



## روند نانوتکنولوژی در درمان دیابت نوع ۲

### آیسودا ضیامهر

۱ گروه علوم و فناوری های نوین زیستی، واحد علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

#### چکیده

چندین رویکرد درمانی در دیابت نوع ۲ (T2DM) وجود دارد. هنگامی که رژیم غذایی و ورزش در کنترل هیپرگلیسمی ناکام باشد، بیماران مجبور به شروع درمان با داروهای ضد دیابت می شوند. با این حال، این داروها دارای معایب متعددی هستند که می توانند بر روند درمان تأثیر بگذارند. معایب عمده روش های خوراکی فعلی برای درمان T2DM عمدتاً در فراهمی زیستی کم و انتشار فوری دارو نشان داده شده است که نیاز به افزایش دفعات دوز را ایجاد می کند. همراه با بروز عوارض جانبی نامطلوب، انطباق بیمار با درمان کاهش می یابد. در چند سال گذشته، نانوتکنولوژی زمینه مناسبی را در توسعه روش های تحویل جدید پیدا کرده است که به طور بالقوه می تواند اثربخشی رژیم های ضد دیابتی را افزایش دهد. تمام تلاش ها به سمت دو مرحله حیاتی اصلی انجام شده است: (الف) محافظت از دارو با محصور کردن آن در یک سیستم نانو حامل و (ب) آزادسازی موثر دارو به روشی تدریجی و همچنین قابل کنترل. با این حال، تنها تعداد محدودی از مطالعات منتشر شده در ادبیات، از تکنیک های *in vivo* برای حمایت از یافته ها استفاده کردند. در اینجا ما در مورد معایب فعلی داروهای مدرن به بازار عرضه شده با T2DM و پیشرفت های نانوتکنولوژی پشتیبانی شده توسط *in vivo* در مدل های موش/موش هموستاز گلوکز صحبت می کنیم. تولید نانوحامل های دارویی ممکن است فراهمی زیستی را افزایش دهد، رهش را طولانی تر کند و در نتیجه دوز را کاهش دهد و در نتیجه سازگاری بیمار را بهبود بخشد. این رویکرد جدید ممکن است به طور قابل توجهی کیفیت زندگی بیماران دیابتی را بهبود بخشد. کاربرد نانو فرمولاسیون فلزی به عنوان عوامل غیرمستقیم هیپوگلیسمی نیز مورد بحث قرار گرفته است.

**واژگان کلیدی:** دیابت نوع ۲، فناوری نانو، هایپرگلیسمی، رهاسازی کنترل شده، محیط داخل بدن

## مقدمه

### ۱. کلیات

با توجه به مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری (CDC، ایالات متحده آمریکا)، افزایش بیماران دیابتی بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۰ تقریباً سه برابر شد. اخیراً نشان داده شده است که دیابت ملیتوس سومین علت مرگ و میر در ایالات متحده است که عامل ۱۲ درصد از مرگ و میرها در سال ۲۰۱۰ است. علاوه بر این، پیش دیابت به عنوان یک عامل خطر، مرگ و میر کلی متناسب به دیابت را تا ۲ درصد افزایش می دهد. اگرچه این افزایش اندک است، اما نشان دهنده خطر بیشتر مرگ و میر ناشی از دیابت است. فدراسیون بین المللی دیابت تخمین می زند که تقریباً ۴۱۵ میلیون بزرگسال (۲۰ تا ۷۹ سال) در سراسر جهان به دیابت شیرین مبتلا هستند. انتظار می رود در ۲۰ سال آینده این برآورد به ۶۴۲ میلیون افزایش یابد. اگر اقدامات بیشتری انجام نشود، مرگ و میر ناشی از دیابت در دهه‌های بعد افزایش خواهد یافت. دیابت "تقریباً" به دو نوع ۱ و نوع ۲ طبقه بندی می شود. نوع ۱ (T1DM) با ناتوانی سلول های  $\beta$  پانکراس در تولید انسولین (وجود اتوآنتی بادی علیه سلول های  $\beta$  پانکراس) مشخص می شود در حالی که نوع ۲ (T2DM) با کاهش تولید انسولین توسط پانکراس یا عملکرد معیوب انسولین (مقاومت به انسولین) در لوزالمعده مشخص می شود. بافت ها (عدم وجود اتوآنتی بادی علیه سلول های  $\beta$  پانکراس). این فقط یک طبقه بندی ساده شده است. در واقع، T2DM یک بیماری ناهمگن است. اخیراً پیشنهاد شده است که بیماران دیابتی را می توان به ۵ زیر گروه با پیشرفت بیماری و خطر عوارض دیابت متفاوت و به طور خاص برای بیماران مبتلا به: (الف) دیابت خودایمنی شدید (SAID)، (ب) دیابت شدید با کمبود انسولین (SIDD)، (ج) طبقه بندی کرد. (د) دیابت شدید مقاوم به انسولین (SIRD)، (د) دیابت مرتبط با چاقی خفیف (MORD) و (ه) دیابت مرتبط با سن خفیف (MARD). طبقه بندی دقیق تر بیماران دیابتی می تواند به طور بالقوه گام مهمی در توسعه پزشکی دقیق در دیابت باشد. مدیریت دارویی رایج T2DM شامل متفورمین (درمان خط اول)، سیلفونیل اوره‌هایی است که می‌توانند جایگزین متفورمین به عنوان درمان خط اول شوند (مثلاً اگر متفورمین توسط بیمار قابل تحمل نباشد، یا اگر بیمار وزن طبیعی داشته باشد) اما بیشتر آنها هستند. معمولاً به عنوان درمان خط دوم استفاده می شود و تiazolidinediones ها - یک درمان خط سوم که می تواند جایگزین به عنوان خط دوم استفاده شود. درمان‌های جدیدتر شامل مقلدها/آنالوگ‌های اینکرتین و مهارکننده‌های دی پپتیدیل پپتیداز ۴ (DPP4) است که آکسون اینکرتین (درمان خط دوم) را هدف قرار می‌دهند و مهارکننده‌های انتقال‌دهنده گلوکز سدیم ۲ (SGLT2) که جذب مجدد گلوکز توسط کلیه‌ها را هدف قرار می‌دهند (اگر می‌توان از آنها استفاده کرد). متفورمین توسط بیمار تحمل یا نشان داده نمی شود) یا به عنوان داروهای خط دوم و سوم. نانوذرات (NPs) دارای یک سری خواص عالی در مقایسه با ساختار حجیم خود هستند، زیرا نانومواد بیشتر به شکل و اندازه آن وابسته می‌شوند و دسترسی به رابط‌ها آسان‌تر است. به عنوان مثال، نانوذرات فلزی (NPs) بسته به اندازه و شکل نانو خود رنگ‌های مشخصی را نشان می‌دهند که می‌توانند به طور گسترده در کاربردهای تصویربرداری زیستی مورد استفاده قرار گیرند.

### ۲. نانوتکنولوژی در پزشکی

استفاده از نانومواد و ابزارهای نانو در حوزه بهداشت و پزشکی، دریچه‌ای را به روی ایجاد حوزه جدیدی از علم نانو، یعنی نانوپزشکی، باز کرده است.

پیشرفت های نانوتکنولوژی در پزشکی را می توان در سه دسته خلاصه کرد:

الف. دارورسانی/درمان‌ها: توسعه سیستم‌های حامل مبتنی بر نانومواد جدید با هدف انتشار و توزیع قابل کنترل و هدفمند و زیست توزیع یک ترکیب دارویی است. فناوری نانو در طراحی دارو نیز به منظور افزایش قابلیت جذب کاربرد دارد. به عنوان مثال، بسیاری از داروها به طور ملایم در آب محلول هستند در حالی که برخی دیگر به سرعت جذب می شوند و سپس قبل از اینکه مواد فعال به غلظت نوری خود برسند به عنوان مواد زائد از بدن خارج می شوند، بنابراین درمان می تواند بی اثر باشد. علاوه بر این، فناوری نانو به دلیل توانایی آن در تولید ذراتی که به انواع خاصی از سلول ها (به ویژه سلول های بیمار برای درمان مستقیم، به عنوان مثال سلول های سرطانی) جذب می شوند، توجه را به خود جلب کرده است. به عنوان نمونه ای از زایمان هدفمند، محققان دانشگاه کالیفرنیا میسل های مدولار-چند عملکردی حاوی فلوروفور یا فلوروفور و دارو را توسعه داده اند که به طور انتخابی به پلاک های آترواسکلروتیک در موش های پوچ

ApoE متصل می شود. اخیراً، نانوذرات سلول های بنیادی ساخته شده اند که جذب آسیب می شوند تا میزان سلول های بنیادی تحویلی به بافت آسیب دیده را افزایش دهند. برخی از NP ها دارای ویژگی های منحصر به فردی هستند که آنها را قادر می سازد مستقیماً در درمان استفاده شوند. نانوذرات مغناطیسی می توانند بدون تأثیر بر بافت طبیعی اطراف، سلول های بدخیم را تحریک کنند و نانوذرات نقره و زینکوکسید فعالیت ضد میکروبی مؤثری از خود نشان می دهند و به طور بالقوه می توانند جایگزین آنتی بیوتیک ها شوند. ب. تشخیص/تصویربرداری: از طریق نانوپزشکی، تشخیص زودهنگام، تشخیص و پیشگیری از بیماری ها را می توان با استفاده از NP های خاص به عنوان برچسب برای ابزارهای تشخیصی و تصویربرداری با وضوح بالا یا بسترهایی برای توسعه حسگرهای زیستی بهبود بخشید. استفاده از نانوحسگرها در نهایت منجر به تولید دستگاه های زیست پزشکی بسیار حساس برای تشخیص سریع و توان بالای نشانگرهای زیستی بیماری می شود. به عنوان مثال، نظارت مداوم گلوکز از عرق توسط نانوحسگرهای اکسید فلزی بسیار حساس امکان پذیر است. نانوتکنولوژی با توجه به اینکه خواص منحصر به فرد برخی از نانومواد (بیولوژیکی، فیزیکی، نوری، مغناطیسی، شیمیایی، خواص ساختاری) آنها را برای تصویربرداری تشخیصی (تشخیص تومور، تصویربرداری پلاک آترواسکلروتیک و غیره) مناسب می کند، در زمینه تشخیص مزایایی ارائه می کند. اصلاح مکانیک کوانتومی در مقیاس نانو، نانوذرات را نسبت به مواد تصویربرداری بزرگتر با ویژگی های نوری و مغناطیسی سازگارتر می کند. اندازه NP بر رنگ تولید شده تأثیر می گذارد و بنابراین برچسب زدن مواد با کدگذاری رنگ تفاضلی می تواند در طول آزمایش های تشخیصی بسیار مفید باشد. علاوه بر این، استفاده از مواد مغناطیسی در مقیاس نانو تصاویر MRI پیشرفته تری را با جزئیات بیشتر تولید می کند.

ج- ترمیم بافت/مواد زیستی: نانومواد برای طراحی سلول های مصنوعی و ایمپلنت ها برای ترمیم یا تولید مثل بافت های آسیب دیده استفاده می شود. نانوتکنولوژی امکان توسعه داربست های زیست سازگار با تقلید از پیچیدگی و عملکرد ماتریکس خارج سلولی (ECM) را فراهم می کند که برای بازسازی بافت استفاده می شود. علاوه بر این، داربست های دارای ویژگی های نانو برای کپسوله سازی و کنترل آزادسازی مکانی-زمانی داروها (مانند فاکتورهای رشد) طراحی شده اند. مواد زیستی مبتنی بر فناوری نانو (پوشش های نانو یا سطوح نانوساختار) نیز برای غلبه بر چندین مشکل مواد ایمپلنت، مانند چسبندگی باکتریایی یا مقاومت در برابر خوردگی، به عنوان مثال در ارتوپدی، استفاده می شوند.

پیشرفت ها در فناوری نانو به شدت بر دنیای علمی عمده در زمینه پزشکی تأثیر گذاشته است زیرا اندازه NPs شبیه به اکثر مولکول های بیولوژیکی است. نانوپزشکی، در قالب نانودرمان ها، می تواند به عنوان کاربرد نانوتکنولوژی تعریف شود، در صورتی که نانوذرات بر روی دارو بارگذاری می کنند و خواص درمانی آن را بهبود می بخشند و عوارض آن را کاهش می دهند، در حالی که دارو می تواند با کارایی بالا به بافت هدف تحویل داده شود. نانوتکنولوژی در طیف وسیعی از شرایط پاتولوژیک پزشکی مانند سرطان، بیماری پارکینسون، بیماری آلزایمر، سل و دیابت استفاده شده است. در مورد دیابت، یکی از مهم ترین کمک های فناوری نانو، توسعه نانوحسگرهای جدید برای اندازه گیری آسان، دقیق و حساس گلوکز خون است. نانوتکنولوژی طراحی وسایل نقلیه تحویل انسولین قوی را امکان پذیر کرده است که انتقال مستقیم مولکول های انسولین به جریان خون را تسهیل می کند، محیط اسیدی معده را دور می زند و بنابراین جایگزینی برای تزریق زیر جلدی روزانه ارائه می دهد. علاوه بر این، نانوتکنولوژی برای طراحی نانوداروها یا غذاهای کاربردی زیستی برای درمان پیش دیابت استفاده می شود. طبقه بندی بیماران دیابتی نوع ۲ به ۵ زیر گروه، تنوع بیماری را افزایش می دهد که به طور کلی به عنوان یک حالت کمبود شدید انسولین یا مقاومت مشخص می شود. در واقع، طبقه بندی ۵ زیرگروهی نشان می دهد که در بیش از ۶۰ درصد از بیماران T2DM به مقاومت یا کمبود انسولین مربوط نمی شود، بلکه عمدتاً به چاقی مرتبط است. تقریباً ۲۴ درصد از بیماران از کمبود انسولین (SAID و SIDD) و ۱۵ درصد از مقاومت به انسولین (SIRD) رنج می برند.

نانوپزشکی را می توان برای مدیریت زیرگروه های T2DM به کار برد. به طور مشخص:

الف. تحویل دارو: در چند سال گذشته نانوتکنولوژی زمینه مناسبی را در توسعه روش های تحویل جدید پیدا کرده است که به طور بالقوه می تواند کارایی رژیم های ضد دیابت را افزایش دهد. فرمول های مختلفی از مواد هوشمند تولید شدند که دو مرحله حیاتی اصلی را هدف قرار دادند: (الف) محافظت از دارو با محصور کردن آن در یک سیستم نانو حامل و (ب) آزادسازی موثر دارو به روشی تدریجی و همچنین

قابل کنترل. بنابراین، رژیم‌های ضد دیابتی که تولید انسولین را افزایش می‌دهند یا ترشح انسولین را کاهش می‌دهند، می‌توانند برای بیماران مبتلا به SIRD و فرمول‌های نانو انسولین در بیماران مبتلا به کمبود انسولین (SAID و SIDD) تجویز شوند.

ب- تشخیص (تشخیص و تحویل دارو): امروزه درمان دیابت مبتنی بر روش‌های تحویل «حلقه باز» است که در آن بیمار دارو را در ساعات مختلف روز برای خود تجویز می‌کند. پیشرفته‌ترین رویکرد درمان "حلقه بسته" است که در آن دخالت بیمار در حفظ کنترل گلوکز حداقل است. یک سیستم "حلقه بسته" نیاز به انسولین یا دارو را در زمان واقعی تعیین می‌کند و دوز مناسب را ارائه می‌دهد (به عنوان مثال ساخت "لوزالمعده مصنوعی" یک دستگاه خارجی که از حسگرها و پمپ‌های گلوکز استفاده می‌کند). توسعه نانوحسگرهای بسیار حساس و همچنین نانومواد که عملکرد حسگر گلوکز را بهبود می‌بخشد، در نهایت زندگی بیماران مبتلا به دیابت (T1 و T2DM) را بهبود می‌بخشد. تجویز دارو با موانع آناتومیک، فیزیولوژیک و شیمیایی مختلفی همراه بوده است. این موانع را می‌توان با سیستم‌های تحویل NP-دارو که با استفاده از روش‌های مختلف هدف‌گیری سلول‌های خاص را ارائه می‌کنند، غلبه کرد: هدف‌گیری فعال، غیرفعال و پاسخ‌دهنده به محرک. نمونه‌ای از هدف‌گیری غیرفعال توسط نانوحامل‌ها در سرطان دیده می‌شود، جایی که تحویل هدفمند دارو برای جلوگیری از آسیب به بافت‌های سالم ضروری است. تومورهای جامد با رگ‌های خونی نشت‌دار مشخص می‌شوند، این ویژگی توسط نانوداروها مورد استفاده قرار می‌گیرد که به دلیل اندازه کوچکشان، از طریق نشت در رگ‌های خونی در بافت‌ها تجمع می‌یابند. نانوحامل به دلیل عدم وجود تخلیه موثر لنفاوی نمی‌تواند از تومور سرطانی فرار کند. این مکانیسم نفوذپذیری و احتباس افزایش یافته (EPR) نامیده می‌شود و غلظت دارو در داخل تومورها در مقایسه با داروی آزاد حتی تا ۱۰۰ برابر افزایش می‌یابد. EPR همچنین در بیماری‌های التهابی دیده می‌شود که با نشت رگ‌های خونی بافت‌های ملتهب نیز مشخص می‌شود. با این حال، همه انواع NP ها از اثر EPR با میسل‌ها، پلیمرها و لیپوزوم‌ها که قوی‌ترین نامزدها را نمایندگی می‌کنند، استفاده نمی‌کنند. هدف‌گیری فعال سلولی مستلزم اتصال لیگاند مناسب (آنتی بادی، پپتید، آپتامر و غیره) روی سطح نانوحامل است که توسط گیرنده‌های روی غشای سلول‌ها شناسایی می‌شود. اتصال لیگاند به گیرنده‌ها جذب سلولی نانوحامل را از طریق اندوسیتوز تسهیل می‌کند. با این حال، این استراتژی بر بیان بیش از حد نشانگرهای زیستی خاص بر روی غشای سلولی است که معمولاً در سلول‌های سرطانی دیده می‌شود. تا به حال عدم کاربرد بالینی عمدتاً به دلیل محدودیت‌های مربوط به از دست دادن دارو ناشی از هضم لیزوزومی به دنبال اندوسیتوز با واسطه گیرنده و ایمنی‌زایی لیگاند هدف که می‌تواند منجر به تسریع پاکسازی خون شود، وجود ندارد. در نهایت، مولکول‌های دارو را می‌توان در فرمولاسیون‌های خاص NPs (مانند دولاپ‌های لیپیدی، پلیمرها و غیره) وارد کرد و پس از قرار گرفتن در معرض یک محرک خارجی خاص (تغییرات pH، گرما، مغناطیس، سونوگرافی و غیره) در یک زمان و مکان خاص آزاد شد. محرک‌های خارجی باعث می‌شوند که پوشش NP تحت تغییرات ساختاری فیزیکوشیمیایی قرار گیرد و بنابراین می‌توان به رهاسازی هدفمند دارو دست یافت. فرمول‌های رهش کنترل‌شده (CRF) (با انتشار/عمل پایدار، اثر طولانی‌مدت یا اثر طولانی) برای رهاسازی دارو به شیوه‌ای کنترل‌شده در یک دوره طولانی طراحی شده‌اند، در حالت ایده‌آل با سرعت از پیش تعیین‌شده و در یک مکان خاص. برای فرمول‌های رهش کنترل‌شده، غلظت دارو در خون به آرامی افزایش می‌یابد و به مرور زمان منحنی غلظت وسیع‌تری را ایجاد می‌کند. نمونه‌ای از CRF در دیابت، انسولین NPH (همچنین به عنوان انسولین ایزوفان شناخته می‌شود) است که آزادسازی پایدار انسولین را در یک دوره طولانی فراهم می‌کند. طبق بررسی اخیر Kalaydina و همکاران. در محیط بالینی، نانوذرات هوشمند یک پنجره درمانی گسترده‌تر ارائه می‌دهند، بر مقاومت چندگانه دارویی غلبه می‌کنند و عوارض جانبی ناخواسته خارج از هدف را به حداقل می‌رسانند. آنها همچنین نشان دهنده یک سیستم تنظیم pH قابل تغییر هستند. از سوی دیگر، CRF می‌تواند با به حداقل رساندن مصرف مکرر دارو، انطباق بیماران را بهبود بخشد. انتشار کنترل‌شده دارو نیز می‌تواند باعث کاهش علائم شود. ویژگی‌های مشترک NP های هوشمند و CRF کارایی برتر و کاهش سمیت آنها است. امروزه اکثر نانوسیستم‌های تایید شده (FDA و EMA) به درمان سرطان مربوط می‌شوند. تا سال ۲۰۱۷، FDA 50 نانو دارو را تایید کرده است. وانتولا با گزارش پیشرفت در نانوپزشکی، نانوداروهای مورد تایید FDA را که برای استفاده بالینی در دسترس هستند و همچنین مزایای بالینی آنها را فهرست کرد. در مقایسه با فرمولاسیون‌های معمولی، نانوداروها سمیت کمتری نشان می‌دهند، اما نمی‌توانند اثربخشی بهبود یافته را نشان دهند. با این حال، NP ها به طور فزاینده‌ای در محیط بالینی به منظور بهبود

کارایی درمان آزمایش می شوند. یک بررسی سریع در پایگاه‌های اصلی ادبیات نشان می‌دهد که تنها در ۵ سال گذشته نانوحامل‌های دارو و CRF در دیابت، آکنه، پسوریازیس، پیتیریازیس، پوکی استخوان، مولتیپل اسکلروزیس، فشار خون ریوی، درمانیت آتوپیک، گلوکوم، واکسیناسیون و عفونت‌ها نیز آزمایش شده است. بیش از ۵۰ درصد از انواع NPs در داروهای مورد بررسی لیپوزوم و تقریباً ۲۰ درصد پلیمرها هستند. آزمایشات بالینی در حال انجام فعلی امیدوار کننده هستند. بسیاری از نانوداروهای جدید کارایی بهتری دارند و در نهایت باید به بازار بیایند. کاربرد رو به رشد نانوتکنولوژی در پزشکی در نهایت باید زرادخانه درمانی و تشخیصی را در عمل بالینی بهبود بخشد. در این مقاله کاربردهای نانوتکنولوژی که در درمان T1DM به همراه نانوفرمولاسیون های انسولین مورد بحث قرار می گیرند، مورد بحث قرار نمی گیرند. در واقع، رویکرد نانو فارماکولوژیک فعلی در مورد دیابت، بیشتر بر توسعه «حامل‌هایی» تمرکز دارد که ترشح انسولین را بر اساس سطح گلوکز خون تنظیم می‌کنند. اگرچه درمان جایگزین انسولین در نهایت در اکثر بیماران دیابتی نوع ۲ اعمال خواهد شد، این مرور تنها تحقیقات فعلی را در مورد داروهای مورد استفاده در مراحل اولیه دیابت T2 مورد بررسی قرار می دهد. ما بر روی معایب داروهای مدرن به بازار تمرکز می کنیم که مانع از درمان می شوند که به طور بالقوه می توان با استفاده از فناوری نانو بر آنها غلبه کرد. ما همچنین مزایا و معایب استفاده از NP های تجربی را به عنوان عوامل غیرمستقیم کاهنده قند خون گزارش خواهیم کرد.

### ۳. اهداف نانوتکنولوژی در درمان پیش دیابت و T2DM

نانوتکنولوژی برای رفع ایرادات عمده داروهای مدرن به بازار که مانع درمان می شوند، مانند دسترسی زیستی محدود و انتشار سریع دارو در جریان خون که در نتیجه عوارض جانبی ناخواسته ایجاد می کند، استفاده می شود.

برای این منظور مولکول های زیستی نانوساختار و نانومواد سنتز می شوند

۱. افزایش فراهمی زیستی با محافظت از داروهای خوراکی و اطمینان از دسترسی ایمن به گردش خون از جذب اولیه در دستگاه گوارش به عنوان مثال. محافظت از GLP1 از هضم آنزیمی (آنزیم های DPP4)

۲. طولانی شدن انتشار دارو: (الف) غلظت دارو را ثابت نگه دارید. (ب) کاهش دفعات دوز و در نتیجه. (ج) بهبود انطباق بیمار و

۳. کاهش عوارض جانبی احتمالی دارو (ترکیب ۱ + ۲) مانند هایپرگلیسمی، افزایش وزن، افزایش مقاومت به انسولین، تخریب سلول های بتا، عوارض کلیوی و قلبی عروقی.

ژانگ و همکاران تعامل نانوتکنولوژی با فارماکولوژی و (پاتو)-فیزیولوژی را برای توسعه داروهای نوآورانه با کارایی بالا برای درمان سرطان ستود. درک عمیق مکانیسم های دارویی در ارتباط با ویژگی های فیزیولوژیکی حالت های نرمال و بیماری نیز باید طراحی نانوداروها در درمان دیابت را هدایت کند. این ترکیب (فارماکولوژی، پاتوفیزیولوژی و نانوتکنولوژی) به طور بالقوه فرمول های دارویی مبتنی بر فناوری نانو را با عملکردهای مورد نظر برای درمان دقیق در T2DM تولید می کند.

### ۴. نانومواد مبتنی بر مولکول زیستی

پپتید شبه گلوکاگون (GLP-1)، یک هورمون اینکرتین که منجر به آزادسازی انسولین وابسته به گلوکز و کاهش آزادسازی گلوکاگون می شود، یک مولکول زیستی نانو جذاب است که می تواند با نانومواد برای تولید سیستم های هیبریدی ادغام شود. همانطور که در بالا ذکر شد، GLP-1 متعلق به درمان های جدیدتری است که محور اینکرتین را هدف قرار می دهد و یک اثر انسولینوتروپیک قوی ارائه می دهد. با این وجود، فعالیت ضد دیابتی GLP-1 به دلیل بی ثباتی آن در دستگاه گوارش، راندمان جذب ضعیف و تخریب سریع توسط آنزیم DPP4 به خطر می افتد و بنابراین فراهمی زیستی خوراکی همچنان یک چالش برای صنعت داروسازی است.

#### ۴.۱. نانومواد مبتنی بر (GLP-1).

Kaasalainen و همکاران. جذب و دفع پپتید GLP-1 را به نانوذرات سیلیکون متخلخل (PSi) مورد مطالعه قرار داد و به نقش حیاتی شرایط سنتز در به حداکثر رساندن آزادسازی پپتیدها اشاره کرد.

آراوجو و همکاران پپتید GLP-1 را در سه نانوسیستم متشکل از بیومواد مختلف (پلیمر پلی (لاکتید-کو-گلیکولید) (PLGA)، لیپید Witepsol E85 (NPs) لیپید جامد، (SLN) و (PSi) بارگذاری کرد و نفوذپذیری آنها را در شرایط آزمایشگاهی مطالعه کرد. این

نانوسیستم ها می توانند برای تحویل خوراکی پپتید مورد استفاده قرار گیرند و به طور فعال از آن در برابر تخریب محافظت کنند. علاوه بر این، نویسندگان به منظور طولانی تر کردن آزادسازی پپتید، نانوسیستم های خود را با کیتوزان (CS) پوشش دادند. اندازه نانوذرات به طور قابل توجهی از  $5 \pm 183$  نانومتر برای PLGA (پوشش بدون CS) تا  $8 \pm 363$  نانومتر برای  $PSi + CS$  متغیر بود. درجه بارگیری  $PSi \pm CS$  GLP1 چندین برابر بیشتر از سایر NP ها بود (تخمین زده می شود ۹۵-۱۲۰ بالاتر). پوشش CS باعث آزادسازی GLP1 و بهبود تعامل نانوسیستم با سلول های روده شد (تک لایه های HT29-MTX، Caco-2 و Raji B). آزمایش های آزادسازی آزمایشگاهی با تقلید از شرایط موجود در دستگاه گوارش (معدة و روده کوچک؛ pH 1.2 برای ۲ ساعت و pH 6.5 برای ۴ ساعت، به ترتیب) تأیید کردند که پوشش NPs با CS باعث آزاد شدن GLP-1 می شود، حتی اگر کل درصد GLP-1 آزاد شده پس از ۶ ساعت تنها ۳۵ درصد بود. چندین محقق نانومواد مبتنی بر (GLP-1) تولید کرده اند و فعالیت هیپوگلیسمی آنها را با استفاده از مدل های حیوانی مورد مطالعه قرار داده اند. تقریباً ۱۰ سال پیش پپتید GLP-1 در لیپوزوم ها ادغام شد. سه نوع مختلف از فرمولاسیون لیپوزومی تهیه شد (آنیونی، غیریونی و کاتیونی) که از DSPEPG8G (دی استاروئیل فسفاتیدیل اتانول آمین- پلی گلیسیرین)، DPPC (دی پالمیتوئیل فسفاتیدیل کورین)، DPPG (دی پالمیتوئیل فسفاتیدیل کول گلیسرول) و آمپلمیتوئیل فسفاتیدیل گلیسرول و آمپلی تیل گلیسرول تشکیل شده است. قطر متوسط ۱۰۰-۲۰۰ نانومتر. لیپوزوم ها ۱۵ دقیقه قبل از تزریق با محلول گلوکز (۲ گرم بر کیلوگرم) روی موش های صحرایی سالم ویستار تجویز شدند (آزمون تحمل گلوکز داخل صفاقی، IPGTT). در بین این فرمول ها، لیپوزوم های آنیونی دارای راندمان محصورسازی GLP-1 بالاتری بودند ( $80.2\%$  در مقابل  $40.3\%$  برای لیپوزوم های غیریونی و  $27.8\%$  برای لیپوزوم های کاتیونی) و منجر به کاهش تقریباً  $50\%$  در AUC0-120 گلوکز در مقایسه با کنترل شد. مزیت فرمول لیپوزومی آنیونیک نسبت به محلول GLP-1 به توانایی آن در القای سطح سرمی GLP-1 (تا  $260\%$ ) و ترشح انسولین بالاتر (با  $70\%$ ) نسبت داده می شود.

اخیراً لی و همکاران برای جلوگیری از تخریب GLP1 توسط آنزیم DPP4 و کلیرانس کلیوی، از پپتیدهای خودآرایی (دسته ای از پپتیدها که به طور خود به خود جمع می شوند و نانوساختارها را تشکیل می دهند) استفاده کرد. به طور خاص، نویسندگان GLP1 را اصلاح کردند تا مشتقات GLP1 خود مونتاژ شوند. دو مورد از این مشتقات  $cadyglp1e$  و  $cadyglp1m$  که میل اتصال مشابهی را در مقایسه با Native-GLP1 نشان دادند و تثبیت و خواص تنظیم گلوکز را بهبود بخشیدند) در یک سری آزمایش های آزمایشگاهی و درون تنی علیه GLP1 بومی مورد آزمایش قرار گرفتند. نشان داده شد که هم  $cadyglp1e$  و هم  $cadyglp1m$  پروفایل های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک را بهبود می بخشند و با طولانی کردن سطح انسولین بالا و در نتیجه کاهش غلظت گلوکز در خون، فعالیت تنظیم کننده گلوکز طولانی مدت را اعمال می کنند. نانوذرات طلا (AuNPs) به عنوان عوامل مناسب برای دارورسانی در نظر گرفته می شوند، زیرا از نظر شیمیایی بی اثر هستند و حداقل سمیت را اعمال می کنند. از آنجایی که سطح طلای کلئیدی برای جذب شیمیایی لیگاندها نیاز به اصلاح ندارد، AuNPs توسط Perez-Ortiz و همکاران استفاده شد. برای فعال کردن سه آنالوگ جدید اینکرتین  $[GLP-1(7-37)-Lys(Ac)-NH_2]$ ،  $GLP-1(7-37)-Lys(Cys)-NH_2$  و  $GLP-1(7-37)-Lys(PEGCys)-NH_2$  علاوه بر این، برای بهبود زیست سازگاری و افزایش جذب، AuNP ها با پلی اتیلن گلیکول (PEG) پوشانده شدند. مزدوج  $[GLP-1(7-37)-Lys(PEGCys)-NH_2]$  توانست از موانع بیولوژیکی سلول های Caco-2 عبور کند و پپتید را در نسبت های بالاتر از دو مورد دیگر تحویل دهد، بنابراین برای بررسی فعالیت هیپوگلیسمی در داخل بدن انتخاب شد. در موش ها نویسندگان نشان دادند که هر دو مزدوج  $GLP-1(7-37)-Lys(PEGCys)-NH_2$  و  $GLP-1(7-37)-Lys(PEGCys)-NH_2$  قادر به تولید مشابه با کنترل بودند.  $[GLP-1(7-37)]$  کاهش AUC در موش های با قند طبیعی تحت درمان با ۲ گرم بر کیلوگرم گلوکز. با این حال، در مقایسه با GLP-1 بومی و آنالوگ، آنالوگ GLP-1 کونژوگ به AuNP ها پس از ۲ ساعت مصرف به کاهش بیشتری در سطح گلوکز دست یافت. بنابراین، AuNP ها قادر به حفظ فعالیت انسولینوتروپیک طولانی تر اینکرتین هستند.



یکی دیگر از رویکردهای درمانی برای درمان T2DM، تحویل غیر ویروسی کمپلکس پلاسمید GLP-1 (pDNA) از طریق مسیرهای داخل وریدی یا خوراکی است. در ژن درمانی، دارو یک pDNA است که یک پروتئین خاص را کد می کند. بنابراین، پروتئین توسط سلول های روده کوچک ساخته شده و وارد جریان خون می شود.

نورونی و همکاران یک کمپلکس ژنی با اندازه نانو [هپارین-تاوروکولیک اسید (HTCA)-GLP1] را سنتز کردند که آنها را قادر می ساخت از تخریب دستگاه گوارش جلوگیری کنند. علاوه بر این، مهندسی این مجموعه به آنها این امکان را می دهد تا از سیستم انتقال چربی رژیم غذایی مبتنی بر اسید صفراوی بیولوژیکی برای دستیابی به انتقال فعال استفاده کنند که به گفته نویسندگان، از نظر اثربخشی درمانی حمل و نقل غیرفعال برتر است. در واقع، این پپتید موفق شد سطح گلوکز را در یک مدل موش دیابتی ناشی از رژیم غذایی پرچرب و یک مدل موش T2DM مهندسی شده ژنتیکی، عادی کند.

#### ۴.۲. نانومواد مبتنی بر (GLP-1) / حامل های مهارکننده نانو DPP4

از آنجایی که GLP-1 به سرعت توسط آنزیم DPP4 تجزیه می شود، ادغام هر دو مهارکننده GLP-1 و DPP4 در یک نانو سیستم تحویل واحد به طور بالقوه کارایی بالاتری نسبت به GLP-1 به تنهایی ارائه می دهد. در این رابطه Araujo و همکاران. و Shrestha و همکاران دو نانوسیستم مختلف تحویل داروی دوگانه تولید کردند که در یک مدل حیوانی برای T2DM آزمایش شدند. به طور خاص، اولی از نانوذرات پلیمری PLGA استفاده می کرد که با CS و یک پپتید نافذ به سلول (برای تسهیل جذب سلولی) عمل کرد، در حالی که بعدی از نانوذرات سیلیکون متخلخل اصلاح شده با کیتوزان (CSUn) استفاده می کردند که توسط یک پلیمر مقاوم در برابر معده (هیدروکسیل پروپیل سوت سلولز آتولوز) پوشانده شده بودند. (MF)، مدل تجربی T2DM با تجویز استرپتوزوتوسین (60) (STZ) میلی گرم بر کیلوگرم) و نیکوتین آمید (۱۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در ۷ هفته موش های صحرایی ویستار القا شد.

Shrestha و همکاران مقدار بیشتری از GLP-1 را نسبت به Araujo و همکاران (۲۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم در مقابل ۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم، هر دو به صورت گاوژ خوراکی تجویز کردند) و نشان دادند که در ۴ ساعت NPs H-CSUn سطح گلوکز خون را کاهش می دهد. (۴۵٪ در مقابل ۱۲۵٪ اولیه) و محتوای انسولین پانکراس را افزایش می دهد (۶ × برابر). در مقابل، Araujo و همکاران کاهش بیشتری نشان دادند (۷۵٪، ۵۵٪ در مقابل ۱۳۰٪ از اولیه) اما هیچ تفاوتی در محتوای انسولین پانکراس در مقایسه با محلول GLP-1 + iDPP4 نشان دادند.

#### ۴.۳. پپتید فعال کننده آدنیلات سیکلاز هیپوفیز

پپتید فعال کننده آدنیلات سیکلاز هیپوفیز (PACAP) یک پپتید عصبی غدد درون ریز است که به خانواده پپتیدهای وازواکتیو روده ای (VIP) تعلق دارد و نقش مهمی در متابولیسم کربوهیدرات ها و لیپیدها دارد. این گیرنده های VPAC1 و ۲ را فعال می کند که به ترتیب تولید گلوکاگون و ترشح انسولین وابسته به گلوکز را واسطه می کنند. بنابراین، نشان دهنده یک هدف بالقوه در درمان T2DM است. به عنوان یک پپتید، نیمه عمر کوتاهی دارد زیرا مستعد تخریب DPP4 است. به منظور غلبه بر این کاستی ها، ژائو و همکاران نانوذرات سلنیوم مزدوج با پپتید جدید را تولید کردند که به طور خاص برای اتصال به VPAC2 محصور شده با کیتوزان (به نام SCD) طراحی شده اند تا آزادسازی طولانی تر شود. مطالعات فارماکوکینتیک در موش باعث افزایش قابل توجه نیمه عمر SCD در گردش (۱۶۸.۴ برابر بیشتر از PACAP) شد. در موش های db/db مبتلا به دیابت نوع ۲، SCD یک اثر هیپوگلیسمی پایدار اعمال می کند که شامل افزایش ترشح انسولین و سطح پایین گلوکز خون است که با Exendin-4 (آگونیست گیرنده GLP-1) مطابقت دارد.

#### ۵. حامل های نانو داروها

کپسوله کردن داروها در NP ها با هدف طولانی کردن آزادسازی دارو و حضور در گردش خون سیستمیک است. علاوه بر این، انتشار تدریجی (آهسته) ممکن است جذب دارو از بافت های هدف را بهبود بخشد و سمیت را کاهش دهد. سولفونیل اوره ها دسته ای از داروهای ضد دیابت هستند که با افزایش ترشح انسولین از سلول های بتا در پانکراس عمل می کنند. یکی از متداول ترین سولفونیل اوره ها گلیکلازید است که نیاز به تجویز دو بار در روز دارد. گیر افتادن گلیکلازید در یک حامل زیست تخریب پذیر و زیست سازگار می تواند باعث آزادسازی پایدار دارو در گردش خون شود.

با توجه به موارد فوق، راثی و همکاران. از نیوزوم‌ها برای ایجاد سیستم انتقالی استفاده کرد که آزادسازی گلیکلایزید را طولانی‌تر کرده و فعالیت هیپوگلیسمی آن را به حداکثر برساند. همانطور که در بالا ذکر شد، نیوزوم‌ها از دو لایه لیپیدی کروی تشکیل شده‌اند. نیوزوم‌های حاوی گلیکلایزید و داروی خالص گلیکلایزید پس از یک شب ناشتایی به موش‌های صحرایی سالم به صورت خوراکی داده شد. گلیکلایزید کاهش سریعی در سطح گلوکز ایجاد کرد (۴۵٪، ۲ ساعت پس از تجویز) در حالی که اثر نیوزوم گلیکلایزید بر گلوکز خون آهسته بود و حداکثر کاهش پس از ۶ ساعت (۴۸٪) به دست آمد. غلظت گلوکز ۸ تا ۱۰ ساعت پس از تجویز گلیکلایزید به حالت عادی بازگشت. نیوزوم‌های گلیکلایزید سطح گلوکز پایین را برای بیش از ۱۲ ساعت حفظ کردند و بازایی به سطح اولیه حتی ۲۴ ساعت پس از تجویز به دست نیامد (سطح گلوکز ۲۵٪ کمتر از حد طبیعی بود). گلیپیزید، یک سولفونیل اوره درجه دوم که آزادسازی انسولین از پانکراس را تحریک می‌کند، نیمه عمر بیولوژیکی تقریباً ۳.۵ ساعت دارد و ۲ یا ۳ بار در روز تجویز می‌شود. برای گسترش آزادسازی و کاهش فرکانس دوز آن در پلیمر زیست تخریب پذیر و زیست سازگار، پلی-E-کاپرولاکتون (PCL) محصور شد. هنگامی که به موش‌های دیابتی ناشی از STZ تجویز می‌شود، گلیپیزید NP‌های PCL بارگذاری شده را به طور قابل توجهی سطح گلوکز پایین‌تر در مقایسه با گلیپیزید دارد. اگرچه این تفاوت به مرور زمان از بین می‌رود (از ۵۰ میلی گرم در دسی لیتر ۱ روز پس از درمان به کمتر از ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر در روز هفتم). دوز گلیپیزید ۸۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم (سه بار در روز) به مدت ۷ روز بود. ارزیابی جنبشی رهاسازی آزمایشگاهی نشان داد که انحلال فرمول آهسته بود. تقریباً ۲۵٪ انتشار تجمعی در ۲۴ ساعت اول تا ۶۵٪ در ۱۶۸ ساعت. نیوزوم‌ها همچنین توسط دو مطالعه دیگر برای کپسوله کردن متفورمین، یک داروی درجه یک که با کاهش تولید گلوکز توسط کبد و افزایش حساسیت به انسولین توسط بافت‌های محیطی عمل می‌کند، استفاده شد. فراهمی زیستی خوراکی متفورمین هیدروکلراید (۵۰٪ MH) با نیمه عمر حذف پلاسما ۶.۲ ساعت تخمین زده می‌شود.

Sankhyan و Pawar نشان دادند که گیر افتادن MH در نیوزوم‌ها در درجه بالایی قابل دستیابی است و آزادسازی دارو در مدت زمان طولانی‌تری گسترش می‌یابد. نیوزوم‌های MH تولید شده توسط حسن و همکاران، کوچکتر از Sankhyan و Pawar بودند (میانگین اندازه ذرات بین ۲۲۴ تا ۳۸۵ نانومتر در مقابل ۳۸۸ تا ۶۴۵ نانومتر بود) اما با راندمان به دام افتادن به همان اندازه بالا (از ۸۳٪ تا ۹۳٪ در مقابل ۸۴ بود. ٪ تا ۸۷٪). نیوزوم‌های با بار مثبت بیش از نیوزوم‌های باردار منفی یا خنثی برای تجویز خوراکی به موش‌های دیابتی نوع ۲ ناشی از STZ-نیکوتینامید به دلیل انتشار خفیف MH در دوره اولیه انتخاب شدند. حداکثر کاهش سطح گلوکز خون ۴ ساعت بعد پس از تجویز خوراکی نیوزوم‌های MH بدست آمد (برای MH آزاد ۱ ساعت بود)، بالاتر از MH آزاد بود (۴۵.۸۹٪ در مقابل ۲۵.۲۱٪) و برای مدت طولانی‌تری گلوکز خون برگشت داده شد. به سطح اولیه ۶-۸ ساعت پس از تجویز در مقایسه با ۲-۴ ساعت با محلول دارویی رایگان.

Manconi و همکاران متفورمین را در لیپوزوم‌های پوشیده شده با کیتوزان متصل به بتاگلیسرول فسفات زیست سازگار بارگذاری کردند تا ثبات زیستی در دستگاه گوارش را افزایش دهند. اندازه آنها بزرگتر (۴۰۷۳۰ ± ۱۶۰۰ نانومتر) از اندازه نیوزوم MH گزارش شده قبلی بود. لیپوزوم‌های MH فراهمی زیستی خوراکی را در موش‌های صحرایی و یستار تقریباً دو برابر بیشتر از محلول آبی MH نشان دادند (۳۸٪ در مقابل ۲۰٪). محدوده دوز 200-300 MH میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بود.

مطالعه نانوذرات پلیمری بارگذاری شده با MH در گذشته توسط Lekshmi و Reddy گزارش شده است.

متأسفانه، نه Manconi و همکاران. و نه Lekshmi و همکارانش نتایج حاصل از آزمایشات هموستاز گلوکز را در طول درمان با MH در NP در موش‌های دیابتی یا از آزمایش تحمل گلوکز در موش‌های نورموگلیسمی شامل شدند. تیاژولیدین دیون‌ها دسته‌ای از داروهای ضد دیابت هستند که مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهند و در نتیجه جذب گلوکز را در بافت‌های محیطی (عضلات اسکلتی و بافت چربی) افزایش می‌دهند و ترشح گلوکز از کبد را سرکوب می‌کنند. پیوگلیتازون، یک گیرنده فعال شده با تکثیر کننده پراکسی زوم (آگونیست  $\gamma$ -PPAR، رونویسی ژن‌های پاسخ دهنده به انسولین را افزایش می‌دهد و در نتیجه حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد) در این دسته قرار می‌گیرد.



هایدر و همکاران از روش سطح پاسخ (RSM) برای بهینه سازی اندازه ذرات، کارایی به دام افتادن و آزادسازی نانو فرمولاسیون پیوگلیتازون استفاده کردند. اندازه فرمولاسیون از ۱۴۵ تا ۵۰۰ نانومتر، راندمان به دام افتادن از ۶۷٪ تا ۸۴٪ و انتشار تجمعی از ۷۰٪ تا ۹۵٪ متغیر بود. پتانسیل هیپوگلیسمی فرمولاسیون با کمترین اندازه ذرات (۱۴۵ نانومتر)، بالاترین راندمان به دام افتادن (۸۴٪) و انتشار تجمعی (۹۵٪) با پیوگلیتازون خالص (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در موش های دیابتی ناشی از STZ مقایسه شد. نشان داده شد که پیوگلیتازون نیوزوم به کاهش بیشتری در سطح گلوکز نسبت به پیوگلیتازون خالص ۲۴ ساعت پس از مصرف خوراکی دست می یابد. اگرچه اثر ضد دیابتی بالقوه فرمول پیوگلیتازون واضح است، عدم نظارت مداوم بر سطح گلوکز (به جای تنها یک اندازه گیری در ۲۴ ساعت) اثر بیولوژیکی دقیق آن را پنهان می کند. رپاگلینید یک داروی کاهش دهنده قند خون است که متعلق به کلاس مگلیتینیدها است. این یک عامل ضد دیابت است که ترشح انسولین را از سلول های بتای پانکراس تحریک می کند. این به سرعت توسط کبد متابولیزه می شود و در نتیجه فراهمی زیستی خوراکی ضعیفی دارد در حالی که نیمه عمر آن در گردش خون سیستمیک حدود ۱ ساعت است. تلاش هایی برای تولید حامل هایی برای حفظ زایمان دهانی انجام شده است.

در سال ۲۰۱۰ لکشمی و همکاران. از یک پلیمر زیست تخریب پذیر، پلی (متیل متاکریلات) (PMMA) برای فرموله کردن نانوذرات PMMA بارگیری شده با رپاگلینید استفاده کرد. این نانوذرات آزادسازی *in vitro* دارو را بدون هیچ اثر سمی در داخل بدن طولانی تر کردند. با این حال، نویسندگان هیچ داده ای در مورد خواص هیپوگلیسمی نانوذرات PMMA بارگیری شده با رپاگلینید ارائه نکردند. یک مطالعه سم شناسی دیگر برای SLN های بارگذاری شده با رپاگلینید نشان داد که نوع سورفکتانت مورد استفاده در طی فرآیند تهیه نانوحامل بر خواص فیزیکیوشیمیایی SLN ها تأثیر می گذارد که از نظر مشخصات رهاسازی دارو را تحت تأثیر قرار می دهد. فرمول های مختلف سورفکتانت نانوذراتی را تولید کردند که اندازه ذرات آن ها از ۸۳ تا ۹۱ نانومتر، نرخ آزادسازی آن ها از ۱.۱۲٪ تا ۱.۶۳٪ در ساعت و حداکثر درصد کاهش دارو از ۴۷٪ تا ۸۶٪ متغیر بود. با این وجود، توانایی SLN برای کاهش سطح گلوکز در این مطالعه گنجانده نشده است.

تلاش ها برای تهیه نیوزوم های بارگذاری شده با رپاگلینید نیز منتشر شد. سورفکتانت ها و روش های آماده سازی مختلف برای حامل های تولید شده با کمترین اندازه ذرات و راندمان به دام افتادن بالا استفاده شد. این رویکرد منجر به فرمول بندی نه دسته های مختلف شد که اندازه ذرات آنها از ۱۴۴ تا ۴۹۷ نانومتر و راندمان به دام افتادن آنها از ۵۴٪ تا ۸۸٪ متغیر بود.

دسته دوم (اندازه ذرات ۱۴۴ نانومتر و راندمان به دام افتادن ۸۲٪) به موش های دیابتی ناشی از STZ برای مطالعه فعالیت ضد هیپرگلیسمی تجویز شد. رپاگلینید آزاد (۲ میلی گرم/کیلوگرم به ازای هر خوراکی) به حداکثر کاهش در میانگین سطح گلوکز خون ۴ ساعت پس از تجویز (به میزان ۷۰ درصد) دست یافت در حالی که فرمولاسیون نیوزوم (۲ میلی گرم بر کیلوگرم در هر کیلوگرم) ۸ ساعت پس از تجویز (به میزان ۶۸ درصد). هر دو دارو منجر به گلوکز خون شدند که ۳۰ درصد کمتر از سطح متوسط در موش های مبتلا به نورموگلیسمی بود. هیپرگلیسمی در موش های دیابتی تحت درمان با رپاگلینید آزاد پس از ۸ ساعت بازسازی شد. هیچ اطلاعاتی برای اثر پس از ۸ ساعت فرمول نیوزوم بر سطح گلوکز ارائه نشد. Exenatide یک نسخه مصنوعی از Exendin-4 است، یک آنالوگ اینکرتین که در بزاق مارمولک یافت می شود. این دارو فقط از طریق تزریق زیر جلدی تجویز می شود و در نتیجه باعث ناراحتی و درد بیماران می شود.

لی و همکاران پیشنهاد کردند که اگزوناتید را می توان به صورت خوراکی در صورت کپسوله شدن در نانوذرات CS اصلاح شده همراه با یک پپتید هدف سلولی جامی به منظور افزایش اثربخشی، تجویز کرد. بارگیری دوز ۶ برابر بیشتر از اگزوناتید در CS NPs نسبت به تزریق زیر جلدی (۳۰ میکروگرم بر کیلوگرم در مقابل ۵ میکروگرم بر کیلوگرم) منجر به تغییر مشابهی در سطح گلوکز خون در طی یک دوره ۱۲ ساعته می شود. CS-NP ها آزادسازی تدریجی اگزوناتید را در گردش خون ایجاد کردند (حداکثر غلظت سطح ۲ ساعت پس از تجویز) در حالی که تزریق زیر جلدی باعث افزایش حاد فوری در ۰.۵ ساعت پس از تزریق می شود.

مطالعات اخیر از تکنیک های مختلفی برای کپسوله کردن ویلداگلپتین، یک مهارکننده DPP4، در میکروسفرهای پلیمری یا نانوکره های DNA استفاده کردند. موش های دیابتی ناشی از STZ با ۲.۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن خالص یا میکروسفر حاوی

ویلدagliپتین تحت درمان خوراکی قرار گرفتند. هر دو دارو یک اثر هیپوگلیسمی مشابه (تا ۷۰٪ کاهش در سطح گلوکز خون) ایجاد کردند، اما در زمان‌های مختلف (به ترتیب در ۴ ساعت و ۸ ساعت برای ویلدagliپتین خالص و برای میکروسفر حاوی ویلدagliپتین) به دست آمد. علاوه بر این، میکروسفرهای حاوی ویلدagliپتین غلظت گلوکز خون را برای مدت طولانی‌تری در مقایسه با ویلدagliپتین خالص حفظ کرد.

بایگ و همکاران (۲۰۱۸) از موش‌های تغییر یافته ژنتیکی Db/Db استفاده کردند، یک مدل *in vivo* که شباهت زیادی به T2DM انسان دارد. غلظت GLP-1 پس از غذا و سطح گلوکز خون در موش‌هایی که به صورت خوراکی با نانوکره‌های Eudragit (یک پلیمر کاتیونی)-DNA با (۱ میلی گرم بر کیلوگرم در روز) یا بدون ویلدagliپتین تجویز شدند، اندازه‌گیری شد. نانوکره‌های ویلدagliپتین سطح گلوکز خون پایدار را تا ۴ ساعت حفظ کردند، در این بین و به طور خاص در ۳ ساعت هماهنگی GLP-1 بیش از ۶ برابر افزایش یافت که به خواص نانوکره‌های Eudragit-DNA نسبت داده می‌شود: اندازه کوچک، کارایی و توانایی بارگذاری بالای ویلدagliپتین. برای دور زدن PH اسیدی معده و مهار تخریب GLP-1. فقدان یک کنترل مثبت (ویلدagliپتین خالص) با این حال دامنه نتایج را که می‌توان گرفت محدود می‌کند.

#### ۶. نانوذرات فلزی به عنوان داروهای غیر مستقیم ضد دیابت

عناصر کمیاب مختلفی از جمله روی، وانادیوم، کروم، سلیوم و لیتیوم با هموستاز گلوکز مرتبط هستند. این فلزات به عنوان کوفاکتور در بسیاری از واکنش‌های آنزیمی بیوشیمیایی نقش دارند و مطالعات متعددی اثرات بیولوژیکی آنها را در اختلالات گلوکومتابولیک برجسته کرده است.

Alkaladi و همکاران اثرات هیپوگلیسمی اکسید روی (ZnONPs) و NPs نقره (SNPs) را در مقایسه با درمان با انسولین بر روی موش‌های دیابتی ناشی از STZ مطالعه کردند. حیوانات یک دوز داخل صفاقی ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم STZ را برای القای دیابت دریافت کردند و با ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم ZnONPs یا SNPs برای ۳۰ روز یا ۰.۶ واحد در ۵۰ گرم انسولین تحت درمان قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل بیوشیمیایی نشان داد که اگرچه نانوذرات روی و نقره باعث کاهش گلوکز خون می‌شوند، اما قادر به بازگرداندن کامل نورموگلیسمی نیستند. هر دو NP ها با افزایش ترشح انسولین (اثر ZnONPs عمیق تر از SNP ها بود)، بیان ژن گیرنده انسولین  $\alpha$  و فعالیت گلوکوکیناز در کبد حیوانات دیابتی عمل می‌کنند.

در مطالعه قبلی Umrani و همکارانش سه دوز مختلف ZnONPS (1، 3 و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) را به مدت ۴ هفته به موش‌های دیابتی ناشی از (90 STZ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت خوراکی تجویز کردند. هر سه دوز به طور یکسان در کاهش سطح گلوکز خون ناشتا مؤثر بودند، اما سطح انسولین تنها در دوز بالاتر ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم افزایش معنی‌داری داشت. علاوه بر این، مکمل ZnONPs عملکرد و ساختار سلول‌های بتا و همچنین چندین شاخص دیگر اختلال عملکرد دیابت را بازیابی می‌کند، از جمله خاموش کردن microRNA-103 و ۱۴۳ که منجر به بهبود هموستاز گلوکز می‌شود. ZnONPs در ترکیب با ویلدagliپتین (مهارکننده DPP4) یک اثر هم افزایی ایجاد می‌کند که نتیجه مثبت درمان را افزایش می‌دهد.

#### ۷. محدودیت‌های مطالعات موجود و دیدگاه‌های آینده

به طور کلی، اثرات یک دارو از نظر قدرت (مقدار دارویی که اثر ایجاد می‌کند)، اثربخشی (ظرفیت دارو برای ایجاد اثر) و اثربخشی ارزیابی می‌شود. اثربخشی با اثربخشی متفاوت است، زیرا یک دارو ممکن است اثربخشی بالایی داشته باشد اما اثربخشی پایینی داشته باشد زیرا عوارض جانبی زیادی ایجاد می‌کند. هنگام در نظر گرفتن این ویژگی‌ها، نانوفرمولاسیون‌های داروهای ضد دیابت (در مدل‌های تجربی T2DM) فراتر از داروهای معمولی است: درمان با دوزهای مشابه (قدرت) اثربخشی بالاتر (طولانی شدن غلظت پایین گلوکز) و اثربخشی (کمتر یا بدون عوارض جانبی) دارد. به طور خلاصه، تحویل ایمن و کنترل شده داروهای ضد دیابت به محل خاص راه حلی است که توسط سیستم‌های تحویل نانو ارائه شده است که به کنترل بهتر T2DM ترجمه می‌شود. با این حال، این بدان معنا نیست که نانوداروها فاقد محدودیت‌هایی هستند که عمدتاً به پایداری حامل‌ها و تکرارپذیری ویژگی‌های آنها مربوط می‌شود. ما باید تأکید کنیم که بیشتر مطالعات *in vivo* ارائه شده در تنها عکس‌های فوری برای ارزیابی خواص هیپوگلیسمیک فرمولاسیون‌هایشان با نظارت کوتاه

مدت یک‌بارہ از ۸ تا ۴۸ ساعت گرفته‌اند. فقط تعداد کمی از کارآزمایی‌ها از پروتکل‌های درمانی طولانی مدت استفاده کردند. بنابراین، نیاز به مطالعات مقایسه‌ای به ویژه در مدل‌های حیوانی با پیشرفت آهسته T2DM (مانند سویه‌های موش یا موش که هیپرگلیسمی خفیف، مقاوم به انسولین، هیپرانسولینمی و در نهایت T2DM ایجاد می‌کنند) برای بهره‌برداری کامل از مزایا و معایب نانوفرمولاسیون‌ها نسبت به داروهای خالص ضروری است.

## بحث و نتیجه‌گیری

سال به سال اجرای استراتژی‌هایی برای مدیریت دیابت ملیتوس ضروری‌تر می‌شود. هزینه اقتصادی دیابت بر بیماران، خانواده، جامعه و در نهایت نظام سلامت عمومی سنگینی می‌کند. اکثر داروهای ضد دیابت فعلی با افزایش ترشح انسولین یا جذب گلوکز در بافت‌های محیطی خاص عمل می‌کنند. اغلب، این داروها قادر به کنترل یا حتی تاخیر در افزایش قند خون نیستند و در نهایت انسولین درمانی ضروری است. درمان ضد دیابت برای T2DM معمولاً به صورت قرص یا کپسول است و اغلب با عوارض ناخواسته همراه است. توسعه عوارض جانبی در درمان T2DM اثربخشی محدود داروهای فعلی و به طور خاص ناتوانی آنها در دسترسی به محل اثر در غلظت‌های مورد نظر در ترکیب با یک پنجره درمانی باریک را به تصویر می‌کشد، زیرا آنها نمی‌توانند آزادسازی طولانی مدت را حفظ کنند. بنابراین، برنامه‌های دوز پیچیده (برای حفظ غلظت دارو ثابت) اجرا می‌شود. اهداف درمانی دیابت بهبود کیفیت زندگی بیماران، پیشگیری یا به تاخیر انداختن شروع عوارض بیماری و در نهایت کاهش مرگ و میر است. هدف از درمان ضد دیابتی دستیابی به کنترل قند خون بهینه است که می‌تواند به عنوان مقادیر هدف برای FPG 70-130 میلی گرم در دسی لیتر، گلوکز ۲ ساعت پس از غذا کمتر از ۱۸۰ میلی گرم در دسی لیتر و گلوکز قبل از خواب ۹۰-۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر خلاصه شود. کنترل قند خون می‌تواند برای پیشگیری از عوارض ریز عروقی مانند نوروپاتی، نفروپاتی و رتینوپاتی ضروری باشد، اما کنترل قند خون به تنهایی نمی‌تواند برای پیشگیری از عوارض ماکرو عروقی (بیماری ایسکمیک قلبی، آرتروپاتی محیطی و غیره) موثر باشد. پروفایل درمانی بهینه یک نانودارو باید با هدف حفظ سطوح گلوکز تا حد امکان نزدیک به نرمال برای مدت طولانی باشد. بنابراین کاهش شدید با افزایش مشابه در مدت زمان کوتاه مطلوب نیست. توانایی دارو برای حفظ افزایش تدریجی گلوکز خون در طول زمان ضروری است، اگرچه این کار در دیابت به دلیل پاک شدن دارو از گردش خون بسیار دشوار است. بنابراین، مشخصات ایده‌آل نانوحامل برای دیابت باید شامل ویژگی‌های خاصی باشد مانند: (الف) پاسخ به غلظت گلوکز خون و تسریع یا کاهش انتشار دارو، (ب) ماندن در گردش خون برای دوره‌های طولانی به منظور حفظ سطح گلوکز در حد پایین. تا حد امکان و (ج) دارو را به تدریج آزاد کنید و ترکیب دارو را به حداقل برسانید. مورد اول مشخصه نانوحامل‌های هوشمند است در حالی که دو مورد بعدی فرمول‌های نانو با رهش طولانی را مشخص می‌کنند. علاوه بر این، در جهت بهبود کیفیت سلامت بیماران دیابتی، کمک دستگاه‌های زیست‌پزشکی (مانند سیستم‌های تحویل حلقه بسته) و چسب‌های میکروسوزن جدید پاسخ‌دهنده به گلوکز (شامل NP‌های هوشمند) ممکن است یک دارایی برای کنترل دقیق گلوکز خون باشد. کنترل. گسترش سریع نانوداروهای آزمایشی برای درمان شرایط پاتولوژیک مختلف (عمدتاً سرطان) و T1DM (ننو فرمولاسیون انسولین) نیز باید در برابر T2DM نه تنها در قالب رژیم‌های در حال تکامل فعلی با حذف عوارض جانبی بالقوه آنها شکوفا شود، بلکه همچنین با استفاده از فناوری نانو برای توسعه داروهای جدید ضد دیابت. در این راستا، پیش‌بینی می‌شود که رویکردهای جدید، که به طور کامل از پیشرفت فناوری نانو در مبارزه با شیوع روزافزون T2DM بهره‌برداری می‌کنند، در آینده نزدیک ظهور کنند.

## منابع

- Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes report card 2014 2015.  
Stokes A, Preston SH. Deaths attributable to diabetes in the United States: comparison of data sources and estimation approaches. PLoS ONE 2017;12(1):1-12.



- Ogurtsova K, Rocha Fernandes JD da, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;128:40–50.
- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(2):88–98.
- Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;8587(18):1–9.
- Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, Sanlioglu S. Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30(5):354–71.
- Wang K, Zhang Y, Zhao C, Jiang M. SGLT-2 Inhibitors and DPP-4 inhibitors as second-line drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Horm Metab Res* 2018;50(10):768–77.
- Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9139):854–65.
- Thulé PM, Umpierrez G. Sulfonylureas: a new look at old therapy. *Curr Diab Rep* 2014;14(4):473.
- Soccio RE, Chen ER, Lazar MA. Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. *Cell Metab* 2014;20(4):573–91.
- Hansen KB, Vilsboll T, Knop FK. Incretin mimetics: a novel therapeutic option for patients with type 2 diabetes - a review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010;3:155–63.
- Dicker D. DPP-4 Inhibitors: impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 2011;34:S276–8.
- Singh M, Kumar A. Risks associated with SGLT2 inhibitors: an overview. *Curr Drug Saf* 2018;13(2):84–91.
- Bhatia S. Nanoparticles types, classification, characterization, fabrication methods and drug delivery applications. *Natural polymer drug delivery systems*. Cham: Springer; 2016. p. 33–93.
- Wicki A, Witzigmann D, Balasubramanian V, Huwyler J. Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications. *J Control Release* 2015;200:138–57.
- Jain PK, Huang X, El-Sayed IH, El-Sayed M. Noble metals on the nanoscale: optical and photothermal properties and some applications in imaging, sensing, biology, and medicine. *Acc Chem Res* 2008;41(12):1578–86.
- Boisseau P, Loubaton B. Nanomedicine, nanotechnology in medicine. *Comptes Rendus Phys* 2011;12(7):620–36.
- Peters D, Kastantin M, Kotamraju VR, Karmali PP, Gujraty K, Tirrell M, et al. Targeting atherosclerosis by using modular, multifunctional micelles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(24):9815–19.
- Tang J, Su T, Huang K, Dinh PU, Wang Z, Vandergriff A, et al. Targeted repair of heart injury by stem cells fused with platelet nanovesicles. *Nat Biomed Eng* 2018;2(1):17–26.



## The trend of nanotechnology in the treatment of type 2 diabetes

Aysooda Ziyamehr

Department of Modern Biosciences and Technologies, Department of  
Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

### 1-1-

#### Abstract - ۲-۱

There are several treatment approaches in type 2 diabetes (T2DM). When diet and exercise fail to control hyperglycemia, patients are forced to start treatment with antidiabetic drugs. However, these drugs have several disadvantages that can affect the treatment process. The major disadvantages of current oral methods for the treatment of T2DM are mainly shown to be low bioavailability and immediate release of the drug, which necessitates increased dosing frequency. Along with the occurrence of adverse side effects, the patient's compliance with the treatment decreases. In the last few years, nanotechnology has found a suitable field in the development of new delivery methods that can potentially increase the effectiveness of antidiabetic regimens. All efforts have been directed towards two main critical steps: (a) protecting the drug by encapsulating it in a nanocarrier system and (b) effectively releasing the drug in a gradual as well as controllable manner. However, only a limited number of studies published in the literature used in vivo techniques to support the findings. Here we discuss the current drawbacks of modern marketed T2DM drugs and the advances in nanotechnology supported by in vivo mouse/rat models of glucose homeostasis. The production of drug nanocarriers may increase the bioavailability, prolong the release, and thereby reduce the dose, thereby improving patient compliance. This new approach may significantly improve the quality of life of diabetic patients. The use of metal nanoformulations as indirect hypoglycemic agents has also been discussed.

**Keywords:** Type 2 diabetes , nanotechnology, hyperglycemia, controlled release, indoor environment “,”. - ۱-۳