

CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS: UMA INOVAÇÃO TERAPÊUTICA PARA PACIENTES COM DIABETES MELLITUS

MESENCHYMAL STEM CELLS: A THERAPEUTIC INNOVATION FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Caline Ferreira do Monte^I, Vitória Maria dos Santos Bezerra Timóteo^{II}, Leonardo Rodrigues de Oliveira^{III},
Ana Beatriz Medeiros Cardoso^{IV}, Thamires Rodrigues da Silva^V, Maria Denise Leite Ferreira^{VI*}

Resumo. O Diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue, causada pela deficiência ou resistência à insulina. O tratamento da DM visa o controle glicêmico, com o uso de insulina ou medicamentos, entretanto, esses métodos farmacológicos não impedem o desenvolvimento de complicações associadas à doença. As células-tronco mesenquimais (CT-mesenquimais) representam uma alternativa promissora no tratamento de DM. O presente estudo teve como objetivo sintetizar conhecimento sobre o uso de células-tronco mesenquimais no tratamento de diabetes mellitus. Para tanto, realizou-se uma revisão integrativa da literatura científica, buscando artigos publicados entre os anos de 2019 e 2024, nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, através das combinações dos descritores: Células-Tronco Mesenquimais, Diabetes Mellitus e Tratamento. A busca na literatura resultou em um total de 3.381 artigos, dos quais, após a aplicação dos critérios metodológicos estabelecidos foram incluídos no estudo 10 artigos. As células-tronco mesenquimais são células multipotentes, que podem ser isoladas da medula óssea, placenta, cordão umbilical e outros tecidos. Estudos demonstram que essas células promovem a regeneração de células β pancreáticas, combatendo o estresse oxidativo e estimulando a angiogênese, além disso, apresentam um efeito imunossupressor, modulando o processo inflamatório e melhorando a função do sistema imunológico, o que desencadeia o controle glicêmico e à prevenção de complicações crônicas associadas ao DM. Embora promissoras, as CT-mesenquimais apresentam desafios, como a necessidade de maior compreensão de sua estabilidade, capacidade migratória e risco de diferenciação indesejada. Em síntese, apesar de apresentarem características que precisam ser mais estudadas e esclarecidas, as CT-mesenquimais representam uma alternativa viável e inovadora para o tratamento de DM.

Palavras-chave: Células-Tronco Mesenquimais; Diabetes Mellitus; Tratamento.

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease characterized by high blood glucose levels, caused by insulin deficiency or resistance. The treatment of DM aims at glycemic control, with the use of insulin or medications, however, these pharmacological methods do not prevent the development of complications associated with the disease. Mesenchymal stem cells (mesenchymal CT) represent a promising alternative in the treatment of DM. The present study aimed to synthesize knowledge about the use of mesenchymal stem cells in the treatment of diabetes mellitus. To this end, an integrative review of the scientific literature was carried out, looking for articles published between the years 2019 and 2024, in the PubMed, SciELO and LILACS databases, through the combinations of the descriptors: Mesenchymal Stem Cells, Diabetes Mellitus and Treatment. The literature search resulted in a total of 3,381 articles, of which, after the application of the established methodological criteria, 10 articles were included in the study. Mesenchymal stem cells are multipotent cells, which can be isolated from the bone marrow, placenta, umbilical cord and other tissues. Studies show that these cells promote the regeneration of pancreatic β cells, fighting oxidative stress and stimulating angiogenesis, in addition, they have an immunosuppressive effect, modulating the inflammatory process and improving the function of the immune system, which triggers glycemic control and the prevention of chronic complications associated with DM. Although promising, the mesenchymal CTs present challenges, such as the need for a greater understanding of their stability, migratory capacity and risk of unwanted differentiation. In summary, despite presenting characteristics that need to be further studied and clarified, mesenchymal CTs represent a viable and innovative alternative for the treatment of DM.

Keywords: Mesenchymal Stem Cells; Diabetes Mellitus; Therapeutics.

^IGraduada em Farmácia, Residente em Saúde da Família e Comunidade, Faculdade de Enfermagem Nova Esperança João Pessoa, Paraíba, Brasil.
<https://orcid.org/0009-0005-0583-6100>

^{II}Graduada em Farmácia, Faculdade de Enfermagem Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba Brasil.
<https://orcid.org/0009-0008-1679-7292>

^{III}Graduando em Farmácia, Faculdade de Enfermagem Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba Brasil.
<https://orcid.org/0009-0005-7692-786X>

^{IV}Graduanda em Enfermagem, Faculdade de Enfermagem Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba Brasil.
<https://orcid.org/0009-0007-0563-9208>

^VGraduanda em Radiologia, Faculdade de Enfermagem Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba Brasil.
<https://orcid.org/0009-0001-8260-8735>

^{*VI}Professora orientadora, Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Faculdade de Enfermagem Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba, Brasil, denisecaiana@yahoo.com.br
<https://orcid.org/0000-0001-8156-3443>

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica associada ao distúrbio metabólico da glicose, decorrente da secreção insuficiente de insulina ou a ausência deste hormônio, levando a quadros de hiperglicemia. Esta condição compromete diferentes órgãos, como, rins, coração, olhos, nervos, vasos sanguíneos, coração e em casos mais críticos, pode levar a óbito. A DM é classificada de acordo com sua etiologia e os principais tipos são: diabetes tipo 1 (DM 1), diabetes tipo 2 (DM 2) e diabetes gestacional (DMG). Aproximadamente 7–12% e 85–90% dos casos mundiais, correspondem respectivamente a, DM 1 e DM 2, sendo as classes predominantes deste distúrbio ^{1, 2,3}.

DM1 é um distúrbio autoimune em que ocorre uma resposta imunológica contra as ilhotas de Langerhans do pâncreas, especificamente, as células betas (responsáveis pela produção de insulina), provocando a sua destruição e incapacitando a regulação do nível de glicose no sangue ⁴. Na DM2 as células betas pancreáticas podem inicialmente produzir insulina, porém, o organismo acaba desenvolvendo resistência a este hormônio, levando a quadros de hiperglicemia. A diminuição da sensibilidade à insulina está relacionada a fatores como o excesso de peso. Além disso, ao longo do tempo, pode ocorrer a produção insuficiente de insulina, devido ao esgotando das células pancreáticas ⁵.

O tratamento de DM é realizado através do controle glicêmico, indivíduos portadores de DM 1 utilizam injeções de insulina exógena, enquanto portadores de DM 2, fazem uso de medicamentos (anti-hiperglicêmicos) orais, de forma isolada ou em associação (medicamentos ou insulina). Apesar de promoverem o controle glicêmico, este método farmacológico não impede o desenvolvimento de complicações relacionadas à diabetes, além disso, por se tratar de um distúrbio crônico, devem ser avaliadas terapias que promovam mais conforto para o paciente ^{6,7,8}. O uso de células-tronco mesenquimais no tratamento de DM oferece uma oportunidade promissora para regenerar ou substituir as células beta danificadas, potencialmente oferecendo uma solução duradoura para a diabetes tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2) ³. Dessa forma, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre o uso de células-tronco mesenquimais no tratamento de diabetes mellitus.

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão integrativa da literatura na qual foram reunidos conhecimentos a respeito do tema, através da seguinte pergunta norteadora: “As células-tronco mesenquimais podem ser aplicadas no tratamento de diabetes mellitus?”

A pesquisa e seleção dos artigos científicos foi realizada no mês de julho de 2024, nas bases de dados Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed, através dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Células-Tronco Mesenquimais (Mesenchymal Stem Cells), Diabetes Mellitus (Diabetes Mellitus) e Tratamento (Therapeutics). Para relacionar os termos da pesquisa foi aplicado o operador booleano “AND”.

Como critérios de inclusão foram considerados artigos que contemplassem a temática, disponíveis na íntegra e publicados nos últimos cinco anos (2019 a 2024) nas línguas portuguesas e inglesa. Como critério de exclusão foram desconsiderados estudos que não apresentavam aspectos relativos à pesquisa (considerando-se a relevância, metodologia, qualidade dos resultados e argumentos, avaliação e impacto dos resultados e conclusões), monografias, teses, dissertações, resumos e artigos repetidos nas bases de dados.

Desta forma, o sistema de organização e seleção dos artigos inseridos nesta revisão foram estruturados segundo o fluxograma apresentado na Figura 1, que está dividido nos seguintes estágios: identificação (artigos identificados após a busca com os descritores), aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, seleção dos estudos (artigos avaliados após a leitura do título e resumo), elegibilidade (artigos que foram avaliados na íntegra) e inclusão (artigos selecionados após a apresentação dos resultados e discussão).

RESULTADOS

Inicialmente, ao realizar a busca na base de dados com os descritores combinados, obteve-se um total de 3.381 artigos. Em seguida, empregaram-se os critérios de inclusão e exclusão, resultando em 321 artigos. Logo após, ocorreu o processo de seleção dos artigos pela triagem de títulos e resumos que apresentavam maior relevância ao tema proposto, sendo selecionados 28 para a etapa de elegibilidade (revisão completa do texto). Desta forma, foram selecionados 10 artigos para compor o corpus teórico da presente revisão, sendo todos os estudos da base de dados PUBMED, conforme a Figura 1.

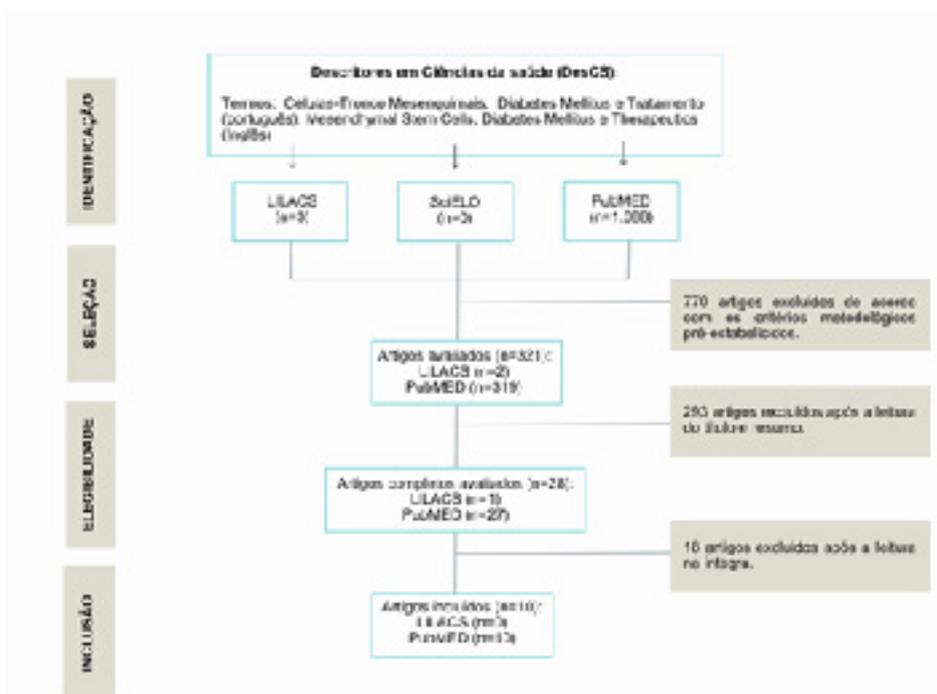


FIGURA 1: Fluxograma da seleção dos estudos adaptado do modelo PRISMA.

Os artigos indexados na composição desta revisão estão dispostos na Tabela 1, organizados com o ano de publicação e periódico, autores, título, tipo de estudo e objetivo.

Ano de publicação e periódico	Autores	Título do artigo	Tipo de estudo	Objetivo
2020, Stem Cell Reviews and Reports	GHONEIM et al.	From mesenchymal stromal/stem cells to insulin-producing cells: Progress and challenges.	Revisão Integrativa	Identificar quais os desafios do transplante de células produtoras de insulina derivadas de células-tronco mesenquimais para o tratamento de DM1.
2020, Stem cell research & therapy	WU et al	Mesenchymal stromal cell therapies: immunomodulatory properties and clinical progress.	Revisão Integrativa	Revisar o progresso no estudo dos mecanismos subjacentes aos efeitos imunomoduladores e regenerativos das células-tronco mesenquimais.

2021, Frontiers in endocrinology	XIONG et al.	Mesenchymal Stem Cell Exosomes as a New Strategy for the Treatment of Diabetes	Revisão Integrativa	Analisar a aplicação de exossomos de células-tronco mesenquimais no tratamento de DM e suas complicações.
2021, Stem Cell Reviews and Reports	LI et al.	Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Diabetes Mellitus: Enhancement Strategies and Future Perspectives.	Revisão Integrativa	Relatar os avanços recentes em estudos mecanicistas do tratamento baseado em células-tronco mesenquimais para Diabetes Mellitus
2021, The journal of nutrition, health & aging	LV, X.; NIU, H.	Mesenchymal Stem Cell Transplantation for the Treatment of Cognitive Frailty.	Revisão Integrativa	Analisar as estratégias baseadas em células-tronco mesenquimais para o tratamento da fragilidade cognitiva e seus alvos terapêuticos.
2022, Advanced drug delivery reviews	JEYAGARAN et al.	Type 1 diabetes and engineering enhanced islet transplantation	Revisão Integrativa	Discutir a biologia das células β , a patologia do Diabetes mellitus 1 e o estado atual da diferenciação das células β , além de relatar diferentes possibilidades de transplante de células/ilhotas secretoras de insulina.
2023, Acta histochemica	GOPALARETHINAM et al.	Advantages of mesenchymal stem cell over the other stem cells.	Revisão Integrativa	Comparar células-tronco mesenquimais com outras células-tronco em relação à fonte de origem, suas propriedades e aplicações terapêuticas, e discutir as desvantagens das células-tronco mesenquimais.
2023, MedComm	JIN et al.	Application of stem cells in regeneration medicine.	Revisão Integrativa	Revisar os principais mecanismos das células-tronco e seus exossomos para a regeneração de tecidos e o progresso de novas nanoformulações carregadas com células-tronco e exossomos.
2023, Frontiers in endocrinology	LUO, M.; ZHAO, Z.; YI, J	Osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cell in hyperglycemia	Revisão Integrativa	Discutir o conhecimento atual sobre a osteogênese de células-tronco mesenquimais da medula óssea em condições de hiperglicemia e fornecer novos insights para pesquisas futuras e tratamento clínico do Diabetes Mellitus.

2023, International journal of molecular sciences	MONTO - TO-MEIJIDE et al.	Mesenchymal Stem Cell Therapy in Traumatic Spinal Cord Injury: A Systematic Review.	Revisão sistemática	Conduzir uma revisão sistemática sobre a eficácia clínica, segurança e potencial das terapias com células-tronco mesenquimais no tratamento de lesões traumáticas da medula espinhal.
---	---------------------------	---	---------------------	---

Fonte: Dados do autor.

DISCUSSÃO

As Células-Tronco (CT) são células indiferenciadas que se caracterizam por sua capacidade de autorrenovação e multiplicação, e, principalmente, por sua capacidade de diferenciar-se em distintos tipos celulares. Essas células estão relacionadas com o desenvolvimento e regeneração de tecidos e órgãos⁹.

As CT podem ser de origem embrionária (massa celular interna de um blastócisto), fetal (desenvolvimento do embrião) e adulta (tecidos adultos, como: medula óssea, sangue e lipídios). A CT-embriônica é classificada em pluripotente, visto que, pode se diferenciar em qualquer célula derivada das camadas germinativas. No entanto, as CT-fetais e CT-adultas são multipotentes, diferenciando-se apenas em células de seu tecido de origem. Há também, células-tronco totipotentes, essas estão presentes após a fecundação, sendo precursoras das células embrionárias e extraembrionárias, tendo o zigoto e os blastômeros da primeira clivagem como exemplos. Dentre as classes de CT estão as células-tronco mesenquimais¹⁰.

As células-tronco mesenquimais (CT- mesenquimais) ou células estromais mesenquimais são células multipotentes que se diferenciam em células do mesoderma, dando origem a miócitos, condrócitos, adipócitos e osteoblastos. As células-tronco mesenquimais também podem se diferenciar em estruturas de linhagem não mesodérmicas como, neurônios, células pancreáticas e hepatocelulares¹¹.

As CT-mesenquimais podem ser isoladas da medula óssea, placenta, cordão umbilical, tecido adiposo, polpa dentária e outros tecidos. Entretanto, as CT-mesenquimais mais aplicadas em estudos são adquiridas da medula óssea, dos tecidos adiposos e cordão umbilical. De acordo com a International Society of Cellular Therapy são consideradas CT- mesenquimais aquelas que apresentam os marcadores de superfície CD73, CD90 e CD105; a capacidade de adesão a placas de cultura de plástico, a diferenciação em três linhagens distintas (osteogênica, adipogênica e condrogênica) e a não expressão de antígenos de superfícies hematopoiéticas^{9,12}.

As células-tronco mesenquimatosas possuem capacidade regenerativa, angiogênica, imunomoduladora e anti-inflamatória, o que as torna promissora para o tratamento de diversas condições clínicas, como: lúpus, doença de Crohn, acidente vascular cerebral, esclerose múltipla (EM), artrite, lesão pulmonar aguda e outras. Além das suas propriedades terapêuticas, essas células oferecem vantagens como fácil acessibilidade e isolamento, alta capacidade de multiplicação *in vitro*, baixa imunogenicidade e elevada eficácia terapêutica, o que contribui para sua ampla utilização em ensaios clínicos em relação a outros tipos de CT¹¹.

Estudos mostram que as CT- mesenquimais podem se transformar em células produtoras de insulina através da técnica de diferenciação direcionada. Para este processo diferentes protocolos foram desenvolvidos, mas, normalmente, as células são cultivadas em meios ricos em açúcar e com agentes estimulantes da modificação celular, como: activina A, fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF), e nicotinamida, resultando em células secretoras de insulina¹³.

As CT- mesenquimais promovem a regeneração das células β pancreáticas, esse mecanismo está associado às suas propriedades antioxidante e de angiogênese. Quadros de hiperglicemia crônica causam estresse oxidativo nas células, acarretando a formação de espécies reativas de oxigênio (ERO), que são responsáveis por induzirem a disfunção das células β e apoptose. As CT- mesenquimais ativam a expressão de enzimas relacionadas à degradação das EROs, como, catalase e a glutatona peroxidase, reduzindo e prevenindo os danos causados pelo estresse oxidativo. Outrossim, as CT- mesenquimais secretam diversas substâncias solúveis com atividades

parácrinas e autócrinas. Entre essas substâncias são encontradas citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e hormônios que auxiliam na regeneração celular ¹⁴.

Dentre as moléculas secretadas estão substâncias capazes de ativar a via de sinalização AMPK/mTOR, que promove a autofagia (processo em que ocorre a degradação de componentes celulares danificados e a redistribuição dos seus nutrientes) eliminando os componentes celulares lesionados, promovendo a manutenção da homeostase celular. Além disso, as CT-mesenquimais também liberam fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) que reduz a função apoptótica das células. O VEGF também está ligado ao processo de angiogênese, assim como FGF, que também é produzido pelas CT-mesenquimais. Essas substâncias aumentam a permeabilidade capilar e a formação de novos vasos, permitindo uma maior vascularização das ilhotas, contribuindo para o processo de regeneração ^{15,16}.

Outro instrumento que está ligado a terapia de DM, principalmente de DM 1, é o potencial imunossupressor das CT-mesenquimais. A imunossupressão ocorre por diferentes mecanismos, sendo eles através da interação célula-célula e liberação de fatores imunoreguladores. Os macrófagos são um dos alvos das CT-mesenquimais, estas células desempenham um papel crucial na modulação do processo inflamatório. Os macrófagos do subtipo M1 liberam citocinas pró-inflamatória, enquanto o subtipo M2 expressam citocinas anti-inflamatória. Indivíduos portadores de DM apresentam um processo crônico de inflamação em que a quantidade de macrófagos M1 é superior à do M2. As CT-mesenquimais promovem o aumento da polarização de M1 para M2 através a interleucina-6 (IL-6). Apesar de ser uma molécula relacionada à etapa inflamatória, em um ambiente induzido pelo processo exacerbado de inflamação, a IL-6 promove a polarização dos macrófagos, reduzindo o processo inflamatório ^{17,18}.

As CT-mesenquimais diminuem a expressão, diferenciação e filtração de células relacionadas ao processo autoimune, como: linfócitos T CD4+, Linfócito T CD8+, células natural killer (NK) e Células B (impedindo a produção de anticorpos). Aumentam a expressão de linfócitos T reguladores (Treg). Reduzem a ativação das células apresentadoras (célula dendrítica) e neutrófilos. Atenuam a migração de macrófagos e neutrófilos em tecidos inflamados. Além disso, as CT-mesenquimais promove secreção de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina 10 (IL-10), interleucina 4 (IL-4) e fator de crescimento transformador beta (TGF- β). As CT-mesenquimais também inibem a secreção de substâncias pró-inflamatórias, entre elas, o fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), interleucina-1 beta, (IL-1 β), a IL-6 e o interferon gama (IFN- γ) ¹³.

A aplicação de células tronco-mesenquimais no tratamento de DM pode ocorrer de forma autônoma (administração de injeções com as células) ou em associação com o transplante de ilhotas pancreáticas ¹⁵. As células tronco-mesenquimais podem ser obtidas de forma autóloga ou de doadores compatíveis. Segundo Jin e colaboradores ¹⁸, entre as preocupações com a terapia de CT de forma geral, está a dificuldade de transporte e preservação das células. Além disso, Lv e Niu ¹⁶ relatam a necessidade do acompanhamento por um período indeterminado das CT devido a sua estabilidade e capacidade carcinogênica. No estudo de Gopalarethiam et al ¹², são citadas as complicações relacionadas as CT-mesequimais, como: estabilidade, heterogeneidade, capacidade migratória e a mais preocupante, a obstrução do sistema imunológico antitumoral, provocado por um processo indesejado de diferenciação. Essas características estão associadas ao uso prolongado destas células, sendo necessário mais estudos que elucidem e superem estes mecanismos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de células-tronco no tratamento da diabetes mellitus representa uma inovação significativa, que pode transformar a abordagem terapêutica atual. Este avanço não só pode reduzir as complicações associadas à diabetes, como também, melhorar a qualidade de vida dos pacientes, ao proporcionar um tratamento mais eficaz e com grande potencial de cura. Dentre as células-tronco aplicadas nesta terapia, destaca-se as CT-mesenquimais, devido a suas propriedades anti-inflamatória, imunossupressora, antioxidante e sua capacidade de angiogênese, promovendo desta forma, a regeneração das células β e a formação de células produtoras de insulina. Apesar de apresentarem desvantagens que precisam ser mais estudadas e esclarecidas, as CT-mesenquimais revelam-se uma alternativa viável para o tratamento da diabetes, oferecendo esperança para milhões de pessoas ao redor do mundo que são portadoras desta condição clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative stress: Pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction. *Bull Exp Biol Med* [Internet]. 2021;171(2):179–89. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-021-05191-7>
2. Lu X, Xie Q, Pan X, Zhang R, Zhang X, Peng G, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2024;9(1):262. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-024-01951-9>
3. Donzelli E, Scuteri A. Mesenchymal stem cells: A trump card for the treatment of diabetes? *Biomedicines* [Internet]. 2020;8(5). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines8050112>
4. Roep BO, Thomaidou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021;17(3):150–61. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-00443-4>
5. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 diabetes mellitus: A review of multi-target drugs. *Molecules* [Internet]. 2020;25(8):1987. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25081987>
6. Lee S-H, Park S-Y, Choi CS. Insulin resistance: From mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2022;46(1):15–37. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>
7. Sun Y, Tao Q, Wu X, Zhang L, Liu Q, Wang L. The utility of exosomes in diagnosis and therapy of diabetes mellitus and associated complications. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021;12:756581. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.756581>
8. Ikegami H, Hiromine Y, Noso S. Insulin-dependent diabetes mellitus in older adults: Current status and future prospects. *Geriatr Gerontol Int* [Internet]. 2022;22(8):549–53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/ggi.14414>
9. Jeyagaran A, Lu C-E, Zbinden A, Birkenfeld AL, Brucker SY, Layland SL. Type 1 diabetes and engineering enhanced islet transplantation. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2022;189(114481):114481. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2022.114481>
10. Montoto-Meijide R, Meijide-Failde R, Díaz-Prado SM, Montoto-Marqués A. Mesenchymal stem cell therapy in traumatic spinal cord injury: A systematic review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(14):11719. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms241411719>
11. Wu X, Jiang J, Gu Z, Zhang J, Chen Y, Liu X. Mesenchymal stromal cell therapies: immunomodulatory properties and clinical progress. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2020;11(1):345. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-020-01855-9>
12. Gopalarethinam J, Nair AP, Iyer M, Vellingiri B, Subramaniam MD. Advantages of mesenchymal stem cell over the other stem cells. *Acta Histochem* [Internet]. 2023;125(4):152041. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acthis.2023.152041>
13. Li H, Zhu H, Ge T, Wang Z, Zhang C. Mesenchymal stem cell-based therapy for diabetes mellitus: Enhancement strategies and future perspectives. *Stem Cell Rev Rep* [Internet]. 2021;17(5):1552–69. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12015-021-10139-5>

14. Luo M, Zhao Z, Yi J. Osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cell in hyperglycemia. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023;14:1150068. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1150068>
15. Ghoneim MA, Refaie AF, Elbassiouny BL, Gabr MM, Zakaria MM. From mesenchymal stromal/stem cells to insulin-producing cells: Progress and challenges. *Stem Cell Rev Rep* [Internet]. 2020;16(6):1156–72. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12015-020-10036-3>
16. Lv X, Niu H. Mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of cognitive frailty. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 2021;25(6):795–801. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-021-1632-4>
17. Xiong J, Hu H, Guo R, Wang H, Jiang H. Mesenchymal stem cell exosomes as a new strategy for the treatment of diabetes complications. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021;12:646233. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.646233>
18. Jin Y, Li S, Yu Q, Chen T, Liu D. Application of stem cells in regeneration medicine. *MedComm* [Internet]. 2023;4(4):e291. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/mco2.291>