الجمهورية العربية السورية
كلية الصيدلة



تقنيات الخلايا الجذعية لمعالجة مرض السكري

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة

إعداد الطلاب

الزهراء الحايك آلاء الملط خليل عبسة

إشراف الدكتور شادي سكرية

2021_2020

إ هـد ا ء

إلى من أمسك بأيدينا وعلمنا حرفًا بحرف

إلى من لهم الفضل بإرشادنا إلى طريق العلم والمعرفة

إلى أساتذتنا الأفاضل وفي مقدمتهم **الدكتور شادي سكرية**

الذي بذل جهدًا في إرشادنا وتوجيهنا إلى ما نسعى إليه

كما نوجه جزيل الشكر إلى عميد الجامعة **الدكتور عادل نوفل**

ونائب العميد **الدكتورة فداء عم علي والدكتورة رنا الحلاق**

وحضرة الدكاترة الحاضرين الذين لبوا دعوتنا

الدكتور باسم بطاح والدكتور أنس رجب

المحتويات

1 **الفصل الأول**: الخلايا الجذعية stem cells 4

1.1 تعريف الخلايا الجذعية (Definition of stem cells):.....4

1.2 خصائص الخلايا الجذعية (Properties of stem cells):.....5

1.2.1القدرة على تجديد الذات (Ability to self-regeneration):.....5

1.2.2القدرة على التمايز (Ability to Differentiation):.....7

1.3 ما هو سبب الاهتمام بالخلايا الجذعية؟.....9

1.4أنماط الخلايا الجذعية حسب قدرتها على التمايز:.....10

1.4.1الخلايا الجذعية كلية الإمكان (Totipotent stem cells):.....10

1.4.2الخلايا الجذعية متعددة القدرات (Pluripotent stem cells):.....10

1.4.3الخلايا الجذعية عديدة القدرات (Multipotent stem cells):.....12

1.4.4الخلايا الجذعية قليلة القدرات (Oligopotent stem cells):.....13

1.4.5الخلايا الجذعية وحيدة القدرات (Unipotent stem cells):.....13
1.5أنماط الخلايا الجذعية حسب مصادرها:.....14
1.5.1الخلايا الجذعية الجنينية (Embryonic stem cells (ESCs:.....14
1.5.2الخلايا الجذعية البالغة (Adult stem cells (ASCs:.....17
1.5.3الخلايا الجذعية المحفزة (Induced Pluripotent Stem Cells (IPSCs):.....19
1.6الاستخدامات الممكنة للخلايا الجذعية:.....20
2**الفصل الثاني**: الداء السكري Diabetes Mellitus.....21
2.1تعريف داء السكري:.....21
2.2أعراض داء السكري:.....22
2.3تصنيف أنماط الداء السكري:.....23
2.3.1النمط الأول type 1 :.....23
2.3.2النمط الثاني type 2 :.....23
2.3.3سكر حملي:.....24
2.3.4داء السكري الثانوي secondary diabetes**:**.....24
2.4الآلية الإمراضية:.....24
2.5مضاعفات داء السكري:.....25
2.6تشخيص مرض السكري:.....27
2.7العلاج الدوائي لمرض السكري:.....29
2.7.1خافضات سكر الدم الفموية:.....29

2.7.2خافضات السكر الحقنية:..... 31

3**الفصل الثالث**: العلاجات غير التقليدية لداء السكري..... 33

3.1العلاج بزرع البنكرياس أو جزر
لانغرهانس:..... 33

3.2العلاج عن طريق استعمال الخلايا الجذعية من الحبل السري:..... 39

3.3نتائج علاج داء السكري باستعمال(WJ-MSC) :..... 41

المراجع 41

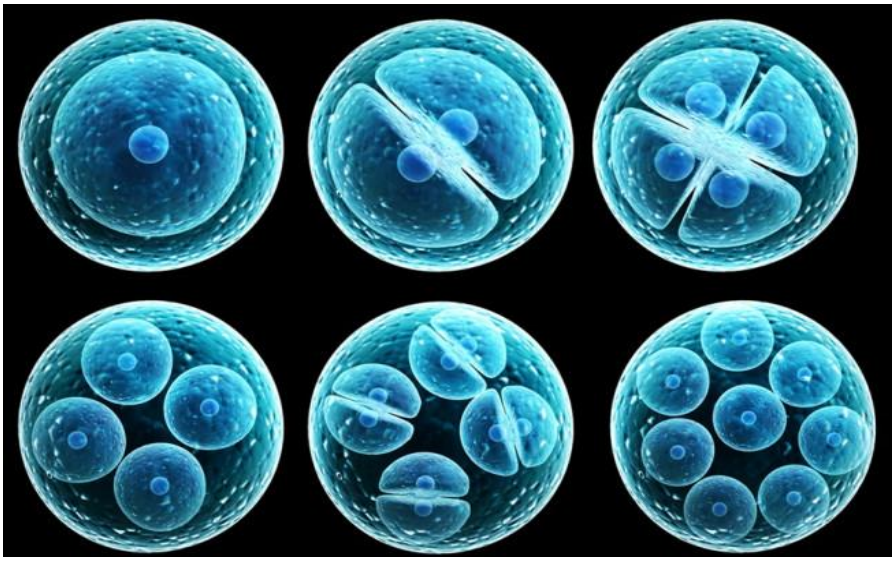
1 الفصل الأول: الخلايا الجذعية stem cells

1.1 تعريف الخلايا الجذعية (Definition of stem cells):

هي خلايا غير متخصصة Unspecialized وقادرة على أن تصبح متخصصة بحيث يصبح لكل خلية منها وظيفة خلوية متمايزة، فهي كأحجار البناء للأعضاء وأنسجة الجسم.

توجد في جميع أعضاء وأنسجة الجسم، ولها قدرة كامنة واستثنائية لأن تتطور وتتمايز إلى مختلف الأنماط الخلوية بالجسم بحسب النسج الذي توجد فيه وبذلك فهي تعمل بنظام ترميمي أو إصلاحي ذاتي (Self–Regeneration)، كما أنها تستطيع الانقسام بشكل دائم

لتحل محل خلايا أخرى تالفة أو مفقودة بسبب الأمراض طالما بقي الشخص على قيد الحياة.



الشكل (1)

ليس للخلايا الجذعية بنية خلوية نوعية تسمح لها بالقيام بوظيفة محددة، فهي خلايا غير متمايزة ولم يحدد مصيرها بعد، وهي لا تشبه الخلايا المتمايزة لا في البنية ولا في الوظيفة ومن حيث المبدأ تبقى كامنة في الجسم بانتظار أن تتلقى إشارة خلوية تحثها على الانقسام وتحدد المسار التمايزي الذي ستسلكه الخلايا الناتجة عن انقسامها وصولاً إلى المصير النهائي. وعندما تتلقى الخلية الجذعية إشارات محددة من داخل الجسم ناتجة عن أذيات النسج التي تحويها وأحياناً الأنسجة المجاورة تبدأ بالتمايز إلى نمط خلوي محدد بحسب النسيج الذي توجد فيه (مثل كرية الدم، خلية عصبية، خلية عضلية).

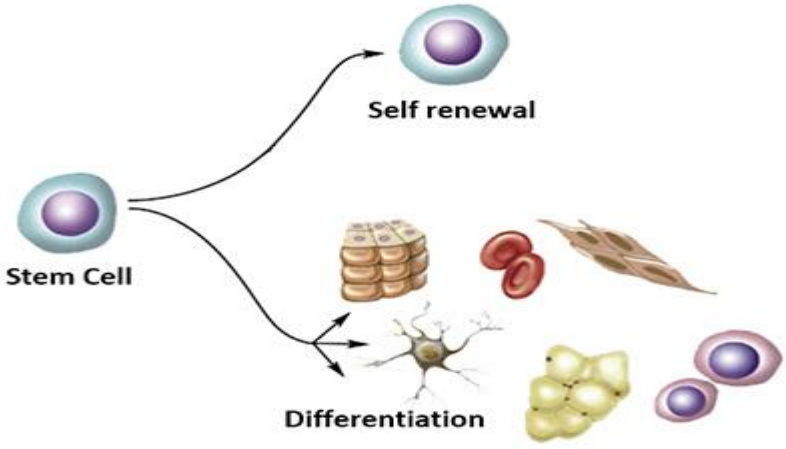
1.2 خصائص الخلايا الجذعية (Properties of stem cells):

تتميز الخلايا الجذعية بالعديد من الخصائص التي تميزها عن الأنماط الخلوية الأخرى التي قد توجد معها ضمن نفس النسيج، ومن هذه الخصائص نذكر:

1.2.1 القدرة على تجديد الذات (Ability to self-regeneration):

أي أنها قادرة على الانقسام وإنتاج المزيد من الخلايا الجذعية فهي تتضاعف لتعطي خلايا جديدة تُعد نسخاً مطابقة للخلايا الأصلية، تلتزم بعض الخلايا الناتجة عن الانقسام المسار التمايزي المخصص إذ يمكن أن تتمايز إلى أنماط مختلفة من الخلايا، بينما يبقى البعض الآخر كخلايا جذعية كامنة في نفس المكان.

أما الآلية الخلوية المسؤولة عن خاصية تجدد الذات فهي نمط الانقسام الخلوي، فخلال مراحل التطور المبكر للخلايا الجذعية يكون انقسام هذه الخلايا انقساماً خيطياً تناظريا، أي أن كل خلية جذعية أم تنقسم بشكل تناظري لتعطي خليتين بنتين متماثلتين ولكل منهما نفس قدرات الخلية الأم، أما في مراحل التطور اللاحقة أي مع استمرار الانقسام الخلوي بهدف تعويض الخلايا التالفة مثلاً تصبح الانقسامات اللاحقة خيطية لا تناظرية، أي أن كل خلية تنقسم لتعطي خلية جذعية مماثلة لها وخلية أقل جذعية تلتزم المسار التمايزي بهدف التمايز إلى مصير محدد بحسب النسيج الموجودة فيه وبحسب الحاجة.



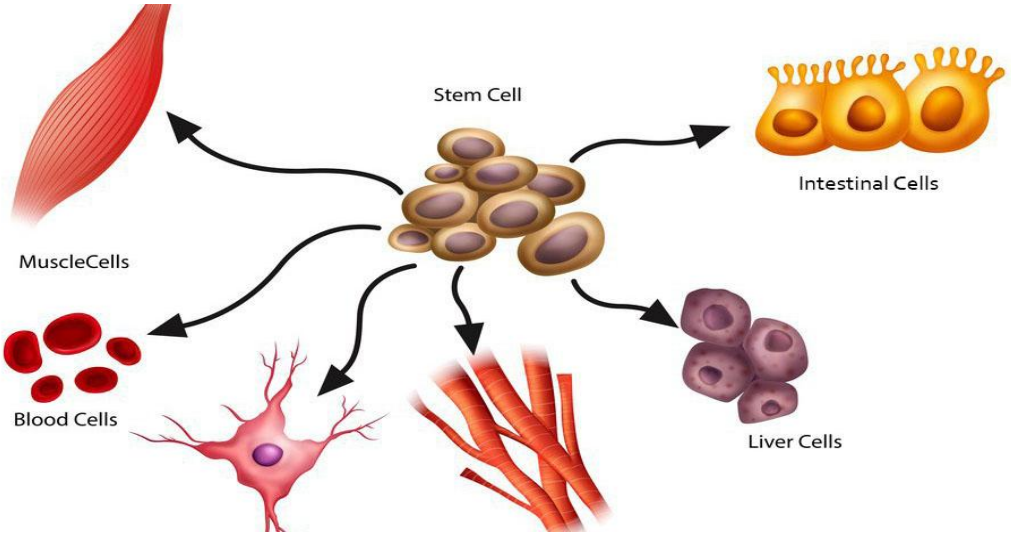
الشكل (2)

اكتشاف الآلية الكامنة وراء خاصية التجديد الذاتي التي تتمتع بها الخلايا الجذعية

قد يمكننا من فهم كيفية تنظيم مصير الخلية (الجذعية مقابل غير الجذعية) أثناء التطور الجنيني الطبيعي، وبعد الولادة أو سوء التنظيم أثناء الشيخوخة أو حتى في تطور السرطان.

1.2.2 القدرة على التمايز (Ability to Differentiation):

تُعرف القدرة على التمايز بأن تصبح الخلية الجذعية غير المتخصصة والتي لا تقوم بأية وظيفة، خلية متخصصة تقوم بوظيفة محددة.



الشكل (3)

تمتلك جميع أنماط الخلايا الجذعية القدرة على التمايز إلى نمط خلوي محدد وذلك كاستجابة لشروط الوسط الذي تعيش فيه من خلال تلقيها إشارات محددة تشعل فتيل التمايز موجهة المصير التمايزي إلى نمط محدد من الخلايا.

يمكن تقسيم الإشارات التمايزية التي تتلقاها الخلايا الجذعية إلى نوعين:

1. إشارات خارج خلوية:

يمكن أن تتنوع طبيعة هذه الإشارات بشدة ويمكن حصر أهمها في ثلاث مجموعات وهي:

_ بعض الجزيئات الموجودة بالبيئة الصغرية (microenvironment) المحيطة بالخلية.

_ التماس الفيزيائي مع الخلايا المجاورة عن طريق نظام مستقبل (receptor)

وربيطة (ligand) الذي يؤمن التخاطب (communication) المباشر بين خليتين متجاورتين.

_ مواد كيميائية تفرزها الخلايا المجاورة، غالباً ما تكون بروتينات مفرزة مختلفة الطبيعة مثل مكونات الشكل (morphogenes) والأنماط المختلفة من عوامل النمو (growth factors) والسيتوكينات والهرمونات، لهذه المواد مستقبلات على سطوح الخلايا الجذعية تتلقى الإشارة وتقوم بنقلها إلى داخل الخلية عن طريق سبيل نقل إشارة متخصص (signaling pathway).

غالباً ما تترجم هذه الإشارات الخلوية بتفعيل انتساخ بعض الجينات المسؤولة عن التزام المصائر التمايزية المختلفة.

2. إشارات داخل خلوية:

غالباً ما تتم عن طريق تفعّيل عوامل انتساخ (transcription factors) تتحكم بانتساخ عدد من الجينات على مستوى (DNA) الخلية الجذعية والتي ترمز عدداً من البروتينات المسؤولة عن تمايز الخلية الجذعية إلى نمط خلوي محددة بوظيفة محددة.

يمكن أن تُفعّل عوامل الانتساخ هذه كاستجابة لتلقي الخلية لإشارة خارجية عن طريق مستقبل موجود على الخلية وهنا تلتقي الإشارات داخل الخلوية بالخارجية وتعمل معاً على توجيه تمايز خلية جذعية إلى نمط خلوي معين.

توصلت الأبحاث الحديثة إلى معرفة معظم الإشارات اللازمة لتمايز الخلايا الجذعية إلى الأنماط الخلوية المختلفة مما أمكن من استخدامها مخبرياً بهدف توجيه تمايز الخلايا الجذعية في أطباق الزرع إلى نمط معين من الخلايا، كما بات بالإمكان التأكد من توجيه التمايز ومن حدوثه بكشف التعبير الجيني عن جينات محددة باتت تستعمل كواسمات (markers)

تثبت تمايز الخلايا الجذعية باتجاه مصير محدد، خلايا عضلية قلبية، خلايا عصبية .... إلخ.

يشار إلى أن خاصية التمايز التي تتمتع بها الخلايا الجذعية تشكل أساس المعالجة المعتمدة على هذه الخلايا.

1.3 ما هو سبب الاهتمام بالخلايا الجذعية؟

تتعدد الأسباب وتتنوع ويمكن تلخيص أهمها فيما يلي:

1.3.1 زيادة فهم كيفية حدوث المرض وخاصة الأمراض التنكسية من خلال مراقبة

1.3.2 نمو الخلايا الجذعية لتصبح خلايا متخصصة.

1.3.3 توليد الخلايا السليمة لتحل محل الخلايا المريضة وهذا أساس ما يدعى بالطب التجديدي (Regeneration Medicine)، إذ يمكن توجيه تمايز الخلايا الجذعية لتصبح خلايا متخصصة والتي يمكن استخدامها لتجديد الأنسجة المريضة أو التالفة وإصلاحها كما هي الحال

بتجديد خلايا العضلة القلبية بعد حدوث الجلطات التي تؤدي إلى تلف خلايا العضلة القلبية.

وتجديد الخلايا العصبية التالفة بمرض باركنسون وهو واحد من أهم الأمراض العصبية التنكسية وتجديد الخلايا المفرزة للأنسولين عند المرضى المصابين بالداء السكري من النمط الأول والذي يعد أحد الأمراض المناعية الذاتية.

1.3.4 اختبار الأدوية الجديدة لمعرفة سلامتها وفعاليتها:

يمكن للباحثين أن يستخدموا بعض أنواع الخلايا الجذعية لاختبار سلامة الأدوية وجودتها قبل تجريبها على النماذج الحيوانية المخبرية وقبل إدراجها في التجارب السريرية على البشر.

1.4 أنماط الخلايا الجذعية حسب قدرتها على التمايز:

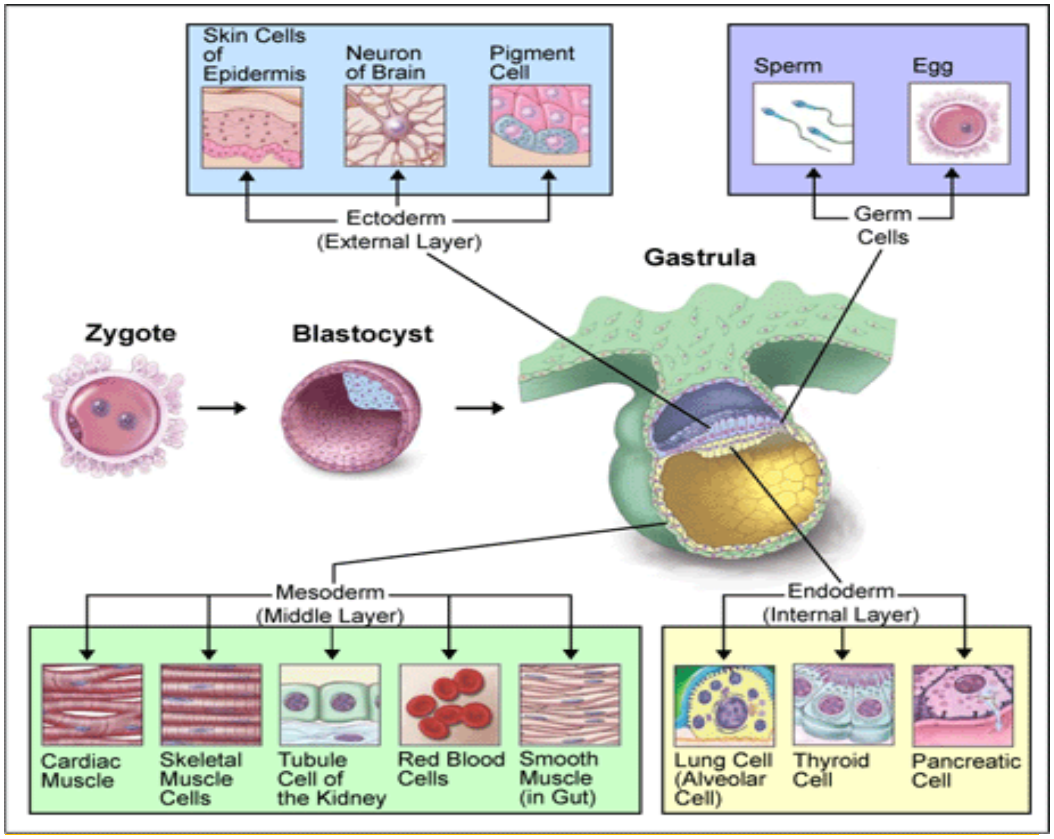
1.4.1 الخلايا الجذعية كلية الإمكان (Totipotent stem cells):

هي خلايا قادرة على إعطاء جميع أنماط الخلايا التي توجد في جسم الكائن الحي التي يمكن للجنين أن يشكلها بما فيها الأغشية الجنينية أو الأغشية الملحقة بالجنين إذ يمكنها التمايز إلى كل الأنماط الخلوية المشكلة لجسم الجنين ومن ثم للبالغ (200 نمط خلوي مختلف فيما يتعلق بالإنسان) وإلى الأنماط الخلوية الأخرى والتي تعرف بالخارج جنينية Extra–Embryonic كالمشيمة والحبل السري.

باختصار هي خلايا قادرة على أن تعطي كائن حي كامل، وأفضل مثال عنها خلية البيضة الملقحة (Zygote) الناتجة عن التقاء البويضة مع النطفة (مرحلة خلية واحدة)، والخلايا الناتجة عن انقساماتها الأولية للبيضة الملقحة حتى مرحلة (16) خلية في البشر، إذ تكون هذه الخلايا كلية الإمكان أيضاً وقادرة على إعطاء جنين كامل بكافة ملحقاته إذا ما عزلت تجريبياً عن بعضها وتركت لتنمو بشكل مستقل في أوساط الزرع.

1.4.2 الخلايا الجذعية متعددة القدرات (Pluripotent stem cells):

هي خلايا ناتجة عن انقسام الخلايا الجذعية كلية الإمكان، ما يميزها أنها قادرة على التجديد الذاتي وقادرة على التمايز إلى أي نوع من أنواع خلايا الموجودة في أنسجة الجسم باستثناء البنى خارج الجنينية التي ذكرناها سابقاً المشيمة والحبل السري، أي يمكنها أن تتمايز إلى أي نمط من أنماط الخلايا المتشكلة عن أدمات الجنين الثلاث في مرحلة المعيدية (gastrula) وهي الأديم الظاهر والأديم المتوسط والأديم الباطن. تشكل خلايا هذه الأدمات جميع خلايا أنسجة وأعضاء الجسم، إذ ينشأ عن الأديم الظاهر ا لجهاز العصبي المركزي بكافة أجزائه وتنوع خلاياه بالإضافة إلى خلايا البشرة الجلدية ، وينشأ عن الأديم المتوسط جهاز الدوران والإط راح والتكاثر وعضلات وهيكل الجسم وأخيراً ينشأ عن الأديم الباطن جهاز الهضم بجميع ملحقاته.

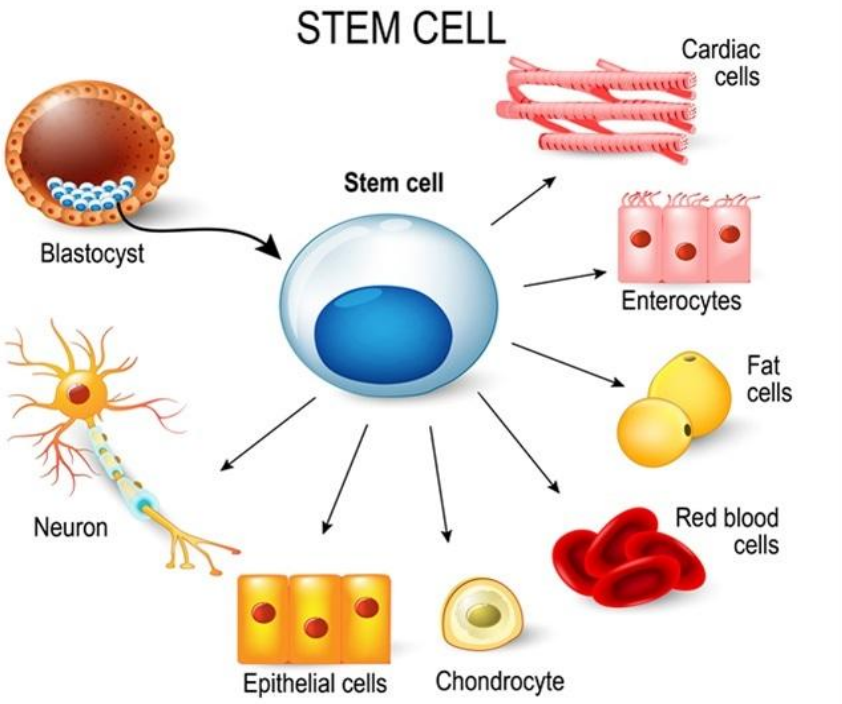


الشكل (4)

وبحسب الشكل الموضح أعلاه نلاحظ خطوات تطور البويضة الملقحة (zygote) التي تعطي بتقسمها ما يعرف بالكيسة الأريمية (Blastocyst) والتي بدورها تعطي المعيدية (gastrula) وتتكون الأخيرة كما أسلفنا سابقاً من ثلاث طبقات بالترتيب من الداخل للخارج:

1. الأديم الباطن (Endoderm)
2. الأديم المتوسط (Mesoderm)
3. الأديم الظاهر (Ectoderm)

توجد أسلاف هذه الخلايا بالأساس ضمن الكيسة الأريمية (Blastocyst) مشكلة كتلة من الخلايا تعرف بكتلة الخلايا الداخلية (inner cell mass) التي تعطي كافة الأنماط الخلوية لجسم بينما الخلايا المحيطية في الكيسة الأريمية تشكل ملحقات الجنيني من مشيمة وحبل سري.



الشكل (5)

إذاً يمكن أن تعبر أن المصدر الرئيس للخلايا الجذعية متعددة القدرات (pluripotent) المشتقة من المرحلة الجنينية هي كتلة الخلايا الداخلية. ولكن حديثاً تم اشتقاق هذا النمط من الخلايا الجذعية من البالغ، كما تم تحويل العديد من الأنماط الخلوية المتمايزة إلى خلايا جذعية متعددة القدرات وذلك بطرق عديدة بهدف الاستفادة منها في علاج الأمراض المختلفة. تعرف هذه الخلايا التي تم تطويرها بدءاً من الخلايا المتمايزة بالخلايا الجذعية المستحثة المحفزة متعددة القدرات (IPSCs) induced pluripotent stem cells.

1.4.3 الخلايا الجذعية عديدة القدرات (Multipotent stem cells):

تستطيع هذه الخلايا التمايز إلى مجموعة محددة من أنواع الخلايا، ولا تستطيع التمايز

إلى جميع أنواع الخلايا، مثال عنها خلايا اللحمة المتوسطة (Mesenchymal stem cells) (MSC)أو الخلايا الميزنشيمية وهي خلايا قادرة على التمايز لتشكل العظام، والغضاريف والنسيج الضام والنسيج الشحمي. من أشهر أنواع الخلايا الميزنشمية الخلايا المشتقة من نسيج الحبل السري في المرحلة الجنينية والخلايا الموجودة في نقي العظم للبالغ.

1.4.4 الخلايا الجذعية قليلة القدرات (Oligopotent stem cells):

وهي مشابهة للفئة السابقة لكنها أصبحت محدودة في قدرتها على التمايز أكثر منها، في حين أن هذه الخلايا قادرة على التجديد الذاتي بشكل مستمر إلا أن قدرتها على التمايز أصبحت محدودة بعدد قليل من الخيارات، مثال عن هذا النمط من الخلايا الجذعية:

الخلايا الجذعية المكونة للدم (HSC)Hematopoietic stem cells:

وهي خلايا مشتقة من الأديم المتوسط الجنيني وتوجد في نقي العظم في البالغ ويمكن أن تتمايز إلى جميع أنماط الخلايا المشكلة للدم، البيض بأنواعها والحمر والخلايا المولدة للصفيحات.

الخلايا الجذعية السلفية اللمفاويات (lymphoid progenitor):

"والتي تشمل: الخلايا البائية والتائية والطبيعية التي تقتل الخلايا"

والخلايا سليفة النقويات (Myeloid progenitor)

"تشمل الخلايا القاعدية والتغصنية وخلايا الدم الحمر والوحيدات

والمحببات بأنواعها والخلايا المولدة للصفيحات الدموية".

1.4.5 الخلايا الجذعية وحيدة القدرات (Unipotent stem cells):

تتمايز هذه الخلايا إلى نمط خلوي واحد فقط وهو نمط خلايا النسيج الموجودة فيه وتملك خاصية التجديد الذاتي، مثال عنها الخلايا الجذعية الخاصة بالنسيج العضلي والتي تتواجد بين الخلايا العضلية والتي يطلق عليها الخلايا الساتلة (satellite cells)، والخلايا الجذعية العصبية

التي توجد قرب بطينات الدماغ.

1.5 أنماط الخلايا الجذعية حسب مصادرها:

1.5.1 الخلايا الجذعية الجنينية (Embryonic stem cells (ESCs:

هي أكثر الخلايا الجذعية مرونة تشتق من الجنين (embryo)

بعمر بين 5–6 أيام (أي بعد الإلقاح بخمسة أيام).

1.5.1.1 الخصائص المميزة للخلايا الجذعية الجنينية:

_ خلايا مشتقة من الكتلة الخلوية الداخلية من الكيسة الأريمية وبالتالي

فهي خلايا جذعية متعددة القدرات (pluripotent) تستطيع أن تتمايز إلى أي نمط خلوي.

_ تستطيع القيام بالتجديد الذاتي لفترة طويلة (Long term self–renewal)

أي تخضع لعدد لا محدود من الانقسامات التناظرية دون أن تتمايز.

_ تحافظ على التركيب الكروموزومي الطبيعي، دون أن يطرأ أي تعديل على صيغتها الصبغية

رغم العدد الكبير من الانقسامات الخيطية التي يمكن أن تطرأ عليها.

_ تعبر عن واسمات سطحية مميزة (surface markers) مثل: (CD9,CD24)

كما تعبر عن العديد من الجينات المسؤولة عن صفاتها الجذعية متعددة القدرات

مثل: OCT–4, REX–1, SOX–2, NANOG, THY–1, LIN28

كما يفسر التعبير عن مستويات عالية من أنزيم التيلوميراز، الذي يطول نهايات

الصبغيات المتقاصرة بفعل الانقسامات الخلوية المتلاحقة، خلودها في المزارع الخلوية.

يمكن وباستعمال هذه الخلايا إنشاء خط خلوي في أوساط الزرع يعرف بالخط ESC

أو خط الخلايا الجذعية الجنينية (Embryonic stem cells)

والذي يمكن أن يحضر ابتداءً من الأجنة الزائدة عن طرائق الخصاب المساعد

(الأجنة الزائدة في تقانات طفل الأنبوب والتي تبرع بها أصحابها).

عملياً بعد حادثة الالقاح تولد البويضة الملقحة نتيجة العديد من الانقسامات الخلوية المتعاقبة التويتة (Morula) والتي تتألف مع 32 إلى 64 خلية يمكن اعتبارها كاملة القدرة (totipotent)

بعد هذه المرحلة تتطور التويتة إلى الكيسة الأريمية (blastocyst)

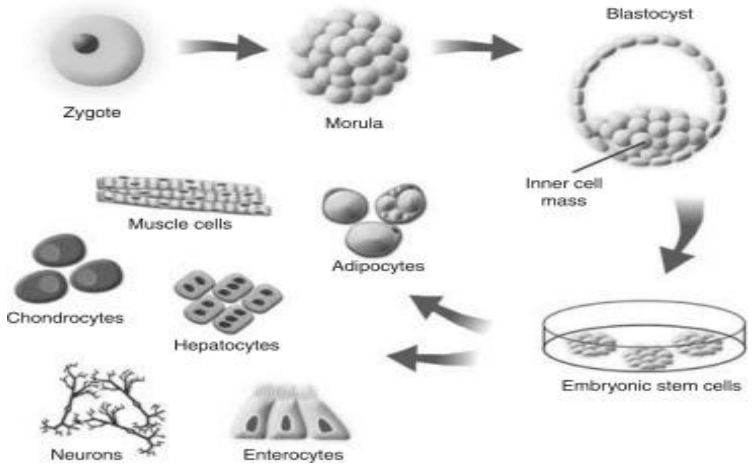
والتي تتكون من كرة مجوفة من الخلايا، تولد الخلايا المحيطية للكيسة الأريمية

(أو ما يعرف بالأرومة الغاذية trophoblast)

الأغشية الجنينية (embryonic membranes) والمشيمة (placenta) والحبل السري

بينما تتنامى كتلة الخلية الداخلية إلى الجنين.

كتلة الخلايا الداخلية يمكن استخدامها لإنشاء مزارع الخطوط الخلوية الجذعية الجنينية، وهي لا تمتلك القدرة على دعم تكوين جنين آخر بينما تعد متعددة القدرات لقدرتها على إنتاج جميع أنواع الخلايا للكائن الحي البالغ.



الشكل (5)

أنشأت مجموعتان بحثيتان عام 1981 أول خطوط ESC من الكيسات الأريمية للفئران وفي عام 1998 تم إنشاء أول خط ESC بشري.

على الرغم من أن الإجراء قد يبدو بسيطاً إلا أنه تقنياً يحتاج الكثير من المتطلبات ويحتاج إلى

ظروف خاضعة للمراقبة الصارمة والضرورية لصيانة والمحافظة على الخلايا في حال لم تتمايز.

وقد بات لهذه الخطوط الخلوية تطبيقات عديدة واستعمالات كثيرة، كما يمكن الاحتفاظ بهذه الخطوط في مزرعة دائمة حيث يتم تجميدها وفك تجميدها ونقلها بين المختبرات.

تشير التقديرات إلى أن هناك حالياً حوالي 250 خطاً من ESC بشري في العالم مشتركة على نطاق واسع بين مجموعات بحثية مختلفة. تتطلب عملية إنشاء خط ESC تخريب الكيسة الأريمية التي إذا ما تابعت نموها ستعطي جنين بكامل الأعضاء والأنسجة

مما يثير قضايا ومشاكل أخلاقية.

تتضمن الطريقة البديلة إنتاج الخلايا الجذعية ESC عن طريق جمع خلية واحدة فقط من كتلة الخلية الداخلية مما يسمح بزرع الخلايا المتبقية في الرحم ومع ذلك لا تزال الاعتبارات قائمة حيث يجب اختبار ما إذا كانت الخلايا المتبقية يمكن أن تتطور إلى إنسان طبيعي.

1.5.1.2 الإمكانيات العلاجية للـESCs :

ميزة الخلايا الجذعية الجنينية عن الخلايا الجذعية البالغة تتعلق بقدرتها المتعددة وتوسعها اللا محدود في المستنبتات.

حيث تمتلك القدرة على إنتاج جميع أنواع الخلايا التي يتكون منها الكائن البالغ، يتم استغلال هذه الإمكانات في المختبر لتطوير خلايا متخصصة يتم استخدامها بعد ذلك في العلاج.

نظراً لقضايا السلامة بشكل أساس فإن الاستخدامات السريرية لـHESCs البشرية مقيد بدرجة أكبر من استخدام الخلايا الجذعية البالغة.

كدليل على تعدد القدرات، تؤدي سلالات ESC المحقونة في النماذج الحيوانية للفئران التي عطل فيها جهازها المناعي إلى تكون ورم مسخي مع مشتقات الأدمات الجنينية الثلاث.

تشير هذه التجربة بوضوح إلى عدم إمكانية استعمال هذه الخلايا بحالتها الجنينية متعددة القدرات لعلاج الأمراض البشرية التي تحتاج إلى تعويض الخلايا التالفة

قبل أن يتم توجيه تمايز هذه الخلايا باتجاه النمط الخلوي المفقود.

إذ يمكن فقط إعطاء الخلايا المتمايزة المشتقة من الخلايا الجذعية الجنينية ESC للمرضى لأن أي خلايا ملوثة غير متمايزة يمكن أن تؤدي إلى الإصابة بالسرطان.

1.5.2 الخلايا الجذعية البالغة (Adult stem cells (ASCs:

وتسمى أيضاً بالخلايا الجسدية أو الجسمية (somatic) وهي خلايا ذات قدرة محدودة على التجديد الذاتي والتمايز وسبب ذلك أن بعض هذه الخلايا البالغة تكون محاطة بما يسمى خلايا عشية Niche cells ولهذا قد تبقى بحالة غير متمايزة ضمن النسيج المتمايز.

يتألف العش (Niche) من بنى وخلايا متخصصة تحمي وتحافظ على الخلايا البالغة بمنع وصول الإشارات التي تحفز التمايز إليها، يمكن أن تبقى هذه الخلايا الجذعية ساكنة (Quiescent) لفترة طويلة من الزمن إلى أن يتم تفعيلها بسبب ما، قد يكون حاجة طبيعية إلى المزيد من الخلايا للحفاظ على النسج أو نتيجة إصابات أو أمراض نسيجية.

1.5.2.1 خصائص الخلايا الجذعية البالغة:

_ التجديد الذاتي.

_ تخلف في قدراتها بحسب مصدرها فممكن أن تكون متعددة القدرات أو عديدة القدرات أو قليلة القدرات.

_ يمكن لبعضها أن تنتج جميع أنماط الخلايا المتخصصة الموجودة في النسيج الذي نشأت منه.

_ عدد هذا النمط من الخلايا قليل ضمن النسج.

_ تم تحديد وجودها في العديد من الأنسجة والأعضاء بما فيها نقي العظام والدم المحيطي، والعضلات الهيكلية، والبشرة الجلدية، والأسنان، وحتى القلب والدماغ كما أن دم الحبل السري غني جداً بالخلايا الجذعية البالغة.

تم عزل أنواع عديدة من الخلايا السلفية في الأنسجة البالغة مما أدى إلى مفهوم أن جميع الأنسجة تحوي خلايا جذعية خاصة بها مسؤولة عن تجديد الخلايا التي تموت بسبب العمليات الفيزيولوجية أو المرضية.

تعد دراسة الـ(ASCs) أساسية عند البحث في الجوانب الجزيئية أو الخلوية قبل السريرية وعندما يتم اختبار بروتوكولات العلاج الخلوي في نماذج حيوانية أو كدراسات سريرية عند استخدامها لعلاج المرضى.

1.5.2.2 القدرة العلاجية للخلايا الجذعية البالغة:

الاستخدام السريري الأكثر وضوحاً والمحتمل للخلايا الجذعية هو استعادة (في بروتوكولات العلاج الخلوي) أو (في هندسة الأنسجة) استبدال الأنسجة التي تضررت بسبب المرض أو بسبب الإصابات والأذيات.

على الرغم من استخدام الخلايا الجذعية المكونة للدم لأكثر من 40 عاماً لعلاج أمراض الدم وبشكل أساسي الابيضاضات عن طريق اغتراس نقي العظم وزرع دم الحبل السري إلا أن الاستخدام العلاجي للخلايا الجذعية في الاضطرابات والأمراض غير الدموية لم يتم اكتشافه إلا مؤخراً.

تم إجراء عدد كبير من الدراسات قبل السريرية والسريرية على استعمال الخلايا الجذعية البالغة في معالجة العديد من الأمراض خاصة الأمراض التنكسية وأمراض المناعة الذاتية

وكذلك الأذيات، إلا أنه وعلى المستوى السريري فإن عدد الأشخاص الذين خضعوا للدراسة في معظم التجارب كان صغير جداً ولا يتم اختبار الضوابط في كثير من الأحيان بشكل كافٍ للسماح بتقييم قاطع لفعالية مثل هذه العلاجات.

إن المصدر الأكثر شيوعاً لعزل الخلايا الجذعية البالغة هو نقي العظم، إذ يعتقد أن النتائج العلاجية التي لوحظت للأمراض غير الدموية ناتجة عن الخلايا الجذعية المتوسطة MSC الموجودة أيضاً في هذا النسيج، كما تستخدم الـ(MSCs) المشتقة من النسيج الشحمي في الدراسات السريرية.

باستخدام الخلايا الجذعية البالغة تم تجنب مشاكل الخلايا الجذعية الجنينية والتي تتمثل بما يلي: (مشاكل أخلاقية، مشاكل الرفض المناعي، مشاكل القدرة على تطوير الورم المسخي).

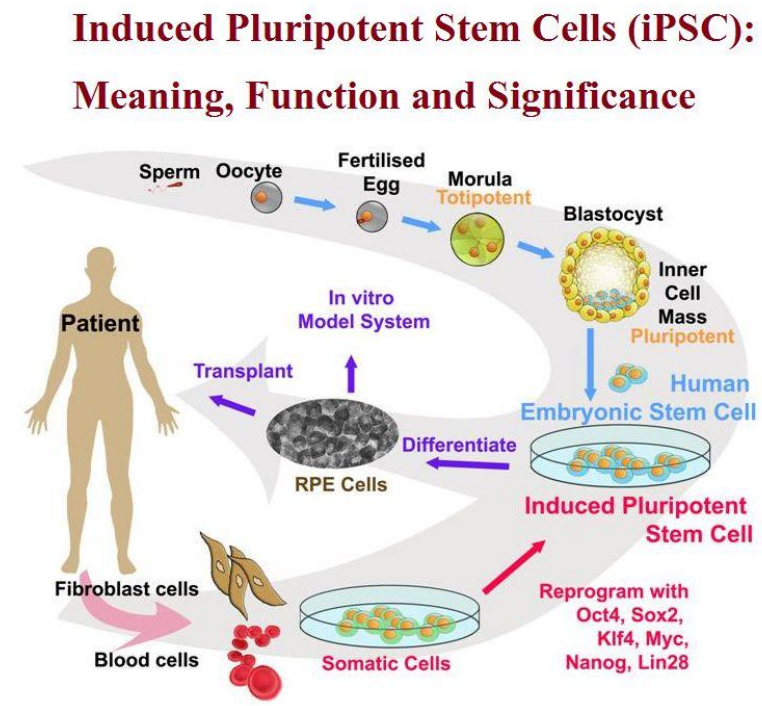
1.5.3 الخلايا الجذعية المحفزة Induced Pluripotent Stem Cells (IPSCs):

في الآونة الأخيرة تم تطوير طرق لإعادة البرمجة المباشرة للخلايا البالغة لخلايا جذعية محفزة متعددة القدرات، وفي هذه العملية يتم معالجة الخلايا المتمايزة والناضجة من المريض في المختبر بجينات تزيل التمايز عنها وتعيدها إلى مرحلة متعددة القدرات على غرار الـESC.

يعتقد أن الخلايا الجذعية (IPSCs) متطابقة مع الخلايا الجذعية الجنينية متعددة القدرات الطبيعية في العديد من النواحي بما في ذلك في التعبير عن الجينات والبروتينات المحددة وأنماط التمايز في المختبر وتشكيل الورم المسخي (teratoma)إلى جانب تجنب القضايا الأخلاقية المرتبطة بتدمير الأجنة البشرية، وتجنب الرفض المناعي لأنها خلايا مأخوذة من نفس الشخص الذي سيعالج بها لاحقاً.

يسمح هذا النهج بتكوين خلايا مريض محددة من أي سلالة ومع ذلك لا يزال من الضروري

حل المشكلات المتعلقة بالتعديل الجيني للخلايا المستهدفة قبل تحفيز الخلايا الجذعية المختبرة سريرياً.



الشكل (6)

1.6 الاستخدامات الممكنة للخلايا الجذعية:

كما ذكرنا سابقاً أن الخلايا الجذعية تستخدم لتجديد الأنسجة المريضة أو التالفة وبالتالي نستطيع استخدامها لعلاج الأمراض المختلفة مثل:

1.6.1 مرض الزهايمر: عن طريق أخذ الخلايا الجذعية من نقي العظم لشخص مصاب ليتم زراعتها في الدماغ لتتمايز وتبدأ بالقيام بوظائف الخلايا المتضررة.

1.6.2 مرض باركنسون: عزل الخلايا الجذعية المأخوذة من دماغ مريض مصاب بالمرض وإعادة حقنها في الدماغ بعد تحفيزها لأن تصبح خلايا عصبية منتجة للدوبامين.

1.6.3 السكتة الدماغية.

1.6.4 أمراض القلب.

1.6.5 السرطانات.

1.6.6 العيوب الخلقية.

1.6.7 إصابات النخاع الشوكي.

1.6.8 إعادة نمو الشعر لمن يعاني من الصلع.

1.6.9 التوحد.

1.6.10 علاج مشاكل العيون.

1.6.11 علاج الندب والحروق.

1.6.12 مرض السكري والذي سنتحدث عنه وعن علاجه بالخلايا الجذعية باستفاضة.

2 الفصل الثاني: الداء السكري Diabetes Mellitus

2.1 تعريف داء السكري:

يعرف داء السكري بأنه مرض مزمن ينتج عن مجموعة من الاضطرابات الاستقلابية الناجمة عن عوز نسبي أو مطلق في إنتاج هرمون الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية، أو عن نقص حساسية النسج المختلفة في الجسم تجاه الأنسولين . يتمثل هذا الداء بارتفاع مستوى غلوكوز الدم

عن الحدود الطبيعية، وبنقص في إنتاج هرمون الأنسولين وبالتالي انخفاض مستواه في الدم، أو بعدم فعالية الأنسولين رغم وجوده بمستوى طبيعي، أو بخلل في أداء وظيفته في خفض مستوى سكر الدم.

2.2 تتجلى أعراض داء السكري بشكل عام بما يلي:

2.2.1 العطش الشديد وكثرة شرب الماء

2.2.2 البوال المتكرر

2.2.3 تعب وإعياء

2.2.4 الجوع

2.2.5 تشوش الرؤيا

2.2.6 بطء التئام الجرو ح

2.2.7 خدر وتنميل بالأعصاب

2.2.8 إنتانات متكررة بالجهاز البولي

2.2.9 دوخة وشحوب وصداع وتشنج عضلي

2.2.10 خسارة غير مقصودة بالوزن type1

2.2.11 بدانة (type2) وتتوافق أيضاً مع اضطرابات بالدورة الطمثية عند النساء، جفاف الجلد شهية متزايدة، كتلة نارية أسفل القدم مع تنميل ووخز بالأطراف، نوم غير مقصود.

2.3 تصنيف أنماط الداء السكري:

وفقاً لـ American Diabetes Association (ADA) يصنف الداء السكري إلى الأنماط التالية:

2.3.1 النمط الأول type 1 :

والذي كان يعرف سابقاً بداء السكري المعتمد على الأنسولين (IDMM)، وهو مرض مناعي ذاتي ناتج عن تخريب مناعي ذاتي لخلايا بيتا المنتجة للأنسولين في البنكرياس من قبل الخلايا التائية سامة الخلايا (cytotoxic T cell) بآلية خلوية الوساطة (cell mediated)، مما يؤدي إلى نقص إنتاج الأنسولين وينتج عن ذلك ارتفاع مستويات السكر في الدم والبول.

الأعراض المركزية:

بوال (كثرة التبوّل)، وعُطاش (زيادة العطش)، ونهام (زيادة الجوع)، وخسارة الوزن.

يظهر داء السكري من النمط الأول بمرحلة الطفولة ويمكن أن يكون نقص الرعاية مميت

ويعتمد البقاء على قيد الحياة على إعطاء الأنسولين خارجي المنشأ أو مشابهات الأميلين.

يمثل هذا الداء 10% من حالات مرضى السكري حول العالم.

2.3.2 النمط الثاني type 2 :

والذي كان يعرف سابقاً بداء السكري غير المعتمد على الأنسولين، هو اضطراب استقلابي يترافق مع مقاومة الخلايا والأنسجة للأنسولين ويترافق عادة مع السمنة عند الأشخاص ذوي الأهبة

الوراثية للإصابة بالمرض، ويعالج هذا النمط بتقليل مستوى غلوكوز الدم عن طريق وسائل و أدوية تزيد من فاعلية الأنسولين وتقلل إنتاج الغلوكوز من الكبد مثل خافضات سكر الدم . وكلما تطور المرض تقل كفاءة إفراز الأنسولين من البنكرياس وتصبح هناك حاجة لحقن الأنسولين

وبالتالي فإن تسميته بغير المعتمد على الأنسولين خاطئة تماماً، لأنه في م راحل متقدمة حتى خافضات السكر بأعلى جرعاتها لن تستطيع ضبط السكر وبالتالي سيتم اللجوء للأنسولين . وهو النمط الكثر انتشاراً إذ يشكل السكري من النمط الثاني حوالي 90٪ من حالات مرض السكري.

2.3.3 سكر حملي:

مؤقت وله وضع خاص، يمكن أن يصيب أي امرأة خلال الحمل لذا يجب بعد إثبات الحمل البدء بمتابعة سكر الدم كل ثلاثة أشهر وحتى الولادة.

2.3.4 (secondary diabetes) **داء السكري الثانوي**:

ينتج كأحد الآثار الجانبية الناتجة عن تناول مركبات دو ائية معينة مثل : مثبطات مناعة (الستيروئيدات) والتي ترفع عادة سكر الدم كأحد الأثار الجانبية للدواء، أو ناتج عن أمراض أخرى كأحد الأعراض الثانوية.

5- داء السكري كأحد أمراض المناعة الذاتية اللاطئ(latent-autoimmune):

وهو مشابه للنمط الأول ويصيب الشباب عادة.

2.4 الآلية الإمراضية:

بالحالة الطبيعية الزائد من السكر يطرح عن طريق الكلية لحد عتبة معين وعند خلل هذه الوظيفة وإعادة امتصاص الغلوكوز بدلاً من طرحه تظهر المشكلة، وبالتالي تكمن المشكلة في المضاعفات التي ممكن أن تنتج عن ذلك، وليس الداء السكري بحد ذاته.

يوجد فرق بين داء السكر ي Diabetes mellitus ومرض السكري الكاذب (Diabetes Insipidus) أو (البولة التفهة)، وهو مرض استقلابي أيضاً و يتميز بأع راض مشابهة له (بوال متكرر، عطاش، تعب ...) ولكنه لا يؤثر على سكر الدم و إنما سببه الرئيسي

عدم وجود هرمون مضاد لإدرار البول (ADH) (antidiuretic hormone) أو الفازوبروسين نتيجة لتلف في منطقة تحت المهاد أو الغدة النخامية أو سبب وارثي.

و قد يعود السبب إلى عدم استجابة الكلى لهرمون (ADH) بشكل صحيح وهذا ما يعرف بمرض السكري الكاذب الكلوي.

يوجد أيضاً نوع يعرف بالسكري الكاذب العطشي الذي يرجع سببه لآليات العطش الغير الطبيعية في منطقة تحت المهاد، بالإضافة لنوع مرتبط بالحمل والذي يحدث فقط بمرحلة الحمل.

2.5 مضاعفات داء السكري:

تتجلى مشكلة داء السكري بمضاعفاته أكثر من الداء نفسه، وهي:

2.5.1 قصيرة الأمد:

2.5.1.1 صدمة الأنسولين:

وتحدث بسبب زيادة الأنسولين بالدم ويكون مستوى الغلوكوز أقل من 50 مغ/دل

وهي أخطر من فرط سكر الدم.

أعراضها: (رجفان، تسرع بالقلب، تعرق، شحوب..) وتنتهي بفقدان الوعي.

ولتدبير هذه الحالة:

_ نسرب محلول ديكستروز وريدي (مريض فاقد الوعي).

_ نعطي مشروب غني بالسكر (مريض واعي).

2.5.1.2 حماض كيتوني:

يعاني منه مريض النمط الأول (type1) بشكل أكبر، نتيجة العوز المطلق للأنسولين وبالتالي عدم قدرة الغلوكوز على الدخول إلى الخلية ومنه سوف تلجأ الخلية إلى مصدر أخر لإنتاج الطاقة، فيقوم الكبد بتفكيك الكوليسترول وثلاثيات الغليسريد إلى حموض دسمة مشكلاً مركبات كيتونية سامة تطرح بالدم وتؤثر على PH الدم.

في البداية يقاوم الجسم هذا التغيير من خلال نظام وقاء كربوني (Bicarbonate buffering system) لكن سرعان ما يتوقف هذا النظام عن التحمل لذلك يلجأ الجسم لآليات تعويض أخرى منها فرط التنفس من أجل تخفيض مستوى ثاني أكسيد الكربون في الدم ويصبح النفس برائحة الأسيتون و يتم سحب السوائل من الخلايا لموازنة التركيز المرتفع للغلوكوز بالدم و في النهاية يؤدي إلى تضرر الدماغ والوعي.

ويتم تدبير هذه الحالة بـ:

_ إعطاء أنسولين وريدي.

_ يتابع بالحقن تحت الجلد.

_ مع تعويض سوائل وشوارد.

2.5.1.3 تواجع اللثة وتساقط الأسنان.

2.5.2 <u>طويلة الأمد:</u>

2.5.2.1 أمراض قلب وعائية سوء وظيفة وعائية.

2.5.2.2 تلف الشبكية ويعد من الأسباب الرائدة للعمى، بسبب تطور الأذية الشبكية.

2.5.2.3 اضطرابات كلوية وقد تصل ل قصور كلوي مزمن ثم الفشل الكلوي.

2.5.2.4 اعتلال عصبي.

2.5.2.5 خلل بالوظيفة المناعية.

2.5.2.6 غنغرينا.

2.5.2.7 أعراض جلدية (أمراض فطرية الشواك أسود).

2.6 تشخيص مرض السكري:

2.6.1 **فحص الغلوكوز العشوائي** (Random glucose test) :

يأكل المريض بشكل طبيعي ولا يتوقف عن تناول الطعام قبل ساعتين من التحليل



طبيعي	$< 140mg\backslash dl$
حالة ما قبل السكري prediabetes	200_140mg\dl
مريض سكري (يحتاج فحوص تأكيدية) في حال عدم وجود أعراض ممكن يكون طبيعي أما مع أعراض واضحة فهو مريض	$> 200mg\backslash dl$

الشكل (7)

القيمة من (200–400) هي الأخطر لأن السكري متخفي إذ لا يوجد أعراض وبالتالي ممكن أن تكون الاضطرابات مستمرة وقد تظهر بشكل مفاجئ.

لذا يحتاج المرضى لمراقبة حثيثة.

2.6.2 اختبار الغلوكوز البلازمي الصيامي (Fasting glucose test (FPG:

يتم بعد صيام المريض 8 ساعات.

طبيعي	100_70mg\dl
حالة ما قبل السكري prediabetes	125_100mg\dl
مريض سكري (يحتاج فحص تأكيدي ثالث)	$\geq 126mg\backslash dl$

الشكل (8)

2.6.3 **اختبار تحمل الغلوكوز** Oral glucose tolerance test **:**

يصوم المريض 8 ساعات وقبل التحليل مباشرة يعطى 75 غ غلوكوز ثم نقيس مستويات السكر بالدم لـ 4 عينات بعد فترات معينة ونرسم مخطط بياني ونقرأ النتائج.

طبيعي	$\leq 140mg\backslash dl$
حالة ما قبل السكري prediabetes	220 _140mg\dl
مريض سكري	$> 220mg\backslash dl$

الشكل (9)

2.6.4 الخضاب الغلوكوزي HbA1c:

ليس له علاقة بالتشخيص وإنما لمراقبة مدى فعالية الخطة العلاجية.

طبيعي	>%5.7
حالة ما قبل السكري prediabetes يحتاج مراقبة	6.5_5.7 %
مريض سكري	> 6.5%

الشكل (10)

وتدل قيمة الاختبار على قيمة سكر الدم من ثلاثة أشهر.

2.7 العلاج الدوائي لمرض السكري:

تعطى مجموعة من الأدوية تختلف باختلاف نمط الداء من هذه الأدوية:

2.7.1 خافضات سكر الدم الفموية:

2.7.1.1 البيغوانيدات:

_ مثالها الأشهر الميتفورمين

_ آلية عملها: تزيد حساسية الأنسجة للأنسولين وبالتالي يزيد قبط الأنسولين المحيطي وينقص امتصاص الغلوكوز من الأمعاء.

_ يعد خط العلاج الأول لمريض مصاب بالسمنة (في حال لم يكن مضاد استطباب)

_ الآثار الجانبية: سمية كلوية–حماض استقلابي– عوز vit.B12

2.7.1.2 مشابهات الإنكريتين: (Glp-1-Ra):

_ مثالها: liraglutide، exenatide، dulaglutide، albiglutide، semaglutide

_ آلية عملها: تزيد حساسية مستقبلات الأنسولين

2.7.1.3 SGLT-2I:

_ مثالها: Empaglifozin ، canagliflozin، dapagliflozin

_ آلية عملها: تثبط عود امتصاص الصوديوم وغلوكوز وبالتالي يطرح في البول وهذا يؤدي لخفض الضغط، لذا يعطى لمريض السكري والقلب معاً.

2.7.1.4 Dpp-4I:

_ مثالها: Sitagliptin ، saxagliptin

_ آلية عملها: تثبط أنزيم ال ddp_{-4} المسؤول عن إزالة فعالية العديد من الهرمونات داخلية الإفراز (إنكريتين–أنسولين) وتحافظ عل Glp_{-1} بإطالة نصف عمره.

2.7.1.5 AGI:

_ مثالها: acarbose ، miglito

_ آلية عملها: تثبط أنزيم مسؤول عن تحطيم السكاكر الثنائية إلى مواد سكرية ممتصة.

2.7.1.6 تيازوليدون (TZD):

_ مثالها: Pigalitazone، rosiglitazone

_ آلية عملها: تزيد حساسية مستقبلات الأنسولين.

2.7.1.7 سلفونيل يوريا و GLN:

_ مثالها: glitazide ، glimipride ،tolbutamil

–آلية عملها: يحرض إفراز انسولين من بيتا البنكرياسية

2.7.1.8 GLN :

_ مثالها: Natieglinide–mitiglinide

_ آلية العمل: نفس السلفونيل يوريا ولكن مكان ارتباط مختلف.

2.7.1.9 Closes velam (closvl):

من زمرة bileacidsequesrant

يخفض ال LDL–c. فعال في كل مراحل المرض

2.7.1.10 BCR-QR (Bromocriptin-quick release)

2.7.2 خافضات السكر الحقنية:

2.7.2.1 مشابهات الأميلين: مثالها: Pramlintide

2.7.2.2 الأنسولين:

لا يعطى فموياً لتخربه بالأنزيمات الهاضمة الفموية، نحاول دائماً عند إعطاء الأنسولين محاكاة الأسلوب الطبيعي للأنسولين داخل الجسم "عند الشخص السليم هناك على مدى ساعة افراز للأنسولين القاعدي، وهناك إفراز خاص بعد كل وجبة يدعى نبضي"

لذلك عند مريض النمط الأول type1 نفضل المشاركات بين أنواع الأنسولين لمحاكاة طبيعة الجسم.

-أنواعه:

- **أنسولين سريع المفعول rapid (قوي):**

يؤخذ قبل الوجبة بـ15 د حيث أن بدء تأثيرها من15-30 د، مثال: aspart peak

قمة تأثيره تكون بعد 1-2 ساعة فترة تأثيره كاملة من 3_5 ساعات

أقصى فترة تأثير قد يستمر فيها السبارت في الجسم 5-6 ساعات

- **أنسولين قصير المفعول منتظم short acting:**

مفعوله من 3_6 ساعات متوسط المفعول (مثل NPH)

يستمر مفعوله 12 ساعة يؤخذ قبل الفطور وقبل النوم.

- **طويل المفعول (بطيء) long acting**:

يؤخذ مساءً أو قبل الفطور يستمر مفعوله 24 ساعة

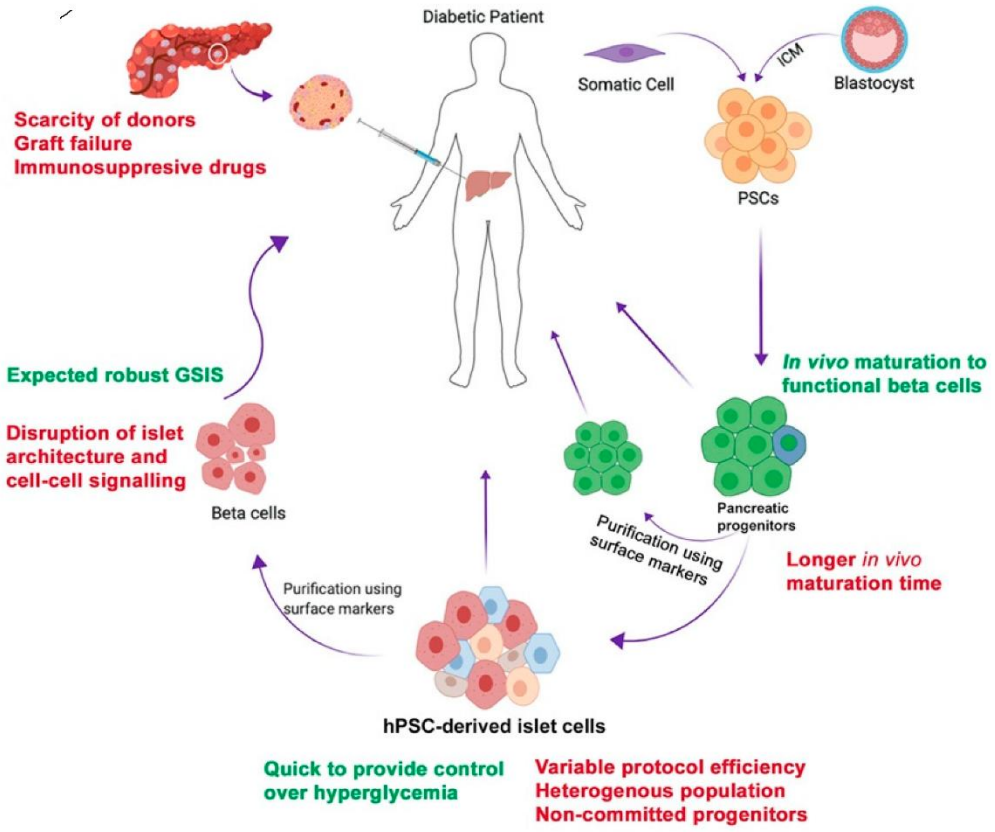
- **أنسولين مختلط:**

يستمر مفعوله في الجسم 24 ساعة تؤخذ قبل الوجبات (مفعولها سريع).

70\30	يحتوي على 70 ٪ متوسط و 30٪ منتظم
50\50	يحتوي على 50 ٪ متوسط و 50٪ منتظم
75\25	يحتوي على 75 ٪ متوسط و 25٪ فوري المفعول

الشكل (14)

3 الفصل الثالث: العلاجات غير التقليدية لداء السكري



الشكل (11)

3.1 العلاج بزرع البنكرياس أو جزر لانغرهانس:

يعد اغتراس البنكرياس السريري أو اغتراس جزر لانغرهانس أو ما يعرف اختصاراً باغتراس الجزر خيارا علاجيا ممكنا لمرضى (T1DM) الذين يعانون من ضعف التحكم في نسبة السكر في الدم.

أجرى الطبيب (Dr. Ritchard Lillehei) أول عملية اغتراس بنكرياس في العالم في عام 1966.

وتلقى حتى عام 2015، أكثر من (50000) مريض في جميع أنحاء العالم

(معظمه في الولايات المتحدة) عمليات زرع البنكرياس.

وفقاً لسجل زراعة البنكرياس الدولي International Pancreas Transplant Registry (IPTR) تم اغتراس جزر لانغرهانس لأول مرة في عام 1974.

ومع ذلك، فإن الجهود المبذولة نحو الزراعة الروتينية لجزر لانغرهانس كوسيلة لعكس مرض السكري من النوع الأول قد أعيقت بسبب محدودية توافر الجزر نظراً لندرة المتبرعين وخطورة وتكلفة العمل الجراحي والرفض المناعي من قبل المريض في حال كان هناك عدم توافق مناعي كامل، والآثار الجانبية الناتجة عن إعطاء كابتات المناعة في حال تم اغتراس جزر بدون توافق مناعي كامل.

فمثلاً في عام 2000، تم تسجيل العديد من الحالات لمرضى مصابين بداء السكري من النوع 1 قد تخلصوا تماماً من العلاج الدائم للأنسولين وذلك بعد العلاج باغتراس عدد كافي من الجزر بالمرافقة مع قمع المناعة بمركبات دوائية غير معتمدة على الستيروئيدات القشرية.

إذ لوحظ عند جميع هؤلاء المرضى وجود سيطرة صارمة على نسبة السكر في الدم وتصحيح مستويات الهيموغلوبين السكري.

أصبح هذا العلاج معروفًا باسم (Edmonton protocol) وذلك على مدى العقدين الماضيين وقد أدى التحسين المستمرة في هذه الاستراتيجية من عزل الجزر وكبت المناعة إلى زيادة كفاءة اغتراس جزر البنكرياس، وحقق ما يقرب من 60 ٪ من المرضى الذين يعانون من (T1DM) استقلال من استعمال الأنسولين حتى بعد 5 سنوات من زرع الجزر.

ومع ذلك، فإن النقص العالمي في متبرعي البنكرياس في اغتراس الجزر لا يزال يمثل تحدياً كبيراً.

ومن هنا وبسبب الصعوبات العديدة التي ترافق تطبيق هذه الاستراتيجية والمضاعفات المرتبطة بزرع الأعضاء، والتكلفة العالية لهذا الإجراء، ومحدودية توافر هذه الإجراءات على مستوى عالمي تظل معوقات في التطبيق الواسع لهذه الاستراتيجيات.

ومع العدد المتزايد من المرضى الذين يعانون من (T1DM)، فقد تم البحث عن استراتيجيات أخرى أهمها المعالجة الخلوية باستعمال الخلايا الجذعية.

أهم أنواع الخلايا الجذعية التي أجريت عليها الدراسات في محاولة تجديد الخلايا بيتا كانت الخلايا الجذعية البشرية متعددة القدرات (hPSCs) والتي باتت تستعمل بكثرة فيما يعرف بالطب التجديدي.

تشمل مصادر هذا النمط من الخلايا متعددة القدرات والتي يمكن تحويلها أو تحريض تمايزها باتجاه الخلايا المولدة للأنسولين والتي تعرف اختصاراً IPCs:

- الخلايا الجذعية الجنينية البشرية.
- الخلايا الجذعية البشرية المحرضة متعددة القدرات(hiPSCs)
- الخلايا الجذعية البالغة.
- الخلايا المتمايزة من الأنسجة البالغة التي يمكن تحويلها إلى خلايا جذعية محفزة.

تعتمد الاستراتيجيات الحالية لتوليد (IPCs) أساساً على الأساليب التي تحاكي تشكل وتنامي البنكرياس الطبيعي.

من المفترض أن تعبر (IPCs) التي تم الحصول عليها عن واسمات بيولوجية محددة تميز الخلايا الطبيعية أثناء رحلة التمايز بين الخلايا الجنينية والمتمايزة التمايز النهائي.

واحدة من أهم واسمات التمايز النهائي التي يمكن استعمالها للدلالة على تمايز الخلايا الجذعية لخلايا بيتا البنكرياسية هي البروتين (MAFA) والذي هو عبارة عن عامل انتساخ يحوي طابع (motif) من نمط سحاب الليوسين الأساسي (basic Lucien zipper) إذ يكون هذا البروتين معبر عنه في الخلايا الناضجة (خلايا بيتا المتمايزة) ويكون غائباً في أسلاف الخلايا البنكرياسية والأنواع الأخرى من الخلايا.

بينما تعد واسمات أخرى مؤشر على التزام الخلايا المسار التمايزي باتجاه خلايا بنكرياسية مثل (PDX1/NKX 6.1).

تفحص السمات الوظيفية الرئيسية للخلايا البالغة المفرزة للأنسولين من خلال قدرة الخلايا على إفراز الأنسولين المحفز بالجلوكوز (GSIS) ومن خلال فحص مستوى إفراز الببتيد C. وعليه يجب أن تستجيب الجزر المغترسة أو الخلايا البنكرياسية بيتا الناتجة عن تمايز الخلايا الجذعية لمستوى الغلوكوز في الدم ويجب أن تنتج كمية كافية من الأنسولين على علاقة مع ارتفاع كمية السكر في الدم في النهاية.

يحمل العلاج بالخلايا الجذعية إمكانات كبيرة لعلاج مرضى (T1DM).

مع ظهور الأبحاث حول العلاج بالخلايا الجذعية للأمراض المختلفة، تم الإبلاغ عن اختراقات في العلاج القائم على الخلايا الجذعية لـ (T1DM).

ومع ذلك، يجب معالجة العديد من المشكلات التي لم يتم حلها قبل أن يصبح العلاج بالخلايا الجذعية ممكناً سريرياً لمرضى السكري.

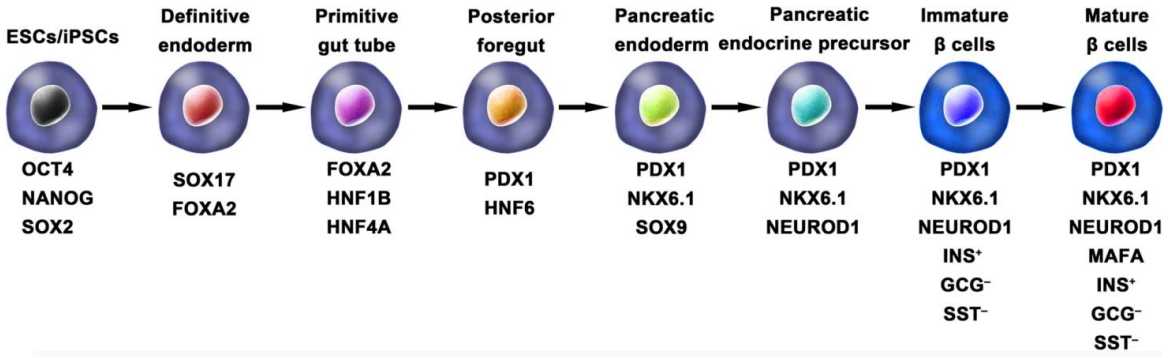
استندت مخططات توليد (IPCs) الوظيفية من (HPSCs) إلى تقليد التطور في الجسم الحي للبنكرياس الجريني.

تشمل المراحل المحورية للتنامي الجنيني للبنكرياس عدة مراحل، تبدأ بتخصص عدد من الخلايا التي تنتمي إلى الأديم الباطن النهائي (DE)، والتي تشكل البنية الجنينية التي تعرف بأنبوب الأمعاء البدائية (PGT)، ومن ثم سلف البنكرياس (PP)، وسلف الغدد الصماء (EP) والتي يتمايز ابتداءً منها خلايا الغدد الصماء التي تعبر عن الهرمونات ومنها الخلايا بيتا المفرزة للأنسولين.

تعمل بروتينات إشارية مفرزة عديدة على توجيه هذا التمايز، من خلايا تفعيل أو تثبيط سبيل إشارة محددة.

ومن أهم هذه الجزيئات الإشارية على سبيل المثال: عامل نمو الأرومة الليفية الأساسي (BFGF) والبروتين المُكوِّن للعظام (BMP) والإشارات المفعلة للسبيل(WNT).

تشارك هذه الإشارات جميعها في تمايز الخلايا الناضجة بدءاً من طلائعها الجذعية.



الشكل (12)

يعد (D'Amour) أول من وضع بروتوكولاً لإنتاج الخلايا التي تعبر عن هرمونات الغدد الصماء في الزجاج (*in vitro*) والتي كانت قادرة على تخليق وإفراز هرمونات متعددة وذلك بدءاً من (hESCs).

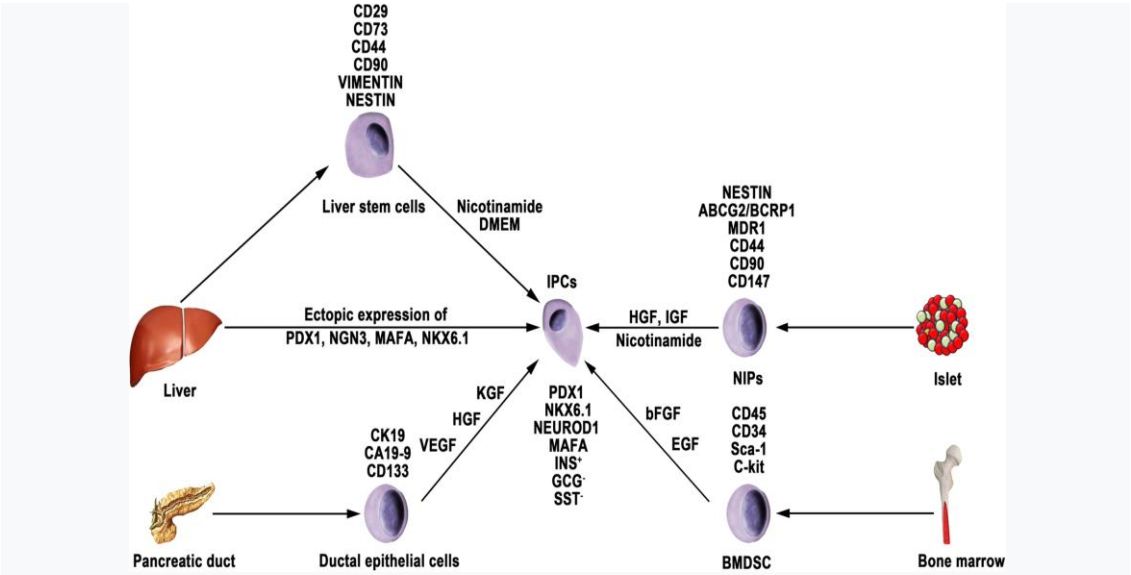
وفي الواقع، فقد فشلت أول التجارب التي أجريت على هذه الخلايا التي يمكن أن تفرز الهرمونات في توليد الاستجابة للمنبهات مثل التراكيز العالية من الغلوكوز.

كما أظهرت تجارب أخرى أن اغتراس أنسجة البنكرياس البشرية الجنينية في حيوانات التجربة كافي لتجعلها تتطور وظيفياً وتصبح قادرة على إفراز الأنسولين بشكل وظيفي.

ويمكن افتراض أن الخلايا غير الناضجة والمشتقة من (hESCs) يمكن أن تنضج لتصبح خلايا وظيفية ضمن بيئة صغرية داخل الجسم الحي.

في إحدى هذه التجارب قاموا باغتراس خلايا من بداءة البنكرياس الجنينية (تشبه أنسجة البنكرياس الجنينية من مراحل الأسبوع السادس من الحمل) وباستخدام بروتوكول محسّن اغترسوها في الفئران تعاني من نقص المناعة لتفادي رفض الطعم والذي هو خلايا بشرية.

تمايزت بعدها خلايا بداءة البنكرياس بنجاح وأعطت خلايا شبيهة ببيتا، كانت قادرة على الاستجابة لكل من نقص السكر في الدم الناجم عن الصيام وتحدي الغلوكوز والحفاظ على توازن الجلوكوز الطبيعي لمدة ثلاثة أشهر.



الشكل (13)

في تجارب أخرى أكثر حداثة وبدل استعمال الخلايا البشرية الجنينية تم اللجوء إلى الخلايا الجذعية البالغة للحصول على (IPCs).

يمكن الحصول على هذه الخلايا الجذعية من عدة مصادر منها خلايا البنكرياس نفسها أو خلايا الأنسجة البالغة الأخرى مثل الكبد ونقي العظم.

يمكن أن تكون الخلايا الجذعية البنكرياسية البالغة مصدراً محتملاً لـ (IPCs).

إذ تم الحصول على (IPCs) وظيفية مفرزة للأنسولين ابتداءً من خلايا الأقنية البنكرياسية والتي تعد إحدى أنماط الخلايا الجذعية البالغة التي تستطيع بعد عزلها من بنكرياس البالغ وتحريض تمايزها أن تعطي خلايا مفرزة للأنسولين وظيفية.

إذ أشارت الدراسات السابقة إلى وجود خلايا سلف البنكرياس في البنكرياس البالغ من القردة المصابة بداء السكري من النوع الأول وكذلك في بنكرياس القردة الطبيعية.

كانت الخلايا السلفية المعزولة من البنكرياس قادرة على التكاثر في المختبر وتشكيل خلايا مفرزة للأنسولين في وسط التمايز، وقد استطاعت تلك الخلايا الاستجابة للغلوكوز وإفراز الببتيد C وهي تشبه إلى حد بعيد وظيفياً الجزر الأولية.

كما يمكن استعمال خلايا الكبد للبالغ إذ يمكن أن تتحول خلايا الكبد إلى (IPCs) عن طريق تحويرها للتعبير عن عوامل ارتشاخ البنكرياس.

بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن ينتج عدد كبير من الخلايا متعددة القدرات يطلق عليه (HLSCs) أيضًا (IPCs) في المختبر.

تُظهر الخلايا الجذعية المشتقة من نخاع العظم القدرة على تكوين مجموعات خلايا الأنسولين. وقد نجحت أول تلك التجارب على النماذج الحيوانية أهمها القوارض، ومن ثم انتقل التطبيق على نماذج الرئيسيات غير البشرية كجسر مهم من الأبحاث المختبرية ناقل إلى التطبيق السريري.

3.2 العلاج عن طريق استعمال الخلايا الجذعية من الحبل السري:

من المثير للاهتمام، من بين المصادر المختلفة للخلايا الجذعية أن الحبل السري (UC) أثبت أنه مصدر فريد، حيث يوفر العديد من المزايا مقارنة بالمصادر الأخرى.

والأهم من ذلك، أن الخلايا الجذعية المشتقة من الحبل السري متاحة بسهولة ويمكن الحصول عليها بدون تدخل جراحي أثناء عملية الولادة.

تاريخياً، في أوائل السبعينيات، تم التوصل إلى حقيقة مهمة وهي أن دم الحبل السري (UCB) يعد مصدراً غنياً بالخلايا الجذعية المكونة للدم(HSCs).

وفي وقت لاحق، تم تسليط الضوء على اكتشاف أن نسيج هلام وارتون (WJ) للحبل السري يمكن أن يوفر بالفعل مصدراً واعداً للخلايا الجذعية الميزنشيمية أو الوسيطة (MSCs) لأول مرة في أوائل التسعينيات من القرن الماضي.

تم الإبلاغ أيضًا عن أن (UCB) يمكن أن يكون مصدراً لـ(MSCs) ولكن بدرجة أقل بكثير من أنسجة (UC).

من الجدير بالذكر هنا أن الخلايا الجذعية الجنينية قد تركت بصماتها كسلاح محتمل في العديد من تطبيقات الطب التجديدي على مدى السنوات الماضية، وقد تم الكشف عن العديد من خصائصها الاستثنائية مثل التأثيرات المعدلة للمناعة، فضلاً عن إمكانات التمايز أسفل السلالات المختلفة.

بصرف النظر عن زرع الخلايا الجذعية، تم استخدام (UCB) مؤخراً في تدخل حديث نسبياً لعلاج داء السكري، المعروف باسم
العلاج "مثقف الخلايا الجذعية" (Stem Cell Educator).
خلال هذا التدخل، يتم زرع الخلايا وحيدة النوى (MNCs) والمعزولة من الدم الكامل للمريض مع خلايا جذعية ملتصقة مشتقة من (UCB) ثم تعود بعد ذلك إلى الدورة الدموية للمريض. يخضع هذا التدخل حالياً للمرحلة الأولى أو الثانية من التجارب السريرية لتقييم كل من فعاليته وسلامته لتحسين مقاومة الأنسولين وعلاج مرض السكري.
يعد هذا النوع من "تثقيف" الخلايا المولدة للدم المأخوذة من المريض من قبل الخلايا الجذعية الميزنشيمية المشتقة من الحبل السري موجهاً لها باتجاه مكان الأذية أي البنكرياس في جسم المريض عند إعادتها إلى دم المريض، وبعد هذا التوجه الذاتي إلى مكان الأذية يمكن أن يتمايز عدد منها إلى خلايا مفرزة للأنسولين .

وفي إحدى الدراسات المرجعية الحديثة والتي هي من نمط تحليل تلوي مركّز، تم تقييم الفعالية العلاجية لزرع الخلايا الجذعية المشتقة من الحبل السري بعناية، أي من مصدري الخلايا دم الحبل السري والميزنشيمية من هلامة وارتن (WJ-MSCs) و (UCB)، ومقارنة إمكاناتهما العلاجية المفترضة والنتائج السريرية لكليهما في علاج أنواع (DM).
تم في هذا التحليل التلوي تقييم فعالية الخلايا العلاجية بناءً على تقييم حالة التحكم في نسبة السكر في الدم (تنعكس على HbA1c ٪) ووظيفة الخلية (تنعكس على مستويات الببتيد C) بعد تلقي اغتراس الخلايا الجذعية مقارنة بالقيم الأساسية، وكذلك تقييم هذه المعلمات نفسها في المرضى الذين تلقوا التدخل أي العلاج بالخلايا الجذعية مقارنة مع أولئك الذين لم يتلقوه وذلك في التجارب السريرية المعشاة وغير المعشاة المضبوطة بالشواهد.
وقد بينت هذه الدراسة المرجعية الشاملة وجود أربع دراسات استخدمت الخلايا الجذعية المشتقة من (UCB) في تدخل حديث نسبياً لعلاج (DM)، بالاستراتيجية التي ذكرت سابقاً والتي تُسمى "العلاج المثقف للخلايا الجذعية".

باختصار، في هذه الدراسات، تم عزل الخلايا أحادية النواة (MNCs) من الدم الكامل للمريض وتتم زراعتها بشكل مشترك مع الخلايا الجذعية الملتصقة المشتقة من (UCB)، وبعد ذلك يتم إرجاع الخلايا (MNCs) الذاتية المتعلمة إلى الدورة الدموية للمريض.

بالنسبة للتحليل التلوي الحالي، لم يتم بتضمين دراسات "معلم الخلايا الجذعية" هذه، لأنها لم تقيم فعلياً بإجراء تدخل اغتراس الخلايا الجذعية المشتق من الحبل السري وهو محور الدراسة الحالية.

بالإضافة إلى ذلك، تم استبعاد كل الأشخاص الحاملين لأي أمراض إضافية إلى جانب (DM).

3.3 نتائج علاج داء السكري باستعمال (WJ-MSC) :

تم تطبيق زرع (WJ–MSCs) الخيفي في 6 دراسات "17 مريضاً، بما في ذلك 71 مجموعة تحكم أو شاهد" إما عن طريق الحقن في الوريد و/أو داخل البنكرياس.

بهدف تقييم الفعالية العلاجية لـ (WJ–MSC)، تم إجراء تحليل تلوي للنتائج المحددة مثل (HbA1c٪) ومستويات (C–peptide) قبل وبعد تدخل (SC) وكذلك لمقارنة مقاييس النتائج هذه بين المرضى الذين تلقوا التدخل وأولئك الذين لم يتلقوه في السريرية المعشاة وغير المعشاة المضبوطة بالشواهد.

أولاً: فيما يتعلق بمستويات HbA1c ٪ تم تقييمها بعد عام واحد من زرع (WJ-MSC) مقارنة بقيم خط الأساس ذات الصلة.

ومن الجدير بالذكر أن القيم المتوسطة لـHbA1c ٪ انخفضت باستمرار في جميع الدراسات بعد عام واحد من العلاج SC مقارنة بمستويات خط الأساس.

للتوصل إلى نتيجة مؤكدة حول أثر اغتراس (WJ-MSC)، لدى مرضى داء السكري أظهر التحليل التلوي لمتطلبات الأنسولين اليومية الواردة في الدراسات المشمولة في خط الأساس وبعد عام واحد من زرع (WJ-MSC) والذي سيعكس بشكل غير مباشر الحالة السكرية وتخليق الأنسولين الداخلي.

ومن المثير للاهتمام، أنه تم التوصل إلى أن متطلبات الأنسولين اليومية انخفضت بشكل كبير ومؤكد في جميع الدراسات التي تم فحصها بعد علاج بوساطة (WJ-MSC) مقارنةً مع قيم خط الأساس ذات الصلة.

بالإضافة إلى ذلك، في إحدى هذه الدراسات استغنى 3 من 15 مريضاً من النوع (T1DM) عن المعالجة التعويضية بالأنسولين تماماً في نهاية فترة المتابعة لمدة عامين.

و8 من المرضى الـ 12 المتبقين، تم تخفيض جرعة الأنسولين اليومية بأكثر من 50٪ من المتطلبات اليومية الأولية عند خط الأساس.

إن تعليق الأنسولين حدث لما يقارب 41 ٪ من مرضى (T2DM)

الذين كانوا يتلقون العلاج بالأنسولين.

حدث هذا في إطار زمني من 2 إلى 6 أشهر بعد زرع (WJ-MSC)

"الخلايا الجذعية الوسيطة"، وبقي هؤلاء المرضى دون الحاجة إلى المعالجة بالأنسولين

لمدة 9 أشهر حتى آخر متابعة للدراسة.

كما تم تأكيد نفس الملاحظة في دراسة أخرى بينت أيضاً أن 32٪ من مرضى (T2DM)

الذين تلقوا زرع (WJ-MSC) لم يعودوا بحاجة إلى حقن الأنسولين لفترة تتراوح

من 3 إلى 11 شهراً بعد تلقي التسريب الوريدي للخلايا (WJ-MSC) وبقوا على هذا الحال دون الحاجة لاستعمال الأنسولين لمدة متوسطة من 12.5 ± 6.8 شهراً.

وفي الختام: بينت نتائج الدراسات السابقة التي استخدمت بشكل خاص الخلايا الجذعية الميزنشيمية المتوسطة (MSCs) أو غيرها من أنماط الخلايا الجذعية في العديد من التجارب المخبرية

وفي التجارب السريرية استطاعت هذه الخلايا التخفيف من أعراض داء السكري

بنمطيه الأول والثاني، وإمكانية الاستغناء الكامل عن المعالجة التعويضية الهرمونية بإعطاء الأنسولين أو على الأقل تدبير الداء بشروط أفضل عن طريق تقليل كمية وعدد الجرعات

التي يتلقاها المرضى من الأنسولين وغيره من الأدوية الخافضة لسكر الدم.

(References) المراجع

1. Ramalho-Santos M, Willenbring H. On the origin of the term 'stem cell'. Cell Stem Cell 2007; 1: 35–38.
2. Till JE, McCulloch EA. Hemopoietic stem cell differentiation. Biochim Biophys Acta 1980; 605: 431–459.
3. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. Cell 2000; 100: 157–168.
4. Edwards RG. IVF and the history of stem cells. Nature 2001; 413 349–351.
5. Choumerianou DM, Dimitriou H, Kalmanti M. Stem cells: promises versus limitations. Tissue Eng Part B Rev 2008; 14: 53–60.
6. Mountford JC. Human embryonic stem cells: origins, characteristics and potential for regenerative therapy. Transfus Med 2008; 18:1–12.
7. Rippon HJ, Bishop AE. Embryonic stem cells. Cell Prolif 2004; 37: 23–34.
8. Maherali N, Hochedlinger K. Guidelines and techniques for the generation of induced pluripotent stem cells. Cell Stem Cell 2008; 3: 595–605.
9. Alison MR, Islam S. Attributes of adult stem cells. J Pathol 2009; 217: 144–160.
10. da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. J Cell Sci 2006; 119: 2204–2213.
11. Meirelles Lda S, Nardi NB. Methodology, biology and clinical applications of mesenchymal stem cells. Front Biosci 2009; 14: 4281–4298.
12. Beyer Nardi N, da Silva Meirelles L. Mesenchymal stem cells: isolation, in vitro expansion and characterization. Handb Exp Pharmacol 2006; 174: 249–282.
13. Ott HC, Matthiesen TS, Brechtken J et al. The adult human heart as a source for stem cells: repair strategies with embryonic-like progenitor cells. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007; 4(Suppl 1): S27–S39.
14. Gupta S, Rosenberg ME. Do stem cells exist in the adult kidney? Am J Nephrol 2008; 28: 607–613.
15. Fuchs E, Tumbar T, Guasch G. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. Cell 2004; 116: 769–778.
16. Raff M. Adult stem cell plasticity: fact or artifact? Annu Rev Cell Dev Biol 2003; 19: 122.

17. Pessina A, Gribaldo L. The key role of adult stem cells: therapeutic perspectives. Curr Med Res Opin 2006; 22: 2287-2300.

18. Becker AJ, McCulloch EA, Till JE. Cytological demonstration of the clonal natureof spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. Nature. 1963;197:452-454.

19. Siminovitch L, McCulloch EA, Till JE. The distribution of colony-forming cells among spleen colonies. J Cell Physiol. 1963;62:327-336.

20. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science. 1998; 282(5391):1145-1147

21. Gucciardo L, Lories R, Ochsenbein-Kölble N, Done' E, Zwijsen A, Deprest J. Fetal mesenchymal stem cells: isolation, properties and potential use in perinatology and regenerative medicine. BJOG. 2009;116(2):166-172.

22. Latsinik NV, Sidorovich Slu, Fridenshteĭn Ala. Effect of bone marrow trypsinization on the efficiency of fibroblast colony formation in monolayer cultures. Biull Eksp Biol Med. 1981;92(9):356- 358.

23. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell. 2007;131(5):861-872.

24. Rashid ST, Corbineau S, Hannan N, Marciniak SJ, Miranda E, Alexander G, et al. Modeling inherited metabolic disorders of the liver using human induced pluripotent stem cells. J Clin Invest. 2010;120(9):3127-3136.

25. Ma Z, Koo S, Finnegan MA, Loskill P, Huebsch N, Marks NC, et al. Three-dimensional filamentous human diseased cardiac tissue model. Biomaterials. 2014;35(5):1367-1377.

26. Soragni E, Miao W, Iudicello M, Jacoby D, De Mercanti S, Clerico M, et al. Epigenetic therapy for Friedreich ataxia. Ann Neurol. 2014;76(4):489-508.

27. Zhang J, Qu J, Wang J. Patch clamp apply in cardiomyocytes 270 Histology Clujul Medical 2015 Vol. 88 no. 3: 265-271 derived from patient's iPS cells for individual anticancer therapy. Int J Clin Exp Med. 2014;7(11):4475-4478.

28. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-1197

29. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P, Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus2, the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26: 3160-3167

30. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327- 1334

31. Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. J Gen Intern Med 2004;19:1175-1180

32. Pradhan AD, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Hemoglobin A1c predicts diabetes but not cardiovascular disease in nondiabetic women. Am J Med 2007;120:720-727

33. Droumaguet C, Balkau B, Simon D, Caces E, Tichet J, Charles MA, Eschwege E, the DESIR Study Group. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) Diabetes Care 2006; 29:1619–1625.

34. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982;144:768–773

35. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964;13:278

36. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358:1991–2002

37. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM Jr, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med 2009; 361:1339–1348

38. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. Saudi Med J 2002 Apr;23(4):373- 378.

39. Diabetes mellitus history- from ancient to modern times. Available at http:// science.jrank.org/pages/2044/Diabetes-Mellitus.html. (accessed on 22nd July, 2011)

40. Patlak M. New weapons to combat an ancient disease: treating diabetes. FASEB J 2002 Dec;16(14):1853.

41. Maitra A, Abbas AK. Endocrine system. In: Kumar V, Fausto N, Abbas AK (eds). Robbins and Cotran Pathologic basis of disease (7th ed) 2005. Philadelphia, Saunders; 1156-1226.

42. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus: present and future perspectives. Nature reviews endocrinology. Available at: www.nature.com/uidfinder. (Accessed 22nd December 2011)

43. https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-020-01793-6

44. https://link.springer.com/article/10.1186/s13287-020-01996-x

45. https://www.mdpi.com/2073-4409/9/2/283/htm