JWPU
Journal of Al-Wataniya Private University
ISSN: 3105-2150

Volume (3) Number (2)
Available at: https://wpu.edu.sy/wpuj/index.php/wpuh/en

# Investigating the Hypoglycemic Effect of Methylsulfonylmethane in Rabbits

Dr. Alyasaa Rastanawi [1,*], Dr. Khaled Krej [1], Ghina Sarmani [1], Rawaa Al-qasem [1], Aya Al-hammad [1]

## ABSTRACT

Diabetes is a global health challenge, and as a chronic disease, it requires safe and effective long-term treatments. This study investigated the glucose-lowering effects of methylsulfonylmethane (MSM) compared with metformin in a model of alloxan-induced diabetes. Alloxan selectively destroys pancreatic beta cells, leading to decreased insulin secretion and hyperglycemia. Four groups of rabbits (4 per group) were used: control, alloxan, metformin, and MSM groups. Fasting blood glucose levels were measured 24 hours after the end of dosing for all groups. MSM and metformin significantly reduced hyperglycemia, but MSM showed better results compared to metformin, possibly due to its protective effects on pancreatic beta cells. The study concludes that MSM may be a good therapeutic alternative or additional to established diabetes drugs such as metformin, and we recommend conducting histopathological studies on pancreatic cells to further confirm our results.

**KEYWORDS :** Diabetes Mellitus, Alloxan, Metformin, MSM.

Submitted on May 21, 2025; Revised on June 9, 2025; Accepted on June 29, 2025.
© 2025 Al-Wataniya Private University. This work is licensed under the Creative Commons Attribution–NonCommercial–NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license.

1 Faculty of Pharmacy, Al-Wataniya Private University, Hama, Syria.

* Corresponding author. E-mail address: alyasaa-rastanawi@wpu.edu.sy

# تحري التأثير الخافض لسكر الدم بمركب ميثيل سلفونيل ميثان لدى الأرانب

د. اليسع رستناوي، د. خالد كريج، غنى سرماني، روعة القاسم، آية الحماد

**الملخص**

يمثل الداء السكري مشكلة صحية عالمية، وباعتباره مرضاً مزمناً، فهو يتطلب علاجات آمنة وفعالة على المدى الطويل. بحثت هذه الدراسة في التأثيرات الخافضة لغلوكوز الدم لميثيل سلفونيل ميثان مقارنةً بالميتفورمين في نماذج للداء السكري المُحدث بالألوكسان. يُدمر الألوكسان خلايا بيتا البنكرياسية بشكل انتقائي مما يؤدي إلى نقص إفراز الأنسولين وارتفاع سكر الدم. تم استخدام أربع مجموعات من الأرانب (4 لكل مجموعة) وهي: المجموعة الشاهدة، مجموعة الألوكسان، مجموعة الميتفورمين ومجموعة MSM. قيست مستويات غلوكوز الدم الصيامي بعد 24 ساعة من انتهاء الإعطاء لكل المجموعات. قلل MSM والميتفورمين بشكل ملحوظ من ارتفاع سكر الدم، ولكن أظهر MSM نتائج أفضل، مقارنةً بالميتفورمين ($p=0.000$)، وقد يعود ذلك لتأثيراته الوقائية لخلايا بيتا البنكرياسية. وتخلص الدراسة إلى أن MSM قد يكون بديلاً علاجياً جيداً أو إضافياً لأدوية السكري المعروفة مثل الميتفورمين، ونوصي بإجراء الدراسات النسيجية المرضية على الخلايا البنكرياسية لتأكيد نتائج دراستنا.

**الكلمات المفتاحية:** الداء السكري، الألوكسان، الميتفورمين، MSM.

## 1. مقدمة

الداء السكري diabetes mellitus هو اضطراب استقلابي مزمن يتميز بارتفاع مستمر في سكر (غلوكوز) الدم نتيجةً لضعف إفراز الأنسولين، أو مقاومة الأنسولين insulin resistance، أو كليهما [1]. يستمر انتشار داء السكري عالمياً في الازدياد، مسبباً أعباءً صحية واقتصادية كبيرة نتيجةً لمضاعفات مثل الاعتلال العصبي، وأمراض القلب والأوعية الدموية، والفشل الكلوي [2]. غالباً ما تكون للعلاجات الحالية، بما في ذلك العلاج بالأنسولين وخافضات سكر الدم الفموية، مشاكل مثل الآثار الجانبية، والتكاليف المرتفعة، وتفاوت الفعالية. لذلك، هناك حاجة مستمرة لاستكشاف بدائل علاجية أكثر أماناً وفعالية، وخاصةً تلك المشتقة من مركبات طبيعية ذات آثار جانبية خفيفة [3].

يُستخدم الألوكسان alloxan، الذي كان يستخدم أساساً لعلاج سرطان البنكرياس، على نطاق واسع في الأبحاث التجريبية لتحفيز الإصابة بالداء السكري من النمط الأول في النماذج الحيوانية [4]. يستهدف الألوكسان خلايا بيتا البنكرياسية بشكل انتقائي نظرا لتشابهه البنيوي مع الغلوكوز، مما يسمح بدخوله عبر نواقل الغلوكوز المسماة GLUT2. داخل خلايا بيتا، يولد الألوكسان أنماط الأكسجين التفاعلية (Reactive Oxygen Species)، ويستنزف مضادات الأكسدة داخل الخلايا، ويثبط الغلوكوكيناز glucokinase، وهو إنزيم رئيسي في إفراز الأنسولين المحفّز بالغلوكوز. يؤدي هذا الإجهاد التأكسدي إلى أذية الحمض النووي، وخلل في وظيفة الميتوكوندريا، وفي النهاية تموت خلايا بيتا، مما يؤدي إلى نقص إفراز الأنسولين وارتفاع سكر الدم. يعد نموذج الداء السكري، من النمط الأول، المحدث بالألوكسان طريقة مهمة لدراسة العوامل المحتملة لخفض سكر الدم وآليات عملها [5, 6].

يظل الميتفورمين metformin، وهو مشتق من البيغوانيد biguanide، العلاج الدوائي المفضل والخط العلاجي الأول للداء السكري من النمط الثاني نظراً لفعاليته وأمانه وانخفاض تكلفته [7]. يؤثر الميتفورمين بشكل أساسي عن طريق تثبيط اصطناع الغلوكوز في الكبد وتعزيز امتصاص الغلوكوز المحيطي من خلال تنشيط بروتين كيناز المفعل بأدينوزين أحادي الفوسفات (AMPK) [8]. بالإضافة إلى ذلك، يزيد الميتفورمين من حساسية الأنسولين، يقلل من أكسدة الدهون، ويبدي تأثيرات ضعيفة مضادة للالتهابات [9]. وبالمقابل، يشكو بعض المرضى من بعض الآثار الجانبية الهضمية كالانتفاخ وتطبل البطن والانزعاج الهضمي، وقد يؤدي استخدامه طويل الأمد إلى نقص مستويات فيتامين B12 [10]. تستدعي هذه المشاكل الحاجة إلى علاجات تكميلية أو بديلة ذات تحمل وأمان وفعالية أكبر.

ميثيل سلفونيل ميثان (MSM) عبارة عن مركب عضوي كبريتي يوجد بشكل طبيعي في النباتات والحيوانات، كمرشح واعد في العلاج التكميلي للداء السكري. تشير الدراسات إلى أن MSM يبدي تأثيرات مضادة للداء السكري من خلال آليات متعددة، بما في ذلك نشاطه المضاد للأكسدة، وخصائصه المضادة للالتهابات، وتعزيز حساسية الأنسولين [11]. وقد تحمي قدرته على التخلص من الجذور الحرة

وتقليل الإجهاد التأكسدي خلايا بيتا البنكرياسية من الأذية [12]، بينما يدعم محتواه من الكبريت إزالة السموم الخلوية واستقلاب الغلوكوز [13]. ونظراً لخصائصه الآمنة وفوائده المحتملة، قد يمثل MSM بديلاً أو مكملاً محتملاً لأدوية الداء السكري التقليدية، مما يستدعي المزيد من البحث في المجال السريري وما قبل السريري.

استناداً للدراسة المرجعية السابقة يهدف بحثنا الى دراسة التأثير الوقائي المحتمل لـ MSM بالمقارنة مع الميتفورمين على الداء السكري المحدث بالألوكسان لدى الأرانب. سنتحرى هذه الفعالية الدوائية من خلال قياس مستويات الغلوكوز (السكر) الصيامي لدى حيوانات التجربة ثم المقارنة بينها.

## 2. مواد البحث وطرائقه

### 1.2. حيوانات التجربة

تم شراء 16 أرنباً ذكراً من مزرعة خاصة في مدينة حماه، يتراوح وزنها بين1.5-2 kg. وقبل بدء التجربة مُنحت الحيوانات فترة تأقلم acclimation لمدة أسبوع في ذات المزرعة.

وُضعت الأرانب في مجموعات (أربعة أرانب في كل صندوق) في ظروف شبه ثابتة: الرطوبة (60±10%)، ودرجة حرارة (25±2°C)، ودورة ضوء/ظلام (12/12 ساعة). وُفرت المياه النقية والطعام للحيوانات طوال فترة التجربة. اتبعت الدراسة "دليل رعاية واستخدام حيوانات المختبر الصادر عن المعاهد الوطنية الأمريكية للصحة" (منشورات المعاهد الوطنية للصحة رقم 85–23، المنقحة عام 2011). وقد بذلت كل الجهود الممكنة لتقليل معاناة الحيوانات وتقليل عدد الحيوانات المستخدمة.

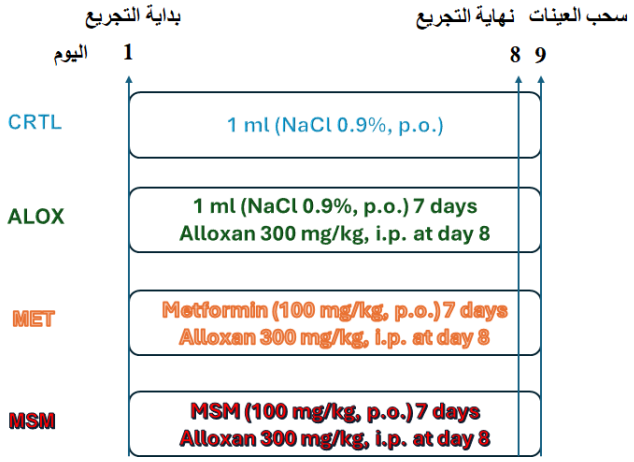
### 2.2. الأدوية والمواد الكيميائية

تم شراء الميتفورمين (ميتفورال®، شركة يونيفارما) وMSM (MSM®، شركة ألتراميديكا) واستُخدم المحلول الملحي (NaCl 0.9%) لإذابة الأدوية المختبرة. وأعطي كل من الدوائين للأرانب عن طريق الفم. تم إحضار الألوكسان alloxan الخام من مختبرات كلية الصيدلة في الجامعة الوطنية الخاصة، وهو معد للإعطاء في البريتوان بعد إذابته في ذات المحل.

### 3.2. تصميم التجربة

قسمت الأرانب الستة عشر عشوائياً إلى أربع مجموعات (ن = 4 في كل مجموعة) بواسطة مساعد فني، غير مشارك في التحليل، وكانت المجموعات الأربع كما يلي: (1) المجموعة الشاهدة الطبيعية (CTRL): أُعطي كل أرنب 1 ml من المحلول الملحي عبر الفم يومياً لمدة 8 أيام؛ (2) المجموعة المرضية (ALOX): أُعطي كل أرنب 1 ml من المحلول الملحي عبر الفم يومياً لمدة 7 أيام ثم جرعة وحيدة من الألوكسان (300 mg/kg، عن طريق البريتوان) في اليوم الثامن؛ (3) مجموعة الميتفورمين

(MET): أُعطي كل أرنب الميتفورمين (100 mg/kg، عن طريق الفم) يومياً لمدة 7 أيام ثم جرعة وحيدة من الألوكسان (300 mg/kg، عن طريق البريتوان) في اليوم الثامن؛ (4) مجموعة إم إس إم (MSM): أُعطي كل أرنب MSM (100 mg/kg، عن طريق الفم) يومياً لمدة 7 أيام ثم جرعة وحيدة من الألوكسان (300 mg/kg، عن طريق البريتوان) في اليوم الثامن. يوضح **الشكل (1)** تصميم التجربة.




*الشكل (1): تصميم التجربة.*

في اليوم التالي (اليوم 9)، الساعة 8:00 صباحاً، تم سحب عينات دموية (1 ml) بحالة الصيام من كل أرنب وتم إرسال هذه العينات إلى مختبر خاص في مدينة حماه. تم طلب قياس مستويات الغلوكوز الصيامي (بواسطة جهاز spectrophotometer) لدى الأرانب.

### 4.2. التحليل الإحصائي

تم تمثيل البيانات بـ (المتوسطات والانحراف المعياري). لتحليل البيانات، أُجري تحليل التباين أحادي الاتجاه (ANOVA) متبوعاً باختبار دانكن Duncan's test. أُجري التحليل الإحصائي الوصفي وأُنشئت الأشكال بناءً على الاختبارات السابقة باستخدام برنامج SPSS® version 26. وكان مستوى الدلالة المعتمد: $\alpha = 0.05$.

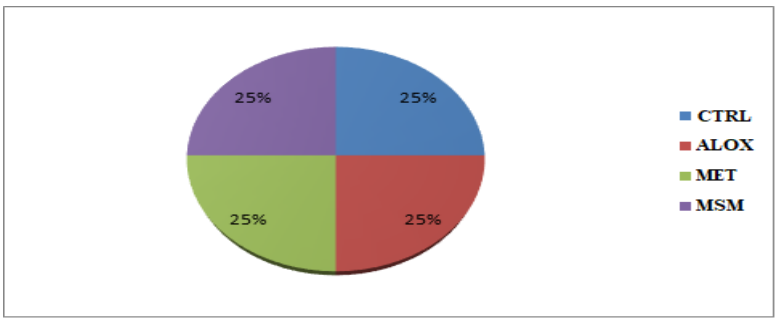
## 3. النتائج

### 1.3. عينة البحث

أجريت الدراسة على 16 عينة، حيث قسمت العينة إلى أربع مجموعات وهي: المجموعة الشاهدة (CTRL)، المجموعة المرضية (ALOX)، المجموعة العلاجية الأولى (MET)، المجموعة العلاجية الثانية (MSM)، كما هو مبين في **الجدول (1) والشكل (2)**:

*الجدول (1): توزيع عينة البحث.*

| | عدد العينات | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| CTRL | 4 | % 25 |
| ALOX | 4 | % 25 |
| MET | 4 | % 25 |
| MSM | 4 | % 25 |




*الشكل (2): توزيع عينة البحث.*

يُظهر الجدول توزيعاً متوازناً للعينات عبر المجموعات الأربع، حيث تمثل كل مجموعة 25% من إجمالي العينة. يضمن هذا التوزيع المتساوي عدالة المقارنة الإحصائية ويقلل من التحيز في النتائج.

## 2.3. نتائج التحليل الإحصائي لدراسة الفروق في مستوى الغلوكوز بين المجموعات

تهدف هذه الدراسة الإحصائية إلى تحليل مستوى الغلوكوز بين أربع مجموعات مختلفة لتحديد ما إذا كانت توجد فروق معنوية بين هذه المجموعات. تم إجراء التحليل الإحصائي **(الجداول 2–5)** باستخدام مجموعة من الأساليب الإحصائية المناسبة لطبيعة البيانات وأهداف الدراسة. تم إجراء جميع التحليلات الإحصائية باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS® version 26.

**الجدول (2): الإحصاءات الوصفية للمجموعات (تم التعبير عن قيم غلوكوز الدم الصيامي بالمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لكل مجموعة).**

| المجموعة | العدد | المتوسط الحسابي لقيم غلوكوز الدم (mg/dl) | الانحراف المعياري |
|---|---|---|---|
| CTRL | 4 | 105.50 | 2.08 |
| ALOX | 4 | 119.50 | 2.89 |
| MET | 4 | 100.50 | 4.51 |
| MSM | 4 | 95.00 | 8.37 |

تُظهر البيانات تبايناً واضحاً بين المجموعات، حيث تراوحت المتوسطات من 95.00 إلى 119.50. تُظهر المجموعة الرابعة (MSM) أكبر قدر من التشتت (انحراف معياري = 8.37) مما يشير إلى عدم تجانس أكبر في البيانات، كما تظهر أقل قيمة للمتوسط الحسابي (قيمة الغلوكوز هي الأقل). المجموعتان الأولى (CTRL) والثانية (ALOX) تُظهران تجانساً أكبر في البيانات.

***الجدول (3): نتائج اختبار تحليل التباين الأحادي (ANOVA).***

| المؤشر الإحصائي | القيمة | الدلالة |
|---|---|---|
| قيمة F المحسوبة | 17.123 | - |
| مستوى الدلالة | 0.000 | دال إحصائياً عند$\alpha \leq 0.05$ |
| القرار | رفض الفرضية الصفرية | توجد فروق معنوية |

تشير قيمة F المحسوبة (17.123) إلى وجود فروق جوهرية بين المجموعات. مستوى الدلالة (p = 0.000)يؤكد معنوية الفروق بدرجة عالية جداً. حجم التأثير كبير، مما يدل على وجود فروق جوهرية في مستوى الغلوكوز بين المجموعات. تبرر هذه النتيجة إجراء المقارنات البعدية لتحديد مصدر الفروق بين المجموعات.

***الجدول (4): نتائج اختبار دانكن للمقارنات البعدية.***

| الترتيب | المجموعة | المتوسط | المجموعة الفرعية | الدلالة الإحصائية |
|---|---|---|---|---|
| 4 | MSM | 95.00 | أ | مختلفة معنوياً عن جميع المجموعات |
| 3 | MET | 100.50 | ب | مختلفة معنوياً عن جميع المجموعات |
| 2 | CTRL | 105.50 | جـ | مختلفة معنوياً عن جميع المجموعات |
| 1 | ALOX | 119.50 | د | مختلفة معنوياً عن جميع المجموعات |

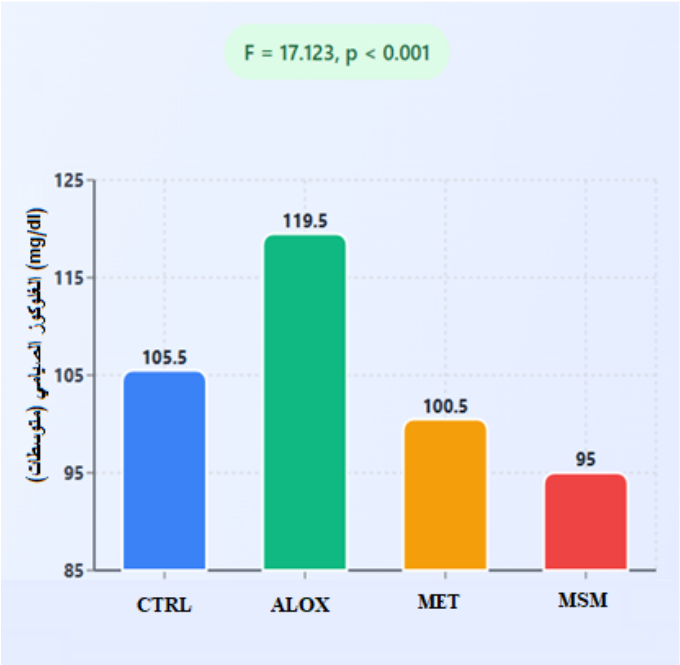
تشكل كل مجموعة فئة منفصلة، مما يعني أن جميع الفروق الثنائية دالة إحصائياً. أكبر فرق هو بين المجموعة الثانية (ALOX) والرابعة (MSM) (24.50). أصغر فرق هو بين المجموعة الثالثة (MET) والرابعة (MSM) (5.50).

***الجدول (5): مصفوفة الفروق بين المتوسطات.***

| المجموعة | CTRL | ALOX | MET | MSM |
|---|---|---|---|---|
| CTRL | - | -14.00* | +5.00* | +10.50* |
| ALOX | +14.00* | - | +19.00* | +24.50* |
| MET | -5.00* | -19.00* | - | +5.50* |
| MSM | -10.50* | -24.50* | -5.50* | - |

تُظهر المصفوفة بوضوح حجم واتجاه الفروق بين كل زوج من المجموعات. جميع الفروق دالة إحصائياً، مما يؤكد النتائج السابقة. تشير الفروق الموجبة إلى أن المجموعة في الصف لها متوسط أعلى من المجموعة في العمود، والعكس صحيح للفروق السالبة.

للتأكيد البصري على النتائج الإحصائية السابقة وتسهيل فهم الفروق بين المجموعات، تم إعداد المخطط البياني التالي (الشكل 3) الذي يُظهِر متوسطات مستوى الغلوكوز لكل مجموعة.




***الشكل (3): المخطط البياني لمتوسطات مستوى الغلوكوز بين المجموعات.***

## 4. المناقشة

يعد الداء السكري المحدث بالألوكسان نموذجاً تجريبياً متكرر الاستخدام لدراسة داء السكري من النوع الأول (T1DM) نظراً لقدرته إصابة خلايا بيتا البنكرياسية بشكل انتقائي. يولد الألوكسان (2،4،5،6-رباعي أوكسي بيريميدين) أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، وخاصةً جذور الهيدروكسيل، التي تحفز الإجهاد التأكسدي في خلايا بيتا البنكرياسية عن طريق اختلال توازن الأكسدة والإرجاع داخل الخلايا، وبالتالي، تضرر الحمض النووي، تثبيط إفراز الأنسولين، وفي النهاية تنخر خلايا بيتا [4]. بالإضافة إلى ذلك، يثبط الألوكسان أنزيم الغلوكوكيناز، وهو إنزيم رئيسي في استشعار الغلوكوز، مما يضعف إفراز الأنسولين بشكل أكبر. يحاكي ارتفاع سكر الدم، الملاحظ بعد إعطاء الألوكسان بجرعة وحيدة، الداء السكري من النمط الأول لدى البشر، مما يجعل الألوكسان أداة قيمة لدراسة الآليات المرضية

للسكري والعلاجات المحتملة. يحفز الألوكسان استجابة متعددة الأطوار (multi-phasic) لسكر الدم حيث تكون أدنى قيمة بعد 24 ساعة من الحقن وأعلى قيمة بعد 36 ساعة من الحقن [6] وهو ما يتوافق مع دراستنا.

في دراستنا، نجح الألوكسان في إحداث مرض السكري، حيث رفع مستويات السكر في الدم بشكل ملحوظ أثناء الصيام. كما هو متوقع، خفض الميتفورمين ارتفاع سكر الدم، مما يؤكد تأثيره المعروف كمضاد لارتفاع سكر الدم. والجدير بالذكر أن MSM أظهر تأثيراً خافضاً لسكر الدم أعلى من الميتفورمين، مما يشير إلى إمكاناته كعامل علاجي أكثر فعالية. تلقي هذه النتائج الضوء على الدور المحتمل لميثيل سلفونيل ميثان (MSM) في تدبير الداء السكري، ربما من خلال آليات مثل تعزيز حساسية الأنسولين، أو النشاط المضاد للأكسدة، أو التأثيرات المضادة للالتهابات، والتي تستحق المزيد من البحث.

تتوافق نتائجنا مع العديد من الدراسات السابقة التي بحثت في الفوائد الاستقلابية لميثيل سلفونيل ميثان. أفاد [14] أن مكملات ميثيل سلفونيل ميثان حسّنت حساسية الأنسولين لدى الفئران المصابة بداء السكري، بينما وجد [15] أنها قللت من الإجهاد التأكسدي في حالات ارتفاع سكر الدم. أيضاً، أظهر [16] التأثيرات المضادة للالتهابات لميثيل سلفونيل ميثان في اعتلال الكلية المحدث تجريبياً. في المقابل، أظهرت الدراسات [18,17] أن تأثيرات الميتفورمين الخافضة للغلوكوز كانت تعتمد على الجرعة، وأحياناً ما استقرت عند جرعات أعلى (أي لم تتغير التأثيرات العلاجية بعد حد معين، وإن ما يزيد هو الآثار الجانبية فقط). بالإضافة لذلك، أظهرت بعض الدراسات [20,19] أن تركيبة MSM المحتوية على الكبريت تعزز امتصاص الغلوكوز في الخلايا، مما يفسر تفوقه المحتمل على الميتفورمين في دراستنا. تدعم هذه النتائج فعالية MSM المضادة للداء السكري. ولتأكيد نتائجنا، نوصي بالمزيد من التجارب ما قبل السريرية من ناحية فحص التشريح المرضي لأنسجة البنكرياس.

## 5. الاستنتاجات

تظهر هذه الدراسة أن MSM يخفض مستويات الغلوكوز الدم الصيامي بشكل ملحوظ وبفعالية أكبر من الميتفورمين في نماذج الداء السكري المحدثة بالألوكسان. إن تأثيره القوي كخافض لغلوكوز (سكر) الدم، إلى جانب كونه مركباً طبيعياً وفوائده المُحتملة كمضاد للأكسدة ومضاد للالتهاب، يضعه كبديل أو كعلاج مساعد واعد لمرضى الداء السكري.

## المراجع

[1] A. Sapra and P. Bhandari, "Diabetes," in *StatPearls*. Treasure Island, FL, USA: StatPearls Publishing, 2023. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/

[2] M. J. Hossain, M. Al-Mamun, and M. R. Islam, "Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused," *Health Science Reports*, vol. 7, no. 3, Art. no. e2004, 2024, doi: 10.1002/hsr2.2004.

[3] J. L. Ríos, F. Francini, and G. R. Schinella, "Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus," *Planta Medica*, vol. 81, no. 12/13, pp. 975–994, 2015, doi: 10.1055/s-0035-1546131.

[4] A. Rohilla and S. Ali, "Alloxan induced diabetes: Mechanisms and effects," *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, vol. 3, no. 2, pp. 819–823, 2012.

[5] S. Lenzen, "The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes," *Diabetologia*, vol. 51, no. 2, pp. 216–226, 2008, doi: 10.1007/s00125-007-0886-7.

[6] O. M. Ighodaro, A. M. Adeosun, and O. A. Akinloye, "Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies," *Medicina*, vol. 53, no. 6, pp. 365–374, 2017, doi: 10.1016/j.medici.2018.02.001.

[7] C. Baker, C. Retzik-Stahr, V. Singh, R. Plomondon, V. Anderson, and N. Rasouli, "Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes?," *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, vol. 12, Art. no. 2042018820980225, 2021, doi: 10.1177/2042018820980225.

[8] G. Rena, D. G. Hardie, and E. R. Pearson, "The mechanisms of action of metformin," *Diabetologia*, vol. 60, no. 9, pp. 1577–1585, 2017, doi: 10.1007/s00125-017-4342-z.

[9] N. F. Wiernsperger and C. J. Bailey, "The antihyperglycaemic effect of metformin: Therapeutic and cellular mechanisms," *Drugs*, vol. 58, Suppl. 1, pp. 31–39, 1999, doi: 10.2165/00003495-199958001-00009.

[10] V. R. Aroda et al., "Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 101, no. 4, pp. 1754–1761, 2016, doi: 10.1210/jc.2015-3754.

[11] I. Sousa-Lima et al., "Methylsulfonylmethane (MSM), an organosulfur compound, is effective against obesity-induced metabolic disorders in mice," *Metabolism*, vol. 65, no. 10, pp. 1508–1521, 2016, doi: 10.1016/j.metabol.2016.07.007.

[12] M. Butawan, R. L. Benjamin, and R. J. Bloomer, "Methylsulfonylmethane: Applications and safety of a novel dietary supplement," *Nutrients*, vol. 9, no. 3, Art. no. 290, 2017, doi: 10.3390/nu9030290.

[13] R. K. Velusamy and R. Tamizhselvi, "Protective effect of methylsulfonylmethane in caerulein-induced acute pancreatitis and associated lung injury in mice," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 70, no. 9, pp. 1188–1199, 2018, doi: 10.1111/jphp.12946.

[14] L. Miller et al., "The effect of daily methylsulfonylmethane (MSM) consumption on high-density lipoprotein cholesterol in healthy overweight and obese adults: A randomized controlled trial," *Nutrients*, vol. 13, no. 10, Art. no. 3620, 2021, doi: 10.3390/nu13103620.

[15] M. Banasova, K. Valachová, I. Juránek, and L. Soltes, "Aloe vera and methylsulfonylmethane as dietary supplements: Their potential benefits for arthritic

patients with diabetic complications," *Journal of Information, Intelligence and Knowledge*, vol. 5, no. 1, pp. 51–59, 2013.

[16] S. A. Al Laham, "Methylsulfonylmethane (MSM) as a new target for the treatment of glycerol-induced nephropathy," *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*, vol. 8, no. 3, pp. 137–143, 2018.

[17] J. B. Buse et al., "The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: Results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies," *Diabetes Care*, vol. 39, no. 2, pp. 198–205, 2016, doi: 10.2337/dc15-0488.

[18] K. Hieshima et al., "High frequency of defecation under metformin use may be a potential glucose-lowering factor independent of the dose-dependent effect of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus," *Internal Medicine*, vol. 64, no. 10, pp. 1485–1495, 2025, doi: 10.2169/internalmedicine.3982-24.

[19] J. Pichette and J. Gagnon, "Implications of hydrogen sulfide in glucose regulation: How H2S can alter glucose homeostasis through metabolic hormones," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2016, Art. no. 3285074, 2016, doi: 10.1155/2016/3285074.

[20] L. Zhang, G. Yang, A. Untereiner, Y. Ju, L. Wu, and R. Wang, "Hydrogen sulfide impairs glucose utilization and increases gluconeogenesis in hepatocytes," *Endocrinology*, vol. 154, no. 1, pp. 114–126, 2013, doi: 10.1210/en.2012-1658.