

Nuevos avances farmacológicos y no farmacológicos en diabetes tipo 1, revisión de las nuevas fronteras y retos en una enfermedad endocrina compleja

Juan Sebastián Theran león

jtheran554@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

Residente medicina familiar UDES-Bucaramanga, Colombia

Luis Andrés Dulcey Sarmiento

luismedintcol@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>

Especialista en medicina interna. Universidad de los Andes, Bucaramanga

Laura Yibeth Esteban Badillo

Lauraesteban009@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0949-6183>

Residente medicina familiar UDES, Bucaramanga, Colombia

Stephania Julieth Nariño Anaya

Stephanienarino95@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1494-653x>

Médico general de la universidad autónoma de bucaramanga

Roberto Carlos Miguél Cardenas

maiguelroberto@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7066-5399>

Médico general Universidad Cooperativa de Colombia
Médico especialista en Gerencia de instituciones de Salud UDES

Herly Ximena Trujillo Ávila

ximenaavila03@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7765-0007>

Médico general Universidad De Pamplona

Correspondencia: jtheran554@unab.edu.co

Artículo recibido 05 diciembre 2022 Aceptado para publicación: 05 enero 2022

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Theran león , J. S., Dulcey Sarmiento, L. A., Esteban Badillo, L. Y., Nariño Anaya , S. J., Miguél Cardenas, R. C., & Trujillo Ávila , H. X. (2023). Nuevos avances farmacológicos y no farmacológicos en diabetes tipo 1, revisión de las nuevas fronteras y retos en una enfermedad endocrina compleja. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(1), 83-113. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.4380

RESUMEN

La diabetes tipo 1 (DT1) es causada por la destrucción autoinmune de las células β productoras de insulina ubicadas en el páncreas endocrino en áreas conocidas como islotes de Langerhans. El estándar de atención actual para la DT1 es la terapia de reemplazo de insulina exógena. Los desarrollos recientes en este campo incluyen el sistema híbrido de circuito cerrado para la administración de insulina regulada e insulinas de acción prolongada. Los estudios clínicos sobre predicción y prevención de complicaciones asociadas a la diabetes han demostrado la importancia del tratamiento temprano y el control de la glucosa para reducir el riesgo de desarrollar complicaciones diabéticas. El trasplante de islotes primarios ofrece un enfoque eficaz para el tratamiento de pacientes con DT1. Sin embargo, esta estrategia se ve obstaculizada por desafíos como la disponibilidad limitada de islotes, la muerte extensa de las células de los islotes, y mal injerto vascular de los islotes después del trasplante. En consecuencia, actualmente se están realizando esfuerzos considerables para mejorar la eficiencia del trasplante de islotes mediante el aprovechamiento de las acciones beneficiosas de las células madre. Esta revisión brindará una descripción general de las opciones terapéuticas actualmente disponibles para la DT1 y analizará la creciente evidencia que respalda el uso de enfoques con células madre para mejorar los resultados terapéuticos.

Palabras clave: diabetes tipo 1; terapia con insulina; trasplante de islotes; inmunoterapias; células madre mesenquimales; células madre pluripotentes inducidas; células formadoras de colonias endoteliales

New pharmacological and non-pharmacological advances in type 1 diabetes, review of the new frontiers and challenges in a complex endocrine disease

ABSTRACT

Type 1 diabetes (DT1) is caused by autoimmune destruction of insulin-producing β cells located in the endocrine pancreas in areas known as islets of Langerhans. The current standard-of-care for DT1 is exogenous insulin replacement therapy. Recent developments in this field include the hybrid closed-loop system for regulated insulin delivery and long-acting insulins. Clinical studies on prediction and prevention of diabetes-associated complications have demonstrated the importance of early treatment and glucose control for reducing the risk of developing diabetic complications. Transplantation of primary islets offers an effective approach for treating patients with DT1. However, this strategy is hampered by challenges such as the limited availability of islets, extensive death of islet cells, and poor vascular engraftment of islets post-transplantation. Accordingly, there are considerable efforts currently underway for enhancing islet transplantation efficiency by harnessing the beneficial actions of stem cells. This review will provide an overview of currently available therapeutic options for DT1, and discuss the growing evidence that supports the use of stem cell approaches to enhance therapeutic outcomes.

Keywords: *type 1 diabetes; insulin therapy; islet transplant; immune therapies; mesenchymal stem cells; induced pluripotent stem cells; cells endothelial colony forming*

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 1 (DT1) y tipo 2 (DT2) son las 2 formas principales de diabetes, aunque un estudio reciente propuso que en realidad hay 5 tipos de diabetes (Ahlqvist et al. 2018). Si bien la DT2 representa >85 % de los casos globales, ha habido un aumento constante (3 %-5 % anual) en los casos de DT1 (Atlas de la diabetes de la FID, 8.ª edición). El control estricto de la glucosa durante las primeras etapas puede disminuir la susceptibilidad de progresar hacia complicaciones multisistémicas de los puntos finales microvasculares y macrovasculares (Forbes and Cooper 2013). La patogenia de la DT1 está impulsada por la destrucción de las células beta pancreáticas liberadoras de insulina, acompañada de la invasión celular de células T CD4+ y CD8+, lo que da como resultado una reducción de la masa de células beta. Aunque se cree que la predisposición genética juega un papel, la DT1 es principalmente una enfermedad poligénica en la que los factores genéticos son controvertidos (Eggo 2013). Como tal, el aumento en las incidencias globales no puede atribuirse completamente a la susceptibilidad genética, y la exposición a factores ambientales también tiene un papel importante en la progresión de la autoinmunidad de los islotes a la DT1 clínica. Sin embargo, actualmente hay más de 50 loci genéticos que se han identificado mediante estudios de asociación de genoma completo y metanálisis (Størling and Pociot 2017). De muchas variabilidades genéticas, los polimorfismos dentro del HLA (antígeno leucocitario humano) ubicado en el cromosoma 6 se han implicado en casi el 40% al 50% de los casos de DT1 (Nguyen et al. 2013). Otras variaciones genéticas ampliamente reportadas son polimorfismos dentro del gen de la insulina (Ins-VNTR, IDDM2) ubicado en el cromosoma 2, 6 gen CTLA-4 (antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos) ubicado en el cromosoma 2, 7 y (Arg620Trp) PTPN22 (proteína no receptor de tirosina fosfatasa tipo 22) ubicado en el cromosoma 1 (Prezioso et al. 2017). Hay un pequeño porcentaje de pacientes con DT1 (<10%) que no muestran evidencia de respuesta autoinmune y, como tal, se clasifican como población diabética tipo 1B o diabética idiopática (Guarnotta et al. 2018).

Terapia de reemplazo de insulina

La diabetes tipo 1 es una enfermedad crónica que eventualmente conduce a la pérdida completa de insulina debido a la destrucción de las células β . Además, la falta de mecanismos apropiados de reparación de células de los islotes que en última instancia afecta el control glucémico. Como resultado, la terapia de reemplazo de insulina es

actualmente la opción terapéutica de primera línea para tratar la DT1. El uso de insulina exógena como terapia para la diabetes tipo 1 fue descrito por primera vez por Banting y Best en 1921, quienes utilizaron extractos crudos de páncreas animal para lograr acciones hipoglucemiantes (Banting et al. 1922). Poco después, en 1922, se comercializaron preparados de insulina cruda de origen animal para uso clínico. Sin embargo, hubo problemas asociados con la farmacocinética de la insulina, principalmente debido a la absorción de la insulina. Además, también se notificó una acción ineficaz de la insulina administrada, lo que provocó efectos hipoglucemiantes inconsistentes o períodos prolongados de hipoglucemia. Estos siguieron siendo obstáculos para lograr el control glucémico a largo plazo y para la prevención de complicaciones diabéticas (Richter and Neises 2005). Desde entonces, han surgido muchos análogos de insulina humanizados (tabla 1), que no solo imitan las acciones biológicas de la insulina endógena, sino que también han mejorado el perfil farmacocinético (Evans et al. 2011). Sin embargo, los conocimientos clínicos en las últimas décadas han resaltado las limitaciones de la terapia de reemplazo de insulina, especialmente la falla de las preparaciones de insulina para replicar completamente las acciones biológicas de la insulina endógena (Cohen et al. 2016). Junto con el número creciente de casos de DT1, existe la necesidad de identificar enfoques terapéuticos novedosos para restaurar la normoglucemia.

Tabla 1. Lista de diferentes categorías de insulina disponibles en el formulario del Servicio Nacional de Salud.

Categoría	Nombres de marca	Perfil de acción de tiempo	Dosis
Acción rápida	Insulina aspart (Novorapid, Fiasp), insulina lispro (Humalog), insulina glulisina (Apidra)	Por lo general, 4-20 min después de la inyección sc con un pico a los 20-30 min	Tres veces al día hasta 15 min antes de la ingesta de alimentos
Actuación corta	Actrapid (Novo Nordisk), Humulin S (Lilly), Insuman Rapid (Aventis)	Comienza 30 min después de la inyección sc con una acción máxima que alcanza las 2-4 h	Tres veces al día, 30 min antes de la ingesta de alimentos.
Actuación larga	Levemir (Novo Nordisk), ABASAGLAR (Lilly), Glargina (Aventis), Toujeo (Aventis), Degludec *Tresiba* (Novo Nordisk)	Más allá de las 24 h y hasta las 36 h	Una vez al día sc, generalmente a la misma hora todos los días con un intervalo mínimo de 8 h entre dosis consecutivas
Actuación intermedia	Insulatard (Novo Nordisk), Insuman Basal (Aventis)	Comienzo pico de 4-6 h, con duración de acción hasta 14-16 h	Una o dos veces al día sc

Abreviatura: sc, subcutáneo.

El régimen de tratamiento actual para la diabetes tipo 1 se centra en la combinación de tratamientos dietéticos intensivos junto con la administración de insulina exógena de por vida, ya sea mediante múltiples inyecciones diarias o mediante bombas de insulina (Yeh et al. 2012). Además, ha habido avances en el desarrollo de análogos de insulina genéticamente modificados (insulinas aspart, lispro y Degludec), que son de acción rápida y de acción prolongada. Estos proporcionan un control glucometabólico más fisiológico en comparación con las insulinas tradicionales (Franek et al. 2016). El enfoque terapéutico actual centrado en la insulina hace que un paciente con diabetes Tipo 1 sea susceptible a episodios graves de hipoglucemia, dependencia de por vida a la insulina exógena, resistencia a la insulina, obesidad leve y afecciones psiquiátricas (Jacobson et al. 2013), (Priya and Kalra 2018). Tales observaciones resaltan la importancia de desarrollar estrategias alternativas para restaurar el control glucémico y completar la independencia de la insulina.

Perspectivas futuras de la terapia de reemplazo de insulina

El uso generalizado de dispositivos de autocontrol para medir la glucosa en sangre y la hemoglobina A1C (HbA1c) glicosilada no enzimáticamente ha mejorado la aplicabilidad terapéutica de las preparaciones comerciales de insulina (Vora et al. 2015). Esto ha resultado en la generación de una gama de análogos de insulina (tabla 1). Estas insulinas modificadas son de acción rápida (la actividad biológica comienza a los 4 min y dura 30 min), de acción corta (insulina regular: la actividad biológica comienza a los 30 min y dura 4 h), de acción intermedia (Insulatard, Insuman : inicio máximo a partir de las 4 a 6 h), acción prolongada (Glargina y Detemir – actividad biológica de 24 a 36 h), y acción ultralarga (Degludec – inicio de 30 a 90 min y duración hasta 42 h). Sin embargo, incluso tales preparaciones dependen de los sistemas de administración, incluidas las jeringas, las bombas de infusión de insulina aumentadas con sensor de glucosa, los inyectores supersónicos y las plumas (Shah et al. 2016). El uso de estos sistemas de administración tradicionales implica un procedimiento invasivo y el tratamiento no proporciona independencia a largo plazo de la insulina (Cohen et al. 2016). En consecuencia, se están realizando investigaciones para identificar medios alternativos de terapia de reemplazo de insulina. Un enfoque novedoso para la administración de insulina oral utiliza un aplicador de escala milimétrica autoorientable ingerible (SOMA). El dispositivo se posiciona de manera autónoma para acoplarse con el tejido gastrointestinal y despliega

milipostes directamente a través de la mucosa gástrica mientras evita la perforación, los resultados obtenidos de los estudios con roedores diabéticos demuestran niveles estables de insulina en plasma comparables con los logrados con la administración subcutánea de milipost (Abramson et al. 2019). Tal enfoque tiene potencial para mejorar los resultados clínicos de las terapias de reemplazo de insulina exógena.

Páncreas artificial

A pesar de la implementación exitosa de múltiples dispositivos de administración de insulina, mantener la normoglucemia sin episodios frecuentes de hipoglucemia sigue siendo un desafío considerable para los proveedores de atención médica. Como resultado, la práctica clínica en los últimos años se ha movido gradualmente hacia el uso de sistemas de infusión continua de insulina para la administración de insulina. De hecho, el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE) recomienda el uso de infusión continua de insulina sobre la inyección de insulina en bolo para permitir un mayor control sobre la HbA1c y una menor incidencia de hipoglucemia. Además, un metanálisis realizado con 19 ensayos clínicos demostró un control glucémico superior con bombas de infusión continua de insulina en comparación con inyecciones múltiples de insulina (Tabla 2) (Yeh et al. 2012), (REPOSE Study Group 2017).

Tabla 2. Lista de ensayos clínicos destacados que utilizan diferentes intervenciones.

Intervención	Prueba	Hallazgos destacados/ensayo en curso
Insulina	Ensayo abierto que compara insulina glargina más insulina glulisina con insulina aspart bifásica (LanScape) (NCT00965549)	Los pacientes que recibieron una combinación de insulina basal y de acción rápida una vez al día demostraron un nivel de HbA1c similar y una satisfacción significativamente mejor con el tratamiento en comparación con la insulina basal sola.
Bomba de insulina	Ensayo controlado aleatorizado para determinar el REPOSE en pacientes adultos con DM1 (ISRCTN61215213)	Reducción duradera de HbA1c y respuestas psicosociales mejoradas observadas en pacientes que usan bomba de insulina
Páncreas artificial	Ensayo aleatorizado de un páncreas artificial de doble hormona con ajuste de dosis durante el ejercicio en comparación con ningún ajuste y terapia con bomba aumentada por sensor en pacientes con DM1 (NCT02241889)	El ajuste de la administración de insulina y glucagón mediante el uso de páncreas artificial de hormona dual al inicio del ejercicio redujo significativamente la hipoglucemia
	Control de glucosa durante la noche para pacientes ambulatorios con páncreas artificial de dos hormonas, páncreas artificial de una sola hormona o terapia con bomba de insulina convencional en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 (NCT02189694)	La administración de insulina y glucagón utilizando un páncreas artificial de hormona dual demostró un mejor control glucémico nocturno

Nuevos avances farmacológicos y no farmacológicos en diabetes tipo 1, revisión de las nuevas fronteras y retos en una enfermedad endocrina compleja

Modulación inmune/incretinas	Ensayo clínico de prueba de concepto para evaluar la aplicabilidad terapéutica del anticuerpo IL-21 - NNC01144-0006 (NCT02443155) y liraglutida en la función de las células β en pacientes con DM1 recientemente diagnosticados	En curso
Modulación inmune	Ensayo para determinar el papel de la depleción de linfocitos B usando rituximab en pacientes con DM1	Ciclo de cuatro dosis de rituximab que preservó parcialmente la función de las células beta durante un período de 1 año
	Ensayo controlado aleatorizado de anticuerpos CD3 en pacientes con DM1 de inicio reciente (NCT00627146)	El tratamiento con ChAglyCD3 durante 6 días suprimió el aumento de los requisitos de insulina durante 48 meses.
	Ensayo de células T reguladoras en el trasplante renal para la minimización de la inmunosupresión (The ONE study UK Treg Trial- NCT02129881)	En curso
	Ensayo de seguridad y tolerabilidad para evaluar la Treg derivada del cordón umbilical para la DM1 (NCT02932826)	En curso
	Un estudio para determinar la seguridad y la tolerabilidad de la orientación inmunitaria utilizando una combinación de Tregs policlonales y anticuerpos IL-2 (NCT02772679)	En curso
	Ensayo aleatorizado para evaluar la aplicabilidad terapéutica de la globulina antitimocito en pacientes con DM1 (NCT00515099)	La administración de globulina antitimocito durante 8 semanas redujo significativamente el número de células T reguladoras y conservó la secreción de péptido C. Sin embargo, no se observó preservación de los islotes después de 24 meses de seguimiento.
Inhibición de SGLT2	Estudio de eficacia y seguridad de DEPICT-1 (NCT02268214)	Se observó una reducción de los niveles de HbA1c (0,4 %-0,5 %) y de los requisitos diarios de insulina junto con la pérdida de peso.
	Ensayo Tandem3 para evaluar la aplicabilidad terapéutica de sotagliflozina en combinación con insulina (NCT02531035)	Se observó una reducción significativa en los niveles de HbA1c sin hipoglucemia severa o cetoacidosis diabética en pacientes con DM1
Movilización de células madre	Un ensayo aleatorizado abierto para evaluar Plerixafor para el tratamiento de DT1M (NCT03182426)	En curso
Encapsulación de células β	Ensayo de seguridad, tolerabilidad y eficacia de VC-01 en pacientes con DT1	En curso
	Ensayo de etiqueta abierta para evaluar la seguridad y la eficacia de los islotes humanos macroencapsulados trasplantados dentro del dispositivo β Air bioartificial en pacientes con DM1 (NCT02064309)	Aumento insignificante en los niveles de péptido C, sin impacto en el control glucémico y respuesta secretora de insulina estimulada por glucosa
Microencapsulación	Investigación abierta sobre la seguridad y eficacia de DIABECCELL en pacientes con DT1	Reducción marginal de HbA1c y hipoglucemia menos frecuente
Células madre	Estudio de seguridad, tolerabilidad y eficacia del producto combinado VC-01 en pacientes con DM1 (NCT02239354)	El producto candidato de PEC-Encap fue seguro y tolerable. Además, cuando se administró a una dosis subterapéutica, el dispositivo también protegió a las células implantadas del rechazo aloinmune y autoinmune y al paciente de la sensibilización.
Incretinas	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia de liraglutida como terapia adicional a la insulina para pacientes con DM1 con sobrepeso	El tratamiento con liraglutida se asoció con reducciones en los eventos hipoglucémicos, la dosis total y en bolo de insulina, el peso corporal y el aumento de la frecuencia cardíaca.

Abreviaturas: DEPICT-1, Evaluación de Dapagliflozina en Pacientes con Diabetes Tipo 1 Inadecuadamente Controlada; HbA1c, hemoglobina A1C; IL, interleucina; REPOSE, eficacia relativa de las bombas sobre MDI y educación estructurada; SGLT2, cotransportador de sodio-glucosa 2; DM1, diabetes mellitus tipo 1; Tregs, células T reguladoras.

El uso clínico generalizado de sensores continuos de glucosa y bombas de insulina ha permitido un progreso constante en el desarrollo del páncreas artificial (Slover et al. 2018). También conocido como sistema de circuito cerrado en la literatura, esta es una opción de tratamiento emergente basada en el uso de un algoritmo que tiene en cuenta el monitoreo continuo de la glucosa para determinar la tasa de infusión de insulina más adecuada que se necesita (Kambe et al. 2015). El sistema monitorea continuamente la glucosa en sangre y solo se inyecta la cantidad suficiente de insulina. Esto proporciona un mejor control glucémico, dosificación precisa de insulina, picos de insulina reducidos y menos episodios de hipoglucemia (Boughton and Hovorka 2019). Sin embargo, incluso con la administración de insulina asistida por computadora, el logro de los objetivos de control glucémico deseados sigue siendo un desafío. La razón más destacada es la farmacocinética variable y las tasas de absorción de los análogos de insulina tradicionales. Los análogos de insulina actualmente disponibles tienen un inicio de acción relativamente restringido y una duración de acción prolongada, con un tiempo de inicio de 10 a 15 min, con una excursión máxima de glucosa de 40 a 60 min y una duración de acción general de 4 a 6 h. (tabla 1). Como tal, el perfil farmacocinético inherente de la insulina sigue siendo un obstáculo para prevenir episodios de hipoglucemia. Esto ha llevado al desarrollo de un sistema de páncreas artificial de dos hormonas, en el que también se puede administrar glucagón simultáneamente, lo que proporciona una regulación estricta de la glucosa además de imitar la acción fisiológica del páncreas endocrino (Jacobs et al. 2016).

Por lo tanto, en comparación con las bombas de insulina tradicionales y aumentadas por sensor, un sistema de circuito cerrado alivia gran parte de la incomodidad del paciente al ajustar la cantidad de insulina que ingresa a la circulación. En consecuencia, se han desarrollado muchos sistemas de páncreas artificial que se han sometido a pruebas de seguridad y eficacia en varios estudios clínicos y han mostrado efectos beneficiosos (Haidar et al. 2015). Recientemente, se llevó a cabo un metanálisis de ensayos controlados aleatorios que compararon sistemas de páncreas artificial (insulina o insulina más glucagón) con bombas de insulina tradicionales en adultos y niños con DT1 (Tabla 2), los hallazgos demostraron una mejora significativa en el control de la glucosa en pacientes que utilizan los sistemas de páncreas artificial en un entorno ambulatorio. Además, los pacientes tratados con los sistemas de páncreas artificial de dos hormonas

demonstraron una mayor mejora en el tiempo y el rango objetivo en comparación con los sistemas de una sola hormona (Weisman et al. 2017). Teniendo en cuenta la creciente evidencia de los beneficios metabólicos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó recientemente el primer sistema de páncreas artificial para que lo usen los pacientes con DT1 (Bergenstal et al. 2016). Sin embargo, se han planteado algunas inquietudes en una revisión sistemática y un metanálisis recientes que señalan inconsistencias en relación con el informe de resultados inexacto, el tamaño de muestra relativamente pequeño y la corta duración del seguimiento de los ensayos individuales en pacientes que utilizan sistemas de circuito cerrado (30). Además, existen otras preocupaciones, como los altos costos asociados con la adquisición de equipos y los altos costos de reemplazo del sensor, la acumulación de tejido cicatricial debido a la inserción repetida de microagujas y la falla prematura del sensor (Bekiari et al. 2018).

Terapias Inmunes

El aumento en el número de casos con DT1 no puede explicarse únicamente por la predisposición genética. Se acepta que una interacción entre la susceptibilidad genética y las influencias ambientales es responsable de activar las células inmunitarias autorreactivas. En consecuencia, la patogenia de la DT1 implica una interacción compleja entre las células β y los componentes de los sistemas inmunitario tanto innato como adaptativo. El sistema inmunitario activado luego destruye las células β a través de muchos tipos de células y múltiples vías. Por lo tanto, existen muchas estrategias inmunomoduladoras propuestas para el tratamiento de la DT1. A fines de la década de 1980, se llevó a cabo un gran ensayo clínico para investigar la utilidad terapéutica de la ciclosporina A (Tabla 2) (The Canadian-European Randomized Control Trial Group 1988). Aunque el tratamiento con ciclosporina A aumentó la remisión de la DT1, esto fue solo por un período corto y los estudios informaron un aumento progresivo en el requerimiento diario de insulina (Martin et al. 1992). Del mismo modo, se han realizado muchos estudios clínicos de intervención con anti-CD3 (Tabla 2) (Keymeulen et al. 2010) y anticuerpos monoclonales anti-CD20 (Pescovitz et al. 2009); sin embargo, solo se observó una conservación transitoria en los niveles de péptido c (Ludvigsson 2016). Además, un estudio que investigó la seguridad y la eficacia de la globulina antitimocito (GAT) no logró preservar la función de las células β después de 2 años (Gitelman et al. 2016). También se realizó un ensayo controlado aleatorizado para evaluar la utilidad

clínica de los inhibidores conocidos de la interleucina-1 (IL-1), a saber, Canakinumab (anticuerpo monoclonal humano para IL-1) y Anakinra (antagonista del receptor de IL-1 humano), los resultados informaron que tanto Canakinumab como Anakinra eran seguros pero no efectivos como fármacos inmunomoduladores únicos para la DT1 de aparición reciente (Moran et al. 2013). Los fracasos repetidos observados en los ensayos clínicos subrayan una brecha de conocimiento para traducir de manera efectiva las inmunoterapias en beneficio de los pacientes con DT1 (Tabla 2).

Actualmente se están realizando estudios para desarrollar la próxima generación de inmunoterapias. Actualmente, Novo Nordisk está realizando un ensayo clínico de fase II utilizando anti-IL-21 (NCT02443155). También se está trabajando en una estrategia alternativa para modular la actividad de las células T reguladoras (Tregs) (Tabla 2) (Visperas and Vignali 2016). Se sabe que las células T reguladoras modulan negativamente la función de otras células inmunitarias, incluidas las células T dendríticas y citotóxicas. La actividad inmunomoduladora de Tregs también se ha aprovechado para mejorar la supervivencia del injerto de islotes. Los estudios preclínicos han demostrado una supervivencia y función prolongadas de los islotes en ratones cotrasplantados con islotes y células Treg sin supresión inmunitaria (Takemoto et al. 2015). Estudios realizados en humanos representan a las Tregs como una alternativa biológica para la inmunosupresión química (Tabla 2) y como un enfoque novedoso para modular las respuestas inmunitarias en pacientes con diabetes Tipo 1 que se someten a un trasplante de islotes (Duggleby et al. 2018). De hecho, un pequeño ensayo clínico llevado a cabo en 12 niños recién diagnosticados con DT1 demostró la seguridad y tolerabilidad de las Treg autólogas expandidas. Además, los pacientes tratados con Tregs mostraron inflamación parcialmente controlada y conservación de la dosis de insulina durante 2 años (Marek-Trzonkowska et al. 2016). El estudio clínico piloto abierto, controlado y de búsqueda de dosis actualmente en curso arrojará más luz sobre los posibles efectos directos de las células Treg autólogas expandidas ex vivo sobre la función y la supervivencia de las células β (NCT03444064).

Investigaciones recientes han demostrado una técnica de selección robusta basada en la expresión de CD4, CD25 y CD127 para aislar y expandir Tregs de pacientes con diabetes tipo 1, las células se cultivaron in vitro y las Treg demostraron una actividad funcional mejorada (Bluestone et al. 2015). Luego, las Treg expandidas ex vivo se volvieron a

administrar a pacientes con DT1 en un ensayo de fase I (Tabla 2), el resultado demostró la supervivencia de las Treg inyectadas durante hasta 1 año en una cuarta parte de los pacientes y las respuestas de péptido C conservadas en todas las cohortes durante hasta 1 año y en 2 cohortes después de 2 años (Bluestone et al. 2015). Además, el mismo grupo de investigación también está realizando actualmente un ensayo clínico de fase I de la terapia Tregs en combinación con una forma comercialmente disponible de IL-2 llamada aldesleucina (NCT02772679; Tabla 2). Otra estrategia terapéutica novedosa consiste en exponer el sistema inmunitario a nanopartículas recubiertas de péptidos pancreáticos, que se unen a la proteína del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC-II) (Singha et al. 2017). La estrategia involucra la entrega sistémica de nanopartículas recubiertas con péptidos pancreáticos relevantes para enfermedades autoinmunes unidos a moléculas MHC-II. La administración de nanopartículas recubiertas desencadena la generación y expansión de células tipo 1 (TR1) reguladoras específicas de antígeno CD4 (+) en roedores (Clemente-Casares et al. 2016). Se demostró que estas nanopartículas recubiertas mejoran la diferenciación celular de las células T autorreactivas cebadas con péptidos en células reguladoras de tipo 1 (TR1). Una vez activadas, las células TR1 suprimen las células presentadoras de autoantígenos e impulsan la diferenciación de las células B afines en células B reguladoras supresoras de enfermedades (Clemente-Casares et al. 2016). El enfoque parece particularmente atractivo ya que tiene como objetivo atacar selectivamente la respuesta inmunitaria específica del páncreas mientras se mantiene intacto el resto del sistema inmunitario.

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2

El uso de la inhibición del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) para el tratamiento de la DT2 se evaluó en modelos experimentales (Millar et al. 2016) y en pacientes (Van Baar et al. 2018). También se informó la regulación del control glucémico con la inhibición selectiva de SGLT2 en un modelo de DT1 inducido por estreptozotocina (Tahara et al. 2014). Curiosamente, la investigación demostró acciones beneficiosas directas de los inhibidores de SGLT2 al proteger y preservar la capacidad regenerativa de las células β (Cheng et al. 2016). Además, también se informa que los inhibidores de SGLT2 reducen el peso corporal, lo que en una terapia combinada con insulina podría prevenir la obesidad leve asociada con la monoterapia con insulina a largo plazo. El ensayo reciente de fase II (Evaluación de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 controlada

inadecuadamente [DEPICT-1]) y de fase III de 24 semanas (Tandem3) proporcionó evidencia clínica de una reducción adicional de los niveles de HbA1c (0,4 %-0,5 %) acompañada de pérdida de peso y reducción de las dosis diarias de insulina con inhibidores de SGLT2 (dapagliflozina y sotagliflozina) en combinación con insulina (Tabla 2) (McCrimmon and Henry 2018). Estos hallazgos respaldan la inclusión de los inhibidores de SGLT2 en el régimen terapéutico para la DT1 en combinación con la terapia de reemplazo de insulina. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos a largo plazo y estudios observacionales para estudiar los posibles efectos adversos y comprender mejor los beneficios adicionales de este enfoque combinado.

Terapias basadas en hormonas peptídicas

Los miméticos de hormonas peptídicas derivadas del intestino, especialmente el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), se utilizan ampliamente para el tratamiento de la diabetes Tipo 2 y la obesidad. La aceptación clínica ha sido el resultado de una evaluación preclínica intensiva llevada a cabo en las últimas 2 décadas. Los datos preclínicos generados sugieren fuertemente las acciones beneficiosas de muchas hormonas peptídicas, que también tienen potencial para el tratamiento de la DT1. Esto incluye la regulación potente de las excursiones de glucosa, la secreción de insulina, la preservación de la masa de células β , la inhibición de la apoptosis de las células β y el aumento de la sensibilidad a la insulina (Opara and Dagogo-Jack 2019).

Ha habido muchos estudios clínicos preliminares que exploran la utilidad terapéutica de los agonistas del receptor GLP-1 como complemento de la terapia con insulina en pacientes con diabetes tipo 1 (DT1), (Tabla 2). Los resultados demuestran una reducción significativa de las excursiones de glucosa posprandiales, una menor producción de glucagón y un retraso en el vaciamiento gástrico en pacientes que toman insulina en combinación con agonistas de GLP-1R, exenatida y liraglutida, en comparación con pacientes que reciben monoterapia con insulina (Traina et al. 2014), (Frandsen et al. 2015). Además, un estudio demostró un control estricto de la glucemia en ratones diabéticos después de una terapia combinada con anticuerpos anti-IL-21 y liraglutida (Rydén et al. 2017). De hecho, un ensayo clínico de prueba de principio (Tabla 2) en DT1 recién diagnosticada para investigar el efecto de anti-IL-21 en combinación con liraglutida está actualmente en curso (NCT02443155). Por lo tanto, el uso de agonistas basados en GLP-1 parece beneficioso como terapia complementaria en pacientes con HbA1c no

controlada y obesidad leve. Sin embargo, queda por explorar el impacto de los fármacos basados en GLP-1 en el control glucémico a largo plazo y en las complicaciones secundarias.

Se sabe que el péptido YY (PYY), que es liberado por las células L intestinales, está co-localizado con los péptidos GLP-1 y GLP-2 derivados del proglucagón. Curiosamente, la expresión de PYY se ha observado en células de islote α , polipéptido pancreático y δ . Por lo tanto, se sugiere que PYY puede desempeñar un papel en la regulación directa de la función de las células de los islotes, incluido el control de la secreción de insulina y la preservación de la masa de células β (Khan et al. 2016). Tomados en conjunto, estos estudios con hormonas peptídicas demuestran su papel esencial en la regulación de la función de las células de los islotes y las respuestas al estrés de los islotes. Estas observaciones resaltan el potencial terapéutico de varios enfoques basados en hormonas peptídicas para la DT1.

Xenotrasplante de islotes

El trasplante de páncreas completo e islotes de seres humanos ofrece una alternativa para brindar independencia de insulina de por vida; sin embargo, existen desafíos prácticos relacionados con la escasez de donantes. Para aliviar la escasez de donantes, el xenotrasplante de islotes ofrece perspectivas interesantes. El primer intento informado de trasplantar islotes porcinos a pacientes humanos con DT1 se llevó a cabo en 1994 (Groth et al. 1994). Los resultados demostraron niveles detectables de péptido C en la orina del paciente hasta 300 días después del trasplante. Sin embargo, estos no tuvieron efectos significativos sobre los niveles de glucosa en sangre (Groth et al. 1994). Desde entonces, se han realizado pequeños estudios clínicos que informaron los beneficios del uso de islotes derivados de cerdos para el tratamiento de la DT1 (Sykes et al. 2006), (Wynyard et al. 2014). Estos estudios proporcionaron fuertes beneficios clínicos para el tratamiento de la DT1. Sin embargo, una serie de desafíos limitan la implementación clínica de este enfoque, incluida una fuente confiable de islotes de cerdo, el desarrollo de una estrategia para el aislamiento inmunológico de xenoislotes y la identificación de sitios adecuados para el trasplante.

Los estudios preclínicos han informado beneficios adicionales del uso de grupos de células pancreáticas de células similares a islotes porcinos neonatales (NPCC) en lugar de islotes maduros. Esto incluye una supervivencia robusta durante los procedimientos de

aislamiento de islotes previos al trasplante, especialmente en el entorno isquémico ex vivo (Foster et al. 2007). Además, después del trasplante, se informa que los NPCC encapsulados proliferan y se diferencian en células β maduras, lo que proporciona un control sólido de la glucosa. A diferencia de las células maduras de los islotes, los NPCC también son resistentes a los efectos citotóxicos de las citocinas proinflamatorias del huésped, incluido el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-1 β (IL-1 β) y el interferón-gamma (IFN- γ) (Bai et al. 2002). Con respecto a la posible zoonosis del injerto porcino, hay una variedad de razas de cerdos designadas libres de patógenos disponibles, incluidos los cerdos en miniatura de la Escuela de Medicina de Chicago, los cerdos de la isla de Auckland de Nueva Zelanda y los cerdos transgénicos dirigidos al retrovirus endógeno porcino (PERV) (Foster et al. 2007).

También hay estudios que han demostrado un control glucémico estable mediante el trasplante de injertos de islotes xeno modificados genéticamente. Por ejemplo, los islotes modificados genéticamente para sobreexpresar el gen antiapoptótico Bcl-2 han sido trasplantados y demuestran un perfil funcional estable con una pérdida mínima de islotes después del trasplante (Contreras et al. 2004). Además, los cerdos que expresan el gen antitrombótico o anticoagulante humano, como la trombomodulina, el inhibidor de la vía del factor tisular o el CD39, están disponibles para minimizar la reacción inflamatoria mediada por sangre instantánea (IBMIR) y proporcionar mejores resultados de trasplante (Ekser and Cooper 2010). En el futuro, existe la posibilidad de utilizar cerdos modificados genéticamente con perfiles de expresión diseñados para genes responsables de la modulación, la supervivencia y la función inmunitarias para optimizar los resultados de los trasplantes. Sin embargo, existen muchas preocupaciones, como la posible estabilidad genética en cerdos transgénicos y la justificación ética, que requieren atención antes de la implementación generalizada del xenotrasplante de islotes.

Trasplante de islotes

El trasplante de islotes ofrece una alternativa al tratamiento con insulina exógena. El primer intento de xenotrasplante es anterior al descubrimiento de la insulina y se llevó a cabo en 1893. El concepto se revisó en 1972, cuando Ballinger y Lacy restauraron con éxito el control glucémico mediante la infusión de islotes aislados a través de la vena intraportal en ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina (Ballinger and Lacy 1972). A esto le siguió un trasplante intraportal exitoso en pacientes con islotes propios en 1980,

los investigadores demostraron que tres pacientes lograron una independencia completa de la insulina durante 1, 9 y 38 meses, respectivamente (Sutherland et al. 1980). Además, el desarrollo de un método semiautomático de aislamiento de islotes utilizando la cámara Ricordi optimizó significativamente el protocolo de aislamiento de islotes, lo que permite una mayor eficiencia en el trasplante de islotes con una pérdida mínima de islotes (Ricordi et al. 1988). Desde entonces, el uso de la cámara de Ricordi se ha convertido en un método estándar de oro para aislar islotes del páncreas humano.

El protocolo de Edmonton optimizó aún más la eficiencia y la coherencia en el procedimiento de aislamiento de los islotes y la atención posterior al trasplante. El protocolo se publicó en 2000 y demostró una regulación glucémica eficaz sin insulina después del trasplante de islotes en los siete pacientes con diabetes Tipo 1 tratados (Shapiro et al. 2000). Estos resultados han llevado a la implementación clínica mundial del protocolo de Edmonton como estándar y al establecimiento de 34 centros para el Registro Colaborativo de Trasplante de Islotes (CITR) a partir de 2018. Como resultado, el trasplante de islotes ha mejorado considerablemente en las últimas 2 décadas, con muchas mejoras. Llevado a cabo para optimizar los procedimientos de pre-trasplante y post-trasplante (Koh et al. 2010), (Johansson et al. 2005). Esto también puede atribuirse en parte al uso de intervenciones anti inflamatorias más seguras y eficaces. Sin embargo, todavía existen limitaciones, incluida la aparición de IBMIR inmediatamente después del trasplante, la pérdida del número de islotes y la masa de los islotes debido a la isquemia, la apoptosis de las células de los islotes y los efectos secundarios perjudiciales de los agentes inmunosupresores (Bottino et al. 2018), (McCall and James Shapiro 2012). Por lo tanto, actualmente se están realizando esfuerzos para mejorar los resultados del trasplante de islotes al optimizar el método de aislamiento de islotes (Cheng et al. 2016) y el cuidado de islotes previo al trasplante (McCrimmon and Henry 2018). Además, también se están probando nuevas estrategias para mejorar la supervivencia del injerto de islotes (Opara and Dagogo-Jack 2019). Estos enfoques novedosos se analizan en detalle en otra parte (Gamble, Pepper, et al. 2018), (Pellegrini et al. 2016). Sin embargo, el creciente número de casos de DT1 recién diagnosticados y la escasez de donantes de páncreas resalta la necesidad de enfoques alternativos como las terapias de reemplazo celular.

Estrategias de encapsulación

Esta es una técnica emergente en la que los islotes para el trasplante se protegen físicamente de la respuesta inmunitaria del paciente, por lo que no solo se mantiene la supervivencia de los islotes sin la necesidad de una supresión inmunitaria crónica, sino que también se evita la diseminación de células madre (Korsgren 2017). Actualmente, hay muchos enfoques de encapsulación que se están probando para permitir tanto la supervivencia de los islotes como su función eficiente (O'Sullivan et al. 2011), (Rattananinsruang, Dechsukhum, and Leraanansaksiri 2018). Un ensayo clínico de fase I/II que lleva a cabo Viacyte, Inc, está actualmente en marcha para demostrar la seguridad y la tolerabilidad de su producto combinado PEC-Encap (Tabla 2). El producto comprende células progenitoras pancreáticas derivadas de células madre (PEC-01) encapsuladas en un dispositivo de administración denominado sistema de administración de células Encaptra (ensayo clínico FASE UNO: NCT02239354). Los resultados indican seguridad y tolerabilidad del producto candidato PEC-Encap cuando se administra en una dosis subterapéutica. Tales construcciones permiten la maduración de las células después del trasplante y permiten que las células β derivadas de células madre embrionarias se vascularicen de manera eficiente. Sin embargo, debido a que las células β están protegidas por una barrera física, existen riesgos de muerte de células β debido a la hipoxia, especialmente durante las primeras etapas posteriores al trasplante. Además, se espera que las células PEC-Encap se vascularicen externamente con la red vascular receptora, lo que permitiría un injerto y una detección de glucosa consistentes, pero aún requerirá una inmunosupresión sostenida para la supervivencia a largo plazo y la función de las células β encapsuladas (Kopan et al. 2018).

Un dispositivo recuperable como β Air ofrece enfoques novedosos para mejorar los resultados del trasplante de islotes. Sin embargo, la traducción de tales enfoques a la clínica requiere una reducción del tamaño del dispositivo. En el estudio de Evron et al, esto se logró mediante el mantenimiento estable de una alta densidad superficial de los islotes mediante la modulación de la presión parcial de oxígeno (pO_2) de la cámara de gas. Cuando se implantó este dispositivo en ratas diabéticas, se logró normoglucemia y tolerancia a la glucosa hasta 7 meses después del implante (Evron et al. 2018). Este hallazgo demostró la viabilidad preclínica de desarrollar dispositivos macroencapsulados recuperables lo suficientemente pequeños para uso clínico. El estudio de Farina et al.

demonstró además la utilidad terapéutica del sistema de encapsulación para el injerto subcutáneo de islotes mediante el uso de islotes encapsulados funcionalizados e impresos en 3D (Farina et al. 2017) . De acuerdo con esto, los investigadores de la Universidad de Cornell desarrollaron recientemente un dispositivo implantable y extraíble: un "hilo" de polímero nanoporoso que libera calcio ionizado denominado TRAFFIC (Fibra de alginato reforzada con hilo para encapsulación de islotes), el desarrollo involucró la encapsulación de islotes humanos o de rata en un hidrogel de alginato que forma un dispositivo cilíndrico. Los investigadores demostraron una reducción significativa de la glucosa en sangre durante un máximo de 4 semanas en ratones diabéticos y, lo que es más importante, no indujeron daño tisular ni sobrecrecimiento celular, fibrosis ni inflamación (An et al. 2018). En colaboración con Novo Nordisk, el dispositivo TRAFFIC ahora ha recibido protección de patente.

Además, el concepto de microencapsulación también está comenzando a recibir atención en los últimos años. Un producto candidato llamado DIABECCELL consiste en islotes de cerdos recién nacidos encapsulados en microcápsulas de alginato (NCT01739829). Según los fabricantes, Living Cell Technologies y Diatranz Otsuka Ltd, el dispositivo ha sido probado con éxito en ratones, ratas, conejos, perros y primates no humanos sanos y diabéticos. Los resultados en humanos indicaron una reducción marginal de la HbA1c y una hipoglucemia menos frecuente (Tabla 2). Otro enfoque utiliza la microencapsulación de la línea celular Melligen productora de insulina en microcápsulas a base de celulosa. En un pequeño ensayo clínico, se demostró que el dispositivo es seguro y tolerable (PharmaCyte Biotech, California, EE. UU.). Estos avances ofrecen múltiples enfoques para obtener resultados clínicos eficientes en trasplantes.

Terapias basadas en células madre

Las células madre han ganado atención debido a su potencial para proporcionar una fuente ilimitada de células β productoras de insulina sensibles a la glucosa, así como a su capacidad para mejorar la supervivencia y la función de los islotes trasplantados. Esto tiene el potencial de resolver el problema de la disponibilidad limitada de islotes de donantes adecuados y también puede mejorar el resultado terapéutico del trasplante de islotes en pacientes con diabetes Tipo 1.

Células madre embrionarias humanas

Las células madre embrionarias humanas (hESC) son células pluripotentes que dan lugar

a todas las células somáticas en un embrión en desarrollo. Por lo tanto, las hESC se pueden usar potencialmente para generar nuevas células β para el trasplante en pacientes con diabetes tipo 1. La investigación ha identificado señales moleculares que imitan las etapas del desarrollo de las células β (Pagliuca and Melton 2013). Posteriormente, los investigadores ahora pueden diferenciar las hESC en progenitores pancreáticos, progenitores endocrinos y células β productoras de insulina mediante la expresión forzada de factores de transcripción pancreáticos (TF) como Pdx, (Miyazaki, Yamato, and Miyazaki 2004) Mafa, Neurod1, Neurog3 y Pax4 (Xu et al. 2013), (Blyszczuk et al. 2003). Este enfoque se ha utilizado en muchos estudios (Kelly et al. 2011), (Schulz et al. 2012) para generar células funcionales que son comparables con las células β productoras de insulina humana madura (Robert et al. 2018). Estos estudios también proporcionan una prueba de concepto de que las hESC pueden diseñarse específicamente para generar células similares a la insulina productoras de insulina sensibles a la glucosa funcionales para el trasplante en pacientes con diabetes tipo 1. De hecho, ya se inició en los Estados Unidos un ensayo clínico de fase 1/2 para pacientes con DT1 para evaluar el uso de progenitores pancreáticos derivados de hESC (NCT02239354 ;Tabla 2). Sin embargo, aún existen obstáculos críticos asociados con la implementación clínica de este enfoque, incluido el mantenimiento de condiciones de cultivo homogéneas para generar una población de células genéticamente estable, la variabilidad en la tasa de supervivencia celular y el potencial funcional de respuesta a la glucosa de las células diferenciadas (Vazin and Freed 2010). Además, también hay consideraciones éticas sobre el uso de células madre derivadas de embriones, que también deben tenerse en cuenta.

Células madre pluripotentes inducidas

Las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) son células madre pluripotentes especializadas generadas a partir de células somáticas. La aparición de la tecnología iPSC autóloga ha demostrado el potencial para diferenciar grandes cantidades de iPSC específicas de pacientes de células somáticas adultas en células β funcionales. De hecho, mediante el uso de los factores de Yamanaka Oct3/4, Sox2, c-myc y Klf4, se generaron iPSC específicas de DT1 a partir de pacientes con DT1 (Rezania et al. 2012), (Kunisada et al. 2012). Además, ha habido un progreso sustancial hacia el esclarecimiento de importantes vías de señalización y reguladores que controlan el destino celular (Millman

et al. 2016). Dichos esfuerzos han llevado a la generación de células progenitoras pancreáticas sensibles a la glucosa y productoras de insulina que se han trasplantado en ratones (Kroon et al. 2008). Además, las células derivadas de iPSC expresan marcadores similares a células β maduras, incluidos PDX1, NKX6.1, MAFA, PCSK1 y PCSK2, y brindan protección contra la progresión de la DT1 en animales diabéticos (Rezania et al. 2012). Estas iPSC, con su capacidad de replicación ilimitada y su potencial para diferenciarse en células similares a β funcionales, brindan perspectivas interesantes para generar células β alogénicas sensibles a la glucosa para trasplante en pacientes con diabetes tipo 1. El uso de iPSC para la terapia de DT1 tiene beneficios adicionales al servir como una fuente de factor de crecimiento transformante beta 1 autólogo (TGF β -1) y Tregs que producen IL-10 (Song 2016). Por lo tanto, la intensa investigación en curso establecerá la utilidad clínica de generar las propias células β del paciente utilizando el método iPSC (Tabla 2). Además, hay otros beneficios de usar el enfoque iPSC sobre hESC, como menos consideraciones éticas. Además, en esta etapa, los protocolos de iPSC han progresado hasta un punto en el que las iPSC específicas del paciente pueden funcionar como una fuente importante de células autólogas para la terapia celular, sin rechazo inmunitario. Esto, junto con la edición precisa del genoma para la corrección de genes, tiene un potencial prometedor para el tratamiento de la DT1. Sin embargo, la generación de células β a partir de iPSC es un procedimiento complejo que implica la expresión forzada de factores de transcripción para imitar las etapas normales de desarrollo del páncreas (Toyoda et al. 2015). Además, el análisis de la expresión génica ha revelado que las células β derivadas de iPSC no representan con precisión las características de las células β adultas maduras y se asemejan más a las células β embrionarias (Hrvatin et al. 2014). También existe una vulnerabilidad ampliamente informada del injerto trasplantado derivado de iPSC a la formación de teratoma in vivo. Además, los costes asociados a las buenas prácticas de fabricación para la generación de células madre por paciente y la reprogramación podrían limitar su viabilidad general. Todos estos siguen siendo obstáculos importantes en la traducción clínica de la terapia con células β derivadas de iPSC.

Estrategias con células madre para mejorar la supervivencia de los islotes

La tasa general de pérdida de células β poco después del trasplante intraportal oscila entre el 5 % y el 47 % (Potter et al. 2014). Esto ocurre como resultado de las tensiones

encontradas durante el aislamiento y el trasplante de los islotes, incluido el IBMIR, la vascularización alterada, la hipoxia y la privación de nutrientes (Naziruddin et al. 2014). Además, existen razones adicionales como el rechazo aloinmune, (Delaune et al. 2016) la toxicidad inducida por fármacos inmunosupresores (Vallabhajosyula et al. 2013) y la muerte de células β inducida por glucolipotoxicidad (Sharma and Alonso 2014). Para aumentar las tasas de supervivencia de las células de los islotes y su función, muchos ensayos clínicos (Tabla 2) actualmente en marcha que proponen el uso de células madre para superar la pérdida de masa de células de los islotes trasplantados.

Co-trasplante con células madre mesenquimales

Se ha explorado el cocultivo de islotes aislados y su cotrasplante con células madre mesenquimales (MSC) debido a los efectos antiapoptóticos y proangiogénicos de las MSC. (Shafiee et al. 2017). Estas células son células estromales multipotentes capaces de diferenciarse en una variedad de tipos de células y pueden aislarse de varios tejidos y también se ha informado que se diferencian en pericitos, que tienen el potencial de estabilizar aún más la red vascular alrededor del injerto de islotes (Deschepper et al. 2011). Es importante destacar que las MSC tienen potentes propiedades inmunomoduladoras y pueden modular la actividad de las células inmunitarias, incluidas las células dendríticas, las células NK, las células T citotóxicas y las células B (Castro-Manreza and Montesinos 2015), reduciendo así la presencia de citocinas proinflamatorias en las proximidades del área del injerto. Además, también se ha demostrado que las MSC liberan muchos factores paracrinos, que promueven el crecimiento y la función de las células vecinas. En conjunto, se ha demostrado que estos atributos beneficiosos mejoran el resultado del injerto de islotes en ratones (Kerby et al. 2013).

El co-trasplante de islotes con MSC derivadas de médula ósea (BM-MSC) ha sido bien examinado y demostrado que reduce la apoptosis de los islotes, aumenta las tasas de revascularización y mejora la función de los islotes en ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina (Borg et al. 2014). Además, se informó la mitigación del daño inducido por hipoxia en los islotes después de su exposición a medios preacondicionados de MSC, lo que demuestra que los factores paracrinos son responsables del funcionamiento mejorado de los islotes por parte de las MSC (Brandhorst et al. 2017). Como tales, los factores paracrinos, incluido el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor

de crecimiento similar a la insulina 1, el factor de crecimiento transformante beta 1, el factor de crecimiento de hepatocitos, la hemooxigenasa 1, la IL-6, el inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1 (TIMP- 1), y la indoleamina 2,3-dioxigenasa, se sabe que son liberadas por las MSC después del cotrasplante con los islotes (Bell et al. 2012). Por el contrario, algunos estudios han sugerido que un contacto físico directo entre los islotes y las MSC es fundamental para mejorar la supervivencia de los islotes, la integridad estructural y la función de la insulina (Rackham et al. 2013), (Jun et al. 2014). Un metaanálisis reciente sugiere que la viabilidad de los islotes es mayor en los islotes cocultivados con MSC que en los islotes cultivados solos (de Souza et al. 2017).

El trasplante de MSC derivadas de tejido adiposo (Ad-MSC;) con islotes también ha sido reportado recientemente, esto representa una fuente atractiva de MSC para el trasplante autólogo en pacientes con DT1 (Gamble, Pawlick, et al. 2018). Los islotes que se cocultivaron con Ad-MSC demostraron una menor muerte celular, una viabilidad superior, una mejor integridad de la membrana, una mejor secreción de insulina estimulada por la glucosa y una apoptosis reducida en comparación con los islotes de control (Schive et al. 2017); es importante destacar que los investigadores demostraron un control superior de la glucosa en ratones trasplantados con islotes cultivados conjuntamente y Ad-MSC en comparación con los islotes cultivados/trasplantados solos y los islotes cotrasplantados con Ad-MSC sin cocultivo previo (Schive et al. 2017). Además, un estudio reciente evaluó la supervivencia y función de los islotes después del cotrasplante de Ad-MSC de pacientes con pancreatitis crónica, los hallazgos informaron una función mejorada de los islotes, infiltración reducida de macrófagos, inhibición de la apoptosis de las células β , expresión suprimida de TNF- α y expresiones reguladas al alza del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) en injertos de islotes cuando se trasplantaron junto con Ad-MSC (Song et al. 2017).

Co-trasplante con células endoteliales formadoras de colonias

El páncreas es un órgano muy vascularizado. La vasta red de vasos sanguíneos es fundamental para detectar cambios sutiles en la glucosa sanguínea circulante y la correspondiente liberación de insulina de las células β . El procedimiento de aislamiento de los islotes corta la conexión entre la vasculatura de los islotes y los vasos sistémicos. En el trasplante de páncreas de órgano completo, el obstáculo se sortea al volver a conectar rápidamente los vasos pancreáticos con los vasos arteriales y venosos del

receptor. Por el contrario, restablecer el flujo sanguíneo alrededor y dentro del islote trasplantado requiere angiogénesis y vasculogénesis selectivas. En este sentido, las células formadoras de colonias endoteliales (ECFCs) exhiben características fenotípicas ideales que pueden ser adecuadas para el restablecimiento eficiente de la red vascular alrededor y dentro del injerto. También conocidas como células progenitoras endoteliales tardías (EPC tardías) o células endoteliales de crecimiento sanguíneo (BOEC), las ECFC pueden aislarse de la fracción mononuclear y cultivarse en un medio de cultivo de células endoteliales establecido. Las células endoteliales formadoras de colonias son positivas para los marcadores endoteliales CD31, CD146, VEGFR2 (Medina et al. 2010) y CD201 (Yu et al. 2016). Se ha demostrado que las ECFC representan una célula madre/progenitora vascular con un importante potencial proliferativo y vasorreparador (Medina et al. 2017). Estas células han demostrado su eficacia en varios modelos preclínicos in vivo, como el corazón, la retina, el cerebro, las extremidades, los pulmones y los riñones isquémicos (O'Neill et al. 2018).

En función de sus capacidades únicas para promover la reparación vascular, las ECFC también se han investigado para promover la supervivencia del injerto de islotes y la función de los islotes. El trasplante de islotes porcinos recubiertos con ECFC debajo de la cápsula renal proporcionó una mejor protección contra IBMIR xenogénico en comparación con las EC maduras (Kim et al. 2011). Además, el trasplante intraportal de islotes porcinos recubiertos con ECFC demostró una mejor supervivencia del injerto y control glucémico en ratones desnudos y el análisis de rastreo celular ha revelado que los injertos compuestos de ECFC e islotes permanecen en las secciones de hígado y se asociaron con una mayor inmunotinción positiva para insulina (Jung et al. 2014). Estos estudios respaldan el uso de ECFC alogénicos en estudios traslacionales que tienen como objetivo mejorar los protocolos actuales de trasplante de islotes para el tratamiento de la DT1.

Estrategias de movilización de células madre

La hiperglucemia crónica es perjudicial para muchos órganos y los estudios han revelado que la diabetes prolongada también daña el microambiente óseo (Spinetti et al. 2013). Como resultado, la movilización de células madre hematopoyéticas (HSC) se ve drásticamente afectada en respuesta a estímulos como la isquemia (Fadini and Avogaro 2013). Se sugiere que esto afecta gravemente los resultados clínicos en pacientes

diabéticos que se someten a un trasplante de células madre o de islotes (Stocks et al. 2017). Además, la médula ósea es una fuente rica de células progenitoras vasculares circulantes, cuya movilización también se sabe que está modulada negativamente en la diabetes (Westerweel et al. 2013). Teniendo en cuenta que el número total de HSC en circulación bajo la diabetes se reduce, se están investigando estrategias para movilizar las HSC como terapias potenciales para las complicaciones relacionadas con la diabetes (Albiero, Avogaro, and Fadini 2013).

El factor principal para el reclutamiento y la movilización de HSC de la médula ósea es el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) (Winkler et al. 2012). La movilización implica la reducción de las concentraciones intramedulares de CXCL12, que es un ligando de CXCR4 y es un conocido quimioatrayente de leucocitos. Plerixafor es un antagonista de CXCR4, que se utiliza como terapia para la movilización de HSC en pacientes con cáncer (Winkler et al. 2012). Además, hay un ensayo clínico en curso para evaluar el potencial de Plerixafor en combinación con un agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada para movilizar las HSC CD34+ para el tratamiento de la DT1 (NCT03182426). Si tiene éxito, este estudio allanará el camino para nuevas estrategias de tratamiento para tratar la DT1 en el futuro. Además, un estudio clínico ha demostrado un aumento en el número de EPC circulantes (cEPC) y células proangiogénicas después del tratamiento con metformina, curiosamente, el aumento observado en las poblaciones de células fue independiente de la reducción de HbA1c (Ahmed et al. 2016). No obstante, el estudio demuestra acciones beneficiosas sobre la movilización de células madre de la farmacoterapia conocida más allá de los efectos reguladores glucémicos tradicionales.

Perspectivas futuras

La diabetes tipo 1 sigue siendo una de las principales causas de ceguera, insuficiencia renal y accidente cerebrovascular. Durante las últimas 4 décadas, el número de casos ha aumentado constantemente. Aunque la aparición reciente de análogos de insulina de acción rápida y de acción prolongada ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con diabetes Tipo 1, todavía quedan muchos desafíos por delante. El trasplante de islotes primarios ofrece perspectivas interesantes para el tratamiento de pacientes con DT1. Sin embargo, la disponibilidad limitada de islotes sigue siendo uno de los obstáculos más destacados para el uso generalizado del trasplante de islotes. Para superar la escasez de donantes, se ha explorado el xenotrasplante de islotes, pero quedan consideraciones

éticas y preocupaciones sobre la estabilidad genética de los islotes transgénicos.

El desarrollo de estrategias eficaces de trasplante de islotes humanos también se ve obstaculizado por muchas barreras, como la muerte generalizada de las células de los islotes durante el período inmediato posterior al trasplante. Esto inevitablemente aumenta el requerimiento del número de islotes necesarios para lograr el control glucémico y la independencia de la insulina. Además, la alteración de la arquitectura y la morfología normales de los islotes, así como el injerto vascular deficiente durante el período posterior al trasplante, también contribuyen significativamente al deterioro de la función del injerto de islotes. Durante el período inmediato, tanto en las etapas previas al trasplante como posteriores al trasplante, los islotes aislados tuvieron que sufrir tensiones de cizallamiento considerables, lo que conduce a la pérdida del número y la función de las células beta, lo que también contribuye al fracaso del injerto.

Si bien las etapas de aislamiento de islotes previas al trasplante se han optimizado cuidadosamente, existe más de una estrategia para mejorar la eficiencia, la viabilidad y la función biológica de los islotes trasplantados. Una vez que los islotes purificados se cultivan *in vitro*, se pueden cotrasplantar con las propias células madre del receptor para mejorar la vascularización, superar la pérdida del injerto de islotes y la disfunción posterior al trasplante. Otra estrategia es utilizar cerdos neonatos transgénicos como fuente de islotes. La supervivencia general durante el período previo al trasplante y la función posterior al trasplante de los islotes purificados se puede mejorar aún más utilizando estrategias de encapsulación, ya sea solas o en combinación con terapias convencionales.

Claramente, se necesitan nuevos enfoques para obtener resultados terapéuticos exitosos y una independencia completa de la insulina. La aparición de estrategias de encapsulación de células β y enfoques de células madre, como las estrategias de movilización y la implantación de islotes en combinación con ECFC y/o MSC, podría mejorar la supervivencia del injerto, no solo ayudando a la revascularización, sino también proporcionando islotes pretrasplantados y postrasplantados con factores de crecimiento paracrinos necesarios para la proliferación y función. Además, los enfoques terapéuticos convencionales para la DT1, incluido el reemplazo de insulina, los inhibidores de SGLT2, las terapias inmunitarias y los agonistas de péptidos, también

deben considerarse solos o en combinación con enfoques emergentes para obtener resultados terapéuticos clínicos óptimos.

LISTA DE REFERENCIAS

- Abramson, Alex, Ester Caffarel-Salvador, Minsoo Khang, David Dellal, David Silverstein, Yuan Gao, Morten Revsgaard Frederiksen, Andreas Vegge, František Hubálek, Jorrit J. Water, Anders V. Friderichsen, Johannes Fels, Rikke Kaae Kirk, Cody Cleveland, Joy Collins, Siddhartha Tamang, Alison Hayward, Tomas Landh, Stephen T. Buckley, Niclas Roxhed, Ulrik Rahbek, Robert Langer, and Giovanni Traverso. 2019. "An Ingestible Self-Orienting System for Oral Delivery of Macromolecules." *Science (New York, N.Y.)* 363(6427):611–15. doi: 10.1126/SCIENCE.AAU2277.
- Ahlqvist, Emma, Petter Storm, Annemari Käräjämäki, Mats Martinell, Mozghan Dorkhan, Annelie Carlsson, Petter Vikman, Rashmi B. Prasad, Dina Mansour Aly, Peter Almgren, Ylva Wessman, Nael Shaat, Peter Spégel, Hindrik Mulder, Eero Lindholm, Olle Melander, Ola Hansson, Ulf Malmqvist, Åke Lernmark, Kaj Lahti, Tom Forsén, Tiinamaija Tuomi, Anders H. Rosengren, and Leif Groop. 2018. "Novel Subgroups of Adult-Onset Diabetes and Their Association with Outcomes: A Data-Driven Cluster Analysis of Six Variables." *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 6(5):361–69. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
- Ahmed, Fahad W., Rachel Rider, Michael Glanville, Kilimangalam Narayanan, Salman Razvi, and Jolanta U. Weaver. 2016. "Metformin Improves Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells in Type 1 Diabetes: MERIT Study." *Cardiovascular Diabetology* 15(1):1–10. doi: 10.1186/S12933-016-0413-6/FIGURES/3.
- Albiero, Mattia, Angelo Avogaro, and Gian Paolo Fadini. 2013. "Restoring Stem Cell Mobilization to Promote Vascular Repair in Diabetes." *Vascular Pharmacology* 58(4):253–58. doi: 10.1016/J.VPH.2013.01.003.
- An, Duo, Alan Chiu, James A. Flanders, Wei Song, Dahua Shou, Yen Chun Lu, Lars G. Grunnet, Louise Winkel, Camilla Ingvorsen, Nicolaj Strøyer Christophersen, Johannes Josef Fels, Fredrik Wolfhagen Sand, Yewei Ji, Ling Qi, Yehudah Pardo, Dan Luo, Meredith Silberstein, Jintu Fan, and Minglin Ma. 2018. "Designing a Retrievable and Scalable Cell Encapsulation Device for Potential Treatment of Type 1 Diabetes." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United*

- States of America* 115(2):E263–72. doi: 10.1073/PNAS.1708806115.
- Van Baar, Michaël J. B., Charlotte C. Van Ruiten, Marcel H. A. Muskiet, Liselotte Van Bloemendaal, Richard G. IJzerman, and Daniël H. Van Raalte. 2018. “SGLT2 Inhibitors in Combination Therapy: From Mechanisms to Clinical Considerations in Type 2 Diabetes Management.” *Diabetes Care* 41(8):1543–56. doi: 10.2337/DC18-0588.
- Bai, Lijun, Bernard E. Tuch, Bernhard Hering, and Ann M. Simpson. 2002. “Fetal Pig Beta Cells Are Resistant to the Toxic Effects of Human Cytokines.” *Transplantation* 73(5):714–22. doi: 10.1097/00007890-200203150-00010.
- Ballinger, Walter F., and Paul E. Lacy. 1972. “Transplantation of Intact Pancreatic Islets in Rats.” *Surgery* 72(2):175–86.
- Banting, F. G., C. H. Best, J. B. Collip, W. R. Campbell, and A. A. Fletcher. 1922. “Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus.” *Canadian Medical Association Journal* 12(3):141.
- Bekiari, Eleni, Konstantinos Kitsios, Hood Thabit, Martin Tauschmann, Eleni Athanasiadou, Thomas Karagiannis, Anna Bettina Haidich, Roman Hovorka, and Apostolos Tsapas. 2018. “Artificial Pancreas Treatment for Outpatients with Type 1 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis.” *The BMJ* 361. doi: 10.1136/BMJ.K1310.
- Bell, Gillian I., Michael T. Meschino, Jennifer M. Hughes-Large, Heather C. Broughton, Anargyros Xenocostas, and David A. Hess. 2012. “Combinatorial Human Progenitor Cell Transplantation Optimizes Islet Regeneration through Secretion of Paracrine Factors.” *Stem Cells and Development* 21(11):1863–76. doi: 10.1089/SCD.2011.0634.
- Bergenstal, Richard M., Satish Garg, Stuart A. Weinzimer, Bruce A. Buckingham, Bruce W. Bode, William V. Tamborlane, and Francine R. Kaufman. 2016. “Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes.” *JAMA* 316(13):1407–8. doi: 10.1001/JAMA.2016.11708.
- Bluestone, Jeffrey A., Jane H. Buckner, Mark Fitch, Stephen E. Gitelman, Shipra Gupta, Marc K. Hellerstein, Kevan C. Herold, Angela Lares, Michael R. Lee, Kelvin Li, Weihong Liu, S. Alice Long, Lisa M. Masiello, Vinh Nguyen, Amy L. Putnam, Mary Rieck, Peter H. Sayre, and Qizhi Tang. 2015. “Type 1 Diabetes Immunotherapy

- Using Polyclonal Regulatory T Cells." *Science Translational Medicine* 7(315). doi: 10.1126/SCITRANSLMED.AAD4134.
- Blyszczuk, Przemyslaw, Jaroslaw Czyz, Gabriela Kania, Martin Wagner, Ursula Roll, Luc St-Onge, and Anna M. Wobus. 2003. "Expression of Pax4 in Embryonic Stem Cells Promotes Differentiation of Nestin-Positive Progenitor and Insulin-Producing Cells." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100(3):998–1003. doi: 10.1073/PNAS.0237371100/ASSET/6A6A3A8F-A3E0-40D6-97FA-DC1F4F328F8A/ASSETS/GRAPHIC/PQ0237371005.JPEG.
- Borg, Danielle J., Marc Weigelt, Carmen Wilhelm, Michael Gerlach, Marc Bickle, Stephan Speier, Ezio Bonifacio, and Angela Hommel. 2014. "Mesenchymal Stromal Cells Improve Transplanted Islet Survival and Islet Function in a Syngeneic Mouse Model." *Diabetologia* 57(3):522–31. doi: 10.1007/S00125-013-3109-4.
- Bottino, Rita, Michael F. Knoll, Carmela A. Knoll, Suzanne Bertera, and Massimo M. Trucco. 2018. "The Future of Islet Transplantation Is Now." *Frontiers in Medicine* 5(JUL). doi: 10.3389/FMED.2018.00202.
- Boughton, C. K., and R. Hovorka. 2019. "Is an Artificial Pancreas (Closed-Loop System) for Type 1 Diabetes Effective?" *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association* 36(3):279–86. doi: 10.1111/DME.13816.
- Brandhorst, D., H. Brandhorst, S. Acreman, S. W. Schive, H. Bjørnson Scholz, and P. R. V. Johnson. 2017. "Hypoxia-Induced Damage in Human Islets Is Reduced With the Use of Mesenchymal Stem Cell-Preconditioned Medium." *Transplantation Proceedings* 49(10):2330–32. doi: 10.1016/J.TRANSPROCEED.2017.11.003.
- Carlsson, Per Ola, Daniel Espes, Amir Sedigh, Avi Rotem, Baruch Zimmerman, Helena Grinberg, Tali Goldman, Uriel Barkai, Yuval Avni, Gunilla T. Westermark, Lina Carlbom, Håkan Ahlström, Olof Eriksson, Johan Olerud, and Olle Korsgren. 2018. "Transplantation of Macroencapsulated Human Islets within the Bioartificial Pancreas BAir to Patients with Type 1 Diabetes Mellitus." *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 18(7):1735–44. doi: 10.1111/AJT.14642.
- Castro-Manrreza, Marta E., and Juan J. Montesinos. 2015. "Immunoregulation by Mesenchymal Stem Cells: Biological Aspects and Clinical Applications." *Journal of*

- Immunology Research* 2015. doi: 10.1155/2015/394917.
- Cheng, Sam Tsz Wai, Lihua Chen, Stephen Yu Ting Li, Eric Mayoux, and Po Sing Leung. 2016. "The Effects of Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, on Pancreatic β -Cell Mass and Glucose Homeostasis in Type 1 Diabetes." *PloS One* 11(1). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0147391.
- Clemente-Casares, Xavier, Jesus Blanco, Poornima Ambalavanan, Jun Yamanouchi, Santiswarup Singha, Cesar Fandos, Sue Tsai, Jinguo Wang, Nahir Garabatos, Cristina Izquierdo, Smriti Agrawal, Michael B. Keough, V. Wee Yong, Eddie James, Anna Moore, Yang Yang, Thomas Stratmann, Pau Serra, and Pere Santamaria. 2016. "Expanding Antigen-Specific Regulatory Networks to Treat Autoimmunity." *Nature* 530(7591):434–40. doi: 10.1038/NATURE16962.
- Cohen, Ohad, Sebastiano Filetti, Javier Castaneda, Marianna Maranghi, and Mariela Glandt. 2016. "When Intensive Insulin Therapy (MDI) Fails in Patients With Type 2 Diabetes: Switching to GLP-1 Receptor Agonist Versus Insulin Pump." *Diabetes Care* 39 Suppl 2:S180-6. doi: 10.2337/DCS15-3029.
- Contreras, Juan L., Dong Xie, Jimmy Mays, Cheryl A. Smyth, Christopher Eckstein, Firoz G. Rahemtulla, Carlton J. Young, J. Anthony Thompson, Guadalupe Bilbao, David T. Curiel, and Devin E. Eckhoff. 2004. "A Novel Approach to Xenotransplantation Combining Surface Engineering and Genetic Modification of Isolated Adult Porcine Islets." *Surgery* 136(3):537–47. doi: 10.1016/j.surg.2004.05.031.
- Delaune, Vaihere, Christian Toso, Pierre Yves Benhamou, Anne Wojtusciszyn, Laurence Kessler, Florence Slits, Sandrine Demuylder-Mischler, Nadine Pernin, Sandrine Lablanche, Lorenzo A. Orci, Graziano Oldani, Philippe Morel, Thierry Berney, and Stéphanie Lacotte. 2016. "Alloimmune Monitoring after Islet Transplantation: A Prospective Multicenter Assessment of 25 Recipients." *Cell Transplantation* 25(12):2259–68. doi: 10.3727/096368916X692023/ASSET/IMAGES/LARGE/10.3727_096368916X692023-FIG2.JPEG.
- Deschepper, M., K. Oudina, B. David, V. Myrtil, C. Collet, M. Bensidhoum, D. Logeart-Avrarmoglou, and H. Petite. 2011. "Survival and Function of Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Depend on Glucose to Overcome Exposure to Long-Term, Severe and Continuous Hypoxia." *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 15(7):1505. doi:

10.1111/J.1582-4934.2010.01138.X.

- Duggleby, Richard, Robert David Danby, J. Alejandro Madrigal, and Aurore Saudemont. 2018. "Clinical Grade Regulatory CD4+ T Cells (Tregs): Moving Toward Cellular-Based Immunomodulatory Therapies." *Frontiers in Immunology* 9(FEB). doi: 10.3389/FIMMU.2018.00252.
- Eggenhofer, E., V. Benseler, A. Kroemer, F. C. Popp, E. K. Geissler, H. J. Schlitt, C. C. Baan, M. H. Dahlke, and M. J. Hoogduijn. 2012. "Mesenchymal Stem Cells Are Short-Lived and Do Not Migrate beyond the Lungs after Intravenous Infusion." *Frontiers in Immunology* 3(SEP). doi: 10.3389/FIMMU.2012.00297.
- Egro, Francesco Maria. 2013. "Why Is Type 1 Diabetes Increasing?" *Journal of Molecular Endocrinology* 51(1). doi: 10.1530/JME-13-0067.
- Eisenbarth, G. S. 1986. "Type I Diabetes Mellitus. A Chronic Autoimmune Disease." *The New England Journal of Medicine* 314(21):1360–68. doi: 10.1056/NEJM198605223142106.
- Ekser, Burcin, and David Kc Cooper. 2010. "Overcoming the Barriers to Xenotransplantation: Prospects for the Future." *Expert Review of Clinical Immunology* 6(2):219. doi: 10.1586/ECI.09.81.
- Evans, M., P. M. Schumm-Draeger, J. Vora, and A. B. King. 2011. "A Review of Modern Insulin Analogue Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles in Type 2 Diabetes: Improvements and Limitations." *Diabetes, Obesity & Metabolism* 13(8):677–84. doi: 10.1111/J.1463-1326.2011.01395.X.
- Evron, Yoav, Clark K. Colton, Barbara Ludwig, Gordon C. Weir, Baruch Zimermann, Shiri Maimon, Tova Neufeld, Nurit Shalev, Tali Goldman, Assaf Leon, Karina Yavriyants, Noa Shabtay, Tania Rozenshtein, Dimitri Azarov, Amanda R. Dilenno, Anja Steffen, Paul de Vos, Stefan R. Bornstein, Uriel Barkai, and Avi Rotem. 2018. "Long-Term Viability and Function of Transplanted Islets Macroencapsulated at High Density Are Achieved by Enhanced Oxygen Supply." *Scientific Reports* 2018 8:1 8(1):1–13. doi: 10.1038/s41598-018-23862-w.
- Fadini, Gian Paolo, and Angelo Avogaro. 2013. "Diabetes Impairs Mobilization of Stem Cells for the Treatment of Cardiovascular Disease: A Meta-Regression Analysis." *International Journal of Cardiology* 168(2):892–97. doi: 10.1016/J.IJCARD.2012.10.089.

- Farina, Marco, Andrea Ballerini, Daniel W. Fraga, Eugenia Nicolov, Matthew Hogan, Danilo Demarchi, Francesco Scaglione, Omaima M. Sabek, Philip Horner, Usha Thekkedath, Osama A. Gaber, and Alessandro Grattoni. 2017. "3D Printed Vascularized Device for Subcutaneous Transplantation of Human Islets." *Biotechnology Journal* 12(9). doi: 10.1002/BIOT.201700169.
- Forbes, Josephine M., and Mark E. Cooper. 2013. "Mechanisms of Diabetic Complications." *Physiological Reviews* 93(1):137–88. doi: 10.1152/PHYSREV.00045.2011.
- Foster, Jayne L., Georgia Williams, Lindy J. Williams, and Bernard E. Tuch. 2007. "Differentiation of Transplanted Microencapsulated Fetal Pancreatic Cells." *Transplantation* 83(11):1440–48. doi: 10.1097/01.TP.0000264555.46417.7D.
- Frandsen, Christian S., Thomas F. Dejgaard, Jens J. Holst, Henrik U. Andersen, Birger Thorsteinsson, and Sten Madsbad. 2015. "Twelve-Week Treatment With Liraglutide as Add-on to Insulin in Normal-Weight Patients With Poorly Controlled Type 1 Diabetes: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Parallel Study." *Diabetes Care* 38(12):2250–57. doi: 10.2337/DC15-1037.