderia confirmar a ação da melatonina na defesa antioxidante (REITER et al., 2014; TAMURA et al., 2009). Os estudos de Soares et al., (2003) mostram o papel da melatonina no desenvolvimento folicular, qualidade oocitária e produção hormonal, devido a sua capacidade de proteção antioxidante. Roonberg et al., (1990) relatou uma alta concentração de melatonina no fluido folicular. Lee et al., (2001) mostrou a presença de receptores de melatonina nas células foliculares, o que comprovariam o papel e a importância desse hormônio do desenvolvimento e função ovariana.

Okasanen (1975) e Altay, (2003) relatou diminuição no peso dos testículos e no diâmetro dos túbulos seminíferos de ratos diabéticos e atrofia da vesícula seminal. Diversos outros pesquisadores apontam problemas no funcionamento e na morfologia do sistema reprodutor masculino (HUNT E BAILEY, 1961; HELLMAN et al., 1963; HO, 1991; CAMERON et al., 1985; RIBEIRO, et al., 2009; SCARANO et al, 2006; ARCOLINO et al, 2010). Além da alteração morfológica das gônadas, estudos como os de Scarano, (2006) mostram que o diabetes causa diminuição na qualidade dos espermatozoides, diminuindo sua produção (MALLIDIS et al., 2011; ROESSNER et al., 2012) Esses dados coincidem e justificam os resultados da análise do grupo diabético sem tratamento com melatonina aos 60 dias de idade.

Cai et al., (2000) relataram que o diabetes pode induzir a morte das células germinativas. Gobbo et al., (2012) indica uma diminuição da secreção de testosterona, que causa problemas no desenvolvimento gonadal e na produção de espermatozoides. Esses resultados coincidem com os de Paz et al., (1978) que aponta uma diminuição na quantidade de células de Leydig, que conseqüentemente leva a uma redução na secreção de testosterona. Isso poderia justificar a ausência de espermatozoides no lúmen dos túbulos seminíferos dos animais que não receberam tratamento.

Guneli et al., (2008) mostrou que a administração de melatonina aumentou o diâmetro do túbulo seminífero de ratos diabéticos. Hussein et al., (2006) relatou a retomada na produção normal de espermatozoides após o início da administração de melatonina. A literatura também mostra que a melatonina protege as células do epitélio germinativo e protege o testículo do estresse oxidativo causado pelas espécies reativas de oxigênio, que são largamente produzidas no diabetes e são o principal fator para a patogênese do mesmo (ANDERSON et al, 2010; TASDEMIR, 2012; SARABIA et al 2009). Isso confirmaria a hipótese de que a melatonina protegeu o testículo dos animais do grupo diabético que recebeu tratamento e, por essa razão, a morfologia e morfometria do órgão não diferiu do grupo controle.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALKHOLY, Usama M. et al. The antioxidant status of coenzyme Q10 and vitamin E in children with type 1 diabetes. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 95, n. 2, p. 224-230, 2019.

ALMEIDA, Lécio Leone de et al. Avaliação do efeito da melatonina em ratas prenhes após exposição a doses subletais de herbicidas. 2015

ALMEIDA, Lécio Leone; WANDERLEY-TEIXEIRA, Valeria; TEIXEIRA, Álvaro Aguiar Coelho. Efeito protetor da melatonina sobre intoxicações por herbicidas: breve revisão. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 36, p. 174-180, 2016.

ALTAY, Bariş et al. Streptozotocin-induced diabetic effects on spermatogenesis with proliferative cell nuclear antigen immunostaining of adult rat testis. **Fertility and sterility**, v. 80, p. 828-831, 2003.

AMARANTE, Rodrigo Dal Moro et al. Diabetes Mellitus como fator de risco na aterogênese. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 52, n. 3, p. 87-93, 2018.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. **Diabetes Care**, v. 42, n. Supplement 1, p. S13-S28, 2019.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. Prevention or delay of type 2 diabetes. **Diabetes Care**. 2017

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. Standards of medical care in diabetes—2014. **Diabetes care**, v. 37, n. Supplement 1, p. S14-S80, 2014. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. 12. Management of diabetes in pregnancy. **Diabetes Care**, v. 38, n. Supplement 1, p. S77-S79, 2015.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**. 2017;40(Supl. 1):S1-131

ANDERSON, O. A.; BAINBRIDG, J. W. B.; SHIMA, D. T. Delivery of anti-angiogenic molecular therapies for retinal disease. **Drug. Discov. Today**, v. 15, n. 7-8, p. 272-82, 2010.

ANDREOLLO, Nelson Adami et al. Rat's age versus human's age: what is the relationship?. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 25, n. 1, p. 49-51, 2012.

ARAÚJO, Ana Cláudia Carvalho de et al. Ação da melatonina sobre a dinâmica sanguínea de ratas prenhes e sobre a histogênese do baço e do timo da prole. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**. v. 65, n. 2, p.404-414, 2013.

ARAÚJO, Ana Cláudia Carvalho de et al. Investigação da ação da melatonina na dinâmica sanguínea de ratas prenhas e na hitigênese do timo e do baço da prole. 2011

ARCOLINO, Fanny Oliveira et al. Proliferation and apoptotic rates and increased frequency of p63-positive cells in the prostate acinar epithelium of alloxan-induced diabetic rats. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 91, n. 2, p. 144-154, 2010.

ARRIETA, Francisco et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2015). **Clínica e Investigación en Arteriosclerosis**, v. 27, n. 4, p. 181-192, 2015.

AVELAR, Thalia M. T. et al. Oxidative stress in the pathophysiology of metabolic syndrome: which mechanisms are involved? **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 51, n. 4, p. 231-239, 2015.

AWAD, Hosni et al. Melatonin hormone profile in infertile males. **international journal of andrology**, v. 29, n. 3, p. 409-413, 2006.

BAGI, Zsolt; FEHER, Attila; BELEZNAI, Timea. Preserved coronary arteriolar dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus: implications for reactive oxygen species. **Pharmacological Reports**, v. 61, n. 1, p. 99-104, 2009.

BAILLARGEON, Jean-Patrice; NESTLER, John E. Polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin?. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 1, p. 22-24, 2006

BAPTISTA, Marina Gomes Pessoa et al. Aspectos morfológicos e imunohistoquímico do cérebro de ratos diabéticos, induzidos pela estreptozotocina, após tratamento com melatonina. 2018.

BARRIO, R. Diabetes monogénicas: enfoque diagnóstico y tipos más frecuentes. **Av Diabetol**, v. 23, n. 5, p. 333-40, 2007.

BASSO, Neusa Aparecida de Sousa et al. Insulinoterapia, controle glicêmico materno e prognóstico perinatal-Diferença entre o diabetes gestacional e o clínico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, p. 253-259, 2007.

BEDONE, Regina Maria Volpato; ABDO, Carmita Helena Najjar. Síndrome metabólica como fator de risco para disfunção sexual feminina. **Diagn Tratamento**, v. 18, n. 1, p. 45-8, 2013.

BRASILEIRO, José Lacerda et al. Pé diabético: aspectos clínicos. **Jornal vascular brasileiro**, v. 4, n. 1, p. 11-21, 2005.

BROWNLEE, Michael. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 813, 2001.

BUCHANAN, Thomas A. et al. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 162, n. 4, p. 1008-1014, 1990.

CADENAS, Enrique; DAVIES, Kelvin JA. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 29, n. 3-4, p. 222-230, 2000.

CAI, Lu et al. Apoptotic germ-cell death and testicular damage in experimental diabetes: prevention by endothelin antagonism. **Urological research**, v. 28, n. 5, p. 342-347, 2000.

CAMERON, Don F.; MURRAY, Frederick T.; DRYLIE, David D. Interstitial compartment pathology and spermatogenic disruption in testes from impotent diabetic men. **The Anatomical Record**, v. 213, n. 1, p. 53-62, 1985.

CARLA, C. MAGANHIN et al. Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: breve revisão. **Rev Assoc Med Bras**, v. 54, n. 3, p. 267-71, 2008.

CAROLAN-OLAH, Mary C. Educational and intervention programmes for gestational diabetes mellitus (GDM) management: An integrative review. **Collegian**, v. 23, n. 1, p. 103-114, 2016.

CARVALHO, Helison de Oliveira et al. Hypoglycemic effect of formulation containing hydroethanolic extract of *Calophyllum brasiliense* in diabetic rats induced by streptozotocin. **Rev. bras. farmacogn.**, v. 26, n. 5, p. 634-639, 2016.

CASTELLANO, J. M. et al. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. **Endocrinology**, v. 146, n. 9, p. 3917-3925, 2005.

CELEGHINI, Eneiva Carla Carvalho et al. Degeneração testicular: visão científica. **2ª Reunião da Associação Brasileira de Andrologia Animal (ABRAA) ANAIS**, p. 30, 2017.

CHABROLLE, Christine et al. Effects of high levels of glucose on the steroidogenesis and the expression of adiponectin receptors in rat ovarian cells. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 6, n. 1, p. 11, 2008.

CHAIYASUT, Chaiyavat et al. Germinated Thai Black Rice Extract Protects Experimental Diabetic Rats from Oxidative Stress and Other Diabetes-Related Consequences. **Pharmaceuticals**, v. 10, n. 1, p. 3, 2016.

CHEN, Desu; WANG, Ming-Wei. Development and application of rodent models for type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and metabolism**, v. 7, n. 4, p. 307-317, 2005.

COCHRAN, Elaine et al. Efficacy of recombinant methionyl human leptin therapy for the extreme insulin resistance of the Rabson-Mendenhall syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 4, p. 1548-1554, 2004.

COLAGIURI, Stephen; DAVIES, Daniel. The value of early detection of type 2 diabetes. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 16, n. 2, p. 95-99, 2009.

COLLINS, Allan J. et al. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. **Kidney international supplements**, v. 5, n. 1, p. 2-7, 2015.

COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS--Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. **Obstet Gynecol.** 2013;122(2 Pt 1):406-416. doi: 10.1097/01.AOG.0000433006.09219.f1

CORREIA, Zélia Maria Da Silva; RALPH, Eagle. Aspectos patológicos da retinopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 68, n. 3, p. 410-414, 2005.

CUTCHIE, W. A.; CHEUNG, N. W.; SIMMONS, D. Comparison of international and New Zealand guidelines for the care of pregnant women with diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 23, n. 5, p. 460-468, 2006.

DABADGHAO, Preeti et al. Glucose tolerance abnormalities in Australian women with polycystic ovary syndrome. 2007.

DALLAQUA, B.; DAMASCENO, Débora Cristina. Comprovação do efeito antioxidante de plantas medicinais utilizadas no tratamento do Diabetes mellitus em animais: artigo de atualização. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, p. 366-373, 2011.

DE VECIANA, Margarita et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 19, p. 1237-1241, 1995.

DEFRONZO, Ralph A. et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. **Diabetes care**, v. 38, n. 3, p. 384-393, 2015.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **New England journal of medicine**, v. 329, n. 14, p. 977-986, 1993

DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. **The Lancet**, v. 374, n. 9702, p. 1677-1686, 2009.

DIJIGOW, Fernanda Borges et al. Influência da amamentação nos resultados do teste oral de tolerância à glicose pós-parto de mulheres com diabetes mellitus gestacional. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 37, n. 12, p. 565-570, 2015.

DIJIGOW, Fernanda Borges et al. The influence of breastfeeding in postpartum oral glucose tolerance test in women with recent gestational diabetes mellitus. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 37, n. 12, p. 565-570, 2015.

DUARTE, Nádia; GONÇALVES, Ana. Pé diabético. **Angiologia e cirurgia vascular**, v. 7, n. 2, p. 65-79, 2011.

EHRMANN, David A. Polycystic ovary syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 12, p. 1223-1236, 2005.

ESTEVES, Jorge Freitas et al. Fatores de risco para retinopatia diabética. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia= Brazilian archives of endocrinology and metabolism. São Paulo. Vol. 52, n. 3 (abr. 2008), p. 431-441, 2008.**

FAJARDO, Michael et al. Systematic review and evaluation of freely available online diabetes medication decision aids. **European Journal for Person Centered Healthcare**, v. 7, n. 1, p. 125-132, 2019.

FARESE, Robert V.; SAJAN, Mini P.; STANDAERT, Mary L. Insulin-sensitive protein kinases (atypical protein kinase C and protein kinase B/Akt): actions and defects in obesity and type II diabetes. **Experimental biology and medicine**, v. 230, n. 9, p. 593-605, 2005.

FONSECA-ALANIZ, Miriam H. et al. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 2, p. 216-229, 2006..

FRÍAS-ORDOÑEZ, Juan Sebastián; PÉREZ-GUALDRÓN, Clara Eugenia; SAAVEDRA-ORTEGA, Diego Rene. Diabetes mellitus gestacional: una aproximación a los conceptos actuales sobre estrategias diagnósticas. **Revista de la Facultad de Medicina**, v. 64, n. 4, p. 769-775, 2016.

GIRUNDI, MARCELO GOMES. Type 2 Diabetes Mellitus remission eighteen months after Roux-en-Y gastric bypass. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 43, n. 3, p. 149-153, 2016 .

GIUGLIANO, F. et al. Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes. **International journal of impotence research**, v. 22, n. 3, p. 204, 2010.

GLESIAS, Ariel Montier et al. Oxidative stress in diabetes mellitus, role of vitamin E and endogenous antioxidant. 19. ed. [S.l.]: Rev. Ciencias Médicas. Septiembre-octubre, 2015. 973-985 p

GO, Alan S. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 127, n. 1, p. 143-152, 2013.

GOBBO, Marina Guimaraes et al. Oxidative stress markers and apoptosis in the prostate of diabetic rats and the influence of vitamin C treatment. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 113, n. 7, p. 2223-2233, 2012.

GOMES, Bárbara Festa; ACCARDO, Camila de Melo. Mediadores imunoinflamatórios na patogênese do diabetes mellitus. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, n. 1, p. -, 2019.

GOODARZI, Mark O. et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. **Nature reviews endocrinology**, v. 7, n. 4, p. 219, 2011.

GOTTLIEB, Maria Gabriela Valle et al. Status Antioxidante, Diabetes Mellitus II e Aterosclerose. **Saúde e Pesquisa**, v. 2, n. 1, p. 99-106, 2009.

GUERRERO, Juan M.; REITER, Russel J. Melatonin-immune system relationships. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 2, n. 2, p. 167-179, 2002.

GUILLAUSSEAU, P.-J. et al. Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. **Diabetes & metabolism**, v. 34, p. S43-S48, 2008.

GUNELI, E1 et al. Effect of melatonin on testicular damage in streptozotocin-induced diabetes rats. **European Surgical Research**, v. 40, n. 4, p. 354-360, 2008.

GURGEL, Lucimary C.; MOISÉS, Regina S. Neonatal diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 2, p. 181-187, 2008.

GUYTON, Arthur Clifton; HALL, John E.; GUYTON, Arthur C. **Tratado de fisiologia médica**. Elsevier Brasil, 2006.

HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. **Intl J Gynaecol Obstet** 2002;**78**:69–77

HELLMAN, Bo; JACOBSSON, Lars; TÄLJEDAL, Inge-Bert. Endocrine activity of the testis in obese-hyperglycaemic mice. **Acta endocrinologica**, v. 44, n. 1, p. 20-26, 1963.

HO, Shuk-Mei. Prostatic androgen receptor and plasma testosterone levels in streptozotocin-induced diabetic rats. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 38, n. 1, p. 67-72, 1991.

HUNT, Ernest L.; BAILEY, Donald W. The effects of alloxan diabetes on the reproductive system of young male rats. **Acta endocrinologica**, v. 38, n. 3, p. 432-440, 1961.

HUSSEIN, Mahmoud R. et al. Morphological evaluation of the radioprotective effects of melatonin against X-ray-induced early and acute testis damage in Albino rats: an animal model. **International journal of experimental pathology**, v. 87, n. 3, p. 237-250, 2006.

ILBEY, Yusuf Ozlem et al. Potential chemoprotective effect of melatonin in cyclophosphamide-and cisplatin-induced testicular damage in rats. **Fertility and Sterility**, v. 92, n. 3, p. 1124-1132, 2009.

IMAMURA, Fumiaki et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. **Bmj**, v. 351, p. h3576, 2015.

INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes Care**, v. 33, n. 3, p. 676-682, 2010.

INTERNATIONAL FEDERATION OF DIABETES, **IDF DIABETES ATLAS Ninth edition**, 2019.

JUNIOR, Luiz Alberto Forgiarini et al. Estresse oxidativo e alterações estruturais pulmonares no diabetes mellitus experimental. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 8, p. 788-791, 2009.

JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José. **Histologia básica**. 10ª edição. **Rio de Janeiro**, 2004.

KORKMAZ A, Tamura H, Manchester LC, Ogden GB, Tan DX, Reiter RJ. Combination of melatonin and a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist induces apoptosis in a breast cancer cell line. *J Pineal Res*; v. 46, p. 115–11, 2009.

KÜHL, Claus. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: implications for diagnosis and management. *Diabetes*, v. 40, Supplement 2, p. 18-24, 1991.

KÜHLWEIN, Eva; HAUGER, Richard L.; IRWIN, Michael R. Abnormal nocturnal melatonin secretion and disordered sleep in abstinent alcoholics. *Biological psychiatry*, v. 54, n. 12, p. 1437-1443, 2003.

LA VIGNERA, Sandro et al. Diabetes mellitus and sperm parameters. *Journal of andrology*, v. 33, n. 2, p. 145-153, 2012..

LEE, Chang Joo et al. Ovarian expression of melatonin Mel1a receptor mRNA during mouse development. *Molecular Reproduction and Development: Incorporating Gamete Research*, v. 59, n. 2, p. 126-132, 2001.

LEE, K.-M. et al. Melatonin attenuates doxorubicin-induced testicular toxicity in rats. *Andrologia*, v. 44, p. 796-803, 2012.

LEGRO, Richard S. et al. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 90, n. 6, p. 3236-3242, 2005.

LI, Chunjin; ZHOU, Xu. Melatonin and male reproduction. *Clinica Chimica Acta*, v. 446, p. 175-180, 2015.a

LI, Guangwei et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *The Lancet*, v. 371, n. 9626, p. 1783-1789, 2008.b

LINDSTRÖM, Jaana et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *The Lancet*, v. 368, n. 9548, p. 1673-1679, 2006.

LOPES, Gabriela Andrade Piemonte. Efeito do exercício físico (natação) sobre a glicemia e triglicéridos de ratas prenhas diabéticas e repercussão sobre os fetos. 2009.

LUCCHESI, Amanda Natália et al . Diabetes mellitus triggers oxidative stress in the liver of alloxan-treated rats: a mechanism for diabetic chronic liver disease. *Acta Cir. Bras.*, v. 28, n. 7, p. 502-508, 2013 .

MACHADO, Raphaela Corrêa Monteiro et al . The symbolic dimension of prenatal nutrition care in diabetes Mellitus. *Rev. Nutr.*, Campinas , v. 30, n. 6, p. 703-711, Dec. 2017 .

MAGALHÃES, Everson Mateus Almeida et al. ASPECTOS SOCIOECONÔMICOS, DE CONDIÇÕES DE SAÚDE E HÁBITOS DE VIDA DE PESSOAS IDOSAS PORTADORAS DE DIABETES MELLITUS. *Ciência & Desenvolvimento-Revista Eletrônica da FAINOR*, v. 12, n. 1, 2019.

MALLIDIS, Con et al. Spermatogenic and sperm quality differences in an experimental model of metabolic syndrome and hypogonadal hypogonadism. **Reproduction**, p. REP-10-0472, 2011.

MILECH, Adolfo et al. Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes (2015-2016). **São Paulo: AC Farmacêutica**, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Gestação de alto risco: manual técnico. 5. ed. Brasília (DF): **Ministério da Saúde**; 2012. 302 p. (Série A. Normas e manuais técnicos).

MOLENA-FERNANDES, Carlos Alexandre et al. A importância da associa o de dieta e de atividade física na preven o e controle do Diabetes mellitus tipo 2. **Acta Sci. Health Sci**, v. 27, n. 2, p. 195-205, 2005.

MONICZEWSKI, Andrzej et al. Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 1. Chemical aspects and biological sources of oxidative stress in the brain. **Pharmacological Reports**, v. 67, n. 3, p. 560-568, 2015.

MORAN, Lisa J.; STRAUSS, Boyd J.; TEEDE, Helena J. Diabetes risk score in the diagnostic categories of polycystic ovary syndrome. **Fertility and sterility**, v. 95, n. 5, p. 1742-1748, 2011.

MOURA, Escol stica Rejane Ferreira; EVANGELISTA, Danielle Rosa; DE CASTRO DAMASCENO, Ana Kelve. Conhecimento de mulheres com diabetes mellitus sobre cuidados pré-concepcionais e riscos materno-fetais. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 46, n. 1, p. 22-29, 2012.

MOXEY, P. W. et al. Lower extremity amputations—a review of global variability in incidence. **Diabetic Medicine**, v. 28, n. 10, p. 1144-1153, 2011.

MULDER, Hindrik et al. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. **Diabetologia**, v. 52, n. 7, p. 1240-1249, 2009.

MULHOLLAND, James et al. Male diabetes mellitus and assisted reproduction treatment outcome. **Reproductive biomedicine online**, v. 22, n. 2, p. 215-219, 2011.

MURALEEDHARAN, Vakkat et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. **European Journal of Endocrinology**, v. 169, n. 6, p. 725-733, 2013.

NEWTON, Christopher A.; RASKIN, Philip. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. **Archives of internal medicine**, v. 164, n. 17, p. 1925-1931, 2004

OKSANEN, Aulikki. Testicular lesions of streptozotocin diabetic rats. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 6, n. 3, p. 138-144, 1975.

OLIVEIRA, Alane Cabral Menezes de; GRACILIANO, Nayara Gomes. Síndrome hipertensiva da gravidez e diabetes mellitus gestacional em uma maternidade

pública de uma capital do Nordeste brasileiro, 2013: prevalência e fatores associados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 441-451, 2015.

OSTJEN, Cristian Augusto et al. Anti-inflammatory and antioxidant effect of melatonin on recovery from muscular trauma induced in rats. **Experimental and molecular pathology**, v. 106, p. 52-59, 2019.

O'SULLIVAN, John B. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. **Diabetes**, v. 13, p. 278-285, 1964.

OVALLE, Fernando; AZZIZ, Ricardo. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. **Fertility and sterility**, v. 77, n. 6, p. 1095-1105, 2002.

OYINLOYE, Babatunji Emmanuel; ADENOWO, Abiola Fatimah; KAPPO, Abidemi Paul. Reactive oxygen species, apoptosis, antimicrobial peptides and human inflammatory diseases. **Pharmaceuticals**, v. 8, n. 2, p. 151-175, 2015.

PALANI, S. et al. Gestational diabetes-A review. **JGTPS**, v. 5, n. 2, p. 1673-83, 2014.

PANDI-PERUMAL, Seithikurippu R. et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. **Progress in neurobiology**, v. 85, n. 3, p. 335-353, 2008.

PAPATHEODOROU, Konstantinos et al. Complications of diabetes 2017. **Journal of diabetes research**, v. 2018, 2018.

PAZ, G. et al. Improvement in the fertility of streptozotocin-diabetic male rats following treatment with insulin and human chorionic gonadotropin. **Israel journal of medical sciences**, v. 14, n. 10, p. 1073-1078, 1978.

PIVONELLO, Rosario et al. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. **Neuroendocrinology**, v. 92, n. Suppl. 1, p. 77-81, 2010.

REITER, R. J.; TAN, D. X.; KORKMAZ, A.; ROSALES-CORRAL, S. A. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. **Hum. Reprod. Update**, v. 20, n. 2, p. 293-307, 2014.

REITER, Russel J. Antioxidant actions of melatonin. In: **Advances in pharmacology**. Academic Press, 1996. p. 103-117.

REITER, Russel J. et al. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. **ACTA BIOCHIMICA POLONICA-ENGLISH EDITION**, v. 50, n. 4, p. 1129-1146, 2003.

REWERS, Marian; LUDVIGSSON, Johnny. Environmental risk factors for type 1 diabetes. **The Lancet**, v. 387, n. 10035, p. 2340-2348, 2016.

RIAS-ORDONEZ, Juan Sebastián; PEREZ-GUALDRON, Clara Eugenia; SAAVEDRA-ORTEGA, Diego Rene. Diabetes mellitus gestacional: una aproximación a los conceptos actuales sobre estrategias diagnósticas. **Rev.Fac.Med.**, v. 64, n. 4, p. 769-775, 2016.

RIBEIRO, D. L. et al. Prostatic stromal microenvironment and experimental diabetes. **European Journal of Histochemistry**, v. 50, n. 1, p. 51-60, 2009.

ROEP, Bart O.; PEAKMAN, Mark. Antigen targets of type 1 diabetes autoimmunity. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 2, n. 4, p. a007781, 2012.

ROESSNER, Claudia et al. Sperm apoptosis signalling in diabetic men. **Reproductive biomedicine online**, v. 25, n. 3, p. 292-299, 2012.

RÖNNBERG, LARS et al. Circadian and seasonal variation in human preovulatory follicular fluid melatonin concentration. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 71, n. 2, p. 493-496, 1990.

RUSSELL, Lonnie D.; DE FRANÇA, Luiz Renato. Building a testis. **Tissue and Cell**, v. 27, n. 2, p. 129-147, 1995.

RYDÉN, Lars et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **European heart journal**, v. 28, n. 1, p. 88-136, 2007.

SÁNCHEZ, Mirna G. Echavarría et al. Seminal quality and hormones in patients with diabetes mellitus type 2. **Ginecologia y obstetricia de Mexico**, v. 75, n. 05, p. 241-246, 2007.

SARABIA, L.; MAURER, I.; BUSTOS-OBREGON, E. Melatonin prevents damage elicited by the organophosphorous pesticide diazinon on the mouse testis. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 72, n. 3, p. 938-942, 2009.

SAXENA, Abha; VIKRAM, Naval Kishore. Role of selected Indian plants in management of type 2 diabetes: a review. **The Journal of Alternative & Complementary Medicine**, v. 10, n. 2, p. 369-378, 2004.

SCARANO, W. R. et al. Sexual behaviour, sperm quantity and quality after short-term streptozotocin-induced hyperglycaemia in rats. **International journal of andrology**, v. 29, n. 4, p. 482-488, 2006.

SERHAN, Charles N.; WARD, Peter A.; GILROY, Derek W. (Ed.). **Fundamentals of inflammation**. Cambridge University Press, 2010.

SILVA, Davi Bessa et al. ASPECTOS CLÍNICOS DA DIABETES: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. **Mostra Científica em Biomedicina**, v. 4, n. 1, 2019.

SILVA, M. H. M.; PACHECO, M. R.; GIRARDI, A. M.; BARALDI-ARTONI, S. M.; SANTOS, E.; Barreiro, F. R. Avaliação morfológica dos hepatócitos de ratos diabéticos tratados com neem (*Azadirachta indica* a. Juss) e estreptozotocina 6 ch. **Acta. Vet. Bras**, v. 5, n. 3, p. 270-277, 2011.

SILVA, Maria Elizabeth Rossi da; MORY, Denise; DAVINI, Elaine. Marcadores genéticos e auto-ímmunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 2008.

SILVA, Matheus Henrique Magalhães et al. Avaliação Morfométrica dos Hepatócitos de Ratos Diabéticos tratados com NEEM (*Azadirachta indica* A. JUSS) e Estreptozotocina 6 CH. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 5, n. 3, p. 270-277, 2011.

SILVA, Regina do Carmo; PARDINI, Dolores P.; KATER, Claudio Elias. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 2006.

SILVA, Renata Souza. **Efeitos do estrato de *Allium cepa* L.(cebola) e Smetilcisteína na morfologia testicular de ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina**. 2019. Dissertação de Mestrado. Brasil.

SILVA, Sandra Araújo da; ALVES, Sergio Henrique de Souza. Conhecimento do diabetes tipo 2 e relação com o comportamento de adesão ao tratamento. **Estudos Interdisciplinares em Psicologia**, v. 9, n. 2, p. 39-57, 2018.

SOARES, Jose M. et al. Functional melatonin receptors in rat ovaries at various stages of the estrous cycle. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 306, n. 2, p. 694-702, 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018). 2017.

SOUZA, Camila Furtado de et al. Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia. São Paulo. Vol. 56, n. 5 (2012), p. 275-284**, 2012.

TAMURA, Hiroshi et al. Melatonin and female reproduction. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 40, n. 1, p. 1-11, 2014.

TAMURA, Hiroshi et al. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. **Fertility and sterility**, v. 92, n. 1, p. 328-343, 2009.

TAMURA, Hiroshi et al. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. **Journal of pineal research**, v. 44, n. 3, p. 280-287, 2008.

TAMURA, Hiroshi, et al. "Melatonin and female reproduction. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 40, n. 1, p. 1-11, 2014.

TANIYAMA, Yoshihiro; GRIENDLING, Kathy K. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. **Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1075-1081, 2003.

TASDEMIR, S. et al. Effects of pinealectomy and exogenous melatonin on the brains, testes, duodena and stomachs of rats. **Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci**, v. 16, n. 7, p. 860-6, 2012.

TENORIO, Fernanda das Chagas Angelo Mendes et al. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 61, n. 3, p. 269-274, 2015.

THOMPSON, Loren P.; AL-HASAN, Yazan. Impact of oxidative stress in fetal programming. **Journal of pregnancy**, v. 2012, 2012.

TUROK, David K.; RATCLIFFE, Stephen D.; BAXLEY, ELIZABETH G. Management of gestational diabetes mellitus. **American Family Physician**, v. 68, n. 9, p. 1767-1772, 2003.

WATERS, Kevin M. et al. Consistent association of type 2 diabetes risk variants found in Europeans in diverse racial and ethnic groups. **PLoS genetics**, v. 6, n. 8, p. e1001078, 2010.

WEST, Anders S. et al. The Effects of Naturalistic Light on Diurnal Plasma Melatonin and Serum Cortisol Levels in Stroke Patients during Admission for Rehabilitation: A Randomized Controlled Trial. **International journal of medical sciences**, v. 16, n. 1, p. 125, 2019.

WILMER, William A. et al. Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: long-term follow-up of patients in the Captopril Study. **American journal of kidney diseases**, v. 34, n. 2, p. 308-314, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Global report on diabetes. Isbn. 2016; 978: 88.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus. **Technical Report Series**, p. 646, 1980.

WU, Fan et al. Oxidative stress: placenta function and dysfunction. **American journal of reproductive immunology**, v. 76, n. 4, p. 258-271, 2016.

YADAV, Umesh; RAMANA, Kota V. Regulation of NF-B-induced inflammatory signaling by lipid peroxidation-derived aldehydes. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2013, 2013.

YANG, Hui et al. Oxidative stress and diabetes mellitus. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 49, n. 11, p. 1773-1782, 2011.

YANG, Yang et al. A review of melatonin as a suitable antioxidant against myocardial ischemia–reperfusion injury and clinical heart diseases. **Journal of pineal research**, v. 57, n. 4, p. 357-366, 2014.

YAU, Joanne WY et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. **Diabetes care**, v. 35, n. 3, p. 556-564, 2012..

YILDIRIMTURK, Senem et al . The effects of supplemental melatonin administration on the healing of bone defects in streptozotocin-induced diabetic rats. **J. Appl. Oral Sci.**, v. 24, n. 3, p. 239-249, 2016 .

YOU, Wen-Peng; HENNEBERG, Maciej. Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 4, n. 1, p. e000161, 2016.

ZHANG, Hong-Mei; ZHANG, Yiqiang. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions. **Journal of pineal research**, v. 57, n. 2, p. 131-146, 2014.

ZHENG, Yan; LEY, Sylvia H.; HU, Frank B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 2, p. 88, 2018.

ZUGAIB M. Diabetes mellitus. Obstetrícia. Barueri: **Manole**; 2012. p. 892-905.