



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Terapia con inhibidores de la vía m-TOR en recién nacidos con hiperinsulinismo congénito resistente a diásóxido y octreotida

Therapy with m-TOR pathway inhibitors in newborn with congenital hyperinsulinism resistant to diasoxide and octreotide

Patricio Astudillo, MD, MSc^a✉.

^a Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 01/12/2024

Aceptado: 07/04/2025

Keywords:

MTOR Inhibitors; Congenital Hyperinsulinism; Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities.

Palabras clave:

Inhibidores mTOR; Hiperinsulinismo Congénito; Enfermedad Pediátrica Congénita.

RESUMEN

El hiperinsulinismo congénito (HIC) es una enfermedad desafiante y grave en niños, caracterizada por el compromiso difuso del páncreas. Su tratamiento se basa en terapia crónica con diásóxido y/o octreotida, seguida de pancreatectomía parcial, que a menudo no es resolutive.

Se ha descrito previamente que sirolimus (rapamicina), un inhibidor de la vía mTOR (*target* de rapamicina en mamíferos), es efectivo en el tratamiento del HIC en lactantes como uso *off-label* para casos refractarios a terapias convencionales.

Se presenta el caso de un prematuro de 33 semanas con una forma grave de HIC y ausencia de mutación en el gen *ABCC8*, respondedor al tratamiento con rapamicina, con una mejoría significativa en la regulación de sus niveles de glicemia y calidad de vida. No presenta eventos adversos graves tras 24 meses de seguimiento. Este es el primer reporte de una intervención exitosa en un paciente pediátrico en Chile. Proporciona una base prometedora para futuros estudios que comparen el rapamicina con otros tratamientos para el manejo del hiperinsulinismo congénito. El objetivo de este trabajo es exponer un caso clínico con uso de rapamicina como fármaco *off-label* en un paciente con hiperinsulinismo congénito, y revisar la literatura actual.

ABSTRACT

Congenital hyperinsulinism (CHI) is a challenging and severe disease in children due to diffuse involvement of the pancreas. Its treatment is based on chronic therapy with diazoxide or octreotide, followed by partial pancreatectomy, which is often not curative.

It has been previously described that sirolimus (rapamycin), an mTOR pathway inhibitor (mammalian target of rapamycin), is effective in the off-label treatment of CHI in infants who are refractory to conventional therapies.

This report presents the case of a premature 33-week-old infant with a severe form of CHI and a negative mutation in the *ABCC8* gene, who responded to rapamycin treatment, showing significant

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: pdastudi1@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.04.005>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



improvement in blood glucose regulation and quality of life. No serious adverse events were observed after 24 months of follow-up. This is the first report of a successful intervention in a pediatric patient in Chile, providing a promising basis for future studies comparing rapamycin with other treatments for the management of congenital hyperinsulinism. The objective of this work is to present a clinical case involving the off-label use of rapamycin in a patient with congenital hyperinsulinism, along with a review of the current literature.

INTRODUCCIÓN

El hiperinsulinismo congénito (HIC) es una enfermedad poco frecuente que causa hipoglucemia persistente en recién nacidos (RN), con una prevalencia mundial de 1/50 000 RN vivos. Se caracteriza por una secreción excesiva de insulina por las células β de los islotes pancreáticos¹. Esta patología puede heredarse de forma autosómica dominante o recesiva, y se han identificado múltiples mutaciones genéticas que explican su heterogénea presentación clínica e histológica en pacientes pediátricos.

Los principales genes asociados al HIC son *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *UCP2*, *SLC16A1*, *HNF4A*, *HNF1A*, *PMM2* y *PGM1*, siendo *ABCC8* y *KCNJ11* los que se relacionan con las formas más frecuentes y severas. Estos genes codifican para las subunidades del canal de potasio ATP-dependiente (K_{ATP}), específicamente el receptor 1 de la subunidad sulfonylurea (SUR1) y Kir6.2, respectivamente, y las mutaciones en estos genes generan una canalopatía presente en aproximadamente el 45% de los casos de HIC. El tratamiento farmacológico de primera línea para el HIC incluye el dióxido, que actúa activando los canales K_{ATP} y la octreotida, un análogo de la somatostatina. Sin embargo, muchos pacientes con mutaciones específicas en *ABCC8* y *KCNJ11* presentan resistencia a estos fármacos²⁻⁵, dependiendo del grado de alteración funcional que presente el canal. Los demás genes implicados tienen una frecuencia menor al 10% y codifican para: *HADH* (3-hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa), *GLUD1* (glutamato deshidrogenasa), *GCK* (glucoquinasa), *HNF4A* (factor hepático nuclear 4 α), *SLC16A1* (transportador monocarboxilato tipo 1) y *UCP2* (proteína de desacoplamiento mitocondrial tipo 2)^{1,5}.

Histopatológicamente, el HIC puede presentarse de forma focal, difusa o atípica³. El abordaje estándar en los casos no respondedores a terapia farmacológica es la pancreatectomía subtotal.

Desde 2014, diversos reportes de casos han descrito el manejo del HIC con rapamicina, un inhibidor del *target* de rapamicina en mamíferos (mTOR), como alternativa terapéutica para pacientes pediátricos refractarios al tratamiento con dióxido u octreotida². Este enfoque es particularmente relevante en población pediátrica, donde las opciones terapéuticas son limitadas y la intervención quirúrgica conlleva riesgos significativos. El me-

canismo farmacológico de la rapamicina se basa en inducir resistencia a la insulina y, en uso crónico, reducir la proliferación celular e hipertrofia de las células β de los islotes. A nivel molecular, actúa desacoplando la actividad de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PIK3) con la serina/treonina quinasa AKT, lo que altera la entrada y síntesis de ácidos grasos. Este mecanismo incluye la reducción en la expresión del mRNA de lipoproteína lipasa (LPL), proteína transportadora de ácidos grasos tipo 1 (FATP1), translocasa de ácidos grasos/glucoproteína plaquetaria 4 (FAT/CD36), Lipin1, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), monoacilglicerol lipasa (MGL), lipasa sensible a hormonas (HSL) y lipasa de triglicéridos adiposos (ATGL). Adicionalmente, aumenta la expresión de enzimas y factores transcripcionales relacionados con la regulación de la neoglucogénesis como G6Pase, PEPCK y el coactivador PPAR γ -1 α (PGC-1 α), afectando también la expresión de receptores activados por proliferadores peroxisomales tipo gamma 1 y 2 (PPAR γ 1 y PPAR γ 2) a nivel muscular⁶⁻⁸.

El objetivo del presente trabajo es exponer un caso clínico de uso de rapamicina como fármaco *off-label* en un paciente pediátrico con hiperinsulinismo congénito resistente a terapias convencionales, junto con una revisión actualizada de la literatura científica disponible.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un recién nacido (RN) pretérmino de 33 semanas, hijo de madre primigesta de 28 años con sobrepeso materno. El embarazo fue controlado, con ecografía tardía a las 25 semanas, y la madre presentó resistencia a la insulina manejada con dieta. El estudio de cribado prenatal materno resultó negativo para VIH-1, enfermedad de Chagas y VDRL, con grupo sanguíneo O Rh(+). El nacimiento fue por parto eutócico sin complicaciones. La antropometría del RN según curvas de Fenton mostró un peso de 3 030 g (>P90) y una talla de 44,5 cm (P50)⁹. El test de APGAR fue de 8-9.

A las 5 horas de vida, el RN presentó glicemia sintomática de 20 mg/dl, por lo que fue ingresado para manejo. Evolucionó con persistencia de glicemias inferiores a 35 mg/dl, requiriendo un aporte máximo de glucosa de 20 mg/kg/min, lo que permitió alcanzar niveles de glicemia capilar (HGT) de 55-60 mg/dl. Se

realizó estudio con muestra crítica que evidenció cuerpos cetónicos negativos e insulinemia elevada ($36 \mu\text{U/ml}$, límite superior normal: $24,9 \mu\text{U/ml}$). Los estudios complementarios, incluyendo TSH, cortisol, hormona de crecimiento (GH), amonio, ácido pirúvico, carnitina, lactato, pruebas hepáticas y electrolitos, no mostraron alteraciones.

Ante la persistencia de hipoglicemias con carga elevada de glucosa, a las 72 horas de vida se inició manejo con diazóxido, alcanzando dosis máximas. Sin embargo, el paciente continuó con hipoglicemias severas ($15\text{--}20 \text{ mg/dl}$) y requirió un aumento significativo en la infusión de glucosa (30 mg/kg/min). Se adicionó entonces glucagón en infusión continua a dosis máxima y octreotida a $25 \mu\text{g/kg/min}$, logrando estabilizar los controles de glicemia en torno a 55 mg/dl . Una nueva muestra crítica confirmó la persistencia de hiperinsulinemia, por lo que se decidió iniciar estudio específico de hiperinsulinismo congénito.

Si bien el estándar de oro diagnóstico es el PET-CT con ^{18}F FluoroDopa, este no estaba disponible, por lo que se realizó un PET-CT con Galio-68 DOTATATE. El estudio mostró compromiso difuso del páncreas compatible con nesidioblastosis (figura 1). El estudio genético realizado en Departments of Paediatric Endocrinology and Histopathology, Great Ormond Street Hospital for Children, Londres, mediante secuenciación masiva específica para los genes *ABCC8* y *KCNJ11*, resultó negativo para ambos.

Durante su evolución, el RN desarrolló colangitis aguda secundaria a octreotida, lo que obligó a suspender este fármaco. Debido a la evolución tórpida con persistencia de episodios de hipoglicemia (HGT $20\text{--}30 \text{ mg/dl}$) a pesar del tratamiento tri-asociado hasta los 7 días de vida, y ante la presentación clínica de HIC resistente a diazóxido y octreotida, se planteó a los padres el manejo *off-label* con rapamicina como alternativa previa a la pancreatomecía total. Se obtuvo el consentimiento informado correspondiente, tras explicar detalladamente los posibles eventos adversos asociados (inmunosupresión, edema, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, taquicardia, anemia, plaquetopenia, diarrea)². Previo al inicio del tratamiento, se realizó un protocolo de estudio completo con exámenes en rango normal y cribado negativo para infecciones congénitas (TORCH).

Se inició terapia con rapamicina a una dosis inicial de $0,5 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, con controles cada 5 días para ajuste de dosis según niveles plasmáticos, estableciendo como meta terapéutica concentraciones entre $5\text{--}15 \text{ ng/ml}$ (figura 2). El neonato presentó buena tolerancia al tratamiento, sin episodios de taquicardia, hipotensión, hipertensión, edema o diarrea. Los controles hematológicos mostraron recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

y recuento absoluto de linfocitos (RAL) estables, aunque desarrolló hipertrigliceridemia que fue manejada mediante ajustes en la nutrición parenteral. Los niveles plasmáticos de rapamicina se mantuvieron en rango terapéutico, permitiendo la suspensión progresiva de cargas de glucosa e infusión de glucagón a los 4 meses de iniciado el tratamiento, sin nuevos episodios de hipoglicemia.

Desde el punto de vista infectológico, se implementaron medidas preventivas, incluyendo la contraindicación de vacunas con virus vivos atenuados (polio oral, triple vírica, rotavirus, fiebre amarilla, influenza nasal) y la aplicación de estrategia capullo para familiares convivientes, quienes recibieron vacunación anual contra influenza y dTPa.

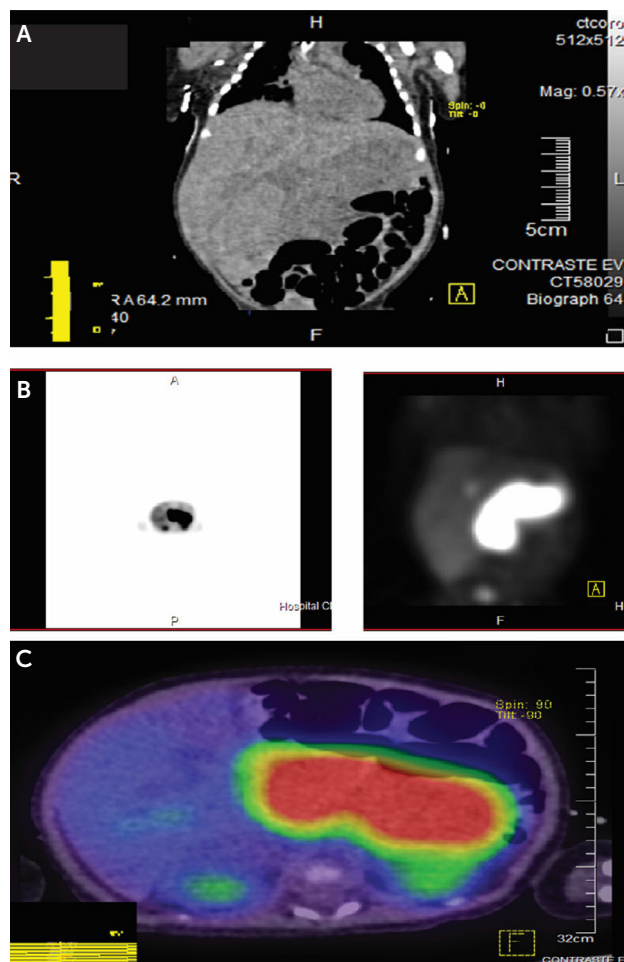


Figura 1. PET-CT Galio-68 DOTATATE con compromiso pancreático difuso.

(A) Tomografía computarizada de tórax y abdomen con contraste que muestra un aumento difuso de páncreas. (B) Fase de contraste de captación de galio que muestra un aumento de actividad a nivel de páncreas. (C) Aumento de la actividad metabólica con galio a nivel pancreático.

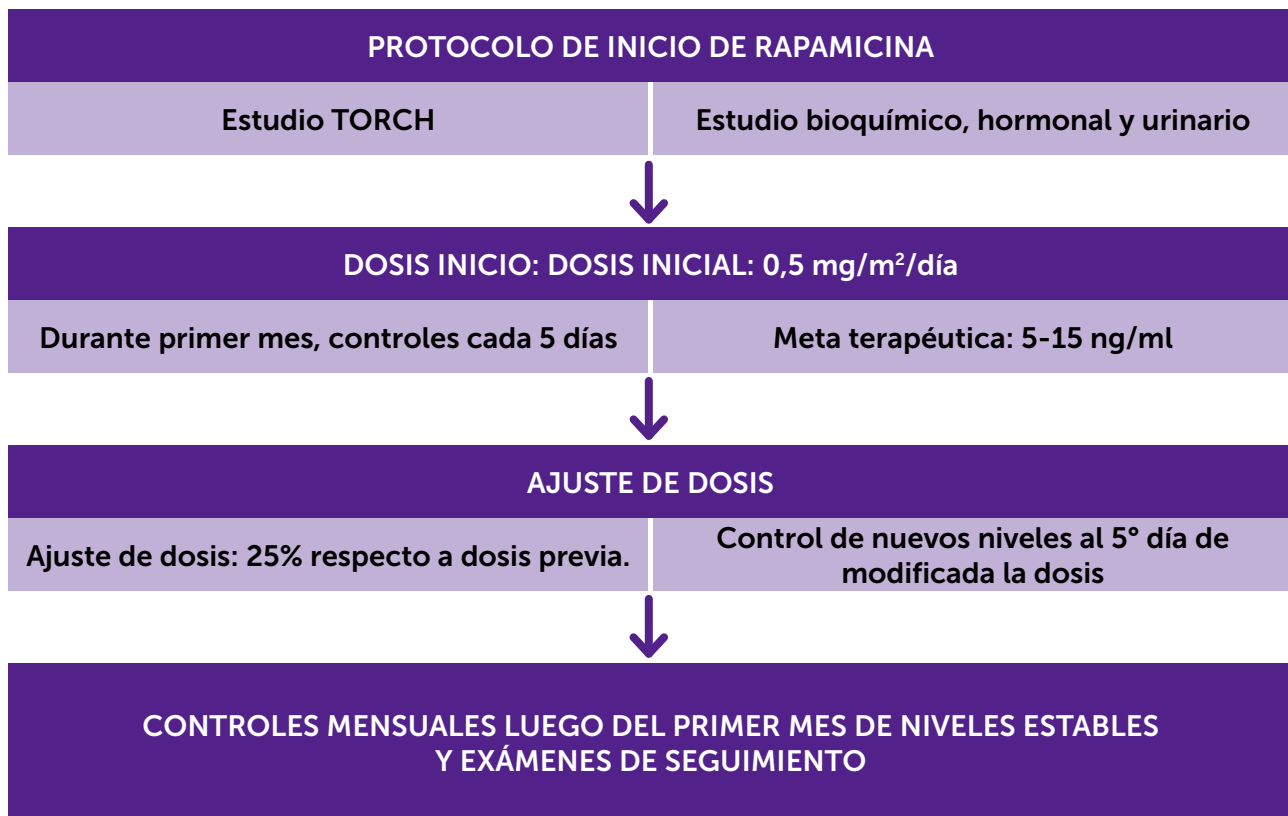


Figura 2. Protocolo propuesto de manejo de rapamicina con ajuste de dosis y seguimiento de exámenes de acuerdo con meta terapéutica.

El paciente fue dado de alta hospitalaria a los 8 meses de edad con rapamicina oral y controles de HGT cada 12 horas. En el seguimiento ambulatorio, evolucionó con tendencia a la hiperglicemia (120–150 mg/dl), por lo que se inició reducción gradual de la dosis a 0,5 mg/m²/día con controles quincenales, sin presentar hipo o hiperglicemias.

La rapamicina fue suspendida definitivamente al año y siete meses de edad, programándose seguimiento cada 3 meses hasta los 24 meses. El paciente no requirió intervención quirúrgica ni presentó eventos adversos significativos durante todo el periodo de observación.

DISCUSIÓN

El hiperinsulinismo congénito (HIC) es un síndrome neonatal poco frecuente caracterizado por una secreción excesiva de insulina por las células beta de los islotes de Langerhans, que ocasiona hipoglicemia persistente y aumento de la proliferación pancreática¹⁰. Su prevalencia se estima en 1 por cada 50 000 nacidos vivos, aunque esta cifra aumenta significativamente hasta 1 por cada 2 500 en poblaciones con alta consanguinidad¹¹.

La presentación clínica del HIC en recién nacidos suele ser inespecífica, manifestándose como un cuadro de hiperinsulinemia, hipocetonemia e hipoglicemia con niveles bajos de ácidos grasos libres en sangre. Fisiopatológicamente, estos pacientes presentan una tasa disminuida de gluconeogénesis junto con un incremento en la captación celular de glucosa. Las complicaciones neurológicas constituyen la principal preocupación en estos casos, debido a la ausencia de un ambiente euglicémico adecuado para el desarrollo cerebral¹.

Desde el punto de vista anatomopatológico, el HIC puede manifestarse como una afectación difusa de todo el páncreas o como una lesión focal circunscrita a un área específica (generalmente de 2,5 a 7,5 mm de diámetro). La base molecular de estas alteraciones se explica mediante la teoría del "double hit" genético a nivel somático, determinado por la pérdida de cigocidad materna y disomía uniparental paterna, especialmente en presencia de mutaciones recesivas autosómicas que afectan al canal $K_{ATP}^{1,3-5}$.

El procesamiento celular de la glucosa comienza con su ingreso a través de los transportadores GLUT-2, seguido de su

metabolización por la hexoquinasa IV para obtener glucosa-6-fosfato (G6P), que luego ingresa al ciclo de Krebs para la síntesis de ATP. La alteración en el canal de potasio modifica la detección de los niveles de ATP a nivel celular, perturbando el potencial de membrana y provocando un aumento en el flujo de calcio a través de canales voltaje-dependientes, lo que finalmente incrementa la secreción de insulina mediante exocitosis^{4,5,11}.

El manejo del HIC representa un desafío multidisciplinario cuyo objetivo principal es mantener niveles de glucosa superiores a 70 mg/dl mediante infusión continua de glucosa, para garantizar un entorno euglicémico¹². Entre las alternativas farmacológicas disponibles, el glucagón en infusión continua estimula la gluconeogénesis y glucogenólisis, mientras que en casos de hipoglicemias severas se utilizan diazóxido y octreotida.

El diazóxido, una benzotiadiazina, inhibe la secreción de insulina al activar los canales K_{ATP} en las células beta, favoreciendo la hiperpolarización de la membrana y reduciendo la apertura de canales de calcio voltaje-dependientes¹³. Su principal efecto secundario es la retención de fluidos y sodio. Por otro lado, la octreotida actúa uniéndose a los receptores de somatostatina tipos 2 y 5, generando una inhibición paracrina de las células β pancreáticas. Sin embargo, debido a la amplia expresión de estos receptores en diversos tejidos, su uso se asocia con efectos adversos como diarrea, enterocolitis necrotizante, malestar abdominal y colelitiasis¹³⁻¹⁵.

El caso que presentamos muestra una evolución similar a los descritos previamente en la literatura por Shah, Minute y Senniappan^{1,2,16,17}. Estos pacientes comparten un perfil clínico caracterizado por HIC resistente al tratamiento convencional con diazóxido y octreotida, pero con respuesta favorable a rapamicina, evidenciada por la mejoría en el control glucémico y la posibilidad de suspender la infusión de glucagón.

Aunque el mecanismo exacto por el cual la rapamicina ejerce su efecto terapéutico en el HIC no está completamente dilucidado, se postula que actúa reduciendo la proliferación de células β y modulando la secreción de insulina. Los efectos adversos descritos en recién nacidos tratados con este fármaco incluyen estomatitis, aumento de infecciones nosocomiales, inmunosupresión, falla renal aguda, fatiga, mucositis y neumonía, lo que subraya la importancia de implementar medidas estrictas de aislamiento y realizar un cribado infeccioso exhaustivo antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de mTOR.

La rapamicina, ampliamente utilizada como inmunosupresor en trasplantes de órganos sólidos y de islotes de Langerhans para el manejo de diabetes tipo 1¹⁸, representa una alternativa terapéutica prometedora para el HIC. Los inhibidores de mTOR desempeñan un papel fundamental en esta patología debido a su capacidad para modular alteraciones metabólicas y controlar la proliferación celular excesiva. Sin embargo, debe señalarse que el mecanismo molecular del uso crónico de rapamicina en humanos no está completamente caracterizado, habiéndose descrito un funcionamiento bifásico con perfiles distintos entre la administración aguda y crónica en modelos murinos, lo que evidencia un vacío importante en nuestro conocimiento sobre sus efectos en el metabolismo de la glucosa^{19,20}.

Es importante destacar que el uso de rapamicina en HIC constituye una opción de manejo *off-label* reservada para casos refractarios a terapias de primera y segunda línea¹². Las guías actuales de manejo del hiperinsulinismo no recomiendan su uso rutinario debido a la posibilidad de eventos adversos severos tanto en población adulta como pediátrica, incluyendo hepatitis aguda, diabetes farmacológica e insuficiencia pancreática^{1,2}. No obstante, existe un consenso creciente sobre la necesidad de realizar estudios clínicos aleatorizados multicéntricos o estudios de cohortes que evalúen sistemáticamente la eficacia y seguridad de la rapamicina en esta indicación^{1,12}.

CONCLUSIÓN

Presentamos un caso de hiperinsulinismo congénito resistente a diazóxido y octreotida tratado exitosamente con rapamicina, sin necesidad de recurrir a intervención quirúrgica. El tratamiento farmacológico se mantuvo durante 19 meses, con excelente respuesta clínica y adecuado perfil de seguridad.

Los inhibidores de mTOR potencialmente podrían constituir una alternativa terapéutica valiosa en esta patología, actuando sobre las alteraciones metabólicas y la proliferación celular pancreática características del hiperinsulinismo congénito. No obstante, persiste la necesidad de generar mayor evidencia científica mediante estudios clínicos controlados y de investigación básica que validen el rol terapéutico de estos fármacos en una enfermedad de alta complejidad y limitadas opciones de tratamiento.

Consideraciones éticas:

La presentación de este caso fue aprobada por el Comité Ético Científico del Servicio Metropolitano Sur-Oriente y conducido según los principios de la Declaración de Helsinki. Los representantes legales firmaron un documento de consentimiento informado, incluyendo uso de su información clínica e imágenes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Senniappan S, Shanti B, James C, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis*. Jul 2012;35(4):589-601. doi:10.1007/s10545-011-9441-2
2. Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N, et al. Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia. *N Engl J Med*. Mar 20 2014;370(12):1131-7. doi:10.1056/NEJMoa1310967
3. Sempoux C, Capito C, Bellanne-Chantelot C, et al. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: a novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Endocrinol Metab*. Dec 2011;96(12):3785-93. doi:10.1210/jc.2010-3032
4. Pinney SE, Ganapathy K, Bradfield J, et al. Dominant form of congenital hyperinsulinism maps to HK1 region on 10q. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(1):18-27. doi:10.1159/000351943
5. Flanagan SE, Kapoor RR, Hussain K. Genetics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. *Semin Pediatr Surg*. Feb 2011;20(1):13-7. doi:10.1053/j.sempedsurg.2010.10.004
6. Houde VP, Brule S, Festuccia WT, et al. Chronic rapamycin treatment causes glucose intolerance and hyperlipidemia by upregulating hepatic gluconeogenesis and impairing lipid deposition in adipose tissue. *Diabetes*. Jun 2010;59(6):1338-48. doi:10.2337/db09-1324
7. Festuccia WT, Blanchard PG, Belchior T, et al. PPARgamma activation attenuates glucose intolerance induced by mTOR inhibition with rapamycin in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. May 1 2014;306(9):E1046-54. doi:10.1152/ajpendo.00683.2013
8. Magnuson B, Ekim B, Fingar DC. Regulation and function of ribosomal protein S6 kinase (S6K) within mTOR signalling networks. *Biochem J*. Jan 1 2012;441(1):1-21. doi:10.1042/BJ20110892
9. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr*. Jun 11 2013;13:92. doi:10.1186/1471-2431-13-92
10. Burnside MJ, Benitez-Aguirre P, Romans R, et al. Effective and safe use of sirolimus in hyperinsulinemic hypoglycaemia refractory to medical and surgical therapy: a case series and review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Oct 28 2024;37(10):900-911. doi:10.1515/jpem-2024-0348
11. Takasawa K, Iemura R, Orimoto R, et al. Clinical management of diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism: A single-center experience. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2024;33(3):187-194. doi:10.1297/cpe.2024-0004
12. De Leon DD, Arnoux JB, Banerjee I, et al. International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(3):279-298. doi:10.1159/000531766
13. Sikimic J, Hoffmeister T, Gresch A, et al. Possible New Strategies for the Treatment of Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:545638. doi:10.3389/fendo.2020.545638
14. Laje P, Halaby L, Adzick NS, Stanley CA. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes*. Mar 2010;11(2):142-7. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00547.x
15. McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. Jan 2017;26(1):26-31. doi:10.1002/pds.4144
16. Shah P, Arya VB, Flanagan SE, et al. Sirolimus therapy in a patient with severe hyperinsulinaemic hypoglycaemia due to a compound heterozygous ABCC8 gene mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. May 2015;28(5-6):695-9. doi:10.1515/jpem-2014-0371
17. Minute M, Patti G, Tornese G, Faleschini E, Zuiani C, Ventura A. Sirolimus Therapy in Congenital Hyperinsulinism: A Successful Experience Beyond Infancy. *Pediatrics*. Nov 2015;136(5):e1373-6. doi:10.1542/peds.2015-1132
18. Bruni A, Gala-Lopez B, Pepper AR, Abualhassan NS, Shapiro AJ. Islet cell transplantation for the treatment of type 1 diabetes: recent advances and future challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:211-23. doi:10.2147/DMSO.S50789
19. Blagosklonny MV. Fasting and rapamycin: diabetes versus benevolent glucose intolerance. *Cell Death Dis*. Aug 13 2019;10(8):607. doi:10.1038/s41419-019-1822-8
20. Esch N, Jo S, Moore M, Alejandro EU. Nutrient Sensor mTOR and OGT: Orchestrators of Organelle Homeostasis in Pancreatic beta-Cells. *J Diabetes Res*. 2020;2020:8872639. doi:10.1155/2020/8872639