



## استراتیژی‌های جدید تداوی دیابت نوع ۱

پوهاند دکتور قند آغا نظری

دیپارتمنت فارمکولوژی، پوهنځی فارمسی، پوهنتون کابل، کابل، افغانستان

ایمیل: qznazari@yahoo.com

### چکیده

مريضی دیابت یک تشوش میتابولیک تهدیدکننده حیات است که با افزایش گلوکوز خون در اثر عدم تولید انسولین ناشی از تخریب اوتوایمون حجرات بیتا لانگرهانس و یا مقاومت به مقابل انسولین مشخص می‌گردد. در حال حاضر، در تداوی دیابت نوع ۱ از انسولین استفاده می‌گردد. باوجود آن، در طولانی مدت اختلالات مزمن واقع می‌شود. بنابراین، هدف از این مقاله بحث بالای تداوی های جدید دیابت نوع ۱ می‌باشد. این مقاله از ژورنال‌های موجود در Pubmed با استفاده از واژه های کلیدی مرتبط به مقاله تهیه و بعد به عناوین متعدد تصنیف گردیده است. یافته‌های این مقاله نشان می‌دهد که تداوی‌های جدید جهت کنترل دیابت نوع ۱ روی دست است تا بتواند از اختلالات ناشی از دیابت جلوگیری به عمل آید. در این مطالعه، تداوی‌های جدید دیابت نوع ۱ به شمول جین تراپی، ترانس-دفرنشیشن، افزایش رپلیکیشن حجرات بیتا لانگرهانس، حجرات بنیادی، ادویه تعدیل‌کننده‌ی سیستم معافیتی و ادویه گیاهی به بحث گرفته شده است.

واژه‌های کلیدی: ترانس-دفرنشیشن؛ جن تراپی؛ حجرات بیتا؛ حجرات بنیادی؛ دیابت نوع ۱

## New Treatment Strategies of Type 1 Diabetes Mellitus

Prof. Dr. Qand Agha Nazari

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Kabul University

Email: qznazari@yahoo.com

### Abstract

Diabetes mellitus is a serious metabolic disorder characterized by elevated blood glucose levels resulting from either autoimmune destruction of  $\beta$ -cells in the pancreatic islets or insulin resistance. Type 1 diabetes mellitus is currently managed with insulin therapy; however, long-term treatment is often associated with chronic complications such as limb amputation, blindness, and kidney failure. This review explores innovative therapeutic strategies for Type 1 diabetes mellitus based on a comprehensive literature search using PubMed and relevant keywords. The findings highlight several promising approaches, including gene therapy, trans-differentiation, enhancing the self-replication of  $\beta$ -cells, stem cell therapies, immunomodulatory agents, and herbal medicines, all of which show potential for improving disease management and reducing complications.

**Keywords:** B Cells; Gene Therapy; Stem Cells; Type1 Diabetes Mellitus; Trans-Differentiation

## مقدمه

مریضی شکر<sup>۱</sup> یک تشوش میتابولیک مزمن بوده که با افزایش گلوکوز خون در اثر نقص ترشح انسولین از غده پانقراس، مقاومت انسولینی و یا آسیب حجرات بیتا پانقراس مشخص می‌گردد. دیابت عمدتاً به سه نوع است که شامل دیابت نوع ۱، دیابت نوع ۲ و دیابت نوع ۳ یا دوران حاملگی می‌باشد که بیشترین فیصدی مریضان را دیابت نوع ۲ تشکیل می‌دهد. دیابت یک مریضی کشنده عمده در سراسر جهان بوده و تعداد واقعات آن سال به سال در حال افزایش است. افزایش دیابت یک تهدید جدی برای همه بشریت است. با افزایش شیوع این مریضی، اختلالات آن نیز به شدت در حال افزایش است (Lovic et al., 2020).

افزایش مزمن گلوکوز خون در مریضی دیابت می‌تواند باعث اختلالات میکروواسکیولار و مکرروواسکیولار در نزد مریضان شود. اختلالات میکروواسکیولار آن شامل رتینوپتی، کتارکت و نفروپتی بوده، در حالی که اختلالات مکرروواسکیولار آن شامل سکنه دماغی، مریضی قلبی وعایی، مریضی شریان کرونر، مریضی دماغی وعایی و Diabetic foot (در نهایت منجر به قطع عضو می‌شود)، می‌باشند. اختلالات میکروواسکیولار نسبت به اختلالات مکرروواسکیولار بیشتر واقع می‌شود. تشخیص به موقع و تداوی مریضی شکر می‌تواند از اختلالات فوق جلوگیری نماید (Avogaro & Fadini, 2019 ; Thomas et al., 2018).

در تداوی دیابت نوع ۲ از ادویه انتی دیابتیک فمی استفاده شده و در تداوی دیابت نوع ۱ از انسولین استفاده می‌شود تا سویه گلوکوز خون به حالت نارمل حفظ گردد. باوجود آن، این مریضان به صورت درست کنترل نگردیده و در طولانی مدت می‌تواند اختلالات جدی در نزد مریضان واقع گردد. تلاش‌های زیاد ادامه دارد تا مریضی دیابت به خصوص دیابت نوع ۱ را کنترل نموده و با مداخلات و تداوی‌های جدید بتوانند تداوی کلینیکی را دگرگون نمایند.

در حال حاضر، استراتژی‌های جدید تداوی با درنظرداشت پتوفیزیولوژی زمینه‌ای دیابت نوع ۱ روی دست بوده تا از اختلالات، میزان مرگ و میر و معلولیت ناشی از این مریضی جلوگیری به عمل آید (Thomas et al., 2018). بنابراین، هدف از این مقاله که از منابع معتبر علمی استفاده شده است، مروری به تداوی‌های جدید دیابت نوع ۱ به شمول تداوی با جین تراپی، ترانس-دفرنشیشن، حجرات بنیادی، افزایش رپلیکیشن حجرات بیتا پانقراس، ادویه تعدیل کننده معافیت و تداوی گیاهی می‌باشد.

<sup>1</sup> Diabetes mellitus

## شیوع و هزینه مالی

مریضی دیابت یک بحران عمده‌ی جهانی در قرن ۲۱ میلادی بوده که دهمین علت مرگ را در جهان تشکیل می‌دهد. در حدود ۴۲۵ میلیون نفر در جهان به مریضی شکر مصاب می‌باشند. پیشبینی می‌گردد که تا سال ۲۰۴۵ در حدود ۶۲۹ میلیون نفر به این مریضی مصاب شوند. دیابت می‌تواند با افزایش شیوع چاقی، عدم پرهیز غذایی و عدم فعالیت فیزیکی تقویت گردد. از سال ۲۰۱۷ به این طرف نشان داده که سالانه ۹۶ هزار موارد جدید دیابت نوع ۱ در اطفال و نوجوانان تشخیص گردیده است. ده کشور که بلندترین تعداد افراد مصاب به دیابت را دارند شامل امریکا، هندوستان، برزیل، چین، انگلستان، فدراتیف روسیه، الجزایر، عربستان سعودی، نایجیریا و جرمنی بوده که در حدود ۶۰ فیصد همه موارد جدید را تشکیل می‌دهد. حتی شیوع دیابت نوع ۱ در بین اطفال ممالک مختلف نزدیک به ۴۰۰ مرتبه تفاوت را نشان داده است (Forouhi & Wareham, 2019). دیابت نوع ۱ می‌تواند در هر سن واقع شود؛ اما شیوع آن در سال اول زندگی بسیار نادر است. در اکثر مردم جهان شیوع دیابت نوع ۱ با افزایش سن الی سن بلوغیت (بیشتر در سن کمتر از ۱۵ سال نسبت به سن ۱۵-۳۵ سال)، افزایش می‌یابد. یافته‌ها در مورد شیوع آن در سن بلندتر از ۳۵ سال موجود نیست (Forouhi & Wareham, 2019).

دیابت می‌تواند یک هزینه مالی گران را بالای جامعه و سیستم صحتی کشورها وارد نماید. به طور مثال، هزینه مالی ناشی از دیابت در سال ۲۰۱۷ در کشور امریکا به ۳۲۷ بلیون دالر تخمین شده است. پیشبینی می‌گردد که هزینه مواظبت صحتی مریضی دیابت در این کشور، همه ساله افزایش یابد. چنانچه، هزینه مالی ناشی از دیابت در سال ۲۰۱۷ نسبت به سال ۲۰۱۲ به میزان ۲۶ فیصد افزایش یافته است که این افزایش هزینه، ناشی از افزایش شیوع دیابت و در نتیجه افزایش هزینه تداوی و مراقبت مریضان دیابت تا سال ۲۰۱۷ می‌باشد (Association, 2018).

## انواع مریضی شکر

مریضی دیابت عمدتاً به سه نوع می‌باشد که شامل دیابت نوع ۱، دیابت نوع ۲ و دیابت نوع ۳ بوده که از نظر پتوفیزیولوژی از همدیگر فرق می‌کنند. به طور مثال، لمفوسیت‌های سایتوتوکسیک و اوتوانتی بادی‌ها باعث آسیب حجرات بتا پانقراس شده که منجر به کاهش ترشح انسولین و دیابت نوع ۱ (دیابت وابسته به انسولین) می‌گردد (Tan et al., 2019; Skyler et al., 2017). دیابت نوع ۲ در اثر کاهش ترشح انسولین و یا مقاومت به مقابل انسولین و یا هر دو واقع می‌گردد (Galicia et al., 2020).

اگرچه، علت دقیق دیابت نوع ۱ معلوم نیست، اما ممکن است منشأ جنتیکی و ارتباط قوی با (HLA) Human leukocyte antigen داشته باشد (Redondo et al., 2018). انتانات ویروسی نیز ممکن است عامل دخیل در دیابت نوع ۱ باشد. مطالعات حیوانی و انسانی نشان داده است که ویروس‌های متعدد در دیابت نوع ۱ دخیل بوده که از جمله انتیروویروس‌ها نقش بسیار قوی دارند. انتیروویروس‌ها با تحریک اوتوایمیونیتی در حجرات لانگرهانس پانقراس باعث دیابت نوع ۱ می‌شوند (Rewers & Ludvigsson, 2016). مطالعات نشان داده است که در هنگام حمله بعضی انتانات ویروسی در بدن، پروتئین‌های ویروسی مشابه به پروتئین‌های حجرات بیتا سنتیز می‌گردد. سپس آنتی بادی‌ها و حجرات T در بدن فعال گردیده و پروتئین‌های حجرات بیتا پانقراس را مورد حمله قرار می‌دهند و در نتیجه منجر به مرگ حجرات مذکور می‌گردد (Richardson & Morgan, 2018).

دیابت نوع ۲ در اثر کاهش ترشح انسولین و مقاومت انسولینی ایجاد می‌شود. مقاومت انسولینی حالتی است که حجرات عضلی، شحمی و کبد مقاومت نموده و انسولین نمی‌تواند گلوکوز را به داخل حجرات مذکور انتقال دهد. زمانی که مقاومت انسولینی انکشاف می‌نماید، پانقراس مقدار بیشتر انسولین را جهت انتقال گلوکوز به حجرات بدن تولید می‌کند. با پیشرفت آن، حجرات بیتا پانقراسی که بیش از حد کار نموده اند، خسته شده و نمی‌توانند انسولین تولید نمایند. در نتیجه، گلوکوز خون افزایش یافته و حالت پری دیابتیک و یا هم دیابت نوع ۲ ایجاد می‌شود (Antuna-Puente et al., 2011). دیابت نوع ۲ نیز منشأ جنتیکی دارد و در صورتی که یک شخص سابقه فامیلی دیابت نوع ۲ داشته باشد، امکان دارد که به این مرضی مصاب گردد.

دیابت نوع ۳ که دیابت حاملگی هم یاد می‌شود یک اختلاط میتابولیک معمول دوران حاملگی بوده و به تغییرات هورمونی در جریان حاملگی ارتباط دارد و معمولاً پس از ولادت بهبود می‌یابد. افزایش وزن بدن و چاقی عوامل خطر عمده در وقوع دیابت نوع ۳ بوده که باید توسط مریضان و متخصصین در نظر گرفته شود. شواهد فزاینده نشان داده است که فعالیت فزیک در جلوگیری و تداوی آن نقش عمده دارد لکن فعالیت فزیک در حاملگی اختلاطی سفارش نمی‌گردد (Bianchi et al., 2017).

## اختلاطات

مرضی دیابت در سراسر جهان در حال افزایش بوده و میزان اختلاطات آن نیز بیشتر واقع می‌شود. اختلاطات ناشی از مرضی دیابت ممکن است باعث افزایش معلولیت و مرگ و میر مریضان شود که می‌تواند به اقتصاد همه کشورها به خصوص کشورهای روبه انکشاف صدمه‌ی جبران‌ناپذیر وارد نماید.

مریضی دیابت و عدم کنترل کافی افزایش گلوکوز خون می‌تواند باعث اختلالات میکروواسکیولار و مکروواسکیولار در نزد مریضان مصاب به دیابت شود. این اختلالات شامل امراض چشم مانند کتارکت، گلوکوما، رتینوپتی؛ امراض کلیوی مانند نیفروپتی، آسیب اعصاب محیطی، گانگترین و Numbness می‌شود. همچنان، امراض قلبی و عایی مانند عدم کفایه قلبی و سایر اختلالات مانند؛ بی‌نظمی سویه شحم خون، سکنه مغزی، التهاب اعضای مختلف بدن، افزایش وزن، امراض اوعیه محیطی و عدم توازن الکترولیت‌ها نیز واقع می‌شود (Papatheodorou et al., 2018). چون اختلالات مریضی دیابت ناشی از افزایش بیش از حد گلوکوز خون می‌باشد، پس نیاز است تا سویه گلوکوز خون مریضان دیابتیک را به حالت نارمل نگهداشت تا از اختلالات فوق جلوگیری به عمل آید.

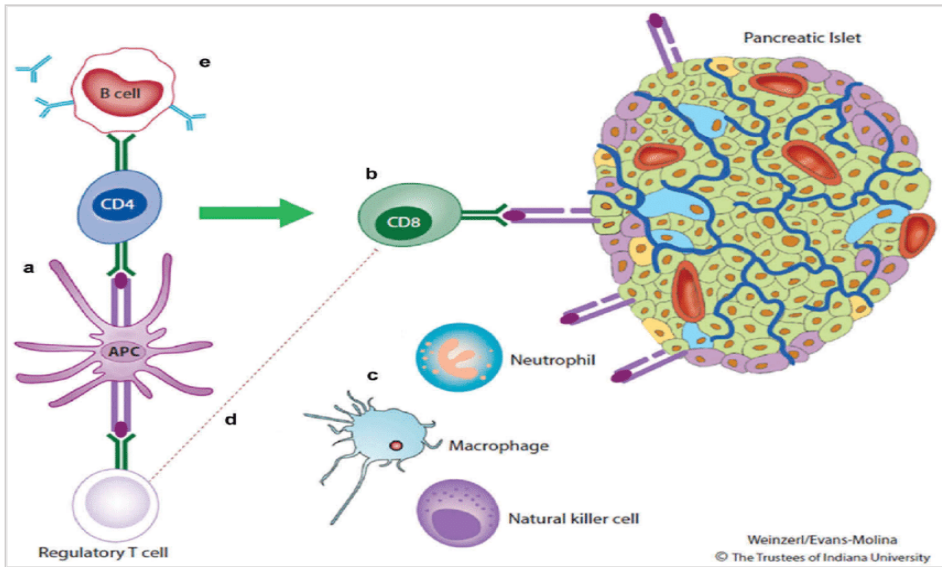
برای اتمامات مریضی دیابت نیاز است تا مریضان به طور مکرر گلوکوز خون خود را چک نمایند، رژیم تداوی مناسب به شمول پرهیز غذایی (غذای حاوی مقدار کمتر کاربوهایدریت و کم چرب)، ورزش و تداوی دواپی را در نظر بگیرند (Al-Khawaldeha et al., 2012). از این‌که دیابت یک تشوش مغلق است، نیاز است تا تلاش‌های زیاد توسط Dietitians، طبیبان، فارمیست‌ها، نرس‌ها و سایکولوژیست‌ها و حتی خود مریضان و خانواده‌های آن‌ها انجام شود تا از اختلالات مریضی جلوگیری به عمل آید. تغییرات شیوه زندگی برای حصول هدف تداوی، کاهش استفاده ادویه دیابتیک و کاهش خطر امراض همراه و تشوشات روانی بسیار مهم است (Lee, 2017; Levesque, 2017).

## پتوجنیز

### دیابت نوع ۱

در دیابت نوع ۱ انفلتریشن حجرات معافیتی مختلف مانند لمفوسیت‌های T و B، مکروفازها، حجرات دندرایتیک، حجرات کشنده طبیعی و هم اوتو انتی بادی‌های حجرات بیتا پانقراس نقش دارند. در این مریضی فعال سازی معافیت در ابتدا با پرزنتیشن پپتایدهای حجرات بیتا پانقراس توسط حجرات پیشکش‌کننده انتی جن (Antigen-presenting cell; APC) آغاز می‌گردد. حجرات پیشکش‌کننده انتی جن در عقدات لمفاتیک پانقراس مهاجرت نموده و در آنجا با حجرات CD4+ T تعامل می‌نمایند. حجرات CD4+ T باعث فعال سازی حجرات لمفوسیت CD8+ T شده که در نهایت مسوول لیز حجرات بیتا پانقراس می‌باشد. همچنان، حجرات CD4+ T در عقدات لمفاتیک پانقراس باعث تنبیه لمفوسیت‌های B شده تا اوتو انتی بادی‌ها را به ضد پروتین‌های حجرات بیتا پانقراس تولید نمایند.

حجرات سیستم معافیت ذاتی (مکروفازها، حجرات کشنده طبیعی و نیوتروفیل‌ها) باعث تشدید مرگ حجرات بیتا پانقراس و هم باعث التهاب از طریق آزادسازی سایتوکین‌ها، شیموکین‌ها و ریاکتیف اکسیجن اسپیس می‌شوند. عکس‌العمل معافیتی در اثر اختلال توانایی حجرات T تنظیمی در تضعیف مؤثر معافیت خودی، افزایش می‌یابد (DiMeglio et al., 2018; Nakayasu et al., 2019).



شکل ۱: پتوجنز دیابت نوع ۱. در پروسه انکشاف دیابت نوع ۱ حجرات پیشکش‌کننده انتی جن (APC)، لمفوسیت‌های T و B و هم مکروفازها، حجرات کشنده طبیعی و نیوتروفیل‌ها اشتراک می‌نمایند (Nakayasu et al., 2019)

## دیابت نوع ۲

دیابت نوع ۲ در اثر کاهش ترشح انسولین توسط غده پانقراس و یا مقاومت انسولینی ایجاد می‌شود. در صورت کاهش ترشح انسولین توسط حجرات بیتا لانگهانس غده پانقراس، گلوکوز خون پس از اخذ مواد غذایی به مقدار کافی به حجرات بدن انتقال نیافته و در نتیجه سویه گلوکوز خون نظر به حالت نارمل، افزایش می‌یابد (Yaribeygi et al., 2019).

در صورت مقاومت انسولینی، مقدار کافی انسولین توسط غده پانقراس ترشح شده؛ اما حجرات حساسیت خود را در مقابل انسولین از دست می‌دهند و انسولین نمی‌تواند گلوکوز را به حجرات بدن به خصوص حجرات عضلی، شحمی و کبدی انتقال دهد و در نتیجه سویه گلوکوز خون افزایش می‌یابد. مقاومت انسولینی می‌تواند با میکانیزم‌های مختلف مانند افزایش بیان سایتوکین‌های التهابی تومور نکروز فکتور الفا ( $TNF-\alpha$ )، C-reactive protein و انترلوکین‌ها واقع شود. چنانچه، حیواناتی که با کمبود

آخذه‌های  $TNF-\alpha$  بودند از مقاومت به مقابل انسولین محافظت گردیدند. افزایش رادیکال‌های آزاد و کاهش انتی‌اوکسیدانت‌ها در اثر اوکسیدیتیف استرس نیز باعث مقاومت انسولینی می‌شود. اُکسیدیتیف استرس باعث فعال ساختن چندین مسیر سیرین-تریونین‌کیناز مانند  $IKK\beta/NF-\kappa B$  و  $JNK$  شده که به این ترتیب باعث فسفوریلیشن پروتئین‌های  $IRS$  (Insulin receptor substrates) و تخریب  $IRS$  شده است. افزایش رادیکال‌های آزاد جا به جایی  $GLUT-4$  را در غشای حجرات کاهش می‌دهد. دیابت نوع ۲ می‌تواند در اثر نقص فسفوریلیشن سیرین  $IRS-1$  که نقش عمده در سیگنالینگ انسولین دارد، ایجاد شود. چاقی و افزایش شحم پلازما نیز در مقاومت انسولینی نقش قابل ملاحظه دارد. انسولین نقش عمده را در حجرات شحمی دارد؛ زیرا این حجرات در اشخاص چاق بسیار وابسته به انسولین اند. انسولین با تنبیه فعالیت لیپوپروتئین لیپاز در حجرات شحمی باعث اخذ اسیدهای شحمی از لیپوپروتئین‌های دورانی می‌شوند. انسولین باعث ذخیره‌سازی برای گلایسیرید در انساج شحمی نیز می‌شود. به همین ترتیب، میکانیزم‌های مختلف دیگر مانند تشدید تخریب انسولین در انساج شحمی و عضلی، کاهش ظرفیت آخذه‌ها در اتصال به انسولین (در اثر میوتیشن) و میوتیشن ناقل گلوکوز-۴ ( $GLUT-4$ ) و استرس اندوپلازمیک ریتیکولام که نقش عمده در سنتیز، بسته‌بندی و انتقال انسولین دارد، نیز در مقاومت انسولینی دخیل می‌باشند (Yaribeygi et al., 2019).

## جین تراپی

اخیراً جین تراپی برای تداوی مریضی دیابت معرفی گردیده است. ادینوویروس در مطالعات مرتبط به تداوی دیابت نوع ۱ از طریق جین تراپی استفاده شده است. وکتور ادینوویروس باعث پاسخ معافیتی خفیف می‌شود و این خصوصیت وکتور ادینوویروس، آن‌را بهترین کاندید برای جین تراپی نموده است. چنانچه، در یک مطالعه، انزایم گلوکوکیناز به واسطه ادینوویروس بیان گردیده و به نسج کبد موش‌های لابراتواری دیابتیک ناشی از استرپتوزوسین وارد گردید و همزمان از طریق تحت جلد انسولین نیز زرق گردید که در نتیجه سویه گلوکوز خون به حالت طبیعی برگشت نموده و تحمل به مقابل گلوکوز بهبود یافت (Chellappan et al., 2018).

مطالعات مختلف دیگر نیز انجام شده است. چنانچه، انتقال جین اثناعشر و پانقراس ( $pdx-1$ ) که یک فکتور ترانسکرپشن در انکشاف و تفکیک حجرات بیتا لانگرهانس پانقراس است، توسط ادینوویروس‌ها در موش‌های دیابتیک، باعث کاهش گلوکوز خون، بهبود لیپیدهای خون و افزایش وزن آن‌ها گردیده است (Li H, Li X, Lam KSL, Tam S, Xiao W, Xu R, 2008). همچنان، انتقال

ادینوویروس‌های حاوی جین نیروجنین ۳ (Ngn3) در حجرات پانقراس منجر به تولید انسولین گردیده که در نتیجه باعث بهبودهایپرگلاسیمی شده است (Abed et al., 2012).

به همین ترتیب، وارد نمودن جین انسولین انسانی به حجرات کبدی خوک تأثیر مثبت بالای سویه گلوکوز خون آن داشته است. در این حیوان برای ۴۷ هفته در ترشح انسولین آن افزایش به عمل آمده و باعث بهبودی درهایپرگلاسیمی، هایپرلیپیدیمی و اختلالات ناشی دیابت شده است (Chen et al., 2008). اقدام موفق دیگر، زرق و کتور لنتی ویروس حاوی جین انسولینی تعدیل شده انسانی از طریق ورید باب در کبد موش‌های کلان لابراتواری (Rat) است. این روش، حجرات کبدی را اجازه می‌دهد که گلوکوز را حس نموده و در پاسخ به آن انسولین انسانی را سنتز، آزاد و ذخیره نمایند (Calne RY, Gan SU, Lee KO, 2010). مطالعات فوق نشان می‌دهد که تداوی با جین‌ها می‌تواند در دیابت نوع ۱ مورد استفاده قرار گرفته و مفید تمام شود. در حال حاضر، تحقیقات زیاد روی دست است تا در سال‌های آینده با روش‌های فوق موفق به تداوی دیابت نوع ۱ شده و میزان معلولیت و مرگ میر مریضان را کاهش داده و یا جلوگیری نمایند.

## ترانس-دیفرنشیشن<sup>۲</sup>

اخیراً محققان بالای تداوی کار کرده اند که باعث ریجنریشن حجرات بیتا پانقراس از حجرات مختلف دیگر شده است. اصطلاح ترانس-دیفرنشیشن عبارت از پروسه تبدیل از یک حجره تفکیک شده به سایر حجرات است. حجرات پروجنیتور پانقراس توانایی تعویض حجرات بیتا-پانقراس را در تداوی مریضان دیابتیک دارند. حجرات Acinar و Ductal epithelial cell برای ریجنریشن حجرات بیتا انتخاب می‌گردند؛ زیرا آن‌ها حجرات پانقراس بوده و قابلیت تفکیک را دارند. حجرات اسپنار به طور موفقانه به حجرات بیتا پانقراس ترانس-دفرنشیت شده و باعث کاهش گلاسیمی خون شده است. همچنان، حجرات دکتوس اپیتلیال به حجرات بیتا پانقراس ترانس-دفرنشیت شده و می‌تواند در تداوی دیابت نوع ۱ استفاده شود علاوه بر ترانس-دفرنشیشن حجرات پروجنیتور پانقراس به حجرات بیتا، حجرات الفا نیز توانایی تبدیل شدن به حجرات بیتا را دارند. مثال دیگر ترانس-دفرنشیشن توانایی تفکیک حجرات الفا ترشح‌کننده گلوکاگون به حجرات بیتا است. علاوه‌تاً، حجرات دلتا پانقراس نیز می‌توانند به حجرات بیتا ترانس-دفرنشیت شوند که تنها در جوانان واقع می‌شود (Kim & Lee, 2016). با وجود بعضی محدودیت‌ها، حجرات بیتا پانقراس می‌تواند از سایر حجرات حاصل شده و در تداوی

<sup>2</sup> Trans-differentiation



دیابت نوع ۱ مفید تمام شود. زیرا اکثر حجرات بیتا پانقراس در دیابت نوع ۱ از بین رفته و ترشح انسولین کاهش می‌یابد (Millman et al., 2016). این مطالعات نشان می‌دهد که حجرات بیتا پانقراس از سایر حجرات ترانس-دفرنشیت شده و در آینده می‌تواند کاندید عالی در تداوی دیابت نوع ۱ در نظر گرفته شود. یک مشکل عمده توسط ترانس-دفرنشیشن عدم قابلیت تولید مجدد (Reproducible) نتایج مطالعات مختلف است.

### حجرات بنیادی

محدودیت‌های ترانس-دفرنشیشن حجرات پروجنیتور پانقراس منجر به مطالعات منابع بدیل حجرات بیتا به طور مثال حجرات بنیادی امبریونیک نیز شده است. چون حجرات بنیادی به حجرات دیگر تفکیک می‌شوند، از این‌نرو می‌توان آن‌ها را در تداوی امراض مختلف به شمول دیابت نوع ۱ که در آن حجرات بیتا لانگرهانس تخریب شده است، استفاده نمود. اخیراً در یک مطالعه که انجام شده است پس از Transplantation حجرات بنیادی (Stem cells) به موش‌های دیابتیک، طی ۲ هفته پس از مشتق شدن حجرات بیتا از حجرات بنیادی، انسولین در پاسخ به گلوکوز بلند خون ترشح گردیده و گلوکوز خون را به سویه نارمل آن نگهداشته است. این مطالعه نشان می‌دهد که حجرات بنیادی امبریونیک می‌تواند در آینده در مرضی دیابت استفاده شوند (Millman et al., 2016).

در یک مطالعه دیگر، حجرات بنیادی مشتق شده از ادیپوز (Adipose-derived stem cells) به حجرات تولیدکننده انسولین یا حجرات بیتا تفکیک گردیده و سپس این حجرات در پانقراس موش‌های که توسط استرپتوزوزین به مرضی دیابت مصاب گردیده بودند، زرق گردید. ترانسپلانتیشن حجرات تولیدکننده انسولین باعث بهبودی مورفولوژی و فعالیت حجرات جزایر لانگرهانس در موش‌های دیابتیک گردید (Kono et al., 2014).

حجرات میزنشیمیل مشتق شده از پلاستا نیز توجه دانشمندان را به دلیل توانایی در تولید انسولین جلب نموده است. در یک آزمایش کلینیکی، تأثیرات حجرات مذکور پس از زرق داخل وریدی در ۱۰ مریض مصاب به دیابت مورد آزمایش قرار گرفت. یافته‌های این تحقیق کاهش قابل ملاحظه هیموگلوبین گلیکوزیلیه را در همه ۱۰ مریض نشان داده و هم سویه انسولین نسبت به قبل از تداوی به میزان قابل ملاحظه افزایش یافت. علاوه بر افزایش سویه انسولین در این مریضان، فعالیت کلیوی و قلبی آن‌ها نیز بهبود یافته است که نشان‌دهنده‌ی مؤثریت حجرات میزنشیمیل مشتق شده از پلاستا را در تداوی مرضی دیابت و جلوگیری از اختلالات ناشی از دیابت را نشان می‌دهد (Jiang et al., 2011). در یک آزمایش کلینیکی تصادفی فاز I و II، مؤثریت و مصونیت حجرات میزنشیمیل مشتق شده از

مغز استخوان در نزد مریضان دیابتیک نوع ۱ نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. در این تحقیق برای ۲۱ مریض مصاب به دیابت حجرات میزنشیمیل مشتق شده از مغز استخوان از طریق وریدی زرق گردید که در آن زرق حجرات مذکور مؤثر و مصوون بوده است. زرق این حجرات باعث بهبود هیموگلوبین گلیکوزله، بهبود اوساط التهابی و بهبود کیفیت زندگی مریضان شده است (Izadi et al., 2022). هم‌چنان، حجرات بنیادی میزنشیمیل در دیابت نوع ۱ نیز نقش کمک‌کننده داشته و باعث بهبود فعالیت لانگرهانس و در نتیجه بهبود دیابت شده است. حجرات بنیادی میزنشیمیل از جمله حجرات پروجنیتور بوده که ترانسپلاتیشن یا پیوند مشترک آن‌ها با لانگرهانس مؤثریت بیشتر را نسبت به ترانسپلاتیشن تنهایی لانگرهانس نشان داده است. تأثیرات مفید حجرات بنیادی میزنشیمیل بالای فعالیت لانگرهانس ناشی از تأثیر بالای آنژیوژنیز (Angiogenesis)، کاهش پاسخ‌های معافی و ترشح فکتورهای نشو و نما که برای زنده ماندن و فعالیت لانگرهانس ضروری است، می‌باشد. (Sionov & Ahdut, 2023). این مطالعات نشان می‌دهد که استفاده از حجرات بنیادی می‌تواند در تداوی دیابت نوع ۱ مفید باشد. مطالعات بیشتر لابراتواری و کلینیکی نیاز است تا از حجرات بنیادی در تداوی دیابت نوع ۱ استفاده گردد.

#### افزایش رپلیکیشن حجرات بیتا پانقراس

رپلیکیشن حجرات بیتا پانقراس می‌تواند یک تداوی خوب در مریضی دیابت نوع ۱ در آینده در نظر گرفته شود. با رپلیکیشن حجرات بیتا پانقراس، تولید انسولین دوباره احیا گردیده و سویه گلوکوز خون مریضان کنترل می‌گردد. یک روش خوب ریجنریشن حجرات بیتا، تمرکز بالای مسیرهای تنظیم‌کننده پرولیفیریشن حجرات بیتا است. فعال‌سازی آخذه‌ها باعث افزایش سیگنالنگ از طریق مسیر<sup>۳</sup> (ERK) می‌شود. گلوکوز، پپتاید مشابه گلوکاگون-۱ (GLP-1) و هم انسولین توانایی فعال کردن سیگنالنگ میتوژنیک را از طریق مسیر PI3K/Akt/mTOR و در نتیجه پرولیفیریشن حجرات بیتا دارند. مثلاً سیگنال‌های گلوکوز از طریق مسیر سیگنالنگ ERK توسط GLP-1 باعث تولید cAMP و در نتیجه جنریشن حجرات بیتا می‌شود. هم‌چنان، فکتورهای دورانی مختلف به شمول GLP-1 حجرات معایی، هورمون مشتق شده از اوستیوبلاست، اوستیوکلسین و هورمون تیروئید نشان داده اند که حجرات بیتا را پرولیفیریت می‌نمایند. علاوه، MAK و مسیر PI3K/Akt پرولیفیریشن حجرات بیتا را تنظیم می‌نماید. طوری که در بالا تذکر داده شد، مسیر عمده‌ی دیگر در انتقال سیگنال‌های پرولیفیریتیف شامل مسیر

<sup>3</sup> Extracellular Signal-Regulated Kinase

(Lake et al., 2016; Kulkarni et al., 2012) که می‌تواند توسط انسولین، GLP-1 و گلوکوز وساطت شود (Lake et al., 2016; Kulkarni et al., 2012).

## ادویه تعدیل‌کننده معافیت

در مطالعات مختلف ادویه تعدیل‌کننده‌ی معافیت بررسی شده است تا میکانیزم‌های زمینه‌ی اوتوایمیونیتی را هدف قرار داده و دیابت نوع ۱ را تداوی نمایند. هرچند، در حال حاضر، تداوی که از نظر کلینیکی معافیت خودی را مورد هدف قرار دهد، موجود نیست لکن مطالعات متعدد توسط دانشمندان روی دست است تا در این زمینه به موفقیت برسند.

افزایش سویه سیرومی سایتوکین‌های پروانفلاماتوری؛ مانند انترلوکین-۱ $\beta$  (IL-1 $\beta$ )، TNF- $\alpha$ ، انترلوکین-۶ (IL-6) و انترلوکین-۷ (IL-7) منجر به مطالعات مختلف در رابطه به نهی این مسیرهای سیگنالینگ شده است. بعضی بلاک‌کننده‌های سایتوکین‌های پروانفلاماتوری مانند Canakinumab (انترلوکین-۱ $\beta$ )، Anakinra (انترلوکین-۱ $\beta$  آخذه)، mAb (انترلوکین-۱ $\beta$ )، در آزمایشات کلینیکی مرحله II قرار دارند (Sheehy et al., 2019).

حجرات T اوتوریاکتیف در عکس العمل اوتوایمون افزایش می‌یابد. CD3 یک جز کامپلکس آخذه حجرات T (TCR) بوده و برای فعال‌سازی حجرات T نیاز است. نهی CD3 در نزد موش‌های دیابتیک منجر به بهبود دیابت شده است. همچنان، Otelxizumab و Teplizumab (انترلوکین-۱ $\beta$ ) در آزمایشات کلینیکی مراحل II و III در نزد انسان قرار دارد. تطبیق mAb287 عمل متقابل CD4+ TCR را با کامپلکس بلاک نموده و منجر به تأخیر مرض در نزد موش‌های دیابتیک می‌گردد. حجرات B در اوتوایمیونیتی اشتراک داشته و قبل از Insulitis اوتوانتی بادی‌ها را تولید می‌نمایند. حجرات B پاسخ‌های پتوجنیک حجرات T را افزایش داده و از این‌رو حجرات B هدف مهم در تداوی دیابت نوع ۱ است. به همین ترتیب، در آزمایشات کلینیکی Rituximab که حجرات B را مورد هدف قرار می‌دهد، در مرحله II آزمایشات کلینیکی نتوانست پیتاید-C را حفظ نماید (Sheehy et al., 2019). ادویه فوق که باعث تعدیل سیستم معافیت می‌شوند، تحت مطالعه بوده و حتی در مراحل دوم و سوم آزمایشات کلینیکی قرار دارند که می‌تواند نقش مهم را در تداوی مرضی دیابت نوع ۱ داشته باشند.

## ادویه گیاهی

ادویه گیاهی در تداوی امراض مختلف می‌تواند به صورت مصوون استفاده گردد. یک تعداد زیاد مردم جهان از ادویه گیاهی در تداوی امراض مختلف به شمول مریضی دیابت استفاده می‌نمایند. صدها نوع ادویه گیاهی در جلوگیری مریضی دیابت استفاده می‌شود. اگرچه، تداوی گیاهی در مقایسه با ادویه مدرن مصوون‌تر بوده و عاری از تأثیرات جانبی در نظر گرفته می‌شوند؛ اما استفاده از بعضی آن‌ها دارای تأثیرات سمی (زهری) اند. تأثیرات سمی آن‌ها معمولاً ناشی از عدم شناسایی درست گیاه مورد استفاده و تهیه و تطبیق نادرست ادویه گیاهی توسط افراد غیر ماهر می‌باشد (Karimi et al., 2015).

تعداد زیاد ادویه گیاهی تأثیرات هایپوگلاسیمیک داشته و با میکانیزم‌های مختلف در تداوی دیابت مؤثر اند که یک تعداد آن‌ها مشخصاً در دیابت نوع ۱ مؤثر هستند. گیاهانی که در دیابت نوع ۱ استفاده می‌شوند، به خانواده‌های مختلف گیاهی تعلق داشته و حاوی مرکبات فعال اند که با میکانیزم‌های مختلف تأثیر می‌نمایند. بعضی نمونه‌های این گیاهان و قسمت‌های مستعمله آن‌ها (میوه و یا برگ) که درگ دوائی آن‌ها را تشکیل می‌دهد، در این جا تذکر می‌گردد. به طور مثال میوه گیاه کدوترشک (*Averrhoa bilimbi*) حاوی فلاونوئید Quercetin بوده و تأثیرات تداوی آن در دیابت نوع ۱ ریجنریشن حجرات بیتا لانگرهانس است (Kurup & Mini, 2017).

گیاه درخت پنجه (*Bombax ceiba*) که حاوی مرکبات فعال دوائی مانند Mangiferin، Vitexin، Quercetin، Isovitexin و Nigricanside است با تأثیرات انتی‌اوکسیدانت و محافظت حجرات بیتا لانگرهانس در دیابت نوع ۱ مؤثر است (Xu, et al 2017). برگ گیاه امرود (*Psidium guajava*) حاوی مرکبات فینولیک بوده و با فعال‌سازی PI3K/Akt و فوسفوریلیشن مسیر AMPK در تداوی دیابت نوع ۱ مفید است (Vinayagam et al., 2018). به همین ترتیب، گیاهان سیاه‌دانه (*Nigella sativa*) و دارچینی (*Cinnamomum cassia*) به صورت مشترک استفاده شده و با کاهش آسیب به حجرات بیتا پانقراس در دیابت نوع ۱ مؤثر اند (Kaur, et al, 2018).

گیاهان طبی زیادی وجود دارد که تأثیرات کاهش‌دهنده‌ی گلوکوز خون دارند و این تأثیرات آن‌ها با میکانیزم‌های مختلف به شمول فعال‌سازی مسیره‌های سیگنالنگ، تأثیرات انتی‌اوکسیدانت، افزایش فعالیت ناقل‌های گلوکز و غیره اعمال می‌گردد. اکثریت این گیاهان نه تنها در تداوی دیابت نوع ۱ در تداوی دیابت نوع ۲ نیز مؤثر اند.

## نتیجه‌گیری

مریضی دیابت یک تشوش جدی و مزمن بوده که نه تنها بار گران بالای مریضان است بلکه بالای خانواده‌های مریضان و جامعه نیز می‌باشد. مریضی دیابت عمدتاً به دیابت نوع ۱ و دیابت نوع ۲ تصنیف شده است. دیابت نوع ۱ در اثر عدم تولید انسولین توسط حجرات بیتا لانگرهانس پانقراس واقع می‌گردد، درحالی‌که دیابت نوع ۲ در اثر کاهش تولید انسولین و یا مقاومت حجرات به مقابل انسولین ایجاد می‌شود. در صورتی‌که مریضی دیابت و هایپرگلاسمی آن به صورت درست کنترل نگردد، در طولانی مدت می‌تواند باعث اختلالات جدی مکرروواسکیولار و مایکروواسکیولار بالای اعضای مختلف بدن به شمول دماغ، قلب، کلیه‌ها و چشم شده و حتی می‌تواند باعث قطع اعضا و مرگ مریضان شود. در حال حاضر، دیابت نوع ۲ توسط ادویه ضد دیابتیک فمی و دیابت نوع ۱ توسط انسولین زرقی تداوی می‌شود. باوجود، تداوی فارمکولوژیکی معمول دیابت نوع ۱ با انسولین و تداوی غیر فارمکولوژیکی مانند ورزش، کاهش وزن و پرهیز غذایی، این مریضی به خوبی کنترل نمی‌گردد. ازاین‌رو، اقدامات و ادویه جدید در حال انکشاف است تا این مریضی به صورت بهتر آن کنترل گردد. تحقیقات مختلف نشان داده است که اقدامات جدی؛ مانند جین‌تراپی، ریجنریشن حجرات بیتا لانگرهانس از سایر حجرات، افزایش رپلیکیشن حجرات بیتا لانگرهانس، حجرات بنیادی، ادویه تعدیل‌کننده‌ی سیستم معافیتی و ادویه گیاهی نتایج خوب تداوی را در قبال داشته و می‌تواند در آینده این مشکل را حل نماید. برای این‌که مریضی دیابت نوع ۱ کنترل گردد، نیاز است تا تحقیقات علمی بیشتری روی دست گرفته شود.

- Abed, A., Critchlow, C., Flatt, P. R., McClenaghan, N. H., & Kelly, C. (2012). Directed differentiation of progenitor cells towards an islet-cell phenotype. *Am J Stem Cells*, 1(3), 196-204.
- Al-Khawaldeha, O. A., Al-Hassanb, M. A., & Froelicher, E. S. (2012). Self-efficacy, self-management, and glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. *J of Diab and Its Comp*, 26, 10–16, doi:10.1016/j.jdiacomp.2011.11.002.
- Antuna-Puente, B., Disse, E., Rabasa-Lhoret, R., Laville, M., Capeau, J., & Bastard, J. P. (2011). How can we measure insulin sensitivity/resistance? *Diabetes Metab*, 37(3), 179-88. doi: 10.1016/j.diabet.2011.01.002.
- Association, A. D. (2018). Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*, 41(5), 917-928. doi: 10.2337/dci18-0007.
- Avogaro, A., & Fadini, G. P. (2019). Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists. *Int J Cardiol*, 291, 29-35. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.030.
- Bianchi, C., Lorella, B. L., Michele, A., Cristina, L., Serena, O., & Matilde, R. (2017). Prescribing exercise for prevention and treatment of gestational diabetes: review of suggested recommendations. *Gynecol Endocrinol*, 33(4), 254-260. doi: 10.1080/09513590.2016.1266474.
- Calne, R. Y., Gan, S. U., & Lee K. O. (2010). Stem cell and gene therapies for diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 6(3), 173-7. doi: 10.1038/nrendo.2009.276.
- Chellappan, D. K., Sivam, N. S., Teoh, K. X., Leong, W. P., Fui, T. Z., & Chooi, K. (2018). Gene therapy and type 1 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*, 108, 1188-1200. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.138.
- Chen, N. F. K., Wong, J. S., Kee, I. H. C., Lai, S. H., Thng, C. H., & Ng, W. N. (2008). Nonvirally modified autologous primary hepatocytes correct diabetes and prevent target organ injury in a large preclinical model. *PLoS One*, 3(3), e1734. doi: 10.1371/journal.pone.0001734.
- DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *Lancet*, 391, 2449–62.
- Forouhi, N. G., & Wareham, N. J. (2019). Epidemiology of diabetes. *Medicine*, 47(1), 22-27, <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.10.004>.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., & Uribe, K. B. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*, 21(17), 6275. doi: 10.3390/ijms21176275.
- Izadi, M., Nejad, A. S. H., Moazenchi, M., Masoumi, S., Rabbani, A., & Kompani, F. (2022). Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: a phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial. *Stem Cell Res Ther*, 13(1), 264. doi: 10.1186/s13287-022-02941-w.
- Jiang, R., Han, Z., Zhuo, G., Qu, X., Li, X., Wang, X., & Shao, Y. (2011). Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in type 2 diabetes: a pilot study. *Front Med*, 5(1), 94-100. doi: 10.1007/s11684-011-0116-z.
- Karimi, A., Majlesi, M., & Rafieian-Kopaei, M. (2015). Herbal versus synthetic drugs; beliefs and facts. *J Nephroarmacol*, 4(1), 27-30.

- Kaur, G., Invally, M., Khan, M. K., & Jadhav, P. (2018). A nutraceutical combination of Cinnamomum cassia & Nigella sativa for Type 1 diabetes mellitus. *J Ayurveda Integr Med*, 9(1), 27-37. doi: 10.1016/j.jaim.2017.02.005.
- Kim, H. S., & Lee, M. K. (2016).  $\beta$ -Cell regeneration through the transdifferentiation of pancreatic cells: Pancreatic progenitor cells in the pancreas. *J Diabetes Investig*, 7(3), 286-96. doi: 10.1111/jdi.12475.
- Kono, T. M., Sims, E. K., Moss, D. R., Yamamoto, W., Ahn, G., & Diamond, J. (2014). Human adipose-derived stromal/stem cells protect against STZ-induced hyperglycemia: analysis of hASC-derived paracrine effectors. *Stem Cells*, 32(7), 1831-42. doi: 10.1002/stem.1676.
- Kulkarni, R. N., Mizrahi, E. B., Ocana, A. G., & Stewart, A. F. (2012). Human  $\beta$ -cell proliferation and intracellular signaling: driving in the dark without a road map. *Diabetes*, 61(9), 2205-13. doi: 10.2337/db12-0018.
- Kurup, S. B & Mini, S. (2017). Averrhoa bilimbi fruits attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Food Drug Anal*, 25(2), 360-368. doi: 10.1016/j.jfda.2016.06.007.
- Lake, D., Corrêa, S. A. L., & Müller, J. (2016). Negative feedback regulation of the ERK1/2 MAPK pathway. *Cell Mol Life Sci*, 73(23), 4397-4413. doi: 10.1007/s00018-016-2297-8.
- Lee, P. G. & Halter, J. B. (2017). The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations. *Diabetes Care*, 40, 40:444–452 | DOI: 10.2337/dc16-1732.
- Levesque, C. (2017). Therapeutic Lifestyle Changes for Diabetes Mellitus. *Nurs Clin North Am*, 52(4), 679-692. doi: 10.1016/j.cnur.2017.07.012.
- Li, H., Li, X., Lam, K. S. L., Tam, S., Xiao, W., & Xu R. (2008). Adeno-associated virus-mediated pancreatic and duodenal homeobox gene-1 expression enhanced differentiation of hepatic oval stem cells to insulin-producing cells in diabetic rats. *J Biomed Sci*, 15(4), 487-97. doi: 10.1007/s11373-008-9233-3.
- Lovic, D., Piperidou, A., Zografou, I., Grassos, H., Pittaras, A. & Manolis, A. (2020). The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*, 18(2), 104-109. doi: 10.2174/1570161117666190405165911.
- Millman, J. R., Xie, C., Dervort, A. V., Gürtler, M., Pagliuca, F. W., Melton, D. A. (2016). Generation of stem cell-derived  $\beta$ -cells from patients with type 1 diabetes. *Nat Commun*, 7, 11463. doi: 10.1038/ncomms11463.
- Nakayasu, E. S., Qian, W., Evans-Molina, C., Mirmira, R. G., Eizirik, D. L., & Metz T. O. (2019). The role of proteomics in assessing beta-cell dysfunction and death in type 1 diabetes. *Expert Rev Proteomics*, 17(7), 569-582. doi: 10.1080/14789450.2019.1634548.
- Papathodorou, K., Papanas, N., & Banach M. (2016, Sep). Complications of Diabetes 2016. *J of Diab Res*, 6989453, 3 pages.
- Redondo, M. J., Geyer, S., Steck, A. K., Sharp, S., Wentworth, J. M., & Weedon, M. N. (2018). A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Predicts Progression of Islet Autoimmunity and Development of Type 1 Diabetes in Individuals at Risk. *Diabetes Care*, 41(9), 1887-1894. doi: 10.2337/dc18-0087.

- Rewers, M., & Ludvigsson, J. (2016). Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*, 387(10035), 2340-2348. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30507-4.
- Richardson, S. J., & Morgan, N. G. (2018). Enteroviral infections in the pathogenesis of type 1 diabetes: new insights for therapeutic intervention. *Curr Opin Pharmacol*, 43, 11-19. doi: 10.1016/j.coph.2018.07.006.
- Sheehy, D. F., Quinnell, S. P. & Vegas, A. J. (2019). Targeting Type 1 Diabetes: Selective Approaches for New Therapies. *Biochemistry*, 58(4), 214-233. doi: 10.1021/acs.biochem.8b01118.
- Sionov, R. S., & Ahdut-HaCohen, R. (2023). A Supportive Role of Mesenchymal Stem Cells on Insulin-Producing Langerhans Islets with a Specific Emphasis on The Secretome. *Biomedicines*, 11(9), 2558. doi: 10.3390/biomedicines11092558.
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., & Groop, L. (2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 66(2), 241-255. doi: 10.2337/db16-0806.
- Tan, S. Y., Mei, W. J. L., Sim, Y. J., Wong, S. S., Mohamed, E. S. A., & Tan, S.H., (2019). Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes Metab Syndr*, 13(1), 364-372. doi: 10.1016/j.dsx.2018.10.008.
- Thomas, P. B., Robertson, D. H., & Chawla, N. V. (2018). Predicting onset of complications from diabetes: a graph based approach. *Appl Netw Sci*, 3(1), 48. doi: 10.1007/s41109-018-0106-z.
- Vinayagam, R., Jayachandran, M., Chung, S. M., & Xu, B. (2018). Guava leaf inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via AMPK/ACC signaling pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother*, 103, 1012-1017. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.127.
- Xu, G. K., Qin, Xiao., Wang, G., Xie, G., Li, X., Sun, C., Liu, B. & Qin, M. (2017). Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant effects of standard ethanol extract of *Bombax ceiba* leaves in high-fat-diet- and streptozotocin-induced Type 2 diabetic rats. *Chin J Nat Med*, 15(3), 168-177. doi: 10.1016/S1875-5364(17)30033-X.
- Yaribeygi, H., Farrokhi, F. R., Butler, A.E., & Sahebkar, A. (2019). Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*, 234(6), 8152-8161. doi: 10.1002/jcp.27603.