

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

HERBERT DARLYSON ARAÚJO DE AMORIM  
ICARO EMANUEL S. DE SOUZA PINTO  
LUIZ HENRIQUE DA SILVA

**A UTILIZAÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO NO  
TRATAMENTO DA *DIABETES MELITO***

RECIFE/2021

HERBERT DARLYSON ARAÚJO DE AMORIM  
ICARO EMANUEL S. DE SOUZA PINTO  
LUIZ HENRIQUE DA SILVA

**A UTILIZAÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO NO  
TRATAMENTO DA *DIABETES MELITO*: UMA  
REVISÃO DE LITERATURA**

Artigo apresentado ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA,  
como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina.

Professor Orientador: Dr. Andriu dos Santos Catena.

RECIFE/2021

A524u

Amorim, Herbert Darlyson Araújo de

A utilização de células-tronco no tratamento da diabetes melito: uma revisão de literatura./ Herbert Darlyson Araújo de Amorim; Ícaro Emanuel S. de Souza; Luiz Henrique da Silva. - Recife: O Autor, 2021.

29 p.

Orientadora: Dr. Andriu dos Santos Catena

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2021.

1.Diabetes Melito. 2. Células-Tronco Embrionárias. 3.Células-Tronco Pluripotentes Induzidas. 4. Células-Tronco Mesenquimais. 5. Células-Tronco. 6. Tratamento. I. Centro Universitário Brasileiro. - UNIBRA. II. Título.

CDU: 616-071

## **AGRADECIMENTOS**

GOSTARÍAMOS DE AGRADECER PRIMEIRAMENTE A DEUS, POR TER PERMITIDO QUE TIVÉSSEMOS SAÚDE E DETERMINAÇÃO PARA NÃO DESANIMAR DURANTE A REALIZAÇÃO DESTE TRABALHO, AGRADEMOS TAMBÉM AO NOSSO ORIENTADOR ANDRIU CATENA, POR TODOS OS CONSELHOS, PELA AJUDA E PELA PACIÊNCIA COM A QUAL GUIO O NOSSO TRABALHO PARA O MELHOR CAMINHO, AO NOSSOS FAMILIARES E AMIGOS POR TODO O APOIO E PELA A AJUDA, QUE MUITO CONTRIBUI PARA A CRIAÇÃO DESTE TRABALHO, A UNIBRA QUE FOI ESSENCIAL EM NOSSO PROCESSO DE FORMAÇÃO PROFISSIONAL, E POR TUDO O QUE APRENDEMOS AO LONGO DOS ANOS NO CURSO DE BIOMEDICINA.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>05</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>07</b>
2.1 Objetivo geral.....	07
2.2 Objetivos específicos.....	09
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>11</b>
3.1 Definição da DM.....	12
3.2 Classificação da DM.....	14
3.3 Fatores de risco e patogenia associada.....	15
3.4 Diferenciação das células-tronco.....	15
3.2 Aplicação das células-tronco na DM.....	15
<b>4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....</b>	<b>15</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>24</b>
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>24</b>

# A UTILIZAÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO NO TRATAMENTO DA *DIABETES MELITO*: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Herbert Darlyson A. de Amorim  
Ícaro Emanuel S. de Souza Pinto  
Luís Henrique da Silva  
Andriu dos Santos Catena

## RESUMO

Diabetes Melito (DM) é uma doença que se caracteriza pela elevação da glicose no sangue. Ela ocorre devido a defeitos na secreção ou na ação da insulina, que é produzida no pâncreas, pelas células beta. A função principal da insulina é promover a entrada de glicose para as células do organismo fazendo com que ela possa ser aproveitada para vários processos celulares. A falta da insulina ou um defeito na sua ação resulta, portanto, em acúmulo de glicose no sangue, o que chamamos de hiperglicemia. Novas estratégias estão sendo desenvolvidas para gerar células produtoras de insulina derivadas de células-tronco, que podem reverter a crescente incidência de diabetes em todo o mundo. Revisamos estudos de terapias baseadas em células-tronco para regeneração de células beta pancreáticas. A diferenciação em células produtoras de insulina pode ser alcançada usando várias fontes de células-tronco: células-tronco embrionárias, células-tronco pluripotentes induzidas e vários tipos de células-tronco adultas, também as células-tronco pancreáticas, hepáticas e mesenquimais. Porém, a terapia de substituição de células para a DM ainda está em fase inicial de pesquisa, por esse motivo ainda há preocupações éticas e de segurança relacionadas a esse tratamento, que estão sendo quebradas ao longo do tempo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Diabetes melito; Células-tronco embrionárias; Células-tronco pluripotentes induzidas; Células-tronco mesenquimais; Células-tronco; Tratamento.

## 1 INTRODUÇÃO

O termo DM é utilizado para definir distúrbios heterogêneos metabólicos, que tem como principal consequência a hiperglicemia crônica. O fator motivador se dá por uma deficiência na produção de insulina ou na ação desse hormônio (PETERSMANN *et al.*, 2019).

Essa doença pode ser classificada em três diferentes tipos, a DM do tipo 1 (DMT1), DM do tipo 2 (DMT2) e também a DM gestacional (DMG) (KHAN *et al.*, 2019).

A DM trata-se de uma doença que contribui para o fardo global da saúde, é uma doença progressiva que afeta milhões de pessoas. Existem vários medicamentos e opções de tratamento para melhorar a qualidade de vida das pessoas com DM este distúrbio é a sétima causa de morte nos Estados Unidos e foi previsto pela Federação Internacional de Diabetes que o quantitativo de pessoas com diabetes no mundo todo terá um aumento em 50%, que corresponde a 366 milhões de 2011 até 2030. Essa prevalência crescente decorre de forma presumida, do envelhecimento da população e também de uma maior sobrevivência de pessoas com DM2 (LI *et al.*, 2018).

Na América Latina a epidemia da diabetes possui taxas alarmantes, O Brasil é o quarto país no mundo que possui mais pessoas com a doença, com quase 12 milhões de pessoas diagnosticadas e com uma prevalência que varia de 6,3% a 13,5% dependendo da região e dos critérios de diagnóstico utilizados, faz-se necessário com urgência avanços no tratamento e na prevenção da doença, devido à grande carga econômica e as suas complicações no Brasil (COUTINHO e SILVA JÚNIOR, 2015).

A DM é um dos distúrbios metabólicos mais prevalentes e ocorre quando há perda ou comprometimento das células beta do pâncreas que são responsáveis pela secreção de insulina. As células-tronco são sugeridas como um novo método de tratamento, pois podem substituir a função das células beta pancreáticas que foram destruídas no diabetes (MEMON e ABDELALIM, 2020).

As células-tronco são células do corpo humano que ainda não foram diferenciadas ou especializadas, elas têm a capacidade de se diferenciar em qualquer tecido do organismo e também podem se autorrenovar. Possuem várias etapas de diferenciação que estão presentes nos embriões e em células já adultas (ZAKRZEWSKI *et al.*, 2019).

Alguns recentes avanços na diferenciação das células-tronco humanas com relação às células das ilhotas do pâncreas agora sugerem alternativas mais claras e concretas em relação aos tratamentos mais convencionais, como o transplante de ilhotas pancreáticas, por exemplo. Um progresso notório foi realizado na última década em relação à geração de células beta funcionais com base em células-tronco humanas (SNEDDON *et al.*, 2018).

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é identificar os mecanismos terapêuticos das células-tronco frente às diferentes classificações da DM, permitindo compreender o uso dessas células como um método inovador, mais eficaz e definitivo no tratamento da doença.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Entender os mecanismos terapêuticos das células-tronco frente às diferentes classificações da diabetes melito.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Elucidar e entender as diferentes classificações da diabetes melito;
- Abordar os principais fatores de risco que estão relacionados com a diabetes melito;
- Comparar a eficácia de diferentes linhagens de células-tronco no tratamento da diabetes melito;

## 3 REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 Definição da DM

A DM é um grupo de doenças que estão associadas a diferentes distúrbios no metabolismo, sua característica básica é a hiperglicemia crônica, decorrente de uma falha na ação da insulina. Sua patogênese está associada a fatores ambientais e também genéticos, a DM está correlacionada a uma série abrangente de apresentações clínicas que varia desde assintomático até cetoacidose ou coma, que depende do grau do distúrbio metabólico (SEINO *et al.*, 2018).

A DM foi a primeira doença não transmissível reconhecida pelas Nações Unidas como um problema a nível mundial no século 21. As duas formas mais comuns da doença são a DMT1 e a DMT2, a DM é dividida em diversos fatores que se baseiam na patogênese da doença, alguns relatórios científicos sugerem que a DMT1 causa resistência à insulina, o que é considerado uma característica distintiva do DMT2 (WOLOSOWICZ *et al.*, 2020).



Segundo a Associação Americana de Diabetes (2013) há vários processos envolvidos no desenvolvimento da patologia, que podem variar desde a destruição autoimune das células beta pancreáticas, que tem como consequência a deficiência a insulina, e anormalidades que irão resultar na resistência à ação da insulina.

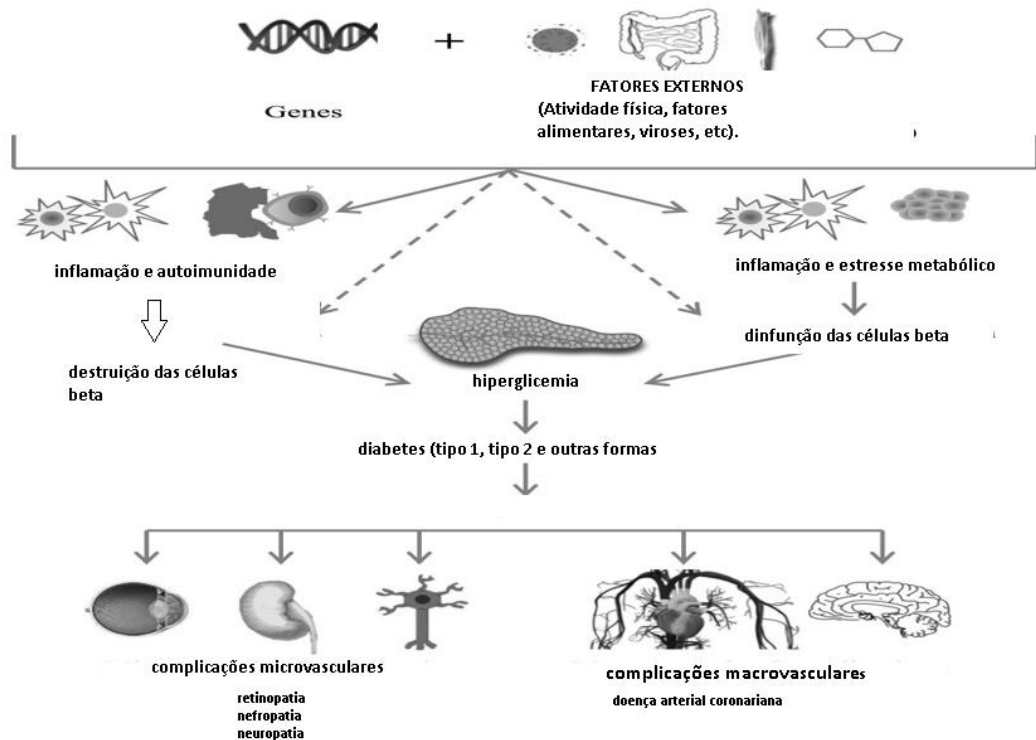
As células beta que compõem a ilhota de Langherans junto com as células alfa que produzem e secretam o glucagon e as células delta que produzem a somatostatina. Essas ilhotas que compõem o compartimento interno do pâncreas, por meio das células pertencentes as ilhotas vão produzir e secretar hormônios na corrente sanguínea. A formação das células beta é mediada por diversos fatores de transcrição no período de desenvolvimento embrionário, sendo o *homeobox* (Pdx1) pancreático o primeiro fator de grande importância, uma vez que, camundongos que apresentaram deficiência no Pdx1 não desenvolveram um pâncreas e um paciente humano que apresentou deficiência no Pdx1 não teve o desenvolvimento do órgão

. Através de estudos adicionais foi constatado que Pdx1 é fundamental na manutenção e diferenciação das células beta em roedores e também em humanos. Durante o desenvolvimento do pâncreas, Pdx1 é expresso em células precursoras pancreáticas e tem sua expressão apenas em células beta maduras (DONG; WU, 2018).

A insulina é um hormônio anabólico essencial, sua produção, distribuição e ação são regulados em diferentes órgãos, a insulina é produzida através das células beta do pâncreas, até que sejam eliminadas parcialmente pelos hepatócitos do fígado, seguidos pela sua entrega e ação no endotélio vascular e suas funções a nível cerebral, fibras musculares e adipócitos, terminando com a sua degradação no rim (TOKARZ *et al.*, 2018).

Vários fatores genéticos e ambientais resultam na disfunção e perda progressiva de células beta pancreáticas (Figura 1), que irão se manifestar clinicamente como hiperglicemia. Uma vez que ocorre a hiperglicemia, as pessoas com todas as formas de DM correm o risco de desenvolver complicações. Atualmente o desafio é identificar as diversas formas de disfunção ou morte das células beta e identificar as melhores opções de tratamento para cada uma delas (SKYLER *et al.*, 2017).

**Figura 1 - Fisiopatologia da Diabetes**



Adaptado de (SYLER *et al.*, 2017)

### 3.2 Classificação da DM

A DM é um distúrbio metabólico caracterizado pela hiperglicemia, quando não é devidamente controlado pode levar a diversas complicações como insuficiência renal, cegueira e doença cardiovascular (KLEINBERGER; POLLIN, 2015). A DMT1 é uma doença que possui uma crescente prevalência, quando há a presença de 2 ou mais anticorpos típicos da doença o diagnóstico é estabelecido. A sua patogênese é de natureza multifatorial, apresentando uma predisposição genética, onde na aparição de um fator ambiental vai desencadear uma agressão contra os antígenos pancreáticos (NEVES *et al.*, 2017).

Segundo a Federação Internacional de Diabetes, entre todas as pessoas que possuem a doença, apenas 15% têm DMT1, contudo é comumente mais encontrada em crianças, embora a DMT2 predomine entre os achados da doença em geral. A

incidência do DMT1 tem aumentado em todo mundo e a estimativa é que quase 90 mil crianças sejam diagnosticadas a cada ano (KATSAROU *et al.*, 2017).

A DMT1 tem início quando há uma reação autoimune que leva a destruição das células beta do pâncreas através das células T, essa doença tem como características muito comuns a presença de autoanticorpos para antígeno das células beta do pâncreas as ilhotas do pâncreas apresentam autoimunidade meses ou décadas antes da doença se manifestar com um nível de peptídeo C elevado e também com hiperglicemia permanente, devido a perda de mais de 70% da massa de células beta.

Pacientes que possuem a DMT1 tiveram um aumento na sobrevivência a longo prazo devido a reposição de insulina ao longo da vida, diversos avanços foram realizados ao longo dos anos em busca de melhorias na qualidade de vida das pessoas que possuem a doença, como medicamentos de insulina humana de ação curta e média, monocomponentes geneticamente modificados, análogos de insulina humana de ação, seringas de insulina, canetas e bombas para a infusão contínua de insulina, porém, problemas na normalização do metabolismo de carboidratos por um período contínuo tornou-se um grande empecilho, uma vez que a normalização dos níveis metabólicos é de grande importância na prevenção de complicações microvasculares e macrovasculares da doença, complicações essas que são conhecidas por causar um aumento na taxa de mortalidade da DM (TUGANBEKOVA *et al.*, 2015)

A DMT2 caracteriza-se pela resistência à insulina, por isso não há efetiva ação hipoglicêmica da insulina. Haverá uma diminuição da captação de glicose pelas células, que resultará em um problema na homeostase da glicose colaborando para o aumento da glicose hepática que também vai cooperar com os altos níveis de insulina no sangue (SOLIS-HERRERA *et al.*, 2018)

A DMT2 é atribuída a uma falha progressiva das células beta que vai seguir de um agravamento da resistência à insulina, que é um fenômeno no qual as células não podem responder adequadamente aos níveis normais de insulina no corpo assim não conseguindo manter o equilíbrio celular adequado, isso ocorre principalmente nos músculos, fígado e tecido adiposo (CERSOSIMO *et al.*, 2018)

De acordo com a LANCET (2017) cerca de 415 milhões de pessoas encontram-se com DM no mundo, e mais de 90% se encontram com DMT2, com isso colocam uma grande carga no sistema de saúde, pois possui uma grande prevalência e uma

alta morbimortalidade, mesmo com todo o conhecimento já adquirido sobre a doença os casos continuam aumentando em todo o globo.

Já a DMG vai acarretar em uma complicação grave na gravidez, cujas mulheres acometidas irão desenvolver uma hiperglicemia crônica durante a gestação caracterizada pela intolerância à glicose provocada por uma disfunção das células beta pancreáticas. Essa alteração é descoberta durante a gravidez e acomete mulheres que antes da gestação não haviam sido diagnosticadas como portadoras da DM na maioria das mulheres que desenvolvem DMG, a doença começa no terceiro mês da gravidez (PLOWS *et al.*, 2018).

Existem diversas formas de se fazer o diagnóstico da DMG no mundo, sendo o mais utilizado o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), o diagnóstico pode ser feito na 24<sup>o</sup> para 28<sup>o</sup> semana de gestação, o teste é realizado com a coleta do sangue da gestante, onde deverá estar em jejum de 8 horas, se o exame for maior ou igual a 92 mg/dl será positivo para DMG, depois é ofertado uma solução com 75g de glicose para a gestante ingerir, logo após 1 hora é feita outra coleta para se fazer o exame novamente caso o resultado seja igual ou superior a 180mg/dl será positivo para DMG, quando der 2 horas o mesmo procedimento é realizado novamente caso a glicose esteja igual ou superior a 153 mg/dl seria diagnosticado como positivo (SILVA, KATHYELLE *et al.*, 2020).

Após seis semanas do término da gestação, deve ser feito um teste de tolerância à glicose oral para que a mulher possa ser classificada como portadora de diabetes, tolerância normal à glicose, tolerância diminuída à glicose ou redução da glicose no sangue em jejum. O DMG complica cerca de 16,5% das gestações no mundo (PLOWS *et al.*, 2018).

Dois fatores principais complicam a DMG: o aumento de casos da DM2 juntamente com a obesidade, sendo essa uma grande tendência em países de renda baixa e média. Deve-se dar uma maior atenção para a gestante pois isso pode ser prejudicial para ela e perigoso para o feto. Ao diagnosticar uma hiperglicemia na gestante ela deve ser acompanhada e monitorada para que não haja complicações como o parto prematuro ou a perda do feto (JAWAD; EJAZ, 2016).

### 3.3 Fatores de risco e patogenia associada

A DM sem o tratamento adequado pode causar diversas complicações, essas complicações podem ser agudas ou crônicas, sendo as agudas hiperglicemias, cetoacidose diabética ou coma hiperosmolar não cetótico, já suas complicações em longo prazo incluem doença cardiovascular, nefropatia diabética e retinopatia diabética (CHEN *et al.*, 2020).

Os riscos da DM estão associados a fatores genéticos e ambientais, afetando uma grande parte da população mundial. Estudos apontam algumas causas como estilo de vida e fatores dietéticos, tem relação com a DMT2 como carne processada e sucos adoçados com açúcar, a falta de exercícios físicos e o tabagismo também estão envolvidos (BELLOU V. *et al.*, 2018).

Através de estudos epidemiológicos constatou-se que a obesidade é o mais importante dos fatores contribuintes para a DMT2, uma vez que pode influenciar na progressão da doença e no desenvolvimento de resistência à insulina. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, 90% dos pacientes que possuem DMT2, têm o excesso de peso corporal como principal fator relacionado (WU *et al.*, 2014).

Em pessoas que possuem o DMT2 a doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade. A hipertensão está presente em grande parte das pessoas que possuem DMT2, o impacto da hipertensão é consideravelmente menor na população geral do que em pessoas com diabetes. Uma das condições do dano vascular hipertensivo é o aumento na rigidez nas grandes artérias elásticas, que contribui para a patogênese da aterosclerose, foi relatado em pacientes que possuem DMT2 e hipertensão associados, uma rigidez arterial ainda maior (DAVID STRAIN e PALDÁNIUS, 2018).

O estilo de vida também é de grande importância no desenvolvimento da patologia, embora tenha a obesidade como o fator de risco mais impactante por ser também uma condição facilmente herdada, deve-se ter cuidado com outras práticas ruins como o sedentarismo, tabagismo e consumo de álcool que são extremamente relevantes no desenvolvimento da DMT2 (WU *et al.*, 2014).

A nefropatia diabética é caracterizada clinicamente pelo desenvolvimento de proteinúria com decaimento posterior na taxa de filtração glomerular, que muitas vezes progride por mais de 10 a 20 anos, caso não haja tratamento a uremia resultante é fatal. Vale salientar também, que a doença renal é um importante fator de risco para complicações macrovasculares (FORBES; COOPER, 2013).

A retinopatia diabética é a principal causa de cegueira em adultos de 20 a 74 anos, ela é caracterizada pelo aparecimento de lesões na retina. Em casos mais graves pode haver distorção associada da arquitetura da retina e também sangramento, a retinopatia diabética é desenvolvida ao longo de muitos anos e quase todos os pacientes com diabetes tipo 1 e a maioria com o tipo 2 apresentam algumas lesões na retina após 20 anos de doença (FORBES; COOPER, 2013).

Alguns estudos relatam que a depressão está associada com o aumento de até 60% no risco de desenvolver diabetes e outros sugerem que, graves sintomas de depressão, estão relacionados a uma futura incidência de diabetes sendo Uma possibilidade é que diabetes e depressão tenham fatores etiológicos comuns, como falta de atividade física ou inflamação, que podem não ser completamente eliminados por meio de ajustes estatísticos. Alternativamente, o diabetes pré-clínico pode aumentar a chance de indivíduos relatarem depressão (HACKETT; STEPTOE, 2016).

### 3.4 Diferenciação das células-tronco

As células-tronco podem ser classificadas, de acordo com a sua origem ou da sua capacidade de se diferenciar, em não-embrionárias e embrionárias e totipotentes, pluripotentes e multipotentes, respectivamente. As células-tronco totipotentes (CTT) se originam da divisão celular do óvulo fertilizado e podem se formar em qualquer tipo de célula ou de tecido que compõe o embrião e que o mantém durante seu desenvolvimento uterino.

A divisão das CTT resulta na formação das células-tronco pluripotentes (CTP), que são limitadas na sua diferenciação quando comparadas às suas antecessoras. À medida que as CTP se especializam, passam a constituir tecidos específicos e seu potencial começa a ser mais restrito (CRUZ *et al.*, 2016).

As CTT têm a capacidade de se diferenciarem em qualquer célula do organismo. Devido a sua característica de maior potencial de diferenciação, ela forma tanto o embrião, quanto as células extra embrionárias. O zigoto, que é um exemplo de célula totipotente, é formado após a fertilização do óvulo com o espermatozoide (ZAKRZEWSKI *et al.*, 2019).

As células-tronco hematopoiéticas (CTH) são células com capacidade de se auto renovar e se diferenciar em células especializadas do tecido sanguíneo. Ainda há muita dificuldade de encontrar doadores compatíveis de medula óssea, isso tem

estimulado a busca por alternativas de CTH, o sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP) e o sangue periférico. Por motivo do baixo volume coletado e do maior tempo para regenerar o tecido hematopoiético, as CTH de SCUP vêm em alta concentração sanguínea, sua utilização apresenta menor risco de causar doença enxerto versus hospedeiro e possuem maior facilidade de obtenção do que as CTH provenientes de medula óssea (CRUZ *et al.*, 2016).

Alguns estudos têm revelado a possibilidade de existirem dois tipos de CTH: células-tronco hematopoiéticas de longo prazo (CTH-LP) e células-tronco hematopoiéticas de curto prazo (CTH-CP). As CTH-LP proliferam-se ao longo da vida do organismo, podendo se auto renovar a longo prazo e regenerar todos os tipos de células do sangue. As CTH-LP diferenciam-se das CTH-CP, cuja capacidade de se autorrenovar é limitada, tendo uma meia-vida de poucos meses.

As CTH-CP, por sua vez, geram os progenitores multipotentes, que dão origem aos progenitores comuns das linhagens mieloide e linfoide. As células da linhagem mieloide são eritrócitos, plaquetas, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, e as da linhagem linfoide são os linfócitos B e T e células NK. As células dendríticas podem ser tanto da linhagem mieloide como da linfoide (COSTA, 2016).

As células-tronco mesenquimais (CTM) também têm grande potencial para a medicina regenerativa devido à sua capacidade de auto renovação e diferenciação em células específicas do tecido, como osteoblastos, condrócitos e adipócitos. As CTM orquestram o desenvolvimento, manutenção e reparação de tecidos, e são úteis para terapias regenerativas musculoesqueléticas para tratar doenças ortopédicas e outras condições clínicas relacionadas à idade. É importante ressaltar que as CTM produzem fatores que desempenham papéis críticos na reparação de tecidos que suportam tanto o enxerto quanto às funções tróficas (SAMSONRAJ *et al.*, 2017).

### 3.5 Aplicação das células-tronco na DM

O tratamento através das células tronco tornou-se um tópico muito promissor nos últimos anos e grandes expectativas foram geradas com o desenvolvimento de novas metodologias nesses tratamentos. Além de demonstrarem um grande potencial na medicina regenerativa, as células-tronco podem revelar alguns complexos eventos que acontecem durante o desenvolvimento humano (ZAKRZEWSKI *et al.*, 2019).

Recentemente foram realizados alguns avanços na diferenciação de células-tronco humanas em células de ilhotas do pâncreas. Rápidos avanços tecnológicos em dispositivos, modulação imunológica e geração de células funcionais das ilhotas pancreáticas provenientes de células-tronco humanas, podem proporcionar novas possibilidades no tratamento de pacientes que possuem diabetes (SNEDDON *et al.*, 2018).

A regeneração de células beta do pâncreas é uma estratégia interessante no tratamento da diabetes. Embora o transplante das ilhotas pancreáticas tenha se mostrado uma opção positiva na reposição funcional das ilhotas danificadas, para que se obtenha um controle metabólico sustentável, é necessário que sejam transplantados 2 milhões de células beta por kg de peso corporal, o que se torna um empecilho no método, devido a pouca disponibilidade de ilhotas saudáveis. As células-tronco se tornaram um potencial tratamento, uma vez que podem potencialmente fornecer de 100 a 200 milhões de células beta por aplicação (ALEXANDRA SOLIS *et al.*, 2019).

A ineficiência na funcionalidade da insulina é a razão pela qual a DM se desenvolve e é através da recuperação dessa funcionalidade que se busca o desenvolvimento de uma cura para a doença. Tanto a perda de função que leva o paciente a desenvolver a DMT2, através da insuficiência de insulina, quanto a reação auto imune das células beta secretoras de insulina que causam a DMT1, podem ser solucionados através da medicina regenerativa. Através da diferenciação de células-tronco pluripotentes, pode-se obter as células beta produtoras de insulina.

A autoimunidade causada pela DMT1 pode ser curada com a terapia baseada em células-tronco, também pode manter a função das células beta de pacientes que tinham pouca funcionalidade, porém, não foi possível em pacientes em que as células não tinham função alguma. A medicina regenerativa está sendo estudada em todo o mundo e vem apresentando resultados positivos ao longo dos anos, principalmente, em doenças que eram consideradas intratáveis (SUMI, 2020).

#### **4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO**



Este estudo descritivo consiste em uma revisão da literatura do tipo narrativa. Foram utilizados os descritores células-tronco, *diabetes melito* e tratamento para pesquisa de artigos científicos publicados em periódicos de língua portuguesa e inglesa, no período de 2012 a 2021, nas bases de dados do Scielo e Pubmed. As palavras chaves utilizadas foram *stem cells*, *regenerative medicine*, *beta cells*, *insulin* e *pancreatic islets*.

Os artigos incluídos, são artigos que abordaram as células tronco como uma opção terapêutica para o tratamento da diabetes e que foram publicados em um período a 10 anos, os excluídos foram artigos que possuem mais de 10 anos de publicação em relação ao período atual.

Foram identificados 1472 artigos por meio da pesquisa bibliográfica em bases de dados, 558 artigos foram selecionados por meio de leitura de título e resumo, 197 artigos foram selecionados por para que sejam avaliados nos critérios de inclusão e 52 artigos foram incluídos na presente revisão.

## **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Em decorrência de fatores como a baixa qualidade de vida, complicações e aumento na mortalidade da diabetes, faz-se necessário o desenvolvimento de novos métodos de tratamento que ajudem não só no controle da doença, mas principalmente na sua cura em definitivo. Diversas linhagens de células-tronco têm sido estudadas no que se refere ao seu potencial terapêutico. O cordão umbilical se mostrou uma opção única como fonte de células-tronco embrionárias que por sua vez podem proporcionar vantagens em relação a outras linhagens. Uma vantagem é que as células-tronco derivadas do cordão umbilical podem ser obtidas de forma não invasiva.

Embora o transplante de células-tronco seja o comumente mais citado, o sangue do cordão umbilical foi citado em um recente tratamento da DM conhecido como terapia "*Stem Cell Educator*", de forma resumida são isoladas células mononucleares do sangue total do paciente, que posteriormente são cultivadas com as células-tronco provenientes do sangue do cordão umbilical e em seguida serão novamente repostas na circulação sanguínea, atualmente esse método está em fase de ensaios clínicos com a finalidade de avaliar sua segurança e eficácia para melhorar a resistência à insulina e tratar a DM (KASSEM; KAMAL, 2020).

Foi relatado que as CTM oriundas da medula óssea, possuem o potencial de se diferenciarem em tecidos ectodérmicos, mesodérmicos e endodérmicos incluindo neurônios, ossos, músculos e outros tipos de tecidos, foi revelado que essas células também podem se diferenciar em células produtoras de insulina. Alguns estudos não tiveram a comprovação de que as células da medula óssea se diferenciam em produtoras de insulina em camundongos receptores, já outros estudos mostram que camundongos que eram tratados com estreptozotocina e receberam as CTM da medula óssea tanto de humanos quanto de camundongos tiveram melhoria em sua hiperglicemia e tiveram indução da regeneração de suas ilhotas pancreáticas endógenas (HASHEMIAN *et al.*, 2015).

Estudos experimentais mostram que as CTM podem ser utilizadas para aliviar a nefropatia diabética, todavia não foram totalmente esclarecidos os mecanismos da patologia. Contudo os mecanismos moleculares para a terapia baseada em CTM na complicação ainda estão sendo observados., uma vez que as CTM são células multipotentes com a capacidade ectópica de *homing*, além de poderem se diferenciar em vários tipos de células de acordo com estímulos específicos, incluindo células endoteliais glomerulares e devido as suas capacidades plásticas as aplicações regenerativas das CTM foram indicadas inicialmente (WU *et al.*, 2021).

As CTM podem ser reprogramadas em células pluripotentes. Esta técnica é uma fonte excelente e facilmente disponível de células-tronco autólogas que podem superar o problema de rejeição de células e tecidos. A medula óssea e o tecido adiposo são outra fonte de CTM, mas sua desvantagem é que eles requerem instrumentos invasivos para coletar o tecido.

Um método emergente de reciclagem de CTM de forma não invasiva, inclui a placenta e o cordão umbilical. Além disso, presume-se que as células desses novos tecidos têm maior capacidade de proliferação e diferenciação, bem como uma alta capacidade de expressar fatores parácrinos quando comparadas com outras fontes de tecido. Nos Estados Unidos, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças têm 4 milhões de recém-nascidos e 2,5 milhões de mortes a cada ano, resultando em um excesso de CTM disponíveis nos tecidos perinatais.

As CTM são células multipotentes que se autorrenovam e têm capacidade de secretar vários fatores biológicos que podem restaurar e reparar tecidos danificados. Estudos pré-clínicos e clínicos apontam evidências que comprovam que a terapia utilizando as CTM são normalmente utilizadas em ensaios clínicos pelos seus efeitos

regenerativos sendo de fácil isolamento e de baixa imunogenicidade. Pesquisadores desenvolveram CTM secretoras de insulina combinado com CTH entregando a pacientes com DM1, o transplante é feito pela via intrapancreática obtendo uma melhora no período de 15-24 meses tendo um aumento da glicose pós prandial (MOREIRA *et al.*, 2017).

Um novo método envolvendo as CTM e as suas propriedades imunomoduladoras e multipotentes únicas inspirou tratamentos para a DM, principalmente na reversão das condições que causam a doença. Injeções de insulina ou adesivos que podem fornecer a insulina em horário programado são terapias comuns no tratamento da DM1, porém, esses métodos não tratam da condição hiperglicêmica, que acarretará em doenças associadas a DM. O tratamento através do transplante não se apresenta de maneira tão viável devido a quantidade mínima de doadores de tecido pancreático e rejeição imunológica.

Embora as CTM apresentem um grande potencial de diferenciação, estas células também apresentam propriedades imunomoduladoras e imunossupressoras. Agradáveis resultados foram obtidos e confirmados onde as CTM liberam citocinas como IL-6 que irão inibir a diferenciação de monócitos em células dendríticas, em consequência a secreção de IL-6 mostrou atrasar a apoptose de linfócitos e neutrófilos. Alguns estudos também têm mostrado que as CTM irão promover a formação de células T reguladoras, assim garantindo a sobrevivência das células beta (GOENKA *et al.*, 2020).

Já as CTM derivadas do cordão umbilical podem se diferenciar em diferentes tipos de células que constituem tecidos e órgãos, elas afetam a resposta imunológica e podem ser facilmente colhidos, separados, cultivados e expandidas. Atualmente são utilizadas no tratamento de diversas doenças, a sua diferenciação gera células que promove e melhoram a regeneração do tecido, sua função imunorreguladora inibe a proliferação de células imunológicas, como as células T e B, induzem os macrófagos de fenótipo pró-inflamatório a se diferenciarem em fenótipos anti-inflamatórios e reduzem a inflamação pela secreção de IL-10 e IL-4 (XIE *et al.*, 2020).

O DM1 é uma doença autoimune, onde caracteriza-se pela perda de células  $\beta$  pancreáticas como consequência o corpo do paciente torna-se deficiente na produção de insulina uma forma de contornar isso seria a administração ou injeção de insulina exógena ela não pode simular a insulina endógena secretada por um pâncreas saudável. Com um transplante de pâncreas e ilhotas surgindo um novo

método promissor para reconstruir a regulação normal da glicose no sangue, o grande problema desse método é a escassez de pâncreas onde existem poucos doadores. No entanto, a terapia com células tronco tem um grande potencial sendo utilizadas para obter células precursoras de insulina.

As células progenitoras pancreáticas co-expressam marcadores específicos indispensáveis para induzir o destino das células beta, sendo o estado essencial para as células-tronco pluripotentes humanas se diferenciarem em células beta *in vitro*. O pâncreas e o fator de transcrição *homeobox* duodenal 1 (PDX1) e o locus 1 relacionado ao fator de transcrição *homeobox* NK6 (NKX6.1) são considerados reguladores da diferenciação em células progenitoras pancreáticas. É importante notar que a alta co-expressão de PDX1 e NKX6.1 em células progenitoras pancreáticas é essencial para a geração eficaz de células beta maduras e funcionais (CHEN *et al.*, 2020).

Apesar dos avanços no tratamento moderno da DMT1 e da melhoria na qualidade de vida em pacientes que a possuem, não é possível evitar completamente as suas complicações a longo prazo. Diversas instituições médicas realizaram pesquisas de quase uma década sobre as células-tronco no tratamento da DMT1 que há mais de 10 anos surgiram entre as ciências da saúde como um novo campo de pesquisa. Com o objetivo de garantir a efetividade e a segurança das células-tronco no tratamento da DMT1, foi mostrado recentemente que as CTM em conjunto com as CTH apresentaram efeitos significativos em relação à necessidade de insulina. Após um ano de acompanhamento houveram melhorias nos níveis de Hb1Ac e também nos níveis de peptídeo C.

Devido a diminuição das células beta ao passar dos anos, pois é o curso natural da DMT1, é sugerido que os grupos de CTM e CTH consigam manter a função das células beta em um ano de acompanhamento, porém, mais estudos são necessários para que se tenha uma comprovação de sua eficácia a longo prazo. Também foi relatado que a idade avançada estava diretamente ligada a diminuição da necessidade diária de insulina (WU *et al.*, 2020).

A DM mal controlado está relacionado a graves complicações com risco de vida. Juntamente com tratamento tradicional com insulina e medicamentos antidiabéticos orais, os médicos tentam melhorar o atendimento ao paciente por terapias celulares com CTE, células-tronco pluripotentes induzidas (CTPI) e CTM adultas. As CTE apresentam uma plasticidade virtualmente ilimitada, incluindo a

diferenciação em células beta produtoras de insulina, mas levantam questões éticas e carregam o risco de tumores.

As CTPI podem ainda mutações somáticas e memória transcricional somática remanescente após reprogramação incompleta, mas permite a geração de linhas celulares específicas do paciente/doença. As CTM evitam esses problemas, mas não foram diferenciadas com sucesso em células beta. Em vez disso, CTM e seus fenótipos de pericitos fora da medula óssea foram reconhecidos por secretar vários fatores imunomoduladores e regenerativos de tecido. Por conta disso, o termo “células de sinalização medicinal” foi proposto para definir a nova concepção de drogaria para tecidos lesados (PÄTH *et al.*, 2019).

Dentro da pesquisa biomédica há uma ampla aplicação dos protocolos de reprogramação desenvolvidos para a produção de CTPI. A reprogramação direta é envolvida pela integração do DNA, principalmente através de vetores virais. Camundongos diabéticos tiveram a aparição de células produtoras de insulina próximo a seus vasos sanguíneos após a indução de da expressão do gene PDX1, no entanto, a remodelação total da célula foi incompleta. As células ductais, uma vez que podem derivar células beta, são consideradas promissoras na busca por células que são adequadas à programação. A expressão de PDX1 em células ductais ativa a produção de insulina (BORISOV *et al.*, 2016)

As CTPI podem ser utilizadas para terapia celular e modelagem de doenças. Essas células podem ser classificadas em dois tipos de células-tronco, sendo a embrionária que são derivadas da massa celular interna do embrião e células-tronco pluripotentes induzidas, que são produzidas pela reprogramação de células somáticas. As CTPI podem ser expandidas *in vitro*, fornecendo uma fonte de partida ilimitada para a produção de células beta e pode se diferenciar em qualquer tipo de célula.

As células que co-expressam as células *homeobox 1* pancreática e duodenal (PDX1) e *homeobox NKX6.1* (NKX6.1) no embrião humano em desenvolvimento marcam botões pancreáticos pluripotentes e células progenitoras-tronco. Essas células progenitoras, então, produzem células beta que secretam insulina. Dois fatores-chave de transcrição são altamente expressos nas células progenitoras pancreáticas e nas células beta secretoras de insulina funcionais. Foi demonstrado que a co-expressão de PDX1 e NKX6.1 é necessária para a produção de um único hormônio e células betas responsivos à glicose especificamente, NKX6.1 é um

marcador chave para regular a maturação e função das células beta. (MEMON *et al.*, 2020).

Apesar do sucesso na diferenciação das CTPI em células produtoras de insulina *in vitro*, ainda há alguns empecilhos que impedem a utilização dessas células na prática clínica. O primeiro fator é que as células produtoras de insulina que são obtidas eram utilizadas para expressar hormônios endócrinos como a insulina e o glucagon, que por sua vez não se assemelham às células beta pancreáticas. Outro fator é que as células produtoras de insulina não respondem à estimulação da glicose da mesma maneira que as células beta pancreáticas adultas e não podem amadurecer em células que respondem à glicose (KAO; CHEN, 2012).

Nos últimos 10 anos, o transplante de ilhotas como tratamento para DM. No entanto, essa abordagem sempre será limitada pelo fato da difícil obtenção de um considerativo número de ilhotas purificadas dos doadores cadavéricos. Segundo o Registro Colaborativo do Transplante de Ilhotas, 44% dos pacientes deixaram de ser insulino-dependentes por três anos após o transplante de ilhotas pancreáticas, porém, a quantidade limitada de doadores tornou-se um empecilho deste método.

Já o transplante do pâncreas, de acordo com uma análise de registro da Rede Unida para Compartilhamento de Órgãos obteve 60% de independência a insulina nos receptores por quatro anos, mas, fatores como necessidade de imunossupressores vitalícios, alta morbidade das cirurgias de grande porte e também uma quantidade limitada de doadores de pâncreas não tornaram o método tão viável. De outro ponto de vista a terapia com anticorpos monoclonais anti-CD3 tida como moderadamente segura, proporcionou independência de insulina em apenas 5% dos participantes após 2 anos de acompanhamento (HAMAD *et al.*, 2021).

O tratamento com as CTM demonstrou efeitos terapêuticos animadores no controle glicêmico em modelos animais, pois possibilitou uma melhora na resistência à insulina e restaurou a função das ilhotas, esses resultados já foram apresentados na prática clínica. Além dessas células derivadas tem sido útil em diferentes modelos animais, as células secretoras de insulina derivadas de células-tronco embrionárias de camundongo restauram as concentrações de glicose no sangue ao normal quando são transplantadas em animais diabéticos induzidos por estreptozotocina. (ZANG *et al.*, 2017).

As CTE e as CTPI têm o potencial de proliferar indefinidamente e se diferenciar em quase todos os tipos de células do corpo. Embora sejam muito semelhantes

biologicamente, a origem dessas células é diferente. As CTE são derivadas de blastocistos nos estágios iniciais dos embriões, e as células CTPI são derivadas de células adultas, como fibroblastos, células de gordura ou células do sangue. As CTPI são um substituto adequado para as células CTE. Além disso, o uso de CTPI derivadas de pacientes para terapia regenerativa oferece uma vantagem porque as células CTPI podem prevenir a rejeição pelo sistema imunológico do hospedeiro.

As CTE e as CTPI, são ferramentas valiosas para o desenvolvimento de novos medicamentos e em avaliações de potenciais efeitos tóxicos nas células. Milhares de pequenas moléculas podem ser usadas na plataforma de triagem de células progenitoras pancreáticas derivadas de células CTPI e células semelhantes a beta para encontrar candidatos a drogas antidiabéticas. (KAHRAMAN *et al.*, 2016)

Existem várias complicações associadas ao diabetes, em longo prazo são as principais causas de morbidade e mortalidade em indivíduos com diabetes. Essas complicações diabéticas estão intimamente ligadas à ativação do sistema imunológico junto com a inflamação crônica que não se resolve, mas as terapias para reverter diretamente essas complicações ainda não estão disponíveis. As CTM atenuam a inflamação crônica no DMT2, que resulta em melhora da sensibilidade à insulina e função das ilhotas. Portanto, especula-se que as CTM podem exercer efeitos anti-inflamatórios e promover a reversão de doenças renais, hepáticas, pulmonares e cardíacas induzidas pela diabetes (YU *et al.*, 2019).

As células-tronco têm propriedades imunomoduladoras e a capacidade de regenerar células produtoras de insulina, portanto, têm potencial terapêutico significativo em pacientes diabéticos. Uma série de estudos clínicos foram realizados no tratamento de DMT1 e DMT2, envolvendo a segurança de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea, células-tronco mesenquimais e células mononucleares da medula óssea, a falta de eventos adversos, o efeito curativo e a melhora significativa da função endócrina pancreática após o tratamento com células-tronco, pode ser indexada pela melhora dos parâmetros laboratoriais, como HbA1c, peptídeo C, FPG e necessidades de insulina (ZHANG *et al.*, 2020).

As CTM isoladas de tecido exócrino pancreático adulto expressam os mesmos antígenos de superfície celular que os derivados da medula óssea, sangue do cordão umbilical e tecido adiposo. Além disso, as CTM de várias fontes têm o mesmo potencial de diferenciação que as linhagens celulares da endoderme e mesoderme.

A aplicação bem sucedida de células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea no tratamento de diabetes pode ser derivada do mecanismo endócrino ou parácrino que auxilia as células existentes, estimula a proliferação e secreção de insulina e controla efetivamente os níveis da glicose no sangue em vez de se diferenciar diretamente em células beta. As CTM parecem preservar preferencialmente as lesões e promover o reparo e a sobrevivência das células vizinhas

As CTM podem secretar uma variedade de fatores, incluindo quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento, que podem melhorar o microambiente do tecido sob condições de lesão. Sendo as células-tronco da medula óssea que irão poder promover a regeneração de células beta pancreáticas danificadas ou podem ser usadas como uma fonte alternativa de células para induzir células beta.

Pode-se afirmar que as células produtoras de insulina derivadas de células-tronco da medula óssea têm efeito terapêutico no tratamento do diabetes. Quando considerados para aplicações terapêuticas, os efeitos nutricionais e parácrinos das CTM são agora considerados mais importantes para a reparação e regeneração de tecidos do que sua capacidade de transdiferenciação para diabetes. Vários estudos relatam que as CTM são uma fonte facilmente disponível de células produtoras de insulina (PAN, GUI *et al.*, 2018).

O protocolo para a geração de células beta pancreáticas responsivas à glicose a partir de células-tronco pluripotentes humanas seguem principalmente a estratégia estabelecida de células-tronco embrionárias. Eles são projetados para simular a organogênese pancreática tratando sequencialmente as CTP com fatores de crescimento e diferenciação específicas em um meio quimicamente definido. A maioria dos protocolos são de vários estágios que incluem indução de endoderme definitiva, formação de tubo primitivo, desenvolvimento do intestino posterior, desenvolvimento de células progenitoras, produção de células de beta pancreáticas imaturas e células semelhantes às betas maduras (GHEIBI *et al.*, 2020).

Foi demonstrado que as CTM têm o potencial de se diferenciar em várias linhagens, e sua capacidade de escapar do reconhecimento imunológico e do potencial de imunomodulação atraiu grande interesse na medicina regenerativas. Até o momento, há evidências de que eles têm efeitos imunomoduladores sobre os linfócitos T, linfócitos B, células dendríticas e células Natural killer. Embora o mecanismo subjacente exato desse efeito não tenha sido totalmente elucidado, essas



propriedades interessantes tornam a linhagem mesenquimal uma nova terapia alternativa para o tratamento de doenças autoimunes, como DMT1 (HASHEMIAN *et al.*, 2015)

Importante notar que em menos de dez anos, os ensaios clínicos em humanos começaram a usar a terapia com células-tronco embrionárias humanas para tratar o DMT1, usando a linha de células tronco embrionária humana CyT49 para desenvolver com sucesso um processo escalável, controlável e ajustável. Diferencie-se para produzir células semelhantes a ilhotas que podem produzir insulina em resposta à estimulação de glicose

A terapia à base de células-tronco humanas tem avançado muito, a aplicação desse método no tratamento médico de doenças ainda está no começo. Ainda existem muitas questões a serem consideradas ao adotar essa tecnologia. No nível celular, deve-se decidir se usar células-tronco embrionárias humanas em vez de células-tronco pluripotentes induzidas. As células-tronco embrionárias têm a capacidade de se diferenciar em qualquer tipo de célula sem a necessidade de transformação viral, por outro lado, as CTPI podem ser geradas a partir de qualquer célula, mas requerem transformação viral, o que pode levar à instabilidade genética, formação de teratoma e variação na diferenciação das células (KAHRAMAN *et al.*, 2016)

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Por meio dessa pesquisa foi possível identificar e explicitar mecanismos de ação das células-tronco no tratamento da DM, com a evolução da pesquisa e com investimento correto, o método terapêutico possui um grande potencial na melhoria da qualidade de vida das pessoas acometidas pela doença. As principais linhagens celulares com resultados mais expressivos foram as CTM e as CTPI, o que torna possível ter um olhar mais promissor e esperançoso em relação a elas.

Dessa forma, por meio de pesquisas já existentes e que foram abordadas ao longo dessa revisão, esta constituiu-se das possíveis formas de aplicação do método de células tronco na diabetes melito principalmente em pessoas que possuam a DMT1 e DMT2, com o intuito de abranger uma forma de tratamento mais definitiva para a disfunção.

## 7 REFERÊNCIAS

- ALEXANDRA SOLIS, Mairim *et al.* **Stem cells as a potential therapy for diabetes mellitus: a call-to-action in Latin America.** *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 11, p. 20, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13098-019-0415-0>>
- BELLOU, V. *et al.* **Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses.** *PloS one*, v. 13, n. 3, p. e0194127, 2018.
- BORISOV, O. S. PETRAKOVA, I.G. GVAZAVA, E. N. KALISTRATOVA, A. V. Vasilev. **Stem Cells in the Treatment of Insulin- Dependent Diabetes Mellitus.** 2016.
- CERSOSIMO, E., Johnson, E. L., Chovanes, C., & Skolnik, N. (2018). **Initiating therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: Combination therapy vs a stepwise approach.** *Diabetes, obesity & metabolism*, 20(3), 497–507.  
<https://doi.org/10.1111/dom.13108>
- COUTINHO, Walmir F. e SILVA JÚNIOR, Wellington Santana. **Diabetes Care in Brazil.** *Annals of Global Health*, v. 81, n. 6, p. 735–741, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.aogh.2015.12.010>>.
- COSTA, Everton de Brito Oliveira. **Eficiente produção in vitro de células-tronco/progenitoras hematopoéticas a partir da diferenciação de células-tronco embrionárias humanas.** 1 Ago 2017. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17153/tde-05012017-125735/>>. Acesso em: 15 ago 2021.
- CHEN, Shuai e DU, Kechen e ZOU, Chunlin. **Current progress in stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus.** 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13287-020-01793-6>>.
- C. NEVES, J.S. NEVES, S. CASTRO OLIVEIRA, A. OLIVEIRA, D. Carvalho Serviço. **Diabetes Mellitus Tipo 1.** *Revista Portuguesa de Diabetes*, v. 1, n. 1, p. 7, 2017. Disponível em: <[http://archivos.fapap.es/files/639-736-RUTA/FAPAP3\\_2011\\_04.pdf%0Ahttp://www.apcontinuada.com/cgi-bin/wdbcgi.exe/anpedcon/mrevista.fulltext?pidet=4](http://archivos.fapap.es/files/639-736-RUTA/FAPAP3_2011_04.pdf%0Ahttp://www.apcontinuada.com/cgi-bin/wdbcgi.exe/anpedcon/mrevista.fulltext?pidet=4)>.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Diagnosis and classification of diabetes mellitus.** *Diabetes care*, v. 33 Suppl 1, n. Supplement\_1, p. S62-9, 2013.
- CRUZ, Ivana Beatrice Mânica Da e colab. **Regenerative potential of the cartilaginous tissue in mesenchymal stem cells: update, limitations, and challenges**☆. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 52, n. 1, p. 2–10, Jan 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/rbort/a/5pb7V5hw58LVpw5nLcw9Z6b/?lang=en>>. Acesso em: 15 ago 2021.
- DAVID STRAIN, W e PALDÁNIUS, P M. **Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation.** *Cardiovascular Diabetology*, v. 17, p. 57, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12933-018-0703-2>>.

DONG, S.; WU, H. **Regenerating  $\beta$  cells of the pancreas - potential developments in diabetes treatment.** *Expert opinion on biological therapy*, v. 18, n. 2, p. 175–185, 2018.

FORBES, J M e COOPER, M E. **Mechanisms of Diabetic Complications.** *Physiol Rev*, v. 93, p. 137–188, 2013. Disponível em: <<http://www.jdrf.org.au/about-jdrf-australia/media->>.

GHEIBI, S. *et al.* **Insulin/glucose-responsive cells derived from induced pluripotent stem cells: Disease modeling and treatment of diabetes.** *Cells* (Basel, Switzerland), v. 9, n. 11, p. 2465, 2020

GOENKA, Vidul *et al.* **Therapeutic potential of mesenchymal stem cells in treating both types of diabetes mellitus and associated diseases.** 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40200-020-00647-5>>.

HACKETT, Ruth A e STEPTOE, Andrew. **Psychosocial Factors in Diabetes and Cardiovascular Risk.** *Current Cardiology Reports*, 2016.

HAMAD, Faten R Bani *et al.* **Efficacy of Stem Cell Application in Diabetes Mellitus: Promising Future Therapy for Diabetes and Its Complications.** 2021.

HASHEMIAN, Seyed Jafar e KOUHNAVARD, Marjan e NASLI-ESFAHANI, Ensieh. **Mesenchymal Stem Cells: Rising Concerns over Their Application in Treatment of Type One Diabetes Mellitus.** 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/675103>>.

JAWAD, F.; EJAZ, K. **Gestational diabetes mellitus in South Asia: Epidemiology.** *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, v. 66, n. 9 Suppl 1, p. S5-7, 2016.

KAHRAMAN S, OKAWA ER, Kulkarni RN. **Is Transforming Stem Cells to Pancreatic Beta Cells Still the Holy Grail for Type 2 Diabetes?** *Curr Diab Rep*. 2016 Aug;16(8):70. doi: 10.1007/s11892-016-0764-0. PMID: 27313072; PMCID: PMC5877461.

KAO, Der I. e CHEN, Shuibing. **Pluripotent stem cell-derived pancreatic -cells: Potential for regenerative medicine in diabetes.** *Regenerative Medicine*, v. 7, n. 4, p. 583–593, 2012.

KASSEM, Dina H e KAMAL, Mohamed M. **Therapeutic efficacy of umbilical cord-derived stem cells for diabetes mellitus: a meta-analysis study.** 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13287-020-01996-x>>.

KATSAROU, Anastasia *et al.* **Type 1 diabetes mellitus.** *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, n. 1, p. 1–17, 30 Mar 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrdp201716>>. Acesso em: 7 mar 2021.

KHAN, R. M. M. et al. **From pre-diabetes to diabetes: Diagnosis, treatments and translational research.** Medicina (Kaunas, Lithuania), v. 55, n. 9, p. 546, 2019.

KLEINBERGER, Jeffrey W e POLLIN, Toni I. **Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects.** 2015.

LANCET, The. **Diabetes: a dynamic disease.** The Lancet. 2017. Disponível em: <[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)>.

LI, Sen e colab. **Diabetes Mellitus and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Study.** 2018. Disponível em: <<http://e-dmj.org>>.

MEMON, Bushra e ABDELALIM, Essam M. **cells Stem Cell Therapy for Diabetes: Beta Cells versus Pancreatic Progenitors.** 2020. Disponível em: <[www.mdpi.com/journal/cells](http://www.mdpi.com/journal/cells)>.

Moreira A, Kahlenberg S, Hornsby P. **Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for diabetes.** J Mol Endocrinol. 2017 Oct;59(3):R109-R120.

PAN, Gui *et al.* **Examining the therapeutic potential of various stem cell sources for differentiation into insulin-producing cells to treat diabetes.** Annales d'Endocrinologie, v. 80, n. 1, p. 47–53, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.06.1084>>.

Päth G, Perakakis N, Mantzoros CS, Seufert J. **Stem cells in the treatment of diabetes mellitus** - Focus on mesenchymal stem cells. Metabolism. 2019 Jan;90:1-15.

PETERSMANN, Astrid *et al.* **Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus.** Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, v. 127, p. S1–S7, 2019.

PLOWS, Jasmine F *et al.* **The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus.** International Journal of Molecular Sciences, v. 19, n. 11, 1 Nov 2018. Disponível em: <[pmc/articles/PMC6274679/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274679/)>. Acesso em: 15 ago 2021.

SAMSONRAJ, R. M. et al. Concise review: **Multifaceted characterization of human mesenchymal stem cells for use in regenerative medicine.** Stem cells translational medicine, v. 6, n. 12, p. 2173–2185, 2017.

SEINO, Yutaka et al. **Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus The Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus.** 2018.

SILVA, Kathyelle Santos DA e DA, Kathyelle Santos. **Análise dos critérios para rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional.** 3 Jul 2019. Disponível em: <<https://bdm.unb.br/handle/10483/24656>>. Acesso em: 15 ago 2021.

SOLIS-HERRERA C, Triplitt C, Reasner C, DeFronzo RA, Cersosimo E. **Classification of Diabetes Mellitus.** In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al.,

eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; February 24, 2018.

SUMI, S. **Regenerative medicine in diabetes**. *Biomedicines*, v. 8, n. 12, p. 537, 2020.

SKYLER, Jay S. *et al.* **Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis**. *Diabetes*. 2017: American Diabetes Association Inc.

SNEDDON, Julie B. *et al.* **Stem Cell Therapies for Treating Diabetes: Progress and Remaining Challenges**. *Cell Stem Cell*, v. 22, n. 6, p. 810–823, 2018a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.05.016>>.

TOKARZ, Victoria L. e MACDONALD, Patrick E. e KLIP, Amira. **The cell biology of systemic insulin function**. *Journal of Cell Biology*, v. 217, n. 7, p. 2273–2289, 2018.

TUGANBEKOVA, S. *et al.* **Fetal pancreatic stem-cell transplant in patients with diabetes mellitus. Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation**, v. 13 Suppl 3, p. 160–162, 2015.

XIE, Q. *et al.* **What is the impact of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on clinical treatment? Stem cell research & therapy**, v. 11, n. 1, p. 519, 2020.

WARSHAUER, J. T.; BLUESTONE, J. A.; ANDERSON, M. S. **New frontiers in the treatment of type 1 diabetes**. *Cell metabolism*, v. 31, n. 1, p. 46–61, 2020.

WOLOSOWICZ, M.; LUKASZUK, B.; CHABOWSKI, A. **The causes of insulin resistance in type 1 diabetes mellitus: Is there a place for Quaternary prevention? International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 22, p. 8651, 2020.

WU, Qian *et al.* **Efficacy and safety of stem cells transplantation in patients with type 1 diabetes mellitus—a systematic review and meta-analysis**. *Endocrine Journal*, v. 67, n. 8, p. 827–840, 2020.

WU, Yan *et al.* **Review Article Mesenchymal Stem Cells: An Overview of Their Potential in Cell-Based Therapy for Diabetic Nephropathy**. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2021/6620811>>.

WU, Yanling *et al.* **Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention**. *Int. J. Med. Sci*, v. 11, n. 11, p. 1185–1200, 2014. Disponível em: <<http://www.medsci.org/1185>>. Acesso em: 24 maio 2021.

Yu S, Cheng Y, Zhang L, Yin Y, Xue J, Li B, Gong Z, Gao J, Mu Y. **Treatment with adipose tissue-derived mesenchymal stem cells exerts anti-diabetic effects, improves long-term complications, and attenuates inflammation in type 2 diabetic rats**. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Nov 20;10(1):333.

ZAKRZEWSKI, Wojciech *et al.* **Stem cells: past, present, and future.** 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>>. **Saúde (Santa Maria)**, Vol. 44, n. 1, p. 1-9, jan./abril, 2018.

ZANG, Li *et al.* **Mesenchymal stem cell therapy in type 2 diabetes mellitus.** *Diabetol Metab Syndr*, v. 9, p. 36, 2017.

ZHANG, Yazhen *et al.* **The Clinical Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy for Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis.** 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.14336/AD.2019.0421>>.