

**Estado actual de la diabetes en México y uso de la nanotecnología en los nuevos
tratamientos con insulina**

**Current status of diabetes in Mexico and the use of nanotechnology in new insulin
treatments**

José R. García-Torres¹, Antonia Martínez-Luévanos^{1*}, Sofía Estrada Flores¹, Tirso E.
Flores Guía¹; Luis A. García-Cerda²

¹Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Coahuila. Boulevard
Venustiano Carranza. 25280. Saltillo, Coahuila, México.

²Departamento de Materiales Avanzados, Centro de Investigación en Química Aplicada.
CP 25294, Blvd. Enrique Reyna, Saltillo, Coahuila, México.

Autor de correspondencia: aml15902@uadec.edu.mx
Tel.: (52) 8441383973
ORCID ID: 0000-0003-3499-1693

Resumen:

Actualmente, los países de todo el mundo asignan grandes cantidades de recursos monetarios en el control de la diabetes mellitus y en las enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico. Los países en vías de desarrollo, como México, factores como el estilo de vida sedentario y la desinformación en el control de la alimentación provocan una mayor incidencia en los casos de diabetes mellitus. Por este motivo, es necesario estudiar las tendencias actuales en cuanto a la diabetes mellitus, los factores que desencadenan el desorden metabólico y aquellos que lo empeoran. En este trabajo de revisión nos centramos en el estudio del estado actual de la diabetes en México, los tratamientos actuales y los avances que se tienen en el campo de la nanotecnología para la administración de fármacos.

Palabras clave: diabetes, insulina, nanotecnología, nanomateriales.

Abstract:

Currently, countries all over the world invest large amounts of monetary resources in the control of diabetes mellitus and other diseases related with metabolic syndrome. In developing countries like Mexico, some factors like the sedentary lifestyle and a low knowledge about a good control in the diet promote a higher number of diabetes mellitus cases. For that reason, it is necessary to study the current trends on this disease, the factors responsible for the metabolic disorder and those that can aggravate it. In this work we focus on studying the current state of diabetes in Mexico, the treatments currently used and the advances in the field of nanotechnology for the administration of diabetes related drugs.

Keywords: diabetes, insulin, nanotechnology, nanomaterials.

1. Introducción

1.1. Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad con alta prevalencia a nivel mundial. En la actualidad se estima que 1 de cada 11 personas alrededor del mundo padecen de algún tipo de diabetes mellitus, de las cuales el 90% tienen la DM2 (Bellary y col., 2021; Galicia-García y col., 2020). Además, este padecimiento tiene un curso crónico y una alta probabilidad de posibles complicaciones, tales como la insuficiencia renal, pérdida de visión, neuropatía, enfermedad circulatoria periférica y también puede desencadenar en un infarto agudo al miocardio y muerte súbita cardíaca (Lee y col., 2021; Singh y col., 2019); por lo anterior, la DM2 se ha convertido en una carga para el sistema de salud pública (Lee y col., 2021).

La DM2 es una enfermedad crónica y progresiva que involucra dos factores, el primero es la deficiente secreción de la insulina por las células beta pancreáticas y el segundo es la incapacidad de los tejidos a responder correctamente a los niveles de insulina (Galicia-García y col., 2020; Gómez-Peralta y col., 2020; Herrera y col., 2018). Además, el desarrollo de la DM2 implica una asimilación deficiente de la glucosa, lo que resulta en una mayor producción de insulina, la cual se conoce como insulina endógena. Estos factores implican una resistencia a la insulina. De manera general, cuando ocurre una resistencia a la insulina, se observa un incremento de insulina endógena; esto da como resultado un aumento de peso en el paciente, lo que empeora la resistencia a la insulina. Este proceso continúa hasta que la producción de insulina no es suficiente y ocurre una hiperglucemia (Courtney y Olefsky, 2007).

A nivel mundial, los datos epidemiológicos de la federación internacional de diabetes muestran que en el año 2019 ocurrieron 4.2 millones de defunciones a causa de la DM2.

Además, en el mismo año existían 463 millones de adultos con diabetes; las estimaciones indican que para el año 2030 habrá 578 millones de personas con diabetes y en el año 2045 serán 700 millones (*IDF DIABETES ATLAS*, 2021). En cuanto al gasto público, se estima que en el mismo año se gastaron cerca de 720 mil millones de dólares en tratamientos para la DM2. En México la DM2 es la segunda causa de muerte en el país y la principal causa de pérdida de años de vida saludable (María De Los Ángeles Gutiérrez-Bernal y col., 2022; O. Vera-Cruz, 2021).

En este trabajo se presenta una revisión actual del estado de la diabetes en México, ya que es la causa del 14 % de defunciones en el país, además se presenta un breve análisis de los nuevos avances en el campo de la nanotecnología aplicada en la administración de insulina.

1.2. Diabetes mellitus tipo 2 en México

En México, las enfermedades crónicas no transmisibles como los padecimientos cardiovasculares, los tumores malignos y la diabetes mellitus son las principales causas de muerte. Además, la diabetes mellitus se asocia a distintas complicaciones como el aumento del riesgo cardiovascular, insuficiencia renal, riesgo de retinopatía diabética y la amputación de extremidades (Bello-Chavolla y col., 2017; Hurtado & Collazo-Clavell, 2022; López-Goerne y col., 2020). La DM2 en México ha aumentado de manera alarmante, pues en 1970 era la decimoquinta causa de muerte y desde el año 2000 es la principal (Bello-Chavolla y col., 2017). En particular, la mortalidad relacionada con la DM2 es más alta en los estados del centro y del norte de México.

En el año 2012, se estimó que el 85.5 % de la población en México con diabetes recibe un tratamiento farmacológico para la DM2. Los resultados mostraban que la población con DM2, recibía un tratamiento a base de hipoglucemiantes orales (72.4 %) y otros pacientes recibían insulina exógena o en conjunto con hipoglucemiantes orales (13 %). Sin embargo, una parte fundamental en el tratamiento de la DM2 es llevar una dieta adecuada y realizar

actividad física. En este sentido, solo el 26.8 % de la población reconoció llevar una dieta y el 10.3 % haber realizado ejercicio como parte del tratamiento (Esparza-Romero, 2021).

La prevalencia de la DM2 en México y en Latinoamérica se debe en gran parte al cambio en la dieta de la población, la cual consiste en alimentos con alto contenido en azúcares y grasas (María De Los Ángeles Gutiérrez-Bernal y col., 2022). Sin embargo, existen otros factores ambientales y sociales que favorecen el desarrollo de la DM2.

2. Factores que favorecen la diabetes mellitus tipo 2 y efectos en la salud

La DM2 es una enfermedad no transmisible por contacto o infección, sin embargo, existen diferentes factores genéticos, metabólicos y ambientales que favorecen su prevalencia (Galicía-García y col., 2020). La mayoría de los pacientes con DM2 se caracterizan por tener un gran porcentaje de grasa corporal. De manera que los principales factores que impulsan la prevalencia de la DM2 son el estilo de vida sedentario, las dietas hipercalóricas y el envejecimiento de la población, como se muestra en la **Figura 1** (Galicía-García y col., 2020). También la urbanización es un factor que repercute en el estilo de vida de las personas y en el desarrollo de enfermedades no transmisibles (Singh y col., 2019).

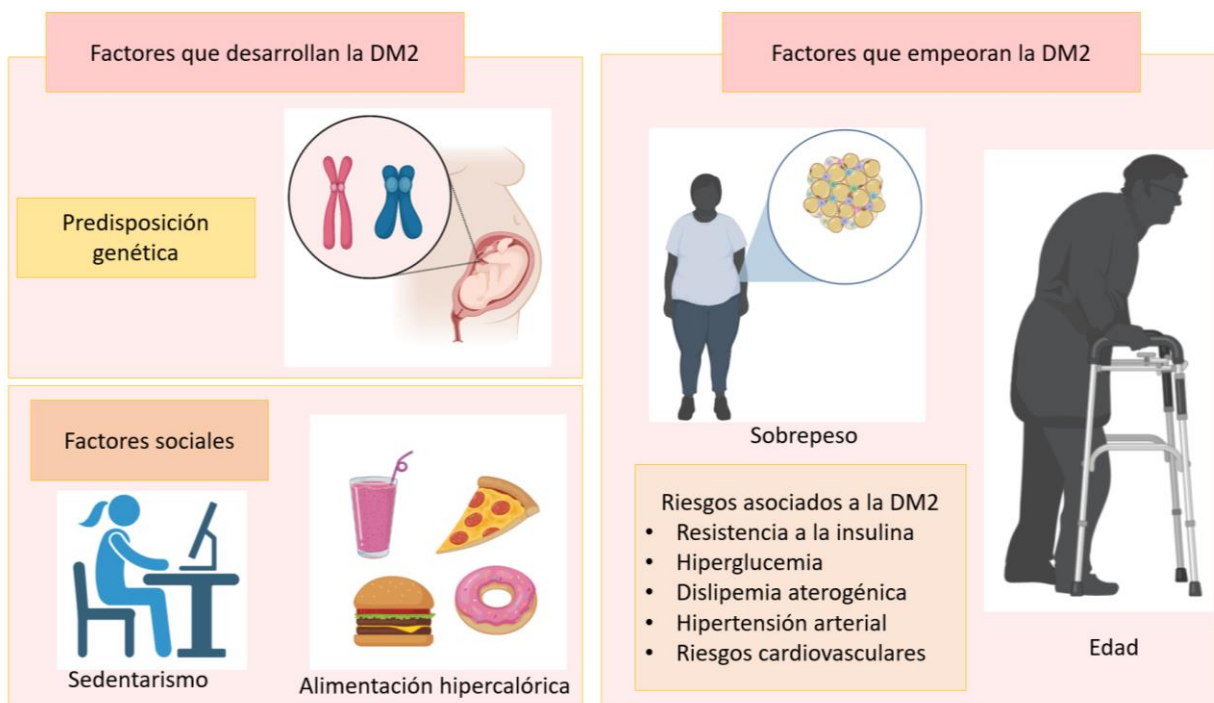


Figura 1. Factores que favorecen el desarrollo y la prevalencia de la DM2.

La obesidad está estrechamente ligada a la aparición de la DM2. La evidencia actual indica que la obesidad, en especial cuando ocurre una adiposidad visceral, favorece la aparición de la DM2. Además, cuando se aumenta de peso en una edad temprana también aumenta el riesgo de desarrollar DM2 (Herrera y col., 2018).

En cuanto a la globalización y el acceso a las nuevas tecnologías son otro de los factores que se relacionan con el desarrollo de la DM2 en edades tempranas. Esto es debido al cambio en el estilo de vida a uno sedentario y el consumo de alimentos no saludables, como las grasas saturadas, carbohidratos y un bajo consumo de fibra dietética.

3. Comorbilidades en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Como se ha mencionado antes, la DM2 está asociada a diversas complicaciones de salud. Esto se debe principalmente a las anomalías en el metabolismo de los nutrientes, como la

glucosa, las grasas y las proteínas. De manera general, los cambios en el metabolismo repercuten en el sistema inmunitario y puede desencadenar en la resistencia a la insulina, además en alteraciones del microbioma, la genética y la epigenética (Chen y col., 2022). También, existen comorbilidades que empeoran de manera drástica cuando el paciente está diagnosticado con DM2; en la **Tabla 1** se enlistan algunos problemas vasculares asociados a la DM2. En este aspecto, los pacientes con DM2 tienen un riesgo 2 veces mayor de desarrollar insuficiencia cardíaca, además de tener un mayor riesgo de hospitalización y de deceso (Cosmi y col., 2018; Lehrke y Marx, 2017). Por otro lado, existen padecimientos, tales como la enfermedad arterial periférica, que pone en riesgo las extremidades de los pacientes con DM2 (Barnes y col., 2020). Además, tener antecedentes familiares con DM2 puede influir en una mayor repercusión cuando ocurre un accidente cerebrovascular (Alharithy y col., 2018; Khursheed y col., 2019).

Tabla 1. Problemas vasculares asociados a DM2.

MACROVASCULARES	MICROVASCULARES
Infarto agudo al miocardio (Lee y col., 2021)	Neuropatía (Gibbons, 2017)
Insuficiencia cardíaca (Lehrke y Marx, 2017)	Nefropatía (Tesch, 2017)
Hipertensión sistémica (Ohishi, 2018)	Retinopatía (Zhu y col., 2018)
Enfermedad arterial periférica (Barnes y col., 2020)	Síndrome del pie diabético (Navarro-Flores y Cauli, 2020)
Accidente cerebrovascular (Alharithy y col., 2018)	

Existen otros factores de riesgo que contribuyen a la mortandad de los pacientes diagnosticados con DM2. En este contexto, el COVID-19 es un padecimiento que, hasta el 17 de octubre del 2022, ha cobrado la vida de más de 6.5 millones de personas (*WHO*, 2022). En diversos estudios se ha asociado una mayor mortandad en los pacientes diagnosticados con COVID-19 cuando tienen DM2, frente a los que no la tienen (Djuric y col., 2022; Santos y col., 2021; Woolcott y Castilla-Bancayán, 2021).

4. Tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2

La DM2 es un trastorno complejo que requiere el esfuerzo combinado de distintos profesionistas de salud, de los pacientes y de sus familias. Dado que el control de la DM2 es complicado, se requiere un cambio en el estilo de vida, por lo que es necesario llevar un régimen adecuado en la dieta, la actividad física, la terapia médica y asistir a los controles médicos prescritos (Khursheed y col., 2019), como se ilustra en la **Figura 2**. También el descanso es un factor importante que influye en los niveles de energía y en el bienestar de las personas; por el contrario, la privación de sueño agrava la resistencia a la insulina y otras comorbilidades (Marín-Peñalver y col., 2016).

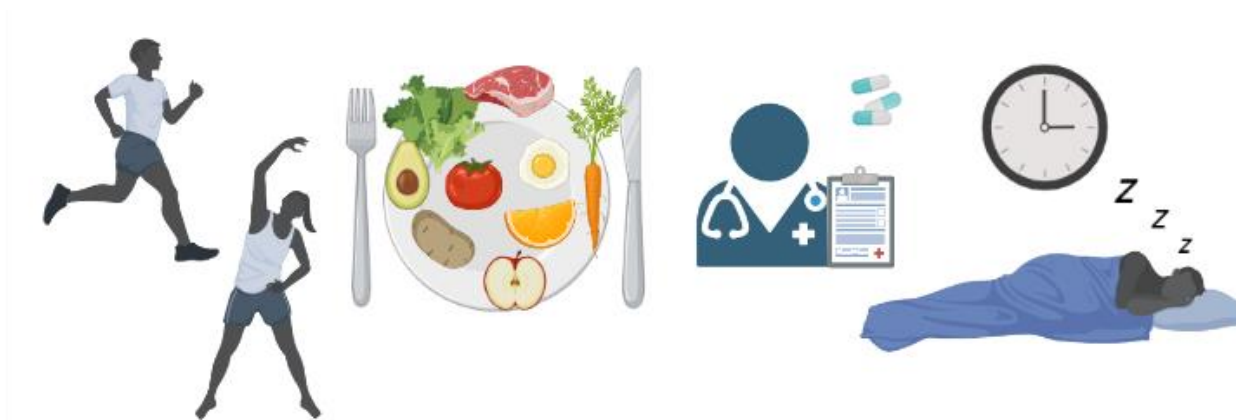


Figura 2. Cambios en el estilo de vida en pacientes con DM2.

4.1. Tratamientos no farmacológicos.

La pérdida de peso es el tratamiento principal para mejorar la calidad de vida de los pacientes diagnosticados con DM2. De manera que, para mejorar el control glucémico en pacientes con obesidad, es necesario reducir de un 5 al 10 % del peso corporal total (Hurtado y Collazo-Clavell, 2022). Sin embargo, el modificar el estilo de vida con ejercicio y llevar un adecuado control en la administración de sus medicamentos, es una meta difícil de lograr. Por este motivo, para lograr una pérdida de peso sostenida se puede recurrir a lo que se conoce como cirugías bariátricas. Comúnmente, se conocen 2 tipos de cirugía bariátrica: los procedimientos malabsortivos y los restrictivos. En el primero se restringe el paso de los alimentos por una parte del estómago y del intestino delgado, de ahí el nombre ya que ocurre una mala absorción de calorías y nutrientes, mientras que en el segundo se reduce el tamaño del estómago (Herrera y col., 2018).

4.2. Tratamientos farmacológicos

En el año de 1980, la organización mundial de la salud estableció los criterios de diagnóstico para la diabetes mellitus, desde entonces, la administración de alimentos y medicamentos de

los Estados Unidos de América ha aprobado 10 clases de medicamentos para el tratamiento de la DM2 (Perreault y col., 2021). Estos, deben de reducir los niveles glucémicos, además de evitar un riesgo cardiovascular. En la **Tabla 2** se muestran algunos medicamentos y la respuesta que generan en el organismo (Khursheed y col., 2019; Marín-Peñalver y col., 2016; Simos y col., 2021; Yakaryılmaz y Öztürk, 2017).

Tabla 2. Tipos de medicamentos aprobados como tratamiento para la DM2.

TIPO DE MEDICAMENTO	MEDICAMENTO	APLICACIÓN PRINCIPAL
Sensibilizadores de insulina	Metformina	Reduce la glucogénesis y la glucogenólisis hepática
	Tiazolidinedionas	Aumentan la sensibilidad de la insulina
Liberadores de insulina	Sulfonilureas	Inducen la liberación de insulina
	Meglitinidas	Aumentan la secreción de insulina
Inhibidores de alfa glucosidasa	Acarbosa, miglitol	Inhiben la absorción de carbohidratos
Inhibidores de dipeptidil peptidasa-4	Sitagliptina, metformina, linagliptina	Aumentan la secreción de insulina y retrasa el vaciado gástrico
Incretinmiméticos	Exenatida, byetta	Estimulan el páncreas para aumentar la secreción de insulina
Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2	Canagliflocina, dapagliflozina, empagliflozina	Disminuye los niveles de glucosa plasmática
Terapia con insulina	Insulina y sus análogos (acción rápida, intermedia y prolongada)	Regula los niveles de glucosa en la sangre

Actualmente existen diferentes tratamientos para contrarrestar los efectos de la DM2 y la resistencia a la insulina. En particular, la administración de insulina exógena por vía subcutánea es uno de los tratamientos más recurridos. Sin embargo, las constantes inyecciones provocan dolor a los pacientes y existe el riesgo de infección (Shen y col., 2020; Y. Zhang y col., 2019). Por este motivo, se enfocan esfuerzos en el desarrollo de nuevos tratamientos que no involucren las inyecciones continuas de insulina, como la administración de esta por vía oral (Fonte y col., 2015). Los nuevos avances en la administración de insulina deben considerar su degradación con la temperatura y con los cambios de pH. Además, en la administración de insulina se presenta un gran reto, que es la permeación de esta a través de la pared celular debido al su alto peso molecular (5808 kDa), por lo que los estudios más recientes involucran la nanotecnología para desarrollar nuevas terapias.

5. El papel de la nanotecnología en los tratamientos de la DM2

En la actualidad, los medios de administración de fármacos convencionales tienen limitaciones, tales como una dosificación inadecuada, disminución del efecto terapéutico y una pobre dirección al órgano específico (Kesharwani y col., 2018). Por este motivo, la nanotecnología tiene un papel importante en los tratamientos médicos actuales; las herramientas que proporcionan la nanotecnología sirven en la detección y en el diagnóstico de enfermedades, así como en la administración de fármacos (Y. He y col., 2021). El desarrollo de nanomateriales es una parte fundamental en la administración de fármacos, debido a que a menor tamaño de partícula mayor es el valor del área superficial específica y también es mayor la cantidad de sitios superficiales disponibles para la adsorción de moléculas o agentes activos. Por otra parte, la presencia de mesoporos en las nanopartículas (NP's) favorece el transporte de agentes activos (Li y col., 2022). Los nuevos avances de la nanotecnología se enfocan en el desarrollo de 3 distintos tipos de tratamientos, como se muestra en la **Figura 3**.

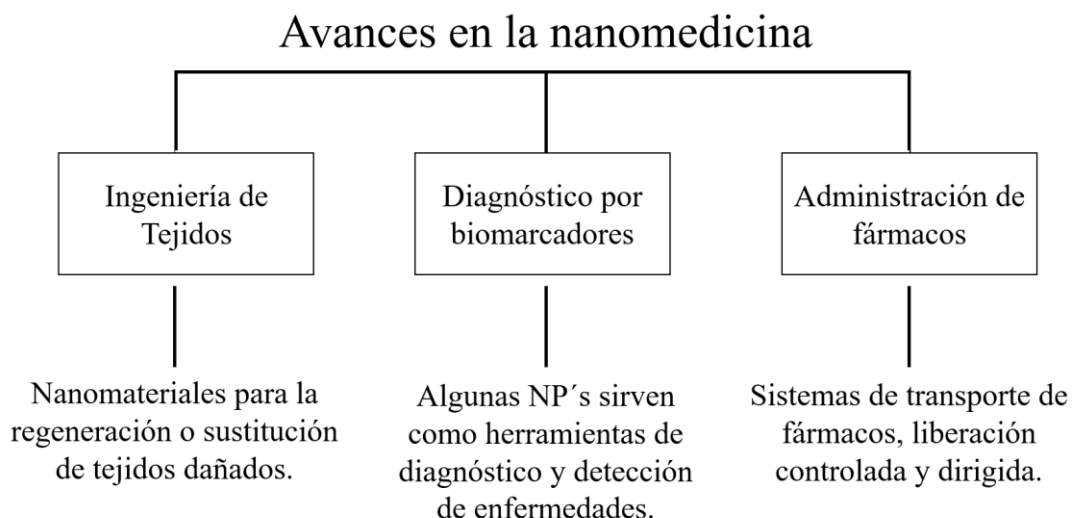


Figura 3. Avances en la medicina y tratamientos médicos actuales.

La nanotecnología aplicada en el campo de la medicina regenerativa ha tenido grandes avances, incluido en la regeneración de órganos y tejidos dañados a causa de la diabetes mellitus (Li y col., 2022). En México, se han realizado estudios con nanogel de Cu/TiO₂-SiO₂ para el tratamiento de úlceras de pie diabético (López-Goerne y col., 2019, 2020). Algunas terapias para la diabetes mellitus tipo 1, se encuentran en fase experimental con un éxito variable, un ejemplo son las que utilizan nano-transportadores para trasplantar células de islotes pancreáticos alogénicos y mejorar la secreción de insulina (Dinnyes y col., 2020; Ito y col., 2017; Vega y col., 2010). Además, se han logrado avances en el desarrollo de dispositivos eléctricos y ópticos para la detección de los niveles de glucosa en la sangre. Los dispositivos eléctricos utilizan un mecanismo de reducción con peróxido de hidrógeno, lo que genera una señal medible, como un cambio en la fluorescencia o un cambio en la corriente eléctrica. Además, las mejoras en los sensores de detección incluyen la mejora de fluorescencia con nanotubos de carbono, una mayor actividad catalítica usando grafeno y nanotubos de carbono, catálisis usando NP's de oro y una mejor modulación de la

conductividad usando nanopartículas (Disanto y col., 2015). En las investigaciones médicas modernas se realizan esfuerzos en el desarrollo de nanomateriales y nanodispositivos que mejoren la eficacia de los tratamientos antidiabéticos (Y. He y col., 2021; Simos y col., 2021).

5.1. Aplicación de nanomateriales en la administración de fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Los estudios recientes en la administración de fármacos como tratamiento de la DM2 se basan en el desarrollo de nanomateriales que sirvan como un nanovehículo para proteger el principio activo (Bahman y col., 2019; Gupta, 2017). En otros estudios analizan la farmacocinética del principio activo y optimizan la liberación de estos (Simos y col., 2021). Así mismo, existen diferentes medios de administración y distintos nanomateriales que sirven como vehículo. En la **Tabla 3** se muestran algunos materiales usados en la administración de insulina. Es de destacar que los más usados son los biodegradables, como el quitosano, el polivinilalcohol (PVA) y el polietilenglicol (PEG). Además, los estudios más recientes se enfocan en el desarrollo de nanovehículos como medio de administración oral, esto por sus ventajas en la aplicación (Abeer y col., 2019).

Tabla 3. Vías de administración de insulina y nanomateriales empleados como vehículo.

INSULINA SUBCUTÁNEA Y TRANSDÉRMICA

VENTAJAS	Desventajas	Nanomateriales	Referencia
LA INSULINA SE ADMINISTRA EN LA CAPA DE GRASA MENOS VASCULARIZADA, POR LO QUE LA	Fallas de administración.	Poli isobutilcianoacrilato	(Mesiha y col., 2005)
		CaCO_3	(Higaki y col., 2006)
	Inflamación e infección en la	Quitosano – ácido poli- γ -glutámico	(Sonaje y col., 2010)

ABSORCIÓN ES LENTA.	zona de inyección.	Polietilenglicol – ε-caprolactona	(Rastogi y col., 2010)
		Oro recubierto con polietilenglicol	(Shilo y col., 2015)
		Polietilenglicol – poliácido (láctico-glicólico)	(Saravanan y col., 2017)
		Ácido poli láctico-co-glicólico	(Abdelkader y col., 2018)
		Quitosano – alginato	(Heidarisasan y col., 2018)
		Ácido cólico – quitosano - ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa	(Z. Zhang y col., 2018)
		Poliácido fenilborónico acrilamido / alginato de sodio	(Chai y col., 2020)
		Quitosano, alginato, albúmina y plurónico	(Hadiya y col., 2020)
INSULINA INTRANASAL Y PULMONAR			
VENTAJAS	Desventajas	Nanomateriales	Referencias
LA MUCOSA TIENE UNA ALTA DENSIDAD DE REDES VASCULARES, PROMUEVE EL TRANSPORTE DE PROTEÍNAS AL SISTEMA CIRCULATORIO.	Infiltración. Degradación enzimática.	Polibutilcianoacrilato	(Q. Zhang y col., 2001)
		Oro y oro recubierto con ácido aspártico	(Joshi y col., 2006)
		Oro – quitosano	(Bhumkar y col., 2007)
		Quitosano – polietilenglicol	(X. Zhang y col., 2008)
		Quitosano / N-acetil-L-cisteína	(Wang y col., 2009)
		Gelatina/D,L-gliceraldehído/poloxamer 188	(Zhao y col., 2011)

		Polietilenglicol – poliácido co-glucólico láctico	(Dwivedi y col., 2013)
		Quitosano – polivinil alcohol	(Rajabnezhad, 2017)
		Dextrano – ácido fenilborónico	(Wei y col., 2020)

INSULINA VÍA ORAL

VENTAJAS	Desventajas	Nanomateriales	Referencias
ES EL MEDIO MÁS ADECUADO COMO VÍA DE ADMINISTRACIÓN	La biodisponibilidad de la insulina es menor al 10 %.	Selenio – quitosano	(Deng y col., 2017)
		L-penetratina – ácido hialurónico	(Z. He y col., 2018)
		Sílica	(Tan y col., 2018)
	Alrededor del 0.5 % entra al sistema circulatorio. Degradación enzimática y baja permeabilidad en el intestino.	Acriloil - dextrano	(Jamwal y col., 2019)
		Lípidos nanoestructurados	(Muntoni y col., 2019)
		Zeína con polí (anhidrido)-tiamina	(Inchaurraga y col., 2020)
		Quitosano tiolado	(Sudhakar y col., 2020)
		Mucina – quitosano	(Mumuni y col., 2020)
		Sílice mesoporosa – PLA/PGE	(Tan y col., 2020)
		Zeína/caseína – dextrano poliácido co-glucólico láctico	(Bao y col., 2021) (Pang y col., 2023)

6. Conclusiones

La diabetes en México es un problema social y económico, que afecta a las personas que la padecen y a sus familias, además, el estilo de vida sedentario provoca una mayor prevalencia de la enfermedad en el país. El tratamiento de la diabetes debe considerar un cambio radical en el estilo de vida de los pacientes, de manera que el ejercicio y una dieta controlada son dos pasos fundamentales en el control de esta enfermedad; además, es necesario un monitoreo constante de la glucosa en la sangre y de la presión arterial en casa. También, es necesario recurrir a un grupo de profesionales que ayuden en el monitoreo de la enfermedad, acudir a citas frecuentes y tomar el medicamento recetado. En años recientes, la nanotecnología ha surgido como una herramienta para ayudar en los tratamientos farmacológicos para el control de la diabetes. Los avances en el desarrollo de nano-vehículos se proponen eliminar los tratamientos farmacológicos a base de inyecciones, que resultan ser dolorosos, y a pesar de que muchos materiales se encuentran en fases experimentales, las terapias basadas en nanomateriales pretenden mejorar la calidad de vida de los pacientes diagnosticados con diabetes.

Agradecimientos:

José Ramón García Torres agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada para los estudios de doctorado con número 833555.

Referencias

- Abdelkader, D. H., El-Gizawy, S. A., Faheem, A. M., McCarron, P. A., & Osman, M. A. (2018). Effect of process variables on formulation, in-vitro characterisation and subcutaneous delivery of insulin PLGA nanoparticles: An optimisation study. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 43: 160–171. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2017.10.004>
- Abeer, M. M., Meka, A. K., Pujara, N., Kumeria, T., Strounina, E., Nunes, R., Costa, A., Sarmiento, B., Hasnain, S. Z., Ross, B. P., & Popat, A. (2019). Rationally Designed

- Dendritic Silica Nanoparticles for Oral Delivery of Exenatide. *Pharmaceutics*, 11(8): 418. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS11080418>
- Alharithy, M. K., Alobaylan, M. M., Alsugair, Z. O., & Alswat, K. A. (2018). Impact of Family History of Diabetes on Diabetes Control and Complications. *Endocrine Practice*, 24(9): 773–779. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0071>
- Bahman, F., Greish, K., & Taurin, S. (2019). Nanotechnology in Insulin Delivery for Management of Diabetes. *Pharmaceutical Nanotechnology*, 7(2): 113–128. <https://doi.org/10.2174/2211738507666190321110721>
- Bao, X., Qian, K., & Yao, P. (2021). Insulin- and cholic acid-loaded zein/casein–dextran nanoparticles enhance the oral absorption and hypoglycemic effect of insulin. *Journal of Materials Chemistry B*, 9(31): 6234–6245. <https://doi.org/10.1039/D1TB00806D>
- Barnes, J. A., Eid, M. A., Creager, M. A., & Goodney, P. P. (2020). Epidemiology and Risk of Amputation in Patients With Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 40(8): 1808–1817. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314595>
- Bellary, S., Kyrou, I., Brown, J. E., & Bailey, C. J. (2021). Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(9): 534–548. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00512-2>
- Bello-Chavolla, O. Y., Rojas-Martinez, R., Aguilar-Salinas, C. A., & Hernández-Avila, M. (2017). Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. *Nutrition Reviews*, 75(1): 4–12. <https://doi.org/10.1093/NUTRIT/NUW030>
- Bhumkar, D. R., Joshi, H. M., Sastry, M., & Pokharkar, V. B. (2007). Chitosan Reduced Gold Nanoparticles as Novel Carriers for Transmucosal Delivery of Insulin. *Pharmaceutical Research*, 24(8): 1415–1426. <https://doi.org/10.1007/S11095-007-9257-9>

- Chai, Z., Dong, H., Sun, X., Fan, Y., Wang, Y., & Huang, F. (2020). Development of glucose oxidase-immobilized alginate nanoparticles for enhanced glucose-triggered insulin delivery in diabetic mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, 159: 640–647. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2020.05.097>
- Chen, D., Fulcher, J., Scott, E. S., & Jenkins, A. J. (2022). Precision Medicine Approaches for Management of Type 2 Diabetes. *Precision Medicine in Diabetes*, 1–52. https://doi.org/10.1007/978-3-030-98927-9_1
- Cosmi, F., Shen, L., Magnoli, M., Abraham, W. T., Anand, I. S., Cleland, J. G., Cohn, J. N., Cosmi, D., de Berardis, G., Dickstein, K., Franzosi, M. G., Gullestad, L., Jhund, P. S., Kjekshus, J., Køber, L., Lepore, V., Lucisano, G., Maggioni, A. P., Masson, S., ... Latini, R. (2018). Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *European Journal of Heart Failure*, 20(5): 888–895. <https://doi.org/10.1002/EJHF.1146>
- Courtney, C. H., & Olefsky, J. M. (2007). Insulin resistance. *Mechanisms of Insulin Action: Medical Intelligence Unit*, 185–209. https://doi.org/10.1007/978-0-387-72204-7_10/COVER
- Deng, W., Xie, Q., Wang, H., Ma, Z., Wu, B., & Zhang, X. (2017). Selenium nanoparticles as versatile carriers for oral delivery of insulin: Insight into the synergic antidiabetic effect and mechanism. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 13(6): 1965–1974. <https://doi.org/10.1016/J.NANO.2017.05.002>
- Dinnyes, A., Schnur, A., Muenthaisong, S., Bartenstein, P., Burcez, C. T., Burton, N., Cyran, C., Gianello, P., Kemter, E., Nemeth, G., Nicotra, F., Prepost, E., Qiu, Y., Russo, L., Wirth, A., Wolf, E., Ziegler, S., & Kobolak, J. (2020). Integration of nano- and biotechnology for beta-cell and islet transplantation in type-1 diabetes treatment. *Cell Proliferation*, 53(5): e12785. <https://doi.org/10.1111/CPR.12785>

- Disanto, R. M., Subramanian, V., & Gu, Z. (2015). Recent advances in nanotechnology for diabetes treatment. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 7(4): 548–564. <https://doi.org/10.1002/WNAN.1329>
- Djuric, O., Ottone, M., Vicentini, M., Venturelli, F., Pezzarossi, A., Manicardi, V., Greci, M., & Giorgi Rossi, P. (2022). Diabetes and COVID-19 testing, positivity, and mortality: A population-wide study in Northern Italy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 191: 110051. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2022.110051>
- Dwivedi, P., Kumar Tekade, R., & Kumar Jain, N. (2013). Nanoparticulate Carrier Mediated Intranasal Delivery of Insulin for the Restoration of Memory Signaling in Alzheimer's Disease. *Current Nanoscience*, 9(1): 46–55. <https://doi.org/10.2174/157341313805117983>
- Esparza-Romero, J. (2021). Prevalencia y factores asociados a diabetes mellitus tipo 2 en población indígena de México: revisión sistemática. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 58(3): 317-327. <https://doi.org/10.24875/rmimss.m20000036>
- Fonte, P., Araújo, F., Silva, C., Pereira, C., Reis, S., Santos, H. A., & Sarmiento, B. (2015). Polymer-based nanoparticles for oral insulin delivery: Revisited approaches. *Biotechnology Advances*, 33(6): 1342–1354. <https://doi.org/10.1016/J.BIOTECHADV.2015.02.010>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17): 6275. <https://doi.org/10.3390/IJMS21176275>
- Gibbons, C. H. (2017). Treatment-Induced Neuropathy of Diabetes. *Current Diabetes Reports*, 17(12): 1–6. <https://doi.org/10.1007/S11892-017-0960-6>

- Gómez-Peralta, F., Abreu, C., Cos, X., & Gómez-Huelgas, R. (2020). ¿Cuándo empieza la diabetes? Detección e intervención tempranas en diabetes mellitus tipo 2. *Revista Clínica Española*, 220(5): 305–314. <https://doi.org/10.1016/J.RCE.2019.12.003>
- Gupta, R. (2017). Diabetes Treatment by Nanotechnology. *Journal of Biotechnology & Biomaterials*, 7: 268. <https://doi.org/10.4172/2155-952x.1000268>
- Hadiya, S., Radwan, R., Zakaria, M., El-Sherif, T., Hamad, M. A., & Elsabahy, M. (2020). Nanoparticles integrating natural and synthetic polymers for in vivo insulin delivery. *Https://Doi.Org/10.1080/10837450.2020.1832117*, 26(1): 30–40. <https://doi.org/10.1080/10837450.2020.1832117>
- He, Y., Al-Mureish, A., & Wu, N. (2021). Nanotechnology in the Treatment of Diabetic Complications: A Comprehensive Narrative Review. *Journal of Diabetes Research*, 2021: 6612063. <https://doi.org/10.1155/2021/6612063>
- He, Z., Liu, Z., Tian, H., Hu, Y., Liu, L., Leong, K. W., Mao, H. Q., & Chen, Y. (2018). Scalable production of core–shell nanoparticles by flash nanocomplexation to enhance mucosal transport for oral delivery of insulin. *Nanoscale*, 10(7): 3307–3319. <https://doi.org/10.1039/C7NR08047F>
- Heidarisan, S., Ziamajidi, N., Karimi, J., & Abbasalipourkibir, R. (2018). Effects of insulin-loaded chitosan-alginate nanoparticles on RAGE expression and oxidative stress status in the kidney tissue of rats with type 1 diabetes. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 21(10): 1035. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2018.28463.6899>
- Herrera, M. F., García-García, E., Arellano-Ramos, J. F., Madero, M. A., Aldrete-Velasco, J. A., & Corvalá, J. A. L. (2018). Metabolic Surgery for the Treatment of Diabetes Mellitus Positioning of Leading Medical Associations in Mexico. *Obesity Surgery*, 28(11): 3474–3483. <https://doi.org/10.1007/S11695-018-3357-Y/TABLES/7>
- Higaki, M., Kameyama, M., Udagawa, M., Ueno, Y., Yamaguchi, Y., Igarashi, R., Ishihara, T., & Mizushima, Y. (2006). Transdermal Delivery of CaCO₃-Nanoparticles

- Containing Insulin. *Https://Home.Liebertpub.Com/Dia*, 8(3): 369–374.
<https://doi.org/10.1089/DIA.2006.8.369>
- Hurtado, A. , M. D., & Collazo-Clavell, M. (2022). Surgical Management for Diabetes Remission. *Precision Medicine in Diabetes*, 217–231. https://doi.org/10.1007/978-3-030-98927-9_11
- IDF DIABETES ATLAS. (2021). IDF DIABETES ATLAS; International Diabetes Federation. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
- Inchaurraga, L., Martínez-López, A. L., Martín-Arbella, N., & Irache, J. M. (2020). Zein-based nanoparticles for the oral delivery of insulin. *Drug Delivery and Translational Research*, 10(6): 1601–1611. <https://doi.org/10.1007/S13346-020-00796-3>
- Ito, K., Ookawara, S., Ishibashi, K., Morishita, Y., & Seifalian, A. (2017). Transgene and islet cell delivery systems using nano-sized carriers for the treatment of diabetes mellitus, 8(1): 1341758. <https://doi.org/10.1080/20022727.2017.1341758>
- Jamwal, S., Ram, B., Ranote, S., Dharela, R., & Chauhan, G. S. (2019). New glucose oxidase-immobilized stimuli-responsive dextran nanoparticles for insulin delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 123: 968–978. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2018.11.147>
- Joshi, H. M., Bhumkar, D. R., Joshi, K., Pokharkar, V., & Sastry, M. (2006). Gold nanoparticles as carriers for efficient transmucosal insulin delivery. *Langmuir*, 22(1): 300–305.
<https://doi.org/10.1021/LA051982U/ASSET/IMAGES/MEDIUM/LA051982UN00001.GIF>
- Kesharwani, P., Gorain, B., Low, S. Y., Tan, S. A., Ling, E. C. S., Lim, Y. K., Chin, C. M., Lee, P. Y., Lee, C. M., Ooi, C. H., Choudhury, H., & Pandey, M. (2018). Nanotechnology based approaches for anti-diabetic drugs delivery. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 136: 52–77. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2017.11.018>

- Khursheed, R., Singh, S. K., Wadhwa, S., Kapoor, B., Gulati, M., Kumar, R., Ramanunny, A. K., Awasthi, A., & Dua, K. (2019). Treatment strategies against diabetes: Success so far and challenges ahead. *European Journal of Pharmacology*, 862: 172625. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2019.172625>
- Lee, S., Zhou, J., Guo, C. L., Wong, W. T., Liu, T., Wong, I. C. K., Jeevaratnam, K., Zhang, Q., & Tse, G. (2021). Predictive scores for identifying patients with type 2 diabetes mellitus at risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, 4(3): e00240. <https://doi.org/10.1002/EDM2.240>
- Lehrke, M., & Marx, N. (2017). Diabetes Mellitus and Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*, 120(1): S37–S47. <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2017.05.014>
- Li, D., Liu, Y., & Wu, N. (2022). Application progress of nanotechnology in regenerative medicine of diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 190: 109966. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2022.109966>
- López-Goerne, T., Padilla-Godínez, F. J., Pérez-Dávalos, L., Ramírez-Olivares, P., & Arellano, D. (2020). Nanobiocatalysts: Cu/TiO₂-SiO₂ Nanoparticles as Tissue-Regeneration Treatment for Diabetic Foot Ulcers: In Vivo Studies. *Current Biotechnology*, 9(3): 230–239. <https://doi.org/10.2174/2211550109999201026085353>
- López-Goerne, T., Ramírez-Olivares, P., Pérez-Dávalos, L. A., Velázquez-Muñoz, J. A., & Reyes-González, J. (2019). Catalytic Nanomedicine. Cu/TiO₂-SiO₂ Nanoparticles as Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Case Report. *Current Nanomedicine*, 10(3): 290–295. <https://doi.org/10.2174/2468187309666190906121924>
- María De Los Ángeles Gutiérrez-Bernal, W., Berenice Hernández-Miranda, M., & Daniel Godínez-Tamay, E. (2022). Hábitos dietéticos en un grupo pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del Estado de México *Archivos En Medicina Familiar*, 24(3): 171-175.

- Marín-Peñalver, J. J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., & Cañizo-Gómez, F. J. del. (2016). Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 7(17): 354. <https://doi.org/10.4239/WJD.V7.I17.354>
- Mesiha, M. S., Sidhom, M. B., & Fasipe, B. (2005). Oral and subcutaneous absorption of insulin poly(isobutylcyanoacrylate) nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 288(2): 289–293. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2004.10.003>
- Mumuni, M. A., Kenechukwu, F. C., Ofokansi, K. C., Attama, A. A., & Díaz, D. D. (2020). Insulin-loaded mucoadhesive nanoparticles based on mucin-chitosan complexes for oral delivery and diabetes treatment. *Carbohydrate Polymers*, 229: 115506. <https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2019.115506>
- Muntoni, E., Marini, E., Ahmadi, N., Milla, P., Ghè, C., Bargoni, A., Capucchio, M. T., Biasibetti, E., & Battaglia, L. (2019). Lipid nanoparticles as vehicles for oral delivery of insulin and insulin analogs: preliminary ex vivo and in vivo studies. *Acta Diabetologica*, 56(12): 1283–1292. <https://doi.org/10.1007/S00592-019-01403-9>
- Navarro-Flores, E., & Cauli, O. (2020). Quality of Life in Individuals with Diabetic Foot Syndrome. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 20(9): 1365–1372. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200128154036>
- O. Vera-Cruz, A. (2021). *Generación, movilización y uso del conocimiento en diabetes mellitus 2 en México* (1st ed., Vol. 1). <http://dcsh.xoc.uam.mx/repdig/index.php/libros-dcsh/produccion-economica/item/471-generacion-movilizacion-y-uso-del-conocimiento-en-diabetes-mellitus-2-en-mexico>
- Ohishi, M. (2018). Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertension Research*, 41(6): 389–393. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0034-4>
- Pang, H., Huang, X., Xu, Z. P., Chen, C., & Han, F. Y. (2023). Progress in oral insulin delivery by PLGA nanoparticles for the management of diabetes. *Drug Discovery Today*, 28(1): 103393. <https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2022.103393>

- Perreault, L., Skyler, J. S., & Rosenstock, J. (2021). Novel therapies with precision mechanisms for type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, *17*(6): 364–377. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00489-y>
- Rajabnezhad, S. (2017). Mucoadhesive Microspheres of Chitosan and Polyvinyl Alcohol as A Carrier for Intranasal Delivery of Insulin: In Vitro and In Vivo Studies. *MOJ Bioequiv Availab*, *3*(2): 39-45. <https://doi.org/10.15406/mojbb.2017.03.00030>
- Rastogi, R., Anand, S., & Koul, V. (2010). Electroporation of polymeric nanoparticles: an alternative technique for transdermal delivery of insulin. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, *36*(11): 1303–1311. <https://doi.org/10.3109/03639041003786193>
- Santos, A., Magro, D. O., Evangelista-Poderoso, R., & Saad, M. J. A. (2021). Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, *13*(1): 1–14. <https://doi.org/10.1186/S13098-021-00639-2/FIGURES/6>
- Saravanan, S. S., Malathi, M. S., P.S.L., S., Selvasubramanian, S. S., Balasubramanian, B. S., & Pandiyan, P. v. (2017). Hydrophilic poly (ethylene glycol) capped poly (lactic-co-glycolic) acid nanoparticles for subcutaneous delivery of insulin in diabetic rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, *95*: 1190–1198. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2016.11.009>
- Shen, D., Yu, H., Wang, L., Khan, A., Haq, F., Chen, X., Huang, Q., & Teng, L. (2020). Recent progress in design and preparation of glucose-responsive insulin delivery systems. *Journal of Controlled Release*, *321*: 236–258. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2020.02.014>
- Shilo, M., Berenstein, P., Dreifuss, T., Nash, Y., Goldsmith, G., Kazimirsky, G., Motiei, M., Frenkel, D., Brodie, C., & Popovtzer, R. (2015). Insulin-coated gold nanoparticles as a new concept for personalized and adjustable glucose regulation. *Nanoscale*, *7*(48): 20489–20496. <https://doi.org/10.1039/C5NR04881H>

- Simos, Y. v., Spyrou, K., Patila, M., Karouta, N., Stamatis, H., Gournis, D., Dounousi, E., & Peschos, D. (2021). Trends of nanotechnology in type 2 diabetes mellitus treatment. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *16*(1): 62–76. <https://doi.org/10.1016/J.AJPS.2020.05.001>
- Singh, R., Kazmi, I., Afzal, M., Imam, F., & Alharbi, K. S. (2019). Dietary phytochemicals and their potential effects on diabetes mellitus 2. *Plant and Human Health: Pharmacology and Therapeutic Uses*, *3*: 65–86. https://doi.org/10.1007/978-3-030-04408-4_4/COVER
- Sonaje, K., Lin, K. J., Wey, S. P., Lin, C. K., Yeh, T. H., Nguyen, H. N., Hsu, C. W., Yen, T. C., Juang, J. H., & Sung, H. W. (2010). Biodistribution, pharmacodynamics and pharmacokinetics of insulin analogues in a rat model: Oral delivery using pH-Responsive nanoparticles vs. subcutaneous injection. *Biomaterials*, *31*(26): 6849–6858. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2010.05.042>
- Sudhakar, S., Chandran, S. V., Selvamurugan, N., & Nazeer, R. A. (2020). Biodistribution and pharmacokinetics of thiolated chitosan nanoparticles for oral delivery of insulin in vivo. *International Journal of Biological Macromolecules*, *150*: 281–288. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2020.02.079>
- Tan, X., Liu, X., Zhang, Y., Zhang, H., Lin, X., Pu, C., Gou, J., He, H., Yin, T., Zhang, Y., & Tang, X. (2018). Silica nanoparticles on the oral delivery of insulin. *Journal of Drug Targeting*, *15*(8): 805–820. <https://doi.org/10.1080/17425247.2018.1503250>
- Tan, X., Yin, N., Liu, Z., Sun, R., Gou, J., Yin, T., Zhang, Y., He, H., & Tang, X. (2020). Hydrophilic and Electroneutral Nanoparticles to Overcome Mucus Trapping and Enhance Oral Delivery of Insulin. *Molecular Pharmaceutics*, *17*(9): 3177–3191. https://doi.org/10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.0C00223/SUPPL_FILE/MP0C00223_SI_001

- Tesch, G. H. (2017). Diabetic nephropathy – is this an immune disorder? *Clinical Science*, 131(16): 2183–2199. <https://doi.org/10.1042/CS20160636>
- Vega, R. A., Wang, Y., Harvat, T., Wang, S., Qi, M., Adewola, A. F., Lee, D., Benedetti, E., & Oberholzer, J. (2010). Modified gold nanoparticle vectors: A biocompatible intracellular delivery system for pancreatic islet cell transplantation. *Surgery*, 148(4): 858–866. <https://doi.org/10.1016/J.SURG.2010.07.036>
- Wang, X., Zheng, C., Wu, Z., Teng, D., Zhang, X., Wang, Z., & Li, C. (2009). Chitosan-NAC nanoparticles as a vehicle for nasal absorption enhancement of insulin. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 88(1): 150–161. <https://doi.org/10.1002/JBM.B.31161>
- Wei, X., Duan, X., Zhang, Y., Ma, Z., Li, C., & Zhang, X. (2020). Internalization Mechanism of Phenylboronic-Acid-Decorated Nanoplatform for Enhanced Nasal Insulin Delivery. *ACS Applied Bio Materials*, 3(4): 2132–2139. https://doi.org/10.1021/ACSABM.0C00002/SUPPL_FILE/MT0C00002_SI_001.PDF
- WHO. (2022, October 18). WHO. World Health Organization. “WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard.”. <https://covid19.who.int/>
- Woolcott, O. O., & Castilla-Bancayán, J. P. (2021). The effect of age on the association between diabetes and mortality in adult patients with COVID-19 in Mexico. *Scientific Reports*, 11(1): 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88014-z>
- Yakaryılmaz, F. D., & Öztürk, Z. A. (2017). Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *World Journal of Diabetes*, 8(6): 278. <https://doi.org/10.4239/WJD.V8.I6.278>
- Zhang, Q., Shen, Z., & Nagai, T. (2001). Prolonged hypoglycemic effect of insulin-loaded polybutylcyanoacrylate nanoparticles after pulmonary administration to normal rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 218(1–2): 75–80. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00614-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00614-7)

- Zhang, X., Zhang, H., Wu, Z., Wang, Z., Niu, H., & Li, C. (2008). Nasal absorption enhancement of insulin using PEG-grafted chitosan nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68(3): 526–534.
<https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2007.08.009>
- Zhang, Y., Yu, J., Kahkoska, A. R., Wang, J., Buse, J. B., & Gu, Z. (2019). Advances in transdermal insulin delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 139: 51–70.
<https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2018.12.006>
- Zhang, Z., Li, H., Xu, G., & Yao, P. (2018). Liver-targeted delivery of insulin-loaded nanoparticles via enterohepatic circulation of bile acids. *Drug Delivery*, 25(1): 1224–1233.
https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1469685/SUPPL_FILE/IDRD_A_1469685_S M3189.DOCX
- Zhao, Y. Z., Li, X., Lu, C. T., Xu, Y. Y., Lv, H. F., Dai, D. D., Zhang, L., Sun, C. Z., Yang, W., Li, X. K., Zhao, Y. P., Fu, H. X., Cai, L., Lin, M., Chen, L. J., & Zhang, M. (2011). Experiment on the feasibility of using modified gelatin nanoparticles as insulin pulmonary administration system for diabetes therapy. *Acta Diabetologica*, 49(4): 315–325. <https://doi.org/10.1007/S00592-011-0356-Z>
- Zhu, W., Wu, Y., Meng, Y. F., Xing, Q., Tao, J. J., & Lu, J. (2018). Association of obesity and risk of diabetic retinopathy in diabetes patients: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine*, 97(32): e11807.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011807>