الجمهورية العربية السورية
كلية الصيدلة
الجامعة السورية الخاصة

الداء السكري: رؤية شاملة واستراتيجيات علاجية متطورة

Diabetes: A comprehensive view and advanced treatment strategies

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد الطالبات

آلاء محمود مراء **يسرى طارق الطير**

إشراف الدكتور

أنس رجب

2024-2025 م

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
1. المقدمة	6
2. أنماط الداء السكري:	8
3. الفيزيولوجيا المرضية للداء السكري من النمط الثاني:	10
4. أسباب حدوث الداء السكري:	17
5. وبائيات الداء السكري:	22
6. تشخيص الداء السكري:	26
7. التدبير والعلاج:	32
1.7. الاعتبارات:	32
2.7. العلاج الدوائي:	33
8. استخدامات الجسيمات النانوية في علاج داء السكري:	39
1.8. الأنواع الرئيسية للجسيمات النانوية المستخدمة في علاج مرض السكري:	39
2.8. استخدام الجسيمات النانوية لإطلاق الأنسولين استجابة لمستويات الغلوكوز	43
3.8. استخدام الجسيمات النانوية لإعطاء الأنسولين عن طريق الفم:	45
4.8. استخدام الجسيمات النانوية في العلاج الجيني:	49
9. استخدام الخلايا الجذعية في علاج الداء السكري:	52
1.9. مبادئ وآليات العلاج بالخلايا الجذعية لمرض السكري:	52
10. تطبيق العلاج بالخلايا الجذعية في علاج مرض السكري	54
1.10. استخدام الخلايا الجذعية الجنينية والخلايا الجذعية المحفزة في علاج السكري	54
2.10. استخدام الخلايا الجذعية الوسيطة في علاج مرض السكري:	55
11. استخدام الخلايا الجذعية في تقليل مضاعفات الداء السكري:	57
12. دور النظام الكيتوني في علاج الداء السكري:	59
استبيان: العلاجات الحديثة للداء السكري	64
الحالة السريرية	69
المراجع	70

جدول الاختصارات والمصطلحات

باللغة العربية	المصطلح	باللغة الانكليزية
الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2	ACE2	Angiotensin-Converting Enzyme 2
الجمعية الأمريكية للسكري	ADA	American Diabetes Association
بروتين كيناز ب	Akt	Protein Kinase B
كيناز الخلية البائية	BLK	B Lymphocyte Kinase
التصوير المقطعي المحوسب	CT	Computed Tomography
دراسة التحكم بمستوى السكري ومضاعفاته	DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
الحماض الكيتوني السكري	DKA	Diabetic Ketoacidosis
الوذمة البقعية السكرية	DME	Diabetic Macular Edema
ثنائي ببتيديل ببتيداز-4	DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4
معدل الترشيح الكبيبي المقدر	eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
الخلايا الجذعية الجنينية	ESCs	Embryonic Stem Cells
مستويات الغلوكوز الصيامي في البلازما	FPG	Fasting Plasma Glucose
السعة الحيوية القسرية	FVC	Forced Vital Capacity
السكري الحملي	GDM	Gestational Diabetes Mellitus
الخضاب السكري الكلي	GHb	Glycated Hemoglobin (Total)
البولي ببتيد المعدي المثبط	GIP	Glucose Insulinotropic Polypeptide
الببتيد الشبيه بالغلوكاغون-1	GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
الهيموغلوبين السكري	HbA1c	Hemoglobin A1c
عامل نمو الخلايا الكبدية	HGF	Hepatocyte Growth Factor
مستضد الكريات البيضاء البشرية	HLA	Human Leukocyte Antigen
خلل الغلوكوز الصيامي	IFG	Impaired Fasting Glucose
ضعف تحمل الغلوكوز	IGT	Impaired Glucose Tolerance
مستقبل الأنسولين	INSR	Insulin Receptor
الخلايا الجذعية المحفزة متعددة القدرات	iPSCs	induced Pluripotent Stem Cells

جدول الاختصارات والمصطلحات

باللغة الانكليزية	المصطلح	باللغة العربية
Insulin Receptor	RASI	مستقبل الأنسولين
Low-Carbohydrate Ketogenic Diet	LCKD	النظام الغذائي الكيتوني منخفض الكربوهيدرات
Low-Fat Diet	LFD	نظام غذائي منخفض الدهون
Low Glycemic Index Diet	LGID	نظام غذائي منخفض مؤشر السكر في الدم
Monocyte Chemoattractant Protein-1	MCP-1	بروتين جذب الخلايا الوحيدة-1
Maturity-Onset Diabetes of the Young	MODY	داء سكر الشبان الناضجين
Mineralocorticoid Receptor	MR	مستقبل القشرانيات المعدنية
Mesenchymal Stem Cells	MSCs	الخلايا الجذعية الوسيطة
Oral Glucose Tolerance Test	OGTT	اختبار تحمل الغلوكوز الفموي
Renin-Angiotensin System Inhibitors	RASI	مثبطات نظام الرينين-أنجيوتنسين
Sodium-Glucose Cotransporter-2	SGLT-2	ناقل الصوديوم-الغلوكوز 2
Type 1 Diabetes Mellitus	T1DM	الداء السكري من النمط الأول
Type 2 Diabetes Mellitus	T2DM	الداء السكري من النمط الثاني
T-Helper cells	Th	الخلايا التائية المساعدة
Regulatory T cells	Tregs	الخلايا التائية التنظيمية
Thiazolidinediones	TZDs	التيازوليدين دي ون
Vascular Endothelial Growth Factor	VEGF	عامل نمو بطانة الأوعية الدموية
Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet	VLCKD	النظام الغذائي الكيتوني منخفض الكربوهيدرات جداً

فهرس الأشكال:

الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (1): الفيزيولوجيا المرضية للداء السكري من النوع الثاني.	11
الشكل (2): عدد الأشخاص الذين يعانون من مرض السكري في جميع أنحاء العالم	23
الشكل (3): انتشار مرض السكري من النوع 2 في مختلف المجموعات العرقية والإثنية	24
الشكل (4): انتشار مرض السكري من النوع الثاني حسب العمر في الولايات المتحدة.	25
الشكل (5): اختبارات الغلوكوز المستخدمة لتشخيص الداء السكري	28
الشكل (6): الأنواع الرئيسية للجسيمات النانوية المستخدمة في علاج مرض السكري.	38
الشكل (7): الجسيمات النانوية البوليمرية	39
الشكل (8): الكبسولات النانوية البوليمرية	40
الشكل (9): الليبوزومات	41
الشكل (10): الجسيمات النانوية الدهنية	42
الشكل (11): إطلاق الأنسولين من الجسيمات النانوية استجابة لارتفاع مستويات الغلوكوز	43
الشكل (12): إفراز الأنسولين وتوزيعه في الجسم.	45
الشكل (13): الآليات الرئيسية لامتصاص الجسيمات النانوية عبر الغشاء المخاطي المعوي.	46
الشكل (14): الآليات الأساسية في إيصال الجينات.	48
الشكل (15): الخلايا الجذعية الوسيطة والخلايا الجذعية متعددة القدرات.	56
الشكل (16): دور النظام الغذائي الكيتوني في علاج الداء السكري.	63

1. مقدمة:

يعد مرض السكري أحد أسرع الأمراض انتشارًا في جميع أنحاء العالم. ولم تتمكن استراتيجيات العلاج التقليدية من إيقاف تطور المرض أو منع ظهور المضاعفات المزمنة. يتميز الداء السكري من النوع الثاني بوجود مجموعة من الاضطرابات التي تتميز بفرط سكر الدم وتنتج عن مقاومة الأنسولين، وإفراز الأنسولين غير الكافي، والإفراز المفرط أو غير الطبيعي للغلوكاغون. يرتبط داء السكري من النوع الثاني الذي لا يتم التحكم فيه بشكل جيد بمجموعة من المضاعفات في الأوعية الدموية الدقيقة والكبرى والاعتلال العصبي.

تشمل المضاعفات الناجمة عن تضرر الأوعية الدموية الدقيقة أمراض الشبكية والكلى والأعصاب. تشمل المضاعفات الناجمة عن تضرر الأوعية الدموية الكبرى أمراض الشرايين التاجية والأوعية الدموية الطرفية. يؤثر اعتلال الأعصاب السكري على الأعصاب اللاإرادية والطرفية.

على عكس مرضى داء السكري من النوع الأول، لا يعتمد مرضى النوع الثاني على الأنسولين بشكل مطلق مدى الحياة. وهذا أدى لظهور النوعين الأول والثاني، السكري المعتمد على الأنسولين وغير المعتمد على الأنسولين. ومع ذلك، يتم علاج العديد من مرضى داء السكري من النوع الثاني في النهاية بالأنسولين. ولأنهم يحتفظون بالقدرة على إفراز بعض الأنسولين الداخلي، فيُعتبرون بحاجة إلى الأنسولين ولكنهم لا يعتمدون عليه [1].

سابقاً كان يتم وصف مرض السكري من النوع 2 بأنه مرض السكري الذي يصيب البالغين. في الوقت الحالي، وبسبب زيادة وبائيات البدانة وعدم النشاط لدى الأطفال، يحدث مرض السكري من النوع 2 في أعمار أصغر وأصغر. على الرغم من أن الداء السكري من النوع 2 يصيب عادةً الأفراد الذين تزيد أعمارهم عن 40 عامًا، فقد تم تشخيصه لدى الأطفال الذين لا تتجاوز أعمارهم عامين والذين لديهم تاريخ عائلي للإصابة بمرض السكري. وفي العديد من المجتمعات، يفوق عدد مرضى السكري من النوع 2 الآن عدد مرضى السكري من النوع 1 بين الأطفال الذين تم تشخيص إصابتهم بمرض السكري حديثًا.

يعد الداء السكري مرض مزمن يتطلب عناية طبية طويلة الأمد للحد من تطور مضاعفاته المدمرة وعلاجها عند حدوثها. يعتبر مرض السكري مكلف بشكل كبير؛ وفقًا للجمعية الأمريكية للسكري (ADA)، بلغت التكلفة السنوية لمرض السكري في الولايات المتحدة في عام 2022 412.9 مليار دولار، منها 306.6 مليار دولار تكاليف طبية مباشرة، و106.3 مليار دولار تكاليف غير مباشرة. كانت النفقات الطبية للأشخاص الذين تم تشخيص إصابتهم بمرض السكري أكبر بمقدار 2.6 مرة، في المتوسط، من تلك المتوقعة لو لم يصابوا بالسكري [2].

2. أنماط الداء السكري:

1.2. داء السكري من النمط الأول T1DM:

هو مرض مناعي ذاتي يؤدي إلى تدمير خلايا بيتا الموجودة بالبنكرياس والتي تقوم بإنتاج الأنسولين والأميلين. يحدث غالباً في مرحلة الطفولة ويصيب الأشخاص من عمر 15-1 سنة ونسبته حوالي 5%-3.5 من أنواع السكري الأخرى. الأنسولين هو هرمون إبتنائي أساسي وهو يمارس تأثيرات متعددة على الغلوكوز والدهون والبروتينات وكذلك يؤثر على على النمو، والأهم من ذلك أن الأنسولين يسمح للغلوكوز بالدخول للخلايا الدهنية والعضلية ويحفز الكبد على تخزين الغلوكوز على شكل غليكوجين. يحتاج الأشخاص المصابون ب T1DM إلى العلاج المعاوض للأنسولين مدى الحياة، بغياب الأنسولين يتشكل حماض كيتوني (DKA) ويهدد الحياة [3,4] .

2.2. داء السكري من النمط الثاني T2DM:

اضطراب استقلابي مزمن يتميز بارتفاع سكر الدم المستمر، قد يكون بسبب ضعف إفراز الأنسولين أو المقاومة المحيطية للأنسولين أو كليهما. غالباً يصيب الأعمار 50_20سنة وهو الأكثر انتشاراً بنسبة 90% تقريباً. في هذا النمط يتم إعطاء خافضات السكر الفموية، ولكل من النمطين فيزيولوجيا مرضية مختلفة وأعراض وطرق تدبير [5].

3.2. داء سكر الشبان الناضجين MODY:

هو من نمط الوراثة الجسمية السائدة وهو الشكل الأكثر شيوعا لمرضى السكري أحادي الجين (نتيجة تغيرات أو طفرات في جين واحد) ويصبح الجسم غير قادر على إفراز كمية كافية من الأنسولين. يظهر عادة قبل سن ال 25 وهذا النوع من مرض السكري غير كيتوني والمرضى لا يكون لديهم أجسام مضادة للبنكرياس وفي هذا النوع يكون هناك خلل في خلايا بيتا البنكرياسية [6].

4.2. داء السكري الحملي Gestational diabetes :

هو أكثر المضاعفات الطبية **شيوعاً** أثناء الحمل حيث أن الحفاظ على مستويات مناسبة من الغلوكوز في الدم في السكري الحملي يقلل من الاعتلالات التي قد تصيب الأم والجنين. ويعرف الداء السكري الحملي بأنه حالة عدم تحمل للغلوكوز أثناء الحمل، وأوصت WHO بتصنيف السكر في الدم الذي اكتشف لأول مرة أثناء الحمل على أنه داء سكر حملي . يكون العلاج الأولي اتباع نظام غذائي وممارسة الرياضة وفي حال فشل العلاج السابق يتم إعطاء نظائر الأنسولين LISPRO,ASPART [7,8] .

5.2. داء السكري عند حديثي الولادة:

مرض وراثي نادر الحدوث بنسبة 1/90000 ولادة حية مع وجود اختلافات داخل المجموعات العرقية المختلفة [9] . ويتم اكتشافه من خلال وجود فرط شديد في سكر الدم، يحدث بشكل رئيسي قبل الشهر السادس من العمر ونادراً بين الشهر السادس والسنة من العمر [10]. يتم تفسير المرض من خلال آليتين رئيسيتين، تشوه البنكرياس أو الوظيفة غير الطبيعية لخلايا البنكرياس (ضعف نمو الخلية المفرزة للأنسولين أو خلل بأحد مكونات الخلية أو بسبب تدمر الخلية) وعليه تم تمييز شكلين سريريين بناءً على مدى العلاج وهما شكل عابر وشكل دائم. في هذا المرض يتم تمييز مستويات عالية من أجسام HLA ومستويات عالية من الأجسام المضادة الذاتية [11].

6.2. داء السكري الثانوي:

يحدث بسبب مضاعفات الأمراض الأخرى التي تصيب البنكرياس أو بسبب الاضطرابات الهرمونية (مثل داء كوشينغ) أو بسبب التأثير الجانبي لبعض الأدوية مثل الكورتيكوستيروئيدات.

3. الفيزيولوجيا المرضية للداء السكري من النمط الثاني:

يتميز الداء السكري من النوع الثاني بوجود مقاومة الأنسولين الطرفية وإفراز الأنسولين غير الكافي من قبل خلايا بيتا البنكرياسية.

تؤدي مقاومة الأنسولين، التي تُعزى إلى ارتفاع مستويات الأحماض الدهنية الحرة والسيتوكينات المحفزة للالتهاب، إلى انخفاض نقل الغلوكوز إلى خلايا العضلات، وزيادة إنتاج الغلوكوز الكبدي، وزيادة تكسير الدهون. لا يمكن التقليل من أهمية زيادة الغلوكاجون ؛ في الواقع، فإن الداء السكري من النوع الثاني هو اعتلال في الغدد الصماء حيث يتم فقدان العلاقة المتبادلة بين خلية ألفا المفرزة للغلوكاغون وخلايا بيتا المفرزة للأنسولين، مما يؤدي إلى فرط الغلوكاغون في الدم وبالتالي فرط سكر الدم [12].

لكي يحدث الداء السكري من النوع الثاني، يجب أن يكون هناك مقاومة للأنسولين وعدم إفرازه بشكل كافي. على سبيل المثال، يعاني جميع الأشخاص المصابين بزيادة الوزن من مقاومة الأنسولين، لكن مرض السكري يتطور فقط لدى الأشخاص الذين لا يستطيعون إفراز الأنسولين بشكل كافٍ للتعويض عن مقاومة الأنسولين لديهم. قد تكون تراكيز الأنسولين لديهم مرتفعة، ولكنها منخفضة بالنسبة لمستوى سكر الدم.

مع استمرار الإصابة بالداء السكري لفترة طويلة، قد يحدث ضمور في البنكرياس. استخدمت دراسة أجراها فيليب وزملاؤه نتائج فحص التصوير المقطعي المحوسب (CT)، ونتائج اختبار تحفيز الغلوكاغون، وقياسات الإيلاستاز-1 في البراز لتأكيد انخفاض حجم البنكرياس لدى الأفراد الذين لديهم تاريخ من الإصابة بمرض السكري وسطياً لمدة 15 عامًا (المدى، 5-26 عامًا) [13].

1.3. خلل وظائف خلايا بيتا ومقاومة الأنسولين:

يعد خلل وظائف خلايا بيتا عاملاً رئيسيًا في تحول حالة ما قبل السكري إلى السكري. وتؤكد دراسة أجراها باتشا وزملاؤه على المراهقين البدينين والتي تم تأكيد نتائجها أيضاً لدى البالغين أيضًا: يتطور خلل وظائف خلايا بيتا في وقت مبكر من العملية المرضية ولا يتبع بالضرورة مرحلة مقاومة الأنسولين [14].

عندما يتطور تحمل الغلوكوز الطبيعي إلى مستويات غير طبيعية، ترتفع مستويات الغلوكوز في الدم بعد الأكل أولاً. في النهاية، يتطور ارتفاع سكر الدم أثناء الصيام ويكون من غير الممكن منع إنتاج الغلوكوز في الكبد. أثناء تحريض مقاومة الأنسولين (مثل ما يحدث عند اتباع نظام غذائي عالي السعرات الحرارية، أو تناول الستيروئيدات، أو عدم النشاط البدني)، يحدث حالة من عدم تحمل الغلوكوز وزيادة مستويات الغلوكاغون وزيادة مستويات عديد الببتيد المعدي المثبط GIP. ومع ذلك، لا تتغير استجابة الببتيد الشبيه بالغلوكاغون-1 (GLP-1) بعد الأكل [15].

2.3. العوامل الجينية:

حددت دراسات الارتباط على مستوى الجينوم للتعددات الشكلية للنوكليوتيدات المفردة (SNPs) عددًا من المتغيرات الجينية المرتبطة بوظيفة الخلايا بيتا ومقاومة الأنسولين. في الواقع، تم العثور على أكثر من 500 موضع مستقل تم تأكيد ارتباطها بمرض السكري من النوع 2 [16].

قد تتأثر قابلية الإصابة بالداء السكري من النوع 2 أيضًا بالمتغيرات الجينية التي تنظم عمل هرمونات الإنكريتين، وهي هرمونات يتم إطلاقها من الخلايا الصماء في الأمعاء وتحفز إفراز الأنسولين استجابة لهضم الطعام. على سبيل المثال، ارتبط انخفاض وظيفة الخلايا بيتا بمتغير في الجين الذي يشفر مستقبل البولي ببتيد المثبط للمعدة (GIPR) [17]. يعتبر بروتين المجموعة A1 (HMGA1) منظمًا رئيسيًا لجين مستقبل الأنسولين (INSR) [18]. ترتبط المتغيرات الوظيفية لجين HMGA1 بزيادة خطر الإصابة بمرض السكري.

3.3. استقلاب الأحماض الأمينية:

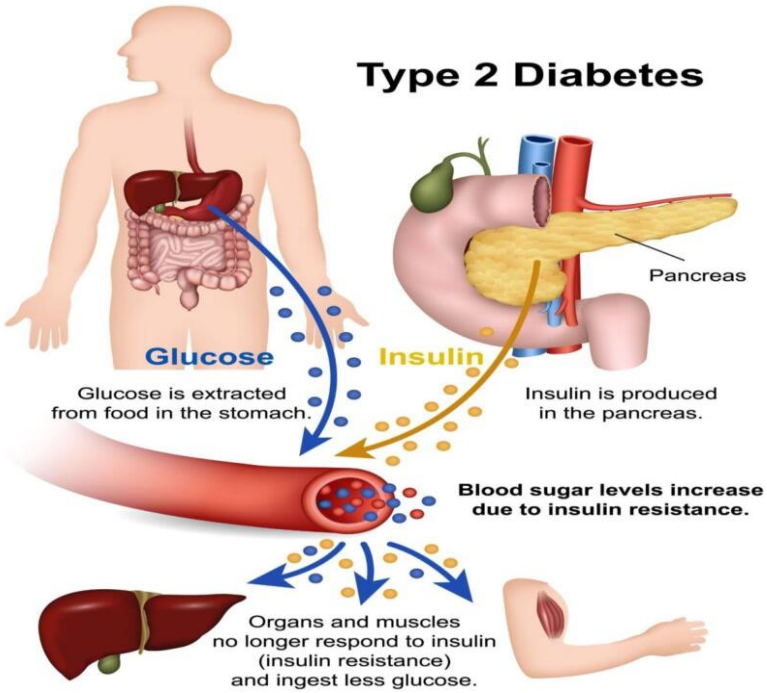
قد يلعب استقلاب الأحماض الأمينية دورًا رئيسيًا في تطور مرض السكري من النوع 2 في وقت مبكر من الإصابة. أفاد وانج وزملاؤه أن خطر الإصابة بمرض السكري في المستقبل كان أعلى بأربعة أضعاف على الأقل لدى الأفراد ذوي سكر الدم الطبيعي والذين يملكون تراكيز عالية من 3 أحماض أمينية (إيزوليوسين وفينيل ألانين وتيروسين) في البلازما أثناء الصيام.

ارتفعت تراكيز هذه الأحماض الأمينية لمدة تصل ل 12 عامًا قبل ظهور مرض السكري [19]. في هذه الدراسة، تم تحديد الأحماض الأمينية والأمينات وغيرها من المستقلبات القطبية باستخدام مطيافية الكتلة بالكروماتوغرافيا السائلة.

4.3. مضاعفات مرض السكري:

على الرغم من أن الفيزيولوجيا المرضية للمرض تختلف بين أنواع مرض السكري، إلا أن معظم المضاعفات، بما في ذلك المضاعفات في الأوعية الدموية الدقيقة والكبرى والاعتلال العصبي، متشابهة بغض النظر عن نوع مرض السكري. أشارات الدراسات أن ارتفاع سكر الدم هو العامل الأساسي في تطور المضاعفات التي تصيب الأوعية الدموية الدقيقة بالإضافة إلى المضاعفات الاستقلابية.

تعد المضاعفات الناجمة عن إصابة الأوعية الدموية الكبرى أقل ارتباطًا بسكر الدم. قد يكون تآكل التيلومير علامة مرتبطة بوجود وعدد المضاعفات السكرية. من غير المعروف حتى الآن إذا كان سببًا أو نتيجة للداء السكري [20].



الشكل (1): الفيزيولوجيا المرضية للداء السكري من النوع الثاني.

1.4.3. المضاعفات القلبية الوعائية:

يرتبط خطر الإصابة بمضاعفات القلب والأوعية الدموية لدى الأشخاص المصابين بالسكري المترافق مع بمقاومة الأنسولين مع ما يلي:

- ارتفاع مستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة
- انخفاض مستويات البروتين الدهني عالي الكثافة
- ارتفاع مستويات البروتينات الدهنية المتبقية الغنية بالدهون الثلاثية

كما تشارك أيضًا الاضطرابات الخثارية وارتفاع ضغط الدم في زيادة خطر الإصابة بالمضاعفات القلبية. تؤثر عوامل الخطر التقليدية الأخرى (مثل التاريخ العائلي، والتدخين، وارتفاع البروتين الدهني منخفض الكثافة) أيضًا على مدى الإصابة بالمشاكل القلبية الوعائية.

ترتبط مقاومة الأنسولين بزيادة تراكم الدهون في الكبد والعضلات الملساء، ولكن لا يحدث تراكم للدهون في عضلة القلب [21]. تستمر الاضطرابات في الدهون لدى مرضى السكري على الرغم من استخدام الأدوية المعدلة لمستويات الدهون، ولكن الأدلة العلمية تدعم فوائد هذه الأدوية. هناك حاجة إلى زيادة جرعة الستاتين وإضافة عوامل أخرى معدلة لمستويات الدهون عند تأكيد الإصابة بالداء السكري [22].

تشير معظم الدراسات أن زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية تبدأ قبل تطور ارتفاع سكر الدم الصريح، بسبب تأثيرات مقاومة الأنسولين. طور ستيرن في عام 1996 [23] وهافنر وداجوستينو في عام 1999 [24] فرضية "الساعة التي تدق" للمضاعفات، مؤكدين أن الساعة تبدأ في الدق لخطر الأوعية الدموية الدقيقة عند بداية ارتفاع سكر الدم، بينما تبدأ الساعة في الدق لخطر الأوعية الدموية الكبرى عند نقطة سابقة، ربما مع بداية مقاومة الأنسولين.

2.4.3. التدهور المعرفي:

في دراسة مقطعية أجريت على 350 مريضًا تتراوح أعمارهم بين 55 عامًا وأكبر مصابين بمرض السكري من النوع 2 و363 مشاركًا في المجموعة الشاهدة تتراوح أعمارهم بين 60 عامًا وأكبر غير مصابين بمرض السكري.

كان الأفراد المصابون بمرض السكري أكثر عرضة للإصابة بضمور الدماغ مقارنة بالآفات الوعائية الدماغية، ولوحظ تطور أنماط تشبه الأنماط الخاصة بمرض الزهايمر قبل السريري [25، 26] يرتبط الداء السكري من النوع 2 بضمور الحُصين؛ وضمور المادة الرمادية في الفص الصدغي والجبهي والحوفي؛ وبدرجة أقل، ضمور المادة البيضاء الجبهية والصدغية. كما يرتبط الداء السكري من النوع 2 بضعف الأداء في بعض الاختبارات المعرفية [25، 26].

المرضى المصابون بداء السكري من النوع 2 أكثر عرضة للإصابة بضمور المادة الرمادية في عدة مناطق ثنائية من القشرة، وخاصة في النصف الأيسر من المخ، على غرار توزيع ضمور القشرة الموصوف في مرض الزهايمر المبكر. في دراسة استمرت 40 شهرًا شملت 2977 من البالغين في منتصف العمر وكبار السن المصابين بداء السكري من النوع 2 المصابين به منذ فترة طويلة، ارتبط الاكتئاب في البداية بالتدهور المعرفي المتسارع [27، 28].

3.4.3. أمراض الرئة:

أشارت دراسة بريطانية إلى أن ارتفاع نسبة السكر في الدم لدى مرضى السكري من النوع 2 ومرحلة ما قبل السكري يمكن أن يؤدي بشكل مباشر إلى مضاعفات في الرئة مثل أمراض الرئة الانسدادية والتليف والالتهاب الرئوي. وقد تم دعم ذلك من خلال اكتشاف أن مستويات الغلوكوز المرتفعة في الدم لدى مرضى السكري من النوع 2 تقلل من السعة الحيوية القسرية (FVC) وحجم الزفير القسري في ثانية واحدة (FEV1). يعاني ما بين 16% و20% من الأشخاص المصابين بداء السكري من النوع 2 من أمراض الرئة الانسدادية، بينما خلال جائحة مرض فيروس كورونا 2019 (كوفيد-19)، تم تحديد حدوث تليف الرئة بشكل أكثر تكرارًا لدى الأفراد المصابين بداء السكري من النوع 2 مقارنة بالسكان بشكل عام [29].

أفادت دراسة أنه من بين 178 مريضًا بالغًا تم إدخالهم إلى المستشفى بسبب كوفيد-19، تم العثور على مرض مزمن واحد على الأقل في 89.3٪ من الأشخاص، والأكثر شيوعًا هو ارتفاع ضغط الدم (49.7٪)، والسمنة (48.3٪)، وأمراض الرئة المزمنة (34.6٪)، ومرض السكري (28.3٪)، وأمراض القلب والأوعية الدموية (27.8٪) [30].

وفقًا لتقرير صادر عن ستوكس وزملاؤه، من بين 287320 حالة إصابة بكوفيد-19 في الولايات المتحدة، كان مرض السكري ثاني أكثر الحالات الكامنة شيوعًا (30٪)، بعد أمراض القلب والأوعية الدموية (32٪)، مع العلم أن الدراسة تضمنت ارتفاع ضغط الدم [31، 32]. وجد تقرير صادر عن باريرا وزملاؤها بحث في 65 دراسة مراقبة (15794 مشاركًا) أن معدل انتشار مرض السكري بشكل عام لدى مرضى كوفيد-19 بلغ 12٪، وكانت نسبة انتشاره 18٪ في حالات كوفيد-19 الشديدة [33، 34].

أشارت نتائج دراسة أجراها جيو وزملاؤه إلى أن الزيادة في علامات الالتهاب والتخثر لدى مرضى كوفيد-19 تكون أكبر لدى المصابين بداء السكري من النوع 2 مقارنة بالأفراد غير المصابين بالسكري. وقد يساعد هذا في الإشارة إلى سبب ارتفاع خطر الإصابة بأمراض أكثر شدة والوفاة بسبب عدوى كوفيد-19 لدى مرضى السكري [35، 36].

4.4.3. اعتلال الشبكية السكري:

اعتلال الشبكية السكري هو أحد المضاعفات الرئيسية لدى مرضى السكري ويؤدي إلى فقدان البصر. بعد 20 عامًا من مرض السكري، يصاب جميع مرضى السكري من النوع 1 و60% تقريبًا من مرضى السكري من النوع 2 باعتلال الشبكية السكري [37]. المراحل التي تهدد الرؤية من اعتلال الشبكية السكري هي الوذمة البقعية السكرية والتي لها أهمية سريرية في تطور المرض (DME) واعتلال الشبكية السكري التكاثري بما في ذلك انفصال الشبكية ونزيف الجسم الزجاجي. ذكرت دراسة META-EYE أنه من بين 22,896 مريضًا مصابًا بالسكري، كان 10.2% منهم مصابين بـ DME و/أو اعتلال الشبكية السكري التكاثري [38].

أفادت مجموعة دراسة إدارة البيانات السريرية لمرض السكري في اليابان في عام 2014 أن 23.5% من مرضى السكري من النوع الثاني يعانون من اعتلال الشبكية السكري. نظرًا لأن العديد من المرضى الأصغر سنًا لديهم ضعف في التحكم في نسبة السكر في الدم، فقد يزداد انتشار اعتلال الشبكية السكري لدى المرضى الأصغر سنًا في المستقبل في اليابان [39]. في جميع أنحاء العالم، يعاني 95 مليون مريض بالسكري من اعتلال الشبكية السكري، وسيؤدي العدد المتزايد من مرضى السكري إلى زيادة عدد المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية السكري في المستقبل [40].

5.4.3. اعتلال الأعصاب السكري:

تتميز الاعتلالات العصبية بالفقدان التدريجي لوظيفة الألياف العصبية. التعريف المقبول على نطاق واسع للاعتلال العصبي المحيطي السكري هو "وجود أعراض و/أو علامات خلل في الأعصاب الطرفية لدى مرضى السكري بعد استبعاد الأسباب الأخرى [41].

تعتبر الاعتلالات العصبية هي أكثر المضاعفات شيوعًا لمرض السكري (DM)، حيث تؤثر على ما يصل إلى 50٪ من المرضى الذين يعانون من النمط الأول والنمط الثاني من مرض السكري. في داء السكري من النمط الأول، عادة يتطور اعتلال الأعصاب بعد سنوات عديدة من ارتفاع السكر في الدم لفترة طويلة. على العكس من ذلك، فإن المرضى الذين يعانون من داء السكري من النمط الثاني قد يصابون باعتلال الأعصاب بعد سنوات قليلة فقط من ضعف التحكم في نسبة السكر في الدم.

في بعض الأحيان، يعاني هؤلاء المرضى بالفعل من الاعتلال العصبي في وقت التشخيص. الاعتلالات العصبية تؤثر بشدة على نوعية حياة المرضى. بالإضافة لذلك، في حين أن الأعراض الأولية للاعتلال العصبي يمكن أن تكون مزعجة للغاية، فإن المضاعفات الثانوية (مثل تقرحات القدم وعدم انتظام ضربات القلب والاضطرابات المعوية والوقوع أثناء الحركة) أكثر خطورة ويمكن أن تؤدي إلى الكسور وبتر الأطراف وحتى الموت في المرضى الذين يعانون من مرض السكري.

بما أن الاعتلال العصبي السكري يمكن أن يظهر مع مجموعة واسعة من الأعراض الحسية والحركية واللاإرادية، فيمكن استخدام قائمة منظمة من الأعراض للمساعدة في فحص جميع مرضى السكري من أجل البحث عن اعتلال عصبي محتمل. يجب أن يتضمن الفحص البدني للمرضى الذين يشتبه في أنهم يعانون من اعتلالات عصبية حسية أو اعتلالات عصبية بؤرية مع تقييم شامل لكل من الاعتلال العصبي المحيطي والاعتلال العصبي اللاإرادي [42].

4. أسباب حدوث الداء السكري:

أصبح من الواضح أن حدوث مرض السكري من النوع الثاني ينطوي على تفاعلات معقدة بين العوامل البيئية والوراثية. ومن المفترض أن المرض يتطور عندما يكون هناك خلل في نمط الحياة (أي الإفراط في تناول السعرات الحرارية، والصرف غير الكافي للسعرات الحرارية، والسمنة) بالإضافة لوجود عامل وراثي يؤدي للإصابة بالمرض. يختلف مؤشر كتلة الجسم الذي يزيد عنده الوزن الزائد من خطر الإصابة بمرض السكري باختلاف المجموعات العرقية.

على سبيل المثال، بالمقارنة مع الأشخاص من أصل أوروبي، فإن الأشخاص من أصل آسيوي معرضون لخطر أكبر للإصابة بمرض السكري عند مستويات أقل من زيادة الوزن. [43] يرتبط ارتفاع ضغط الدم وحالة ما قبل ارتفاع الضغط بزيادة خطر الإصابة بمرض السكري لدى البيض مقارنة بالأمريكيين من أصل أفريقي [44].

بالإضافة إلى ذلك، فإن البيئة داخل الرحم التي تؤدي إلى انخفاض الوزن عند الولادة قد تجعل بعض الأفراد أكثر عرضة للإصابة بمرض السكري من النوع الثاني [45]. زيادة وزن الرضيع لها تأثير صغير وغير مباشر على مقاومة الأنسولين لدى البالغين، ويتم التوسط في ذلك بشكل أساسي من خلال تأثيره على مؤشر كتلة الجسم ومحيط الخصر [46]. يعاني حوالي 90% من الأفراد المصابين بداء السكري من النوع 2 من زيادة الوزن أو السمنة [47].

ومع ذلك، أظهرت دراسة كبيرة قائمة على السكان أن النظام الغذائي الغني بالطاقة قد يكون عامل خطر للإصابة بمرض السكري بشكل مستقل عن السمنة الأساسية [48]. أشارت دراسة أجراها كاميرون وزملاؤه إلى أنه في الولايات المتحدة بين عامي 2013 و2016، كانت السمنة مسؤولة عن الإصابة بمرض السكري لدى 41% من البالغين. وكان أعلى معدل للإصابة بمرض السكري المرتبط بالسمنة بين النساء البيض غير اللاتينيات (53%)؛ وأظهر الرجال السود غير اللاتينيين أدنى معدل، حيث بلغت النسبة المنسوبة 30% [49، 50]. تشير بعض الدراسات إلى أن الملوثات البيئية قد تلعب دورًا في الإصابة بمرض السكري من النوع 2 وتطور المرض [51].

قد يحدث مرض السكري الثانوي لدى المرضى الذين يتناولون القشرانيات السكرية أو عندما يعاني المرضى من حالات تعاكس عمل الأنسولين (على سبيل المثال، متلازمة كوشينغ، ضخامة الأطراف، ورم القواتم). اقترحت دراسة أجراها باوزا وزملاؤه أن الببتيد الشبيه بالغلوكاغون-1 (GLP-1) مرتبط بمرض السكري وارتفاع ضغط الدم. وجد الباحثون انخفاض التعبير عن مستقبلات GLP-1 التي يتم التعبير عنها على الجسم السباتي وهذا يرتبط بفرط النشاط الودي وبالتالي، يشير البحث إلى أن GLP-1 لا يلعب دوره المعروف في التحكم في الغلوكوز (عن طريق تحفيز إطلاق الأنسولين) فحسب، بل يرتبط أيضًا بالتحكم في ضغط الدم [52، 53].

1.4. عوامل الخطر الرئيسية:

تتضمن عوامل الخطر الرئيسية للإصابة بمرض السكري من النوع 2 ما يلي:

- العمر الذي يزيد عن 45 عامًا (على الرغم من أن مرض السكري من النوع 2 يحدث بشكل متزايد بين الأفراد الشباب كما ذكر سابقاً)
- زيادة الوزن بنسبة 120% من وزن الجسم الطبيعي
- تاريخ عائلي للإصابة بمرض السكري من النوع 2 لدى أحد الأقارب من الدرجة الأولى (مثل الوالد أو الأخ)
- العرق الإسباني أو الأمريكي أو الأمريكي من أصل أفريقي أو الأمريكي الآسيوي أو الأشخاص من جزر المحيط الهادئ
- تاريخ سابق من ضعف تحمل الغلوكوز (IGT) أو خلل الغلوكوز الصيامي (IFG)
- ارتفاع ضغط الدم (80/130 مم زئبقي أو أعلى) أو خلل شحميات الدم (مستوى الكوليسترول HDL> 40 ملغ / ديسيلتر أو مستوى الدهون الثلاثية > 150 ملغ / ديسيلتر)
- وجود تاريخ من الإصابة بالسكري الحملي أو ولادة طفل بوزن يزيد عن 9 أرطال
- متلازمة المبيض متعدد الكيسات (التي تؤدي إلى مقاومة الأنسولين).

2.4. التأثيرات الجينية:

يعتبر دور الوراثة في مرض السكري من النوع 2 معقد وغير مفهوم تمامًا. وتدعم الأدلة دور العديد من الجينات في فشل خلايا بيتا البنكرياسية ومقاومة الأنسولين. وقد حددت دراسات الارتباط على مستوى الجينوم العشرات من المتغيرات الجينية الشائعة المرتبطة بزيادة خطر الإصابة بمرض السكري من النوع 2[54].

ومن بين المتغيرات التي تم اكتشافها حتى الآن، فإن المتغير الذي له التأثير الأقوى على القابلية للإصابة هو جين عامل النسخ 2 like–7 . تمثل المتغيرات الجينية المحددة حوالي 10% من المكون الوراثي لمعظم مرض السكري من النوع 2 [54]. ووجد اتحاد بحثي دولي أن استخدام درجة المخاطر الجينية يحسن القدرة على التنبؤ بالمخاطر التقريبية للإصابة بمرض السكري لمدة 8 سنوات بما يتجاوز ما يمكن تحقيقه عند استخدام عوامل الخطر السريرية الشائعة لمرض السكري فقط.

بالإضافة لذلك، فإن القدرة التنبؤية أفضل لدى الأشخاص الأصغر سنًا (حيث يمكن للاستراتيجيات الوقائية المبكرة تأخير ظهور مرض السكري لديهم) مقارنة بالأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 50 عامًا [55]. ترتبط بعض أشكال مرض السكري بشكل واضح بالعيوب الجينية. المتلازمة المعروفة تاريخيًا باسم داء السكري عند الشباب (MODY)، والتي يُفهم الآن أنها مجموعة متنوعة من العيوب في وظيفة خلايا بيتا، تمثل 2–5٪ من الأفراد المصابين بداء السكري من النوع 2 الذين يصابون في سن مبكرة ويعانون من مرض خفيف.

السمة هي سائدة جسمية ويمكن كشفها من خلال الاختبارات الجينية. تم تحديد ما لا يقل عن 14 نوعًا فرعيًا من MODY، تتضمن طفرات في الجينات التالية [56–58]:

(GCK ,HNF1A ,HNF4A ,HNF1B ,INS ,NEURO1 ,PDX1 ,PAX4 ,ABCC8 ,KCNJ11

APPL1 ,BLK ,CEL ,KLF11)

ترتبط معظم الأنواع الفرعية من MODY بمرض السكري فقط؛ ومع ذلك، من المعروف أن النوع 5 من MODY مرتبط بتكيسات الكلى، [59] ويرتبط النوع 8 من MODY بوجود خلل في البنكرياس [60]. تم اقتراح عدد من المتغيرات في حمض الديوكسي ريبونوكلييك (DNA) للميتوكوندريا كعامل مسبب لنسبة صغيرة من المرضى المصابين بمرض السكري من النوع 2. يمكن أن تتسبب طفرتان نقطيتان محددتان وبعض الحذف والتكرار في جينوم الميتوكوندريا في الإصابة بمرض السكري من النوع 2 وفقدان السمع العصبي الحسي [61].

يمكن أن يحدث مرض السكري أيضًا نتيجة لاضطرابات الميتوكوندريا الأكثر شدة مثل متلازمة كيرنز ساير والحماض اللبني والنوبات الشبيهة بالسكتة الدماغية (MELAS). يجب أن تؤخذ اضطرابات الميتوكوندريا المترافقة مع مرض السكري في الاعتبار عندما يحدث مرض السكري بالتزامن مع فقدان السمع، أو الاعتلال العضلي، أو عند حدوث نوبات تشبه السكتة الدماغية، أو عند وجود التهاب الشبكية الصباغي، أو شلل العين الخارجي، أو إعتام عدسة العين. هذه النتائج ذات أهمية خاصة إذا كان هناك دليل على الوراثة الأمومية.

أشار تحليل تلوي لدراستين إلى أن انخفاض الوزن عند الولادة المرتبط بالوراثة يزيد من خطر إصابة الفرد بمرض السكري من النوع 2. وجد التقرير أنه مقابل كل زيادة بمقدار نقطة واحدة في درجة الخطر الجيني للفرد لانخفاض الوزن عند الولادة، ارتفع خطر الإصابة بمرض السكري من النوع 2 بنسبة 6٪ [62، 63].

3.4. الاكتئاب والفصام:

تشير الأدلة المتراكمة إلى أن الاكتئاب يشكل عامل خطر كبير للإصابة بمرض السكري من النوع 2. وجد بان وزملاؤه أن الخطر النسبي كان 1.17 لدى النساء المصابات بالاكتئاب و1.25 لدى النساء اللاتي يستخدمن مضادات الاكتئاب [64].

قد يكون استخدام مضادات الاكتئاب مؤشرًا على الاكتئاب الشديد أو المزمن أو المتكرر، أو قد يزيد استخدام مضادات الاكتئاب في حد ذاته من خطر الإصابة بمرض السكري، ربما عن طريق تغيير توازن الغلوكوز أو تعزيز زيادة الوزن. وبالتالي، تم تحديد مرض السكري من النوع 2 كعامل خطر للإصابة بالاكتئاب. تنتشر الأعراض الاكتئابية واضطراب الاكتئاب الشديد مرتين في مرضى السكري من النوع 2 مقارنة بعامة الأشخاص [65].

تم ربط الفصام بخطر الإصابة بمرض السكري من النوع 2. تعد الإشارات غير الوظيفية التي تنطوي على بروتين كيناز ب (Akt) آلية محتملة للفصام؛ بالإضافة لذلك ترتبط عيوب Akt المكتسبة بضعف تنظيم نسبة السكر في الدم ومرض السكري، وهو ما تم ملاحظته في المرضى الذين يعانون من نوبة أولى من مرض انفصام الشخصية ولم يتناولوا أي أدوية من قبل [66]. بالإضافة إلى ذلك، ترتبط مضادات الذهان من الجيل الثاني بزيادة خطر الإصابة بمرض السكري من النوع 2.

4.4. التسمم الحملي وارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل:

أجريت دراسة استقصائية قائمة على السكان شملت 1,010,068 امرأة حامل فحصت العلاقة بين التسمم الحملي وارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل وخطر الإصابة بمرض السكري بعد الولادة. أظهرت النتائج أن معدل الإصابة بمرض السكري لكل 1000 شخص في السنة كان 6.47 للنساء المصابات بالتسمم الحملي و5.26 للنساء المصابات بارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل، مقارنة بـ 2.81 للنساء غير المصابات بأي من الحالتين. وارتفعت المخاطر بشكل أكبر لدى النساء المصابات بالتسمم الحملي أو ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل مع وجود مرض السكري الحملي [67].

5.4. كوفيد-19:

هناك أدلة على أن كوفيد-19 قد يؤدي إلى الإصابة بمرض السكري من النوع الأول والنوع الثاني. هناك نظرية مفادها أن مرض السكري ينشأ عندما يرتبط فيروس كورونا 2 المسبب لمتلازمة الجهاز التنفسي الحادة الوخيمة (سارس-كوف-2)، وهو الفيروس المسبب لمرض كوفيد-19، "بمستقبلات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 (ACE2) في الأعضاء والأنسجة الرئيسية، بما في ذلك خلايا بيتا البنكرياسية والكلى" [68]. وجد تقرير أنه بين مرضى الدراسة الذين نجوا من أول 30 يومًا من الإصابة بمرض كوفيد-19، زاد خطر الإصابة بمرض السكري بعد عام واحد بنحو 40٪. وبشكل أكثر تحديدًا، كانت نسب الخطر لمرض السكري بعد عام واحد بين المرضى الذين لم يدخلوا المستشفى أثناء العدوى الحادة، أو دخلوا المستشفى، أو دخلوا العناية المركزة 1.25 و2.73 و3.76 على التوالي. وذكر الباحثون أن مرض السكري "يجب اعتباره جانبًا من جوانب متلازمة كوفيد الطويلة متعددة الأوجه" [69، 70].

أظهرت دراسة أجراها تانغ وزملاؤه اكتشاف مستضد فيروس سارس-كوف-2 في خلايا بيتا البنكرياسية، كما تم أخذها من عينات تشريح جثث أفراد أصيبوا بكوفيد-19. وأشار البحث إلى أن التعبير عن الأنسولين ينخفض في خلايا بيتا المصابة بفيروس سارس-كوف-2، مع احتمال خضوع هذه الخلايا للتحول الجيني [71]. وأشارت دراسة أجراها وو وزملاؤه أيضًا إلى أن خلايا بيتا المصابة تفرز كمية أقل من الأنسولين، حيث وجد الباحثون أدلة على أن فيروس سارس-كوف-2 يمكن أن يحفز موت خلايا بيتا [72].

تشير دراسة من مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها في الولايات المتحدة إلى أن عدوى فيروس سارس-كوف-2 تزيد من احتمالية الإصابة بمرض السكري لدى الأطفال دون سن 18 عامًا، بعد أكثر من 30 يومًا من الإصابة. أفاد الباحثون أن المرضى الأطفال المصابين بكوفيد-19 كانوا أكثر عرضة بنسبة 31% من الشباب الآخرين للإصابة بمرض السكري، لم تتمكن الدراسة من تحديد نوع أو أنواع مرض السكري المرتبطة بكوفيد-19 على وجه التحديد، حيث ذكر التقرير أن المرض قد يسبب مرض السكري من النوع الأول والثاني ولكن من خلال آليات مختلفة.

5. وبائيات الداء السكري:

1.5. الوبائيات في الولايات المتحدة:

وفقًا لتقرير إحصاءات مرض السكري الوطني الصادر عن مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها، فإن معدل انتشار مرض السكري بين سكان الولايات المتحدة البالغين هو 14.7%. وقد قُدِّر أن 11.3% من سكان الولايات المتحدة البالغين تم تشخيصهم بالفعل بداء السكري، بينما يعاني 3.4% من البالغين من مرض السكري غير المشخص. يرتفع معدل انتشار مرض السكري مع تقدم العمر ، ليصل إلى 29.2% لدى الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 65 عامًا أو أكثر [73].

مرحلة ما قبل السكري، كما حددتها الجمعية الأمريكية للسكري، هي الحالة التي تكون فيها مستويات الغلوكوز في الدم أعلى من المعدل الطبيعي ولكنها ليست عالية بما يكفي لتشخيصها على أنها مرض السكري. ومن المفترض أن معظم الأشخاص المصابين بمرحلة ما قبل السكري سيصابون لاحقًا بمرض السكري. وجد تقرير مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها المذكور أعلاه أن التقدير المعدل حسب العمر لانتشار مرحلة ما قبل السكري بين سكان الولايات المتحدة البالغين هو 10.8% [74].

أشارت دراسة أجراها أنديز وزملاؤه باستخدام تحليل مقطعي لمسح الفحص الوطني للصحة والتغذية إلى أن حالة ما قبل السكري موجودة في الولايات المتحدة لدى حوالي 1 من كل 5 مراهقين و1 من كل 4 شباب بالغين [75، 76]. ومع ذلك، أفادت دراسة أجراها ليو وزملاؤه عن ارتفاع معدل الإصابة بما قبل السكري لدى الشباب، وكشفت أنه بحلول عام 2018، كان حوالي 28٪ من الأفراد الذين تتراوح أعمارهم بين 12 و19 عامًا مصابين بهذه الحالة؛ وكان هذا أعلى من أقل من 12٪ في عام 1999.

تم العثور على انتشار أكبر لحالة ما قبل السكري لدى الذكور في هذه المجموعة والشباب الذين يعانون من زيادة الوزن أو السمنة [77، 78]. في عام 2014، أفاد مركز السيطرة على الأمراض أن حوالي 40٪ من البالغين في الولايات المتحدة سيصابون بمرض السكري، وخاصة النوع 2، في حياتهم، وأن أكثر من 50٪ من الأقليات العرقية سيتأثرون بالمرض. هذا أعلى بكثير من التقديرات السابقة. السبب الرئيسي لزيادة الإصابة هو السمنة [79، 80]. وجدت دراسة أجراها لودفيج وزملاؤه أن الأحياء ذات المستويات العالية من الفقر مرتبطة بزيادة في حالات السمنة المفرطة ومرض السكري. على الرغم من أن الآليات وراء هذا الارتباط غير واضحة [81].

2.5. الوبائيات الدولية:

مرض السكري من النوع 2 أقل شيوعًا في البلدان غير الغربية حيث يحتوي النظام الغذائي على سعرات حرارية أقل والاستهلاك اليومي للسعرات الحرارية أعلى. ومع ذلك، مع تبني الناس في هذه البلدان لأنماط الحياة الغربية، أصبح اكتساب الوزن ومرض السكري من النوع 2 وباءً تقريبًا. أفادت النسخة العاشرة من أطلس الاتحاد الدولي للسكري، الذي نُشر في ديسمبر 2021، أن 1 من كل 10 بالغين في جميع أنحاء العالم مصاب بالسكري.

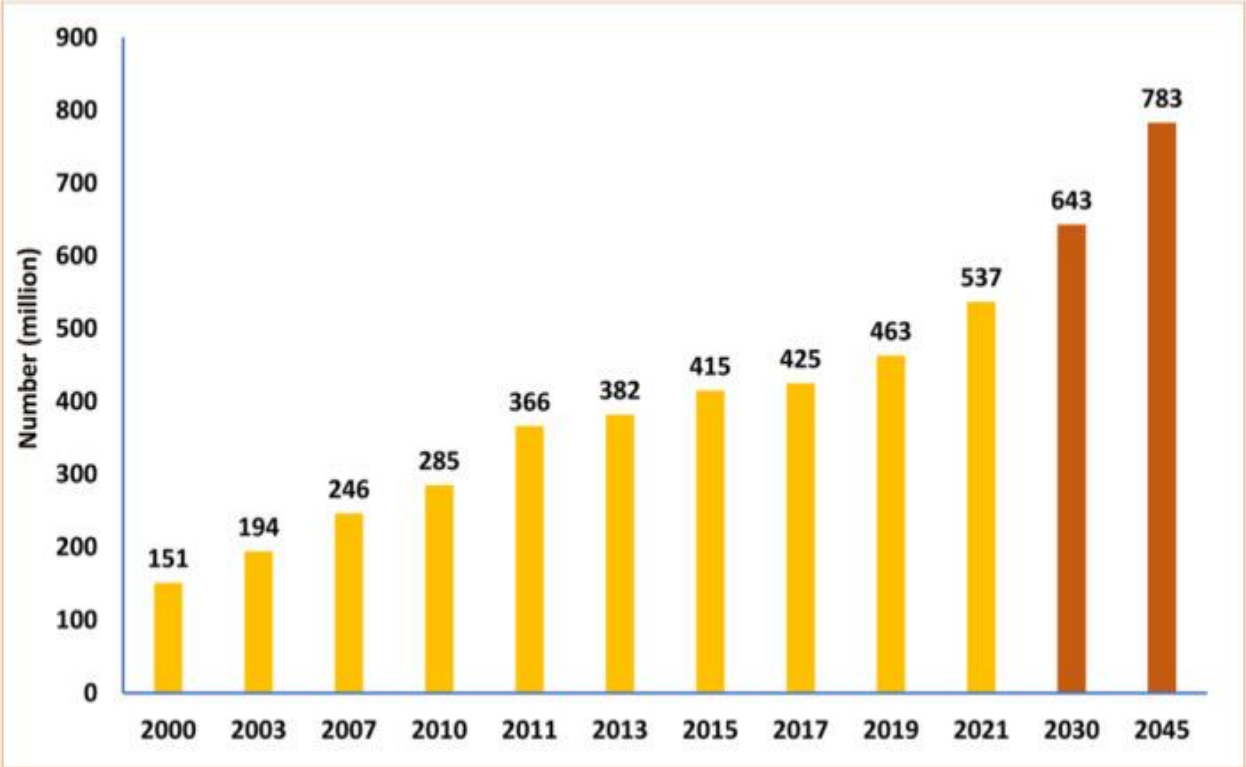
توقعت البيانات أن يكون هناك زيادة عالمية في عدد البالغين المصابين بالسكري من 537 مليونًا في عام 2021 إلى 786 مليونًا بحلول عام 2045، بزيادة قدرها 46٪. وعلى الرغم من أن الزيادات متوقعة في جميع أنحاء العالم، فمن المتوقع أن تشهد أفريقيا والشرق الأوسط وجنوب شرق آسيا أكبر قدر من زيادة عدد الحالات [82].

تعتبر الهند والصين والولايات المتحدة وإندونيسيا واليابان وباكستان وروسيا والبرازيل وإيطاليا وبنجلاديش هي الدول العشر الأولى التي تعاني من أعلى معدل انتشار لمرض السكري في العالم. ونتيجة لذلك، تطورت هذه المشكلة الصحية إلى أزمة عالمية. في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل يكون معدل الزيادة في انتشار مرض السكري أعلى بكثير مما هو عليه في البلدان ذات الدخل المرتفع.

في عام 2021، انتشر مرض السكري العالمي على التوالي في شمال إفريقيا والشرق الأوسط (39.4٪)، حيث يبدو أن قطر (76.1٪) هي الدولة الأكثر تضررًا من بين جميع هذه البلدان. وعلى الرغم من أن أفريقيا لديها أدنى تقدير لانتشار مرض السكري بنسبة 4.5% بين مناطق الاتحاد الدولي للسكري، فمن المتوقع أن تشهد أكبر زيادة في عدد الأفراد المصابين بمرض السكري بحلول عام 2045، مع ارتفاع كبير بنسبة 129%، مما يؤدي إلى حدوث 55 مليون حالة من المرض [82].

يُعدّ داء السكري مشكلة صحية عامة رئيسية في سوريا، حيثُ قدّر انتشاره بين البالغين بنحو 13.6% في عام 2021، ومن المتوقع أن يرتفع هذا الرقم إلى أكثر من 2.2 مليون حالة بحلول عام 2024، وربما إلى 5.3 مليون حالة بحلول عام 2050.

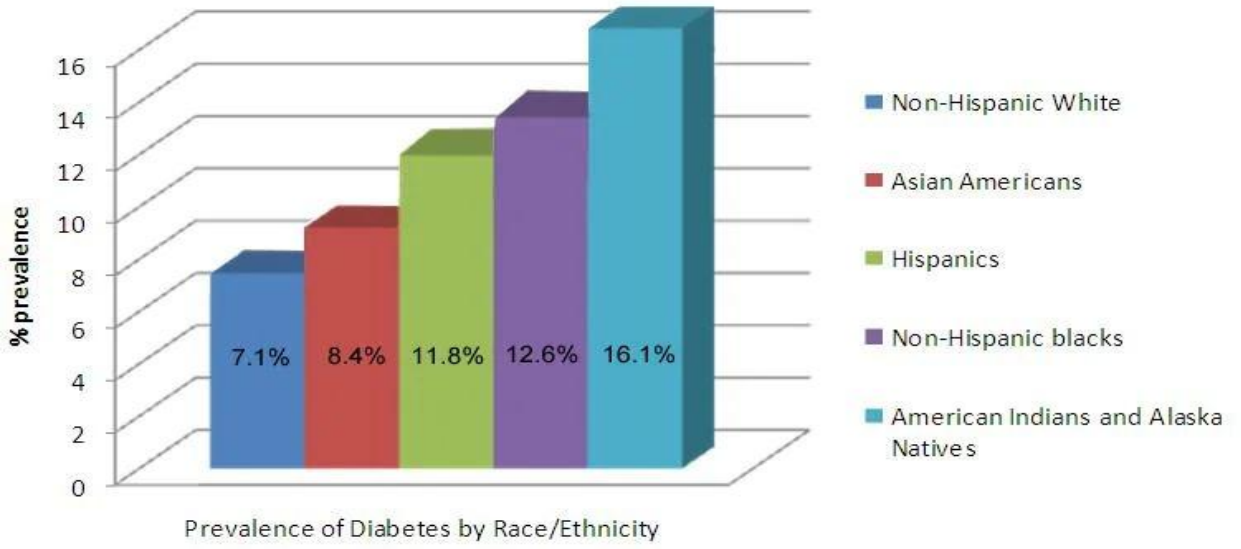
يتأثر بهذا المرض شريحة كبيرة من السكان، بما في ذلك عدد كبير ممن قد لا يدركون حالتهم أو يعانون من ضعف في ضبط نسبة السكر في الدم. تُعد عوامل الخطر مثل السمنة وارتفاع ضغط الدم وقلة النشاط البدني شائعة، حيث فاقمت المشاكل السياسية الوضع من خلال تعطيله أنظمة الرعاية الصحية.



الشكل (2): عدد الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 20 و79 عامًا والذين يعانون من مرض السكري في جميع أنحاء العالم (الأعداد المتوقعة في حالة عامي 2030 و2045).

3.5. الوبائيات المرتبطة بالعرق:

يختلف انتشار مرض السكري من النوع 2 بشكل كبير بين مختلف المجموعات العرقية والإثنية. توضح الصورة أدناه بيانات لمجموعات سكانية مختلفة. ينتشر مرض السكري من النوع 2 بشكل أكبر بين ذوي الأصول الأسبانية والأمريكيين الأصليين والأمريكيين من أصل أفريقي والآسيويين/سكان جزر المحيط الهادئ مقارنة بالبيض غير الأسبان. والواقع أن المرض أصبح وباءً فعليًا في بعض مجموعات الأمريكيين الأصليين والأشخاص من أصل أسباني. ويبدو أن خطر الإصابة باعتلال الشبكية واعتلال الكلى أكبر بين السود والأمريكيين والأسبان.



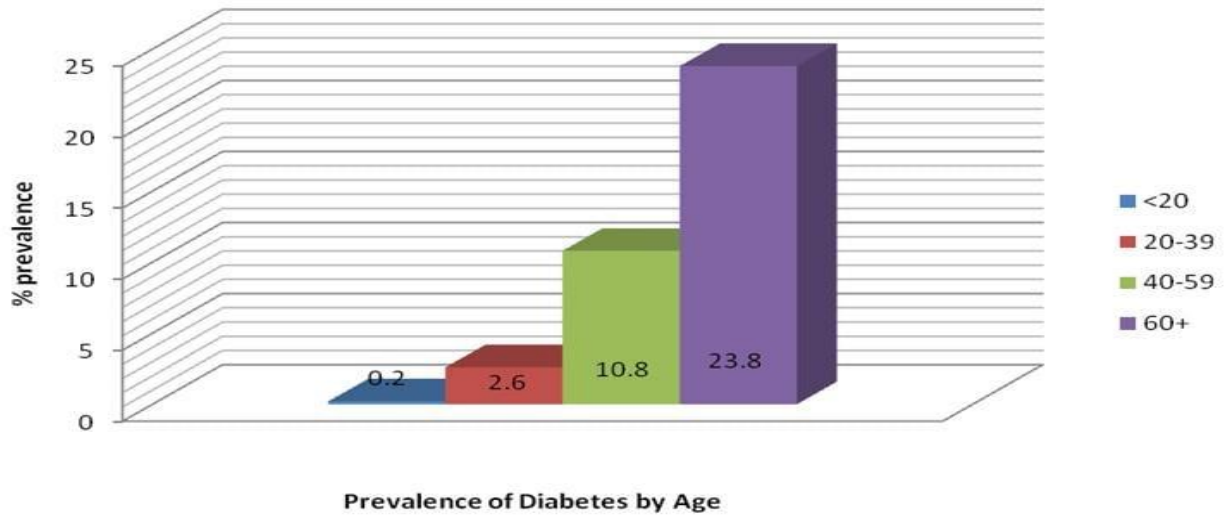
الشكل (3): انتشار مرض السكري من النوع 2 في مختلف المجموعات العرقية والإثنية في الولايات المتحدة.

في دراسة أجراها سيلفين وزملاؤه، لوحظت فروق بين السود والبيض في العديد من المؤشرات السكرية وليس فقط مستوى الهيموجلوبين A1c (HbA1c) [83].

3.6. الوبائيات المرتبطة بالعمر:

يحدث مرض السكري من النوع 2 بشكل شائع لدى البالغين الذين تبلغ أعمارهم 40 عامًا أو أكثر، ويزداد انتشار المرض مع تقدم العمر. والواقع أن شيخوخة السكان هي أحد الأسباب التي تجعل مرض السكري من النوع 2 شائعًا بشكل متزايد.

جميع حالات مرض السكري لدى الأفراد الأكبر سنًا تقريبًا هي من النوع 2. بالإضافة إلى ذلك، فإن معدل الإصابة بمرض السكري من النوع 2 يتزايد بسرعة أكبر لدى المراهقين والشباب مقارنة بالفئات العمرية الأخرى. ويتم تشخيص المرض بشكل متزايد لدى الأشخاص الأصغر سنًا، وخاصة في المجموعات العرقية والإثنية الأكثر عرضة للإصابة بالسمنة. وفي بعض المناطق، يتم تشخيص مرض السكري من النوع 2 أكثر من النوع 1 لدى الأطفال قبل سن البلوغ والمراهقين والشباب. وظهر انتشار مرض السكري حسب العمر في الصورة أدناه.



الشكل (4): انتشار مرض السكري من النوع الثاني حسب العمر في الولايات المتحدة.

6. تشخيص الداء السكري:

1.6. اعتبارات التشخيص:

معايير الجمعية الأمريكية للسكري (ADA) لتشخيص مرض السكري (لدى الأفراد غير الحوامل) هي أي مما يلي [84]:

- مستوى HbA1c 6.5٪ (48 مليمول / مول) أو أعلى؛ يجب إجراء الاختبار في مختبر باستخدام طريقة معتمدة.

- مستوى الغلوكوز الصيامي (FPG) 126 ملغ / ديسيلتر (7.0 مليمول / لتر) أو أعلى؛ يشير الصيام إلى عدم تناول السعرات الحرارية لمدة 8 ساعات أو أكثر.
- مستوى الغلوكوز البلازمي لمدة ساعتين 200 ملغ/ديسيلتر (11.1 مليمول/لتر) أو أعلى أثناء اختبار تحمل الجلوكوز عن طريق الفم (OGTT) بجرعة 75 غرام.
- مستوى الغلوكوز البلازمي العشوائي 200 ملغ/ديسيلتر (11.1 مليمول/لتر) أو أعلى لدى مريض يعاني من أعراض كلاسيكية لفرط سكر الدم (على سبيل المثال، كثرة التبول، كثرة العطش، فقدان الوزن غير المبرر).

ومع ذلك، توصي الجمعية الأمريكية للغدد الصماء السريرية باعتبار HbA1c معيار تشخيصي اختياري إضافي، وليس معيارًا أساسيًا لتشخيص مرض السكري [85].

إذا كان ارتفاع سكر الدم الواضح غائبًا، فيجب تأكيد نتائج HbA1c وFPG وOGTT عن طريق الاختبار المتكرر. توصي جمعية السكري الأمريكية بتكرار نفس الاختبار للتأكيد، حيث سيكون هناك احتمال أكبر للتوافق. ومع ذلك، يتم تأكيد تشخيص مرض السكري أيضًا إذا كانت نتائج اختبارين مختلفين أعلى من العتبات التشخيصية [86].

إذا خضع المريض لاختبارين مختلفين وكانت النتائج متضاربة، فيجب تكرار الاختبار الذي كانت نتيجته أعلى من العتبة التشخيصية. ستؤكد النتيجة غير الطبيعية الثانية في هذا الاختبار التشخيص [87]. في المرضى الذين لا تظهر عليهم أعراض والذين يشير مستوى الغلوكوز العشوائي في المصل إلى مرض السكري (>140 ملغ / ديسيلتر)، يجب قياس مستوى سكر الدم الصيامي أو الخضاب السكري التراكمي [88]. تعتبر قيمة ال HbA1c الأقل من 6% تحملاً طبيعياً للغلوكوز وال HbA1c من 6-6.4% لا يعتبر تحملاً طبيعياً للغلوكوز ولا مرضاً بالسكري.

مع الاختبارات الحالية، يعتبر HbA1c أقل من 5.7% طبيعياً ويعتبر HbA1c أكبر من 6.4% تشخيصاً لمرض السكري (DM). تعتبر القيمة بين 5.7% و6.4% تشخيصاً لمرحلة ما قبل السكري [89].

2.6. اختبارات الغلوكوز:

يتم تحديد الغلوكوز في البلازما باستخدام الدم المسحوب في أنبوب رمادي (فلوريد الصوديوم)، والذي يثبط تحلل الغلوكوز في خلايا الدم الحمراء على الفور. قد يكون قياس الغلوكوز في المصل أقل بكثير من قياس الغلوكوز في البلازما.

لا يُنصح بقياس الدم الكامل الشعري لتشخيص مرض السكري، ولكنها تعتبر قيمة لتقييم المرضى في حالات الرعاية الحادة. تستند القيم المذكورة لقياسات الغلوكوز في حالة الصيام إلى مستوى سكر الدم الذي يظهر عنده اعتلال الشبكية، وهو أحد المضاعفات السكرية المميزة (ومع ذلك، تشير الأدلة إلى أن اعتلال الشبكية قد يحدث حتى في مرحلة ما قبل السكري).

لا تعد قياسات الغلوكوز في حالة الصيام تنبؤية للإشارة إلى خطر الإصابة باضطرابات الأوعية الدموية الكبرى مثل قيم الحمل بعد الجلوكوز. تتمثل معايير منظمة الصحة العالمية لضعف تحمل الجلوكوز في أن يكون سكر الدم في الدم أقل من 126 ملغ/ديسيلتر (7 مليمول/لتر) ، وأن يكون مستوى الغلوكوز في البلازما 140 ملغ/ديسيلتر إلى أقل بقليل من 200 ملغ/ديسيلتر (≤7.8 إلى <11.1 مليمول/لتر) بعد ساعتين من تناول 75 غرام من الغلوكوز [87].

تلاحظ منظمة الصحة العالمية أن ضعف تحمل الجلوكوز ليس اضطراباً سريريًا ولكنه عامل خطر للإصابة بمرض السكري في المستقبل و/أو النتائج السلبية وأن خطر الإصابة بمرض السكري في المستقبل والوفاة المبكرة وأمراض القلب والأوعية الدموية يبدأ في الزيادة عند مستويات الغلوكوز في البلازما لمدة ساعتين أقل من نطاق ضعف تحمل الغلوكوز.

من المفترض أن المرضى الذين يعانون من IFG معرضون لخطر متزايد للإصابة بمرض السكري، ولكن لا يبدو أن خطر الإصابة بأمراض الأوعية الدموية الكبرى لديهم هو نفسه كما هو الحال بالنسبة للمرضى الذين يعانون من IGT (وهو نفس خطر المرضى الذين يعانون من مرض السكري من النوع 2).



الشكل (5): اختبارات الغلوكوز المستخدمة لتشخيص الداء السكري

3.6. اختبارات الخضاب السكري:

ارتباط الغلوكوز بالهيموغلوبين A هو عملية غير إنزيمية تحدث خلال عمر خلايا الدم الحمراء، والذي يبلغ في المتوسط 120 يومًا. وبالتالي فإن قياس الخضاب السكري يعكس مستويات الغلوكوز في البلازما خلال الشهرين إلى الثلاثة أشهر السابقة. تعتبر قياسات الخضاب السكري هي المعيار الأساسي لمراقبة التحكم في نسبة السكر في الدم على المدى الطويل.

في الماضي، لم تكن قياسات الخضاب السكري مفيدة لتشخيص مرض السكري، بسبب الافتقار إلى التوحيد القياسي الدولي وعدم الحساسية للكشف عن أشكال أخف من عدم تحمل الغلوكوز. ومع ذلك، أوصت لجنة خبراء دولية عينتها الجمعية الأمريكية للسكري، والجمعية الأوروبية لدراسة مرض السكري، والجمعية الدولية للسكري، باختبار الخضاب السكري لتشخيص مرض السكري من النوع الأول والنوع الثاني [90].

لاحظت اللجنة التحسن في التوحيد القياسي واستشهدت بالمزايا التالية لاختبار HbA1c مقارنة بقياس الغلوكوز:

- يدرس التعرض طويل الأمد للغلوكوز
- لديه تباين بيولوجي أقل
- لا يتطلب صيامًا أو أوقات معينة لأخذ العينات
- يستخدم حاليًا لتوجيه قرارات العلاج

ونتيجة لذلك، منذ عام 2010، أدرجت جمعية السكري الأمريكية مستوى HbA1c بنسبة 6.5٪ أو أعلى كمعيار لتشخيص مرض السكري، مع التأكيد من الاختبار المتكرر (ما لم تكن الأعراض السريرية موجودة ومستوى الجلوكوز >200 ملغ / ديسيلتر) [91]. توصي الجمعية الأمريكية للغدد الصماء باعتبار HbA1c معيار تشخيصي إضافي اختياري، وليس المعيار الأساسي لتشخيص مرض السكري. إن استخدام HbA1c وحده في الفحص الأولي لمرض السكري يحدد حالات أقل بنسبة 20% تقريبًا من مرض السكري مقارنة بالتشخيص القائم على مستويات الغلوكوز في البلازما أثناء الصيام وبعد ساعتين من اختبار التحمل [92].

يجب أن يظل قياس الغلوكوز هو الخيار لتشخيص النساء الحوامل أو إذا كان اختبار HbA1c غير متاح. بالإضافة إلى ذلك، ذكرت دراسة أجراها نوفيكا وزملاؤه أن استخدام الخضاب السكري وحده لا يكون فعالاً في الكشف عن حالة ماقبل السكري والسكري لدى المراهقين والأطفال المصابين بالسمنة [93,94].

ومع ذلك، اقترحت دراسة أجراها فيجاياكومار وزملاؤه، على النقيض من ذلك، أن تقييم مستويات الخضاب السكري فعال مثل اختبار سكر الدم الصيامي واختبارات الغلوكوز في البلازما بعد ساعتين في التنبؤ بتطور مرض السكري من النوع 2 لدى الأطفال والمراهقين.

وحددت الدراسة أن معدل الإصابة بمرض السكري عند المتابعة أعلى بأربعة أضعاف لدى الأطفال والمراهقين الذكور الذين ينتمون إلى أعلى فئة من الخضاب السكري (5.7–6.4٪) مقارنة بالأشخاص الذين ينتمون إلى أدنى فئة (5.3٪ أو أقل)، في حين كان معدل الإصابة بمرض السكري لدى الأطفال والمراهقات الإناث في أعلى فئة أعلى بسبعة أضعاف مقارنة بالأشخاص الذين ينتمون إلى أدنى فئة [95، 96].

4.6. الخضاب السكري A1c بالمقارنة مع الخضاب السكري الكلي:

يمكن قياس الخضاب السكري على أنه HbA1c أو HbA1 (HbA1a وb وc) أو الخضاب السكري الكلي (GHb). يشكل HbA1c حوالي 80% من GHb. ما إذا كانت اختبارات HbA1c أو GHb هي الأفضل لقياس التحكم في نسبة السكر في الدم أمر قابل للنقاش.

يمكن أن تؤثر اعتلالات الهيموغلوبين على كلا القياسين. نظرًا لأن تجربة التحكم في مرض السكري ومضاعفاته (DCCT) ودراسة مرض السكري في المملكة المتحدة (UKPDS)، بالإضافة إلى معايير الرعاية التابعة لجمعية السكري الأمريكية (ADA)، تستخدم قياسات HbA1c، فإن نتائج الدراسات السابقة تشير إلى HbA1c كمعيار للتحكم في نسبة السكر في الدم. يعد استخدام قياسات GHb مقبولاً، ولكن القيم الخاصة بهذا الاختبار أعلى بنسبة 1–2% من مستويات HbA1c.

5.6. دراسات الألبومين في البول:

يوصى بإجراء فحص سنوي لبيلة الألبومين لجميع مرضى السكري. ربما يكون قياس نسبة الألبومين إلى الكرياتينين في عينة بول موضعية هو الطريقة الأسهل؛ حيث تعادل النسبة، المعبر عنها بالملغ/غرام، إفراز الألبومين بالملغ يوميًا.

تشير النتيجة التي تزيد عن 30 ملغ/غرام إلى وجود بيلة ألبومينية، وفي هذه الحالة يجب إجراء تقدير كمي على عينة بول محددة الوقت (أي طوال الليل، أو 10 ساعات، أو 24 ساعة). يتم تعريف إفراز الألبومين الطبيعي في البول بأنه أقل من 30 ملغ يوميًا.

يتم تعريف بيلة الألبومين الدقيقة بأنها 30–300 ملغ يوميًا (20–200 ميكروغرام/دقيقة). نظرًا للتباين الواسع بين المرضى، يجب العثور على بيلة الألبومين الدقيقة في 2 على الأقل من 3 عينات على مدار 3–6 أشهر. يمكن اكتشاف القيم الأعلى من خلال فحص شرائط اختبار البروتين القياسية. على عكس داء السكري من النوع الأول، حيث يعتبر البول الزلالي الدقيق مؤشرًا لتلف الكلى المبكر، فإن البول الزلالي الدقيق هو اكتشاف شائع (حتى عند التشخيص) في داء السكري من النوع الثاني ويشكل عامل خطر للإصابة بأمراض الأوعية الدموية الكبرى (خاصة أمراض القلب التاجية).

7. التدبير والعلاج:

1.7. الاعتبارات:

تهدف رعاية المرضى المصابين بداء السكري للقضاء على الأعراض ومنع أو على الأقل إبطاء تطور المضاعفات. يتم تحقيق الحد من إصابات الأوعية الدموية الدقيقة (أي أمراض العين والكلى) من خلال التحكم في نسبة السكر في الدم وضغط الدم؛ والحد من إصابات الأوعية الدموية الكبيرة (أي الشرايين التاجية والدماغية والأوعية الدموية الطرفية) من خلال التحكم في الدهون وارتفاع ضغط الدم والإقلاع عن التدخين والعلاج بالأسبرين؛ والحد من الاضطرابات الاستقلابية والعصبية من خلال التحكم في نسبة السكر في الدم.

أصدرت الجمعية الأمريكية للسكري (ADA) توصيات مكثفة لمعايير الرعاية الطبية لمرضى السكري، مع تسليط الضوء على التوصيات الأكثر صلة بالرعاية الأولية التي تركز بشكل خاص على الجوانب التالية [97]:

- ❖ مرحلة ما قبل السكري
- ❖ التغذية
- ❖ النشاط البدني
- ❖ الإقلاع عن التدخين
- ❖ الرعاية النفسية الاجتماعية
- ❖ التطعيمات
- ❖ ضبط مستويات السكر في الدم
- ❖ تحديد الأهداف العلاجية
- ❖ تشخيص وعلاج المضاعفات الوعائية
- ❖ تكثيف العلاج بالأنسولين في مرض السكري من النوع 2

أفضل طريقة لرعاية مرضى السكري من النوع 2 هي من خلال فريق متعدد التخصصات من المتخصصين الصحيين ذوي الخبرة في مرض السكري، والعمل بالتعاون مع المريض والأسرة.

تؤكد توصية جديدة في معايير الرعاية الخاصة بمرضى السكري التابعة للجمعية الأمريكية للسكري – 2025 أن تحسين حالة المرض وتحسين جودة الرعاية والنتائج الصحية". [98، 99] تشمل ما يلي:

- ❖ تحديد الأهداف العلاجية المناسبة
- ❖ تعديل النظام الغذائي والتمارين الرياضية
- ❖ الأدوية
- ❖ المراقبة الذاتية المناسبة لسكر الدم
- ❖ المراقبة المنتظمة للمضاعفات
- ❖ التقييم المخبري

2.7. العلاج الدوائي:

يرتبط البدء المبكر بالعلاج الدوائي بتحسين السيطرة على نسبة السكر في الدم وتقليل المضاعفات طويلة الأمد في مرض السكري من النوع 2. تشمل فئات الأدوية المستخدمة لعلاج مرض السكري من النوع 2 ما يلي:

- البيغوانيدات
- السلفونيل يوريا
- مشتقات الميغليتينيد
- مثبطات ألفا غلوكوزيداز
- التيازوليدين دي ون (TZDs)
- محفزات الببتيد الشبيه بالغلوكاغون-1 (GLP-1)
- محفزات الببتيد الأنسوليني المعتمد على الغلوكوز (GLP-1)
- مثبطات ثنائي ببتيديل ببتيداز الرابع (DPP-4)
- مثبطات ناقل الصوديوم الغلوكوزي الانتقائي-2 (SGLT-2)
- مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية غير الستيرويدية (MR)
- الأنسولين

1.2.8. البيغوانيدات:

الميتفورمين هو البيغوانيد الوحيد المستخدم سريرياً. تم سحب بيغوانيد آخر، وهو الفينفورمين، من السوق في الولايات المتحدة في السبعينيات بسبب خطر التسبب في الحماض اللبني والوفيات المرتبطة به (50٪) في حين أثبت الميتفورمين فعاليته وأمانه [100]. وجد تحليل الحالات والشواهد، كما هو الحال مع أدوية السكري الفموية الأخرى، فإن الحماض اللبني أثناء استخدام الميتفورمين نادر جدًا ويرتبط بالاضطرابات المصاحبة. [101]. يخفض الميتفورمين مستويات الغلوكوز الأساسية في البلازما وبعد الوجبات.

تختلف آليات عمله عن تلك الخاصة بفئات أخرى من أدوية السكري الفموية؛ يعمل الميتفورمين عن طريق تقليل تكوين الغلوكوز في الكبد. كما يقلل من امتصاص الأمعاء للغلوكوز ويحسن حساسية الأنسولين عن طريق زيادة امتصاص الغلوكوز الطرفي واستخدامه. أشارت دراسة أجراها صن وزملاؤه إلى أن الميتفورمين يتحكم في الغلوكوز عن طريق تقليل مستويات البكتيريا العصوية الهشة في الأمعاء.

أشارت الأبحاث إلى أن تقليل الميكروب، يؤدي إلى زيادة حمض الغليكورسوديوكسيكوليك الصفراوي (GUDCA)، والذي يثبط بدوره إشارات مستقبل الفارنيزويد المعوي (FXR)، وهو مستقبل نووي يلعب دورًا في تنظيم حمض الصفراء الكبدي [102، 103]. على عكس السلفونيل يوريا الفموية، نادرًا ما يسبب الميتفورمين نقص سكر الدم. أظهر المرضى الذين يتناولون الميتفورمين تحسنات كبيرة في مستويات الهيموغلوبين A1c وملف الدهون لديهم، خاصة عندما تكون القيم الأساسية مرتفعة بشكل غير طبيعي. بالإضافة إلى ذلك، يعد الميتفورمين هو الدواء الفموي الوحيد لمرض السكري الذي يساعد بشكل موثوق على فقدان الوزن. في دراسة المملكة المتحدة لمرض السكري، وجد أن الميتفورمين ناجح في تقليل أمراض الأوعية الدموية الكبرى لدى المرضى المصابين بالسمنة [104].

2.2.8. السلفونيل يوريا ومشتقات الميغليتينيد:

السلفونيل يوريا (على سبيل المثال، غليبورايد، غليبيزايد، غليمبيريد) هي أدوية تحفز إفراز الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية وربما تكون الأكثر فعالية في خفض نسبة السكر في الدم بالمقارنة بالأدوية الفموية الأخرى. ومع ذلك، فإن هذا التأثير قصير الأمد ويتبدد بسرعة[105] .

تعمل السلفونيل يوريا أيضًا على تعزيز الحساسية الطرفية للأنسولين بسبب زيادة مستقبلات الأنسولين أو بسبب حدوث تغيير في العمليات التي تلي ارتباط الأنسولين بالمستقبلات. أدوية السلفونيل يوريا مخصصة للاستخدام كمكملات للنظام الغذائي وممارسة الرياضة في المرضى البالغين المصابين بداء السكري من النوع 2. وهي جيدة التحمل بشكل عام، لكنها تسبب انخفاض نسبة السكر في الدم كأثر جانبي شائع الحدوث. أدوية السلفونيل يوريا من الجيل الأول هي أسيتوهيكساميد، وكلوربروباميد، وتولازاميد، وتولبوتاميد؛ وأدوية الجيل الثاني هي غليبيزيد، وغليبيزايد، وغليمبيريد[106].

3.2.8. أدوية التيازوليدين دي ون:

تعمل أدوية الثيازوليدين دي ون (مثل البيوغليتازون والروزيغليتازون) كمحفزات للأنسولين؛ وبالتالي، فهي تتطلب وجود الأنسولين للعمل. ويجب تناولها لمدة 12–16 أسبوعًا لتحقيق أقصى تأثير. تُستخدم هذه الأدوية كعلاج وحيد أو بالاشتراك مع السلفونيل يوريا، أو الميتفورمين، أو الميغليتينيد، أو مثبطات دي بي بي–4، أو ناهضات مستقبلات الغلوكوكورتيكويد–1، أو الأنسولين.

هي العوامل الوحيدة المضادة لمرض السكري التي ثبت أنها تبطئ تقدم مرض السكري (خاصة في المرض المبكر). في تجربة النتيجة والتقييم الكندية لمستوى سكر الدم الطبيعي، تحسنت معايير سكر الدم وحساسية الأنسولين لدى المرضى الذين تناولوا الروزيغليتازون والميتفورمين في السنة الأولى، لكنها تراجعت في السنوات التالية، كما هو الحال في مجموعة الدواء الوهمي. ظلت وظيفة خلايا بيتا مستقرة نسبيًا في كلتا المجموعتين خلال العامين الأولين، لكنها تراجعت تدريجيًا في السنوات اللاحقة. وقد عزا الباحثون انخفاض معدل الإصابة بمرض السكري في مجموعة روزيغليتازون/ميتفورمين إلى التأثير المبكر للعلاج [107].

في دراسة أجراها ديفرونزو وزملاؤه، وجد أن البيوجليتازون يقلل من تطور مرض السكري الصريح بنسبة 72% في المرضى الذين يعانون من IGT [108] ومع ذلك، ارتبط الدواء بالوذمة وزيادة الوزن بشكل كبير. في تجربة تقييم الحد من مرض السكري باستخدام الراميبريل ودواء الروزيغليتازون (DREAM)، قلل الروزيغليتازون من حدوث مرض السكري بنسبة 62%. كما أدى إلى تحسين تخفيض السكر في الدم بنسبة 70% في المرضى الذين يعانون من IFG وبنسبة 64% في المرضى الذين يعانون من IFG وIGT [109].

4.2.8. منبهات الببتيد الشبيهة بالغلوكاغون-1:

تحاكي منبهات الببتيد الشبيهة بالغلوكاغون-1 (مثل الإكسيناتيد، الليراغلوتيد، الدولاغلوتيد) الإنكريتين الداخلي GLP-1؛ فهي تحفز إطلاق الأنسولين المعتمد على الغلوكوز، وتقلل الغلوكاغون، وتبطئ إفراغ المعدة. قد يؤدي استخدام GLP-1 بالإضافة إلى الميتفورمين و/أو السلفونيل يوريا إلى فقدان بعض الوزن. تشير البيانات الحيوانية إلى أن هذه الأدوية تمنع موت الخلايا بيتا وقد تستعيد كتلة الخلايا بيتا بمرور الوقت. إذا ثبتت الخاصية الأخيرة في البشر، فسيكون لها إمكانات علاجية هائلة.

وجدت مقارنة أجراها بونك وزملاؤه لعلاج لمدة عام واحد إما بالإكسيناتيد أو أنسولين غلارغين في المرضى الذين عولجوا بالميتفورمين والمصابين بداء السكري من النوع 2 أن الإكسيناتيد قدم تحسنًا أكبر بكثير في وظيفة الخلايا بيتا. كان الانخفاض في الخضاب السكري التراكمي مماثلاً مع العقارين. عادت وظيفة خلايا بيتا والتحكم في نسبة السكر في الدم إلى قيم ما قبل العلاج بعد التوقف عن تناول الإكسيناتيد أو الإنسولين غلارغين، مما يشير إلى أن العلاج طويل الأمد مطلوب للحفاظ على التأثيرات المفيدة لهذه الأدوية [110]. تؤدي حقن إكسيناتيد مرة واحدة أسبوعيًا إلى تحسين التحكم في نسبة السكر في الدم ووزن الجسم بغض النظر عن العمر أو الجنس أو العرق أو مدة الإصابة بمرض السكري أو مؤشر كتلة الجسم [111].

تمت الموافقة على دولاجلوتيد (ترولیسیتي) من قبل إدارة الغذاء والدواء في سبتمبر 2014 كعلاج مساعد للنظام الغذائي والتمارين الرياضية لتحسين السيطرة على نسبة السكر في الدم في مرض السكري من النوع 2 [112]. يتم إعطاؤه كحقنة تحت الجلد مرة واحدة في الأسبوع. استندت الموافقة على ست تجارب سريرية شملت ما مجموعه 3342 مريضًا تلقوا الدولاجلوتيد كعلاج وحيد أو كجزء من العلاج المركب. لم تكن فعالية الدولاجلوتيد أقل من الليراجلوتيد وتفوق على مثبط ديبيبتيديل ببتيداز-4 (DPP-4) عن طريق الفم سيتاجليبتين في دراسة أخرى. تضمنت الآثار الضارة الغثيان والإسهال والإقياء وآلام البطن وانخفاض الشهية.

5.2.8. مثبطات ديبيبتيديل ببتيداز الرابع:

مثبطات ديبيبتيديل ببتيداز 4 (سيتاجليبتين، ساكساجليبتين، لیناجليبتين) هي فئة من الأدوية التي تطيل عمل هرمونات الإنكريتين. يعمل ديبيبتيديل ببتيداز 4 على تحلل العديد من الببتيدات النشطة بيولوجيًا، بما في ذلك الإنكريتينات الذاتية GLP-1 والببولي ببتيد الأنسولينوتروبي المعتمد على الغلوكوز (GIP).

يمكن استخدام مثبطات ديبيبتيديل ببتيداز 4 كعلاج وحيد أو بالاشتراك مع الميتفورمين أو TZD. يتم إعطاؤه مرة واحدة يوميًا. لم تجد دراسة قارنت فعالية وأمان العلاج الأحادي بالسيتاجليبتين أو الميتفورمين في المرضى الذين لم يخضعوا للعلاج من النوع 2 من مرض السكري أي اختلافات إحصائية بين العقارين من حيث انخفاض مستويات الخضاب السكري التراكمي والغلوكوز الصيامي.

كان لدى المشاركين في الدراسة البالغ عددهم 1050 مشاركًا مستويات أساسية من الخضاب السكري التراكمي تتراوح بين 6.5% و9%، وتلقوا سيتاجليبتين (100 ملغ أربع مرات يوميًا) أو ميتفورمين (1000 ملغ مرتين يوميًا) لمدة 24 أسبوعًا [113]. في هذه الدراسة، كان معدل حدوث التأثيرات الضارة على الجهاز الهضمي أقل عند استخدام السيتاجليبتين مقارنة بالميتفورمين (11.6% مقابل 20.7%). وعلى وجه التحديد، كان الإسهال (3.6% مقابل 10.9%) والغثيان (1.1% مقابل 3.1%) أقل شيوعًا بشكل ملحوظ عند استخدام السيتاجليبتين [113].

6.2.8. مثبطات ناقل الصوديوم الجلوكوز الانتقائية 2:

يعتبر الكاناجليفلوزين أول مثبط SGLT-2 معتمد في الولايات المتحدة [114]. يعمل تثبيط SGLT-2 على خفض عتبة الغلوكوز الكلوية (أي تركيز الغلوكوز في البلازما الذي يتجاوز الحد الأقصى لقدرة إعادة امتصاص الجلوكوز في الكلى). يؤدي خفض عتبة الغلوكوز الكلوية إلى زيادة إفراز الغلوكوز في البول. تمت الموافقة على مثبط SGLT-2 الثاني، داباغليفلوزين (فاركسيجا)، من قبل إدارة الغذاء والدواء في يناير 2014، [115] وتمت الموافقة على مثبط آخر، إمباغليفلوزين، في أغسطس 2014 [116].

هناك حاجة لتعديل جرعة اللكاناجليفلوزين في المرضى الذين يعانون من ضعف في وظائف الكلى (أي معدل الترشيح الكبيبي المقدر [eGFR] < 60 مل/دقيقة/1.73 متر مربع). لا ينبغي استخدام الداباغليفلوزين إذا كان معدل الترشيح الكبيبي المقدر أقل من 60 مل/دقيقة/1.73 متر مربع. كما ينبغي أيضًا مراعاة خفض جرعة الأنسولين أو مفرزات الأنسولين لتقليل خطر نقص سكر الدم عند تناوله مع مثبطات SGLT-2.

7.2.8. مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية غير الستيرويدية:

في يوليو 2021، وافقت إدارة الغذاء والدواء على finerenone (Kerendia) لتثبيط تأثيرات مرض الكلى المزمن المرتبط بمرض السكري من النوع 2 لدى البالغين، بما في ذلك انخفاض معدل الترشيح الكبيبي المقدر (eGFR)، ومرض الكلى في المرحلة النهائية، والوفاة القلبية الوعائية، واحتشاء عضلة القلب غير المميت، وهو يعتبر أول مضاد لمستقبلات القشرانيات المعدنية غير الستيرويدية يتم اعتماده لهذا الغرض.

استندت الموافقة على تجربة FIDELIO–DKD، وهي دراسة خاضعة لسيطرة الدواء الوهمي والتي شملت أكثر من 5700 مريض مصاب بداء السكري من النوع 2 والذين تم إعطاؤهم بالفعل الجرعة القصوى المسموح بها من مثبط نظام الرينين أنجيوتنسين ومع ذلك، إلى أن يتم جمع المزيد من البيانات حول فينيرينون، فإن مثبطات نظام الرينين أنجيوتنسين (RASI) ومثبطات SGLT–2 ستكون العوامل المفضلة لإبطاء مرض الكلى المزمن في مرض السكري من النوع 2 [117].

8.2.8. الأنسولين:

في نهاية المطاف، يصبح العديد من مرضى السكري من النوع 2 مصابين بنقص الأنسولين بشكل ملحوظ. والعلاج الوحيد الذي يصحح هذا الخلل هو الأنسولين. ولأن معظم المرضى مقاومون للأنسولين، فإن التغييرات الصغيرة في جرعة الأنسولين قد لا تحدث فرقًا في نسبة السكر في الدم لدى بعض المرضى. بالإضافة لذلك، ولأن مقاومة الأنسولين تختلف من مريض لآخر، فيجب أن يكون العلاج فرديًا لكل مريض. تتوفر حاليًا مجموعة من مستحضرات الأنسولين، الفردية والممزوجة مسبقًا. وقد راجعت وكالة أبحاث الرعاية الصحية والجودة (AHRQ) استخدام نظائر الأنسولين الممزوجة مسبقًا في المرضى المصابين بداء السكري من النوع 2. الاستنتاجات التي كانت قوة الأدلة عليها عالية هي كما يلي [118]:

- لخفض نسبة الغلوكوز بعد الأكل، تكون نظائر الأنسولين الممزوجة مسبقًا أكثر فعالية من نظائر الأنسولين طويلة المفعول وحدها
- لخفض الخضاب السكري التراكمي، تكون نظائر الأنسولين الممزوجة مسبقًا بنفس فعالية NPH الممزوج مسبقًا/الأنسولين البشري العادي 30/70 وأكثر فعالية من نظائر الأنسولين طويلة المفعول
- معدل حدوث نقص سكر الدم المبلغ عنه مع نظائر الأنسولين الممزوجة مسبقًا مماثل للأنسولين البشري الممزوج مسبقًا وأعلى من الأدوية الفموية.

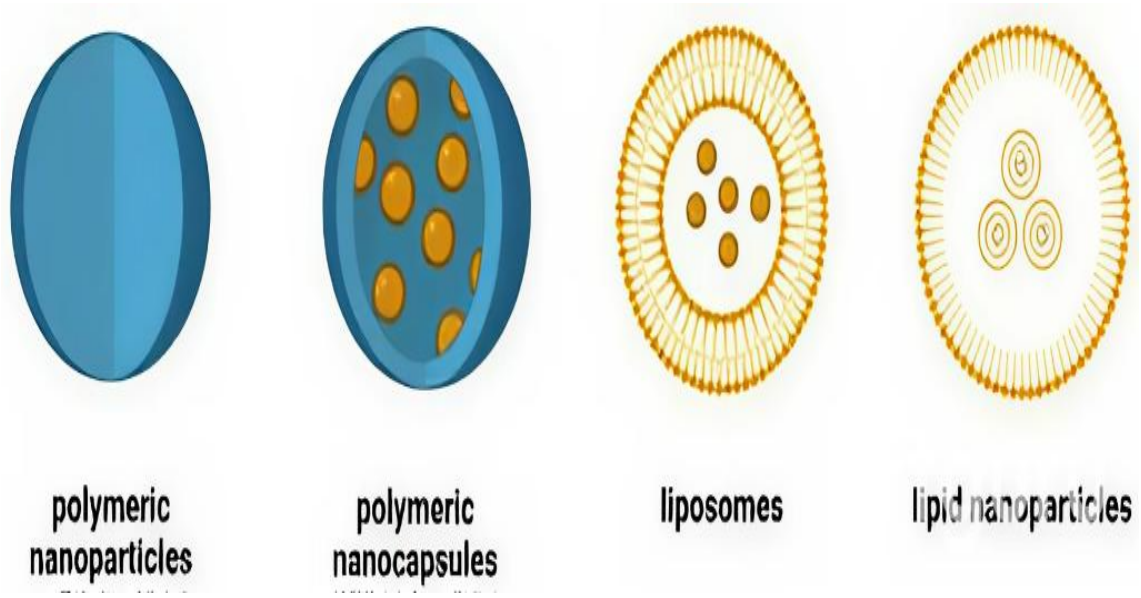
8. استخدامات الجسيمات النانوية في علاج داء السكري:

1.8. الأنواع الرئيسية للجسيمات النانوية المستخدمة في علاج مرض السكري:

تمثل الجسيمات النانوية أنظمة إيتاء للأدوية متوافقة حيوياً وقابلة للتحلل، تُحمل بداخلها أدوية صناعية أو بيولوجية مثل الببتيدات والنيوكليوتيدات. وتتميز الجسيمات النانوية بصغر حجمها على المقياس النانوي، حيث يتراوح حجمها بشكل عام بين 100 إلى 300 نانومتر.

يمكن إعطاء الجسيمات النانوية عن طريق الفم أو الحقن. وتعمل كحاملات للأدوية حيث تقوم بحماية الدواء من الظروف البيئية في موقع الحقن، ونقل محتواها إلى أجزاء الجسم المستهدفة، وإطلاق الدواء استجابة لمحفزات بيئية محددة في الموقع المطلوب.

كما يمكنها نقل الجينات دون الحاجة لاستخدام النواقل الفيروسية سواء داخل الجسم الحي (in vivo) أو في المختبر (in vitro)، من خلال نقل النيوكليوتيدات إلى الخلايا المستهدفة لتصحيح التعبير الجيني المعيب. وتشمل الأنواع الرئيسية للجسيمات النانوية المستخدمة في علاج السكري: الجسيمات النانوية البوليمرية، والجسيمات النانوية البوليمرية، والليبوزومات، والكبسولات النانوية البوليميرية [119].

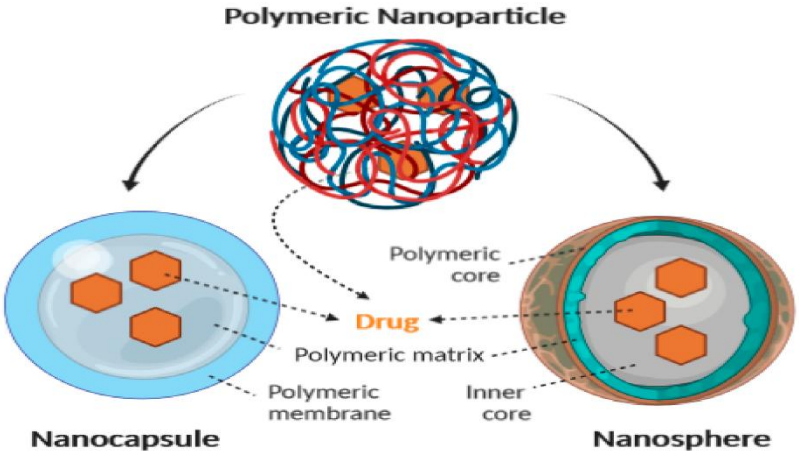


الشكل (6): الأنواع الرئيسية للجسيمات النانوية المستخدمة في علاج مرض السكري.

1.1.9. الجسيمات النانوية البوليمرية:

تتكون الجسيمات النانوية البوليمرية من مطارس (matrices) بوليمرية صلبة تحتوي على أدوية موزعة بشكل منتظم. يمكن أن تكون البوليمرات طبيعية، مثل السكريات المتعددة (الكيتوزان، ألجينات الصوديوم، حمض الهيالورونيك) والبروتينات (ألبيومين المصل، الجيلاتين، الكيراتين)، أو صنعية، مثل حمض البولي لاكتيك، وبولى لاكتيك-كو-غليكوليك وغيرها.

يحدث إطلاق الدواء من خلال عدم استقرار الجسيمات في سوائل الجسم. تتفكك المواد المحبة للماء والتي تحتوي على السكريات المتعددة والبروتينات بسبب اختراق الماء السريع لها وانتفاخها لاحقًا. وهي مناسبة لإطلاق الجزيئات المحبة للماء مثل الأنسولين والأدوية البيولوجية الأخرى. بينما تتفكك المواد الكارهة للماء والتي تحتوي على البولي لاكتيك أو البولي لاكتيك-كو-غليكوليك عبر التحلل الحيوي الذي يلي اختراق الماء البطيء. يستخدم هذا النوع من الجسيمات مع الأدوية المحبة والكارهة للماء عندما يكون هناك حاجة لإعطاء الدواء بشكل مطول [120].



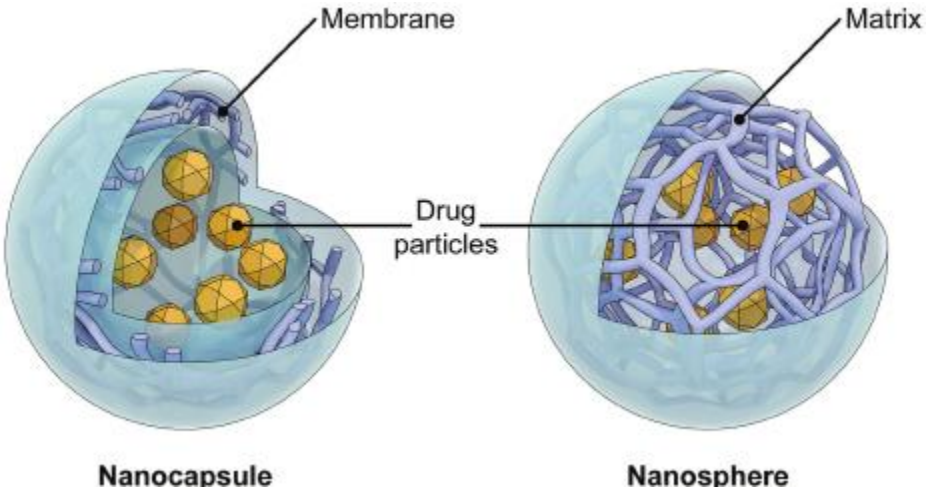
الشكل (7): الجسيمات النانوية البوليمرية

2.1.9. الكبسولات النانوية البوليمرية:

تتميز الكبسولات النانوية البوليمرية بأغلفة بوليمرية صلبة تُغلف سوائل داخلية. قد يحتوي الغلاف البوليمري على بروتينات مثل ألبيومين المصل، والذي يجب ربطه تصالبياً تجنبًا لذوبانه في السوائل المائية في الجسم.

تحتوي كبسولات الألبيومين النانوية على سوائل كارهة للماء مثل الزيوت النباتية، مما يجعلها مناسبة لحمل الأدوية المحبة للدهون.

عندما يُصنع الغلاف البوليمري من مواد مثل البولي لاكتيك أو البولي لاكتيك-كو-غليكوليك، يكون الطور السائل داخل الكبسولات النانوية مائي. وبالتالي، فهي مناسبة لاحتباس الأدوية المحبة للماء مثل الأنسولين والعلاجات البيولوجية الأخرى [121].

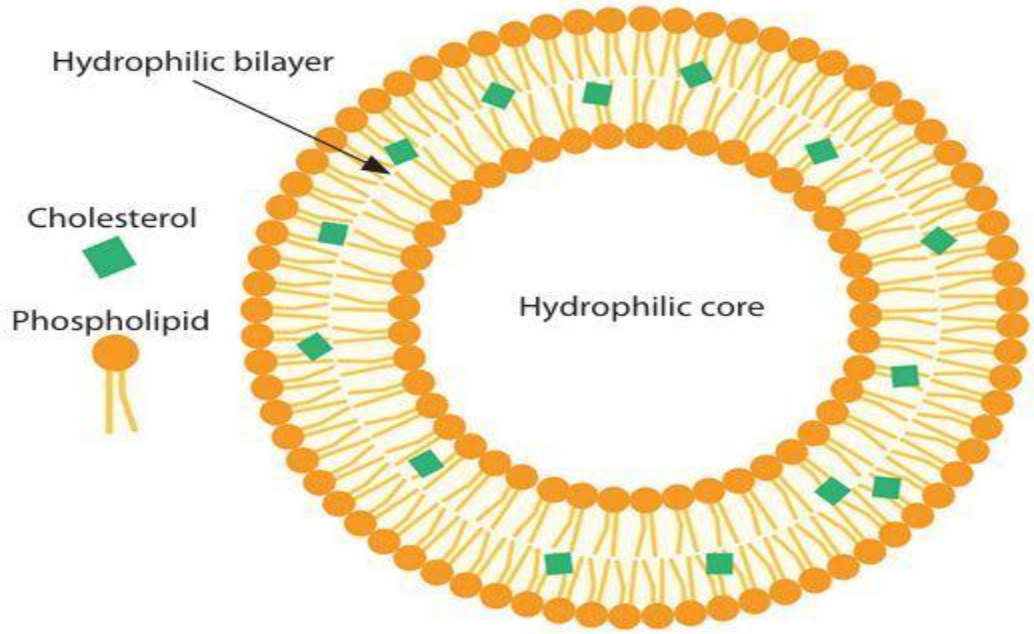


الشكل (8): الكبسولات النانوية البوليمرية

3.1.9. الليبوزومات:

الليبوزومات هي عبارة عن حويصلات تتكون من طبقات ثنائية من الفوسفوليبيد تُغلف بداخلها طوراً مائياً. تكون الليبوسومات مناسبة للأدوية المحبة للماء التي تُذاب في الطور الداخلي المائي، والأدوية الكارهة للماء التي تُذاب في الطبقة الثنائية الدهنية.

يسمح الاختيار المناسب لأنواع الفوسفوليبيدات ومزجها مع جزيئات دهنية أخرى بتعديل الخصائص الفيزيوكيميائية لسطح هذه الجزيئات، وبالتالي تعديل خصائص إطلاق الدواء عبر مواقع الإعطاء المختلفة وأجزاء الجسم المتنوعة [122].

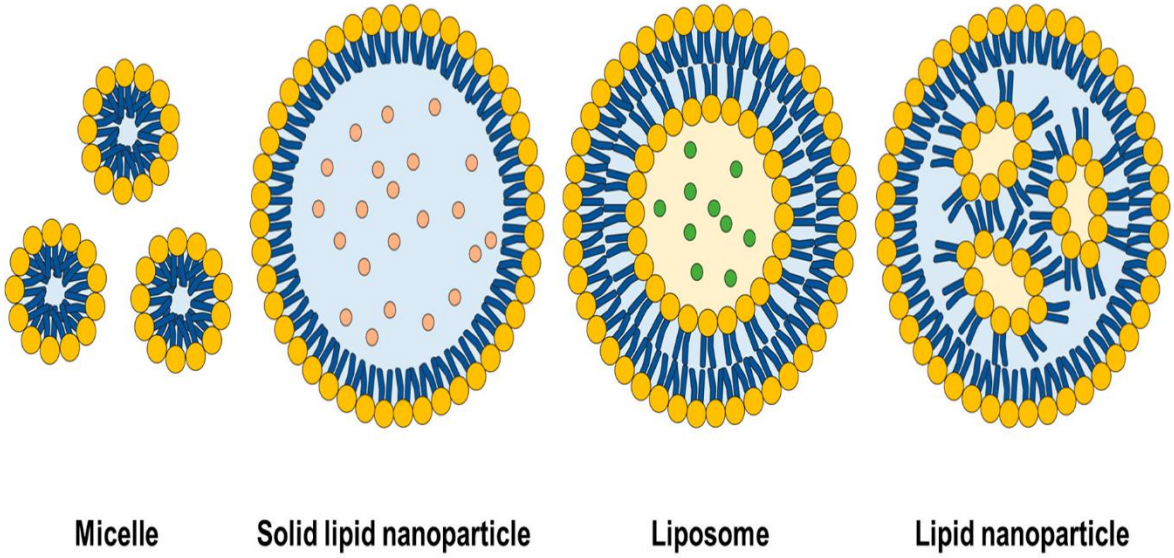


الشكل (9): الليبوزومات

4.1.9. الجسيمات النانوية الدهنية:

تعتبر الجسيمات النانوية الدهنية جزيئات شبيهة بالليبوزومات تُستخدم على نطاق واسع لإيصال البروتينات والنيوكليوتيدات. وهي تختلف عن الليبوزومات لأنها تتكون من طبقة فوسفوليبيدية واحدة، تحتوي على مذيلات معكوسة في قلب الجسيم النانوي.

تمتلك هذه المذيلات المعكوسة القدرة على احتجاز الأدوية المحبة للماء داخل الجسيمات النانوية، مما يوفر أنظمة حاملة واقية للبروتينات أو النيوكليوتيدات التي يمكن أن تتحلل بسهولة في سوائل الجسم. يمكن تعديل شكل الجسيمات النانوية الدهنية وتحميل الدواء بداخلها عن طريق تغيير الخصائص الفيزيوكيميائية وطريقة تحضير هذه الجسيمات [123].

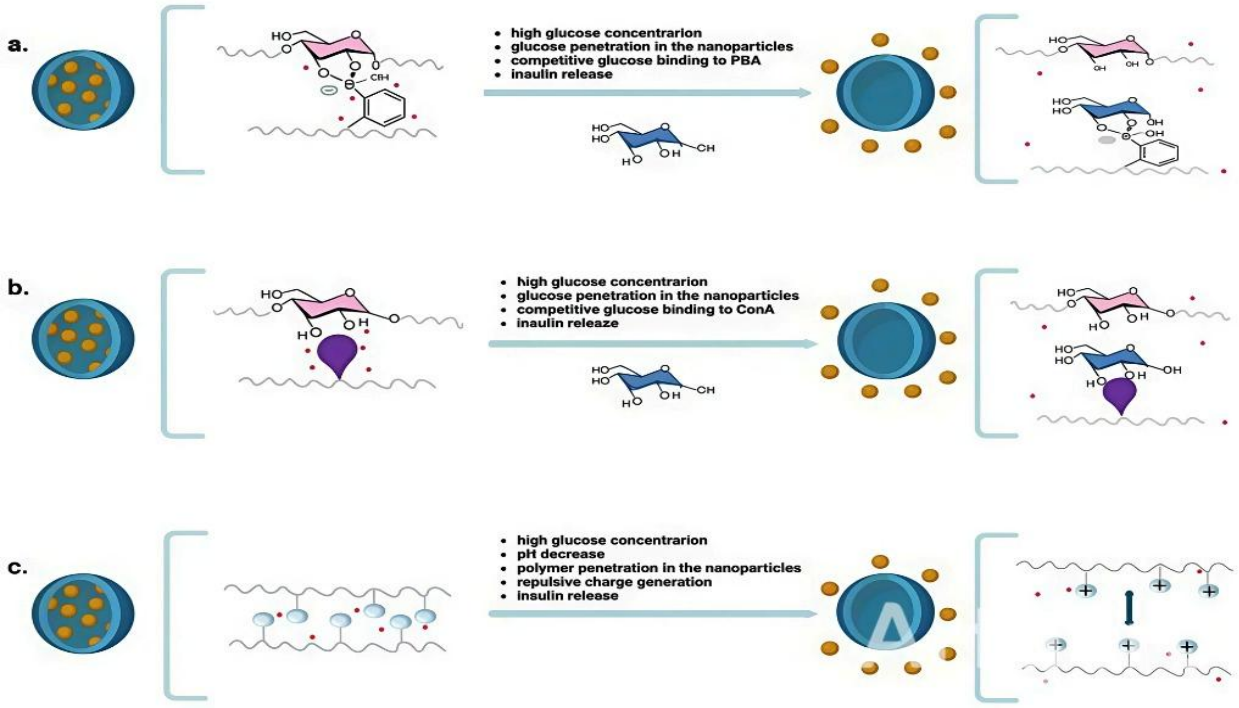


الشكل (10): الجسيمات النانوية الدهنية

2.8. استخدام الجسيمات النانوية لإطلاق الأنسولين استجابة لمستويات الغلوكوز في الدم:

تم تصميم الجسيمات النانوية المستجيبة لمستويات الغلوكوز في الدم لمحاكاة الاستجابة الفيزيولوجية للتغيرات في تركيز الغلوكوز وتعديل إطلاق الأنسولين وفقًا لذلك. الهدف هو توفير تحكم أفضل في نسبة السكر في الدم مقارنة بحقن الأنسولين التقليدية، مما يقلل من احتمالية حدوث نقص السكر في الدم. يعتمد إطلاق الأنسولين بوساطة الغلوكوز على عدة آليات، أهمها يقوم على قدرة حمض الفينيل بورونيك على تكوين روابط قابلة للفصل مع جزيئات الغلوكوز.

تتميز الجسيمات النانوية المحتوية على عديدات السكاريد والبوليمرات المقترنة بحمض الفينيل بورونيك بقدرتها على القيام بروابط متعددة بين الغلوكوز وحمض الفينيل بورونيك تعمل على استقرار بنيتها. عند وجود مستويات عالية من الغلوكوز في سوائل الجسم، يؤدي الارتباط التنافسي للغلوكوز، الذي يتخلل البنية، مع حمض الفينيل بورونيك إلى زعزعة استقرار البنية وإطلاق الأنسولين نتيجة لذلك. تمتلك الجسيمات النانوية المحضرة من الألجينات وحمض فينيل بورونيك والكيتوزان خصائص جيدة كأنظمة إيصال فموية لإطلاق الأنسولين استجابة لارتفاع الغلوكوز [124].



الشكل (11): آليات إطلاق الأنسولين من الجسيمات النانوية استجابة لارتفاع مستويات الغلوكوز في الدم.

(a) :يتخلل الغلوكوز المادة البوليمرية للجسيم النانوي، ليرتبط بحمض الفينيل بورونيك بدلاً من وحدات الغلوكوز المكونة للبنية. يؤدي هذا الأمر إلى فقدان البنية البوليمرية وإطلاق الأنسولين نتيجة لذلك.

(b) :يتخلل الغلوكوز المادة البوليمرية للجسيم النانوي، ليرتبط بالكونكانافالين بدلاً من وحدات الغلوكوز المكونة للبنية. يؤدي هذا الأمر إلى فقدان البنية البوليمرية وإطلاق الأنسولين نتيجة لذلك.

(c): يؤدي ارتفاع مستوى الغلوكوز إلى انخفاض درجة الحموضة (pH)، مما يحفز برتنة السلاسل البوليمرية في مادة الجسيم النانوي. وبالتالي يتولد قوى تنافر تفكك البنية وتسمح بإطلاق الأنسولين.

تم تحضير أنظمة أخرى باستخدام حمض الفينيل بورونيك المرتبط بالبروتينات والبوليمرات المرتبطة بالغلوكوز [125]. تكمن إحدى المشاكل المتعلقة بحمض الفينيل بورونيك في عدم امتلاكه نوعية عالية للغلوكوز، حيث لديه القدرة على التفاعل مع ثنائيات الهيدروكسيل في الجزيئات الأخرى الموجودة في الجسم مثل الفركتوز والكاتيكولات والأحماض النووية والبروتينات منخفضة الوزن الجزيئي. لكن يجرى حالياً تطوير مشتقات من حمض الفينيل بورونيك تتمتع بنوعية أكبر للغلوكوز عند درجة الحموضة الفيزيولوجية [126].

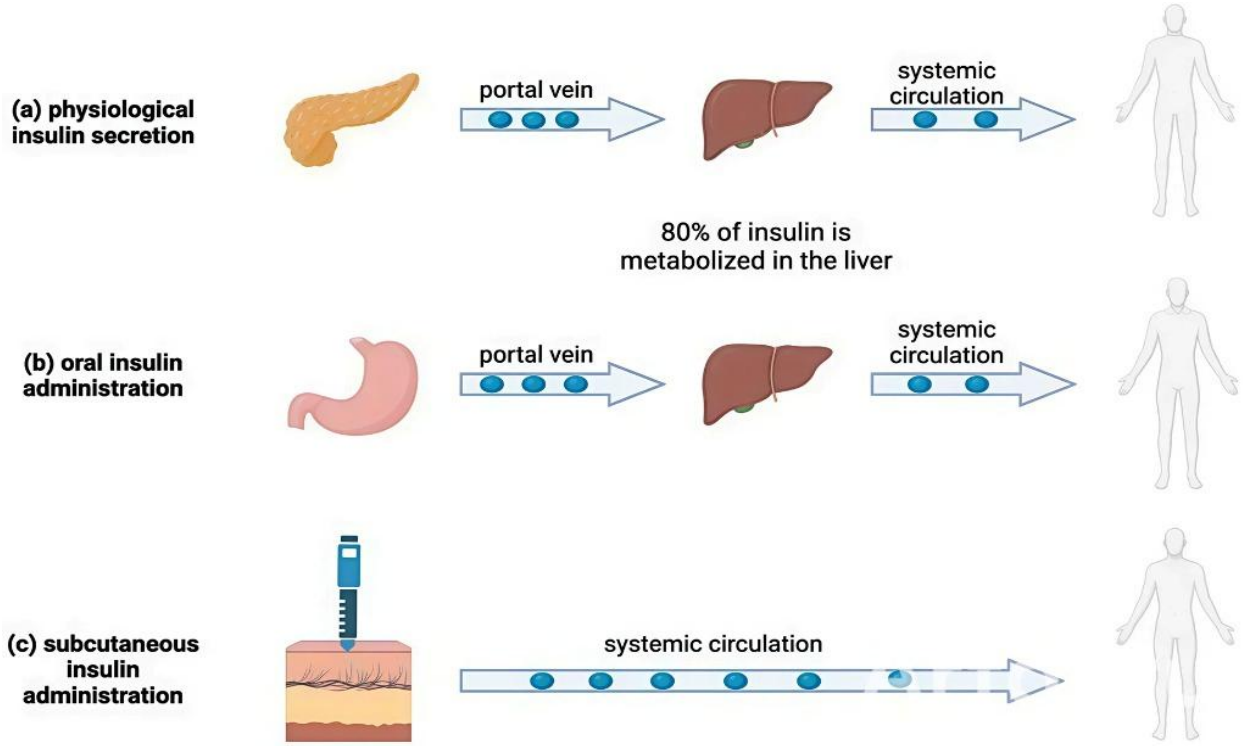
تستخدم آلية استجابة أخرى للغلوكوز بروتينات مثل الكونكانافالين لتشكيل معقدات مع الغلوكوز. تعمل التفاعلات المتعددة بين البوليمرات على استقرار الجسيمات النانوية المحضرة من السكريات المتعددة والبوليمرات المرتبطة بالكونكانافالين. عند وجود مستويات عالية من الغلوكوز في سوائل الجسم، يؤدي الارتباط التنافسي للغلوكوز، الذي يتخلل المادة البوليمرية، مع الكونكانافالين إلى زعزعة استقرار المادة وإطلاق الأنسولين [127,128].

تعتمد جسيمات نانوية أخرى مستجيبة للغلوكوز على إنزيم الغلوكوز أوكسيداز، والذي يحول الغلوكوز تحفيزياً إلى حمض الغلوكونيك، مولداً وسطاً حمضياً. يمكن للجسيمات النانوية المحتوية على إنزيم الغلوكوز أوكسيداز وبوليمرات حساسة لتغير درجة الحموضة أن تطلق الأنسولين استجابة لحالات ارتفاع السكر في الدم. حيث تؤدي برتنة هذه البوليمرات الحساسة لل ph في الوسط الحمضي إلى حدوث انتفاخ وتفكك للبنية البوليمرية، مما يؤدي إلى إطلاق الأنسولين نتيجة لذلك. يعد تحويل الغلوكوز إلى حمض الغلوكونيك [129] بواسطة إنزيم الغلوكوز أوكسيداز الآلية الأكثر دراسة لاستشعار الغلوكوز [130]، وهو المستخدم حالياً في أجهزة استشعار الغلوكوز.

3.8. استخدام الجسيمات النانوية لإعطاء الأنسولين عن طريق الفم:

يُعد الإعطاء عن طريق الفم بلا شك الطريق المثالي لإعطاء الأدوية، لما له من مزايا تتضمن البساطة، ومطاوعة المرضى. بشكل خاص في حالة الأنسولين، يُعتبر الإعطاء الفموي الأكثر فائدة في علاج مرض السكري لأنه يحاكي إفراز الأنسولين الداخلي في الجسم. حيث يصل الأنسولين البشري الذاتي الذي يفرزه البنكرياس إلى الكبد عبر الوريد البابي، ثم ينتقل من خلال الدورة الدموية العامة.

من الجدير بالذكر أن حوالي 80% من الأنسولين الذي يصل إلى الكبد يخضع لعملية الاستقلاب الأولى في الكبد، مما يؤدي لوجود تركيز أعلى بكثير للأنسولين في الوريد البابي مقارنة بالدورة الدموية العامة. بينما يدخل الأنسولين المتبقي إلى الدورة الدموية ليوزع على أجزاء الجسم المختلفة. يتحكم هذا التدرج الذي يتميز بوجود تركيز أعلى للأنسولين في الكبد مقارنة بالأعضاء والأنسجة الأخرى، وبالتالي الحفاظ على المستويات المثلى للأنسولين في الأطراف [131].



الشكل (12): إفراز الأنسولين وتوزيعه في الجسم.

(a): في الظروف الفيزيولوجية الطبيعية، يُفرز الأنسولين من جزر البنكرياس مباشرة إلى الوريد البابي، ليصل أولاً إلى الكبد، ثم يدخل بعد ذلك إلى الدورة الدموية العامة.

(b): عند التناول الفموي، يتم امتصاص الأنسولين عبر الشعيرات الدموية في الغشاء المخاطي للأمعاء، والتي تنقله إلى الوريد البابي ثم إلى الكبد، ومنه إلى الدورة الدموية العامة.

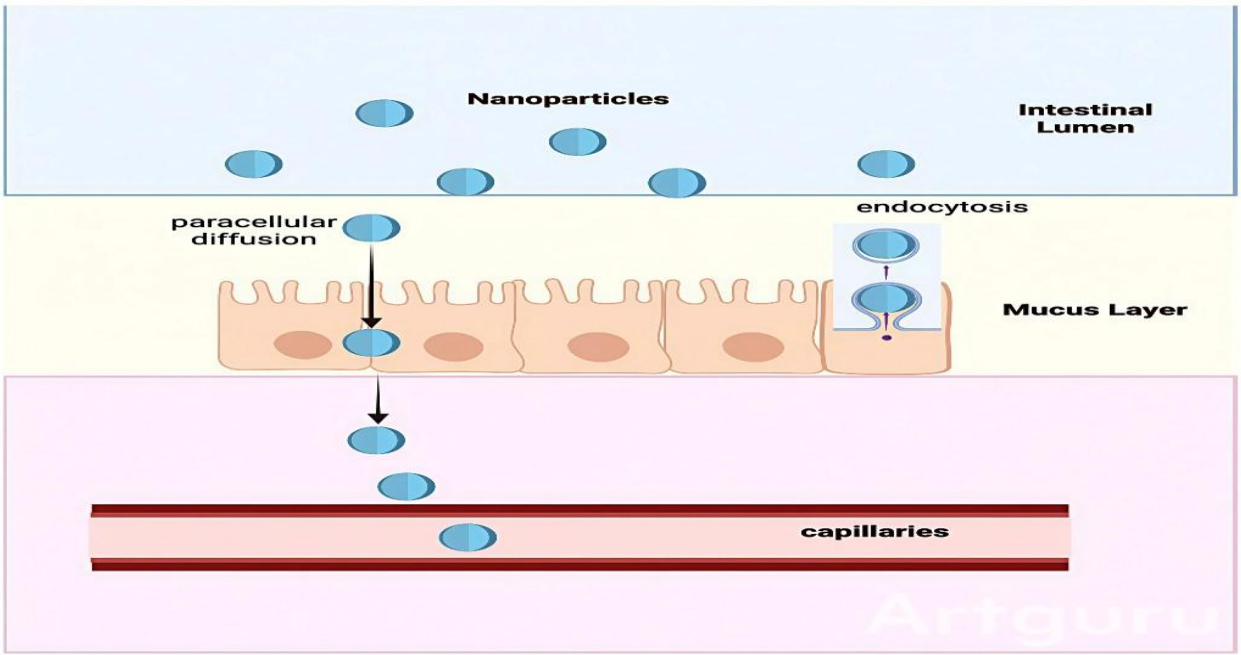
(c): عند الحقن تحت الجلد، يتم امتصاص الأنسولين عبر الشعيرات الدموية في الجلد ويدخل مباشرة إلى الدورة الدموية العامة، متجاوزاً الكبد في المرحلة الأولى.

يُمتص الأنسولين المُعطى عن طريق الفم عبر الغشاء المخاطي للأمعاء وينتقل إلى الكبد عبر الوريد البابي، مما يُنشئ تدرجًا بابيًا محيطيًا للأنسولين مشابهًا للإفراز الفيزيولوجي الطبيعي. على العكس من ذلك، يدخل الأنسولين المُعطى عن طريق الحقن تحت الجلد الدورة الدموية الجهازية المحيطية أولاً، ثم يصل إلى الكبد لاحقًا، مما قد يتسبب بسهولة في فرط أنسولين الدم المحيطي.

لذلك، يمكن أن يوفر تطوير مستحضرات الأنسولين الفموية أدوات علاجية عملية لعلاج مرض السكري. ومع ذلك، من المعروف جيداً أن امتصاص الأنسولين عن طريق الفم، مثل الأدوية البيولوجية الأخرى، يتم منعه بواسطة حواجز فيزيولوجية مختلفة، تشمل تحطيمه في البيئة الحمضية للمعدة، وتفككه بواسطة إنزيمات الجهاز الهضمي، وصعوبة امتصاصه عبر الظهارة المعوية.

استخدام المستحضرات المغلفة المعوية، ومثبطات الإنزيمات، ومعززات الامتصاص، يحسن بشكل طفيف من التوافر الحيوي للأنسولين الفموي. في الآونة الأخيرة، تطور الطب النانوي بشكل كبير حيث أصبح من الإمكان استخدام الجسيمات النانوية لتحسين امتصاص الأدوية البيولوجية، مثل الأنسولين، عن طريق الفم، حيث أن إحتواء الأدوية ضمن المستحضرات النانوية يمكن أن يحميها من التحطم والتفكك الإنزيمي أو التحلل المائي في القناة الهضمية [132].

بالإضافة إلى ذلك، يمكن للمستحضرات النانوية أن تضمن امتصاصًا دوائيًا كبيرًا عبر الطريق الفموي، وذلك بسبب قدرتها على عبور الحاجز الظهاري المعوي عبر الانتشار الجانبي للخلايا وبين الخلايا المعوية [133]، ومن خلال عملية الالتقام الخلوي في الخلايا الظهارية الغشائية المتخصصة (خلايا M) [134] في الغشاء المخاطي للأمعاء.



الشكل (13): الآليات الرئيسية لامتصاص الجسيمات النانوية عبر الغشاء المخاطي المعوي.

يمكن تعديل خصائص الجسيمات النانوية لتحسين آليات النقل عبر الظهارة. فالتعديلات السطحية من خلال الاقتران بمستقبلات معينة يتم التعبير عنها على الخلايا الظهارية يمكن أن تعزز الالتقام الخلوي بوساطة المستقبلات. كما قد تسهل المجموعات موجبة الشحنة عملية الالتقام الخلوي للجسيمات النانوية عبر التفاعلات الأيونية مع الأغشية الخلوية البطانية سالبة الشحنة. بينما يمكن أن يسهل تقليل الحجم وتعديل سطح الجسيمات باستخدام المجموعات الكارهة للماء عملية الانتشار الجانبي عبر الخلايا.

مؤخراً تم تصنيع جسيمات البولي لاكتيك-كو-غليكوليك النانوية المحملة بالأنسولين والمعدلة سطحياً بواسطة أجزاء من ال Fc (fragment crystallizable) لاستهداف مستقبلات Fc في الظهارة المعوية. عند اختبارها في الجسم الحي، عززت هذه الجسيمات النانوية المعدلة بأجزاء من Fc النقل عبر الظهارة المعوية، مما أدى إلى كفاءة امتصاص أعلى بعشر مرات مقارنة بالجسيمات النانوية غير المستهدفة [135].

في دراسة حديثة أخرى، أظهرت الجسيمات النانوية القائمة على الكيتوزان فعالية كبيرة في علاج داء السكري من النوع الأول [136]. حيث أظهرت هذه الدراسة أن الجسيمات النانوية الفموية زادت من التوافر الحيوي وفعالية الأنسولين مقارنة بالأنسولين الحر المعطى فموياً.

بالإضافة لذلك، كان التوافر الحيوي للأنسولين من الجسيمات النانوية مماثلاً لذلك المتحقق من خلال الحقن تحت الجلد للأنسولين الحر. في الواقع، بعد ساعتين من العلاج، قدمت الجسيمات النانوية والأنسولين تحت الجلد توزيعاً متكافئاً بنسبة 50% في الكبد، و20% في الأمعاء الدقيقة، و10% في الكلى على التوالي. على العكس من ذلك، بقي الأنسولين الحر الفموي في الأمعاء الدقيقة.

تُظهر عديدات السكاريد مزايا ملحوظة، مثل التوافق الحيوي الممتاز، والقدرة العالية على تحميل الأنسولين، وسهولة التعديلات الهيكلية التي تتيح تحسين خصائص المادة. وقد وجد أن الجسيمات النانوية القائمة على عديدات السكاريد توفر امتصاصاً معوياً جيداً للأنسولين، وتوافقاً حيوياً عالياً، وقدرة على الالتصاق بالمخاط المعوي، مما يعزز من التوافر الحيوي الفموي للأنسولين [137].

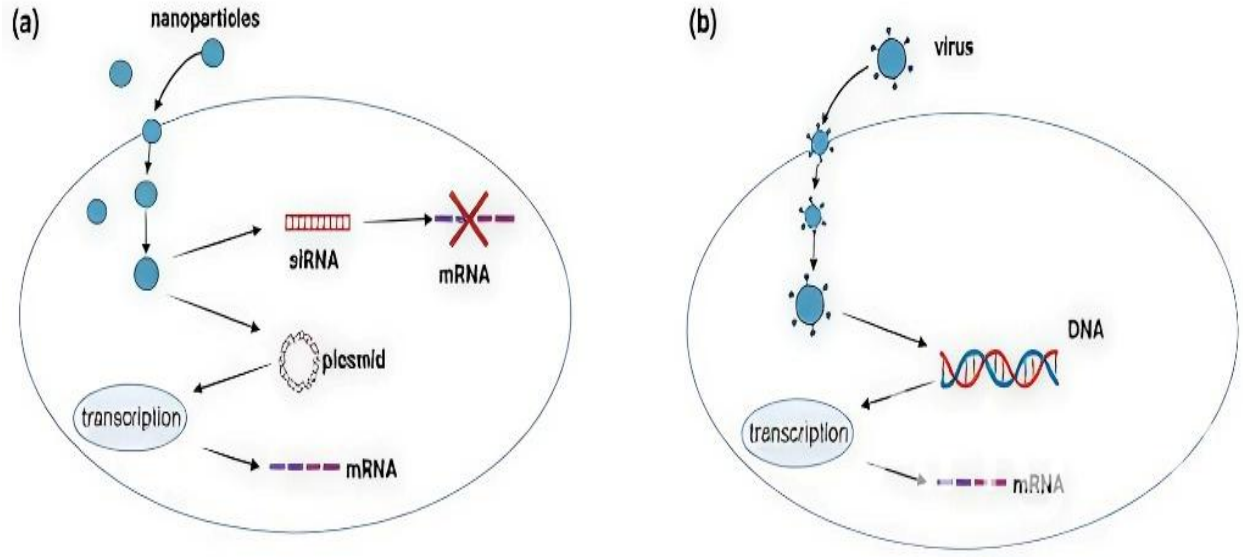
قد يقتصر استخدام الجسيمات النانوية الفموية الحاملة للأنسولين على استبدال حقن الأنسولين طويلة المفعول، بينما يستلزم استبدال الأنسولين سريع المفعول تحقيق نمط امتصاص أكثر قابلية للتنبؤ. لذلك، هناك حاجة إلى مزيد من البحث لزيادة امتصاص الجسيمات النانوية عبر الظهارة المعوية بكفاءة، بما يسمح بتراكمها في الكبد بدرجة كافية لتوفير مخزون من الأنسولين وإطلاقه وفقًا لاحتياجات الجسم.

في حال تحقيق هذه الأهداف، سوف يحل الإعطاء الفموي بشكل فعال المشاكل المرتبطة بالحقن اليومي، مما يعود بفائدة كبيرة على مرضى السكري [138].

4.8. استخدام الجسيمات النانوية في العلاج الجيني:

يمثل العلاج الجيني تقنية حديثة لتخفيف آثار الجين المعيب من خلال استبداله بالجين السليم الخارجي. لم يعد العلاج الجيني حاليًا يقتصر على إضافة جين، بل يشمل أيضًا تعديل التعبير الجيني وتعديل الجينات. يمكن اعتبار العلاج الجيني نهجًا جديدًا في علاج الأمراض [139].

يتم تحقيق التأثير العلاجي من خلال المواد الوراثية مثل الحمض النووي DNA، أو الحمض النووي الريبوزي RNA، أو الحمض النووي الريبوزي المتداخل الصغير siRNA بدلاً من الأدوية التقليدية [140]. عند حقن هذه المواد الوراثية العلاجية في الجسم، تخترق الخلايا المستهدفة لتقليل أو تعزيز التعبير عن الجينات المعيبة. حيث يعمل الحمض النووي DNA أو RNA على استعادة عملية نقل الإشارات البروتينية المستهدفة التي أُعيقَت بسبب الجينات المعيبة، في حين يعمل الـ siRNA على كبت دور الرنا المرسال mRNA في التعبير عن الجينات المعيبة.



الشكل (14): الآليات الأساسية في إيصال الجينات.

التوصيل الجيني غير الفيروسي: تدخل الجسيمات النانوية الحاملة لـ siRNA أو البلازميدات إلى الخلايا عبر الالتقام الخلوي، ثم تطلق محتواها في السيتوبلازما. يرتبط الـ siRNA بالـ mRNA المماثل له، مما يحفز تحلله وبالتالي كبح إنتاج البروتينات المستهدفة. بينما تنتقل البلازميدات إلى النواة وتُحفز نسخ mRNA محدد، مما يزيد من إنتاج البروتين المستهدف.

التوصيل الجيني الفيروسي: تدخل الفيروسات الحاملة لتسلسلات الحمض النووي DNA المحددة إلى الخلايا عبر الالتقام الخلوي، ثم تطلق محتواها في السيتوبلازما. ينتقل الحمض النووي DNA إلى النواة حيث يحفز نسخ mRNA محدد، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج البروتين المستهدف.

إعطاء النيوكليوتيدات لوحدها غير فعال في العلاج الجيني، لأنها تتحلل بسرعة بواسطة إنزيمات النوكلياز الموجودة في الدم وسوائل الجسم، وتتعرض للبلعمة من قبل البلاعم المنتشرة في الدم، وغير قادرة على دخول الخلايا المستهدفة بسبب التنافر مع الأغشية البيولوجية. لذلك، تُستخدم نواقل فيروسية مثل الفيروسات الغدية والفيروسات القهقرية، أو نواقل غير فيروسية مثل الجسيمات الشحمية أو الأغلفة النانوية، لحماية النيوكليوتيدات العلاجية من الظروف البيئية والسماح لها باختراق الخلايا المستهدفة [141].

النواقل الفيروسية هي فيروسات تحتوي على الحمض النووي العلاجي أو الحمض النووي الريبي. يتم التعديل وراثيًا عليها لتفقد قدرتها الإمراضية مع الاحتفاظ بقدرتها على نقل المادة الوراثية إلى الخلايا المستهدفة. على الرغم من كفاءتها العالية كنظم لتوصيل الجينات، إلا أن النواقل الفيروسية قد تسبب مشاكل مثل السمية الخلوية، والالتهاب، وإثارة الاستجابة المناعية، مما يقلل أيضًا من فعاليتها بعد الجرعات المتكررة.

أما النواقل غير الفيروسية فهي جسيمات نانوية يمكنها حمل الحمض النووي، والحمض النووي الريبي، والـ siRNA. تتميز بعدة مزايا مقارنة بالنواقل الفيروسية، حيث أنها لا تسبب السمية الخلوية أو الالتهاب أو الاستجابة المناعية، وسهلة التحضير، وقادرة على حمل كميات كبيرة من النيوكليوتيدات العلاجية.

تم دراسة العلاج الجيني على نطاق واسع لاستعادة إنتاج الأنسولين في خلايا البنكرياس أو نقل الجينات المسؤولة عن إنتاج الأنسولين إلى خلايا أخرى مثل الكبد والخلايا الدهنية والعضلات [143,142]، بهدف تحفيز هذه الخلايا على إنتاج الأنسولين.

في العلاج الجيني لإنتاج الأنسولين، يمكن إعطاء النواقل عن طريق الحقن الموضعي في البنكرياس أو العضلات أو الأنسجة الدهنية، أو عن طريق الحقن في الوريد البابي للوصول إلى الكبد. كما يمكن أيضًا استخدام الحقن الوريدي العام. في هذه الحالة، يختلف التوزيع الحيوي للجسيمات النانوية مقارنة بالنواقل الفيروسية، مما قد يزيد من فعاليتها.

بالنسبة للكبد تحديداً، فإن تركيز الجسيمات النانوية في الكبد ليس مجرد ميزة، بل هو أمر حاسم لنجاح العلاج الجيني لمرض السكري. عندما نهدف إلى تحويل خلايا الكبد إلى مصانع صغيرة لإنتاج الأنسولين، نحتاج إلى توصيل الجينات العلاجية بشكل انتقائي إلى أكبر عدد ممكن من خلايا الكبد. ثبت أن الجسيمات النانوية تتراكم بشكل انتقائي في أجزاء الجسم مثل الأورام والأنسجة الملتهبة وكذلك في الكبد والطحال ونخاع العظم [144]. يعد التراكم في الكبد مفيداً بشكل خاص لنقل الجينات إلى خلايا الكبد لحثها على إنتاج الأنسولين.

على العكس من ذلك، لا توفر النواقل الفيروسية تراكمًا انتقائيًا بسبب قدرتها على عبور الأوعية الدموية والانتشار في جميع أنحاء الجسم. يمكن أن يتسبب هذا التوزيع غير المنضبط في توصيل الجينات إلى أهداف غير مقصودة مع تأثيرات جانبية غير مرغوب فيها [145].

بالإضافة إلى الاهتمام بالعلاج الجيني لإنتاج الإنسولين، أُجريت العديد من الدراسات حول الجينات المسؤولة عن تطور النوع الأول من السكري (T1DM) وجينات النوع الثاني من السكري (T2DM) كأهداف علاجية محتملة. تم تحديد حوالي 75 موقعًا جينيًا مستقلًا مرتبطًا بالنوع الثاني من السكري من خلال الدراسات الجينية، كما تم تحديد عدة أهداف علاجية جديدة. يمكن للمواقع الجينية أن تؤثر بشكل كبير على استجابة الأدوية وكذلك على حدوث وتطور المرض [146].

وقد وجد أن العلاج الجيني يمكن أن يثبط إنتاج بروتين NLRP3. يؤدي تثبيط هذا البروتين إلى التخفيف من الالتهاب، مما يحمي خلايا البنكرياس من الموت المبرمج ويمنع تطور النوع الثاني من السكري [147].

تُعدُّ استراتيجية تثبيط مستقبلات الغلوكاغون باستخدام الحمض النووي الريبوزي (siRNA) إحدى الطرق المطروحة لاستعادة استقرار الغلوكوز في الجسم وإبطاء تقدم مرض السكري. وقد أظهرت الدراسات التجريبية على الفئران المصابة بالسكري أن إيصال siRNA الخاص بمستقبل الغلوكاغون باستخدام تقنية الجسيمات النانوية الدهنية يمكن أن يؤدي إلى زيادة ملحوظة في مستويات الغلوكاغون في البلازما وانخفاض في مستويات سكر الدم، مما يعيد استتباب الغلوكوز [148].

تم استخدام الجسيمات النانوية لإيصال الجين المشفر للببتيد المشابه للغلوكاغون-1 (GLP-1) – وهو هرمون محفز لإفراز الإنسولين – لتعزيز إفراز الإنسولين وزيادة حيوية جزر البنكرياس [149]. كما تم تقييم العلاج الجيني المُستهدف لتصنيع الدهون في الكبد للتخفيف من فرط الدهون في الدم ومرض الكبد الدهني لدى مرضى المتلازمة الاستقلابية. وفي هذا الإطار، أظهرت الجسيمات النانوية الدهنية الحاملة لـ siRNA قدرة على تعديل عملية تصنيع الدهون في الخلايا الكبدية [150].

في دراسة أخرى، حُقنت فئران غير بدينة مصابة بالسكري (NOD) وريدياً بالبلازميد النووي الحامل لجيني الإنترلوكين-4 والإنترلوكين-10 والمحمل في جسيمات نانوية. بعد ستة أسابيع من الحقن، لوحظ أن 75% من جزر لانغرهانس كانت سليمة، مقارنة بأقل من 3% في المجموعة الشاهدة. بالإضافة لذلك، كان فقط 5% من الجزر تعاني من تسرب الخلايا الليمفاوية بشكل كبير، مقارنة بأكثر من 30% في المجموعة الشاهدة [151].

استخدمت دراسة أخرى جسيمات نانوية قائمة على الكيتوزان تحتوي على بلازميد مشفر للإنترلوكين-4 (IL-4) والإنترلوكين-10 (IL-10)، تم حقنها عضلياً في نموذج لفأر مصاب بالسكري. وأشارت النتائج إلى انخفاض التهاب جزر البنكرياس في الفئران المعالجة، كما تم الكشف عن انخفاض في مستويات سكر الدم [152].

9. استخدام الخلايا الجذعية في علاج الداء السكري:

1.9. مبادئ وآليات العلاج بالخلايا الجذعية لمرض السكري:

يتكون مرض السكري من نوعين سريريين متميزين: النوع الأول (T1DM) الذي يتميز بتدمير خلايا بيتا بوساطة المناعة الذاتية، والنوع الثاني (T2DM) الذي يسببه مقاومة الإنسولين وضعف وظيفة خلايا بيتا التدريجي [153]. تستهدف علاجات الخلايا الجذعية الآليات الإمراضية المختلفة من خلال ثلاث آليات مترابطة: (1) التمايز المباشر إلى خلايا بيتا المنتجة للإنسولين؛ (2) تجديد جزر البنكرياس الداخلية بوساطة الإفراز المجاور للخلايا (باراكراين)؛ و (3) تعديل المناعة لمواجهة الضرر المناعي الذاتي أو الالتهابي [154].

1.1.10. تمايز الخلايا الجذعية إلى خلايا بيتا البنكرياسية:

تتميز الخلايا الجذعية بقدرتها على التمايز لأنواع متعددة من الخلايا، مما يمكنها من التحول إلى خلايا بيتا بنكرياسية تحت ظروف تحفيزية محددة. في المختبر، يمكن تحفيز كل من الخلايا الجذعية الجنينية (ESCs) والخلايا الجذعية المحفزة متعددة القدرات (iPSCs) بشكل تدريجي باستخدام عوامل مثل الأكتيفين A، وعامل نمو الأرومة الليفية 10 (FGF10)، وعامل النمو المشابه للأنسولين-1 (IGF-1)، والنيكوتين أميد.

يتقدم هذا التحول من مرحلة الخلايا الجذعية الجنينية/المحفزة إلى خلايا الأديم الباطن، ثم الخلايا السلفية البنكرياسية، فالسلفية الصماء، وأخيرًا إلى خلايا بيتا البنكرياسية الناضجة [155]. تشبه خلايا بيتا المتمايزة الناتجة نظيرتها الطبيعية إلى حد كبير من حيث البنية والوظيفة، حيث تستجيب لتقلبات مستوى السكر في الدم وتفرز كميات مناسبة من الأنسولين لتنظيم استقرار الغلوكوز [156].

2.1.10. تجديد جزر البنكرياس بوساطة الإفراز المجاور للخلايا (باراكراين):

تُفرز الخلايا الجذعية، وخاصة الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs)، مجموعة من السيتوكينات وعوامل النمو، بما في ذلك عامل النمو المشابه للأنسولين-1 (IGF-1)، وعامل نمو الخلايا الكبدية (HGF)، وعامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF). ينشط عامل IGF-1 مسارات إشارات فوسفوتيديل إينوزيتول-3 كيناز (PI3K) والبروتين كيناز B (AKT)، مما يثبط موت خلايا بيتا المبرمج ويعزز إفراز الأنسولين المُحفز بالغلوكوز [157].

يعزز عامل HGF تكاثر خلايا بيتا من خلال تنشيط مستقبل c-Met، مما يزيد من كتلة الجزر في النوع الثاني من الداء السكري. يحفز عامل VEGF تكوين أوعية دموية جديدة، مما يحسن تروية الجزر البنكرياسية وإمدادها بالأكسجين والمواد الغذائية، مما يمنع فقدان خلايا بيتا الناجم عن نقص الأكسجين [158].

أظهرت الدراسات أن زراعة الخلايا الجذعية الوسيطة في نماذج الفئران المصابة بالسكري يحفز تكاثر خلايا بيتا البنكرياسية، ويعزز إفراز الأنسولين، ويخفض مستويات السكر في الدم.

3.1.10. التعديل المناعي في مسار مرض السكري:

في النوع الأول من السكري (T1DM) – وهو حالة مناعة ذاتية يهاجم فيها الجهاز المناعي خلايا بيتا البنكرياس – تمتلك الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) خصائص معدلة للمناعة يمكنها كبح فرط التنشيط المناعي، وتقليل الاستجابات المناعية الذاتية ضد خلايا بيتا، وتثبيط تكاثر وتنشيط الخلايا الليمفاوية التائية.

من خلال تعديل التوازن بين الخلايا المساعدة (Th1/Th2) Type 2، تقلل الخلايا الجذعية الوسيطة من إفراز السيتوكينات الخاصة بـ Th1 (مثل الإنترفيرون–غاما وعامل نخر الورم–ألفا) وتزيد من إفراز السيتوكينات الخاصة بـ Th2 (مثل الإنترلوكين–4 والإنترلوكين–10)، مما يخفف من حدة الالتهاب والضرر بوساطة المناعة [159].

بالإضافة إلى ذلك، يمكن للخلايا الجذعية الوسيطة أن تعزز توليد الخلايا التائية التنظيمية (Tregs)، التي تمارس وظائف مثبطة للمناعة، مما يحمي خلايا بيتا من الهجوم المناعي الذاتي. أظهرت الدراسات السريرية أن مرضى النوع الأول من السكري الذين يتلقون العلاج بالخلايا الجذعية الوسيطة يسجلون انخفاضاً في مستويات الأجسام المضادة الذاتية، وتناقصاً في تنشيط الخلايا المناعية، وتعزيزاً لوظيفة خلايا بيتا البنكرياسية، وتحسناً في التحكم بمستويات الغلوكوز [161,160].

10. تطبيق العلاج بالخلايا الجذعية في علاج مرض السكري

1.10. استخدام الخلايا الجذعية الجنينية والخلايا الجذعية المحفزة متعددة القدرات في علاج السكري:

أصبحت الخلايا الجذعية الجنينية (ESCs) والخلايا الجذعية المحفزة متعددة القدرات (iPSCs)، بفضل قدرتها المتميزة على التجدد الذاتي وإمكاناتها في التمايز إلى سلالات متعددة، أدوات مهمة في تطوير علاجات مرض السكري. كانت لحظة محورية في هذا المجال في عام 2006 عندما طور دامور وزملاؤه [162] بروتوكول تمايز بخمس خطوات لتحويل الخلايا الجذعية الجنينية البشرية إلى خلايا وظيفية تفرز الأنسولين وقادرة على إنتاج هرمونات بنكرياسية مختلفة، بما في ذلك الأنسولين، والغلوكاغون، والسوماتوستاتين، والبولي ببتيد البنكرياسي، والببتيد المحرر لهرمون النمو. وأظهرت الدراسات اللاحقة أن هذه الخلايا يمكنها أن تخفف من فرط سكر الدم مما مثل بداية التدخلات القائمة على الخلايا الجذعية في علاج مرض السكري.

بالنسبة للنوع الأول من السكري، يركز النهج العلاجي الأساسي على تمايز الخلايا الجذعية الجنينية/المحفزة إلى خلايا بيتا بنكرياسية وظيفية لاستعادة الخلايا البنكرياسية المفقودة وإفراز الأنسولين الداخلي. أظهرت تجربة سريرية فارقة أجرتها شركة فيرتكس للأدوية (VX-880) فعالية ملحوظة: بعد 90 يومًا من جرعة واحدة من خلايا الجزر المشتقة من الخلايا الجذعية، أظهر المرضى استعادة إنتاج الأنسولين وانخفاضًا بنسبة 91٪ في الاعتماد على الأنسولين الخارجي [163].

وعززت بيانات التجربة الموسعة للمرحلة 2/1 (NCT04786262) هذه النتائج بشكل أكبر، حيث حقق 12 مريضًا بالنوع الأول من السكري إفرازًا للأنسولين استجابة لمستويات الغلوكوز بعد تسريب الجرعة الكاملة من VX-880، وتمكن 11 مشاركًا من تقليل أو إيقاف حقن الأنسولين بحلول عام 2024.

بالتوازي مع ذلك، في الصين، قام مركز جامعة بكين لأبحاث الخلايا الجذعية ومستشفى تيانجين المركزي الأول بالقيام بأول زراعة جزر بنكرياسية مشتقة من الخلايا الجذعية المحفزة والمعاد برمجتها لعلاج مرضى النوع الأول من الداء السكري في عام 2023 (ChiCTR2300072200). حقق المتلقون تنظيمًا فيزيولوجياً لمستويات السكر في الدم خلال 75 يومًا وحافظوا على الاستقلال عن الأنسولين لأكثر من عام، مما يمثل خطوة مهمة على طريق تحقيق علاج وظيفي للنوع الأول من الداء السكري [164].

في النوع الثاني من السكري، تقوم العلاجات القائمة على الخلايا الجذعية الجنينية/المحفزة بتقليل مقاومة الإنسولين وتعزيز تجديد خلايا بيتا. تم القيام بدراسة حديثة باستخدام الخلايا الجذعية لعلاج الداء السكري من النوع الثاني حيث حقق المشاركون تحكمًا مستدامًا في مستويات السكر في الدم، وتقليل الاعتماد على الإنسولين الخارجي، ولم يُلاحظ أي مضاعفات ورمية أو مناعية، وذلك من خلال زراعة أنسجة جزر بنكرياسية تجديدية مشتقة من الخلايا الجذعية المحفزة الذاتية (E-islets) [165].

2.10. استخدام الخلايا الجذعية الوسيطة في علاج مرض السكري:

تحظى الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) – وهي خلايا متعددة القدرات موجودة في الأنسجة البالغة مثل نخاع العظم والأنسجة الدهنية والحبل السري والمشيمة – باهتمام كبير في علاجات مرض السكري نظرًا لعدم تحفيزها للجهاز المناعي وخصائصها المنظمة للمناعة.

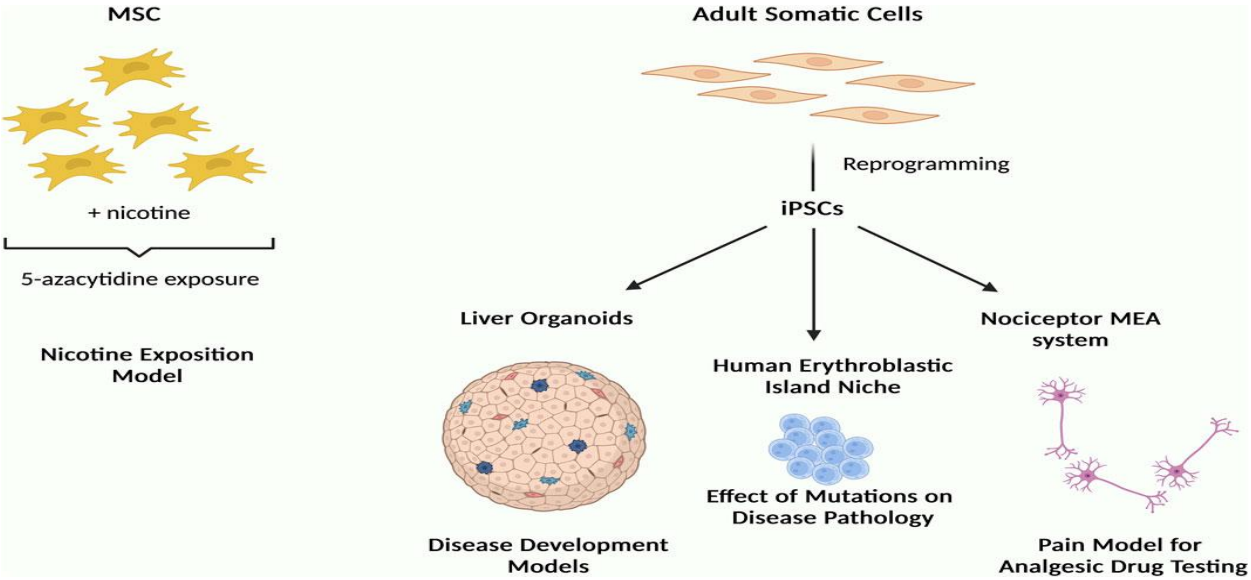
تشير سجلات التجارب السريرية الحالية (ClinicalTrials.gov) إلى أن 63.6% (77 من أصل 121) من العلاجات القائمة على الخلايا الجذعية المرتبطة بمرض السكري تستخدم الخلايا الجذعية الوسيطة، حيث كانت الخلايا المشتقة من الحبل السري هي المصدر الأكثر شيوعًا (38 دراسة)، تليها الخلايا من نخاع العظم (16 دراسة) ثم الأنسجة الدهنية (13 دراسة). إلى جانب التحكم في مستوى السكر في الدم، أظهرت العلاجات القائمة على الخلايا الجذعية الوسيطة فعالية ملحوظة في علاج مضاعفات السكري، بما في ذلك اعتلال الكلى، واعتلال العضلات، والقروح المزمنة في القدم.

تُسلط الأبحاث الحديثة الضوء على أن التأثيرات العلاجية للخلايا الجذعية الوسيطة تُعزى إلى حد كبير إلى قدراتها المناعية القوية ووظائف الإفراز المجاور للخلايا. من خلال انتقالها إلى الأنسجة التالفة، تفرز الخلايا الجذعية الوسيطة مواد حيوية نشطة مثل الإكسوسومات، وعامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF)، وعامل نمو الخلايا الكبدية (HGF)، بينما تقوم في الوقت نفسه بتنظيم التعبير عن السيتوكينات الالتهابية مثل الإنترلوكين-6 وعامل نخر الورم-ألفا، مما يُحدث بيئة دقيقة مواتية لإصلاح الأنسجة [167,166].

على الرغم من أن الآليات الدقيقة لعملها في النوع الثاني من السكري لا تزال قيد الدراسة، إلا أن الأدلة السريرية تدعم فعاليتها في علاج كل من النوع الأول والنوع الثاني من السكري. كشف تحليل شامل لـ 13 دراسة شملت 302 مريضًا أن العلاج بالخلايا الجذعية الوسيطة حسّن تنظيم مستويات السكر في الدم، حيث انخفضت الحاجة من الإنسولين من حوالي 0.6 إلى 0.4 وحدة، مع انخفاض ملحوظ في مستوى الهيموغلوبين السكري [168].

أظهر تحليل شمولي آخر ركّز على قرح القدم السكري أن الخلايا الجذعية كانت أكثر فعالية بشكل ملحوظ من العلاجات التقليدية، حيث حسّنت بشكل ملحوظ من جودة حياة المرضى. أظهرت المجموعة المعالجة بالخلايا الجذعية معدلات أعلى لالتئام القرح والجروح (201 حالة من أصل 263 مقابل 92 حالة من أصل 270 في المجموعة الشاهدة) ومعدلاً أكبر بشكل ملحوظ لتكوّن الأوعية الدموية الجديدة (49 حالة من أصل 92 مقابل 7 حالات من أصل 111 في المجموعة الشاهدة). بالإضافة إلى ذلك، كان معدل البتر أقل بشكل ملحوظ في المجموعة المعالجة بالخلايا الجذعية مقارنة بالمجموعة الشاهدة (13 حالة من أصل 184 مقابل 63 حالة من أصل 227) [169].

كشفت الدراسات الرائدة أن الخلايا الجذعية الوسيطة أظهرت انجذابًا نحو جزر البنكرياس والكبيبات الكلوية في الفئران المصابة بالسكري، مما يسرِع عمليات إصلاح الأنسجة [170]. كما أكدت أبحاث إضافية على تجدد البنكرياس بوساطة الخلايا الجذعية الوسيطة في النماذج المعالجة بالستربتوزوتوسين، حيث أدى إعطاء الخلايا الجذعية الوسيطة داخل البنكرياس إلى التخفيف من تدمير خلايا بيتا [171].



الشكل (15): الخلايا الجذعية الوسيطة والخلايا الجذعية متعددة القدرات

11. استخدام الخلايا الجذعية في تقليل مضاعفات الداء السكري:

1.11. الأمراض الوعائية:

يُعد الالتهاب المزمن الناجم عن فرط سكر الدم (عامل نخر الورم–ألفا، الإنترلوكين–6) والإجهاد التأكسدي عوامل رئيسية لكل من المضاعفات الوعائية الكبيرة (مثل تصلب الشرايين) والدقيقة (مثل اعتلال الكلى). أظهرت تجربة متعددة المراكز عام 2024 (NCT01719640) شملت 97 مريضًا مصابًا بالنوع الثاني من السكري أن العلاج المشترك بالخلايا الجذعية الوسيطة/الخلايا وحيدة النوى من نخاع العظم أدى إلى زيادة بنسبة 50.6% في مستويات الببتيد C.

وكشف متابعة لمدة 8 سنوات عن انخفاض كبير في المضاعفات الوعائية الكبيرة (13.8% مقابل 44.8% في المجموعة الشاهدة) والاعتلالات العصبية (10.3% مقابل 48.3% في المجموعة الشاهدة) [172–174].

2.12. علاج قرح القدم السكري:

يعمل نقل الخلايا الجذعية الوسيطة، سواءً عن طريق الحقن الموضعي أو التسريب داخل الأوعية الدموية، على تعزيز التئام الجروح من خلال تنشيط مساري PI3K/AKT و MAPK/ERK، مما يحفز عملية التئام النسيج وتكوين الأوعية الدموية الجديدة.

أكدت دراسة أترابية شملت خمس مجموعات وضمت 216 مشاركاً على فعالية الخلايا الجذعية الوسيطة في تسريع التئام القرح. حيث حققت مجموعة الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من نخاع العظم نسبة 100% للالتئام بشكل أسرع بكثير من مجموعة الخلايا وحيدة النوى المشتقة من نخاع العظم خلال 6 أسابيع بعد العلاج الخلوي.

بالإضافة لذلك، أظهر علاج الخلايا الجذعية الوسيطة من نخاع العظم سلامة وتحملًا أفضل، بالإضافة إلى فعالية متفوقة في تحسين تروية الأطراف السفلية والتئام قرح القدم لدى مرضى السكري المصابين بنوبة إقفارية حادة في الأطراف، مقارنة بالعلاج بالخلايا الوحيدة المشتقة من نخاع العظم. تشير البيانات إلى أن الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من نخاع العظم والأنسجة الدهنية حققت معدل نجاح 88% في علاج قرح القدم السكري، مما يبرز سلامة وفعالية زراعة هذه الخلايا في منع بتر الأطراف [176,175].

3.12. اعتلال الكلى السكري:

يوجد ست تجارب سريرية مسجلة تستقصي استخدام الخلايا الجذعية الوسيطة في علاج المضاعفات الكلوية. تخفف الخلايا الجذعية الوسيطة من التليف الكلوي من خلال تثبيط مسار Smad2/3 وإفراز عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) وعامل نمو الخلايا الكبدية (HGF)، مما يحسن الدورة الدموية الدقيقة.

يتضمن عملها المضاد للالتهاب تقليل بروتين جذب الخلايا الوحيدة-1 (MCP-1) وتحويل البلاعم إلى النمط M2، مما يؤدي إلى انخفاض مستويات الإنترلوكين-β1 والإنترلوكين-6 وعامل نخر الورم-ألفا [177-178].

بالإضافة إلى ذلك، يساهم التعديل الذي تُجريه الإكسوسومات في المطرس خارج الخلية في تأخير تطور التليف. وقد سجل تقرير حالة عام 2024 تحسنًا ناجحًا في الحالة الكلوية لمريض باستخدام الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من هلام وارتون في الحبل السري والإكسوسومات، مما يدعم إمكانية نقل هذا النهج إلى التطبيق السريري [179].

12. دور النظام الكيتوني في علاج الداء السكري:

بدأت تزداد شعبية الأنظمة الغذائية الكيتونية حيث يقوم الأطباء والباحثون بالتحقيق في الفوائد المحتملة. يتم تحقيق الكيتوزية الغذائية، وهي النقطة النهائية التي نسعى لتحقيقها باستخدام النظام الغذائي الكيتوني، عن طريق تقييد تناول الكربوهيدرات، والاعتدال في استهلاك البروتين، وزيادة عدد السعرات الحرارية التي يتم الحصول عليها من الدهون [180].

من الناحية النظرية، يؤدي هذا التقييد للكربوهيدرات إلى تحول الجسم من استقلاب الغلوكوز كوسيلة أساسية لإنتاج الطاقة. وينتج عن ذلك استخدام أجسام الكيتون الناتجة عن استقلاب الدهون، وهي حالة استقلابية حيث يفضل الجسم استخدام الدهون كمصدر أساسي للطاقة. تظهر الدراسات الحديثة التي تستخدم الأنظمة الغذائية منخفضة الكربوهيدرات وعالية الدهون (LCHF)، مثل النظام الغذائي الكيتوني، نتائج واعدة في مساعدة المرضى على إنقاص الوزن، أو عكس علامات متلازمة التمثيل الغذائي، وتقليل أو القضاء على حاجة مرضى السكري من النوع الثاني للأنسولين [181].

ويعتقد العديد من الباحثين أن هذه الأمراض هي نتيجة لضعف السيطرة على استهلاك الكربوهيدرات ومقاومة الأنسولين. وبالتالي، فإن اتباع نظام غذائي يقلل من التعرض للكربوهيدرات، بما في ذلك الحبوب الكاملة، قد يصبح توصية أكثر منطقية لتحسين الصحة [182].

يحدث مرض السكري من النوع الثاني بسبب فرط أنسولين الدم وتتأثر مستويات الأنسولين بشكل مباشر باستهلاك الكربوهيدرات. يمكن أن يسبب تناول البروتين زيادات طفيفة في نسبة الغلوكوز في الدم وإفراز الأنسولين لاحقًا، ولكن استهلاك الدهون ليس له تأثير كبير على أي منهما [183].

إذا كان فرط أنسولين الدم يتأثر بشكل مباشر بتناول العناصر الغذائية، فيمكن القول إنه يمكن التحكم في مستوياته في الدم من خلال التحكم الواعي في خيارات الطعام. وتجدر الإشارة أيضًا إلى أن الجمعية الأمريكية للسكري توصي بأن يكون مستوى HbA1c أقل من 7%، وتحدد الكلية الأمريكية للغدد الصماء مستوى مستهدفًا يبلغ 6.5%، على الرغم من أن عددًا قليلًا من المرضى يصلون إلى هذا الهدف.

وهكذا، أفاد براونلي وزملاؤه [184] بأنه يجب على المرضى زيادة الجهود لتقليل تقلب نسبة السكر في الدم لأنه يمكن أن يقلل من مخاطر مضاعفات مرض السكري، الدراسة المباشرة التي أجراها ليان وزملاؤه [185] لوحظ أن فقدان الوزن وحده يمكن أن يؤدي إلى تحقيق حوالي من 46٪ من مرضى السكري شعروا بارتياح خلال التجربة وهي 12 شهرًا.

لكن هذا لا يعالج مشكلة مرضى السكري الذين لا يعانون من زيادة الوزن. وبالتالي، يقوم العديد من العلماء الآن بدراسة الفوائد المحتملة المتعلقة بمرض السكري وتحسين المؤشرات الدموية التي يمكن أن تنجم عن اتباع نظام غذائي كيتوني.

أفادت كلارا وزملاؤها[186] . أنه ينبغي اعتبار التغذية جزءًا لا يتجزأ من علاج التمثيل الغذائي لمرض السكري، وينبغي على الأقل تقديم النظام الغذائي الكيتوني كخيار علاجي. ومن المثير للاهتمام أن استخدام نظام غذائي منخفض الكربوهيدرات لعلاج مرض السكري ليس فكرة جديدة.

في الواقع، قبل اختراع الأنسولين، كان النظام الغذائي هو التدخل الرئيسي الذي يستخدمه مرضى السكري. كان الأطباء، الدكتور إليوت جوسلين والدكتور فريدريك ألين، يوصيان مرضاهما في العشرينيات من القرن الماضي بتناول الأطعمة التي لا تحتوي على محتوى الكربوهيدرات، وكان ذلك يشبه إلى حد كبير التوصيات الكيتونية الحالية. وفقا لفينمان وزملاؤه [187] يجب أن يكون الهدف الأول لكل من مرضى السكري من النوع 1 والنوع 2 هو التحكم في نسبة السكر في الدم.

يقال إن تقييد الكربوهيدرات يمكن أن يفيد مريض السكري حتى في حالة عدم فقدان الوزن. وهذا أمر مهم لأن العديد من مرضى السكري لا يعانون من زيادة الوزن ولكنهم ما زالوا بحاجة إلى ضبط مستويات السكر في الدم لديهم. قارنت دراسة حديثة بين استخدام نظام غذائي منخفض السعرات الحرارية (LC) بالمقارنة مع نظام غذائي كيتوني منخفض الكربوهيدرات (VLCKD) على النتائج الصحية لمرضى السكر من النوع 2. اقتربت مجموعة VLCKD من مستوى السكر الطبيعي في الدم خلال 24 أسبوعًا فقط على عكس مجموعة LC [188].

قامت مجموعة VLCKD بتخفيض جرعات الأنسولين بمقدار النصف في المتوسط، وتم تخفيض جرعات السلفونيل يوريا إلى النصف أو إيقافها. انخفضت مستويات HbA1c بشكل ملحوظ في مجموعة VLCKD إلى 6.2% مقابل 7.5% في مجموعة LC. وهكذا، تمكنت مجموعة VLCKD من الوصول إلى المستوى المستهدف لـ ADA والكلية الأمريكية للغدد الصماء لنسبة HbA1c.

وفقا لحسين وزملاؤه لم يتم العثور على تأثير سلبي لل VLCKD على استقلاب الغلوكوز، أو مقاومة الأنسولين. ومع ذلك، فقد حذروا من أن مرضى السكري يجب أن يحاولوا هذا العلاج الغذائي فقط مع مراقبتهم عن كثب من قبل الطبيب لتقليل خطر نقص السكر في الدم حيث يجب تقليل الأدوية بسرعة لتتناسب مع التغيرات في مؤشرات الدم الناتجة عن النظام الغذائي [188].

في دراسة أجراها ويبستر وزملاؤه [189] وجد أن مرضى السكري من النوع 2 الذين اختاروا متابعة النظام الكيتوني خفضوا متوسط نسبة HbA1c لديهم من 7.5٪ إلى 5.9٪ في متابعة لمدة 15 شهرًا. ونتيجة لذلك، وصلت مستويات HbA1c لديهم إلى المعدل الطبيعي (الذي يقل عن 6.0%)، وحققوا شفاء جزئي أو كامل من مرض السكري من النوع 2.

في دراسة أجراها ويستمان وزملاؤه [190] قارنت تأثيرات النظام الغذائي الكيتوني منخفض الكربوهيدرات (LCKD) بالمقارنة مع النظام الغذائي منخفض مؤشر نسبة السكر في الدم (LGID) على التحكم في نسبة السكر في الدم لدى مرضى السكري من النوع 2 والذي تم قياسه بواسطة الهيموجلوبين (HbA1c). قاموا بتسجيل تسعة وأربعين مريضا وتوزيعهم بشكل عشوائي على الأنظمة الغذائية المختلفة. اتبعت كلتا المجموعتين الاجتماعات الإرشادية والنصائح الغذائية والالتزام بالتمرين.

أظهر كلا التدخلين تحسينات في الهيموجلوبين A1c والغلوكوز الصيامي والأنسولين الصيامي وفقدان الوزن. ومع ذلك، يملك نظام LCKD فوائد أكبر، بما في ذلك تقليل أو إلغاء أدوية السكري لدى 95% من المرضى مقابل 62% في مجموعة LGID [190].

كما ذكرنا سابقًا، فإن الدراسة التي أجراها دشتي وزملاؤه. [191] قارنت النتائج الصحية للنظام الغذائي الكيتوني على مرضى السكري الذين يعانون من السمنة المفرطة مع ارتفاع مستويات السكر في الدم مع المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة غير المصابين بالسكري على مدى 56 أسبوعًا. وخلصت هذه الدراسة إلى أن جميع العلامات، مثل وزن الجسم، ومؤشر كتلة الجسم، وغلوكوز الدم، والكوليسترول الكلي، و LDL، والدهون الثلاثية، واليوريا، أظهرت جميعها انخفاضًا ملحوظًا في كلا المجموعتين طوال فترة الدراسة، مع ظهور نتائج أكثر إيجابية في مجموعة مرضى السكري. [191].

وأظهرت اختبارات الكلى أيضًا وظائفها الطبيعية. أظهرت هذه الدراسة أن النظام الغذائي آمن للاستخدام لفترات أطول في الأشخاص المصابين بالسكري الذين يعانون من السمنة المفرطة. قارنت دراسة عشوائية استمرت لمدة عام آثار النظام الغذائي الكيتوني منخفض الكربوهيدرات (LCK) بالمقارنة مع النظام الغذائي المعتدل الكربوهيدرات، والمقيد بالسعرات الحرارية، ومنخفض الدهون (MCCR) في مرضى السكري [192].

أظهرت النتائج أن LCK أظهر فوائد أكبر في نسبة HbA1c وفقدان الوزن واستخدام الدواء مقارنة بنتائج نظام MCCR الغذائي [192]. قامت دراسة عشوائية أخرى أجراها نفس الباحث بمقارنة LCK مع برنامج النظام الغذائي المسمى "اصنع طبقك" الخاص بجمعيات السكري الأمريكية عبر الإنترنت. لقد أرادوا معرفة ما إذا كان البرنامج عبر الإنترنت يمكن أن يكون ناجحًا تمامًا في مساعدة الأشخاص الذين يعانون من زيادة الوزن والمصابين بداء السكري من النوع الثاني. أشارت النتائج إلى أن برنامج الكيتو عبر الإنترنت كان أكثر نجاحًا في مساعدة المرضى على إدارة مرض السكري عن طريق تقليل نسبة HbA1c لديهم، وخفض الدهون الثلاثية، وزيادة فقدان الوزن [193].

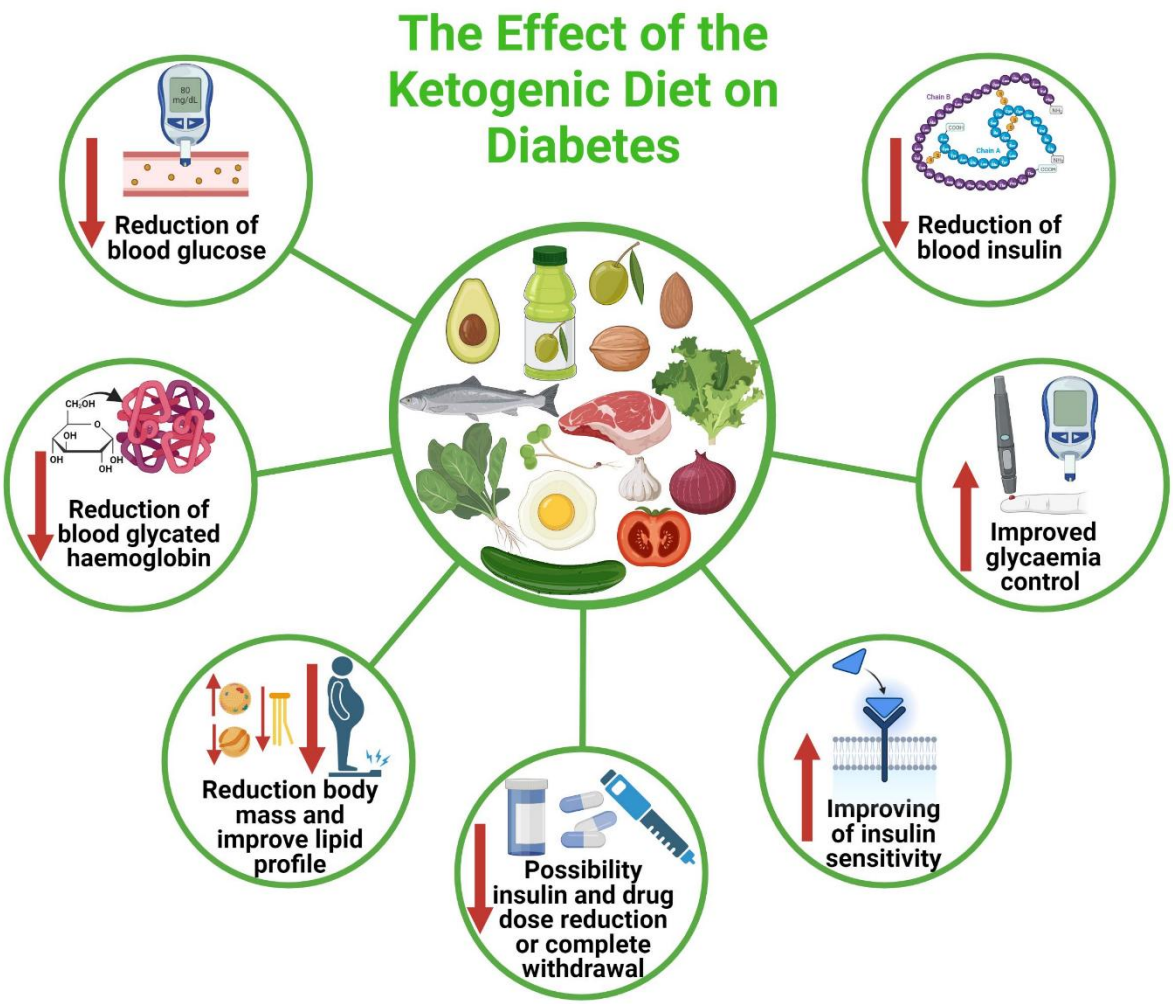
بالإضافة إلى ذلك، اكتشفت دراسة سابقة أن النظام الغذائي مقيد الكربوهيدرات كان أكثر نجاحًا من النظام الغذائي قليل الدهون في تحسين علامات مرض السكري وتقليل متلازمة التمثيل الغذائي في أربعين شخصًا يعانون من اضطراب شحوم الدم وتصلب الشرايين [194].

كانت الدراسة الحديثة التي أجريت مؤخرًا في جامعة إنديانا واحدة من أولى الدراسات طويلة المدى التي تطلبت استخدام اختبارات الدم الروتينية لتحديد حالة الكيتوزية التغذوية لدى المرضى مع الحفاظ على نظام غذائي كيتوني. كان المرضى متوافقين للغاية، وشهدوا تحسنًا في حالات مرض السكري. أدى التدخل الغذائي أيضًا إلى عكس حالة مرض السكري لدى بعض المرضى، حيث أصبح مستوى HbA1c لديهم طبيعيًا [195].

شهدت هذه المجموعة تحسنًا كبيرًا في نسبة HbA1c والغلوكوز الصيامي والأنسولين الصيامي. انخفض متوسط جرعة الأنسولين الموصوف بنسبة 81% وارتفع معدل عكس مرض السكري إلى 53.5%. بالإضافة إلى ذلك، الدراسة التي أجراها شاي وزملاؤه [196] أظهرت أن المرضى كانوا قادرين على خفض نسبة الغلوكوز في الدم أثناء الصيام باتباع نظام غذائي منخفض الكربوهيدرات أو اتباع نظام غذائي متوسطي، بينما شهدت المجموعة منخفضة الدهون تأثيرًا معاكسًا. كان المرضى في المجموعة منخفضة الكربوهيدرات قادرين أيضًا على تقليل نسبة HbA1c بشكل ملحوظ.

وجد تحليل تلوي آخر قارن بين الأنظمة الغذائية الكيتونية منخفضة الكربوهيدرات (VLCKDs) والأنظمة الغذائية منخفضة الدهون (LFDs) أن نظام VLCKD أظهر فوائد أكبر في الغلوكوز الصيامي، وتحليل الأنسولين، ونسبة HbA1c، والبروتين التفاعلي C [197]. بالإضافة إلى ذلك، وجد تحليل تلوي حديث للأنظمة الغذائية منخفضة الكربوهيدرات أو منخفضة جدًا في الكربوهيدرات أن المرضى الذين يلتزمون بالنظام الغذائي لمدة 6 أشهر يمكن أن يحصلوا على تقليل لشدة مرض السكري دون الإصابة مضاعفات شديدة [198].

تظهر العديد من الدراسات الحديثة حول النظام الكيتوني فوائد إيجابية في مستويات السكر في الدم [199]. حاليًا، توصي ADA مرضى السكري من النوع الأول بتناول نظام غذائي قليل الدهون وغني بالكربوهيدرات والحبوب الكاملة. أظهرت إحدى الدراسات أن النظام الغذائي قليل الدهون لم يثبت أنه يحسن نسبة HbA1c لدى جميع المرضى، بغض النظر عن حالة مرض السكري [200]. لقد نظرت الدراسة في نتائج HbA1c لمرضى السكر من النوع الأول (T1D) الذين تم نصحهم بتقليل تناول الكربوهيدرات (<75 غرام من الكربوهيدرات / يوم) لتقليل الحاجة إلى الأنسولين. كان لدى المرضى في هذه الدراسة معدل التزام بنسبة 50%، والأشخاص الذين التزموا بشدة بالنظام الغذائي انخفض لديهم نسبة HbA1c بنسبة 1.8%.

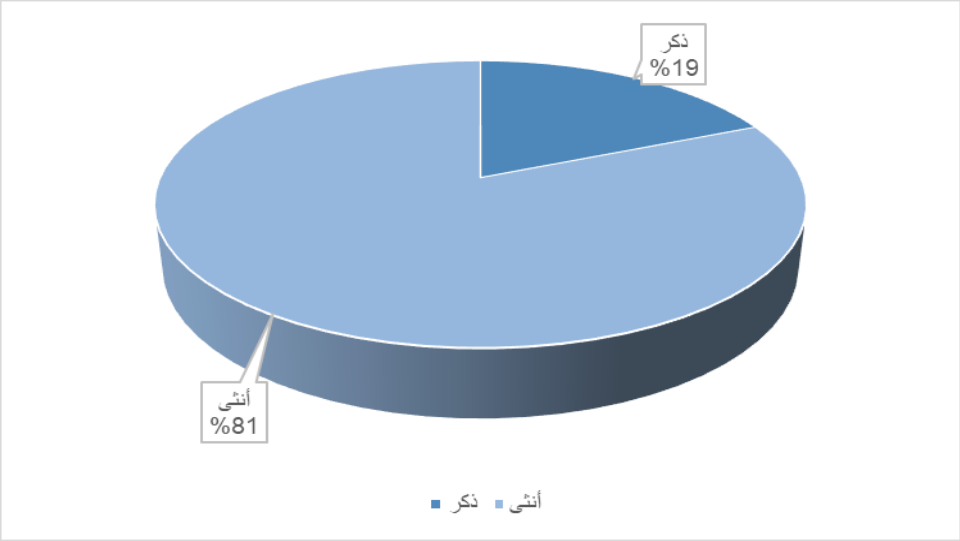


الشكل (16): دور النظام الغذائي الكيتوني في علاج الداء السكري

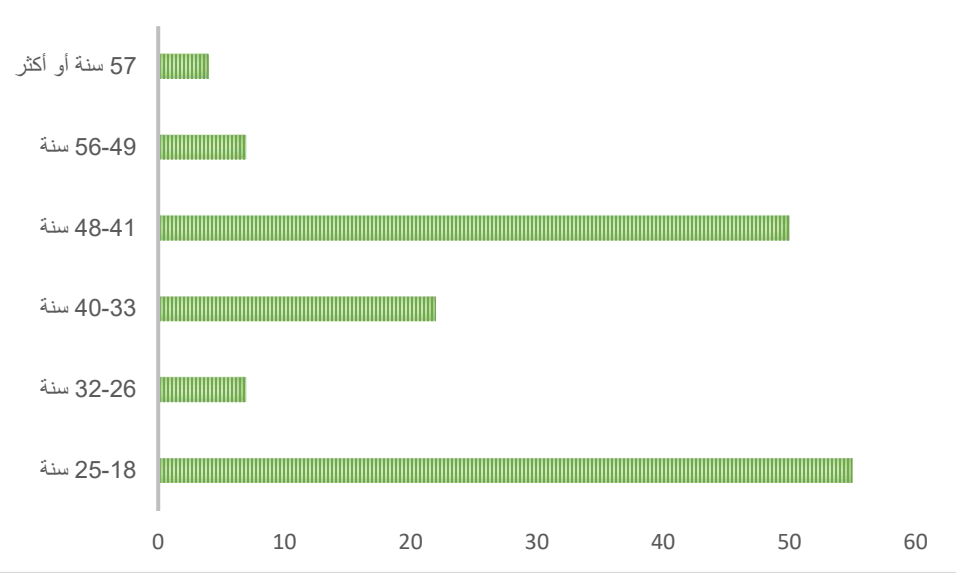
استبيان: العلاجات الحديثة للداء السكري

تم إنشاء هذا الاستبيان لمعرفة مدى انتشار الإصابة بالداء السكري في المجتمع ومدى تأثيره على جودة حياة المرضى بالإضافة لمعرفة وعي الناس حول العلاجات الحديثة للداء السكري مثل الجسيمات النانوية، الخلايا الجذعية، النظام الغذائي الكيتوني وتطبيقاتها في علاج هذا المرض. بلغ عدد المشاركين في الاستبيان 145 شخصاً وكانت النتائج كالتالي:

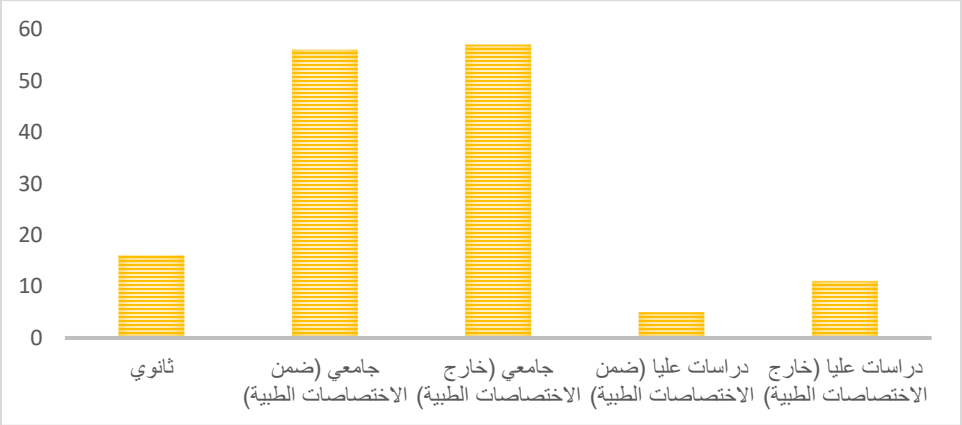
1. تقسيم عينة الاستبيان حسب الجنس:



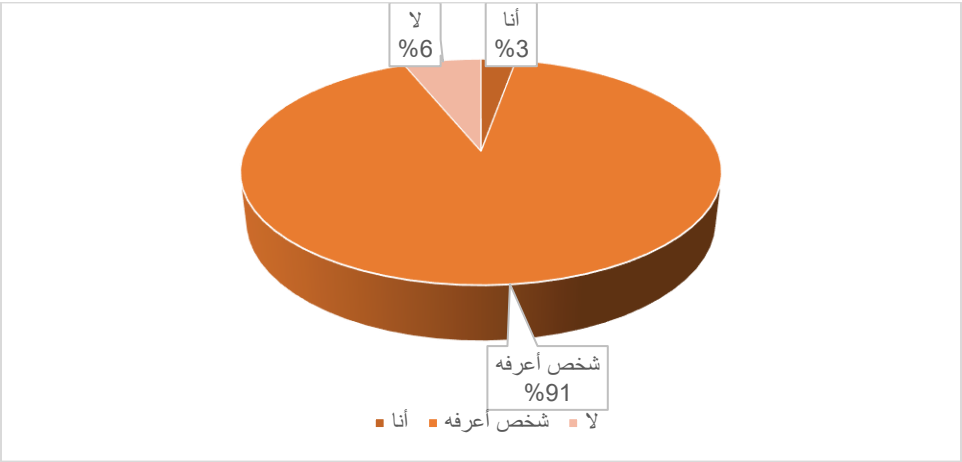
2. تقسيم عينة الاستبيان حسب العمر:



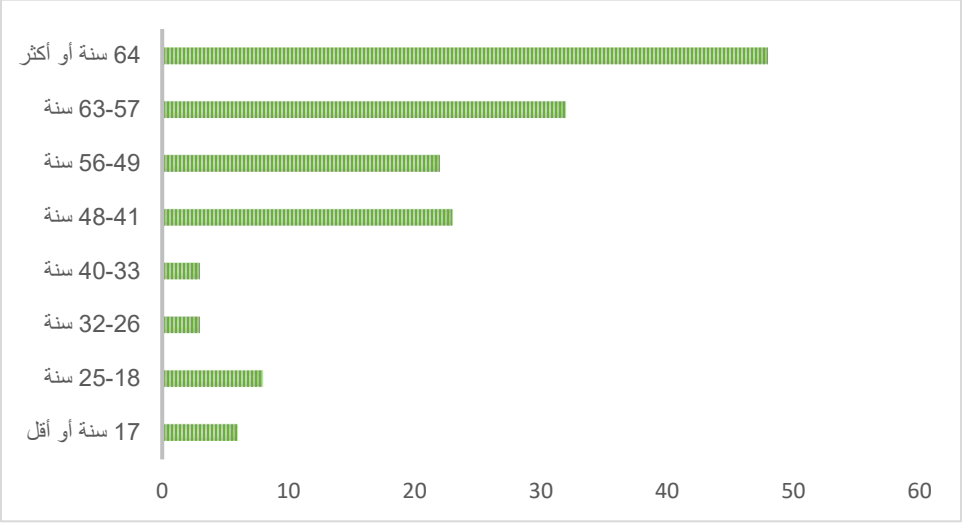
3. تقسيم عينة الاستبيان حسب الدرجة التعليمية:



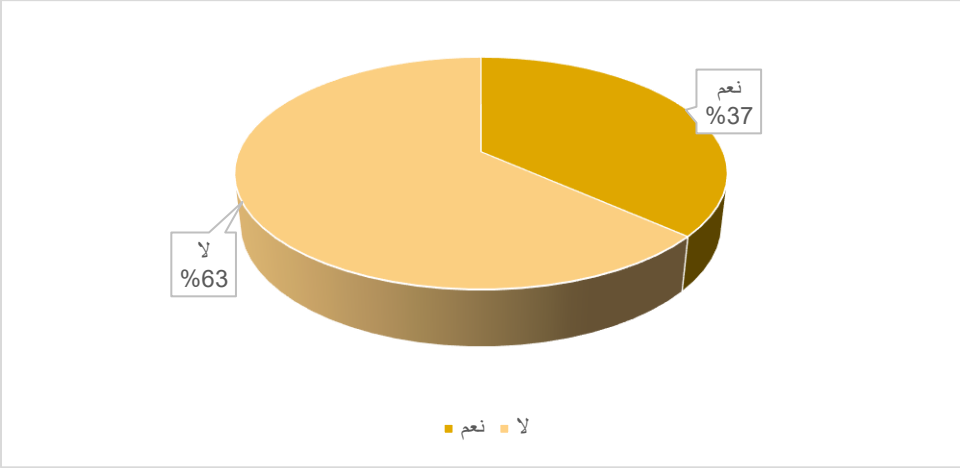
4. هل أنت أو أحد الأشخاص المحيطين بك مصاب بالداء السكري؟



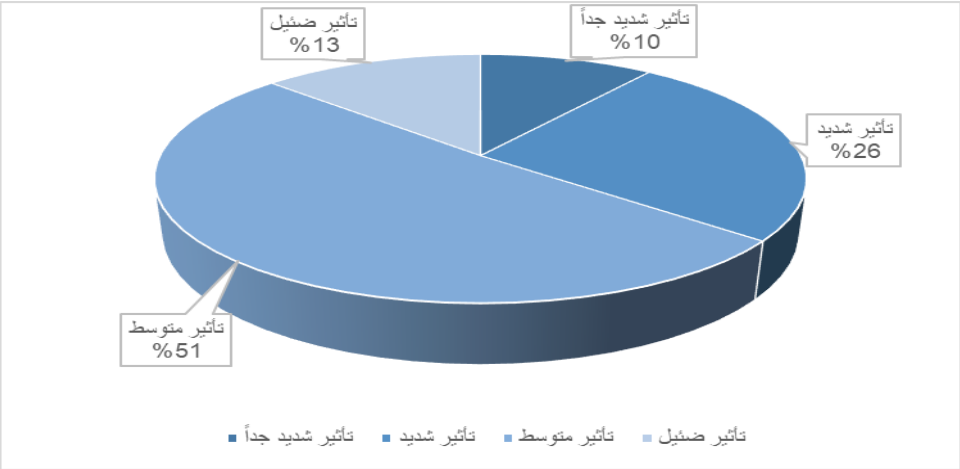
5. إذا كان جواب السؤال السابق نعم، ما هو عمر المريض؟



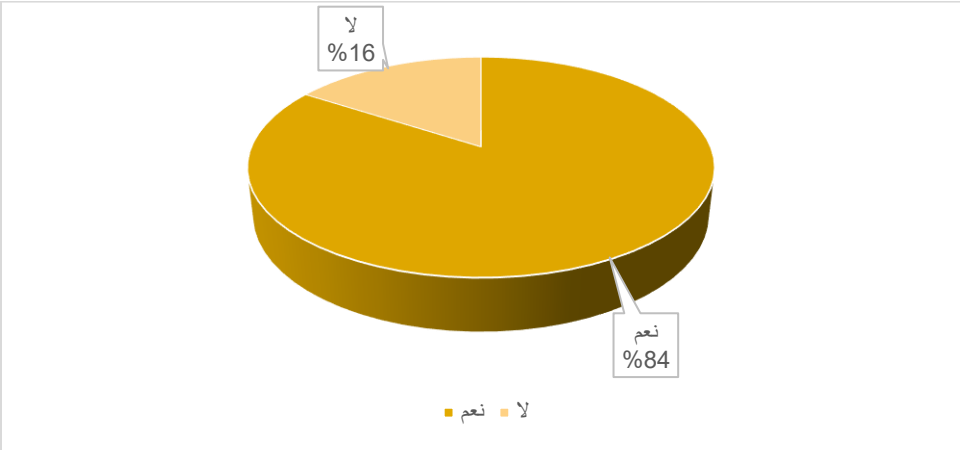
6. هل أصيب المريض بأحد مضاعفات الداء السكري (الاعتلال الأعصاب، اعتلال الشبكية....)؟



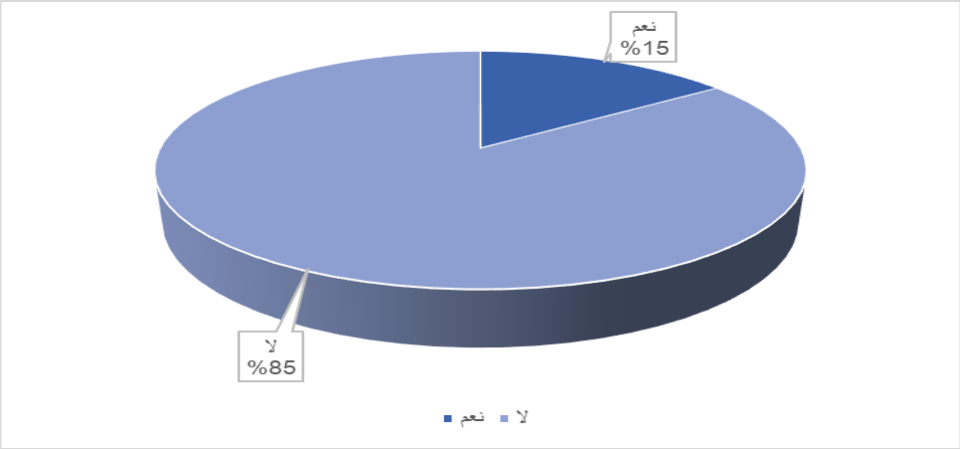
7. ما مدى تأثير المرض على جودة حياة المريض؟



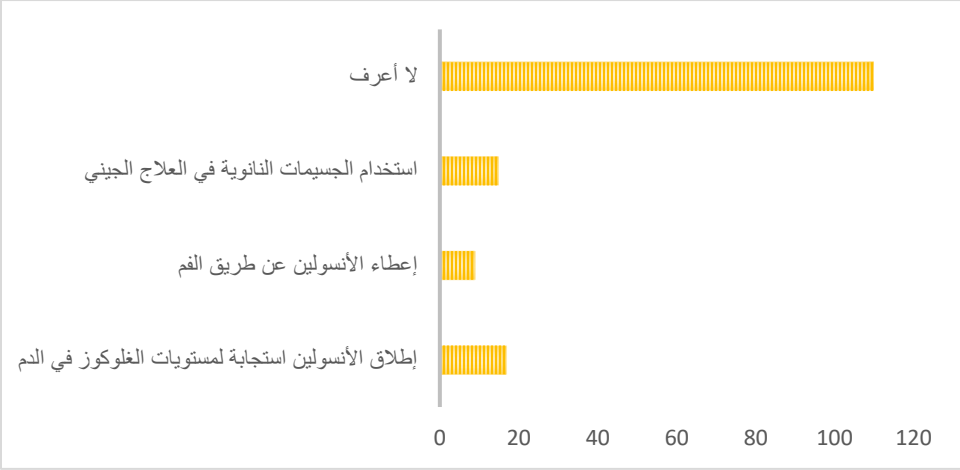
8. هل يقوم المريض بمتابعة حالته بانتظام ومراقبة مستويات السكر في الدم؟



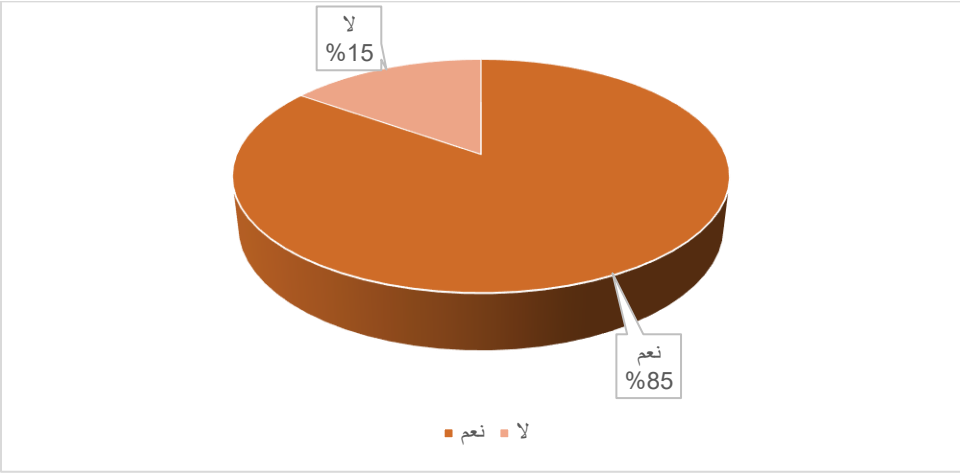
9. هل سمعت من قبل عن استخدام الجسيمات النانوية في علاج الداء؟



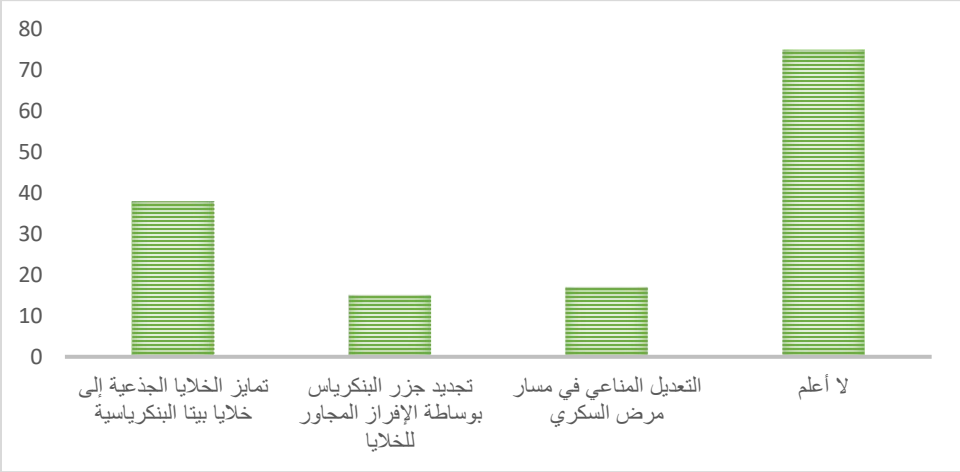
10. حسب معرفتك ما هي المجالات التي تفيد فيها الجسيمات النانوية في علاج السكري؟



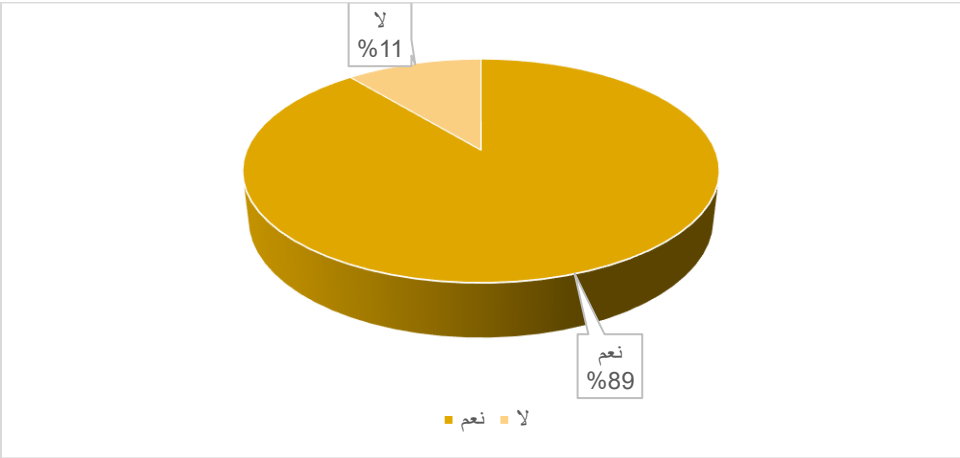
11. هل سمعت من قبل عن استخدام الخلايا الجذعية في علاج العديد من الأمراض؟



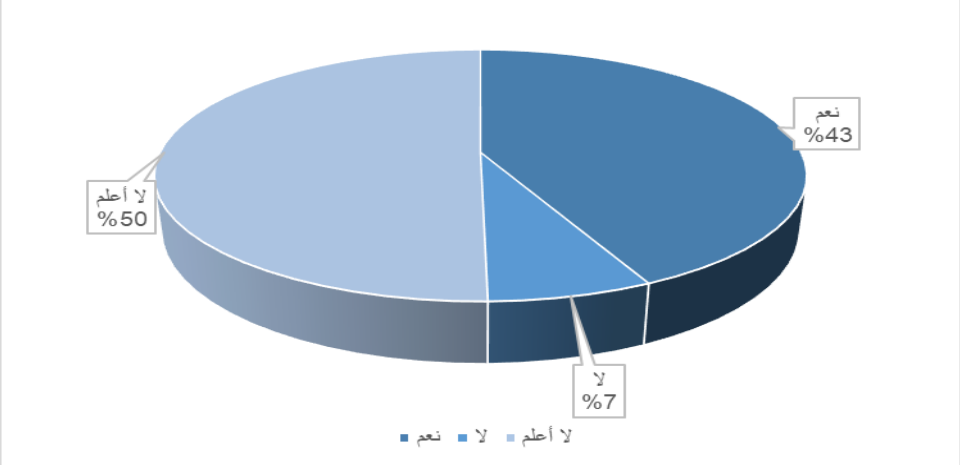
12. برأيك ما هي الآليات التي تعمل من خلالها الخلايا الجذعية في علاج السكري ومضاعفاته؟



13. إذا كنت مصاب أو أحد الأشخاص المحيطين بك بالداء هل يتم القيام بتغيير النمط الغذائي؟



14. هل تعتقد أن النظام الغذائي الكيتوني يحسن حالة مرضى السكري ويقلل من جرعات الأدوية؟



الحالة السريرية الأولى:			
اسم المريض: م .خ	**العمر:** 26 سنة	**الوزن:** 71 كغ	**تاريخ الحالة** :9/3/2023
الحساسية:لا يوجد			**الجنس:** ذكر
التاريخ الطبي السابق (PMH): الداء السكري من النمط الأول			
القصة السريرية: تم تشخيص المريض بمرض السكري من النوع الأول في سن الثانية. يبلغ طول المريض 1.75 متر. لم يكن لديه أي أمراض مصاحبة معروفة، ولم يكن يدخن ولم يشرب الكحول على الإطلاق. لم يتم الكشف عن أي عوامل خطر استقلابية محتملة أثناء الفحص في عيادة الطبيب. منذ التشخيص في سن الثانية، كان المريض يتلقى حقنًا متعددة يوميًا، بما في ذلك الأنسولين طويل المفعول كل مساء وصباح جنبًا إلى جنب مع الأنسولين أسبارت . المريض كان يتناول حوالي 140 غرام من الكربوهيدرات يوميًا. إلا أن المريض عانى من تقلبات كبيرة في مستويات الغلوكوز في الدم وصعوبة في التركيز والتفكير بوضوح في بعض الأحيان، إلى جانب زيادة التعب.			
العلاج:	بدأ المريض في تقليل تناول الكربوهيدرات من حوالي 140 إلى 25 غرام يوميًا وبالتالي زيادة تناوله للبروتين والدهون للتعويض عن الفرق في السعرات الحرارية. بدأ بالتخلص من جميع مصادر الكربوهيدرات النشوية أو عالية السكر، مع خفض إجمالي تناول الكربوهيدرات اليومي تدريجيًا بشكل أكبر. تم تغيير النظام الغذائي خلال هذا الوقت ليشمل الخضروات الطازجة واللحوم والبيض والجبن.		
النتائج:	أدى التعديل الغذائي إلى انخفاض ثابت وكبير في قيم الهيموجلوبين السكري لديه، كانت قيم الخضاب السكري من 7.2% إلى 5.1% بعد أربع أشهر من الالتزام بالحمية الكيتونية، مما يضع قيمه في النطاق الطبيعي غير السكري. وعلى الرغم من أن هذا العلاج ليس علاجًا لمرض السكري، إلا أن انخفاض الخضاب السكري من شأنه أن يقلل من مخاطر المضاعفات المرتبطة بمرض السكري.		
متابعة المريض:	لم يكن المريض يعاني من أي آثار جانبية كبيرة إلى جانب الإبلاغ عن الرغبة الشديدة في تناول الكربوهيدرات أثناء البدء في التكيف مع النظام الغذائي. بدأت هذه الرغبة في التبدد بعد الشهر الأول. لم يتم ملاحظة أي تغييرات كبيرة من حيث وزن الجسم أو النشاط البدني. تغيرت متطلبات الأنسولين لدى المريض نتيجة لعلاجه. قبل البدء في التغذية منخفضة الكربوهيدرات، كان المريض يستخدم 30 وحدة دولية من الأنسولين يوميًا، وانتهى به الأمر إلى احتياج إجمالي يتراوح بين 8.5 و9.5 وحدة دولية من الأنسولين		

REFERENCES

1. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2016 Jan. 26 Suppl 1:S5-20.
2. Parker ED, Lin J, Mahoney T, et al. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2022. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1. 47 (1):26-43.
3. Saxby N, Beegs S, Kariyawasam N , Battersby M , Lawn S . Do guidelines provide evidence_ based guidance to health professionals on promoting developmentally appropriate chronic condition self-management in children: A systematic reviw . chronic Illn . 2020 Dec ; 16(4) : 239-252 .
4. Yue Y , Tang Y , Tang J , Shi J , Zhu T , Hang J , Qiu X , Zeng Y , Li W , Qu Y , Mu D . Maternal infection during pregnancy and type 1 diabetes mellitus in offspring : a systematic review and meta – analysis . Epidemiol infect . 2018 Dec 146(16) : 2131 _ 2138 .
5. Rajaei E , Jalali MT , Shahrabi S , Asuafi AA , Pezeshki SM . HLAs in Auto immune Diseases : Dependable Diagnostic Biomarkers curr Rheumatol Rev . 2019 ; 15(4) : 269_ 276 .
6. Nyunt O , Wu JY , Megown IN , Harris M , Hugnh T , Leong GM , Cowley DM , Cotterill AM . Investigating maturity onset diabetes of the young , Clin Biochem Rev . 2009 May ;v30(2) : 67_74 .
7. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance . National Diabetes Data group. Diabetes . 1979 ; 28 : 1039_1057 .
8. Blumer I ,Hadar E , Hadden DR , Jovanovic L, Mestman JH , Murad MH ,et al . Diabetes and pregnancy : an endocrine society clinical practice guideline . J clin Endocrinol Metab 2013 ; 98 : 4227_4249 .
9. Jafusco D , Massa O , Pasquino B , Colombo C , Iughettil L , Bizzarric , et al . Minimal incidence in Italy is 1:90000 live births .Acta Diabetol . 2012, 49 :405_8.10.1007/S00592_011_0331_8 .
10. Busiah K , Drunat S , Vaivre-Douret L , Bonnefond A , Simon A , Flechtner I , et al . Neuropsychological dysfunction and neurodevelopmental defects associated with genetic changes in infants with neonatal diabetes mellitus : a prospective cohort study . laneel diabetes endocrinol . (2013) 1:199-207 . 10.1016/S2213-8587(13)70059-7 .
11. Huopio H , Miettinen PJ , Ilonen J , Nykanen P , Veijola R , Keskinen P , et al . Genetic and biochemical characteristics of early – onset diabetes in finish population . J clin Endocrinol metab . (2016) 101 : 3018_26 .
12. Unger RH, Orci L. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Sep 14. 107(37):16009-12.
13. Philippe MF, Benabadji S, Barbot-Trystram L, Vadrot D, Boitard C, Larger E. Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes. Pancreas. 2011 Apr. 40(3):359-63. [QxMD MEDLINE Link].
14. Bacha F, Lee S, Gungor N, Arslanian SA. From pre-diabetes to type 2 diabetes in obese youth: pathophysiological characteristics along the spectrum of glucose dysregulation. Diabetes Care. 2010 Oct. 33(10):2225-31.
15. Hansen KB, Vilsboll T, Bagger JI, Holst JJ, Knop FK. Increased postprandial GIP and glucagon responses, but unaltered GLP-1 response after intervention with steroid hormone, relative physical inactivity, and high-calorie diet in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb. 96(2):447-53.

16. Lawrence JM, Casagrande SS, Herman WH, et al. Genetics of Type 2 Diabetes. Diabetes in America. 2023 Dec 20.
17. Saxena R, Hivert MF, Langenberg C, Tanaka T, Pankow JS, Vollenweider P, et al. Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge. Nat Genet. 2010 Feb. 42(2):142-8.
18. Chiefari E, Tanyolac S, Paonessa F, Pullinger CR, Capula C, Iiritano S, et al. Functional variants of the HMGA1 gene and type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2011 Mar 2. 305(9):903-12.
19. Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. Nat Med. 2011 Apr. 17(4):448-53. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
20. Testa R, Olivieri F, Sirolla C, Spazzafumo L, Rippo MR, Marra M, et al. Leukocyte telomere length is associated with complications of type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2011 Nov. 28(11):1388-94.
21. Krssak M, Winhofer Y, Gobl C, Bischof M, Reiter G, Kautzky-Willer A, et al. Insulin resistance is not associated with myocardial steatosis in women. Diabetologia. 2011 Jul. 54(7):1871-8.
22. Leiter LA, Lundman P, da Silva PM, Drexel H, Junger C, Gitt AK. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study. Diabet Med. 2011 Nov. 28(11):1343-51.
23. Stern MP. Do non-insulin-dependent diabetes mellitus and cardiovascular disease share common antecedents. Ann Intern Med. 1996 Jan 1. 124(1 Pt 2):110-6.
24. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care. 1999 Apr. 22(4):562-8.
25. Busko M. Gray-matter atrophy may drive cognitive decline in diabetes. Medscape Medical News. August 22, 2013.
26. Moran C, Phan TG, Chen J, et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. Diabetes Care. 2013 Aug 12.
27. Brooks M. Depression accelerates cognitive decline in type 2 diabetes. Medscape Medical News. October 17, 2013.
28. Sullivan MD, Katon WJ, Lovato LC, Miller ME, Murray AM, Horowitz KR, et al. Association of Depression With Accelerated Cognitive Decline Among Patients With Type 2 Diabetes in the ACCORD-MIND Trial. JAMA Psychiatry. 2013 Oct 1. 70(10):1041-7.
29. McCall B. Causal Link Found for Type 2 Diabetes and Lung Complications. Medscape News UK. 2023 Apr 28.
30. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. MMWR. 2020 Apr 8.
31. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jun 15.
32. Franki R. Comorbidities Increase COVID-19 Deaths by Factor of 12. Medscape Medical News. 2020 Jun 17. [Full Text].
33. Zoler ML. Cleaner data confirm severe COVID-19 link to diabetes, hypertension. MDedge Cardiology News. 2020 Jul 27.

34. Barrera FJ, Shekhar S, Wurth R, et al. Prevalence of Diabetes and Hypertension and their Associated Risks for Poor Outcomes in Covid-19 Patients. J Endocr Soc. 2020 Jul 21. [Full Text].
35. King J. Inflammatory markers may explain COVID-19, diabetes dynamic. MDedge. 2020 Apr 15. [Full Text].
36. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev. 2020 Mar 31. e3319. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
37. Fong, D.S.; Aiello, L.; Gardner, T.W.; King, G.L.; Blankenship, G.; Cavallerano, J.D.; Ferris, F.L., III; Klein, R. American Diabetes Association. Diabetic retinopathy. Diabetes Care 2003, 26, 226–229. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
38. Yau, J.W.; Rogers, S.L.; Kawasaki, R.; Lamoureux, E.L.; Kowalski, J.W.; Bek, T.; Chen, S.J.; Dekker, J.M.; Fletcher, A.; Grauslund, J.; et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care 2012, 35, 556–564. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
39. Yokoyama, H.; Araki, S.I.; Kawai, K.; Yamazaki, K.; Tomonaga, O.; Shirabe, S.I.; Maegawa, H. Declining trends of diabetic nephropathy, retinopathy and neuropathy with improving diabetes care indicators in Japanese patients with type 2 and type 1 diabetes (JDDM 46). BMJ Open Diabetes Res. Care 2018, 6, e000521. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
40. Leasher, J.L.; Bourne, R.R.; Flaxman, S.R.; Jonas, J.B.; Keeffe, J.; Naidoo, K.; Pesudovs, K.; Price, H.; White, R.A.; Wong, T.Y.; et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: A meta-analysis from 1990 to 2010. Diabetes Care 2016, 39, 1643–1649. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
41. Skyler JS. Diabetic complications. The importance of glucose control. Endocrinol Metab Clin North Am. 1996 Jun. 25(2):243-54. .
42. Boulton AJ, Malik RA. Diabetic neuropathy. Med Clin North Am. 1998 Jul. 82(4):909-29.
43. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004 Jan 10. 363(9403):157-63
44. Wei GS, Coady SA, Goff DC Jr, et al. Blood pressure and the risk of developing diabetes in African Americans and Whites: ARIC, CARDIA, and the framingham heart study. *Diabetes Care*. 2011 Apr. 34(4):873-9.
45. Dabelea D, Pettitt DJ, Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care*. 1999 Jun. 22(6):944-50.
46. Slining MM, Kuzawa CW, Mayer-Davis EJ, Adair LS. Evaluating the indirect effect of infant weight velocity on insulin resistance in young adulthood: a birth cohort study from the Philippines. *Am J Epidemiol*. 2011 Mar 15. 173(6):640-8.
47. American Society for Metabolic an Bariatric Surgery. Type 2 Diabetes and Metabolic Surgery. October 2018; Accessed: March 6, 2021.
48. Wang J, Luben R, Khaw KT, Bingham S, Wareham NJ, Forouhi NG. Dietary energy density predicts the risk of incident type 2 diabetes: the European Prospective Investigation of Cancer (EPIC)-Norfolk Study. *Diabetes Care*. 2008 Nov. 31(11):2120-5
49. Cameron NA, Petito LC, McCabe M, et al. Quantifying the Sex-Race/Ethnicity-Specific Burden of Obesity on Incident Diabetes Mellitus in the United States, 2001 to 2016: MESA and NHANES. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 16. 10 (4):e018799.
50. Zoler ML. Obesity Pegged as Diabetes Cause in Almost Half of US Cases. *Medscape Medical News*. 2021 Feb 18.

51. Hectors TL, Vanparys C, van der Ven K, Martens GA, Jorens PG, Van Gaal LF, et al. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia*. 2011 Jun. 54(6):1273-90.
52. Pauza AG, Thakkar P, Tasic T, et al. GLP1R Attenuates Sympathetic Response to High Glucose via Carotid Body Inhibition. *Circ Res*. 2022 Feb 1. CIRCRESAHA121319874
53. Sweet pressure – scientists discover link between high blood pressure and diabetes. University of Bristol. Available at https://www.bristol.ac.uk/news/2022/february/blood-pressure-diabetes.html. February 1, 2022; Accessed: February 2, 2022.
54. Billings LK, Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? Ann N Y Acad Sci. 2010 Nov;1212:59-77.
55. de Miguel-Yanes JM, Shrader P, Pencina MJ, Fox CS, Manning AK, Grant RW, et al. Genetic risk reclassification for type 2 diabetes by age below or above 50 years using 40 type 2 diabetes risk single nucleotide polymorphisms. *Diabetes Care*. 2011 Jan. 34(1):121-5
56. Winckler W, Weedon MN, Graham RR, McCarroll SA, Purcell S, Almgren P, et al. Evaluation of common variants in the six known maturity-onset diabetes of the young (MODY) genes for association with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2007 Mar. 56(3):685-93.
57. Molven A, Ringdal M, Nordbo AM, Raeder H, Stoy J, Lipkind GM, et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes*. 2008 Apr. 57(4):1131-5.
58. Hoffman LS, Fox TJ, Anastasopoulou C, Jialal I. Maturity Onset Diabetes in the Young. *StatPearls*. 2023 Aug 14.
59. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet*. 2006 Jan. 43(1):84-90.
60. Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet*. 2006 Jan. 38(1):54-62.
61. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, Sandkuijl LA, de Vijlder MF, Struyvenberg PA, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*. 1992 Aug. 1(5):368-71.
62. Castellino AM. Genetically Lowered Birth Weight May Cause Type 2 Diabetes. *Medscape Medical News*. July 4, 2016.
63. Wang T, Huang T, Li Y, Zheng Y, Manson JE, Hu FB, et al. Low birthweight and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2016 Jun 23.
64. Pan A, Lucas M, Sun Q, van Dam RM, Franco OH, Manson JE, et al. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med*. 2010 Nov 22. 170(21):1884-91.
65. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2010 Dec. 53(12):2480-6.
66. Siuta MA, Robertson SD, Kocalis H, Saunders C, Gresch PJ, Khatri V, et al. Dysregulation of the norepinephrine transporter sustains cortical hypodopaminergia and schizophrenia-like behaviors in neuronal rictor null mice. *PLoS Biol*. 2010 Jun 8. 8(6):e1000393.
67. Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, Wu CF, Ray JG, Lowe J, et al. Preeclampsia as a risk factor for diabetes: a population-based cohort study. *PLoS Med*. 2013 Apr. 10(4):e1001425.
68. Tucker ME. New Global Registry Investigates COVID-19 and New-Onset Diabetes. *Medscape Medical News*. 2020 Jun 13.
69. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Mar 21.

70. Tucker ME. 'Profound Implications': COVID Ups Diabetes Risk 40% a Year Later. *Medscape Medical News*. 2022 Mar 23.
71. Tang X, Uhl S, Zhang T, et al. SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation. *Cell Metab*. 2021 May 19.
72. Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metab*. 2021 May 18.
73. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report. CDC. Available at https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html. Reviewed January 18, 2022; Accessed: January 28, 2022.
74. Tucker ME. More Than 1 in 10 People in US Have Diabetes, CDC Says. *Medscape Medical News*. 2022 Jan 26. .
75. Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, Gregg EW, Imperatore G. Prevalence of Prediabetes Among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005-2016. *JAMA Pediatr*. 2019 Dec 2. e194498.
76. Dunleavy BP. Prevalence of prediabetes high among U.S. teens, young adults. 2019 Dec 2. Available at https://www.upi.com/Health_News/2019/12/02/Prevalence-of-prediabetes-high-among-US-teens-young-adults/8591575297926/.
77. Searing L. Over a quarter of 12-to-19-year-olds have prediabetes, research shows. The Washington Post. Available at https://www.washingtonpost.com/health/2022/04/05/prediabetes-youth/. April 5, 2022; Accessed: April 6, 2022.
78. Liu J, Li Y, Zhang D, Yi SS, Liu J. Trends in Prediabetes Among Youths in the US From 1999 Through 2018. *JAMA Pediatr*. 2022 Mar 28.
79. Hackethal V. 2 in 5 American Adults Will Develop Diabetes. Medscape Medical News. Available at https://www.medscape.com/viewarticle/829833. Accessed: August 13, 2014.
80. Gregg EW, Zhuo X, Albright AL, et al. Trends in lifetime risk and years of life lost due to diabetes in the USA, 1985—2011: a modelling study. The Lancet Diabetes & Endocrinology. Available at https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(14)70161-5/fulltext. Accessed: August 13, 2014.
81. Ludwig J, Sanbonmatsu L, Gennetian L, Adam E, Duncan GJ, Katz LF, et al. Neighborhoods, obesity, and diabetes--a randomized social experiment. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20. 365(16):1509-19
82. Tucker ME. IDF Atlas: 1 in 10 Adults Worldwide Now Has Diabetes. *Medscape Medical News*. 2021 Dec 7.
83. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. *Ann Intern Med*. 2011 Mar 1. 154(5):303-9.
84. [Guideline] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024 Jan 1. 47 (Suppl 1):S20-S42. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
85. [Guideline] American Association of Clinical Endocrinologists Statement on the Use of A1C for the Diagnosis of Diabetes. Available at https://www.aace.com/files/AACEpositionA1cfeb2010.pdf. Accessed: May 14 2012.
86. [Guideline] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. Diabetes Care. 2012 Jan. 35 Suppl 1:S11-63.
87. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization, Geneva, 2006. Available at https://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf.
88. Brambilla P, La Valle E, Falbo R, Limonta G, Signorini S, Cappellini F, et al. Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011 Jun. 34(6):1372-4.

89. [Guideline] Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem. 2011 Jun. 57(6):793-8.
90. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2009 Jul. 32(7):1327-34.
91. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. Diabetes Care. 2011 Jun. 34(6):1329-36
92. Wang W, Lee ET, Howard BV, Fabsitz RR, Devereux RB, Welty TK. Fasting plasma glucose and hemoglobin A1c in identifying and predicting diabetes: the strong heart study. Diabetes Care. 2011 Feb. 34(2):363-8.
93. Brooks M. Hemoglobin A1c misses many cases of diabetes. Medscape. 2019 Mar 28. [Full Text].
94. Nowicka P, Santoro N, Liu H, Lartaud D, Shaw MM, Goldberg R, et al. Utility of hemoglobin A(1c) for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents. Diabetes Care. 2011 Jun. 34(6):1306-11.
95. Vijayakumar P, Nelson RG, Hanson RL, Knowler WC, Sinha M. HbA1c and the Prediction of Type 2 Diabetes in Children and Adults. Diabetes Care. 2017 Jan. 40 (1):16-21.
96. Davenport L. HbA1c Predicts Diabetes Risk in Children and Adolescents. Medscape Medical News. 2017 Jan 4.
97. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2015: Abridged for Primary Care Providers. Clinical Diabetes. 2015. 33(2)
98. [Guideline] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1. 48 (1 Suppl 1):S1-S5.
99. [Guideline] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1. 48 (1 Suppl 1):S6-S13.
100. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. Diab Vasc Dis Res. 2008 Sep. 5(3):157-67.
101. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. Diabetes Care. 2008 Nov. 31(11):2086-91.
102. Sun L, Xie C, Wang G, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. Nat Med. 2018 Dec. 24 (12):1919-29.
103. Melville NA. Metformin's Effect in Diabetes Linked to Gut Microbiota Changes. Medscape Medical News. 2018 Nov 29.
104. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA. 1999 Jun 2. 281(21):2005-12.
105. Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Nov. 95(11):4993-5002.
106. Bellomo Damato A, Stefanelli G, Laviola L, Giorgino R, Giorgino F. Nateglinide provides tighter glycaemic control than glyburide in patients with Type 2 diabetes with prevalent postprandial hyperglycaemia. Diabet Med. 2011 May. 28(5):560-6.
107. Retnakaran R, Qi Y, Harris SB, Hanley AJ, Zinman B. Changes over time in glycemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in response to low-dose metformin and thiazolidinedione combination therapy in patients with impaired glucose tolerance. Diabetes Care. 2011 Jul. 34(7):1601-4.

108. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2011 Mar 24. 364(12):1104-15.
109. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet. 2006 Sep 23. 368(9541):1096-105.
110. Bunck MC, Diamant M, Corner A, Eliasson B, Malloy JL, Shaginian RM, et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. Diabetes Care. 2009 May. 32(5):762-8.
111. Pencek R, Blickensderfer A, Li Y, Brunell SC, Chen S. Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes: effectiveness and tolerability in patient subpopulations. Int J Clin Pract. 2012 Aug 24. [QxMD MEDLINE Link].
112. Tucker M. FDA Approves Once-Weekly Dulaglutide for Type 2 Diabetes. Medscape Medical News. Available at https://www.medscape.com/viewarticle/831969. Accessed: September 26, 2014.
113. Aschner P, Katzeff HL, Guo H, Sunga S, Williams-Herman D, Kaufman KD, et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2010 Mar. 12(3):252-61. [QxMD MEDLINE Link].
114. US Food and Drug Administration. FDA approves Invokana to treat type 2 diabetes [press release]. March 29, 2013. Available at https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm345848.htm. Accessed: April 2, 2013.
115. Tucker M. FDA Approves Dapagliflozin (Farxiga) for Type 2 Diabetes Treatment. Medscape Medical News. Available at https://www.medscape.com/viewarticle/818858. Accessed: January 13, 2014.
116. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Jun 16. [QxMD MEDLINE Link].
117. US Food and Drug Administration. FDA Approves Drug to Reduce Risk of Serious Kidney and Heart Complications in Adults with Chronic Kidney Disease Associated with Type 2 Diabetes. FDA. Available at https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-drug-reduce-risk-serious-kidney-and-heart-complications-adults-chronic-kidney-disease. July 9, 2021; Accessed: July 15, 2021.
118. Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative Effectiveness, Safety, and Indications of Insulin Analogues in Premixed Formulations for Adults With Type 2 Diabetes. AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality. Accessed: March 7, 2012.
119. Mitchell M.J., Billingsley M.M., Haley R.M., Wechsler M.E., Peppas N.A., Langer R. Engineering Precision Nanoparticles for Drug Delivery. Nat. Rev. Drug Discov. 2021; 20:101–124. doi: 10.1038/s41573-020-0090-8. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

120. Afsharzadeh M., Hashemi M., Mokhtarzadeh A., Abnous K., Ramezani M. Recent Advances in Co-Delivery Systems Based on Polymeric Nanoparticle for Cancer Treatment. Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.
121. Purohit D., Jalwal P., Manchanda D., Saini S., Verma R., Kaushik D., Mittal V., Kumar M., Bhattacharya T., Rahman H., et al. Nanocapsules: An Emerging Drug Delivery System. Recent Pat. Nanotechnol
122. Sercombe L., Veerati T., Moheimani F., Wu S.Y., Sood A.K., Hua S. Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery. Front
123. Leung A.K.K., Tam Y.Y.C., Chen S., Hafez I.M., Cullis P.R. Microfluidic Mixing: A General Method for Encapsulating Macromolecules in Lipid Nanoparticle Systems. J. Phys. Chem. B. 2015;119:8698–8706.
124. Wang X., Sun H., Mu T. Materials and Structure of Polysaccharide-Based Delivery Carriers for Oral Insulin: A Review. Carbohydr. Polym.
125. 25.Matsumoto A., Ishii T., Nishida J., Matsumoto H., Kataoka K., Miyahara Y. A Synthetic Approach Toward a Self-Regulated Insulin Delivery System. Angew. Chem. Int. Ed. 2012;51:2124–2128.
126. Matsumoto A., Yoshida R., Kataoka K. Glucose-Responsive Polymer Gel Bearing Phenylborate Derivative as a Glucose-Sensing Moiety Operating at the Physiological pH. Biomacromolecules. 2004;5:1038–1045.
127. Wu W., Zhou S. Responsive Materials for Self- R Egulated Insulin Delivery. Macromol. Biosci. 2013;13:1464–1477.
128. Brownlee M., Cerami A. A Glucose-Controlled Insulin-Delivery System: Semisynthetic Insulin Bound to Lectin. Science. 1979;206:1190–1191
129. Bankar S.B., Bule M.V., Singhal R.S., Ananthanarayan L. Glucose Oxidase—An Overview. Biotechnol. Adv. 2009;27:489–501.
130. Ferri S., Kojima K., Sode K. Review of Glucose Oxidases and Glucose Dehydrogenases: A Bird's Eye View of Glucose Sensing Enzymes. J. Diabetes Sci. Technol. 2011;5:1068–1076.
131. Pang H., Huang X., Xu Z.P., Chen C., Han F.Y. Progress in Oral Insulin Delivery by PLGA Nanoparticles for the Management of Diabetes. Drug Discov. Today. 2023;28:103393
132. 38.Bakhru S.H., Furtado S., Morello A.P., Mathiowitz E. Oral Delivery of Proteins by Biodegradable Nanoparticles. Adv. Drug Deliv. Rev. 2013;65:811–821
133. Rabanel J.M., Aoun V., Elkin I., Mokhtar M., Hildgen P. Drug-Loaded Nanocarriers: Passive Targeting and Crossing of Biological Barriers. Curr. Med. Chem. 2012;19:3070–3102
134. Jepson M.A., Clark M.A., Hirst B.H. M Cell Targeting by Lectins: A Strategy for Mucosal Vaccination and Drug Delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. 2004;56:511–525.
135. Pridgen E.M., Alexis F., Kuo T.T., Levy-Nissenbaum E., Karnik R., Blumberg R.S., Langer R., Farokhzad O.C. Transepithelial Transport of Fc-Targeted Nanoparticles by the Neonatal Fc Receptor for Oral Delivery. Sci. Transl. Med. 2013;5:213ra167
136. Hunt N.J., Lockwood G.P., Heffernan S.J., Daymond J., Ngu M., Narayanan R.K., Westwood L.J., Mohanty B., Esser L., Williams C.C., et al. Oral Nanotherapeutic Formulation of Insulin with Reduced Episodes of Hypoglycaemia. Nat. Nanotechnol. 2024;19:534–544.

137. Barfar A., Alizadeh H., Masoomzadeh S., Javadzadeh Y. Oral Insulin Delivery: A Review on Recent Advancements and NovelStrategies. Curr. Drug Deliv. 2024;21:887–900.
138. Sumaila M., Marimuthu T., Kumar P., Choonara Y.E. Lipopolysaccharide Nanosystems for the Enhancement of Oral Bioavailability. AAPS PharmSciTech. 2021;22:242.
139. Xu R., Li H., Lai-yin T., Hsiang-fu K., Lu H., Lam K.S. Diabetes Gene Therapy: Potential and Challenges. Curr. Gene Ther. 2003;3:65–82
140. Wong M.S., Hawthorne W.J., Manolios N. Gene Therapy in Diabetes. Self/Nonself. 2010;1:165–175.
141. Mali S. Delivery Systems for Gene Therapy. Indian J. Hum. Genet. 2013;19:3. doi: 10.4103/0971-6866.112870.
142. Li X., Le Y., Zhang Z., Nian X., Liu B., Yang X. Viral Vector-Based Gene Therapy. Int. J. Mol. Sci. 2023;24:7736.
143. Tan S.Y., Wong J.L.M., Sim Y.J., Wong S.S., Elhassan S.A.M., Tan S.H., Lim G.P.L., Tay N.W.R., Annan N.C., Bhattamisra S.K. Type 1 and 2 Diabetes Mellitus: A Review on Current Treatment Approach and Gene Therapy as Potential Intervention. Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. 2019;13:364–372
144. Chellappan D.K., Sivam N.S., Teoh K.X., Leong W.P., Fui T.Z., Chooi K., Khoo N., Yi F.J., Chellian J., Cheng L.L., et al. Gene Therapy and Type 1 Diabetes Mellitus. Biomed. Pharmacother. 2018;108:1188–1200.
145. Ikeda-Imafuku M., Wang L.L.-W., Rodrigues D., Shaha S., Zhao Z., Mitragotri S. Strategies to Improve the EPR Effect: A Mechanistic Perspective and Clinical Translation. J. Control. Release. 2022;345:512–536
146. Liu Y., Koziol J., Deisseroth A., Borgstrom P. Methods for Delivery of Adenoviral Vectors to Tumor Vasculature. Hum. Gene Ther. 2007;18:151–160.
147. Bakay M., Pandey R., Hakonarson H. Genes Involved in Type 1 Diabetes: An Update'. Genes. 2013;4:499–521.
148. Kwak S.H., Park K.S. Recent Progress in Genetic and Epigenetic Research on Type 2 Diabetes. Exp. Mol. Med. 2016;48:e220
149. Neumann U.H., Ho J.S.S., Chen S., Tam Y.Y.C., Cullis P.R., Kieffer T.J. Lipid Nanoparticle Delivery of Glucagon Receptor siRNA Improves Glucose Homeostasis in Mouse Models of Diabetes. Mol. Metab. 2017;6:1161–1172.
150. Oh S., Lee M., Ko K.S., Choi S., Kim S.W. GLP-1 Gene Delivery for the Treatment of Type 2 Diabetes. Mol. Ther. 2003;7:478–483.
151. Ko K.S., Lee M., Koh J.J., Kim S.W. Combined Administration of Plasmids Encoding IL-4 and IL-10 Prevents the Development of Autoimmune Diabetes in Nonobese Diabetic Mice. Mol. Ther. 2001;4:313–316.
152. Czech M.P., Aouadi M., Tesz G.J. RNAi-Based Therapeutic Strategies for Metabolic Disease. Nat. Rev. Endocrinol. 2011;7:473–484.
153. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet. 2005;365:1333–1346. doi: 10.1016/S0140-6736(05)61032-X. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
154. 10.Sneddon JB, Tang Q, Stock P, Bluestone JA, Roy S, Desai T, Hebrok M. Stem Cell Therapies for Treating Diabetes: Progress and Remaining Challenges. Cell Stem Cell. 2018;22:810–823. doi: 10.1016/j.stem.2018.05.016. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

155. 11.Millman JR, Xie C, Van Dervort A, Gürtler M, Pagliuca FW, Melton DA. Generation of stem cell-derived β-cells from patients with type 1 diabetes. Nat Commun. 2016;7:11463. doi: 10.1038/ncomms11463. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
156. 12.Hogrebe NJ, Ishahak M, Millman JR. Developments in stem cell-derived islet replacement therapy for treating type 1 diabetes. Cell Stem Cell. 2023;30:530–548. doi: 10.1016/j.stem.2023.04.002. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
157. 13.Boumaza I, Srinivasan S, Witt WT, Feghali-Bostwick C, Dai Y, Garcia-Ocana A, Feili-Hariri M. Autologous bone marrow-derived rat mesenchymal stem cells promote PDX-1 and insulin expression in the islets, alter T cell cytokine pattern and preserve regulatory T cells in the periphery and induce sustained normoglycemia. J Autoimmun. 2009;32:33–42. doi: 10.1016/j.jaut.2008.10.004. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
158. Yang J, Chen Z, Pan D, Li H, Shen J. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Combined Pluronic F127 Hydrogel Promote Chronic Diabetic Wound Healing and Complete Skin Regeneration. Int J Nanomedicine. 2020;15:5911–5926. doi: 10.2147/IJN.S249129. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
159. 17.Li A, Guo F, Pan Q, Chen S, Chen J, Liu HF, Pan Q. Mesenchymal Stem Cell Therapy: Hope for Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Front Immunol. 2021;12:728190.
160. Izadi M, Sadr Hashemi Nejad A, Moazenchi M, Masoumi S, Rabbani A, Kompani F, Hedayati Asl AA, Abbasi Kakroodi F, Jaroughi N, Mohseni Meybodi MA, Setoodeh A, Abbasi F, Hosseini SE, Moeini Nia F, Salman Yazdi R, Navabi R, Hajizadeh-Saffar E, Baharvand H. Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: a phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial. Stem Cell Res Ther. 2022;13:264. doi: 10.1186/s13287-022-02941-w. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
161. 21.Hu J, Yu X, Wang Z, Wang F, Wang L, Gao H, Chen Y, Zhao W, Jia Z, Yan S, Wang Y. Long term effects of the implantation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells from the umbilical cord for newly-onset type 1 diabetes mellitus. Endocr J. 2013;60:347–357. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0343. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
162. 22.D'Amour KA, Bang AG, Eliazer S, Kelly OG, Agulnick AD, Smart NG, Moorman MA, Kroon E, Carpenter MK, Baetge EE. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. Nat Biotechnol. 2006;24:1392–1401. doi: 10.1038/nbt1259. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
163. 23.Vertex snaps up diabetes stem cell rival. Nat Biotechnol. 2022;40:1161. doi: 10.1038/s41587-022-01443-7. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
164. 24.Wang S, Du Y, Zhang B, Meng G, Liu Z, Liew SY, Liang R, Zhang Z, Cai X, Wu S, Gao W, Zhuang D, Zou J, Huang H, Wang M, Wang X, Wang X, Liang T, Liu T, Gu J, Liu N, Wei Y, Ding X, Pu Y, Zhan Y, Luo Y, Sun P, Xie S, Yang J, Weng Y, Zhou C, Wang Z, Wang S, Deng H, Shen Z. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient. Cell. 2024;187:6152–6164.e18. doi: 10.1016/j.cell.2024.09.004. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
165. 25.Wu J, Li T, Guo M, Ji J, Meng X, Fu T, Nie T, Wei T, Zhou Y, Dong W, Zhang M, Shi Y, Cheng X, Yin H Clinical Group. Treating a type 2 diabetic patient with impaired pancreatic islet function by personalized endoderm stem cell-derived islet tissue. Cell

Discov. 2024;10:45. doi: 10.1038/s41421-024-00662-3. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
166. 26.Fu X, Liu G, Halim A, Ju Y, Luo Q, Song AG. Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair. Cells. 2019;8:784. doi: 10.3390/cells8080784. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
167. 27.Ling L, Feng X, Wei T, Wang Y, Wang Y, Wang Z, Tang D, Luo Y, Xiong Z. Human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation improves ovarian function in rats with premature ovarian insufficiency (POI) at least partly through a paracrine mechanism. Stem Cell Res Ther. 2019;10:46. doi: 10.1186/s13287-019-1136-x. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
168. 28.Habiba UE, Khan N, Greene DL, Ahmad K, Shamim S, Umer A. Meta-analysis shows that mesenchymal stem cell therapy can be a possible treatment for diabetes. Front Endocrinol (Lausanne) 2024;15:1380443. doi: 10.3389/fendo.2024.1380443. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
169. 29.Sun Y, Zhao J, Zhang L, Li Z, Lei S. Effectiveness and safety of stem cell therapy for diabetic foot: a meta-analysis update. Stem Cell Res Ther. 2022;13:416. doi: 10.1186/s13287-022-03110-9. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
170. 30.Lee RH, Seo MJ, Reger RL, Spees JL, Pulin AA, Olson SD, Prockop DJ. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:17438–17443.
171. Khatri R, Petry SF, Linn T. Intrapancreatic MSC transplantation facilitates pancreatic islet regeneration. Stem Cell Res Ther. 2021;12:121. doi: 10.1186/s13287-021-02173-4. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
172. 33.Yuan T, Yang T, Chen H, Fu D, Hu Y, Wang J, Yuan Q, Yu H, Xu W, Xie X. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. Redox Biol. 2019;20:247–260. doi: 10.1016/j.redox.2018.09.025. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
173. 34.Weinberg Sibony R, Segev O, Dor S, Raz I. Overview of oxidative stress and inflammation in diabetes. J Diabetes. 2024;16:e70014. doi: 10.1111/1753-0407.70014. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
174. 35.Wu Z, Huang S, Li S, Cai J, Huang L, Wu W, Chen J, Tan J. Bone marrow mesenchymal stem cell and mononuclear cell combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study with 8-year follow-up. Stem Cell Res Ther. 2024;15:339. doi: 10.1186/s13287-024-03907-w. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
175. 36.Liu Y, Chen J, Liang H, Cai Y, Li X, Yan L, Zhou L, Shan L, Wang H. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells not only ameliorate blood glucose but also protect vascular endothelium from diabetic damage through a paracrine mechanism mediated by MAPK/ERK signaling. Stem Cell Res Ther. 2022;13:258. doi: 10.1186/s13287-022-02927-8. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
176. 37.Nalisa DL, Moneruzzaman M, Changwe GJ, Mobet Y, Li LP, Ma YJ, Jiang HW. Stem Cell Therapy for Diabetic Foot Ulcers: Theory and Practice. J Diabetes Res. 2022;2022:6028743. doi: 10.1155/2022/6028743. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
177. 38.Shi Y, Wang Y, Li Q, Liu K, Hou J, Shao C, Wang Y. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases. Nat Rev

Nephrol. 2018;14:493–507. doi: 10.1038/s41581-018-0023-5. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
178. 39.Xiang E, Han B, Zhang Q, Rao W, Wang Z, Chang C, Zhang Y, Tu C, Li C, Wu D. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells prevent the progression of early diabetic nephropathy through inhibiting inflammation and fibrosis. Stem Cell Res Ther. 2020;11:336. doi: 10.1186/s13287-020-01852-y. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
179. 40.Zhang Y, Le X, Zheng S, Zhang K, He J, Liu M, Tu C, Rao W, Du H, Ouyang Y, Li C, Wu D. MicroRNA-146a-5p-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance protection against diabetic nephropathy in rats through facilitating M2 macrophage polarization. Stem Cell Res Ther. 2022;13:171.
180. Moore, J.; Westman, E.C. Keto Clarity: Your Definitive Guide to the Benefits of a Low-Carb, High-Fat Diet; Victory Belt Publishing Inc.: Las Vegas, NV, USA, 2020.
181. Hallberg, S.J.; McKenzie, A.L.; Williams, P.T.; Bhanpuri, N.H.; Peters, A.L.; Campbell, W.W.; Hazbun, T.L.; Volk, B.M.; McCarter, J.P.; Phinney, S.D.; et al. Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year: An Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study. Diabetes Ther. 2018, 9, 583–612.
182. Westman, E.C.; Yancy, W.S.; Mavropoulos, J.C.; Marquart, M.; McDuffie, J.R. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. Nutr. Metab. 2008, 5, 36.
183. Nuttall, F.Q.; Gannon, M.C. Plasma Glucose and Insulin Response to Macronutrients in Nondiabetic and NIDDM Subjects. Diabetes Care 1991, 14, 824–838.
184. Brownlee, M.; Hirsch, I.B. Glycemic Variability: A Hemoglobin A1c–Independent Risk Factor for Diabetic Complications. JAMA 2006, 295, 1707–1708.
185. Lean, M.E.; Leslie, W.S.; Barnes, A.C.; Brosnahan, N.; Thom, G.; McCombie, L.; Peters, C.; Zhyzhneuskaya, S.; Al-Mrabeh, A.; Hollingsworth, K.G.; et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2018, 391, 541–551.
186. Kalra, S.; Singla, R.; Rosha, R.; Dhawan, M. Ketogenic diet: Situational analysis of current nutrition guidelines. J. Pak. Med. Assoc. 2018, 68, 1836–1839.
187. Feinman, R.D.; Pogozelski, W.K.; Astrup, A.; Bernstein, R.K.; Fine, E.J.; Westman, E.C.; Accurso, A.; Frassetto, L.; Gower, B.A.; McFarlane, S.I.; et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. Nutrition 2015, 31, 1–13, Erratum in: Nutrition 2019, 62, 213.
188. Hussain, T.A.; Mathew, T.C.; Dashti, A.A.; Asfar, S.; Al-Zaid, N.; Dashti, H.M. Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. Nutrition 2012, 28, 1016–1021.
189. Webster, C.C.; Murphy, T.E.; Larmuth, K.M.; Noakes, T.D.O.; Smith, J.A.H. Diet, Diabetes Status, and Personal Experiences of Individuals with Type 2 diabetes Who Self-Selected and Followed a Low Carbohydrate High Fat diet. Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther. 2019, 12, 2567–2582.
190. Westman, E.C.; Yancy, W.S.; Mavropoulos, J.C.; Marquart, M.; McDuffie, J.R. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. Nutr. Metab. 2008, 5, 36.
191. Dashti, H.M.; Mathew, T.C.; Khadada, M.; Al-Mousawi, M.; Talib, H.; Asfar, S.K.; Behbahani, A.I.; Al-Zaid, N.S. Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects. Mol. Cell. Biochem. 2007, 302, 249–256.

192. Saslow, L.R.; Daubenmier, J.J.; Moskowitz, J.T.; Kim, S.; Murphy, E.J.; Phinney, S.D.; Ploutz-Snyder, R.; Goldman, V.; Cox, R.M.; Mason, A.E.; et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. Nutr. Diabetes 2017, 7, 1–6
193. Saslow, L.R.; E Mason, A.; Kim, S.; Goldman, V.; Ploutz-Snyder, R.; Bayandorian, H.; Daubenmier, J.; Hecht, F.M.; Moskowitz, J.T. An Online Intervention Comparing a Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet and Lifestyle Recommendations Versus a Plate Method Diet in Overweight Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. J. Med. Internet Res. 2017, 19, e36.
194. Volek, J.S.; Phinney, S.D.; Forsythe, C.E.; Quann, E.E.; Wood, R.J.; Puglisi, M.J.; Kraemer, W.J.; Bibus, D.M.; Fernandez, M.L.; Feinman, R.D. Carbohydrate Restriction has a More Favorable Impact on the Metabolic Syndrome than a Low Fat Diet. Lipids 2009, 44, 297–309.
195. Athinarayanan, S.J.; Adams, R.N.; Hallberg, S.J.; McKenzie, A.L.; Bhanpuri, N.H.; Campbell, W.W.; Volek, J.S.; Phinney, S.D.; McCarter, J.P. Long-Term Effects of a Novel Continuous Remote Care Intervention Including Nutritional Ketosis for the Management of Type 2 Diabetes: A 2-Year Non-randomized Clinical Trial. Front. Endocrinol. 2019, 10, 348.
196. 59. Shai, I.; Schwarzfuchs, D.; Henkin, Y.; Shahar, D.R.; Witkow, S.; Greenberg, I.; Golan, R.; Fraser, D.; Bolotin, A.; Vardi, H.; et al. Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. N. Engl. J. Med. 2008, 359, 229–241, Erratum in: N. Engl. J. Med. 2009, 361, 2681.
197. Bueno, N.B.; De Melo, I.S.V.; De Oliveira, S.L.; da Rocha Ataide, T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: A meta-analysis of randomised controlled trials. Br. J. Nutr. 2013, 110, 1178–1187.
198. Goldenberg, J.Z.; Day, A.; Brinkworth, G.D.; Sato, J.; Yamada, S.; Jönsson, T.; Beardsley, J.; A Johnson, J.; Thabane, L.; Johnston, B.C. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: Systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. BMJ 2021, 372, m4743.
199. Tay, J.; Luscombe-Marsh, N.D.; Thompson, C.H.; Noakes, M.; Buckley, J.D.; Wittert, A.G.; Yancy, W.S.Y., Jr.; Brinkworth, G.D. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: A randomized trial. Am. J. Clin. Nutr. 2015, 102, 780–790.
200. Nielsen, J.V.; Gando, C.; Joensson, E.; Paulsson, C. Low carbohydrate diet in type 1 diabetes, long-term improvement and adherence: A clinical audit. Diabetol. Metab. Syndr. 2012, 4, 23.