Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

# *Transplante de células-tronco no tratamento de diabetes mellitus: uma revisão integrativa*

*Stem cell transplantation in the treatment of diabetes mellitus: an integrative review*

***Bruna de Medeiros Rocha*[1]**
***Ana Beatriz Monteiro de Medeiros*[2]**
***Laíza Andrade Soares Diniz*[3]**
***Vinícius Azevedo Araújo de Andrade*[4]**
***Carine Cecconello*[5]**
***Amanda Caroline da Silva Barbosa*[6]**
***Ana Vitória Rodrigues de Andrade*[7]**
***Mateus De Lima Santos*[8]**
***Aucelia Cristina Soares de Belchior*[9]**
***Lúcia Patrícia Bezerra Gomes da Silva*[10]**

**RESUMO:** A diabetes mellitus (DM) é uma doença que consiste num grupo de distúrbios metabólicos onde há uma hiperglicemia crônica decorrente de falhas na secreção da insulina ou na ação da mesma, que pode acometer pessoas de todos os grupos, independente de idade, sexo ou raça. A DM pode ser classificada em dois principais grupos: diabetes mellitus tipo 1, onde há a destruição da massa das células β pancreáticas; diabetes mellitus tipo 2, onde há distúrbios associados com a resistência à insulina. Como há uma grande resistência ao tratamento convencional de DM, a terapia celular regenerativa com células-tronco é apontada como uma possível alternativa de tratamento ou até mesmo a cura da doença. Objetivou-se elencar estudos que correlacionam diabetes e terapia com células-tronco, afim de apresentar os mecanismos de reposição das células beta e regulação de glicemia a partir da terapia celular com células-tronco. Trata-se de uma revisão integrativa, construída a partir de artigos pesquisados nas bases periódicas, Scielo (Scientific Electronic Library on Line) e Pubmed, utilizando os descritores "diabetes, terapia, células tronco" e "diabetes, therapy, stem cell", respectivamente. Foram utilizados como critérios de inclusão os artigos disponíveis com texto completo em Português e Inglês, compreendidos no intervalo de 2012 a 2022 relacionados diretamente com a pesquisa. Os critérios de exclusão foram estudos que estão fora deste corte temporal e/ou que não abordam a temática objeto de estudo. O transplante de células-tronco auxilia no controle dos níveis glicêmicos, assim como na reparação da massa das células β pancreáticas que perderam sua função, possibilitando a diminuição de terapias medicamentosas orais e/ou a insulinoterapia intravenosa. Conclui-se que a terapia celular no tratamento da DM é muito promissora, podendo auxiliar na regeneração das ilhotas pancreáticas, na modulação da agressão autoimune e da inflamação, e na diminuição da resistência à insulina nas células, mas ainda são necessários estudos a longo prazo.

**Palavras-Chave:** Diabetes, Hiperglicemia, Bioquímica, Terapia Celular, Células tronco.

**ABSTRACT:** Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a disease that consists of a group of metabolic disorders where there is chronic hyperglycemia resulting from failures in insulin secretion or insulin action, which can affect people of all groups, regardless of age, sex. or race. DM can be classified into two main groups: type 1 diabetes mellitus, where there is destruction of pancreatic β-cell mass; type 2 diabetes mellitus, where there are disorders associated with insulin resistance. As there is great resistance to the conventional treatment of DM, regenerative cell therapy with stem cells is pointed out as a possible alternative treatment or even a cure for the disease. List studies that correlate diabetes and stem cell therapy, in order to present the mechanisms of beta cell replacement and blood glucose regulation from stem cell therapy. This is an integrative review, built from articles researched in the periodical databases, Scielo (Scientific Electronic Library on Line) and Pubmed, using the descriptors "diabetes, therapy, stem cells" and "diabetes, therapy, stem cell", respectively. Articles available with full text in Portuguese and English, from 2012 to 2022, directly related to the research, were used as inclusion criteria. The exclusion criteria

[1] Biomédica, formada pelo Centro Universitário de Patos – UNIFIP E-mail: bruna.shee@gmail.com
[2] Biomédica, formada pelo Centro Universitário de Patos - UNIFIP.E-mail: mmbiaana@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8462-7502
[3] Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário de Patos - UNIFIP. E-mail: laizaecit@gmail.com. ORCID: 0009-0003-7789-4399
[4] Graduando em Odontologia pela Universidade Federal de Campina Grande – UFCG E-mail: viniciusazevedoaluno@gmail.com
[5] Graduanda em Medicina pela UNOCHAPECÓ – SC E-mail: carine.cecconello@gmail.com
[6] Graduanda em Biomedicina pela Universidade do Estado do Pará – UEPA E-mail: amandabbiomed@gmail.com
[7] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário – UNINOVAFAPI E-mail: ana.vitoria.01@hotmail.com
[8] Graduando em Medicina pela Univercidade Ceuma Campus Imperatriz E-mail: mateusmedicina123@gmail.com
[9] Doutora, professora das Faculdades Integradas do Ceará - UNIFIC e do UNIFIP. E-mail: auceliabelchior@med.fiponline.edu.br - ORCID: 0000-0002-3379-7875
[10] Orientadora, Doutora, professora da Universidade de Pernambuco – UPE E-mail: lpbezerra33@gmail.com

were studies that are outside this time frame and/or that do not address the subject matter of study. Stem cell transplantation helps in the control of glycemic levels, as well as in the repair of the mass of pancreatic β cells that have lost their function, allowing the reduction of oral drug therapies and/or intravenous insulin therapy. It is concluded that cell therapy in the treatment of DM is very promising, being able to help in the regeneration of pancreatic islets, in the modulation of autoimmune aggression and inflammation, and in the reduction of insulin resistance in cells, but studies are still needed to be carried out. long term.

**Keywords:** Diabetes, Hyperglycemia, Biochemistry, Cell Therapy, Stem cells.
**DOI: 10.61223/coopex.v15i01.745**

## INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) consiste em um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados pela hiperglicemia crônica, decorrente de falhas na secreção da insulina ou na sua ação. A DM é classificada em dois principais grupos: a DM tipo 1 (DM1), definida pela dependência de insulina e a DM tipo 2 (DM2), não dependente de insulina. O tratamento da DM consiste basicamente no controle rígido dos níveis de glicemia, dependendo ou não de insulinoterapia (Lojudice; Sogayar, 2008; Voltarelli, 2004).

De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), 2019, estima-se que a DM acomete 463 milhões de pessoas em todo o mundo e que até 2030 este número será de 578 milhões de pessoas, e até 2045, este número será de 700 milhões, alertando também casos diagnosticados, que chega a ser aproximadamente 50% dos casos, ressaltando a importância do diagnóstico para que essas pessoas possam iniciar o tratamento. Mesmo com distintas possibilidades de terapia, existe uma resistência à adesão ao tratamento por parte dos portadores não só por implicar em mudanças de hábitos como o cumprimento de dietas e a realização de exercícios físicos, como também a dificuldade, principalmente, de idosos, crianças e/ou pacientes com comorbidades, sendo necessária a tutela de terceiros. (Silva et al., 2006; Faria et al., 2013).

Ainda que existam distintas possibilidades de tratamento, há uma resistência à adesão ao tratamento por parte dos portadores, fazendo-se necessário o desenvolvimento de novos métodos terapêuticos. Atualmente, o transplante de ilhotas pancreáticas, visando a substituição dessas células é uma estratégia com grande potencial terapêutico, haja visto ser um método menos invasivo em comparação ao transplante de pâncreas. Entretanto, a insuficiência de doadores para suprir o alto número de pacientes que poderiam recorrer a tal tratamento, implica na necessidade de fontes inesgotáveis de células β para transplante (Gou; Hebrok, 2009).

As células-tronco utilizadas no campo da medicina regenerativa, são células que possuem uma capacidade de replicação por divisão celular quando indiferenciadas e posteriormente podem diferenciar-se em outros tipos celulares. Na tentativa de encontrar grupos de células apropriados para a reposição da massa de células β pancreáticas, as células-tronco embrionárias e mesenquimais foram apontadas como

uma possível fonte confiável, instigando o desenvolvimento de pesquisas com células-tronco no campo da medicina regenerativa voltadas ao tratamento de DM (Mccal et al., 2009; Tang, 2019).

A DM e a busca por tratamentos ideais são assuntos recorrentemente abordados devido à alta prevalência da DM, o fato de poder afetar pessoas de qualquer idade, sexo ou classe social, à sua alta morbimortalidade e seu alto custo sanitário, sendo considerada a epidemia do século XXI. Este estudo visa elencar as pesquisas científicas publicadas nos principais bancos de dados, que correlacionaram o uso de células-tronco como alternativa terapêutica para o tratamento de diabetes mellitus.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, cujos procedimentos metodológicos aplicados se deram a partir do levantamento bibliográfico. A revisão integrativa da literatura compreende seis etapas: a delimitação do tema; definição de critérios para inclusão e exclusão de estudos; a categorização de estudos; a avaliação dos estudos selecionados para análise; a interpretação dos resultados e apresentação da revisão. Com base nessas etapas, inicialmente foi definido o tema, Terapia de Diabetes com Células-tronco, onde foram selecionados os estudos nas bases periódicas Scielo (Scientific Electronic Library on Line) e Pubmed, utilizando os descritores: “diabetes, terapia, células tronco” e “diabetes, therapy, stem cell”, respectivamente.

Foram utilizados como critérios de inclusão os artigos disponíveis com texto completo em português, inglês e espanhol, compreendidos no intervalo de 2012 a 2022, relacionados diretamente com a pesquisa. A coleta de dados foi realizada através da leitura dos estudos, selecionando os dados de interesse, que serão discutidos e analisados. Os critérios de exclusão foram estudos que estão fora deste corte temporal e/ou que não abordam a temática objeto de estudo.

## RESULTADOS

Foram encontrados um total de 3396 artigos em ambas as bases de dados. No PubMed foram encontrados 3345 trabalhos, dos quais 9 foram selecionados; no SciELO foram encontrados 51 trabalhos, de onde foram selecionados 3 para este estudo, totalizando 12 artigos.

A (Tabela 1) apresenta os dados observados nos principais estudos selecionados, os seus achados são compatíveis aos objetivos do estudo.

**Tabela 1:** Sistematização dos artigos analisados considerando as variáveis: autores, ano, marcadores, título, objetivo e principais resultados.

| | AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO | TÍTULO | MÉTODO | RESULTADOS |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Hu J et al 2012 | Long term effects of the implantation of autologous bone marrow mononuclear cells for type 2 diabetes mellitus. | 108 pacientes entre 18 e 60 anos, diagnosticados com DM2, foram divididos em dois grupos, sendo o grupo 1 (n=56), submetidos ao transplante autólogo de células-tronco mononucleares derivadas da medula óssea e o grupo 2 (n=62), pacientes submetidos à insulinoterapia intensificada. | No grupo 1, os valores de HbA1c (Hemoglobina glicada) tiveram uma diminuição gradual, tendo o menor pico no fim do 1º ano de tratamento, os níveis de peptídeo-C aumentaram progressivamente e a dosagem de insulina diária de 83,9% dos pacientes diminuiu, pelo menos em 15%. No grupo 2, os níveis de HbA1c se mantiveram reduzidos no 1º ano, mas posteriormente aumentaram, os níveis de peptídeo c diminuíram gradualmente e a dose de insulina diária de 100% dos pacientes aumentou em pelo menos 15%. |
| 2 | Zhao Y et al., 2012 | Reversal of type 1 diabetes via islet β cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells. | 15 pacientes, entre 15 e 41 anos, diagnosticados com DM1, divididos em dois grupos, sendo o grupo A (n=6) composto por pacientes com DM1 moderada, que ainda apresentam células-β funcionais, e o grupo B (n=9) pacientes com DM1 severa, sem células-β funcionais. Foram aleatoriamente submetidos à terapia com CT multipotentes derivadas de cordão umbilical (n=12) e placebo terapia (n=3). | O grupo A, apresentou um aumento dos níveis de peptídeo-C entre as semanas 12 e 24 pós-tratamento. O grupo B apresentou uma melhora sucessiva dos níveis de peptídeo-C a cada sessão. O grupo controle (placebo terapia) não apresentou nenhuma melhora significativa. |
| 3 | Zhao Y et al., 2013 | Targeting insulin resistance in type 2 diabetes via immune modulation of cord blood-derived multipotent stem cells (CB-SCs) in stem cell educator therapy: phase I/II clinical trial | 36 pacientes diagnósticados com DM2, divididos em 3 grupos, onde o grupo A (n=18) recebeu medicamentos orais, o grupo B (n=11) recebeu medicamentos orais com insulinoterapia, e o grupo C (n=7), recebeu medicamentos orais e | Os pacientes apresentaram uma melhora no controle metabólico e marcadores de inflamação reduzidos. A HbA1c dos grupos A e B diminuíram significativamente, e a resistência à insulina apresentou uma melhora após o tratamento. Diante dos valores de |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | insulinoterapia, porém os pacientes apresentavam função de células-β prejudicada. Os grupos foram submetidos à terapia com CT multipotentes derivadas de cordão umbilical. | peptídeo-C, a função das células-β dos indivíduos do grupo C foi recuperada e a disfunção imune foi revertida através da modulação imune de monócitos e equilíbrio da produção de citocinas th1/th2/th3. |
| 4 | Hao H et al., 2013 | Multiple intravenous infusions of bone marrow mesenchymal stem cells reverse hyperglycemia in experimental type 2 diabetes rats | Ratos com DM2 induzida foram submetidas ao tratamento com CT mesenquimais derivadas de medula óssea. | Os efeitos de uma dose única de CT mesenquimais foram mantidos por apenas 2-3 semanas, dessa forma não promoveu melhoras na hiperglicemia e nem teve impacto na reparação dos danos pancreáticos.<br>Três doses fizeram com que os níveis glicêmicos alcançassem quase a normalidade, os níveis de insulina e peptídeo-C tiveram um aumento significativo e esses resultados se mantiveram estáveis por 9 semanas. |
| 5 | Arruda L 2014 | Reconstituição imunológica após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e esclerose múltipla | 21 pacientes diagnosticados com DM1 foram submetidos ao tratamento com imunossupressão em altas doses seguidas de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. | Após a terapia, todos os pacientes avaliados alcançaram a independência insulínica por períodos variáveis, apresentando um aumento significativo dos níveis de peptídeo-C após o transplante. Os pacientes com melhor resposta clínica após o tratamento apresentaram linfopenia transitória e aumento das células T reguladoras e supressoras, juntamente com a diminuição de células $TCD4^{+}$. |
| 6 | Liu X et al., 2014 | A preliminary evaluation of efficacy and safety of Wharton's jelly mesenchymal stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. | 23 pacientes diagnosticados com DM2 submetidos ao transplante de células tronco mesenquimais. | Houve um declínio nos níveis de HbA1c juntamente com os níveis de glicemia, ambas mantendo-se estáveis no 6º mês de terapia.<br>Os níveis de peptídeo-C, inicialmente, diminuíram e posteriormente atingiram um pico máximo no 6º mês e diminuíram um pouco novamente no 12º mês. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 41% dos pacientes tiveram a insulinoterapia suspensa após o transplante, 29% tiveram uma redução na dose de insulina.<br>No total 1 de 5 pacientes que faziam terapias com medicamentos orais puderam suspender o uso dos mesmos e os pacientes restantes tiveram uma redução de pelo menos 50% na dose requerida dos respectivos medicamentos. |
| 7 | Bhansali A et al., 2014 | Efficacy and Safety of Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cell Transplantation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Placebo-Controlled Study. | 56 pacientes diagnosticados com DM2, divididos em 2 grupos, sendo o grupo 1 (n=11) pacientes submetidos ao transplante de CT derivadas de medula óssea, e o grupo 2 (n=10) submetidos à injeção de placebos. | O grupo 1, até o 12º mês, manteve os valores de HbA1c, mas, posteriormente apresentou um aumento insignificante, ainda assim, houve uma diminuição nas doses de insulina diárias de aproximadamente 66,7%, enquanto o grupo 2 (placebo) não apresentou nenhuma evolução ou involução significante. |
| 8 | Wu Z et al., 2014 | Autologous bone marrow mononuclear cell infusion and hyperbaric oxygen therapy in type 2 diabetes mellitus: an open-label, randomized controlled clinical trial | 82 pacientes, entre 40 e 65 anos, diagnosticados com DM2, foram divididos em 4 grupos sendo eles, o grupo 1 (n=20) submetido ao transplante de CT mononucleares derivadas da medula óssea e oxigenoterapia hiperbárica; o grupo 2 n=20) submetido apenas ao transplante; o grupo 3 (n=20) apenas à oxigenoterapia hiperbárica; e o grupo 4 (n=20), o grupo controle submetido apenas a insulinoterapia e medicamentos orais. | Os grupos 1 e 2 apresentaram um aumento nos níveis de peptídeo-C e uma diminuição dos valores de HbA1c, juntamente com diminuição das doses de insulina requeridas. Os grupos 3 e 4 não apresentaram evolução ou involução significantes. Não houve interação entre as terapias do grupo 1. |
| 9 | Cai J et al., 2015 | Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell With Autologous Bone Marrow Cell Transplantation in Established Type 1 Diabetes: A Pilot | 42 pacientes diagnosticados com DM1, foram divididos em dois grupos, sendo eles o grupo 1 (n=21), pacientes submetidos ao transplante de CT mesenquimais | O grupo 1 apresentou diminuição nos valores de HbA1c, diminuição progressiva e significativa das doses diárias de insulina (29,2%), aumento de |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Randomized Controlled Open-Label Clinical Study to Assess Safety and Impact on Insulin Secretion | derivadas de corsão umbilical; e grupo 2 (n=21), grupo controle não submetido ao tratamento. | peptídeo-C. O grupo 2 não apresentou resultados significantes. |
| 10 | Zhao K et al., 2015 | Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate chronic high glucose-induced β-cell injury through modulation of autophagy | Ratos com DM2 submetidos ao tratamento com CT mesenquimais derivadas de medula óssea. | Houve uma diminuição gradual dos níveis de glicose no sangue, juntamente com o aumento dos níveis de insulina sérica e de peptídeo-C, além da restauração da morfologia das ilhotas pancreáticas, as quais estavam "encolhidas", assim a diminuição da produção de insulina foi revertida. |
| 11 | Camargo M 2015 | Perfil do estresse oxidativo em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1 submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, em Ribeirão Preto, SP | 36 pacientes divididos em dois grupos, o grupo experiemental (n=18), constituído por pacientes diagnósticados com DM1 submetidos ao transplante autólogo de CT hematopiéticas e o grupo controle (n=18), constituído por pacientes que não possuem DM1 ou qualquer outra comorbidade. | 12 meses pós-transplante, os pacientes do grupo 1 preservaram parcialmente a produção de insulina endógena, marcada pelo aumento dos níveis de peptídeo-C e reestabeleceram o controle metabólico, marcado pelos níveis de HbA1c. |
| 12 | Arjmand B et al 2019 | Co-transplantation of Human Fetal Mesenchymal and Hematopoietic Stem Cells in Type 1 Diabetic Mice Model | Camundongos com DM1 induzida, foram divididos em quatro grupos, sendo o grupo 1 (n=5) submetido ao transplante combinado de CT hematopoiéticas e CT fetais humanas pela via intravenosa (veia da cauda); o grupo 2 (n=4) submetido ao transplante combinado pela via intra-pancreática; o grupo 3 (n=4) submetido ao transplante de CT mesenquimais pela via intravenosa (veia da cauda); e o grupo 4 (n=4) submetido ao tratamento de infusão de medicamentos pela via intravenosa (veia da cauda). | Os grupos 1 e 2 apresentaram uma redução significativa dos níveis de glicose tiveram uma diminuição significativa em relação aos grupos 3 e 4 que que não foram submetidos ao transplante combinado. |

**Fonte:** Autoria própria a partir dos dados coletados.

## DISCUSSÃO

Considerando os resultados de diferentes estudos que investigaram o uso de terapias com células-tronco para o tratamento do diabetes mellitus, observa-se um cenário promissor em relação à eficácia dessas abordagens. De acordo com o estudo de Hu J et al, 2012, o transplante autólogo de células-tronco mononucleares derivadas da medula óssea pode ser uma abordagem promissora no tratamento de pacientes com DM2. A redução gradual da HbA1c e a melhora progressiva nos níveis de peptídeo-C sugerem uma restauração da função das células-β e uma potencial redução na resistência à insulina a longo prazo.

Segundo Zhao Y et al., 2012, os resultados sugerem que a terapia com células-tronco multipotentes derivadas de cordão umbilical pode levar à regeneração das células-β em pacientes com DM1. A melhora nos níveis de peptídeo-C nos grupos tratados destaca o potencial terapêutico dessas células na restauração da função pancreática e no controle da glicemia. Assim como sugere Zhao Y et al., 2013, a modulação imune com células-tronco multipotentes derivadas de cordão umbilical demonstrou melhorar o controle metabólico e reduzir a inflamação em pacientes com DM2. Essa abordagem terapêutica pode ser uma estratégia eficaz na reversão da resistência à insulina e na recuperação da função das células-β em pacientes com diabetes tipo 2.

A partir dos estudos de Hao H et al., 2013, os resultados destacam o potencial terapêutico das células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea na reversão da hiperglicemia e na melhora da função pancreática em modelos animais de DM2. A administração de múltiplas doses parece ser crucial para resultados sustentados a longo prazo. Também associados os resultados de Arruda L, 2014, demonstram que o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas mostrou-se eficaz na restauração da função das ilhotas pancreáticas e na indução da independência insulínica em pacientes com DM1. Esses resultados destacam o potencial terapêutico dessa abordagem na gestão da diabetes tipo 1.

Liu X et al., 2014, em seu estudo sugere que o transplante de células-tronco mesenquimais derivadas de Wharton's jelly pode melhorar o controle glicêmico em pacientes com DM2. A diminuição dos níveis de HbA1c e a redução na dependência de insulina sugerem um potencial terapêutico significativo dessas células na gestão da diabetes tipo 2. Já Bhansali et al., 2014, indica que o transplante autólogo de células-tronco derivadas da medula óssea pode ser uma abordagem eficaz no tratamento de pacientes com DM2. A redução nas doses de insulina sugere uma melhora na sensibilidade à insulina após o tratamento.

A terapia com células-tronco mononucleares derivadas da medula óssea, combinada com oxigenoterapia hiperbárica, mostrou-se eficaz na melhoria do controle glicêmico em pacientes com DM2. Esses resultados destacados por Wu et al., 2014 sugerem um potencial terapêutico promissor dessa combinação de tratamentos na gestão da diabetes tipo 2.

O estudo de Cai J et al., 2015 destaca o potencial terapêutico do transplante de células-tronco mesenquimais derivadas de cordão umbilical na gestão da DM1. A diminuição nos níveis de HbA1c e a redução na dependência de insulina sugerem uma melhora significativa na função das células-β após o tratamento. Associados com os resultados de Zhao K et al., 2015 sugerem que as células-tronco mesenquimais derivadas de medula óssea podem proteger as células-β contra lesões induzidas por altos níveis de glicose em modelos animais de DM2. A restauração da morfologia das ilhotas pancreáticas e a melhora nos níveis de insulina sugerem um potencial terapêutico dessas células na preservação da função pancreática.

De acordo com Camargo M, 2015, o estudo destaca os benefícios do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas na preservação parcial da produção de insulina em pacientes com DM1. A recuperação dos níveis de peptídeo-C e a reestabilização do controle metabólico após o transplante ressaltam o potencial terapêutico dessa abordagem na gestão da diabetes tipo 1. E ainda segundo Arjmand B et al, 2019, o estudo em modelos animais de DM1 sugere que o transplante combinado de células-tronco hematopoiéticas e fetais humanas pode ser uma estratégia eficaz na redução dos níveis de glicose. Esses resultados indicam um potencial terapêutico significativo dessa abordagem na gestão da diabetes tipo 1.

Tanto em pacientes com diabetes tipo 1 quanto tipo 2, diversas modalidades de transplantes de células-tronco, incluindo células-tronco mononucleares derivadas da medula óssea, células-tronco multipotentes do cordão umbilical e células-tronco mesenquimais de várias fontes, demonstraram capacidade de melhorar o controle glicêmico, reduzir a dependência de insulina e, em alguns casos, restaurar parcialmente a função das células pancreáticas. Além disso, essas terapias foram associadas a uma diminuição da resistência à insulina, redução da inflamação e preservação da morfologia das ilhotas pancreáticas.

Esses achados sugerem que as terapias com células-tronco têm o potencial de representar uma nova fronteira no tratamento do diabetes, oferecendo perspectivas de melhora significativa na qualidade de vida e no controle metabólico desses pacientes. No entanto, são necessários mais estudos clínicos randomizados e controlados para confirmar a segurança e eficácia dessas abordagens em larga escala, bem como para entender melhor os mecanismos subjacentes aos seus efeitos benéficos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia celular no tratamento da DM é muito promissora, podendo auxiliar na regeneração das ilhotas pancreáticas, na modulação da agressão autoimune e da inflamação, e na diminuição da resistência à insulina nas células. As pesquisas mostram resultados satisfatórios a curto prazo, podendo promover melhorias de vida aos portadores de DM, tanto devido à diminuição de sintomas e riscos, como ao uso de medicamentos e outras terapias, mas pouco se sabe acerca da eficácia a longo prazo (>3 anos), além dos efeitos colaterais que a terapia celular pode vir a causar, se fazendo necessário o desenvolvimento de novas pesquisas no campo que tenham foco nos efeitos positivos e negativos da terapia celular a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

ARJMAND B, GOODARZI P, AGHAYAN HR, PAYAB M, RAHIM F, ALAVI-MOGHADAM S, et al. Co-transplantation of Human Fetal Mesenchymal and Hematopoietic Stem Cells in Type 1 Diabetic Mice Model. **Frontiers in Endocrinology**. V.10, 2019.

ARRUDA LCM. Reconstituição imunológica após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e esclerose múltipla. Dissertação (Mestrado em Imunologia Básica e Aplicada) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, **University of São Paulo, Ribeirão Preto**, 2013.

BHANSALI A, ASOKUMAR P, WALIA R, BHANSALI S, GUPTA V, JAIN A, et al. Efficacy and Safety of Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cell Transplantation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Placebo-Controlled Study. **Sage Journals: Cell Transplantation**. p. 1075-1085, 2014.

CAI J, WU Z, XU X, LIAO L, CHEN J, HUANG L, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell With Autologous Bone Marrow Cell Transplantation in Established Type 1 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Open-Label Clinical Study to Assess Safety and Impact on Insulin Secretion. **American Diabetes Association**. v.39. Ed.1. p. 149–157, 2016.

CAMARGO MAG. Perfil do estresse oxidativo em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1 submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, em Ribeirão Preto, SP. Tese (Doutorado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

GUO T; HEBROK M. Stem Cells to Pancreatic β-Cells: New Sources for Diabetes Cell Therapy, **Endocrine Review s**, v. 30, n. 3, p. 214-227, 2009.

HAO H, LIU L, SHEN J, ZHAO Y, LIU H, HOU Q, et al. Multiple intravenous infusions of bone marrow mesenchymal stem cells reverse hyperglycemia in experimental type 2 diabetes rat. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v.436. Ed.3. p.418-423, 2013

HU J, LI C, WANG L, ZHANG X, ZHANG M, GAO H, et al. Long term effects of the implantation of autologous bone marrow mononuclear cells for type 2 diabetes mellitus. **Endocrine Journal**. v.59. Ed.11. p. 1031-1039, 2012.

LIU X, ZHENG P, WANG X, DAI G, CHENG H, ZHANGET Z, et al. A preliminary evaluation of efficacy and safety of Wharton's jelly mesenchymal stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. **Stem Cell Res Ther**, 2014.

LOJUDICE FH, SOGAYAR MC. Células-tronco no tratamento e cura do diabetes mellitus. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 13, n. 1, p. 19-21, 2008.

MCCALL MD, TOSO C, BAETGE EE, SHAPIRO AMJ. Are stem cells a cure for diabetes? **Clinical Science**, [S.L.], v. 118, n. 2, p. 87-97, 2009.

TANG W. Challenges and advances in stem cell therapy. **Bioscience Trends**, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 286-286, 2019.

VOLTARELLI JC. Transplante de células-tronco hematopoéticas no diabete melito do tipo I. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., **São José do Rio Preto**, v. 26, n. 1, p. 43-45, 2004.

WU Z, CAI J, CHEN J, HUANG, L, WU W, LUO F, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell infusion and hyperbaric oxygen therapy in type 2 diabetes mellitus: an open-label, randomized controlled clinical trial. **Cytotherapy**. v.16. Ed.2. p. 58-265, 2014.

ZHAO K, HAO H, LIU J, TONG C, CHENG Y, XIE Z, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate chronic high glucose-induced β-cell injury through modulation of autophagy. **Cell Death Dis**. v.6, Ed.1885, 2015.

ZHAO Y, JIANG Z, ZHAO T, YE M, HU C, ZHAOHUI Y, et al. Reversal of type 1 diabetes via islet β cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells. **BMC Med**. v.10. Ed.3, 2012.

ZHAO Y, JIANG Z, ZHAO T, YE M, HU C, ZHOU H, et al. Targeting insulin resistance in type 2 diabetes via immune modulation of cord blood-derived multipotent stem cells (CB-SCs) in stem cell educator therapy: phase I/II clinical trial. **BMC Med**. v.11. Ed.160, 2013.