

¿QUÉ HAY DE NUEVO? TERAPIAS EMERGENTES PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS

WHAT'S NEW? EMERGING THERAPIES FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

José Daniel D.L.S-Coronel
Jorge Rodolfo Belchez-Rodriguez,
Diana Calderon-Quiroz*

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Ciencias Biológicas
Licenciatura en Biotecnología.

diana.calderonquiroz@viep.com.mx
enrique.gonzalez@correo.buap.mx
josda2420@gmail.com
jorger.belchezrodriguez@viep.com.mx
diana.calderonquiroz@viep.com.mx*

Abstract

Insulin resistance, insulin deficiency, or both are characteristics of type 2 diabetes mellitus. The metabolism of people who have this illness is altered, and complications may arise if it is not managed. In addition to the fact that a link between specific genes and the propensity for the development of diabetes has been shown, the etiology, or origin, of the illness is related to the pancreas' failure to regulate blood glucose levels. There are currently treatments that enhance quality of life, with insulin injections being one of the most popular in Mexico. Other options include changing the patients' diets and ingesting certain phytochemicals with medicinal benefits. Pancreatic beta cell replacement, SGLT2 cotransporter inhibitors, stem cells, gene therapy, and other novel treatments are presented. Similar to that, computational knowledge for diabetes prediction is described.

Keywords: Diabetes, Antidiabetics, Phytochemicals, Genetically-Modified.

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad caracterizada por la resistencia a la insulina, su falta de generación, o ambas. Esta enfermedad afecta el metabolismo de quienes la padecen y pueden presentarse complicaciones si no es controlada. La etiología u origen de la enfermedad se atribuye al mal funcionamiento del control de glucemia en sangre por parte del páncreas, además de que se ha demostrado la relación entre algunos genes y el desarrollo potencial de diabetes. Actualmente existen terapias que mejoran la calidad de vida, en México una de las más empleadas es la inyección de insulina. Otras alternativas incluyen la modificación de la dieta de los pacientes y el consumo de algunos fitocompuestos con propiedades terapéuticas. Las terapias emergentes descritas incluyen: el reemplazo de células beta pancreáticas, inhibidores del cotransportador SGLT2, células madre, y la terapia genética. Así mismo se describe la importancia de los conocimientos computacionales en la predicción de la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: Diabetes, Antidiabéticos, Fitoquímicos, Genéticamente-Modificado.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica multifactorial caracterizada por la alteración del procesamiento de los carbohidratos, lípidos y proteínas, lo cual resulta en una resistencia a la insulina, la falta de generación a la misma, o ambas (DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L. et al., 2015). Entre las principales complicaciones a largo plazo propias de la enfermedad se encuentran la nefropatía diabética, ceguera, enfermedad cardiovascular y amputación de miembros inferiores. (Thompson A, Kanamarlapudi V., 2013). Por fortuna, existen múltiples terapias farmacológicas que permiten a los pacientes con diabetes contrarrestar los signos y síntomas propios del padecimiento, mejorando así su calidad de vida.

No obstante, los tratamientos más ampliamente usados en México, incluyendo la auto-aplicación de insulina mediante inyecciones diarias, tiene diversas complicaciones en los pacientes, que incluyen síntomas psicológicos como la ansiedad, el miedo a tener que administrarse su dosis por ellos mismos y el dolor asociado a las inyecciones (Figura 1) sobre todo en pacientes con poca experiencia (Polinski, J. M., Smith, B. F., Curtis, B. H., et al., 2012).

Por esa razón, existe la necesidad de innovar en las terapias disponibles para la población con diabetes, brindándoles así la posibilidad de acceder a tratamientos más eficaces, menos costosos y que les permitan tener una mejor adherencia para el mejor manejo de su enfermedad.

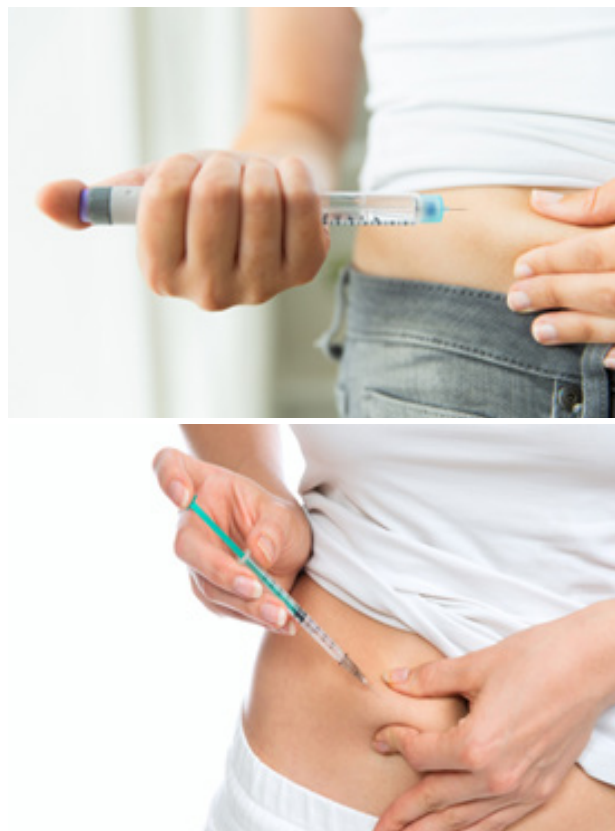


Figura 1. Administración de insulina mediante inyecciones. Izquierda: Pluma en la cual se configura la dosis de insulina Fuente: <https://bit.ly/3IMb8Vb> . Derecha: Administración mediante aguja de insulina de 30 unidades. Fuente: <https://bit.ly/3zb2pyT>

ETIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Para este artículo se realizó una extensa búsqueda de literatura utilizando las siguientes bases de datos: proporcionadas por bibliotecas buap. Solo revistas científicas peer-reviewed fueron utilizadas durante todo el proceso

El páncreas es una glándula mixta ya que está formado por tejido exocrino y tejido endocrino, este último está constituido por células, alfa, gamma, epsilon, y beta. Además son responsables de la síntesis, almacenamiento y la secreción de insulina, por lo que cualquier defecto en su secreción causará una alteración metabólica caracterizada por una hiperglucemia crónica, llamada diabetes mellitus. En este estado de glucotoxicidad, donde los niveles de glucosa en la sangre son altos, la capaci-

dad enzimática de las células beta adultas es reducida (inclusive inhibida) debido al estrés oxidativo, por consiguiente la glucólisis (degradación de la glucosa para obtener energía) es interrumpida (Rojas J, Bermudez V, Palmar J et al., 2018).

TRATAMIENTOS ACTUALES (TRADICIONALES): PERSPECTIVA.

La primera línea de terapia implementada después del diagnóstico de diabetes es la indicación de que el paciente lleve una alimentación balanceada, controlando la ingesta de carbohidratos simples (Lau H.H. et al., 2020).

También se han dado a conocer y se han estudiado compuestos encontrados en ciertas plantas, a los cuales podemos llamar fitocompuestos, que han sido estudiados y han mostrado un efecto de supresor o de interventor del proceso de la diabetes en alguna de sus fases o incluso como preventor de ella. Entre estos mecanismos de acción se encuentran, el aumento de la secreción de insulina, el aumento de utilización de la glucosa por el músculo y el tejido adiposo, la reducción de la producción de glucosa por los hepatocitos entre otras. En la siguiente tabla se puede observar un resumen de estos fitocompuestos, la planta de donde se extraen y su mecanismo de acción.

Tabla 1. Fitocompuestos con actividad reguladora de Diabetes Mellitus. Fuente: elaboración propia con datos de: Alam, S. et al. (1AD) Antidiabetic phytochemicals from medicinal plants: Prospective candidates for New Drug Discovery and Development, *Frontiers. Frontiers*.

Nombre del Compuesto	Origen	Mecanismo De Acción y Efectos Sobre La Diabetes
Polisacáridos y Kinsenósido	<i>Anoectochilus roxburghii</i> (Wall.) Lindl.	Reducir los niveles de lípidos en sangre Mejorar la capacidad antioxidante del cuerpo Modular la actividad de enzimas que metabolizan la glucosa Promover la reparación del tejido dañado Minimizar el daño al tejido hepático Regular enzimas antioxidantes
Bacósidos A y B,	<i>Bacopa monnieri</i> (L.) Wettst	Reducción pronunciada en niveles de glucosa en la sangre, propiedades anti hiperglucémicas Incremento significativo del nivel de glucógeno en el hígado
Berberina	<i>Berberis aristata</i> DC	Regula la homeostasis de la glucosa al reducir la gluconeogénesis Fuerte actividad anti hiperglucémica Aumenta la acción de la insulina por AMPK Reduce la resistencia a la insulina causando glicólisis por la kinasa C dependiente
Bixina	<i>Bixa Orellana</i> L	Aumento de la utilización periférica de glucosa Incrementa los niveles de insulina en plasma Aumento de la unión de la insulina a los receptores de insulina
Ευδείοι	Γ. αλωματισμού Ζυζυγίου	Βιοβιοβόλες αντιδιαβητικές
Ιερίκοσσανό	D. DOI Cοστύς βικύα	Αντίδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης Ρεδύκε τα επίπεδα της γλυκόζης Ρεδύκε τα επίπεδα της γλυκόζης Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης
μεϊσανόλιο	ΒΡΕΖΓ Λεύκω Λ. Cυμμενομύμω	Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης Ρεδύκε τα επίπεδα της γλυκόζης Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης
χημικό		Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης Ρεδύκε τα επίπεδα της γλυκόζης Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης
Αξίδο χημικό	μύρτος Γ. Cυμμενομύμω	Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης Ρεδύκε τα επίπεδα της γλυκόζης Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης
μεϊσανόλιο	ΑΓΓ μ. ορπύς (Γ) Cυμμενομύμω	Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης Ρεδύκε τα επίπεδα της γλυκόζης Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης
u-μεϊσανό	C DOI Cοστύς βικύα (Γ) Cυμμενομύμω	Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης Ρεδύκε τα επίπεδα της γλυκόζης Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης
B ανδ. σερβίου	μύρτος Β.Β. Cυμμενομύμω	Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης Ρεδύκε τα επίπεδα της γλυκόζης Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης
Αξίδο βασικό	ΜΑΒΓ. Cυμμενομύμω Bυμμενομύμω	Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης Ρεδύκε τα επίπεδα της γλυκόζης Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης Αντιδραση με την απελευθέρωση της ινσουλίνης

Por otra parte, existen en la actualidad una amplia gama de fármacos que se clasifican según su naturaleza química. En la Tabla 2, se describen algunos de ellos.

Tabla 2. Fármacos comúnmente usados en la terapia de Diabetes Mellitus. Fuente: Piya, M. K., Tahrani, A. A., & Barnett, A. H. (2010). *Emerging treatment options for type 2 diabetes. British Journal of Clinical Pharmacology*, 70(5), 631-644. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03711.x>

Clasificación	Nombre comercial	Modo de acción	Complicaciones
Biguanidas	Metformina	Suprime la producción de glucosa hepática, aumenta la sensibilidad a la insulina, mejora la captación de glucosa y disminuye la absorción de glucosa del tracto gastrointestinal.	Debe de usarse con precaución en adultos mayores de edad avanzada y con insuficiencia renal.
Sulfonilureas	Glibenclámda (Gliburida)	Estimulan la secreción de glucosa endógena	Es posible que la glucosa en sangre baje de forma indeseable (hipoglucemia).
Meglitinidas ⁰	Repaglinida (Novonorm)	Actúan sobre canales de producción de potasio en las células beta del páncreas.	Se deben de utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Relacionado con el aumento de peso. Hipoglucemia
Tiazolidinedionas	Pioglitazona	Sensibilizan el páncreas a la hormona insulina, por lo que son uno de los primeros fármacos que abordan la resistencia a esta hormona.	Algunas clases de este tipo de fármacos se han asociado con eventos cardiovasculares. Su uso puede ser limitado en adultos mayores. Contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca.
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	Acarbosa, voglibosa y miglitol	Mejoran la tolerancia a la glucosa.	Deben evitarse en pacientes con insuficiencia renal.
Terapias basadas en	Sitagliptina	Frena la actividad de la enzima dipeptil-	La dosis debe de ser controlada en pacientes

Tal como se observa en la tabla, los fármacos actualmente disponibles presentan desventajas en común, entre las que destacan el riesgo de hipoglucemia y la contraindicación de ser administrados en pacientes con enfermedad renal.

EL ORIGEN GENÉTICO DE LA ENFERMEDAD

A través de estudios de asociación genética se ha demostrado que la DM2 presenta una alta predisposición hereditaria, por consiguiente se han identificado alrededor de 75 loci (posición de un gen sobre un cromosoma) independientes que juegan un papel importante en el posible desarrollo de la enfermedad cuando existen mutaciones en los mismos. Por hacer mención de algunos: KCNJ11 está asociado con desarrollo autosomal dominante de DM2; SL-C2A2 está asociado a la respuesta glucémica a la metformina; mientras que SLCO1B3 y KCNQ se asocian con respuesta a sulfonilureas (Yue Z. et al., 2019).

Debido a su efecto sobre el metabolismo, nos debemos remitir a la mitocondria, organelo celular encargado de la generación de ATP (molécula energética) mediante una reacción denominada fosforilación oxidativa, que también contiene ADN (ADN mitocondrial o ADNmt) en un número de copias constante. Se ha encontrado que la disminución en el número de copias de ADN mitocondrial en la sangre periférica puede ser un indicador prematura de diabetes mellitus tipo 2, pudiendo predecir la hasta 2 años antes de ser diagnosticada (Y.M. Cho et al., 2007).



Figura 2. Asociación de la disminución del número de copias de ADN mitocondrial (ADNmt) en células periféricas sanguíneas con varias anomalías patofisiológicas. Modificado de Y.M. Cho et al. (2007)

TERAPIAS EMERGENTES

REEMPLAZO DE CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS

El trasplante de páncreas proveniente de un donador es una de las
Los cerdos son buenos candidatos como donadores de órganos a humanos, sin embargo, no son una opción óptima puesto que pueden llegar a ser portadores de diferentes virus. Esta preocupación ha sido contrarrestada con el uso de herramientas de modificación genética tal como CRISPR Cas9. Las siglas CRISPR, son el acrónimo en inglés para Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, o Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas, con la cual se ha logrado eliminar el gen que es necesario para producir estos virus, reduciendo así el riesgo de transmisión e infección a células humanas a 1 en 1000. (Dong, S., & Wu, H., 2018)

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR 2 SODIO-GLUCOSA (SGLT-2)

Este cotransportador promueve la reabsorción de la glucosa en el túbulo proximal del riñón, en condiciones de normoglucemia, aproximadamente 200 gramos de glucosa son filtrados diariamente. La primera molécula descubierta que puede inhibir este sistema fue la florizina, extraída de la corteza del manzano en 1936. Sin embargo, no fue hasta 2012 cuando el dapagliflozin, un medicamento que bloquea este transportador, fue aprobado en Europa. Mientras que otros fármacos se enfocan en incrementar la secreción de insulina o la reducción de la resistencia a insulina, los inhibidores de SGLT-2 (Siglas para su nombre en inglés Sodium Glucose Cotransporter-2) promueven la excreción de la glucosa por vía urinaria (Kramer C.K. & Zinman B., 2019). No obstante, los inhibidores de SGLT-2 son comúnmente recetados como medicamentos suplementarios a otros con la capacidad de reducir la glucosa en sangre.

Los inhibidores más modernos tienen un efecto metabólico dual, la sotaglifozina puede inhibir tanto SGLT-2 como SGLT-1, por lo que afecta la absorción de glucosa a un nivel hepático e intestinal, respectivamente. También se ha encontrado que la sotaglifozina disminuye la presión arterial y promueve la pérdida de peso, ambos parámetros son importantes para

el manejo del metabolismo que a su vez permiten el manejo de la diabetes y disminuyen el riesgo de complicaciones cardiovasculares (Wu J, et al., 2022)

CÉLULAS MADRE GENÉTICAMENTE MODIFICADAS

Ahora es posible revertir la diabetes ya preexistente en organismos con este padecimiento. Aunque todavía no se ha probado en humanos, existe un estudio en el que se modificaron células de personas con síndrome de Wolfram, el cual es una enfermedad autosomal que produce diabetes infantil, atrofia de los nervios oculares y neurodegeneración. Estas células entonces fueron inyectadas en ratones con diabetes y se vió un aumento de la diferenciación de las células madre beta, las cuales a su vez aumentaron la producción de primera y segunda fase de insulina. La aplicación de esta técnica para el tratamiento de la diabetes en ratones puede permitir el desarrollo de una terapia de reemplazo de células autolíticas en pacientes con diabetes. El procedimiento simplificado se ilustra en la Figura 3. Mediante el uso de células derivadas de pacientes que han sido corregidas genéticamente para corregir variantes diabéticas y producir células sólidamente funcionales, se podría evitar la necesidad de que el paciente tome medicamentos inmunosupresores para muchas formas de diabetes. Sin embargo, una de las limitaciones más grandes de este tratamiento es el suministro tan limitado de células madre afectadas por Wolfram ya que es una enfermedad recesiva rara. Además, no se conoce por completo el mecanismo de acción de dicha terapia. (Jimenez V. et al., 2018)

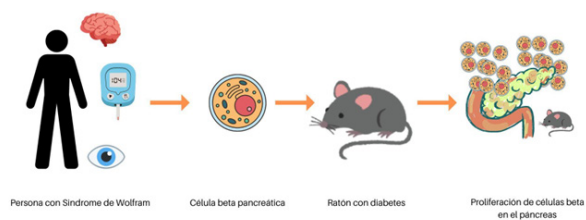


Figura 3. Procedimiento del trasplante de células a modelos animales de experimentación. Fuente: Elaboración propia.

PREDICCIÓN DE LA DIABETES POR MÉTODOS COMPUTACIONALES

Hoy en día todo se puede resolver por medio de softwares y programas de computadoras, incluyendo temas tan complejos como lo es la diabetes. Este es el caso para un programa que estudia y puede predecir el riesgo de diabetes para una población en específico, en este caso la información fue adaptada para predecir el riesgo de diabetes en gente de mediana edad en Suecia, aunque estamos seguros que en unos años esta tecnología podría ser aplicada en México. El programa consistió en seleccionar alrededor de 11,000 personas a las cuales se les hicieron estudios como, factores genéticos, niveles de glucosa e insulina, tolerancia de glucosa oral, hemoglobina glicosilada, altura, presión arterial, entre otras, para encontrar factores que pudieran elevar o disminuir el riesgo de desarrollar diabetes. Después, se les volvieron a tomar muestras y a recolectar datos de 8 a 10 años después para analizar cual de estos factores aumentaron o disminuyeron el riesgo de desarrollar diabetes. Los datos recolectados en esos 10 años después fueron ingresados en una base de datos, la cual fue optimizada y evaluada por una máquina capaz de aprender de esos datos, lo cual resultó en una base de datos, que, al ser comparada con los datos de un paciente actual, puede predecir en qué porcentaje es posible que ese paciente desarrolle esa enfermedad. (Lama L. et al., 2021)

TERAPIA GENÉTICA

La terapia génica consiste en el procedimiento de introducción de material genético ajeno a células del huésped para producir ventajas terapéuticas. Las condiciones que la vía de administración debe cumplir para que la introducción (transfección) sea exitosa son las siguientes: debe preservar las moléculas ADN o ARN evitando que se degraden, debe ser diseñado para que la transfección sea eficiente, debe ser estable y seguro durante la circulación en el torrente sanguíneo, es decir, que no interactúa con biomoléculas circundantes (Dehghan M, 2022).

Los vectores virales adenoasociados (VVA) son una de las principales herramientas en la administración de material genético debido a su biología, estructura simple, y no se asocian

al desarrollo de alguna enfermedad. VVA es un caparazón de proteínas que recubren y protegen ADN de una sola cadena, pertenecen a la familia de los parvovirus pero requieren de la infección en conjunto con adenovirus para poder multiplicarse (Naso M.F. et al., 2017).

Actualmente se ha probado la inserción de VVA que contienen los genes de la insulina y de la enzima glucoquinasa, a través del músculo esquelético, en ratones se ha logrado controlar la hiperglucemia y prevenir complicaciones secundarias. Así mismo, en perros se ha observado niveles normales de glucosa en sangre a largo plazo después del tratamiento, llegando hasta los 8 años en caninos. La combinación de estos dos genes actúa como un sensor de glucosa en el músculo diabético, que capta grandes cantidades de glucosa sólo cuando los niveles de la misma aumentan en la circulación (Jaén M.L. et al, 2017).

Conclusión

La diabetes mellitus es una enfermedad que representa una problemática de relevancia global. Incluso cuando ya existen medicamentos destinados a controlar los síntomas, estos no han sido totalmente eficaces en el sentido de mejorar la calidad de vida del paciente.

Por ello, es importante dirigir las líneas de investigación en novedosas, mejores y más eficaces formas de tratamiento que puedan brindar a las personas que viven con diabetes una manera más segura de manejar su enfermedad, teniendo en cuenta tanto los efectos físicos como mentales de la implementación de estas formas de terapia.

Las alternativas presentadas con anterioridad, pueden ser soluciones a las preocupaciones descritas.

Declaración de privacidad

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

Declaración de no Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno

Agradecimientos

Al Dr. Enrique González Vergara por guiarnos durante el proceso y proporcionarnos las herramientas necesarias para llevar a buen término este proyecto.

Referencias

- A. A., & Barnett, A. H. (2010). Emerging treatment options for type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 70(5), 631–644. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03711.x>
- Barbu, A. R., & Welsh, N. (2007). Diabetes Mellitus: Gene Therapy. *ELS*. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.A0005758.PUB2>
- Chen, C., Yu, G., Huang, Y., Cheng, W., Li, Y., Sun, Y., Ye, H., & Liu, T. (2021). Genetic-code-expanded cell-based therapy for treating diabetes in mice. *Nature Chemical Biology* 2021 18:1, 18(1), 47–55. <https://doi.org/10.1038/s41589-021-00899-z>
- Cho, Y. M., Park, K. S., & Lee, H. K. (2007). Genetic factors related to mitochondrial function and risk of diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 77(3), S172–S177. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.01.052>
- Chou, F.-C., Huang, S.-H., & Sytwu, H.-K. (2012). Genetically Engineered Islets and Alternative Sources of Insulin-Producing Cells for Treating Autoimmune Diabetes: Quo Vadis? *International Journal of Endocrinology*, 2012, 296485. <https://doi.org/10.1155/2012/296485>
- DeFronzo, R. A. y Ferrannini, E. (1991). Resistencia a la insulina. Un síndrome multifacético responsable de NIDDM, obesidad, hipertensión, dislipidemia y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Cuidado de la diabetes*, 14(3), 173–194. <https://doi.org/10.2337/diacare.14.3.173>
- Dehghan, M., Ghorbani, F., Najafi, S., Ravaei, N., Karimian, M., Kalhor, K., Movafagh, A., & Mohsen Aghaei Zarch, S. (2022). Progress toward molecular therapy for diabetes mellitus: A focus on targeting inflammatory factors. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 189, 109945. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109945>
- Demidova, T. Y., & Zenina, S. G. (2021). Molecular genetic features of the diabetes mellitus development and the possibility of precision therapy. *Diabetes Mellitus*, 23(5), 467–474. <https://doi.org/10.14341/DM12486>
- Dong, S., & Wu, H. (2018). Regenerating cells of the pancreas – potential developments in diabetes treatment. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 18(2), 175–185. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1402885>
- Jaén, M. L., Vilà, L., Elias, I., Jimenez, V., Rodó, J., Maggioni, L., Ruiz-de Gopegui, R., Garcia, M., Muñoz, S., Callejas, D., Ayuso, E., Ferré, T., Grifoll, I., Andaluz, A., Ruberte, J., Haurigot, V., & Bosch, F. (2017). Long-Term Efficacy and Safety of Insulin and Glucokinase Gene Therapy for Diabetes: 8-Year Follow-Up in Dogs. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*, 6, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.03.008>
- Jimenez, V., Jambrina, C., Casana, E., Sacristan, V., Muñoz, S., Darriba, S., Rodó, J., Mallol, C., Garcia, M., León, X., Marcó, S., Ribera, A., Elias, I., Casellas, A., Grass, I., Elias, G., Ferré, T., Molas, S., Franckhauser, S., ... Bosch, F. (2018). FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance. *EMBO Molecular Medicine*, 10(8), e8791. <https://doi.org/10.15252/EMMM.201708791>
- Jin, W., Chen, X., Kong, L., & Huang, C. (2022). Gene therapy targeting inflammatory pericytes corrects angiopathy during diabetic wound healing. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.960925>
- Jindal, R. M., Karanam, M., & Shah, R. (2001). Prevention of Diabetes in the NOD Mouse by Intra-muscular Injection of Recombinant Adeno-associated Virus Containing the Preproinsulin II Gene. *International Journal of Experimental Diabetes Research*, 2, 752645. <https://doi.org/10.1155/EDR.2001.129>

Joladarashi, D., Zhu, Y., Willman, M., Nash, K., Cimini, M., Thandavarayan, R. A., Youker, K. A., Song, X., Ren, D., Li, J., Kishore, R., Krishnamurthy, P., & Wang, L. (2022). STK35 Gene Therapy Attenuates Endothelial Dysfunction and Improves Cardiac Function in Diabetes. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.798091>

KAISER, A. M. Y. B., ZHANG, N., & der PLUIJM, W. V. A. N. (2018). Global Prevalence of Type 2 Diabetes over the Next Ten Years (2018-2028). *Diabetes*, 67(Supplement_1), 202-LB. <https://doi.org/10.2337/db18-202-LB>

Lama, L., Wilhelmsson, O., Norlander, E., Gustafsson, L., Lager, A., Tynelius, P., Wärvik, L., & Östenson, C. G. (2021). Machine learning for prediction of diabetes risk in middle-aged Swedish people. *Heliyon*, 7(7), e07419. <http://www.cell.com/article/S240584402101522X/fulltext>

Lau, H. H., Gan, S. U., Lickert, H., Shapiro, A. M. J., Lee, K. O., & Teo, A. K. K. (2021). Charting the next century of insulin replacement with cell and gene therapies. *Med*, 2(10), 1138–1162. <https://doi.org/10.1016/J.MEDJ.2021.09.001>

Ma, S., Viola, R., Sui, L., Cherubini, V., Barbetti, F., & Egli, D. (2018). Cell Replacement after Gene Editing of a Neonatal Diabetes-Causing Mutation at the Insulin Locus. *Stem Cell Reports*, 11(6), 1407–1415. <https://doi.org/10.1016/J.STEMCR.2018.11.006>

Maxwell, K. G., Augsornworawat, P., Velazco-Cruz, L., Kim, M. H., Asada, R., Hoglebe, N. J., Morikawa, S., Urano, F., & Millman, J. R. (2020). Gene-edited human stem cell-derived cells from a patient with monogenic diabetes reverse preexisting diabetes in mice. *Science Translational Medicine*, 12(540). https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.AAX9106/SUPPL_FILE/AAX9106_SM.PDF

Mnafgui, K., Kaanich, F., Derbali, A., Hamden, K., Derbali, F., Slama, S., Allouche, N., & Elfeki, A. (2013). Inhibition of key enzymes related to diabetes and hypertension by Eugenol in vitro and in alloxan-induced diabetic rats. <http://Dx.Doi.Org/10.3109/13813455.2013.822521>, 119(5), 225–233. <https://doi.org/10.3109/13813455.2013.822521>

Naso, M. F., Tomkowicz, B., Perry, W. L., 3rd, & Strohl, W. R. (2017). Adeno-associated virus (AAV) as a vector for gene therapy. *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy*, 31(4), 317–334. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0234-5>

Nauck, M. A., & Meier, J. J. (2018). Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20, 5–21. <https://doi.org/10.1111/dom.13129>

Pavlovskii, V. v., Derevitskii, I. v., & Kovalchuk, S. v. (2022). Hybrid genetic predictive modeling for finding optimal multipurpose multicomponent therapy. *Journal of Computational Science*, 63, 101772. <https://doi.org/10.1016/J.JOCS.2022.101772>

Polinski, J. M., Smith, B. F., Curtis, B. H., Seeger, J. D., Choudhry, N. K., Connolly, J. G., & Shrank, W. H. (2013). Barriers to insulin progression among patients with type 2 diabetes: a systematic review. *The Diabetes educator*, 39(1), 53–65. <https://doi.org/10.1177/0145721712467696>

Rojas, J., Bermudez, V., Palmar, J., Martínez, M. S., Olivar, L. C., Nava, M., Tomey, D., Rojas, M., Salazar, J., Garicano, C., & Velasco, M. (2018). Pancreatic Beta Cell Death: Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 9601801. <https://doi.org/10.1155/2018/9601801>

Sims, E. K., Carr, A. L. J., Oram, R. A., DiMeglio, L. A., & Evans-Molina, C. (2021). 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nature Medicine* 2021 27:7, 27(7), 1154–1164. <https://doi.org/10.1038/S41591-021-01418-2>

Singh, P., Jayaramaiah, R. H., Agawane, S. B., Vannuruswamy, G., Korwar, A. M., Anand, A., Dhaygude, V. S., Shaikh, M. L., Joshi, R. S., Boppana, R., Kulkarni, M. J., Thulasiram, H. v, & Giri, A. P. (2015). Potential Dual Role of Eugenol in Inhibiting Advanced Glycation End Products in Diabetes: Proteomic and Mechanistic Insights OPEN. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/srep18798>

Thompson, A., & Kanamarlapudi, V. (2013). Type 2 Diabetes Mellitus and Glucagon Like Peptide-1 Receptor Signalling. *Clinical and Experimental Pharmacology*, 3, 1-18.

Wu, J., Zhao, X., Chen, H., & Zhu, S. (2022a). Metabolic effects of the dual SGLT 1/2 inhibitor sotagliflozin on blood pressure and body weight reduction in people with diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 36(12), 108352. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108352>

Wu, J., Zhao, X., Chen, H., & Zhu, S. (2022b). Metabolic effects of the dual SGLT 1/2 inhibitor sotagliflozin on blood pressure and body weight reduction in people with diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 36(12), 108352. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108352>

Xu, X., Poulsen, K. L., Wu, L., Liu, S., Miyata, T., Song, Q., Wei, Q., Zhao, C., Lin, C., & Yang, J. (2022). Targeted therapeutics and novel signaling pathways in non-alcohol-associated fatty liver/steatohepatitis (NAFL/NASH). *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2022 7:1, 7(1), 1–39. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01119-3>

Yaribeygi, H., Atkin, S. L., Montecucco, F., Jamialahmadi, T., & Sahebkar, A. (2021). Renoprotective Effects of Incretin-Based Therapy in Diabetes Mellitus. *BioMed Research International*, 2021, 8163153. <https://doi.org/10.1155/2021/8163153>

Yin, J., Meng, H., Lin, J., Ji, W., Xu, T., & Liu, H. (2022). Pancreatic islet organoids-on-a-chip: how far have we gone? *Journal of Nanobiotechnology*, 20, 308. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01518-2>

Yue, Z., Zhang, L., Li, C., Chen, Y., Tai, Y., Shen, Y., & Sun, Z. (2019). Advances and potential of gene therapy for type 2 diabetes mellitus. *Biotechnology, Biotechnological Equipment*, 33(1), 1150–1157. <https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1643783>

Zhao, R., Hui, A. L., Xu, Y., & Rabijewski, M. (2021). Nontraditional Therapy of Diabetes and Its Complications. *Journal of Diabetes Research*, 2021, 1592049. <https://doi.org/10.1155/2021/1592049>