



Review Article

## Review on Mesenchymal Stem Cell - Based Products for Type 2 Diabetes

Pham Xuan Da<sup>1,\*</sup>, Pham Xuan Anh<sup>2</sup>, Hoang Le Lan Phuong<sup>1</sup>, Do Hoang Ngoc Mai<sup>1</sup>

<sup>1</sup> VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>Japan Health Science and Innovation Institute,

7 Street 52, Lu Gia Residential Area, Phu Tho, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received 21<sup>st</sup> October 2025

Revised 10<sup>th</sup> March 2026; Accepted 26<sup>th</sup> April 2026

**Abstract:** This review aimed to summarize the most up-to-date evidence (up to August 2025) on the efficacy, safety, and predictors of response to mesenchymal stem cell (MSC)-based therapy in type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to provide research perspectives and practical recommendations. A systematic search was conducted in PubMed, Cochrane Library, Web of Science, and relevant medical journals (December 2023–August 2025) using the keywords “mesenchymal stem cells,” “umbilical cord,” “bone marrow,” “type 2 diabetes,” “randomized,” and “meta-analysis.” Ten eligible studies were included in the qualitative synthesis: two randomized controlled trials, one non-randomized clinical study, one retrospective study, one post-hoc analysis, and five meta-analyses or systematic reviews. MSC therapy, particularly umbilical cord-derived MSC (UC-MSC), reduced mean HbA1c by 0.6–0.9% after 12 months, improved C-peptide and glucose infusion rate (GIR), and decreased exogenous insulin requirements. Long-term follow-up data demonstrated reduced rates of macrovascular and peripheral neuropathic complications. Recent pooled analyses reported no serious MSC-related adverse events, confirming a favorable safety profile. Current clinical evidence supports MSC therapy as a safe and promising adjunct for selected T2DM patients. However, large multicenter randomized trials with standardized cell sources, doses, delivery routes, and  $\geq 24$ -month follow-up are needed to validate long-term efficacy and define its role in diabetes management.

**Keywords:** Mesenchymal stem cells; Type 2 diabetes; Umbilical cord MSC; HbA1c; C-peptide.

\* Corresponding author.

E-mail address: [drdavn@gmail.com](mailto:drdavn@gmail.com)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4850>

# Tổng quan ứng dụng các sản phẩm của tế bào gốc trung mô trong điều trị đái tháo đường typ 2

Phạm Xuân Đà<sup>1,\*</sup>, Phạm Xuân Anh<sup>2</sup>, Hoàng Lê Lan Phương<sup>1</sup>, Đỗ Hoàng Ngọc Mai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Viện Khoa học sức khỏe và sáng tạo Nhật Bản,

07 Đường 52, Cư xá Lữ Gia, Phú Thọ, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Nhận ngày 21 tháng 10 năm 2025

Chỉnh sửa ngày 10 tháng 3 năm 2026; Chấp nhận đăng ngày 26 tháng 4 năm 2026

**Tóm tắt:** Mục tiêu: Tổng quan mô tả bằng chứng cập nhật nhất (08/2025) về hiệu quả điều trị của các sản phẩm dựa trên tế bào gốc trung mô (MSC) trong điều trị đái tháo đường typ 2 (ĐTĐ2), đánh giá an toàn, yếu tố dự báo đáp ứng và đưa ra các khuyến nghị thực hành, định hướng các nghiên cứu tiếp sau. Phương pháp: Tìm kiếm PubMed, Cochrane Library, Web of Science và các tạp chí chuyên ngành (12/2023 – 08/2025). Từ khóa: “mesenchymal stem cells”, “umbilical cord”, “bone marrow”, “type 2 diabetes”, “randomized”, “meta-analysis”, “safety”, “C-peptide”, “HbA1c”. Hai nhà tổng quan độc lập sàng lọc và trích xuất số liệu, bất đồng được giải quyết bằng thảo luận. Kết quả: 10 công trình đáp ứng tiêu chuẩn được đưa vào phân tích định tính (gồm hai RCT (thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng) ở ĐTĐ2 dùng UC-MSC hoặc kết hợp MSC + tế bào đơn nhân; một nghiên cứu lâm sàng không ngẫu nhiên; một nghiên cứu hồi cứu; một phân tích dữ liệu sau thử nghiệm lâm sàng; và năm phân tích gộp - tổng quan hệ thống). Nhìn chung, MSC (đặc biệt MSC dây rốn) làm giảm HbA1c khoảng 0.6% - 0.9% sau 12 tháng, giảm nhu cầu insulin ngoại sinh và cải thiện chỉ số chức năng đảo tụy (C-peptide, GIR) so với nền điều trị chuẩn. Nghiên cứu theo dõi 8 năm ghi nhận giảm biến chứng mạch máu lớn và thần kinh ngoại biên ở nhóm kết hợp MSC + tế bào đơn nhân so với nhóm chứng. Hồ sơ đánh giá an toàn thuận lợi, không ghi nhận biến cố nghiêm trọng liên quan điều trị trong các phân tích gộp gần đây. Kết luận: Bằng chứng lâm sàng gần đây củng cố vai trò MSC như một biện pháp hỗ trợ tiềm năng cho bệnh nhân ĐTĐ2 chọn lọc, với hiệu quả cải thiện kiểm soát đường huyết và dự phòng biến chứng trong trung hạn, đồng thời an toàn tốt. Cần các thử nghiệm ngẫu nhiên quy mô lớn, chuẩn hoá nguồn MSC, liều, đường dùng và tiêu chí đáp ứng, cùng theo dõi  $\geq 24$  - 36 tháng để khẳng định lợi ích dài hạn và vị trí của MSC trong phác đồ điều trị ĐTĐ2.

**Từ khóa:** Tế bào gốc trung mô; Đái tháo đường typ 2; MSC dây rốn; HbA1c; C-peptide.

## 1. Mở đầu

Liên đoàn Đái tháo đường quốc tế (International Diabetes Federation - IDF) năm 2025 đã ghi nhận 11.1% người trưởng thành từ 20 đến 79 tuổi mắc đái tháo đường, trong đó hơn 90% mắc đái tháo đường typ 2, và ước tính đến

năm 2050 con số sẽ tăng lên 853 triệu người nếu không có biện pháp can thiệp hiệu quả [1]. Tại Việt Nam hiện nay tỷ lệ người mắc đái tháo đường đang gia tăng nhanh chóng và ngày càng trẻ hoá với hơn 7 triệu ca gây ra gánh nặng y tế, kinh tế xã hội và suy giảm chất lượng cuộc sống,

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: drdavn@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4850>

trong đó phần lớn chưa được chẩn đoán hoặc kiểm soát đường huyết đạt mục tiêu [2].

Điều trị ĐTĐ2 hiện nay chủ yếu dựa vào thay đổi lối sống, thuốc hạ đường huyết đường uống và liệu pháp insulin [3], giúp kiểm soát đường huyết ngắn hạn nhưng khó phục hồi chức năng tế bào beta đảo tụy – nơi tiết insulin nội sinh, và ít tác động lên quá trình viêm, miễn dịch nên vốn góp phần tiến triển bệnh [4, 5]. Theo phân tích thực tế lâm sàng tại Mỹ và Châu Âu, có tới 60.9% bệnh nhân ĐTĐ2 không đạt được mức HbA1c mục tiêu bằng điều trị tiêu chuẩn, phải tăng bậc thuốc hoặc chuyển sang insulin liều cao, dẫn đến gia tăng biến chứng và chi phí điều trị [6]. Điều này cho thấy các chiến lược điều trị hiện nay chủ yếu kiểm soát triệu chứng mà chưa thực sự tác động vào cơ chế bệnh sinh sâu xa.

Trong bối cảnh đó, liệu pháp tế bào gốc trung mô (mesenchymal stem/stromal cells – MSCs) được xem như một hướng đi mới, tác động kép vừa điều biến miễn dịch – kháng viêm, vừa thúc đẩy tái tạo mô và phục hồi chức năng tế bào  $\beta$  tụy, đồng thời cải thiện đề kháng insulin và vi môi trường chuyển hoá [7, 8]. Liệu pháp này đã được nghiên cứu trong hơn hai thập niên và đang được ứng dụng lâm sàng thử nghiệm ở nhiều quốc gia với kết quả khả quan: giảm HbA1c, tăng C-peptide, giảm nhu cầu insulin và cải thiện chỉ số HOMA- $\beta$ , HOMA-IR ở bệnh nhân ĐTĐ2 [9-11].

Tuy nhiên, các bằng chứng hiện có còn phân tán, khác biệt đáng kể về nguồn MSC, liều, đường dùng, tiêu chí đánh giá và thời gian theo dõi. Bên cạnh đó, các tổng quan trước đây chủ yếu tập trung vào hiệu quả lâm sàng tổng thể, trong khi chưa phân tích đầy đủ cơ chế tác động sinh học nền tảng cũng như các yếu tố có thể dự báo đáp ứng điều trị và định hướng tối ưu hóa liệu pháp MSC trong thực hành lâm sàng. Vì vậy bài tổng quan này nhằm mô tả các bằng chứng cập nhật mới nhất về MSC trong ĐTĐ2 từ tháng 12/2023 đến 8/2025, nhấn mạnh kết quả hiệu quả điều trị, đánh giá an toàn, yếu tố dự báo đáp ứng và các vấn đề tối ưu hoá đường dùng/điều biến MSC. Qua đó, bài viết hướng tới việc cung cấp cơ sở khoa học cho thực hành lâm sàng, khuyến nghị thực hành và định hướng các nghiên cứu

tiếp theo trong lĩnh vực điều trị tái tạo đối với bệnh ĐTĐ2.

## 2. Đối tượng và phương pháp tổng quan

### 2.1. Thiết kế và phạm vi

Tổng quan mô tả có cấu trúc (narrative review) theo khung IMRAD, mô tả và tổng hợp định tính bằng chứng lâm sàng mới nhất về MSC ở bệnh nhân ĐTĐ2 giai đoạn 12/2023 đến 8/2025.

### 2.2. Phương pháp tìm kiếm

Nguồn dữ liệu: PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science và các tạp chí y học – nội tiết – tế bào gốc truy cập mở. Từ khóa và toán tử: (“mesenchymal stem cell\*” OR “MSC” OR “umbilical cord” OR “Wharton’s jelly” OR “bone marrow” OR “adipose-derived”) AND (“type 2 diabetes” OR “T2D”) AND (“randomized” OR “clinical trial” OR “meta-analysis” OR “systematic review” OR “C-peptide” OR “HbA1c” OR “safety”).

Giới hạn: nghiên cứu trên người trưởng thành; tiếng Anh; thời gian công bố từ 12/2023 đến 8/2025.

### 2.3. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ

Tiêu chuẩn lựa chọn: i) Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên/đôi chứng hoặc không ngẫu nhiên có so sánh trước-sau, đánh giá liệu pháp MSC ở bệnh nhân ĐTĐ2; ii) Phân tích gộp/tổng quan hệ thống có kết quả tách riêng cho ĐTĐ2 hoặc có số liệu lồng ghép; và iii) Nghiên cứu lâm sàng có đánh giá an toàn liệu pháp hoặc xác định yếu tố dự báo đáp ứng với MSC.

Tiêu chuẩn loại trừ: nghiên cứu tiền lâm sàng đơn thuần; báo cáo ca đơn lẻ; liệu pháp thay thế tế bào đảo tụy không phải MSC (iPSC/ESC-islets); và các bài viết bình luận không có dữ liệu.

Nghiên cứu tập trung hai loại kết quả:

- Kết quả chính: những thay đổi về nhu cầu insulin, chỉ số HbA1c, đường máu lúc đói (FBG), đường huyết tương lúc đói (FPG) và C peptide đánh giá thời điểm ban đầu và sau điều trị.

- Kết quả phụ: bao gồm biến cố bất lợi và các tác dụng phụ: các đợt hạ đường huyết, nhiễm trùng đường hô hấp trên tự khỏi, sốt nhẹ, buồn nôn và nôn.

Bảng 1. Chiến lược tìm kiếm và tiêu chuẩn lựa chọn, tiêu chuẩn loại trừ tài liệu

Thành phần	Mô tả
Cơ sở dữ liệu	PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science, tạp chí chuyên ngành truy cập mở.
Từ khóa	mesenchymal stem cell*, MSC, umbilical cord, bone marrow, type 2 diabetes, randomized, meta-analysis, C-peptide, HbA1c.
Tiêu chí lựa chọn	Nghiên cứu trên người trưởng thành mắc ĐTĐ2 (bao gồm: Thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân ĐTĐ2, tổng quan hệ thống/phân tích gộp, nghiên cứu dự báo đáp ứng) Các nghiên cứu từ 12/2023 đến 08/2025, xuất bản bằng tiếng Anh.
Tiêu chí loại trừ	Nghiên cứu tiền lâm sàng đơn thuần; ca lâm sàng; can thiệp thay tế bào đảo tụy không phải MSC.

#### 2.4. Quy trình sàng lọc và trích xuất

Hai nghiên cứu viên độc lập sàng lọc tiêu đề, tóm tắt, đọc toàn văn, trích số liệu: đặc điểm quần thể (tuổi, thời gian mắc bệnh, HbA1c nền), nguồn MSC, liều/đường dùng, tiêu chí kết cục

(HbA1c, TIR, C-peptide, GIR, nhu cầu insulin), thời gian theo dõi và biến cố bất lợi. Đối chứng kết quả, nếu có bất đồng được giải quyết bằng thảo luận và kiểm tra lại để khẳng định số liệu chuẩn.

Bảng 2. Thông tin chung về các nghiên cứu đưa vào tổng quan

STT	Tác giả	Tên nghiên cứu	Năm	Quốc gia	Loại nghiên cứu/ Mô hình
1	Kashbour [12]	Mesenchymal stem cell-based therapy in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis.	2025	Nhiều quốc gia	Tổng quan hệ thống và phân tích gộp.
2	Habiba [13]	Meta-analysis shows that mesenchymal stem cell therapy can be a possible treatment for diabetes.	2024	Nhiều quốc gia	Tổng quan hệ thống và phân tích gộp.
3	Wang [14]	Predictive factors that influence the clinical efficacy of umbilical cord derived mesenchymal stromal cells in the treatment of type 2 diabetes mellitus.	2024	Trung Quốc	Phân tích dữ liệu sau thử nghiệm lâm sàng.
4	Wu [15]	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.	2024	Trung Quốc	Nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng.
5	Matsuoka [16]	Long-Term Efficacy of a Single Intravenous MSC Infusion on HbA1c Reduction in Type 2 Diabetic Mellitus.	2025	Nhật Bản	Nghiên cứu lâm sàng không ngẫu nhiên.
6	Zhang [17]	Efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in the treatment of type 2 diabetes assessed by retrospective continuous glucose monitoring. Stem Cells Translational Medicine.	2023	Trung Quốc	Thử nghiệm Giai đoạn II, tiến cứu, đơn trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng bằng giả dược

7	Aringazina [18]	Autologous and allogeneic mesenchymal stem cell-based therapies for diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis.	2025	Nhiều quốc gia	Tổng quan hệ thống và phân tích gộp.
8	Nada [19]	Safety and efficacy of umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.	2025	Hợp tác đa quốc gia	Tổng quan hệ thống và phân tích gộp.
9	Chin [20]	Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Infusion in Type 2 Diabetes Mellitus Patients.	2025	Malaysia	Nghiên cứu hồi cứu.
10	Shapori [21]	The Effect of Treatment with Mesenchymal Stem Cells on HbA1c and Insulin Requirement in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-analysis.	2025	Nhiều quốc gia	Tổng quan hệ thống và phân tích gộp.

### 3. Kết quả

#### 3.1. Đặc điểm tài liệu

Mười tài liệu đáp ứng tiêu chuẩn được đưa vào tổng quan mô tả của chúng tôi, bao gồm: hai RCT (thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng) ở ĐTĐ2 dùng UC-MSK hoặc kết hợp MSC + tế bào đơn nhân [15, 17]; một nghiên cứu lâm sàng không ngẫu nhiên [16]; một nghiên cứu hồi cứu [20]; một phân tích dữ liệu sau thử nghiệm lâm sàng [14]; và năm phân tích gộp/tổng quan hệ thống gần đây [12, 13, 18, 19, 21]. Thời gian theo dõi dao động từ 8 đến 48 tuần [12-14, 16, 17, 20, 21] một nghiên cứu của Wu theo dõi 8 năm [15], hai nghiên cứu của Aringazina [18] và Nada [19] không tổng hợp. Tất cả các nghiên cứu đưa vào tổng quan phần lớn đối tượng nghiên cứu là nam giới (>50%) và độ tuổi 40 - 60 với thời gian mắc ĐTĐ2 từ 4 năm trở lên, trừ ba nghiên cứu không báo cáo về thời gian mắc của đối tượng nghiên cứu [13, 16, 20]. Hai nghiên cứu của Matsuoka [16] và Chin [20] tuyển chọn bệnh nhân đã thất bại trong việc kiểm soát đường huyết đầy đủ với liệu pháp thông thường.

Nguồn MSC chủ yếu là dây rốn (UC-MSK) và tủy xương (BM-MSK) qua đường truyền tĩnh mạch. Ba nghiên cứu của Wu [15], Matsuoka [16], Chin [20] truyền một liều duy nhất; nghiên cứu của Zhang [17] truyền ba lần cách nhau 04 tuần, các nghiên cứu tổng quan có liều lượng và tần suất đa dạng [12, 13, 18, 19, 21].

#### 3.2. Hiệu quả trên kiểm soát đường huyết

Các phân tích gộp đưa vào tổng quan [12, 13, 18, 19, 21] đều ghi nhận giảm HbA1c có ý nghĩa thống kê sau khi điều trị bằng MSC so mức trước đó hoặc so với nhóm chứng, với độ lớn hiệu ứng trung bình từ 0.6% - 0.9% sau 12 tháng, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ ; đồng thời xu hướng giảm và nhất quán nhu cầu insulin ngoại sinh hàng ngày và cải thiện C-peptide. Nghiên cứu RCT tại Trung Quốc (Wang [14]) sử dụng UC-MSK cho thấy nhóm can thiệp đạt tỷ lệ TIR  $\geq 70\%$  và HbA1c  $< 7\%$  cao hơn so với giả dược ở tuần 9 và 48; HbA1c giảm nhiều hơn ở nhóm UC-MSK, kèm tăng đáng kể chỉ số AUCC-pep và GIR. Nghiên cứu RCT của Wu [15] kết hợp BM-MSK với tế bào đơn nhân, theo dõi 8 năm, ghi nhận cải thiện C-peptide AUC năm thứ nhất và giảm đáng kể tỷ lệ mắc các biến chứng mạch máu lớn, biến chứng thần kinh ngoại biên và đau thắt ngực so với nhóm điều trị chuẩn.

#### 3.3. Chức năng đảo tụy và kháng insulin

Các chỉ số chức năng đảo tụy (C-peptide lúc đói hoặc AUC, GIR) tăng ở nhóm MSC trong các nghiên cứu phân tích gộp [12, 13, 18, 19, 21]; một nghiên cứu RCT [14] xác định yếu tố dự báo chỉ ra rằng AUCC-pep cao ở tuần 9 dự báo đáp ứng lâm sàng (đạt mục tiêu HbA1c) đến tuần 48; nam giới và HbA1c nền thấp có khả năng đáp ứng tốt hơn.

Bảng 3. Mô tả đặc điểm thiết kế nghiên cứu và đối tượng nghiên cứu

STT	Nghiên cứu	Thời gian theo dõi	Cỡ mẫu	Đặc điểm đối tượng nghiên cứu						
				Tuổi	Giới (% nam)	BMI	Thời gian mắc ĐTĐ	HbA1c (%)	C-peptide nền (ng/mL)	Phác đồ điều trị Insulin (U/ngày)
1	Kashbour [12]	3 - 12 tháng	308	42.8 - 58.7	-	26.57 - 28.9	> 4 năm	6.03 - 19.5 %	0.4 - 2.97	39.71 - 57.36
2	Habiba [13]	3 - 12 tháng		44.6 - 66	> 50%	-	-	-	-	-
3	Wang [14]	tuần thứ 9, 20, 36, 48	73	40 - 60	67.6%	27.58 - 29.29	9.87 - 13.39	8.38 - 9,37 %	1.78 - 2.19	0,72UI/kg/ngày
4	Wu [15]	8 năm	86	Trung bình = 52.8 ± 4.5	62.1%	Trung bình = 25.2 ± 2.1	Trung bình = 8,9 ± 4.2	Trung bình = 8,6 ± 1.1	FBG = 158,3 ± 32,4 C peptide = 1.2 ± 0.32	≤ 1.0 U/ngày/kg
5	Matsuoka [16]	Trung bình 35 tháng (từ 6 - 68 tháng)	61	Trung bình = 63.3	72.4 %	-	-	Trung bình 7.49% (từ 6.3% đến 12.4%)		Bệnh nhân được tuyển chọn vì đã thất bại trong việc đạt kiểm soát đường huyết đầy đủ với liệu pháp thông thường
6	Zhang [17]	48 tuần	73	Trung bình = 50.97 ± 8.63	64.86%	Trung bình = 28.60 ± 3.45	Trung bình = 11.65 ± 4.21	Trung bình = 8.84 ± 1.20	Trung bình = 1.97 ± 0.72	Liều insulin ổn định (0.5 - 1.0 U/kg/ngày) và metformin trong 3 tháng

STT	Nghiên cứu	Thời gian theo dõi	Cỡ mẫu	Đặc điểm đối tượng nghiên cứu						
				Tuổi	Giới (% nam)	BMI	Thời gian mắc ĐTĐ	HbA1c (%)	C-peptide nền (ng/mL)	Phác đồ điều trị Insulin (U/ngày)
7	Aringazina [18]	phụ thuộc từng nghiên cứu	130	Tuổi trung bình dao động lớn tùy thuộc vào nghiên cứu riêng lẻ	Không có giá trị trung bình tổng hợp	Không có giá trị trung bình tổng hợp	Không có giá trị trung bình tổng hợp	-	-	-
8	Nada [19]	phụ thuộc từng nghiên cứu	76	50 – 52.43	59.2	26.74 – 28.69	phụ thuộc từng nghiên cứu	phụ thuộc từng nghiên cứu	phụ thuộc từng nghiên cứu	phụ thuộc từng nghiên cứu
9	Chin [20]	6, 12 tháng	218	Tuổi trung bình tại 6 tháng: 61.53 tuổi Tuổi trung bình tại 12 tháng: 60.8 tuổi	6 tháng: 76.6% nam 12 tháng: 86.7% nam	6 tháng: 27.12 12 tháng: 29.3	-	6 tháng: 7.77% 12 tháng: 7.5%	-	Bệnh nhân được tuyển chọn vì đã thất bại trong việc kiểm soát đường huyết đầy đủ với liệu pháp thông thường
10	Shapori [21]	2-24 tháng	62	39.1 – 67.2	phụ thuộc từng nghiên cứu	16.7 đến 31.1	phụ thuộc từng nghiên cứu	-	-	-

Bảng 4. Tổng hợp đặc điểm MSC sử dụng trong nghiên cứu và các kết quả chính

STT	Nghiên cứu	Loại tế bào gốc	Vị trí, liều lượng, thời gian điều trị	Chỉ số HbA1C	Thay đổi liều Insulin (đơn vị/ngày)	Kết quả khác	Tác dụng phụ
1	Kashbour [12]	UCMSCs (WJ-MSCs), ABMSCs, HSCs	Đa dạng	3 tháng: giảm 0,31% 6 tháng: giảm 0,53% 12 tháng: giảm 0,72%	3/6/12 tháng: cần ít hơn. 14,56/15,9/21,45 đơn vị insulin mỗi ngày so với nhóm chứng.	C-peptides: 12 tháng cải thiện 0,24 ng/mL so với nhóm chứng. FBG: 12 tháng nhóm chứng cao hơn 11,84 đơn vị. PPBG: 12 tháng nhóm điều trị giảm 61,26 đơn vị.	Không có biến cố bất lợi nghiêm trọng hoặc tử vong. Tác dụng phụ phổ biến nhất là các cơn hạ đường huyết, không có cơn nào ở mức độ nghiêm trọng hoặc tử vong. Các tác dụng phụ thường gặp được báo cáo bao gồm: nhiễm trùng đường hô hấp trên, đau bụng, buồn nôn và nôn.
2	Habiba [13]	BM-MSC, Wharton's jelly (WJ-MSC) và UC-MSC	Truyền MSC qua đường tĩnh mạch hoặc động mạch, với liều lượng từ $(0,88 \pm 0,05) \times 10^6$ đến $(1,2 \pm 0,3) \times 10^9$	3/6 tháng giảm 0,96% ( $p < 0,001$ ) và 0,19% ( $p = 0,012$ )	ở các mốc 3, 6, 9 và 12 tháng ( $p < 0,05$ ) lần lượt là 0,18, 0,17, 0,24, 0,19 UI/kg/ngày.	C-peptide trong nhóm MSC đã cho thấy sự gia tăng đáng kể so với mức cơ bản tại mốc 3 tháng ( $p$ -value $< 0,001$ ).	Không sự kiện bất lợi nghiêm trọng nào được quan sát thấy trong suốt thời gian theo dõi. Các tác dụng phụ được ghi nhận: hạ đường huyết nhẹ, buồn nôn và nôn nhẹ
3	Wang [14]	UC-MSCs	Truyền qua đường tĩnh mạch 03 lần, mỗi lần $10^6$ UC-MSC/kg cân nặng, cách nhau 4 tuần	HbA1c đạt mức giảm tối đa tại mốc 9 tuần: 59,5% bệnh nhân đạt mức HbA1c mục tiêu ( $< 7\%$ ). Tại 48 tuần, 48,65% bệnh nhân	Tại mốc 48 tuần, giảm 50% liều Insulin hàng ngày.	Chức năng tế bào beta tuyến tụy (AUCC-pep và CPFold) cải thiện tối đa tại 9 tuần. Kháng insulin (GIR) cải thiện theo thời gian trong suốt thời gian theo dõi.	Nghiên cứu cho thấy ít sự kiện bất lợi (few adverse events) khi tiêm truyền UC-MSC.

STT	Nghiên cứu	Loại tế bào gốc	Vị trí, liều lượng, thời gian điều trị	Chỉ số HbA1C	Thay đổi liều Insulin (đơn vị/ngày)	Kết quả khác	Tác dụng phụ
				đạt mục tiêu lâm sàng.			
4	Wu [15]	BM-MSCs	Truyền tĩnh mạch 1 liều $1 \times 10^6$ /kg	1 năm: giảm từ 8,6% xuống 6,7% 8 năm: tăng về mức 8,5%.	1 năm: giảm 57,4% và có 03 bệnh nhân không cần dùng insulin 8 năm: quay về như trạng thái ban đầu.	Sau 8 năm: Giảm đáng kể tỷ lệ mắc: Biến chứng mạch máu lớn, Biến chứng vi mạch, Bệnh thần kinh ngoại biên tiểu đường (DPN), Tỷ lệ đau thắt ngực (angina) Sau 1 năm, FBG giảm từ 158,3 xuống 122,3.	Các tác dụng phụ ngắn hạn của truyền MSC chủ yếu là sốt và ớn lạnh, được cho là không liên quan đến MSC nhưng có thể liên quan đến cận của môi trường nuôi cấy, có thể chứa chất gây dị ứng và nội độc tố.
5	Matsuoka [16]	MSCs có nguồn gốc từ mô dây rốn tủy xương, hoặc mô mỡ	Truyền tĩnh mạch 1 lần duy nhất Liều lượng dao động từ 100 triệu đến 2 tỷ tế bào	Mức HbA1c trung bình giảm đáng kể từ 7,49% xuống 6,7% sau điều trị Nhóm ĐTĐ vừa phải (HbA1c 6,2 - 8%): Giảm trung bình 0,58. Nhóm ĐTĐ nặng (HbA1c > 8%): Giảm trung bình 1,55.		Tính bền vững: Hiệu quả được duy trì trong thời gian theo dõi trung vị là 35 tháng (hơn ba năm).	Không có sự kiện bất lợi nghiêm trọng (No serious adverse events) nào được báo cáo trong suốt thời gian theo dõi.
6	Zhang [17]	UC-MSCs	Truyền tĩnh mạch. Liều lượng: $1 \times 10^6$ trên mỗi kg trọng lượng cơ thể. Thời gian/Tần suất: 3 lần, cách nhau 4 tuần	9 tuần (thay đổi - 1,79% so với - 0,96% nhóm chứng) 48 tuần (thay đổi - 1,36% so với - 0,51% nhóm chứng)	giảm nhu cầu insulin từ 0,72 U/kg/ngày xuống 0,48 U/kg/ngày (9 tuần) và 0,45 U/kg/ngày (48 tuần).	GIR giảm kháng insulin) so với mức nền trước khi điều trị và so với giả được tại 9 tuần và 48 tuần.	Không xảy ra các sự kiện bất lợi nghiêm trọng liên quan đến UC-MSCs.

STT	Nghiên cứu	Loại tế bào gốc	Vị trí, liều lượng, thời gian điều trị	Chỉ số HbA1C	Thay đổi liều Insulin (đơn vị/ngày)	Kết quả khác	Tác dụng phụ
7	Aringazina [18]	Tế bào gốc trung mô (MSC) tự thân (autologous) và dị sinh (allogeneic)	Truyền nội động mạch (intra-arterial infusion) và truyền tĩnh mạch (IV infusion)	Giảm HbA1C ở cả nhóm allogenic và autologous 0,7%	Giảm nhu cầu Insulin/ngày 0,24 đơn vị, mức giảm có ý nghĩa thống kê	BM-MSCs cho thấy sự tăng nhẹ C-peptide 014 đơn vị ( $p = 0,03$ ) Glucose máu lúc đói (FBG): Giảm FBG đáng kể ( $p < 0,00001$ )	Liệu pháp MSC an toàn, không có tác dụng phụ nghiêm trọng. Các tác dụng phụ là tạm thời và xảy ra ở thiểu số bệnh nhân. Không có trường hợp tử vong.
8	Nada [19]	UC-MSCs	Tiêm truyền tĩnh mạch (Intravenous infusion) hoặc tiêm truyền nội động mạch tụy (dorsal pancreatic artery infusion). Liều lượng: dao động tùy nghiên cứu	Giảm đáng kể mức HbA1c (MD = -0,97, có ý nghĩa thống kê)	Giảm nhu cầu insulin hàng ngày (MD = -0,7, $p = 0,007$ )	Fasting C-peptide tăng MD = 0,35, $p = 0,0007$	Không có tác dụng phụ nghiêm trọng hoặc vấn đề an toàn dài hạn nào được báo cáo. Các tác dụng phụ nhẹ được ghi nhận bao gồm đau đầu, sốt, và phản ứng tại vị trí tiêm.
9	Chin [20]	Tế bào gốc trung mô dị sinh có nguồn gốc từ dây rốn (allogeneic UC-MSCs)	Truyền tĩnh mạch 1 liều duy nhất $50-100 \times 10^6$ tế bào	6 tháng: giảm 7,77% xuống 7,52% 12 tháng: 7,5% xuống 7,3%	6 tháng giảm 18,81 đơn vị xuống 14,88 đơn vị	HOMA-IR (Đánh giá đề kháng insulin) giảm đáng kể tại 6 tháng ( $p = 0,007$ ). FBS giảm đáng kể tại 12 tháng ( $p = 0,016$ ).	Tất cả bệnh nhân đều cho thấy kết quả thỏa đáng mà không có tác dụng phụ (without adverse effects) nào được báo cáo.
10	Shapori [21]	hUC-MSCs	Đa dạng giữa các nghiên cứu	Giảm 0,72%		FBG giảm 0,68 đơn vị c-peptide tăng nhẹ 0,07.	

### 3.4. An toàn

Không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng liên quan MSC trong các phân tích gộp gần nhất [12, 13, 18, 19, 21]; các biến cố nhẹ – trung bình gồm sốt nhẹ thoáng qua, đau đầu [12, 13, 19]. Nghiên cứu theo dõi 8 năm cho thấy hồ sơ an toàn chấp nhận được và không tăng biến cố ác tính [15].

## 4. Bàn luận

Kết quả tổng hợp các bằng chứng gần đây củng cố giả thuyết liệu pháp tế bào gốc trung mô, đặc biệt là MSC nguồn dây rốn người (UC-MSC), có khả năng cải thiện kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 thông qua các cơ chế phối hợp. Những cơ chế này bao gồm bảo tồn và/hoặc phục hồi chức năng tế bào beta đảo tụy, đồng thời cải thiện tình trạng kháng insulin ngoại vi. Các phát hiện này phù hợp với giả thuyết sinh học đã được đề xuất trong nhiều nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng gần đây [22, 23]. Thay vì xem MSC như một nguồn tế bào thay thế trực tiếp cho mô tổn thương, nghiên cứu tổng quan này nhấn mạnh vai trò của MSC như một biện pháp hỗ trợ yếu tố điều tiết sinh học, góp phần điều hòa vi môi trường viêm – chuyển hóa và bảo vệ chức năng tế bào  $\beta$  đảo tụy.

Các dữ liệu phân tích gộp trong tổng quan này cho thấy mức giảm HbA1c trung bình 0,6–0,9% sau 12 tháng tương đồng với kết quả tổng quan hệ thống và phân tích gộp năm 2021 của Jingjing He giảm 0,87% so với nhóm chứng [24]. Việc tăng C-peptide và giảm nhu cầu insulin ngoại sinh khẳng định tác động sinh học phối hợp giữa cải thiện tiết insulin nội sinh và tăng nhạy cảm insulin mô đích [25]. Kết quả tăng đồng thời AUCC-pep và GIR không chỉ chứng tỏ khả năng đáp ứng và tiết insulin của tế bào beta được phục hồi hoặc bảo tồn tốt hơn mà còn làm giảm tình trạng đề kháng insulin [25], qua đó góp phần giải thích sự giảm HbA1c và nhu cầu insulin ngoại sinh quan sát được trong các nghiên cứu đưa vào tổng quan này. Điều này có ý nghĩa trong bối cảnh MSC được xem là một liệu

pháp tái tạo sinh học, hướng tới điều chỉnh căn nguyên bệnh hơn là chỉ kiểm soát triệu chứng.

Tính nhất quán của xu hướng này được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu tuy nhiên hiệu quả cải thiện khác nhau được giải thích bởi nguồn tế bào, liều, và đường dùng khác nhau. Nguồn UC-MSC cho thấy hiệu quả ổn định hơn và khả năng điều biến miễn dịch mạnh hơn so với BM-MSC hoặc AD-MSC, phù hợp với dữ liệu tiền lâm sàng về khả năng tăng sinh, tiết exosome và đặc tính chống viêm vượt trội của dòng tế bào này [26]. Các bằng chứng nghiên cứu gần đây cho thấy hiệu quả điều trị của tế bào gốc trung mô trong đái tháo đường typ 2 không chủ yếu đến từ khả năng biệt hóa trực tiếp thành tế bào chức năng, mà chủ yếu thông qua cơ chế tiết các yếu tố hòa tan [27]. Trong đó, exosome nguồn gốc từ MSC được xem là nhân tố trung gian sinh học then chốt, đóng vai trò trung tâm trong việc điều hòa vi môi trường chuyển hóa và miễn dịch thông qua bảo vệ tế bào  $\beta$  đảo tụy khỏi stress oxy hóa và apoptosis [28], đồng thời cải thiện chức năng tiết insulin thông qua điều hòa các con đường tín hiệu liên quan đến viêm và chuyển hóa glucose [29]. Cách tiếp cận này phù hợp với quan điểm sinh học tế bào gốc hiện đại, trong đó MSC được xem như một yếu tố trung gian điều tiết chuyển hoá hơn là một nguồn tế bào thay thế trực tiếp [30].

Đường truyền tĩnh mạch thường được ưa chuộng do an toàn và thuận tiện [31], trong khi truyền động mạch tụy hoặc tĩnh mạch cửa được báo cáo có hiệu quả chuyển hoá cao hơn nhưng đòi hỏi kỹ thuật xâm lấn [32, 33]. Các nghiên cứu sử dụng liều tế bào cao ( $> 1 \times 10^6$  MSC/kg) cho hiệu quả duy trì HbA1c tốt hơn sau 6 - 12 tháng nhưng cần theo dõi an toàn lâu dài [34] nhưng vẫn chưa xác định được liều tối ưu [35]. Những khác biệt về hiệu quả giữa các nguồn và đường dùng gợi ý cần chuẩn hoá quy trình sản xuất, đặc tính tế bào (immunophenotype), và protocol truyền, đồng thời tiến hành các RCT quy mô lớn, đa trung tâm để xác định liều tối ưu và nhóm bệnh nhân hưởng lợi nhiều nhất.

Việc tích hợp 05 phân tích gộp mới nhất trong giai đoạn 2024–2025 cho phép bài tổng

quan này mở rộng các bằng chứng trước đó bằng cách làm rõ tính bền vững của hiệu quả điều trị và vai trò của MSC trong bảo tồn chức năng đảo tụy về dài hạn. Các dữ liệu theo dõi kéo dài tới 8 năm cho thấy sự cải thiện chức năng tế bào  $\beta$  không chỉ được duy trì mà còn có xu hướng tăng cường theo thời gian, qua đó hỗ trợ quan điểm rằng liệu pháp MSC có tiềm năng làm chậm tiến triển bệnh và tác động vào căn nguyên của đái tháo đường typ 2, thay vì chỉ kiểm soát triệu chứng chuyển hóa. Dù thiết kế giữa các nghiên cứu còn khác biệt, xu hướng chung cho thấy không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng liên quan MSC, chủ yếu là phản ứng nhẹ tại chỗ hoặc thoáng qua và tự hồi phục, cho thấy tính an toàn tương đối cao của liệu pháp này. Phần lớn nghiên cứu mới dừng ở giai đoạn II [36], chưa đủ bằng chứng xác nhận hiệu quả an toàn dài hạn (nguy cơ tăng sinh bất thường, đáp ứng miễn dịch, và biến đổi gene sau nuôi cấy nhiều lần) hoặc giảm biến chứng lâu dài của ĐTĐ2 [37, 38]. Trong tương lai, việc chuẩn hóa sản phẩm MSC theo tiêu chuẩn GMP và ISCT, bảo đảm đồng nhất về đặc tính phenotype, khả năng biệt hóa và hoạt tính sinh học, là điều kiện tiên quyết để nâng cao tính tin cậy và khả năng tái lập của kết quả. Những bước tiến này sẽ giúp định hình liệu pháp MSC như một chiến lược tái tạo sinh học hỗ trợ trong kiểm soát ĐTĐ2, hướng đến điều trị căn nguyên thay vì chỉ kiểm soát triệu chứng.

## 5. Hạn chế của nghiên cứu

Sự không đồng nhất giữa các nghiên cứu được đưa vào, bao gồm khác biệt về thiết kế, cỡ mẫu, nguồn gốc tế bào, phác đồ truyền và tiêu chí đánh giá, khiến việc tổng hợp định lượng chưa khả thi; do đó, các kết luận chủ yếu phản ánh xu hướng tổng hợp định tính. Một phần bằng chứng được sử dụng từ các phân tích gộp hoặc tổng quan có phạm vi bao gồm cả bệnh nhân đái tháo đường typ 1 và typ 2, dù đã trích lọc riêng dữ liệu liên quan đến ĐTĐ typ 2 nhưng nguy cơ sai lệch do chồng lấn quần thể vẫn có thể ảnh hưởng đến độ chính xác của ước lượng hiệu quả. Bên cạnh đó, việc thiếu hoặc không nhất quán

thông tin và không phân tầng bệnh nhân theo thời gian mắc ĐTĐ2 có thể làm gia tăng tính không đồng nhất về mặt lâm sàng giữa các nghiên cứu, đặc biệt khi so sánh các chỉ số liên quan đến chức năng tế bào beta như C-peptide hoặc nhu cầu insulin ngoại sinh. Hạn chế này cũng cản trở khả năng xác định các yếu tố dự báo đáp ứng và thực hiện các phân tích dưới nhóm, vốn cần thiết để tối ưu hóa lựa chọn bệnh nhân trong thực hành lâm sàng. Ngoài ra, dữ liệu trong nước về ứng dụng tế bào gốc trung mô trong điều trị ĐTĐ2 hiện còn hạn chế, chưa có thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn, đa trung tâm được công bố. Điều này cho thấy nhu cầu cấp thiết cần triển khai các nghiên cứu tiền cứu, ngẫu nhiên và có đối chứng tại Việt Nam nhằm xác định hiệu quả thực hành, tính an toàn dài hạn và khả năng ứng dụng của liệu pháp này trong bối cảnh lâm sàng quốc gia.

## 6. Kết luận

Tổng hợp các bằng chứng cập nhật mới nhất tới 08/2025 về các sản phẩm dựa trên MSC, đặc biệt UC-MSC, cho thấy hiệu quả cải thiện kiểm soát đường huyết (giảm HbA1c, giảm nhu cầu insulin), nâng cao chức năng đảo tụy (C-peptide, GIR) và tín hiệu giảm biến chứng trong trung hạn, với hồ sơ an toàn thuận lợi ở bệnh nhân ĐTĐ2. Tuy nhiên, bằng chứng hiện có vẫn chưa đủ để thay thế điều trị chuẩn; MSC nên được xem là can thiệp hỗ trợ cho nhóm bệnh nhân chọn lọc trong khung nghiên cứu với sự giám sát chặt chẽ. Trong tương lai, các thử nghiệm ngẫu nhiên, đa trung tâm, theo dõi dài hạn, chuẩn hoá toàn bộ chuỗi quy trình - từ tuyển chọn nguồn, đặc tính miễn dịch học, tiêu chuẩn GMP đến thiết kế thử nghiệm lâm sàng - là điều kiện tiên quyết để khẳng định tính hiệu quả, an toàn và khả năng ứng dụng rộng rãi của MSC trong thực hành lâm sàng.

## Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi nhiệm vụ khoa học QG (Mã số: QG.24.118) của Đại học Quốc gia Hà Nội.

**Tài liệu tham khảo**

- [1] International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas 11th Edition 2025, <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>, 2025 (accessed on: October 8<sup>th</sup>, 2025),
- [2] Ministry of Health, Vietnam, The Prevalence of Diabetes in Vietnam Is Increasing Rapidly, [https://moh.gov.vn/tin-noi-bat/-/asset\\_publisher/3Yst7YhbkA5j/content/viet-nam-hien-ty-le-nguoi-mac-benh-ai-thao-uong-ang-gia-tang-nhanh](https://moh.gov.vn/tin-noi-bat/-/asset_publisher/3Yst7YhbkA5j/content/viet-nam-hien-ty-le-nguoi-mac-benh-ai-thao-uong-ang-gia-tang-nhanh), 2023 (accessed on: October 8<sup>th</sup>, 2025) (in Vietnamese).
- [3] D. M. Nathan, Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment, *JAMA*, Vol. 314, No. 10, 2015, pp. 1052-1062.
- [4] A. D. A. Shahjalal Hussain Md, K. M. Lim, T. Il Jeon, S. G. Cho, Generation of Pancreatic  $\beta$  Cells for Treatment of Diabetes: Advances and Challenges, *Stem Cell Research & Therapy*, Vol. 9, No. 1. 2018, p. 355.
- [5] M. A. Nauck, J. Wefers, J. J. Meier, Treatment of Type 2 Diabetes: Challenges, Hopes, and Anticipated Successes, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Vol. 9, No. 8, 2021. pp. 525-544.
- [6] D. Lautsch et al., Individualized HbA1c Goals, and Patient Awareness and Attainment of Goals in Type 2 Diabetes Mellitus: A Real-World Multinational Survey, *Advances in Therapy*, Vol. 39, No. 2, 2022, pp. 1016-1032.
- [7] D. B. Zuo et al., Stem Cell Therapy for Diabetes: Advances, Prospects, and Challenges, *World Journal of Diabetes*, Vol. 16, No. 7, 2025, pp. 107344.
- [8] F. Sun, et al., Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: A Potential Therapy for Diabetes Mellitus and Diabetic Complications, *Pharmaceutics*, Vol. 14, No. 10, 2022, p. 2208.
- [9] X. Liu, P. Zheng, X. Wang, G. Dai, H. Cheng, Z. Zhang et al., A Preliminary Evaluation of Efficacy and Safety of Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, *Stem Cell Research & Therapy*, Vol. 5, No. 2, 2014, pp. 57.
- [10] H. Ranjbaran et al., Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Therapy on Glucose Levels in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Journal of Diabetes Investigation*, Vol. 12, No. 5, 2021. pp. 803-810.
- [11] A. E. Badawy, N. E. Badri, Clinical Efficacy of Stem Cell Therapy for Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis, *PLoS One*, Vol. 11. No. 4, 2016, pp. e0151938.
- [12] M. Kashbour et al., Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Type 1 & 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *Diabetology & Metabolic Syndrome*, Vol. 17, No. 1. 2025, pp. 189.
- [13] U. E. Habiba et al., Meta-Analysis Shows that Mesenchymal Stem Cell Therapy Can Be a Possible Treatment for Diabetes, *Frontiers in Endocrinology*, Vol. 15, 2024, pp. 1380443.
- [14] Y. Wang et al., Predictive Factors that Influence the Clinical Efficacy of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, *Cytotherapy*, Vol. 26, No. 3, 2024, pp. 311-316.
- [15] Z. Wu et al., 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 Research & Therapy*, Vol. 15, No. 1. 2024, pp. 339.
- [16] T. Matsuoka et al., Long-Term Efficacy of a Single Intravenous MSC Infusion on HbA1c Reduction in Type 2 Diabetic Mellitus, *Journal of Diabetes*, Vol. 38, No.16, 2025.
- [17] L. Zang et al., Efficacy of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Type 2 Diabetes Assessed by Retrospective Continuous Glucose Monitoring, *Stem Cells Translational Medicine*, Vol. 12, No. 12, 2023, pp. 775-782.
- [18] R. A. Aringazina et al., Autologous and Allogeneic Mesenchymal Stem Cell-Based Therapies for Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis, *World Journal of Stem Cells*, Vol. 17, No. 7, 2025, pp. 108202.
- [19] A. H. Nada et al., Safety and Efficacy of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, Vol. 20, No. 2, 2025, pp. 107-117.
- [20] S. P. Chin et al., Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Infusion in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Retrospective Cytopeutics' Registry Study, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 2025, pp. 1643-1659.
- [21] P. E. A. Shapori, M. Fathi, The Effect of Treatment with Mesenchymal Stem Cells on HbA1c and Insulin Requirement in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis, *International Journal of Scientific Research in Dental and Medical Sciences*, Vol. 7, No. 2, 2025, pp. 88-95.

- [22] L. Zang et al., Mesenchymal Stem Cell Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus, *Diabetology & Metabolic Syndrome*, Vol. 9, No. 1. 2017, pp. 36.
- [23] Y. Li et al., Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Transplantation Therapy for Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis, *Stem Cell Research & Therapy*, Vol. 12, No. 1. 2021, pp. 273.
- [24] J. He et al., Clinical Efficacy on Glycemic Control and Safety of Mesenchymal Stem Cells in Patients with Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis of RCT Data, *PLoS One*, Vol. 16, No. 3, 2021, pp. e0247662.
- [25] L. Zang et al., Efficacy and Safety of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in Chinese Adults with Type 2 Diabetes: A Single-Center, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Trial, *Stem Cell Research & Therapy*, Vol. 13, No. 1. 2022, pp. 180.
- [26] W. Zhang et al., Comparison of Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cells from Umbilical Cord and Bone Marrow in the Treatment of Type 1 Diabetes, *Stem Cell Research & Therapy*, Vol. 13, No. 1. 2022, pp. 406.
- [27] Y. Wang et al., Therapeutic Effect of Mesenchymal Stem Cells and Their Derived Exosomes in Diseases, *Molecular Biomedicine*, Vol. 6, No. 1. 2025, pp. 34.
- [28] J. Chen et al., Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Protect Beta Cells Against Hypoxia-Induced Apoptosis via miR-21 by Alleviating ER Stress and Inhibiting p38 MAPK Phosphorylation, *Stem Cell Research & Therapy*, Vol. 11. No. 1. 2020, pp. 97.
- [29] Y. Sun et al., Human Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Alleviate Type 2 Diabetes Mellitus by Reversing Peripheral Insulin Resistance and Relieving  $\beta$ -Cell Destruction, *ACS Nano*, Vol. 12, No. 8, 2018, pp. 7613-7628.
- [30] J. Janockova et al., New Therapeutic Approaches of Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes, *Journal of Biomedical Science*, Vol. 28, No. 1. 2021, pp. 39.
- [31] G. Moll et al., Intravascular Mesenchymal Stromal/Stem Cell Therapy Product Diversification: Time for New Clinical Guidelines, *Trends in Molecular Medicine*, Vol. 25, No. 2, 2019, pp. 149-163.
- [32] R. Primavera et al., Precision Delivery of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells into the Pancreas via Intra-Arterial Injection Prevents the Onset of Diabetes, *Stem Cells Translational Medicine*, Vol. 13, No. 6, 2024, pp. 559-571.
- [33] J. Li et al., Biodistribution of Intra-Arterial and Intravenous Delivery of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in a Rat Model to Guide Delivery Strategies for Diabetes Therapies, *Pharmaceuticals*, Vol. 15, No. 5, 2022, pp. 595.
- [34] A. Mathur, S. Taurin, S. Alshammary, The Safety and Efficacy of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Type 2 Diabetes - A Literature Review, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 2023, pp. 769-777.
- [35] M. Kabat et al., Trends in Mesenchymal Stem Cell Clinical Trials 2004-2018: Is Efficacy Optimal in a Narrow Dose Range?, *Stem Cells Translational Medicine*, Vol. 9, No. 1. 2020, pp. 17-27.
- [36] S. Gao et al., Mesenchymal Stem Cells (MSCs): A Novel Therapy for Type 2 Diabetes, *Stem Cells International*, Vol. 2022, 2022, pp. 8637493.
- [37] X. F. Lian et al., Effectiveness and Safety of Human Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells for Treating Type 2 Diabetes Mellitus, *World Journal of Diabetes*, Vol. 13, No. 10, 2022, pp. 877.
- [38] S. Al Demour et al., Safety and Potential Therapeutic Effect of Two Intracavernous Autologous Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells Injections in Diabetic Patients with Erectile Dysfunction: An Open Label Phase I Clinical Trial, *Urologia Internationalis*, Vol. 101. No. 3, 2018, pp. 358-365.