

هل مرض السكري مرض علاجي المنشأ؟

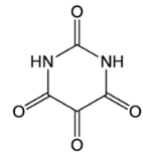
تتساءل وجهة النظر هذه عما إذا كان كل من مرض السكري الأنسولين وغير الأنسوليني (T1D و T2D على التوالي) من الأمراض علاجية المنشأ ، والتي تسببها المضادات الحيوية بشكل رئيسي. وصل كل من T1D و T2D إلى أبعاد وبائية دولية وزيادات على مر العقود تحاكي استهلاك المضادات الحيوية. تشرح هذه المقالة الآلية التي يمكن أن يحدث بها تدمير خلايا بيتا في البنكرياس التي تنتج الأنسولين ، ولماذا يتم إلقاء اللوم على المضادات الحيوية في المقام الأول. كما سيصف العوامل التي تفسر سبب عدم عثور الدراسات على رابط.

كان يعتقد في السابق أن مرض السكري مرض عائلي ، ثم تم إلقاء اللوم عليه على فيروس وبعد ذلك جاءت فرضية النظافة وأصبح الأمر كله الآن يتعلق بالميكروبيوم. ومع ذلك ، فإن التباين في حدوث T1D و T2D والزيادات السريعة الهائلة دوليا منذ عام 19651 ، تشير إلى أن العوامل البيئية مسيبة. ادعى باخ وشانتود2 أن التكرار المتزايد يمكن تفسيره بانخفاض الإصابات حيث أن لدينا نوعية حياة أفضل.

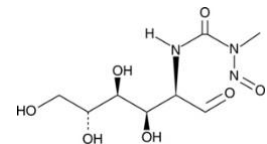
إذا كانت نوعية الحياة الأفضل هذه أو الاختلافات في الميكروبيوم هي المسؤولة ، فلماذا يكون للبلدان ذات مستويات المعيشة المماثلة معدلات مختلفة؟ إذا نظرنا إلى T1D عند الأطفال ، في عام 2013 ، كان معدل الإصابة لكل 100000 في سنغافورة ذات مستويات المعيشة الممتازة 2 ، 5 ، مما يجعلها 67 في العالم. وبالمقارنة ، فإن السويد التي تتمتع أيضا بمستويات معيشية ممتازة وتحتل المرتبة 2 ، في المرتبة الثانية بعد فنلندا ، لديها معدل حدوث 1.43 . ربما كان التحسن في مستويات المعيشة قد استقر أيضا بحلول عام 1980 ، لكن T1D استمر في الزيادة في المملكة المتحدة والولايات المتحدة الأمريكية وأستراليا بالإضافة إلى بلدان أخرى. ومع ذلك ، فإن الزيادة في حدوث كل من T1D و T2D في العديد من البلدان تتوافق مع زيادة في استهلاك الأدوية ، وخاصة المضادات الحيوية.

إذا نظرنا إلى التركيب الكيميائي للأدوية ، فإن العديد منها يحتوي على مجموعة كربونيل (C = O) تتكون من ذرة كربون (C) مرتبطة بشكل مضاعف بذرة أكسجين (O). تنجذب الإلكترونات الموجودة في الرابطة المزدوجة نحو الأكسجين بسبب ميل الأكسجين العالي للإلكترونات السالبة الشحنة. وهذا يعطي الأكسجين شحنة سالبة. تتكون مجموعة النيتروزو (N = O) من نيتروجين (N) مرتبط بشكل مضاعف بالأكسجين ، مع الأكسجين مثل الأكسجين الموجود في مجموعة الكربونيل له شحنة سالبة. الشحنة السالبة على أيون الأكسجين كما يطلق عليه الآن ، بسبب شحنته السالبة ، تمكنه من الارتباط بأيونات المعادن الموجبة الشحنة مثل كاتيونات الزنك (Zn²⁺) المرتبطة بالأنسولين في خلايا بيتا في البنكرياس.

تم استخدام اثنين من المواد الكيميائية المسببة لمرض السكري ألوكسان (الشكل 1) والستربتوزوتوسين مضاد حيوي (الشكل 2) لأكثر من ستين عاما لجعل القوارض مصابة بالسكري لدراسة مرض السكري. يحتوي الألوكسان على أربع مجموعات من الكربونيل ويحتوي الستربتوزوتوسين على مجموعة كربونيل واحدة ومجموعة نيتروزو واحدة. في الاختزال الكيميائي ، يتم حذف رمز الكربون في الرسومات الكيميائية.



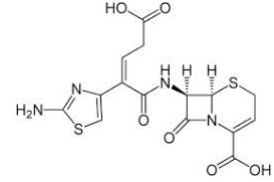
الشكل 1 التركيب الكيميائي للألوكسان اكتشف أنه مسبب للسكري في عام 1942.



الشكل 2 التركيب الكيميائي للمضاد الحيوي الستربتوزوتوسين اكتشف أنه مسبب لمرض السكري في عام 1963.

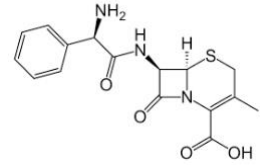
منذ يستخدم الستربتوزوتوسين أيضا في البشر لعلاج بعض أنواع السرطان في جزر لانجر هانز

نظرا لأنه يمرض خلايا بيتا في البنكرياس التي تنتج الأنسولين ، يبدو من العدل افتراض أن ألوكسان يمكن أن يجعل البشر مصابين بمرض السكري ، إذا كانت أيونات الأكسجين سالبة الشحنة متورطة في تدمير خلايا بيتا. في البنكرياس يرتبط الأنسولين بالزنك ، وقد ثبت أن المضادات الحيوية يمكن أن ترتبط بأيونات المعادن مثل الزنك²⁺. يرد أدناه وصف لدعم الادعاء بأن الأدوية يمكن أن ترتبط بالزنك.



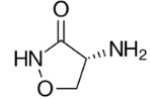
الشكل 3 التركيب الكيميائي للسيفتيوتين المضاد الحيوي.

وجد أن تركيز السيفتيوتين في البلازما (الشكل 3) السيفالوسبورين قد انخفض بعد تناوله داخل الأمعاء في وجود الزنك 4. هذا يدل على أنه يمكن أن يربط كاتيونات الزنك الموجبة الشحنة. يحتوي سيفتيوتين مثل ألوكسان على أربعة أكسجين سالبة الشحنة.



الشكل 4 التركيب الكيميائي للسيفاليسين تم تسويقه لأول مرة في عام 1969.

وجد Ding5 et al تفاعلا كبيرا بين الزنك والسيفاليسين (الشكل 4) سيفالوسبورين آخر. كان لدى المتطوعين الأصحاء الذين تناولوا كبريتات الزنك مع سيفاليسين انخفاضا ملحوظا في تركيزات مصل السيفاليسين. كما أن إعطاء الزنك قبل ثلاث ساعات من السيفاليسين قلل من مستوى ذروة المصل ، لذلك من المحتمل أيضا أن يرتبط الزنك الموجود في الطعام والشراب بالسيفاليسين.



الشكل 5 كليكولسترين مضاد حيوي يستخدم لعلاج السل يحتوي على مجموعة كربونيل واحدة. تم العثور على السيكلوسيرين (الشكل 5) من قبل Niebergal في عام 19666 لمجمع مع الزنك. تحتوي جميع المواد الكيميائية الخمس الموضحة أعلاه على أكسجين سالب الشحنة كجزء من مجموعة الكربونيل (C = O) أو النيتروزو (N = O).

علاوة على ذلك ، تم الإبلاغ عن مكملات الزنك لمنع مرض السكري الناجم عن الألوكسان بواسطة Yang and Cherian⁸ و Tadros et al⁷ وغيرهم. وقد ثبت أن مكملات الزنك عن طريق الحقن تحت الجلد أو داخل الصفاق ومياه الشرب والأغذية الغذائية فعالة في الوقاية من مرض السكري في القوارض⁹.

وقد تبين أيضا أن المواد الكيميائية السكرية التي يمكن أن ترتبط بالزنك قادرة على اختراق الأغشية ومعقدة مع الزنك في الخلايا. يعتقد أنها يمكن أن تدخل خلايا بيتا البنكرياس التي تنوب مجاميع الزنك والأنسولين وتغير حموضة الخلايا ، مما يؤدي إلى انتفاخها وتمزقها¹⁰. نتيجة لذلك ، لم تعد خلايا بيتا قادرة على إنتاج الأنسولين. أظهر ماسك في 195211 أن التحليل الكيميائي النسيجي لخلايا بيتا البنكرياسية المعرضة للألوكسان قد فقدت الزنك ، وهو دليل على انفجارها.

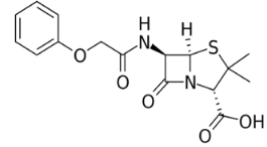
أظهر العلماء أن لا تصاب بمرض السكري إذا تم إطعامها أطعمة معينة يمكن أن ترتبط بالمضادات الحيوية. وقد أظهرت السكريات مانوز والفركتوز من قبل Gangagobinda في 195312 لحماية القوارض من مرض السكري وكذلك المعادن النزرة^{13،14،7}. نظرا لأن هذه السكريات والعناصر النزرة الزنك والكوبالت والحديد والنحاس والمغنيز يمكن أن تحمي من مرض السكري الناجم عن الألوكسان ، فإن أي دراسة

تبحث عن صلة بين المضادات الحيوية ومرض السكري ستحتاج إلى معرفة الأطعمة التي تم تناولها قبل أو مع أو بعد تناول المضادات الحيوية. هناك العديد من الأطعمة التي تحتوي على هذه العناصر النزرة ويتم تقوية حليب الأطفال بالحديد وبعض المعادن النزرة ، لذلك يعد الطعام عاملا مهما للغاية يجب أخذه في الاعتبار.

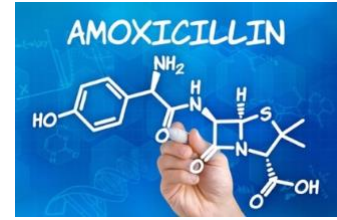
يمكن أن توجد جميع العناصر النزرة الحديد والزنك والكوبالت والمنغنيز كأيونات موجبة. يمكن أن يوجد الحديد مثل Fe^{2+} ، والكوبالت مثل Co^{2+} ، والنحاس مثل Cu^{2+} ، والمنغنيز مثل Mn^{2+} والزنك مثل Zn^{2+} . تمكنهم شحناتهم الموجبة من الارتباط بأيونات الأكسجين سالبة الشحنة الموجودة في البنسلين والسيفالوسبورينات والأدوية الأخرى.

تحتوي العديد من الأدوية على مجموعة كربونيل واحدة ولكن أقل من 5% تحتوي على مجموعتين أو أكثر من مجموعات الكربونيل.

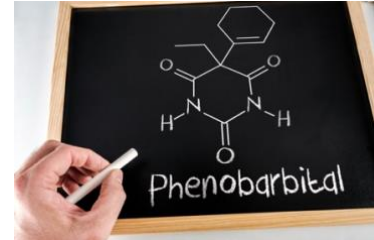
إنها مجرد أن المضادات الحيوية مثل أموكسيسيلين وسيفاليكسين التي تحتوي على ثلاث مجموعات من الكربونيل هي من بين الأدوية الأكثر وصفا في المملكة المتحدة والولايات المتحدة الأمريكية وأستراليا. لذلك من المرجح أن يتم اكتشاف مرض ناتج عن التعرض للمضادات الحيوية ، بدلا من الأدوية الأخرى الأقل شيوعا.



الشكل 6 يحتوي الأمبيسلين المتاح منذ عام 1961 على ثلاث مجموعات كربونيل ($C=O$).



الشكل 7 يحتوي أموكسيسيلين المتاح منذ عام 1972 أيضا على ثلاث مجموعات كربونيل ($C=O$). نظرا لأن مستويات الأموكسيسيلين في البلازما أعلى بمقدار 2-3 مرات من الأمبيسلين ، فمن المحتمل أن تكون أكثر إثارة للسكري من الأمبيسلين ، ما لم يتم تعديل الجرعة للسماح بهذه الزيادة. جرعة الأمبيسلين في BNF مارس - سبتمبر 2023 للطفل 5-11 سنة هي $500mg \times 4pd$ ، في حين أن جرعة الأموكسيسيلين لطفل من نفس العمر هي $500mg \times 3pd$. لذلك ، فإن الجرعة اليومية الإجمالية للأمبيسلين هي 2000 مجم و 1500 مجم للأموكسيسيلين ، والتي لا تأخذ في الاعتبار الفرق في مستويات البلازما.



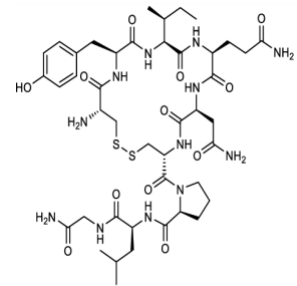
الشكل 8 الفينوباربيتال المستخدم للأرق والنوبات له تشابه هيكلي مع عقار ألوكسان السكري المنشأ .

في دراستي للأطفال المصابين بالسكري في إنجلترا ، كان لدي طفل واحد تم تشخيصه في سن 4 سنوات ولم يتعرض إلا للفينوباربيتال في الرحم وتعرض لعقار أمبيسلين واحد فقط ، تم تناوله قبل 11 يوما من تشخيص T1D. من السهل قبول أن الفينوباربيتال يمكن أن يكون مسببا للسكري

بسبب تشابهه الهيكلي الكيميائي مع أوكسان. ودعما لذلك، تبين أن تعديلين كيميائيين مختلفين للأوكسان، بإضافة مجموعة جانبية إلى بنية الحلقة، أنتجا أيضا مرض السكري في القوارض 15.

الآن للولادة القيصرية. أفاد تحليل تلوي ل 20 دراسة في جميع أنحاء العالم في عام 200816 أن العمليات القيصرية مرتبطة ب TID عند الأطفال. يستخدم عقار الأوكسيتوسين بشكل روتيني في العمليات القيصرية لتعزيز تقلص الرحم ويستخدم أيضا في التحريض. في دراستي التي شملت جميع الأطفال المصابين بالسكري البالغ عددهم 36 طفلا تم تشخيصهم في سن 12 عاما ، تم تحريض 40% منهم. يحتوي الأوكسيتوسين على 11 مجموعة كربونيل.

عندما طلبت توضيحا من الكلية الملكية لأطباء التوليد وأمراض النساء في لندن حول ما إذا كان يتم إعطاء الأوكسيتوسين أثناء الولادة القيصرية أو بعدها ، لم يجيبوا على السؤال. كنت قد أبلغتهم أن هناك العديد من التقارير التي تربط الولادة القيصرية ببداية TID.



الشكل 9 يستخدم الأوكسيتوسين في الحث ويحتوي على إحدى عشرة مجموعة كربونيل.

لذلك ، فإن أي دراسة تبحث عن صلة بين المضادات الحيوية ومرض السكري تحتاج أيضا إلى السؤال عما إذا كانت أي أدوية قد تم إعطاؤها أثناء المخاض. إذا تم إعطاء الأوكسيتوسين ، فيجب أيضا تسجيل الجرعة لأن هذا سيختلف وفقا للمدة التي يستغرقها المخاض. نظرا لأن المضادات الحيوية تعطى قبل الولادة القيصرية لمحاولة منع العدوى ، فيجب توثيق ذلك أيضا.

لذلك فإن أي دراسة لمسببات مرض السكري تحتاج إلى جمع بيانات حول جميع الأدوية التي تعرض لها الطفل في الرحم وأثناء المخاض ، وكذلك الجرعة والأدوية التي يتم تناولها بعد الولادة حتى تشخيص مرض السكري وكمية ونوع الطعام والشراب الذي يتناوله الطفل لمدة 2 ساعة قبل وبعد تناول المضادات الحيوية. هذا مستحيل لأي دراسة بأثر رجعي ويتطلب الكثير من أي دراسة مستقبلية ، حيث يتعين على المرء حساب تركيز المعادن النزرة والسكريات في الطعام والشراب المستهلك ، للأسباب الموضحة أعلاه.

الدراسات التي تشير إلى وجود صلة بين المضادات الحيوية و TID كما هو موضح في الجدول 1 قليلة وهناك العديد من الدراسات التي تشير إلى عدم وجود رابط 17. إذا سجلت الدراسات المضادات الحيوية التي تناولتها الأم أثناء الحمل 16، 18 فإنها لم تسجل أي أدوية أخرى تم تناولها أثناء الحمل أو أي علاجات عشبية. ولم تسأل أي دراسة على حد علمي عما إذا كان الطفل قد تم تحريضه.

استنتاج	بلد	سنة
استخدام Pen-V أو الكينولون قبل الحمل المرتبط بزيادة خطر الإصابة بمرض السكري لدى الطفل. خطر أعلى حيث تستخدم الماكروليدات من قبل الأم قبل الحمل ومن قبل الطفل 19.	فنلندا	2006
العلاج ب 2-5 دورات المضادات الحيوية المرتبطة بزيادة خطر الإصابة بمرض السكري للبنسلين والسيفالوسبورين والماكروليدات والكينولونات 20.	المملكة المتحدة	2015
يرتبط استرداد المضادات الحيوية واسعة الطيف أثناء الرضاعة بزيادة خطر الإصابة ب TID في مرحلة الطفولة لدى الأطفال الذين يتم ولادتهم بعملية قيصرية 21.	الدانمارك	2016

2020	السويد	ترتبط المضادات الحيوية في السنة الأولى من العمر بزيادة خطر الإصابة ب T1D قبل 10 سنوات بشكل بارز عند الأطفال الذين يتم ولادتهم بعملية قيصرية 22.
------	--------	---

الجدول 1. المنشورات التي تشير إلى وجود صلة بين المضادات الحيوية و T1D. يحتوي Pen-V على ثلاث مجموعات من الكربونيل ، ويمكن أن تحتوي الماكروليدات أيضا على ثلاث مجموعات والكينولون على مجموعتين.

الجدول 2. بعض المنشورات التي تشير إلى وجود صلة بين المضادات الحيوية و T2D لدى البالغين.

سنة	بلد	استنتاج
2015	الدانمارك	تدعم النتائج احتمال أن يزيد التعرض للمضادات الحيوية من خطر الإصابة ب T2D23.
2019	الولايات المتحدة الأمريكية	قد يؤدي التعرض المتكرر لبعض المضادات الحيوية إلى زيادة خطر الإصابة بمرض السكري 24.
2020	الولايات المتحدة الأمريكية	مدة أطول لاستخدام المضادات الحيوية المرتبطة بخطر الإصابة ب T2D لدى النساء 25.
2021	كوريا	كان الأشخاص الذين استخدموا المضادات الحيوية لمدة 90 يوما أكثر عرضة للإصابة بمرض السكري 26.
2022	فنلندا	ارتبطت كل دورة من المضادات الحيوية خلال مرحلة الشباب بزيادة 2-4٪ في خطر الإصابة ب T2D27.

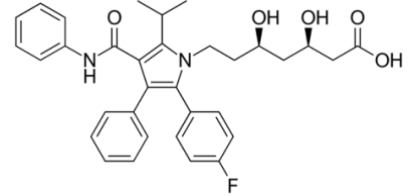
الجدول 2. المنشورات التي أبلغت عن وجود صلة بين المضادات الحيوية و T2D. كما تم ربط العقاقير المخفضة للكوليسترول مثل المضادات الحيوية بمرض السكري ، هذه المرة T2D28,29. يحتوي أتورفاستاتين (ليبييتور) الذي كان الدواء الأكثر وصفا في إنجلترا والولايات المتحدة الأمريكية وأستراليا حوالي عام 2022 على مجموعتين من الكربونيل. يمكن لبعض المرضى التقدم من T2D إلى T1D ، وأنا أعتبر T2D حالة وجود عدد كاف من خلايا بيتا العاملة للمريض حتى لا يحتاج إلى الأنسولين. كما هو موضح أدناه ، كان هناك تأثير يعتمد على المدة والجرعة ، لذلك مع الاستخدام المستمر ، قد يحتاج المريض في النهاية إلى الأنسولين. النظام الغذائي والوزن من العوامل التي ستؤثر على الوقت المستغرق للتقدم من T2D إلى T1D.

T2D الذي كان يطلق عليه مرض السكري الناضج (MOD) الذي يحدث بشكل رئيسي بعد أربعين عاما من العمر ، أصبح الآن مقبولا على أنه موجود عند الأطفال وقد تزايد على مر العقود. أنا أعتبر أن هذه الزيادة ترجع إلى أن الأطباء أكثر وعيا بمرض السكري لدى الأطفال وبالتالي اختبار مستويات السكر في الدم.

سنة	بلد	استنتاج
2013	كندا	قد يترافق العلاج باستخدام ليبييتور وزوكور مع زيادة خطر الإصابة بمرض السكري 30.
2013	أيرلندا	يرتبط استخدام العقاقير المخفضة للكوليسترول بزيادة خطر الإصابة بمرض السكري مع مدة وتأثير جرعة كبير 31.
2015	اسكتلندا	كان لدى المرضى الذين يخضعون لعلاج الستاتين خطر متزايد بنسبة 46٪ من T2D. تعتمد الجرعة على Lipitor و Zocor32.
2017	أستراليا	يرتبط استخدام العقاقير المخفضة للكوليسترول بزيادة خطر الإصابة بمرض السكري. يزداد الخطر مع زيادة الجرعة 33.

2017	الولايات المتحدة الأمريكية	يرتبط استخدام العقاقير المخفضة للكوليسترول بزيادة خطر الإصابة بمرض السكري ³⁴ .
2020	كوريا	ارتبط استخدام العقاقير المخفضة للكوليسترول بشكل كبير بزيادة خطر الإصابة بمرض السكري من النوع 2 الجديد. وجدنا أيضا علاقة بين الجرعة والاستجابة من حيث مدة استخدام الستاتين والجرعة ³⁵ .

الجدول 3. بعض المنشورات التي تشير إلى وجود صلة بين استخدام الستاتين و T2D.



الشكل 10 التركيب الكيميائي للأتورفاستاتين الذي يحتوي على مجموعتين من الكربونيل (C = O).

تحتوي سبعة من العقاقير المخفضة للكوليسترول التسعة المتوفرة حاليا على مجموعتين من الكربونيل واثنان لهما كربونيل (C = O) ومجموعة سلفونيل تحتوي أيضا على أيونات أكسجين سالبة الشحنة.

في الختام ، يعتبر مرض السكري المعتمد على الأنسولين حاليا مرضا مناعيا ذاتيا ، وقد افترض أن التغيرات في ميكروبيوم الأمعاء الذي يتكون من الكائنات الحية الدقيقة التي تشمل البكتيريا والفطريات والفيروسات تسبب مرض السكري ، نتيجة لتعطيل الميكروبيوم الذي يؤثر على جهاز المناعة 36 وبالتالي يسبب مرض السكري.

أجد أن هذه الحجة معيبة لأن الميكروبيوم يتأثر بالعنوى والنظام الغذائي³⁷ ، لذا فإن أي دراسة تلقي باليوم على الميكروبيوم في مرض ما ، ستحتاج إلى معلومات حول ما تم تناوله وما هي الأدوية التي تناولها الأشخاص في الدراسة ، لأن كلاهما يؤثر على تكوين الميكروبيوم.

بالإضافة إلى ذلك، من غير المرجح أن تعطي أي دراسات برازية لتحديد البكتيريا في الأمعاء وقياسها نتائج دقيقة، حيث يتم فحص جزء صغير فقط من العينة ولن يكون ممثلا ل 100 تريليون خلية بكتيرية³⁸ ذكرت أن يكون في القناة الهضمية. أما بالنسبة لخلايا الجهاز المناعي التي تتأثر بتغير في الميكروبات، فمن المعروف أن المضادات الحيوية بيتا لاكتام تتداخل مع استقلاب الخلايا التائية³⁹ لذلك ستحتاج أي دراسات إلى معرفة الأدوية التي تم تناولها ومتى. من المعروف أيضا أن المواد الحافظة الموجودة في كل مكان في الطعام هذه الأيام تؤثر على الميكروبات.

لذلك ، من وجهة نظري ، أن تمزق خلايا بيتا في البنكرياس والتي يمكن أن تنشأ عن تناول الأدوية التي تحتوي على أكسجين سالب الشحنة ، ينظر إليها على أنها غريبة على الجسم. وهذا يجعل الجهاز المناعي ينتج أجساما مضادة ذاتية موجهة ضد خلايا بيتا. تتشكل هذه الأجسام المضادة الذاتية /استجابة لتشكيل خلايا بيتا الممزقة.

تتمر المواد الكيميائية المسببة لمرض السكري قدرة خلايا بيتا في البنكرياس على إنتاج الأنسولين بطريقة تعتمد على الجرعة ، كما هو موضح في وكما هو واضح من المعلومات الواردة في الجدولين 2 و 3. لذلك فقط عندما يتعرض المرء لما يكفي من دواء السكري تصبح أعراض مرض السكري المعتمد على الأنسولين واضحة.

نتيجة للحقائق الموضحة أعلاه ، أعتقد أن كلا من الأنسولين ومرض السكري غير المعتمد على الأنسولين من الأمراض علاجية المنشأ. التولد العلاجي الناتج عن التعرض لمجموعة متنوعة من الأدوية ، ولا سيما المضادات الحيوية لأنها من بين أكثر الأدوية الموصوفة في المملكة المتحدة. أنا أيضا أرى أن الأمراض الأخرى التي تصنف على أنها مناعة ذاتية هي في الواقع علاجية المنشأ.

مراجع

1. نوريس جي ، جونسون آر ، ستين إل مرض السكري من النوع الأول - أصول الحياة المبكرة وتغيير علم الأوبئة. لانسييت 2020 ؛ 8 (3): 238-226.
2. باخ جيه إف ، شاتنودل. تفسير لزيادة وتيرة مرض السكري المعتمد على الأنسولين. كولد سبرينغ حرب بيرسيبيكت ميد 2012 ؛ 2 (2): A007799.
3. diabetes.org.uk. قائمة البلدان حسب معدل الإصابة بمرض السكري من النوع 1 الذين تتراوح أعمارهم بين 0 و 14 عاما.
4. أوكامورا م ، نيرادا تي ، كاتسورا تي ، إينوي كيه أي. التأثير المثبط للزنك على امتصاص المضاد الحيوي بينا لاكتام سيفتيوتين عبر ناقلات البيبتيد في الفئران. المخدرات ميتاب فارماكينييت 2008 ؛ 23(6): 464-8.
5. دينغ واي ، جيا واي واي ، لي إف وآخرون. تأثير الإدارة المتداخلة لكبريتات الزنك على الحرائك الدوائية للسيفالكسين عن طريق الفم. *Br.J. كلين فارماكول* 2012 ؛ 73 (3): 427-422.
6. Niebergall P ، Hussar D ، Cressman W ، Sugita E ، Doluisio J. 6. ميول ربط المعادن من المضادات الحيوية المختلفة. *مجلة الصيدلة وعلم الأوبئة* 1966 ؛ 18(11).
7. تادرس دبليو ، عوض الله آر ، دوس إتش ، خليفة ك. التأثير الوقائي للعناصر النزرة (Zn ، Mn ، Cr ، Co) على مرض السكري الناجم عن الألوكسان. *الهندي J. أكسب بيول* 1982 ؛ 20 (1): 4-93.
8. يانغ J ، شيريان M. الآثار الوقائية للميتالوثيونين على مرض السكري الناجم عن الستريبتوزوتوسين في الفئران. *علوم الحياة* 1994 ؛ 55(1): 51-43.
9. التغذية الجزئية والسكري 2016. المحرر ديداك موريسيو. الفصل 14. المعادن في مرض السكري: توازن الزنك في متلازمة التمثيل الغذائي ومرض السكري. صفحات 169-182. وانغ إس ، ليو جي ، فينترجيرست ك ، كاي ل.
10. آر إم إيباند ، إيه آر ستافورد ، إم تايرز ، إي نيبور. آلية عمل مخلب الزنك السكرية. دراسات النظام النموذجي. *مول فارماكول* 1985 ؛ 27 (3): 74-366.
11. Maske H et al. Beobachtungen uber den zinkstoffwechsel beim alloxan diabetes (ملاحظات حول استقلاب الزنك في مرض السكري (alloxan)). *قوس أكسب باثول فارماكول* 1952 ؛ 216: 472-457.
12. Gangagobinda B. الحماية ضد مرض السكري alloxan عن طريق المانوز والفركتوز. *العلوم* 1953 ؛ 117 (3035): 231-230.
13. Lazarow A. الحماية ضد مرض السكري alloxan مع الكوبالت والزنك والحديد الحديدية. *سجل عنات* 1951 ؛ 109: 377.
14. Cvijan B ، Jačić J ، Bajčetić M. تأثير أيونات النحاس على نشاط أدوية المضادات الحيوية. *جزينات* 2023 ؛ 28 (13): 5133.

15. Poje M ، Rocic B . عمل السكري من مشتقات حمض اليوريك الشبيهة بالألوكسان. *الخبرة* 1980 ؛ 36 : 78-79 .
16. كارديول سي ، كارسون دي ، باترسون سي. لا يوجد ارتباط بين العدوى المسجلة بشكل روتيني في الحياة المبكرة والمخاطر اللاحقة لمرض السكري من النوع 1 في مرحلة الطفولة: دراسة حالات وشواهد متطابقة باستخدام قاعدة بيانات أبحاث الممارسة العامة في المملكة المتحدة. *ديابيت ميد* 2008 ؛ 25(3): 7-261 .
17. Mikkelson KH ، Knop FK ، Vilsbøll T ، Frost M ، Hallas J ، Pottegård A . استخدام المضادات الحيوية في مرحلة الطفولة وخطر الإصابة بمرض السكري من النوع 1: دراسة الحالات والشواهد القائمة على السكان. *ديابيت ميد* 2017 ؛ 34(2): 277-272 .
18. هفيد أ ، سفانستروم. استخدام المضادات الحيوية ومرض السكري من النوع 1 في مرحلة الطفولة. *J. الأمريكية لعلم الأوبئة* 2009 ؛ 169 (9): 1084-1079 .
19. Kilkkinen A ، Virtanen S ، Klaukka T et al . استخدام مضادات الميكروبات وخطر الإصابة بمرض السكري من النوع 1 في مجموعة من الأمهات والأطفال. *مرض السكري* 2006 ؛ 49(1): 66-70 .
20. بورسي ب ، ماماني آر ، هاينز ك ، يوشياو يانغ. تأثير التعرض السابق للمضادات الحيوية على خطر الإصابة بمرض السكري. *المجلة الأوروبية للغدد الصماء* 2015 ؛ 172: 639-648 .
21. Clausen T ، Bergholt T ، Bouaziz O . العلاج بالمضادات الحيوية واسعة الطيف ومرض السكري من النوع 1 اللاحق في مرحلة الطفولة: دراسة أترابية دنماركية على مستوى البلاد. *بلوس وان* ، 25 أغسطس 2016 .
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161654>
22. ويرنوروث إم إل ، فال ك ، سفينبلاد ب. يرتبط العلاج بالمضادات الحيوية في مرحلة الطفولة المبكرة لالتهاب الأذن الوسطى والتهابات الجهاز التنفسي الأخرى بخطر الإصابة بمرض السكري من النوع 1: دراسة قائمة على السجل على مستوى البلاد مع تحليل الأشقاء. *رعاية مرضى السكري* 2020 ؛ 43 (5): 991-999 .
23. Mikkelson K ، Knop F ، Frost M ، Hallas J ، Pottegård A . استخدام المضادات الحيوية وخطر الإصابة بمرض السكري من النوع 2: دراسة حالة وشواهد قائمة على السكان. *جي كلين إنديكرينول ميتاب* 2015 ؛ 100 (10): 3633-40 .
24. Davis P ، Mengling L ، Alemi F . التعرض المسبق للمضادات الحيوية وخطر الإصابة بمرض السكري من النوع 2 بين قدامى المحاربين. *بريم كير سكري* 2019 ؛ 13(1): 49-56 .
25. Yuan J ، Hu Y ، Zheng J . الاستخدام طويل الأمد للمضادات الحيوية وخطر الإصابة بمرض السكري من النوع 2 لدى النساء: دراسة أترابية مستقبلية. *Int J Epidemiol* 2020 ؛ 49 (5): 1572-1581 .
26. بارك إس جيه ، بارك واي جيه ، تشانغ ج. العلاقة بين استخدام المضادات الحيوية والإصابة بمرض السكري في مجموعة تمثيلية بأثر رجعي على المستوى الوطني بين الكوريين. *ممثل العلوم* 2021 ؛ 11 (1): 21681 .
27. Nuotio J ، Niiranen T ، Laitinen T . استخدام المضادات الحيوية وخطر الإصابة بمرض السكري من النوع 2 وزيادة الوزن والسمنة: دراسة مخاطر القلب والأوعية الدموية لدى الشباب الفنلنديين ودراسة FINRISK الوطنية. *BMC اضطرابات الغدد الصماء* 2022 ؛ 22(284) .

28. diabetes.co.uk. مرض السكري الناجم عن المخدرات 15 يناير 2019.
29. شين إل ، شاه ب ، ريبس إي. دور مدرات البول وحاصرات بيتا والعقاقير المخفضة للكوليسترول في زيادة خطر الإصابة بمرض السكري لدى المرضى الذين يعانون من ضعف تحمل الجلوكوز: إعادة تحليل البيانات من دراسة NAVIGATOR. *BMJ* 2013; **347**: F6745.
30. كارتر أ ، جوميز تي ، كاماتشو إكس ، جورلينك د ، شاه ب ، ممداني م. خطر الإصابة بمرض السكري بين المرضى الذين عولجوا بالاستاتينات: دراسة قائمة على السكان. *BMJ* 2013; **346**: F2610.
31. زهاران ن ، ويليامز د ، بينيت ك. ستاتين وخطر علاج مرض السكري في مجموعة الرعاية الأولية. *Br J Clin Pharmacol* 2013; **75** (4): 1124-1118.
32. Cederberg H ، Stančáková ، Yaluri N. يرتبط زيادة خطر الإصابة بمرض السكري مع علاج الستاتين بضعف حساسية الأنسولين وإفراز الأنسولين: دراسة متابعة لمدة 6 سنوات لمجموعة METSIM. *مرض السكري* 2015; **58**: 1117-1109.
33. جونز إم ، تيت إس ، بيترز ج. مرض السكري الجديد بعد التعرض للستاتين لدى النساء المسنات: الدراسة الطولية الأسترالية حول صحة المرأة. *المخدرات والشبخوخة* 2017; **34**: 209-203.
34. كرانال جي ، ماثرك ، رايباتاك س. استخدام الستاتين وخطر الإصابة بمرض السكري: نتائج برنامج الوقاية من مرض السكري. *BMJ* 2017 *Open Diabetes Res Care* **5** (1): e000438.
35. Na E ، Cho S ، Kim D ، Choi J ، Han E. تأثير متغير زمني ويعتمد على الجرعة لاستخدام الستاتين على المدى الطويل على خطر الإصابة بمرض السكري من النوع 2: دراسة أترابية بأثر رجعي. *كارديوفاسك ديابيتول* 2020; **19** (1): 67.
36. Li W-Z ، Stirling K ، Yang J-J ، Zhang L. ميكروبيوتا الأمعاء ومرض السكري: من الارتباط إلى السببية والآلية. *World J Diabetes* 2020; **11**(7): 293-308.
37. Hrnčir T. الأمعاء microbiota dysbiosis: المحفزات والعواقب والخيارات التشخيصية والعلاجية. *الكائنات الحية الدقيقة* 2022; **10** (3): 578.
38. Guinane CM ، Cotter PD. دور ميكروبيوتا الأمعاء في الصحة وأمراض الجهاز الهضمي المزمنة: فهم عضو التمثيل الغذائي الخفي. *ثير المحامي غاستروينتيرول* 2013; **6** (4): 295-308.
39. فرانز تي ، نيجيل جي ، برونو ب. التأثيرات متعددة الاتجاهات للمضادات الحيوية على استقلاب الخلايا التائية والمناعة بوساطة الخلايا التائية. *أمم. ميكروبيول* 18 أكتوبر 2022; **13**. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.975436>.