

نانوذرات دیابت

دیابت جزء بیماری های متابولیک است که به دنبال اختلال در ترشح انسولین، عملکرد انسولین و یا هر دو ایجاد می گردد. دیابت بیماری است که با کاهش ترشح انسولین توسط سلول های جزایر پانکراس (لوزالمعده) ایجاد می شود و در نتیجه منجر به افزایش سطح گلوکز خون (قند خون) می شود. دیابت بی مزه حالتی از این بیماری است که باعث دفع مقدار زیاد ادرار رقیق و بدون رنگ می شود که این امر ناشی از کمبود هورمون ضدادراری (ADH) است. این هورمون توسط غده هیپوفیز خلفی ترشح می شود و هورمونی تعیین کننده در ابتلا به دیابت بی مزه است. از علائم این بیماری می توان به کاهش بیش از حد وزن، افزایش دفع ادرار، تشنگی زیاد، تمایل بیش از حد برای خوردن غذا (پر خوری) و ... اشاره کرد. (۱) دیابت شیرین خود در سه دسته دیابت شیرین نوع ۱ یا وابسته به انسولین، دیابت شیرین نوع ۲ یا غیر وابسته به انسولین و دیابت بارداری طبقه بندی می شود.

علت ابتلا به دیابت نوع ۱ تخریب سلولی سلول های بتا (β) در جزایر لانگرهانس لوزالمعده بر اثر حمله سلول های ایمنی T است که نوعی بیماری خودایمنی محسوب می شود در نتیجه این امر پانکراس هیچ انسولینی ترشح نمی کنند.

در صورت عدم توجه به بیماری، سلامتی و نیز کیفیت زندگی بیمار در جنبه های مختلف تحت تاثیر قرار می گیرد. در بیماری دیابت، مراقبت از خود بسیار روند دردناکی است. این کار نیازمند نمونه گیری مداوم خون برای آزمایش قند و تزریق روزانه انسولین است و خطر ابتلا به عفونت به دنبال تزریق های متوالی در بیماران مبتلا وجود دارد. در حال حاضر برای فائق آمدن بر این مشکلات و جلوگیری از تزریق روزانه انسولین و برای درمان دیابت با هدف تحویل انسولین به وسیله نانوذرات و رسانش انسولین به درون بدن و تنظیم قند خون استفاده می شود.

برای رسانش انسولین می توان از انواع نانوذرات از جمله نانوذرات پلیمری، نانوذرات سرامیکی، نانوذرات طلا و ... به همراه پلی ساکاریدها استفاده کرد. این رسانش می تواند به طرق مختلفی همانند روش خوراکی و استنشاقی صورت گیرد.

نانوذرات در درمان دیابت

نانوذرات پلیمری

از نانوذرات پلیمری به عنوان حامل هایی برای تحویل انسولین استفاده می شود (۲). این پلیمرهای زیست

تخریب پذیر، با ماتریس پلیمری حاوی انسولین توسط یک غشا نانویی متخلخل حاوی پیوند گلوکز-اکسیداز احاطه شده اند. افزایش سطح قند خون، در اطراف نانوذره، باعث ایجاد یک تغییر در غشا نانویی متخلخل و در نتیجه تجزیه بیولوژیکی این غشا و رها شدن انسولین می شود.

واکنش گلوکز اکسیداز با قند محیط با کاهش PH در محل مورد تهاجم می شود. در نتیجه این امر می تواند منجر به افزایش تورم سیستم پلیمری و آزادسازی انسولین می شود (۳).

سیستم های پلیمری که برای چنین کاربردی مورد تحقیق قرار گرفته اند شامل کوپلیمرهایی از قبیل N و N دی متیل آمینواتیل متاکریلان (۳) و پلی اکریل آمید می باشند. این سیستم که (دروازه مولکولی) نامیده می شود از یک مخزن انسولین و یک غشای کنترل کننده میزان تحویل که از کوپلیمر β -پلی اسید متاکریلیک -g- پلی اتیلن گلیکول { ساخته شده است، تشکیل می شود.

اندازه پلیمر در PH طبیعی بدن ($PH=7.4$) متورم شده و این دروازه ها را می بندد. این پلیمر در PH پایین تر از حد طبیعی بدن ($PH=4$) هنگامی که میزان گلوکز خون افزایش می یابد، منقبض می شود و بدین ترتیب دروازه ها را باز می کنند و موجب رهاسازی انسولین از نانوذرات می شود (۵).

این سیستم ها، با تورم حاصل از تغییرات در PH خون، انسولین را آزاد می کنند. کنترل تحویل انسولین بستگی به اندازه دروازه ها، تراکم انسولین و میزان باز و بسته شدن دوازه ها (میزان واکنش) دارد.

تحویل انسولین به صورت خوراکی از طریق نانوذرات پلیمری و پلی ساکاریدی

دارورسانی خوراکی رایج ترین راه دارورسانی محسوب می شود چرا که راهی غیر تهاجمی برای بیماری است. وقتی انسولین به صورت خوراکی استفاده شود توسط آنزیم های موجود در معده تخریب می شود (۶). برای حفاظت از انسولین می توان آنها را با استفاده از نانوذرات

پلیمری کپسوله کرد. انسولین با کیسین (یک پروتئین شیر) می تواند ترکیب شود که پوشش کیسین می تواند از انسولین در برابر آنزیم های معده جلوگیری کند (۷). این امر منجر به جذب آهسته تر شده و این ترکیب به مدت طولانی تری در جریان خون در دسترس خواهد بود (۸). همچنین می توان از پلی ساکاریدهایی از قبیل چیتوسان (Chitosan)، سولفات دکستران و سیلکودکسترین همراه با نانوذرات پلیمری به عنوان سیستم های ناقل این ماده استفاده کرد (۹). ترکیب نانوذرات چیتوسان-سولفات دکستران یک سیستم تحویل انسولین حساس به PH است که در این ترکیب آزادسازی انسولین به وسیله مکانیسم تفکیک بین پلی ساکاریدها کنترل می شود (۱۰).

تحویل انسولین از طریق نانوذرات قابل استنشاق

از این روش می توان برای تحویل انسولین در بیماران دیابتی نیز استفاده کرد. اما نانوذرات مورد استفاده در این روش باید به اندازه کافی کوچک باشند تا از انسداد ریه جلوگیری شود و در عین حال باید به اندازه کافی بزرگ باشد تا از بیرون آمدن هنگام بازدم جلوگیری شود. در این روش مولکول های انسولین مستقیماً و بدون تخریب وارد جریان خون می شود (۱۱-۱۲).

استفاده از این روش دارای محدودیت هایی نیز است به طور مثال نانوذرات می توانند از محل استنشاق به سمت سایر بافت ها حرکت کرده و باعث پاسخ ناخواسته در آن ها شود که می تواند شامل یک التهاب ساده تا ترومبوز عروق باشد (۱۳). همچنین قابلیت نفوذ کم از میان غشای مخاطی و مکانیسم پاکسازی سریع (Mucociliary) باعث می شود ترکیبات غیرچسبنده از محل جذب حذف شود. نانوذرات ساخته شده از چیتوسان (تری پلی فسفات (۱۴) و نشاسته (۱۵)) ظرفیت خوبی برای بارگذاری انسولین از خود نشان دادند و باعث آزادسازی ۷۵٪ تا ۸۰٪ انسولین ظرف مدت ۱۵ دقیقه شدند.

برای تحویل انسولین: smemoiB

به طور کلی mems به سیستم هایی گفته می شود که با روش micromachining ساخته می شود و در زمینه مهندسی پزشکی به آن Biomems, Biomicrosystems و... گفته می شود (۱۶). بیشتر موارد کاربرد mems در مهندسی پزشکی در زمینه سنسورهاست مثلاً برای اندازه گیری فشار

درون رگی. همچنین می توان به عنوان پمپ های انسولین برای رهاسازی کنترل شده انسولین، در هنگام افزایش گلوکز خون استفاده کرد (۱۷).

غیر از نانوذرات سرامیکی و پلیمری، نانوذرات طلا نیز به عنوان حامل های انسولین مورد آزمایش قرار گرفته اند. استفاده از چیتوسان به همراه نانوذرات طلا می تواند اثر کاهندگی قند خون این نانوذرات را دوچندان کند. همچنین می توانند موجب ارتقای نفوذ و عبور راحت تر انسولین از میان مخاط (Mucos) دهان و بینی شود (۱۸). چالش اصلی در هدف درمانی (target therapy) و بهبود دارورسانی هدفمند، ایجاد نانوحامل هایی است که بتوانند به درون سلول های معیوب نفوذ کرده اما اثری روی سلول های سالم نداشته باشد. در این میان سیستم های حامل مناسب برای داروهای پروتئینی - پپتیدی، به ویژه برای کاربردهای خوراکی آن ها، از موضوعات مهم مورد بررسی در میان محققان دارویی است. دلیل این امر محدودیت اساسی در پایداری پروتئین ها و پپتیدها در محیط بدن و انتقال به بافت هدف است. این ناپایداری ناشی از دفع آن ها به کمک دستگاه گوارشی و یا تجزیه با آنزیم های هضم کننده است.

براساس آمار فدراسیون جهانی دیابت در سال گذشته بیش از ۳۷۱ میلیون نفر از مردم جهان مبتلا به این بیماری بوده که هر سال نیز بر آن افزوده می شود. به طوری که طبق پیش بینی سازمان جهانی بهداشت آمار مبتلایان به دیابت تا سال ۲۰۳۰ دوبرابر خواهد شد. در این بیماری که در هر ۸ ثانیه جان یک نفر را می گیرد، تقریباً غیر از تزریق روزانه انسولین راه دیگری برای کنترل سطح قند خون وجود ندارد. تزریق روزانه و زیرپوستی انسولین علاوه بر دردناک بودن، برای بیماران دیابتی می تواند باعث ابتلا به بسیاری از بیماری های عفونی شود. امید است که نانوذرات بتوانند نقش موثری در درمان دیابت ایجاد کنند.

منابع:

1. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, et al. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;55(1):68-85.
2. Attivi D, Wehrle P, Ubrich N, et al. Formulation of insulin-loaded polymeric nanoparticles using response surface methodology. *Drug Dev Ind Pharm* 2005;