



## کابرد نانومواد به عنوان سیستم‌های حامل‌های دارو در درمان دیابت و ترمیم زخم‌های دیابتی

مطهره گلابی زنجانی<sup>۱\*</sup>

۱- دکتری حرف ای داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران. ایمیل: [motahare.golabisenejani@gmail.com](mailto:motahare.golabisenejani@gmail.com)

### چکیده

دیابت به گروهی از اختلالات متابولیک اشاره دارد که با ازدیاد قند خون مشخص می‌شوند. داروهای ضد دیابت خوراکی و زیر جلدی مانند انسولین، گلیپالامید و متفورمین می‌توانند به طور موقت سطح قند خون را متعادل کنند. با این حال، تجویز طولانی مدت این درمان‌ها با عوارض جانبی نامطلوب بر کلیه و کبد همراه است. علاوه بر این، به دلیل تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن و آسیب‌های سیستم ماکرو عروقی ناشی از ازدیاد قند خون، دیابت می‌تواند ریسک عوارض جانبی را بالا ببرد. خوشبختانه، پیشرفت‌های اخیر در نانومواد فرصت‌های جدیدی را برای درمان دیابت فراهم کرده است. نانوذرات به معنای ذرات در محدوده نانومتری هستند که می‌توانند از مواد مختلف (مانند پلی ساکاریدها، پلیمرهای مصنوعی، لیپید) به دست آیند و معمولاً با هدف بهبود پایداری فیزیکی و شیمیایی داروی بارگذاری شده و در نتیجه افزایش فراهمی زیستی آن استفاده می‌شوند. نانوذرات از نظر اندازه کوچکتر هستند و نسبت سطح به حجم بالایی دارند که احتمال برهمکنش بیولوژیکی و نفوذ در محل زخم را افزایش می‌دهند. آنها برای تحویل موضعی پیوسته دارو، تکثیر سلولی، رگ‌زایی و در نتیجه انتقال دارو و بهبود موثر زخم ایده‌آل هستند. علاوه بر این، نانوذرات این توانایی را دارند که یک یا چند مولکول دارویی درمانی مانند فاکتورهای رشد، اسیدهای نوکلئیک، آنتی‌بیوتیک‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها را انتقال دهند و سپس آنها به صورت پایدار در بافت هدف آزاد کنند. این مقاله یک نمای کلی از نانومواد فعلی برای درمان دیابت و زخم‌های دیابتی ارائه می‌دهد که ممکن است چشم‌انداز خوبی نسبت به توسعه نانومواد جدید با عملکردها و خواص جدید برای درمان دیابت در اختیار قرار دهد.

کلمات کلیدی: نانو ذره، سیستم تحویل دارو، دیابت، انسولین، بهبود زخم

## The application of nanomaterials as drug delivery systems for the treatment of diabetes and diabetic wound healing

Motahere Golabi Senejani<sup>1\*</sup>

1- Pharm.D Tehran medical university. Email: [motahare.golabisenejani@gmail.com](mailto:motahare.golabisenejani@gmail.com)

### Abstract

Diabetes refers to a group of metabolic disorders characterized by hyperglycemia. Oral and subcutaneous antidiabetic drugs such as insulin, glipalamide, and metformin can temporarily balance blood sugar levels. However, long-term administration of these treatments is associated with adverse side effects on the kidney and liver. In addition, due to excessive production of reactive oxygen species and damage to the macrovascular system caused by hyperglycemia, diabetes can increase the risk of side effects. Fortunately, recent advances in nanomaterials have provided new opportunities for the treatment of diabetes. Nanoparticles are particles in the nanometer range that can be obtained from various materials (such as polysaccharides, synthetic polymers, lipids) and usually aim to improve the physicochemical stability of the loaded drug and increasing its bioavailability. Nanoparticles are smaller in size and have a high surface-to-volume ratio, which increases the possibility of biological interaction and penetration at the wound site. They are ideal for sustained local delivery of drugs, cell proliferation, angiogenesis, drug delivery, and effective wound healing. In addition, nanoparticles have the ability to deliver one or more therapeutic drug molecules such as growth factors, nucleic acids, antibiotics, and antioxidants, which can then be released in a sustained manner in the target tissue. This article provides an overview of the current nanomaterials explored for the treatment of diabetes and diabetic wounds, which may provide a good perspective for the development of new nanomaterials with novel functions and properties for the treatment of diabetes.

**Keywords:** nanoparticle, drug delivery system, diabetes, insulin, wound healing



## ۱- مقدمه

دیابت شایع‌ترین بیماری مزمن متابولیکی است که با ازدیاد قند خون ناشی از کمبود انسولین یا مقاومت به انسولین مشخص می‌شود. ویرایش دهم IDF Diabetes Atlas تخمین زده است که تقریباً ۵۳۷ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به دیابت هستند و پیش بینی شده است که این عدد تا سال ۲۰۴۵ به ۶۹۳ میلیون نفر افزایش یابد [۱]. افزایش سریع شیوع دیابت در جهان به افزایش شهرنشینی و تغییرات قابل توجه در سبک زندگی مانند بی‌تحریکی و همچنین عادات غذایی ناسالم نسبت داده شده است.

عوارض مرتبط با دیابت علت اصلی مرگ بیماران مبتلا به دیابت است. ازدیاد قند خون پایدار باعث آسیب عروق می‌شود که می‌تواند منجر به نارسایی کلیوی، بیماری قلبی عروقی، کتواسیدوز، سکته مغزی، آسیب عصبی و رتینوپاتی (شبکیه رنجوری)، زخم پای دیابتی و همچنین قطع اندام تحتانی شود. زخم پای دیابتی یا زخم‌های التیام‌ناپذیر دیابتی عوارض سنگینی هستند که بار اجتماعی و اقتصادی زیادی بر بیماران و سیستم مراقبت‌های بهداشتی وارد می‌کند. زخم پای دیابتی حدود ۱۹ تا ۳۴ درصد بیماران دیابتی را تحت تأثیر قرار می‌دهد که منجر به قطع عضو در ۱۵ تا ۲۵ درصد افراد و افزایش نرخ مرگ و میر پنج ساله به ۸۰٪ می‌شود. یک بررسی هفت ساله نشان داد که میانگین کل هزینه برای هر بیمار ۳۰۸۹/۱۴ دلار بود [۲].

زیرگروه‌های اصلی دیابت، دیابت نوع ۱ و ۲ هستند که بر اساس علت بروز بیماری مانند کمبود انسولین (نوع ۱) و/یا مقاومت انسولینی (نوع ۲) گروه‌بندی می‌شوند. علاوه بر این، انواع دیگری از دیابت مانند دیابت بارداری و دیابت نوزادی نیز وجود دارد. تنها ۵ تا ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به دیابت از دیابت نوع ۱ رنج می‌برند. این نوع دیابت به دو دسته تقسیم می‌شود: نوع خودایمنی و نوع ایدیوپاتیک یا ناشناخته که بدون علت خاصی رخ می‌دهد. دیابت نوع ۱ خودایمنی، که ۷۰ تا ۹۰ درصد از تمام بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ را در بر می‌گیرد، با یک بیماری خودایمنی مزمن همراه با کمبود انسولین مشخص می‌شود که در نتیجه از بین رفتن سلول‌های  $\beta$  رخ می‌دهد و منجر به افزایش قند خون می‌شود. گروه کوچکی از بیماران که مبتلا به دیابت نوع ۱ ایدیوپاتیک (< ۱۰٪) هستند، هیچ شواهدی از خودایمنی نشان نمی‌دهند و علت از بین رفتن سلول‌های  $\beta$  ناشناخته است. حدود ۹۰ تا ۹۵ درصد از بیماران دیابتی از دیابت نوع ۲ رنج می‌برند. این نوع دیابت با مقاومت به انسولین که اصطلاح پاتولوژیک برای کاهش حساسیت به انسولین در سلول‌های هدف، مانند ماهیچه‌های اسکلتی، کبد و بافت چربی به اختلال در ترشح انسولین توسط سلول‌های  $\beta$  می‌باشد، مشخص می‌شود. مقاومت به انسولین در نتیجه اختلال در حساسیت انسولینی به دلیل اختلال در مسیرهای مولکولی مختلف ایجاد می‌شود. مقاومت به انسولین اولین نقص قابل تشخیص در افرادی است که در آینده می‌توانند به دیابت نوع ۲ مبتلا شوند. با این حال، دیابت تنها زمانی رخ می‌دهد که سلول‌های  $\beta$  پانکراس قادر به تولید و ترشح مقدار کافی انسولین برای متعادل کردن مقاومت به انسولین نباشند. دیابت بارداری سومین شکل دیابت است. شیوع دیابت بارداری در سراسر جهان در حال افزایش است و ۱ تا ۲۸ درصد از تمام حاملگی‌ها را در بر می‌گیرد. این شکل از دیابت یکی از شایع‌ترین عوارض پزشکی در بارداری است که به عنوان عدم تحمل گلوکز تعریف می‌شود. دیابت بارداری معمولاً زنان را در سه ماهه دوم و سوم بارداری تحت تأثیر قرار می‌دهد، با این حال، می‌تواند در هر زمانی ایجاد شود. این نوع دیابت ممکن است منجر به عواقب نامطلوبی برای مادر، از جمله مسمومیت حاملگی و

سزارین، و برای جنین، مانند افت قند خون، تروما هنگام تولد، مرگ، چاقی یا دیابت در مراحل بعدی زندگی شود [۳].

با افزایش تعداد بیماران دیابتی، مدیریت و درمان دیابت به چالش بزرگی برای محققان و کادر درمان تبدیل شده است. با این حال، به دلیل بیماری‌زایی متفاوت، انواع مختلف دیابت به طور متفاوتی درمان می‌شوند. از آنجایی که دیابت نوع ۱ در درجه اول با کمبود انسولین مرتبط است، تجویز انسولین از طریق تزریق روزانه یا پمپ انسولین گزینه اصلی درمانی است. به طور نسبی، درمان دیابت نوع ۲ بسیار آسان‌تر است، زیرا رژیم غذایی و ورزش ممکن است درمان‌های مناسبی، به‌ویژه در مراحل اولیه باشند. همچنین می‌توان برخی از داروها را به عنوان درمان کمکی برای بیماران تجویز کرد. با پیشرفت‌های سریع در کشف دارو، داروهای جدیدی مانند  $\alpha$ -SGLT (انتقال دهنده‌های گلوکز وابسته به سدیم) و مهارکننده‌های گلوکوزیداز همراه با داروهای معمولی مانند انسولین، سولفونیل اوره، بیگوانیدها و تیاژولیدین دیون‌ها به صورت تجاری در دسترس قرار گرفتند. با این حال، افزایش تعداد بیماران دیابتی، همانطور که توسط IDF پیش‌بینی شده است، بر این واقعیت تأکید می‌کند که رویکردهای درمانی فعلی برای دیابت مؤثر نیستند [۴]. بنابراین، نیاز فوری به توسعه داروهای جدید و همچنین راهبردهای مؤثر دارورسانی با اثربخشی دقیق‌تر و عوارض جانبی کمتر وجود دارد. در این زمینه، نانوپزشکی، به دلیل تطبیق‌پذیری، دقت و هوشمندی بالقوه نانومواد که به خوبی طراحی شده‌اند، امید جدیدی در زیست پزشکی ایجاد کرده است.

نانوذرات بر اساس نوع ترکیب شیمیایی می‌توانند به دو دسته آلی و معدنی تقسیم شوند. نانوذرات به دلیل داشتن ساختاری منحصر به فرد، دارای چندین ویژگی مهم هستند و بنابراین کاربردهای مختلفی در زمینه زیست پزشکی دارند. نانوذرات معدنی دسته‌ای از مواد هستند که در ساختار شیمیایی خود پیوند کربن-هیدروژن ندارند. آنها را می‌توان به نانوذرات سرامیکی (به عنوان مثال، اکسید فلزی، متالوئید، غیرفلزات و اکسیدهای آنها، نیتریدها و کاربیدها) و نانوذرات فلزی تقسیم کرد. نقاط کوانتومی به عنوان یک گروه نوظهور از مواد نیمه هادی فوق کوچک نیز به عنوان نانوذرات سرامیکی در نظر گرفته می‌شوند. پیشرفت در توسعه نانومواد معدنی، کاربردهای آنها را در صنایع شیمیایی، انرژی، محیط زیست و پزشکی افزایش داده است [۵]. نانوذرات آلی موادی با ابعاد نانو هستند که بر پایه ترکیبات آلی مشتق شده از طبیعت یا ساخته شده از طریق سنتز شیمیایی می‌باشند. ماکرومولکول‌های بیوژنیک (مانند لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک)، پلیمرهای مصنوعی و کامپوزیت‌های آن‌ها برای ساخت نانومواد، به‌ویژه برای کاربردهای زیست‌پزشکی استفاده شده‌اند. نانوذرات پلیمری مصنوعی گروهی از نانومواد هستند که از پلیمرهای ساخته دست بشر تشکیل شده‌اند. این نانومواد نقش مهمی در زندگی روزمره ما ایفا می‌کنند. نانوذرات پلیمری مصنوعی به دلیل مزایایی که دارند، از جمله تنوع در ساختارهای شیمیایی، قابلیت طراحی عملکردی، اندازه‌های کنترل شده و زمان ماندگاری طولانی در بدن، پتانسیل زیادی برای بهبود کارایی درمانی سیستم‌های دارورسانی به خصوص در زمینه دیابت دارند. زیست پزشکی به کمک نانومواد مزایای قابل توجهی را در تشخیص و درمان دیابت مانند تشخیص نشانگرهای زیستی دیابت، کنترل گلوکز، تقلید انسولین و پیشگیری از عوارض نشان داده است [۴].

در این مقاله، یک نمای کلی از نانومواد و قابلیت استفاده از آنها در درمان دیابت داده می‌شود. نانومواد کاربردی به عنوان داروهای ضد دیابت،

سطح گلوکز پلاسما ایجاد کردند [۷]. به طور مشابه، در مقایسه با درمان با عصاره برگ شاهی (۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) و انسولین (۱۰ واحد در کیلوگرم)، وضعیت موش‌های صحرایی دیابتی ناشی از آلوکسان که نانوذرات اکسید روی غنی‌شده با دوز ۸ میلی‌گرم در دسی لیتر را دریافت کردند، به مراتب بهتر بود [۸]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که نانوذرات معدنی بارگذاری شده با عصاره‌های گیاهان ضد دیابتی می‌توانند به عنوان عوامل ضد دیابت قوی مورد استفاده قرار گیرند.

## ۲.۲. نانومواد حاوی انسولین نو ترکیب انسانی

گذشته از عصاره‌های طبیعی، چندین داروی ضد دیابت مصنوعی تأیید شده توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA)، مانند سولفونیل اوره‌آز، بی‌گوآنیدها (مهارکننده‌های گلوکوزیداز/نشاسته)، تیاژولیدین دیون‌ها (مواد محرک ترشح انسولین) و به ویژه انسولین نو ترکیب انسانی، برای کنترل سطح گلوکز خون در بیماران دیابتی استفاده می‌شوند [۶]. دو روش تجویز دارو وجود دارد. تزریق زیر جلدی و انتقال خوراکی دارو. داروهای مصنوعی با وزن مولکولی پایین را می‌توان به صورت خوراکی و داخل وریدی استفاده کرد. با این حال، از آنجایی که مصرف خوراکی انسولین فراهمی زیستی بسیار پایینی دارد، تزریق انسولین زیر جلدی روش توصیه شده برای مدیریت بیماران دیابتی نیازمند به انسولین است. نانوسیستم‌های مختلفی در این رابطه گزارش شده‌اند که به طور موثر فراهمی زیستی خوراکی انسولین یا سایر داروهای مصنوعی را از طریق افزایش نفوذپذیری دارو یا با غلبه بر اثر عبور اول افزایش می‌دهند.

قبل از اینکه انسولین خوراکی شروع به کار کند، باید ساختار خود را در معده، روده کوچک و روده بزرگ حفظ کند. در طول مسیر، عبور از محیط ناملاهم دستگاه گوارش و محیط اسیدی معده همچنان چالش‌های مهمی هستند. در نتیجه، یک نانوسیستم انتقال ایده‌آل برای تجویز خوراکی انسولین باید زمان ماندگاری دارو را در روده طولانی‌تر کند، نفوذپذیری بافت پوششی مخاطی را به‌طور برگشت‌پذیر افزایش دهد تا قادر به افزایش جذب دارو باشد و پایداری آن را در برابر آنزیم‌های دستگاه گوارش و شرایط بسیار اسیدی معده بهبود بخشد تا از دست نخورده باقی ماندن بخش فعال انسولین اطمینان حاصل کند. سیستم‌های انتقال موثر برای تحویل انسولین خوراکی باید چندین معیار را داشته باشند، از جمله (۱) حساسیت به pH، توانایی محافظت از داروها در pH پایین معده و آزادسازی آنها در pH روده؛ (۲) رهاسازی داروی در محل خاص، یعنی نزدیک به سطح جذب برای جلوگیری از پروتئازهای روده؛ (۳) فرآیند آزادسازی باید برای دستیابی به غلظت فیزیولوژیکی انسولین در خون کنترل شود؛ و (۴) سیستم انتقال دارو باید زیست سازگار باشد. در این راستا، نانومواد مختلفی با در نظر گرفتن موارد فوق تولید شده‌اند. به عنوان مثال، حساسیت به pH به همراه یک استراتژی هدفمند برای بهبود جذب سلولی، در نانومواد ادغام شده و برای دارورسانی توسعه داده شده‌اند. علاوه بر این، اخیراً چندین نانومواد با مکانیسم‌های بیوفیدیک که قادر به آزادسازی داروهای ضد دیابت در حضور سطوح بالای گلوکز (یعنی پاسخ‌دهی به گلوکز) هستند، گزارش شده‌اند. این نانوسیستم‌های هوشمند روش‌های مختلفی را نه تنها برای بهبود فراهمی زیستی در تجویز خوراکی، بلکه همچنین تزریق زیر جلدی داروهای ضد دیابت ارائه می‌کنند [۴].

### • حساسیت به pH

نانومواد حساس به pH جز اولین موادی بودند که به عنوان نانوحامل برای کپسوله کردن انسولین و محافظت از آن در برابر تخریب مورد استفاده

حامل‌های دارویی برای درمان دیابت و کنترل گلوکز و همچنین درمان زخم‌های دیابتی مورد تأکید قرار می‌گیرند. در نهایت، دیدگاه‌هایی در این زمینه، از جمله چالش‌های فعلی و روندهای آینده نانومواد برای دیابت ارائه می‌کنیم.

## ۲. نانومواد برای درمان دیابت

پس از تشخیص قطعی دیابت، مرحله بعدی کشف درمان‌های موثر برای این بیماری است. مطالعات اخیر پتانسیل استفاده از نانومواد را در درمان دیابت نوع ۱ و ۲ با تأکید ویژه بر دیابت نوع ۲ مورد بررسی قرار داده‌اند. دیابت نوع ۲ توسط انسولینی ایجاد می‌شود که قادر به انجام کار خود به اندازه کافی نیست. داروهای ضد دیابت را می‌توان به طور موثر برای افزایش ترشح انسولین یا کاهش تولید گلوکز استفاده کرد. از طرف دیگر، دیابت نوع ۱ کاملاً متفاوت است، زیرا پانکراس انسولین بسیار کمی تولید می‌کند یا اصلاً انسولین تولید نمی‌کند و برای زنده ماندن نیاز به درمان با انسولین است. با این وجود، به دلیل خواص هوشمند نانوذرات، نانومواد حاوی داروهای طبیعی یا مصنوعی ضد دیابت (مانند انسولین، گلی‌بن‌کلامید، متفورمین) نتایج بالینی دیابت نوع ۱ و ۲ را بهبود بخشیدند.

از آنجایی که جذب اکثر داروها در بدن ضعیف است و یا به طور موثر توزیع نمی‌شوند، ممکن است به غلظت سیستمیک کافی نرسند تا اثر دارویی مورد نظر را ارائه کنند. متفورمین و گلیسیریزین (ماده فعال ریشه‌ها و ریزوم‌های گلیسیریزا گلابرا) هر دو به دلیل جذب آهسته و ناقص در دستگاه گوارش، دارای قابلیت زیستی ضعیف/کم پس از مصرف خوراکی هستند. نانوذرات این پتانسیل را دارند که مولکول‌ها با فعالیت زیستی کم و یا با جذب ضعیف را به داروهای موثر تبدیل کنند. به دلیل اندازه کوچکشان، نانوذرات می‌توانند وارد سلول‌ها شده و بدون ایجاد آسیب، با مولکول‌های سیتوپلاسم یا ژنوم تعامل کنند. رهایش کنترل شده دارو یکی دیگر از مزایای نانومواد برای بارگذاری داروهای ضد دیابت است. نانومواد دارای خواص سطحی "روشن/خاموش"، ممکن است راهنمایی برای تنظیم رهایش دارو در صورت تقاضا ارائه دهند که از نظر بهبود اثرات دارویی و کاهش اثرات جانبی بسیار مفید است. علاوه بر این، با توسعه فناوری نانو، بسیاری از نانومواد کاربردی با ویژگی‌های هدف‌گیری زیستی، فوتوالکتریک، فتوترمال یا آنتی‌اکسیداسیون گزارش شده‌اند که ممکن است کارایی را بهبود بخشند یا ابزارهای درمان دیابت را گسترش دهند [۴]. در این بخش، پیشرفت‌های اخیر در درمان دیابت که از نانومواد به‌عنوان حامل دارو استفاده کرده‌اند، بحث خواهیم کرد.

## ۱.۲. نانومواد حاوی عصاره‌های طبیعی ضد دیابت

گیاهان، موجودات دریایی و میکروارگانیسم‌ها در طبیعت فراوان هستند و بسیاری از عصاره‌های آنها پتانسیل درمانی دارند. عصاره‌های طبیعی گیاهانی مانند سیر، گیاه اوچن، خیار چنبر تلخ، درخت کاری، گل پرپوش، درخت ارگون و خردل چینی از زمان‌های قدیم برای درمان دیابت استفاده می‌شده است [۶]. وقتی این مواد طبیعی ضد دیابت با نانومواد ترکیب می‌شوند (یا در داخل آنها قرار می‌گیرند)، در مقایسه با وقتی که به تنهایی مورد استفاده قرار می‌گیرند، ممکن است اثرات ضد دیابتی بهتری مشاهده شود که به احتمال زیاد به دلیل افزایش زیست سازگاری و کاهش سمیت است. نانوذرات فعلی که برای بارگیری مواد طبیعی ضد دیابت استفاده می‌شوند، عمدتاً از عناصر معدنی مانند طلا، پلاتین، نقره، و اکسید روی ساخته شده‌اند. نانوذرات پلاتین بارگذاری شده با عصاره برگ گیاه جنسینگ هندی یا گیلان زمستانی پس از تجویز با دوز ۱ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن موش، در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین، کاهش قابل توجهی در

این حال، باید توجه داشت که کاربرد کلی MOFها همچنان یک چالش است. جدای از رهاسازی هوشمند دارو (یعنی مقاومت در برابر اسید)، سمیت بالقوه یون‌های فلزی و لیگاندهای آلی باید به خوبی بررسی شود. با این وجود، با در نظر گرفتن الزامات خاص یک حامل خوراکی، پیش‌بینی می‌کنیم که نانومواد جدید با زیست‌سازگاری بالا و پروفایل‌های خوب آزادسازی دارو کشف شوند.

#### • نفوذپذیری روده

علاوه بر مقاومت اسیدی، نانوحامل‌های خوراکی ضد دیابت باید بتوانند نفوذپذیری روده را افزایش داده و بر موانع جذب مخاطی غلبه کنند. حامل‌های داروی خوراکی پس از عبور از محیط اسیدی معده به لایه مخاطی می‌چسبند. داروهایی که در اثر افزایش pH آزاد شده‌اند، قبل از اینکه برای تنظیم سطح گلوکز در جریان خون ترشح شوند باید از طریق یک مسیر بین سلولی یا پاراسلولی در سراسر بافت پوششی روده حمل شوند. برای بهبود انتقال دارو بین سلولی و پاراسلولی، تکنیک‌های مولکولی مانند ترانس سیتوز با واسطه لیگاند و باز شدن اتصالات محکم اپیتلیال (TJs) در سیستم‌های انتقال خوراکی فعلی توسعه یافته‌اند [۱۳].

ترانس سیتوز با واسطه لیگاند: مفهوم ترانس سیتوز با واسطه لیگاند برای تجویز خوراکی، کپسوله کردن داروهای ضد دیابت (به عنوان مثال، انسولین) در یک نانو سیستم زیست سازگار با لیگاندهای اصلاح شده است که به طور خاص در دستگاه گوارش، به ویژه سطح سلول‌های اپیتلیال بیان می‌شوند. اصلاح سطح با پپتیدهای نفوذ کننده سلولی (CPPs) که به طور گسترده برای تحویل سیستمیک انسولین در غشای مخاطی روده استفاده می‌شوند، یکی از تکنیک‌های واسطه لیگاند برای افزایش نفوذپذیری روده است. شان و همکاران [۱۴] یک نانوذره شامل یک هسته CPP (به عنوان مثال، پنتراتین) و یک لایه کولیمر پلی هیدروفیل (N-۲-هیدروکسی پروپیل) متاکریلامید قابل تجزیه (pHPMA) برای انتقال خوراکی انسولین تولید کردند. در شرایط آزمایشگاهی، نانوذرات به دلیل پوشش pHPMA و همچنین جذب قوی اپیتلیال با واسطه CPP، نفوذ بسیار خوبی در مخاط نشان دادند. پوشش‌های pHPMA در نهایت از سطح نانوذره در ناحیه لایه مخاطی جدا شدند و هسته غنی از CPP جذب نانوذرات را برای انتقال خارج اپیتلیالی بعدی از طریق مسیر شبکه آندوپلاسمی ترشحی/گلژی و مسیر بازیافت اندوسیتی افزایش داد. با توجه به این موضوع، نانوذرات خوراکی باعث ایجاد یک پاسخ کاهش قند خون قابل توجه و همچنین افزایش غلظت انسولین در سرم موش‌های دیابتی شدند.

باز شدن اتصالات محکم اپیتلیال (TJs): علاوه بر ترانس سیتوز با واسطه لیگاند، فعال کردن TJsهای اپیتلیال تکنیک دیگری برای افزایش نفوذپذیری سلولی و اثر بخشی انتقال خوراکی نانوذرات ضد دیابت است. این تکنیک از انتقال درون سلولی داروهای ضد دیابت جلوگیری می‌کند و از آنها در برابر تخریب آنزیمی در لیزوزوم محافظت می‌کند. کیتوزان می‌تواند از طریق TJs بین سلول‌های اپیتلیال به سطح مخاط بچسبد و از این رو زمان اقامت خود را در روده طولانی کند. نانوذرات مبتنی بر کیتوزان یا مشتقات آن نیز می‌توانند به عنوان واسطه باز شدن برگشت پذیر TJsها بین سلول‌های اپیتلیال عمل کرده و به طور بالقوه باعث افزایش نفوذپذیری سلولی از طریق مسیر پاراسلولی شوند [۴]. در ابتدا تصور می‌شد که قابلیت اتصال کیتوزان به مخاط به این دلیل که باعث افزایش زمان ماند و غلظت موضعی نانوذرات می‌شد، عامل مطلوبی برای جذب دارو باشد. با این حال، یک مطالعه اخیر نشان داد که این ویژگی ممکن است دسترسی آنها را به سطح اپیتلیال محدود کند، زیرا بخش زیادی از نانوذرات در سد مخاطی به دام افتاده و همراه با مخاط

قرار گرفتند. این نانومواد را می‌توان طوری مهندسی کرد که در سطوح پایین pH، شبیه به محیط معده، پایدار باشند و داروها را در سطوح بالاتر pH، مانند محیط روده، آزاد کنند [۹]. آلژینات یک پلی ساکارید خطی طبیعی آنیونی است که به دلیل زیست تخریب پذیری عالی، زیست سازگاری، حساسیت به pH، چسبندگی زیستی و عملکرد مکمل (گروه‌های کربوکسیل) به انسولین با بار مثبت، به طور گسترده به عنوان یک حامل برای انتقال انسولین خوراکی استفاده می‌شود. چن و همکاران از نانوذرات کیتوزان/آلژینات به عنوان حامل برای ایجاد یک سیستم تحویل خوراکی انسولین برای تحویل خوراکی پپتید Cp-۱۱۱ (پپتید C، قطعه EAEDLQGVV)/انسولین استفاده کردند. برهمکنش فوق مولکولی بین انسولین و پپتید Cp-۱۱۱ ممکن است تجمع انسولین را مهار کرده و زیست فعالی آن را بهبود بخشد. سیستم گزارش شده به طور موثری از انسولین در برابر تخریب توسط مایع معده شبیه سازی شده (pH= ۷/۴) محافظت کرد و آزادسازی انسولین را در مایع روده شبیه سازی شده (pH= ۷/۴) نیز ارتقا داد. علاوه بر این، در مقایسه با نانوذراتی که تنها با انسولین بارگذاری شده بودند، این سیستم تحویل همزمان (در دوز انسولین ۵۰ IU به کیلوگرم) اثر افت قند خون بهتری داشته و منجر در دسترس قرار گرفتن فارماکولوژیک بالاتر انسولین در موش‌های دیابتی شد [۱۰]. سایر پلیمرهای طبیعی آنیونی، مانند پلی-۷-گلوتامیک اسید و پلی-گالاکتورونیک اسید نیز به عنوان حامل‌های بالقوه برای انتقال حساس به pH انسولین مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۴].

نانوحامل‌های انسولین حساس به pH می‌توانند با استفاده از پلیمرهای مصنوعی که دارای گروه‌های کربوکسیلیک اسید هستند نیز ساخته شوند. کولیمرهای آمفی‌فیل دکستران (DEX)-پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) (PLGA) سنتز شده و برای تشکیل پلیمرزوم‌هایی برای کپسوله سازی انسولین به خودی خود در کنار هم قرار گرفتند. پلیمرزوم‌های DEX-۵۰۰۰-PLGA (۱۳۰۰۰-PLGA) (۷F) و DEX-۲۵۰۰-PLGA (۴۸۰۰۰-PLGA) (۱۴F) هر دو آزادسازی ناچیزی از انسولین (حداکثر ۱۲/۷٪ (۱۴F) و ۱۷/۳۴٪ (۷F)) را در شرایط شبیه سازی شده معده نشان دادند. افزایش قابل توجهی در آزادسازی انسولین (حداکثر ۷۹٪ (۱۴F) و ۸۴٪ (۷F)) در شرایط شبیه سازی شده روده مشاهده شد. اثرات کاهش بالای قند خون پلیمرزوم‌های DEX-PLGA بارگذاری شده با انسولین در یک مدل موش دیابتی نشان داد که این پلیمرزوم‌ها می‌توانند به عنوان حامل‌های انسولین خوراکی استفاده شوند [۱۱].

نتایج مطالعات نشان می‌دهد که پلیمرهای حساس به pH پتانسیل استفاده برای تجویز خوراکی انسولین را دارند. در حالی که شیمی و علم مواد به سرعت در حال پیشرفتند، توسعه چندین ماده جدید با خواص حساس به pH نیز باعث افزایش علاقه به دارورسانی خوراکی شده است. چارچوب‌های آلی-فلزی (MOFها) دسته‌ای از مواد متخلخل کریستالی هستند که از گره‌های فلزی به هم متصل شده توسط لیگاندهای آلی تشکیل شده‌اند. با این حال، به کارگیری MOFها به عنوان یک سیستم انتقال خوراکی، به دلیل ناپایداری آنها در محیط اسیدی معده، چالش برانگیز است. فرها و همکاران [۱۲] نشان دادند که تثبیت انسولین در MOFهای زیرکونیومی (NU-۱۰۰۰) امکان مقاومت در محیط اسیدی را فراهم می‌کند. در حضور اسید معده و آنزیم گوارشی (به عنوان مثال، پپسین)، MOFهای بارگذاری شده با انسولین توانستند با موفقیت از تخریب انسولین جلوگیری کنند. علاوه بر این، تحت شرایط فیزیولوژیکی شبیه سازی شده، اکثر انسولین کپسوله شده (۹۱٪) از insulin@NU-۱۰۰۰ آزاد شد. حساسیت به pH NU-۱۰۰۰ پتانسیل بالای آن به عنوان یک نانوحامل بالقوه انسولین برای تحویل خوراکی را نشان داد. با

علاوه بر انسولین، نانوذرات می‌توانند فراهمی زیستی انواع دیگر داروهای ضد دیابت را نیز در داخل بدن بهبود بخشند. به عنوان مثال، استویوزید، یک شیرین کننده غیر سمی و مورد تایید FDA، دارای پتانسیل ضد دیابتی بالایی است. با این حال، استفاده درمانی آن در انسان به دلیل جذب روده‌ای ضعیف و فراهمی زیستی آن محدود شده است. میرازی و همکاران [۱۸] نانولوله‌های بارگذاری شده با متفورمین را برای کاهش سطح گلوکز خون، طولانی‌تر کردن تحویل دارو و افزایش اثربخشی در درمان دیابت در مقایسه با متفورمین توسعه دادند. علاوه بر این، پپتید-۱ شبه گلوکاگون ( $\text{IGLP-1}$ ) یک هورمون اینکرتین است که می‌تواند دیابت نوع ۲ را درمان کند. با این حال، شرایط ناملازم دستگاه گوارش و فراهمی زیستی ضعیف، تجویز خوراکی  $\text{IGLP-1}$  را محدود می‌کند. مارتینز و همکاران [۱۹] یک نانو سیستم برای تحویل  $\text{IGLP-1}$  توسعه دادند. آنها نانوذرات سیلیسیم متخلخل هیدروکربنیزه حرارتی ( $\text{UnPsi}$ ) اصلاح شده با آندوسیلینیک اسید را با استفاده از قطعه  $\text{Fc}$  ایمونوگلوبولین G اصلاح کردند و آن را با کیتوزان پوشش دادند. سپس  $\text{IGLP-1}$  در نانوذرات بارگذاری شد. نانوذره جذب  $\text{IGLP-1}$  را از طریق تک لایه‌های روده افزایش داد و بنابراین ظرفیت ترانس سیتوتیک  $\text{FcRn}$  را نشان داد. بنابراین می‌توان از این نانوسیستم برای تحویل خوراکی  $\text{IGLP-1}$  استفاده کرد.

#### ۴.۲. نانومواد بارگذاری شده با سلول‌های جزایر لانگرهاوس

برخلاف درمان دارویی، پیوند سول‌های جزایر لانگرهاوس اخیراً به یک درمان امیدوارکننده، بلند مدت و بدون عوارض جانبی برای درمان دیابت نوع ۱ تبدیل شده است. سلول‌های جزایر لانگرهاوس عمدتاً از طریق تزریق در سیاهرگ باب کبدی به کبد پیوند می‌شوند، زیرا غیرتهاجمی بوده و به سلول‌های جزایر کمتری نسبت به سایر اندام‌ها نیاز دارد. با این حال، یک واکنش التهابی و ترومبوتیک غیراختصاصی (واکنش التهابی فوری با واسطه خون،  $\text{IBMIR}$ ) ممکن است زمانی که سلول‌های جزایر در معرض خون گیرنده قرار می‌گیرند، رخ دهد و باعث تخریب قابل توجه سلول‌های جزایر پیوندی شود. با این حال، کپسوله کردن سلول‌ها در یک غشای ایزوله کننده می‌تواند پیوند آنها را بدون نیاز به سرکوب سیستم ایمنی افزایش دهد. مطالعات اخیر نشان داده است که داربست‌های بیوزنیک عامل‌دار با ساختار سه بعدی زیست سازگار می‌توانند راه حل‌های کارآمدی برای پیوند جزایر ارائه دهند. رضوی و همکاران یک داربست زیستی کرایوزل مبتنی بر کلاژن را برای قرار دادن جزایر لانگرهاوس تهیه کردند. پراکسید کلسیم ( $\text{CPO}$ ) به ماتریکس اضافه شد تا از آسیب ناشی از هیپوکسی پس از پیوند جلوگیری کند. مطالعه روی موجود زنده نشان داد که هنگامی که جزایر به پد چربی اپیدیدیم ( $\text{EFP}$ ) موش‌های دیابتی پیوند زده می‌شوند، عملکرد جزایر در حیوانات دیابتی را بهبود داده و کنترل قند خون را دوباره برقرار می‌کنند [۲۰].

#### ۳. نانومواد برای انتقال داروهای درمانی زخم‌های دیابتی

انتقال مواد فعال درمانی مانند فاکتورهای رشد، اکسید نیتریک، اسید نوکلئیک، آنتی‌اکسیدان‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها به بافت آسیب‌دیده، می‌تواند تکثیر سلولی، مهاجرت، رگ‌زایی و ترشح کلاژن را تحریک کرده و میکروب‌ها را مهار کند و در نتیجه بر بهبودی زخم‌های مزمن تأثیر بگذارد [۴]. نانوالیاف به دلیل شباهت ساختاری خود که به خوبی ماتریکس خارج سلولی ( $\text{ECM}$ ) را تقلید می‌کنند، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. نانوالیاف با ارائه ویژگی‌هایی مانند نسبت سطح به حجم بالا، خواص مکانیکی قابل تنظیم، افزایش تخلخل، و توانایی در محصور کردن نانوذرات و ترکیبات زیست فعال برای رهاسازی کنترل شده، بهبود زخم را تسریع می‌بخشند. هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری سه بعدی آبدوست با کاربردهای بسیار در مهندسی بافت و تحویل دارو

جدا شده و از بین می‌روند. لیو و همکاران [۱۵] یک نانوذره متشکل از انسولین و تری متیل کیتوزان ( $\text{TMC}$ )، و همچنین یک پلیمر آبدوست  $\text{pHPMA}$  خنثی نسبت به مخاط را برای افزایش باز شدن  $\text{TJ}$  با واسطه کیتوزان در طول تحویل خوراکی داروهای ضد دیابت پیشنهاد کردند.  $\text{pHPMA}$  موجود روی نانوذرات، به هسته نانوذرات اجازه می‌داد تا به سطح سلول‌های اپیتلیال در زیر مخاط برسد. با توجه به توانایی  $\text{TMC}$  برای باز کردن موقت  $\text{TJ}$ ‌ها، امکان انتقال ترنس اپیتلیال از طریق مسیر پاراسلولی امکان پذیر شد.

#### • پاسخگویی به گلوکز

سیستم‌های انتقال انسولین پاسخ‌دهنده به گلوکز که از تغییرات ساختاری نانوذرات (مانند کوچک شدن، تورم یا جدا شدن) در پاسخ به افزایش سطح گلوکز خون استفاده می‌کنند، می‌توانند منجر به آزادسازی انسولین در صورت نیاز و در نتیجه بهبود فراهمی زیستی آن شوند. این سیستم‌های تحویل پاسخگو به گلوکز دارای دو مکانیسم هستند: (۱) تغییرات  $\text{pH}$  ناشی از اکسیداسیون گلوکز با استفاده از گلوکز اکسیداز یا (۲) فروپاشی سیستم تحویل ناشی از اتصال به گلوکز بر اساس کانکائوالین آ و فنیل بورونیک اسید [۴].

گلوکز اکسیداز یک آنزیم مخصوص گلوکز است که می‌تواند اکسیداسیون گلوکز و تبدیل آن به اسید گلوکونیک و پراکسید هیدروژن ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) را کاتالیز کند. تشکیل اسید گلوکونیک سطح  $\text{pH}$  را کاهش می‌دهد که ممکن است باعث تورم یا کوچک شدن زنجیره‌های پلیمری حساس به  $\text{pH}$  شود و در نتیجه موجب تغییر در مورفولوژی آنها گردد. سیستم‌های معمولی پاسخگو به گلوکز مبتنی بر گلوکز اکسیداز از حامل‌های حساس به  $\text{pH}$  مانند هیدروژل‌ها و لیپوزوم‌ها که گلوکز اکسیداز روی آنها تثبیت شده است ساخته شده‌اند. گو و همکاران [۱۶] یک سیستم انتقال انسولین پاسخگو به گلوکز را با ترکیب یک میکرونیویدل با انسولین و نانوزیکول‌های گلوکز اکسیداز توسعه دادند. در حالت هایپرگلیسمی، اکسیداسیون گلوکز می‌تواند در یک ریزمحیط هیپوکسیک موضعی رخ دهد که منجر به کاهش ۲-نیتروپیمیدازول ( $\text{NI}$ ) حساس به هیپوکسی و تبدیل آن به ۲-آمینو ایمیدازول در داربست هیالورونیک اسید ( $\text{HA}$ ) می‌شود. پاسخ‌دهی سریع این پیچ انسولین بدون درد (یعنی تجویز دارو با کمک میکرونیویدل) با استفاده از هیپوکسی به‌عنوان محرک، نویدبخش درمان هایپرگلیسمی و هیپوگلیسمی است.

علاوه بر گلوکز اکسیداز، کانکائوالین آ که یک پروتئین متصل به ساکارید در خانواده لکتین مشتق شده از گیاه باقلای هندی است نیز دارای میل ترکیبی بالایی به گلوکز و مانوز است. کانکائوالین آ، در حالت طبیعی خود، به دو اتم فلز ( $+2\text{Ca}$ ،  $+2\text{Mn}$ ) در نزدیکی محل اتصال قند متصل می‌شود. سپس کانکائوالین آ فعال می‌تواند با سه پروتئین فعال کانکائوالین آ دیگر ارتباط برقرار کرده و یک تجمع تترامر را تشکیل دهد. هر پروتئین کانکائوالین آ در کل می‌تواند به یک مولکول گلوکز متصل شود. چانگ و همکاران یک نانوسیستم پاسخگو به گلوکز با استفاده از کانکائوالین آ و آمیلوپکتین ایجاد کردند و انسولین را در این نانوذرات بارگذاری کردند. کانکائوالین آ نسبت به بخش‌های گلیکوزیله آمیلوپکتین میل ترکیبی بیشتری به گلوکز دارد. بنابراین، افزایش گلوکز می‌تواند به طور رقابتی به کانکائوالین آ متصل شود و آمیلوپکتین را در نانوذرات جایگزین کند، ساختار نانوذرات را تخریب کرده و انسولین کپسوله شده را آزاد کند [۱۷].

#### ۳.۲. نانومواد بارگذاری شده با سایر داروهای ضد دیابت

رگ‌زایی و ایجاد گوشت نو در زخم نقش مهمی ایفا می‌کنند. به خوبی ثابت شده است که در زخم دیابتی، در دسترس بودن فاکتورهای رشد به دلیل پاتوفیزیولوژی کاهش می‌یابد. فاکتورهای رشد را می‌توان برای درمان زخم تجویز کرد، اما پروتئازهای موجود در بستر زخم می‌توانند به راحتی این فاکتورهای رشد را از نظر فیزیولوژیکی تخریب کنند. علاوه بر این، نیمه عمر کوتاه فاکتورهای رشد و اندازه نسبتاً بزرگ آنها، همراه با سمیت در دوز سیستمیک بالا، نشان می‌دهد که روش‌های معمول تحویل فاکتور رشد به شکل آزاد، برای انتقال موثر آن در بستر زخم مناسب نیستند. علاوه بر این، از آنجایی که مولکول‌های زیستی مختلفی در پیشرفت ترمیم زخم درگیر هستند، گاهی اوقات ممکن است استفاده از یک عامل رشد به تنهایی برای تسریع بسته شدن زخم‌های دیابتی کافی نباشد [۲۱].

با توجه به این مشکلات، کپسوله کردن فاکتورهای رشد در نانوذرات به طور گسترده‌ای برای غلبه بر محدودیت تجویز پروتئین از طریق بهبود نیمه عمر، کپسوله کردن بیش از یک زیست مولکول و محافظت در برابر تخریب توسط پروتئازها در بستر مورد استفاده قرار گرفته است. لی و همکاران [۲۳] یک هیدروژل کامپوزیتی مبتنی بر کیتوزان مصنوعی به نام SNPECHG حاوی یون‌های نقره و EGF محصور شده با نانوذرات را توسعه دادند. با توجه به نتایج مطالعه بالینی با استفاده از موش‌های دیابتی، موش‌های درمان شده با SNPECHG در مقایسه با سایر درمان‌ها از روز سوم بهبود زخم قابل توجهی از خود نشان دادند و به درجه بسته شدن زخم ۹۷٪ در روز ۱۴ رسیده که ۷/۴٪ و ۱۸/۹٪ بالاتر از مقادیر به دست آمده از گروه‌های با پانسمن تجاری HeraDerm و گاز استریل بود.

### ۲.۳. اسید نوکلئیک

ذرات محصور شده با اسید نوکلئیک، ژن درمانی و نانوتکنولوژی را برای از بین بردن یا بیان یک ژن خاص برای بهبود موفقیت‌آمیز زخم مزمن ترکیب می‌کنند. تحویل ژن به محل آسیب از بیان پروتئین‌های خاصی پشتیبانی می‌کند که می‌تواند بهبود زخم‌های مزمن را تسریع بخشد. siRNA اجازه سرکوب بیان ژن را از طریق هدف قرار دادن انتخابی ژن‌هایی مانند MMP، گانگلیوزید-مونوسیالیک اسید ۳ سنتاز (SGM3) و TNF- $\alpha$  که در زخم‌های مزمن بیش از حد بیان می‌شوند، می‌دهد. برای انتقال siRNA به سلول‌ها به یک حامل نیاز است تا از آن در برابر نوکلئازهای فیزیولوژیکی محافظت کند. فناوری مبتنی بر نانوذرات، انتقال هدفمند siRNA و جلوگیری از تخریب را ممکن کرده است. مطالعات بالینی که siRNA را برای درمان چندین بیماری ارائه کرده‌اند، امیدوارکننده بوده است، اما آزمایش‌های بالینی اولیه به دلیل کارایی ناکافی ناموفق بودند. از موانع سر راه تحویل موفقیت‌آمیز siRNA برای درمان کارآمد می‌توان تخریب siRNAها توسط آنزیم‌ها در محیط زخم و عدم جذب آسان siRNAها توسط سلول‌ها به دلیل محدودیت‌های الکترواستاتیکی (دیواره سلولی با بار منفی به راحتی اجازه نفوذ siRNAهای با بار منفی را به داخل سلول‌ها نمی‌دهد) را نام برد. برای رفع این مشکلات، طیف گسترده‌ای از سیستم‌های تحویل با استفاده از نانوذرات در صورت پیش‌بالینی آزمایش شده‌اند [۲۱].

بیان بالای ماتریکس متالوپروتئیناز ۹ (MMP-9) به طور قابل توجهی در بهبود زخم‌های دیابتی اختلال ایجاد می‌کند. هیدروژل‌های سه بعدی به طور گسترده برای تحویل siRNA و بهبود زخم از طریق خاموش کردن بیان MMP-9 استفاده شده‌اند. با این حال، ماهیت بار منفی siRNA آزاد شده از هیدروژل به طور چشمگیری جذب سلولی siRNA را تضعیف می‌کند و در نتیجه نتایج درمانی کمتر از حد مطلوب را القا می‌کند. برای پرداختن به این

هستند. هیدروژل‌هایی با محتوای آب بالا، ویسکوالاستیسیته قابل تنظیم و زیست‌سازگاری به شدت مورد بررسی قرار گرفته‌اند تا تحویل موضعی مولکول‌های فعال زیستی را امکان‌پذیر کنند. مهمتر از آن، نانوذرات و بیومولکول‌ها را می‌توان در هیدروژل‌ها گنجانده که این کار راه را برای انتقال موضعی دارو از طریق محافظت از ساختار نانوذرات فراهم کرده و مزایای ویژه‌ای مانند بهبود موضعی‌سازی بافت، به حداقل رساندن انتشار ناگهانی و رهاسازی متوالی دارو را در پی دارد [۲۱].

نانوذرات غیر پلیمری مانند نانوذرات نقره و نانوذرات طلا به دلیل اثرات ضد عفونی و ضد التهابی، به طور گسترده به عنوان عوامل درمانی استفاده شده‌اند. نانوذرات نقره به صورت بالینی برای درمان زخم‌های مختلفی مانند زخم سوختگی، زخم‌های مزمن و زخم‌های دیابتی که مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایجاد کرده‌اند و برای درمان نیاز به بستری در بیمارستان دارند، استفاده می‌شوند. علاوه بر اثرات ضد التهابی، زخم‌های درمان‌شده با نانوذرات نقره رسوب کلاژن فراوانی را نشان داده‌اند که می‌تواند بهبود زخم را تسریع کند. نانوذرات طلا به طور گسترده در بازسازی بافت، دارورسانی هدفمند و ترمیم زخم استفاده می‌شوند. برخلاف نانوذرات نقره، نانوذرات طلا به تنهایی هیچ گونه فعالیت ضد میکروبی ندارند. بنابراین، نانوذرات طلا باید با سایر مولکول‌های زیستی ترکیب شوند تا برای عملکردهای بیولوژیکی مورد استفاده قرار گیرند. روی به دلیل نقش آن در عملکرد بیش از ۳۰۰ آنزیم که برای حفظ هموستاز متابولیک در بدن ضروری هستند، می‌تواند برای درمان دیابت نوع ۱ و ۲ استفاده شود. روی با مهار جذب گلوکز و افزایش جذب گلوکز توسط ماهیچه‌های اسکلتی و بافت‌های چربی، سطح قند خون را کاهش می‌دهد. نانوذرات اکسید روی به دلیل داشتن زیست‌سازگاری به عنوان حامل‌های دارورسانی و رویکردهای درمانی برای کاربردهای زیست پزشکی انسانی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. نانوذرات اکسید روی فعالیت‌های درمانی علیه ملانوم، دیابت، عفونت باکتریایی و التهاب از خود نشان داده‌اند و از پتانسیل خوبی برای التیام زخم برخوردارند [۴].

در مورد نانوذرات پلیمری، کیتوزان به دلیل زیست‌سازگاری و فعالیت ضد میکروبی، یک پلیمر طبیعی قابل استفاده است. می‌توان طیف وسیعی از اجزای طبیعی مانند آلوه ورا، ویتامین E و کورکومین را کپسوله کرد که اثرات مفید بالقوه‌ای بر بهبود زخم‌های پوستی دارند. PLGA یا پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید)، پلی (ε-کاپرولاکتون) (PCL)، پلی (اسید لاکتیک) (PLA) و پلی (اتیلن گلیکول) (PEG) پلیمرهای مصنوعی تایید شده توسط سازمان غذا و داروی آمریکا هستند. در بین این پلیمرها، PLGA به دلیل داشتن توانایی در آزادسازی لاکتات، یک محصول جانبی تجزیه، بهترین پلیمر زیست تخریب‌پذیر در نظر گرفته می‌شود. گزارش شده است که نانوذرات PLGA تکثیر سلولی را تحریک می‌کنند و مدت زمان بهبود زخم را در موش‌های دیابتی کوتاه می‌کنند و علیرغم بارگذاری متوسط دارو ممکن است یک سیستم تحویل امیدوارکننده برای فاکتورهای رشد باشند [۲۲]. نوع درمان قابل ارائه توسط نانوذرات در ادامه آورده شده است.

### ۱.۳. فاکتورهای رشد

فاکتورهای رشد پروتئین‌های فعال فیزیولوژیکی هستند که در تکثیر سلولی، مهاجرت، تمایز و متابولیسم نقش دارند. از نظر فیزیولوژیکی، هر فرآیند بهبودی توسط فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها تنظیم می‌شود. فاکتورهای رشد به یک گیرنده خاص متصل می‌شوند و یک سری مکانیسم‌های مولکولی را تحریک می‌کنند که برای عملکرد سلول ضروری هستند. در فرآیند بهبود زخم، فاکتورهای رشد با تحریک پاسخ التهابی،

کپسوله کردن نانوذرات با داروهای ضد میکروبی به عنوان یک جایگزین خوب برای رفع عفونت زخم دیابتی با حداقل عوارض جانبی توسعه یافته است. چالش اصلی در درمان آنتی بیوتیکی، مقاومت آنتی بیوتیکی است. بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت (WHO)، عفونت‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) باعث مرگ و میر بیشتر در بیماران، تا ۶۴ درصد، در مقایسه با نوع غیر مقاوم شده است [۲۱]. برای غلبه بر چالش‌های باکتری‌های مقاوم به چند دارو و بازبایی اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌ها، کالیتا و همکاران [۲۷] نانوخوشه‌های طلا با پوشش لیزوزیم (AUNC-L) که با یک آنتی‌بیوتیک بتا-لاکتام، آمپی‌سیلین عامل‌دار شده بود (به اختصار AUNC-L-Amp) را به‌عنوان یک داروی مدل برای مقابله با مقاومت MRSA در برابر آمپی‌سیلین و همچنین تسریع درمان زخم دیابت با عفونت پایدار MRSA توسعه دادند. آمپی‌سیلین به تنهایی نتوانسته عفونت MRSA را در زخم‌های دیابتی کاهش دهد در حالی که AUNC-L-Amp با از بین بردن عفونت پایدار MRSA در زخم، بهبود زخم را تسریع کرد. همین مطالعه نشان داد که نانو خوشه‌های فلزی در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌ها، خواص ضدباکتریایی خود را افزایش داده و در نتیجه با کاهش نیاز به دوزهای بالای دارو، سمیت سلولی هر دو عامل را کاهش می‌دهند. برای توسعه نانو آنتی‌بیوتیک‌ها علیه پاتوژن‌های میکروبی، سمیت مواد غیرطبیعی یک مرحله محدودکننده برای استفاده در کاربردهای بالینی است.

لیانگ و همکاران [۲۸] برای التیام زخم عفونی باکتریایی مقاوم به دارو، یک هیدروژل کیتوزان چهارتایی شده اصلاح شده با گلاپسیدیل متاکریلات (QCSG) و ژلاتین متاکریلات (GM) که با اکسید گرافن (GO) انکپسوله شده بود، تولید کردند. توسعه پانسمان‌های هیدروژل نانوکامپوزیتی رسانای تریقی مبتنی بر GO و پلیمر کاتیونی برای التیام زخم بسیار امیدوارکننده است زیرا هیدروژل‌های QCSG/GM/GO قادر به کشتن ۹۵٪ باکتری‌های استافیلوکوکوس اورئوس و ای. کولای بوده و همچنین توانایی کشتن بالای ۹۰ درصد از باکترهای MRSA مقاوم به داروی بالینی را داشتند. به منظور ارزیابی توانایی آزادسازی مداوم دارو از هیدروژل‌ها، یک سنجش ناحیه مهاری برای ارزیابی فعالیت ضد میکروبی داکسی‌سایکلین که از هیدروژل‌ها آزاد می‌شود، انجام شد. مهار استافیلوکوکوس اورئوس و MRSA به مدت ۹ روز به طول انجامید، که رهایش داروی پایدار از هیدروژل‌ها را تایید کرد. مشخص شد که بیان IL-6 (یک سیتوکین بیولوژیکی که نقش مهمی در پاسخ التهابی ایفا می‌کند و توسط چندین نوع سلول ترشح می‌شود) در زخم‌های گروه تحت درمان با هیدروژل کمتر از گروه تحت درمان با تگادرم (هیدروژل تجاری) در روز سوم بود، در حالی که التهاب در روز هفتم به طور قابل توجهی کاهش یافت. علاوه بر این، هیدروژل‌های تریقی QCSG/GM/GO بارگذاری شده با آنتی‌بیوتیک‌ها، زخم‌های عفونی پوستی را در مقایسه با تگادرم تجاری با افزایش رسوب کلژن و اپیتلیال‌سازی مجدد تسریع کردند.

#### ۴.۳. آنتی‌اکسیدان‌ها

در مرحله التهابی بهبود زخم، نوتروفیل‌ها، لکوسیت‌ها و مونوسیت‌ها توسط واسطه‌های بیولوژیکی فعال به محل زخم جذب می‌شوند و سپس از طریق فاگوسیتوز به میکروارگانیسم‌ها و بقایای خارجی حمله می‌کنند که منجر به تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) می‌شوند. سیستم آنتی‌اکسیدانی در سلول تکامل می‌یابد تا نقش اصلی را در از بین بردن این رادیکال‌های آزاد برای حفظ هموستاز ردوکس یا تعادل بین رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان‌ها ایفا کند. ROS که شامل سوپراکسید (۲O<sup>-</sup>), پراکسید هیدروژن (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), رادیکال هیدروکسیل و سایر مشتقات اکسیژن فعال است،

مشکل، وو و همکاران [۲۴] یک هیدروژل پپتیدی فوق مولکولی دوپ شده با نانوذرات را برای تحویل موضعی siRNA (siMMP-۹MMP) و بهبود زخم دیابتی ایجاد کردند. برای این سیستم تحویل siRNA، siMMP-۹ در نانوذرات ساخته شده با یک ترکیب لیپید مانند کاتیونی آمفی‌فیل کپسوله شد و سپس در یک هیدروژل پپتید فوق مولکولی که از یک پپتید آمفی‌فیلی ساخته شده بود، جاسازی شد. پس از تزریق به زخم‌های دیابتی به عنوان پانسمان، هیدروژل پپتیدی نه تنها توانست به طور چشمگیری ماندگاری نانوذرات حاوی siRNA را در بافت‌های زخم طولانی‌تر کند، بلکه به تدریج نانوذرات حاوی siRNA را از شبکه متخلخل خود آزاد کرده تا جذب siRNA توسط کراتینوسیت‌ها را بهبود بخشد و منجر به خاموش کردن کارآمد MMP-۹ و بهبود قابل توجهی در بهبود زخم دیابتی شود.

miRNAها دسته دیگری از نوکلئوتیدها هستند که برای درمان زخم‌های دیابتی به کار گرفته شده‌اند. miRNAها از طریق کنترل پس از رونویسی پروتئین‌های مختلف و مسیرهای مرتبط با آنها در التیام زخم‌های حاد و مزمن اثرگذار هستند. با این حال، بی‌ثباتی ذاتی آنها و تحویل ناکارآمد به سلول‌های هدف، موانع قابل توجهی برای کاربرد بالینی آنها ایجاد می‌کند. در نتیجه، تمرکز اصلی تحقیقات فعلی، کشف miRNAهای جدید و توسعه سیستم‌های تحویل نوآورانه است که می‌توانند به طور موثر این اسیدهای نوکلئیک را به سلول‌ها منتقل کنند. دوبری و همکاران از طریق کوژوگه نانوذرات اکسید سریم (GNP) با miR-۱۴۶a۱ miR-۱۴۶CNP-miR را سنتز کرده و اثر آن در بهبود زخم دیابتی را بررسی کردند. GNPها، اکسیدهای فلزی دو ظرفیتی هستند که به عنوان پاک‌کننده رادیکال‌های آزاد عمل می‌کنند، در حالی که miR-۱۴۶a۱ مسیر NFκB پیش التهابی را مهار می‌کند. بنابراین نقش هم افزایی در تعدیل استرس اکسیداتیو و التهاب دارد. مشاهده شد که تزریق داخل پوستی miR-۱۴۶CNP-miR، کلژن زخم و رگ‌زایی را افزایش داده و التهاب و استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد و در نهایت باعث بسته شدن سریع‌تر زخم‌های دیابتی می‌شود [۲۵].

#### ۳.۳. آنتی بیوتیک‌ها

یکی از دلایل اصلی طولانی شدن مدت زمان بهبود زخم، عفونت است. در زخم‌های دیابتی، عفونت‌های سطحی منجر به ایجاد بیوفیل‌ها به صورت سطحی در داخل زخم می‌شوند که در بهبود فیزیولوژیکی طبیعی زخم اختلال ایجاد می‌کند. آلودگی توسط پاتوژن‌ها در زخم می‌تواند به ایجاد کلونی‌های باکتریایی شود و منجر به عفونت موضعی و حتی عفونت سیستمیک، سپسیس و اختلال عملکرد چند عضو شود. وجود یک بیوفیل با تحریک نیتریک اسید (NO)، سیتوکین‌ها و رادیکال‌های آزاد منجر به التهاب طولانی مدت می‌شود. از این رو، یک درمان موثر برای تحویل داروهای ضد میکروبی به زخم‌های عفونی برای بهبود طبیعی زخم مورد نیاز است. در این راستا می‌توان از نانوذرات برای هدف قرار دادن و از بین بردن عوامل بیماری‌زا استفاده کرد. اثر ضد میکروبی نانوذرات شامل تخریب غشای سلولی، ایجاد مانع در مسیرهای آنزیمی، اصلاح دیواره سلولی میکروبی و مسیر اسیدهای نوکلئیک و به عنوان یک سیستم انتقال است [۲۱].

نانوذرات نقره دارای فعالیت ضد میکروبی هستند و وقتی با EGF ترکیب می‌شوند منجر به اپیتلیزه شدن مجدد شده و در نتیجه باعث بهبود زخم در موش‌های دیابتی می‌شوند. نانوذرات نقره تعبیه شده در نانوبلورهای سلولز (CNCs) جدا شده از برگ‌های زیره سیاه (که به حفظ محیط مرطوب در زخم کمک می‌کند) بهبود زخم را در موش‌های دیابتی تسریع کردند [۲۶].



#### ۴. وضعیت بالینی نانوپزشکی در درمان دیابت

اگرچه مطالعات متعدد نشان می‌دهد که نانوذرات دارای خواص ضد دیابتی هستند، اما هنوز مسائلی در مورد استفاده از نانوذرات در درمان دیابت وجود دارد، مانند دوزی از نانوذره که بیماران می‌توانند به طور ایمن و موثر مصرف کنند، مکانیسم‌های ضد دیابتی احتمالی نانوذرات و اثرات اپی ژنتیکی نانوذرات. علاوه بر این، برخی از نانوذرات، مانند نانوذرات سوپراپارامغناطیس، می‌توانند توسط سلول‌های موجود در سیستم رتیئولوگوسیت-اندوتلیال کبد، طحال و غدد لنفاوی شناسایی و فاگوسیتوز شوند. تجمع در این سلول‌ها فعالیت درمانی آنها را محدود می‌کند و ممکن است منجر به سمیت شود، احتمالی که نیاز به ارزیابی علمی جامع دارد. نکته مهم این است که چگونه می‌توان از این سیستم‌های فاگوسیتوز اندوتلیال اجتناب کرد تا نانوذرات بتوانند به طور دقیق به هدف خود برسند. این یک نگرانی رایج در نانوپزشکی است که باید حل شود.

مکانیسم‌های زیربنایی سمیت نانوذرات و سایر نقش‌های چندگانه در پیشگیری و درمان دیابت، هم از منظر اساسی و هم از نظر کاربردی بسیار ضروری هستند. برای کاهش سمیت نانوذرات، مواد خام و فرآیندهای دخیل در سنتز آنها باید بهینه شوند. به حداقل رساندن استفاده از معرف‌های شیمیایی سمی یا استفاده از مواد طبیعی در فرآیند سنتز ممکن است زیست سازگاری را بهبود بخشد. علاوه بر این، مطالعات بر روی مکانیسم‌های تنظیم و کنترل نانوذرات در داخل بدن برای کاربرد آنها در دیابت حیاتی است. بیشترین تأثیر نانوذرات با توسعه استراتژی‌های نوآورانه برای هدف قرار دادن موثر نانوذرات به محل بافت‌های آسیب دیده در بیماران دیابتی تضمین می‌شود. یک سیستم دارورسانی ایده‌آل نانوذرات باید بتواند به بافت‌های بیمار برسد، آنها را شناسایی کند، به آنها متصل شود و داروی بارگذاری شده را به بافت‌های بیمار برساند و در عین حال آسیب ناشی از دارو به بافت‌های سالم را به حداقل برساند یا از آن جلوگیری کند.

چندین عامل برای تقویت بهبود بافت، مانند فاکتورهای رشد، مولکول‌های کوچک و درمان‌های مبتنی بر siRNA، نتایج امیدوارکننده‌ای را در بهبود بهبود زخم در آزمایش‌های بالینی نشان داده‌اند. علیرغم پیشرفت‌های اخیر، چالش‌ها در حفظ و مدت اثر درمانی در محیط زخم ناملاهم، سرعت اجرای بالینی را محدود کرده است. فرمول‌های نانوذرات، داربست‌های نانوالیافی و درمان‌های مرتبط با هیدروژل برای غلبه بر این محدودیت در حال ابداع هستند. در نهایت، این فن‌آوری‌ها برای تایید اعتبار، به آزمایش در مدل‌های حیوانی بزرگ‌تر، به ویژه مدل خوک، قبل از در نظر گرفتن برای مدل انسانی، نیاز دارند. نانوذرات نقره برای آزمایش‌های بالینی متعددی در درمان زخم‌ها، به ویژه سوختگی‌ها و زخم‌های مزمن (زخم‌های دیابتی) استفاده شده‌اند. در حال حاضر، برخی از پانسمان‌های تجاری موجود حاوی نانوذرات نقره هستند. در میان پلیمرهای مختلف توسعه یافته برای ساخت نانوذرات پلیمری، PLGA یکی از موفق‌ترین پلیمرهای مصنوعی مورد استفاده است که با تایید FDA برای استفاده بالینی در انسان به دلیل سازگاری با انواع مختلف داروها، از مولکول‌های کوچک تا ماکرومولکول‌ها و توانایی محافظت از داروها در برابر تخریب و امکان انتشار پایدار است. rhPDGF تنها فاکتور رشد مورد تایید FDA برای استفاده بالینی است که بسته شدن کامل زخم را افزایش می‌دهد و زمان رسیدن به بهبود کامل زخم را کاهش می‌دهد. در بازار، مواد بانداز زخم مدرن که برای بازسازی پوست موثر است، وارد شده است. علیرغم تقاضا برای استفاده از مواد پانسمان بهبود یافته برای ترمیم زخم، بسیاری از مواد التیام دهنده زخم که از نظر بالینی

بسیار کشنده بوده و باعث آسیب گسترده به پروتئین، DNA و لیپیدها می‌شود و در نتیجه بر عملکرد طبیعی سلولی تأثیر می‌گذارد. ROS به عنوان یک محصول جانبی اجتناب ناپذیر فسفوریلاسیون اکسیداتیو در سلول به طور مداوم در سطوح پایه تولید می‌شود. با این حال، قادر به ایجاد آسیب نیست، زیرا توسط مکانیسم‌های آنتی اکسیدانی مختلف از بین می‌رود. از آنجایی که سطوح بالای ROS می‌تواند با اکسید کردن لیپیدها و پروتئین‌ها به سلول‌ها آسیب برساند، سطوح به شدت با حضور آنزیم‌های مهارکننده ROS و آنتی‌اکسیدان‌ها با وزن مولکولی پایین کنترل می‌شوند. سیگنال‌های ردوکس تغییر یافته (عدم تعادل بین رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان‌ها) که منجر به استرس اکسیداتیو می‌شوند، به‌طور گسترده به عنوان عاملی در ایجاد عوارض دیابت، از جمله بیماری‌های قلبی عروقی، نوروپاتی و رتینوپاتی پذیرفته شده‌اند. تجمع ROS منجر به تخریب قابل توجه سلول‌های بنیادی درون‌زا، فاکتورهای رشد و اسیدهای نوکلئیک در بافت زخم می‌شود، بنابراین پتانسیل بازسازی آن را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد و باعث تأخیر در بهبود زخم می‌شود [۲۱].

درمان مبتنی بر نانوذرات نتایج امیدوارکننده‌ای را در ارتقای فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی برای بهبود مؤثر زخم در جوندگان دیابتی نشان داده است. بایرگی و همکاران [۲۹] نانوذرات PLGA محصور شده با اسید فولیک (FA)؛ ۴-هیدروکسی-۳-متوکسی سینامیک اسید) را برای مطالعه اثر آن در بهبود زخم دیابتی توسعه دادند. FA یک ترکیب فنولی و یک آنتی اکسیدان طبیعی با اثر درمانی بالقوه در ترمیم زخم دیابتی به دلیل اثرات کاهش دهنده قند خون، مهار رادیکال‌های آزاد، رگ‌زایی، ضد باکتریایی و نوروزنیک است. محققان نشان دادند که در مقایسه با گروه کنترل، دیسپرس شدن نانوذرات پلیمری بارگذاری شده با FA (تجویز خوراکی) و زخم‌های تحت درمان با هیدروژل مبتنی بر نانوذرات پلیمری حاوی FA (تجویز موضعی) موجب اپیتلیزه شدن سریع‌تر زخم شده که منجر به بسته شدن مؤثر زخم در روز ۱۴ گشت. تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) به عنوان یک مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی مهم در ایجاد زخم‌های دیابتی شناخته شده است. اتصال AGE موجود در گردش خون به RAGE (گیرنده برای AGEs) در انواع مختلف سلول منجر به اختلال در عملکرد فاکتورهای رشد می‌شود. AGE و RAGE منجر به استرس اکسیداتیو شده و باعث رگ‌زایی غیر طبیعی در بهبود زخم می‌شوند. در بافت‌های پوست دیابتی نوع ۲، بیان هر دو AGE و RAGE در مقایسه با بافت‌های پوست طبیعی افزایش یافت. هی و همکاران [۳۰] نانوالیاف PCL و کیتوزان جی-پلی‌آنیلین چهارتایی شده (QCSP) را برای ارتقاء بهبود زخم توسعه دادند. این پانسمان‌های زخم نانوالیافی ویژگی‌های مکانیکی قابل مقایسه با بافت نرم، قابلیت مهار رادیکال‌های آزاد، خاصیت ضد میکروبی و زیست سازگاری را از خود نشان دادند. داده‌های آن‌ها نشان می‌دهد که قابلیت آنتی‌اکسیدانی نانوالیاف ۱۵PCL/QCSP با افزایش غلظت QCSP افزایش یافته و تقریباً ۷۰ درصد رادیکال‌های آزاد را می‌توان با ۶ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر سوسپانسیون ۱۵PCL/QCSP پاکسازی کرد، و کارایی مهار DPPH، زمانی که غلظت سوسپانسیون ۱۵PCL/QCSP به ۸ میلی‌گرم در میلی‌لیتر رسید، بیش از ۸۰ درصد بود. علاوه بر این، زخم‌هایی که تحت درمان با پانسمان نانوالیاف ۱۵PCL/QCSP قرار گرفتند، تشریح کلاژن، ضخامت نسج التیامی و افزایش رگ‌زایی را نشان دادند که منجر به بسته شدن سریع زخم در مقایسه با نگادرم تجاری موجود شد.

- [10] X. Chen, Y. Ren, Y. Feng, X. Xu, H. Tan, J. Li, Cp1-11 peptide/insulin complex loaded pH-responsive nanoparticles with enhanced oral bioactivity, *Int J Pharm* 562 (2019) 23–30.
- [11] M. Alibolandi, F. Alabdollah, F. Sadeghi, M. Mohammadi, K. Abnous, M. Ramezani, F. Hadizadeh, Dextran-b-poly (lactide-co-glycolide) polymersome for oral delivery of insulin: In vitro and in vivo evaluation, *Journal of Controlled Release* 227 (2016) 58–70.
- [12] Y. Chen, P. Li, J.A. Modica, R.J. Drout, O.K. Farha, Acid-resistant mesoporous metal-organic framework toward oral insulin delivery: protein encapsulation, protection, and release, *J Am Chem Soc* 140 (2018) 5678–5681.
- [13] N.G. Lamson, A. Berger, K.C. Fein, K.A. Whitehead, Anionic nanoparticles enable the oral delivery of proteins by enhancing intestinal permeability, *Nat Biomed Eng* 4 (2020) 84–96.
- [14] W. Shan, X. Zhu, M. Liu, L. Li, J. Zhong, W. Sun, Z. Zhang, Y. Huang, Overcoming the diffusion barrier of mucus and absorption barrier of epithelium by self-assembled nanoparticles for oral delivery of insulin, *ACS Nano* 9 (2015) 2345–2356.
- [15] M. Liu, J. Zhang, X. Zhu, W. Shan, L. Li, J. Zhong, Z. Zhang, Y. Huang, Efficient mucus permeation and tight junction opening by dissociable “mucus-inert” agent coated trimethyl chitosan nanoparticles for oral insulin delivery, *Journal of Controlled Release* 222 (2016) 67–77.
- [16] J. Yu, Y. Zhang, Y. Ye, R. DiSanto, W. Sun, D. Ranson, F.S. Ligler, J.B. Buse, Z. Gu, Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112 (2015) 8260–8265.
- [17] R. Chang, M. Li, S. Ge, J. Yang, Q. Sun, L. Xiong, Glucose-responsive biopolymer nanoparticles prepared by co-assembly of concanavalin A and amylopectin for insulin delivery, *Ind Crops Prod* 112 (2018) 98–104.
- [18] N. Mirazi, J. Shoaie, A. Khazaei, A. Hosseini, A comparative study on effect of metformin and metformin-conjugated nanotubes on blood glucose homeostasis in diabetic rats, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 40 (2015) 343–348.
- [19] J.P. Martins, D. Liu, F. Fontana, M.P.A. Ferreira, A. Correia, S. Valentino, M. Kemell, K. Moslova, E. Makila, J. Salonen, Microfluidic nanoassembly of bioengineered chitosan-modified FcRn-targeted porous silicon nanoparticles@ hypromellose acetate succinate for oral delivery of antidiabetic peptides, *ACS Appl Mater Interfaces* 10 (2018) 44354–44367.
- [20] M. Razavi, R. Primavera, B.D. Kevadiya, J. Wang, P. Buchwald, A.S. Thakor, A collagen based cryogel bioscaffold that generates oxygen for islet transplantation, *Adv Funct Mater* 30 (2020) 1902463.
- [21] H. Ezhilarasu, D. Vishalli, S.T. Dheen, B.-H. Bay, D.K. Srinivasan, Nanoparticle-based therapeutic approach for diabetic wound healing, *Nanomaterials* 10 (2020) 1234.
- [22] S. Sharma, A. Parmar, S. Kori, R. Sandhir, PLGA-based nanoparticles: A new paradigm in biomedical applications, *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 80 (2016) 30–40.
- [23] Y.H. Lee, Y.L. Hong, T.L. Wu, Novel silver and nanoparticle-encapsulated growth factor co-loaded chitosan composite hydrogel with sustained antimicrobial and promoted biological properties for diabetic wound healing, *Materials Science and Engineering: C* 118 (2021) 111385. <https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2020.111385>.
- [24] L. Wu, Y. Chen, G. Zeng, N. Mao, N. Li, L. Li, X. Xu, L. Yan, Supramolecular peptide hydrogel doped with nanoparticles for local siRNA delivery and diabetic wound healing, استفاده می شوند، به جای میزان اثربخشی، به داده ها و تجربه ایمنی متکی هستند. نانوذرات بر پایه معدنی طلا، مس، اکسید روی، اکسید سریم و سیلیکا هنوز تحت بررسی بالینی هستند.
- ## ۲- نتیجه گیری
- استفاده از نانوذرات در تحویل داروهای دیابت و ترمیم زخم‌های دیابتی نمایانگر یک پیشرفت امیدوارکننده در مدیریت دیابت است. نانوذرات امکان تحویل هدفمند دارو، افزایش فراهمی زیستی و آزادسازی کنترل شده را فراهم می‌کنند که می‌تواند نتایج درمانی را بهبود بخشد و عوارض جانبی را در بیماران دیابتی کاهش دهند. علاوه بر این، ویژگی‌های منحصر به فرد آنها با ترویج بازسازی بافت، کاهش التهاب و پیشگیری از عفونت‌ها به بهبود سریع‌تر و مؤثرتر زخم‌ها کمک می‌کند. با پیشرفت تحقیقات، ادغام فناوری نانو در پروتکل‌های درمان دیابت می‌تواند روش‌های فعلی را متحول کند و امید به مدیریت بهتر بیماری و بهبود کیفیت زندگی بیماران را افزایش دهد. با این حال، مطالعات بالینی بیشتر و ارزیابی‌های ایمنی بلندمدت برای استفاده کامل از پتانسیل نانوذرات در مراقبت از دیابت ضروری است.
- ## مراجع
- [1] H. Sun, P. Saeedi, S. Karuranga, M. Pinkepank, K. Ogurtsova, B.B. Duncan, C. Stein, A. Basit, J.C.N. Chan, J.C. Mbanya, M.E. Pavkov, A. Ramachandran, S.H. Wild, S. James, W.H. Herman, P. Zhang, C. Bommer, S. Kuo, E.J. Boyko, D.J. Magliano, IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045, *Diabetes Res Clin Pract* 183 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
- [2] Q. Lu, J. Wang, X. Wei, G. Wang, Y. Xu, Z. Lu, P. Liu, <p>Cost of Diabetic Foot Ulcer Management in China: A 7-Year Single-Center Retrospective Review</p>, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 13 (2020) 4249–4260. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S275814>.
- [3] S. Rocha, M. Lucas, D. Ribeiro, M.L. Corvo, E. Fernandes, M. Freitas, Nano-based drug delivery systems used as vehicles to enhance polyphenols therapeutic effect for diabetes mellitus treatment, *Pharmacol Res* 169 (2021) 105604. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2021.105604>.
- [4] Y. Liu, S. Zeng, W. Ji, H. Yao, L. Lin, H. Cui, H.A. Santos, G. Pan, Emerging theranostic nanomaterials in diabetes and its complications, *Advanced Science* 9 (2022) 2102466.
- [5] S. C Thomas, P. Kumar Mishra, S. Talegaonkar, Ceramic nanoparticles: fabrication methods and applications in drug delivery, *Curr Pharm Des* 21 (2015) 6165–6188.
- [6] I. Barwal, A. Sood, M. Sharma, B. Singh, S.C. Yadav, Development of stevioside Pluronic-F-68 copolymer based PLA-nanoparticles as an antidiabetic nanomedicine, *Colloids Surf B Biointerfaces* 101 (2013) 510–516.
- [7] Y. Li, J. Zhang, J. Gu, S. Chen, Biosynthesis of polyphenol-stabilised nanoparticles and assessment of anti-diabetic activity, *J Photochem Photobiol B* 169 (2017) 96–100.
- [8] A. Bayrami, E. Ghorbani, S.R. Pouran, A. Habibi-Yangjeh, A. Khataee, M. Bayrami, Enriched zinc oxide nanoparticles by *Nasturtium officinale* leaf extract: Joint ultrasound-microwave-facilitated synthesis, characterization, and implementation for diabetes control and bacterial inhibition, *Ultrason Sonochem* 58 (2019) 104613.
- [9] M.A. Mumuni, F.C. Kenchukwu, K.C. Ofokansi, A.A. Attama, D.D. Díaz, Insulin-loaded mucoadhesive nanoparticles based on mucin-chitosan complexes for oral delivery and diabetes treatment, *Carbohydr Polym* 229 (2020) 115506.

- [28] Y. Liang, B. Chen, M. Li, J. He, Z. Yin, B. Guo, Injectable Antimicrobial Conductive Hydrogels for Wound Disinfection and Infectious Wound Healing, *Biomacromolecules* 21 (2020) 1841–1852. [https://doi.org/10.1021/ACS.BIOMAC.9B01732/SUPPL\\_FILE/BM9B01732\\_SI\\_001.PDF](https://doi.org/10.1021/ACS.BIOMAC.9B01732/SUPPL_FILE/BM9B01732_SI_001.PDF).
- [29] U. Bairagi, P. Mittal, J. Singh, B. Mishra, Preparation, characterization, and in vivo evaluation of nano formulations of ferulic acid in diabetic wound healing, *Drug Dev Ind Pharm* 44 (2018) 1783–1796. <https://doi.org/10.1080/03639045.2018.1496448>.
- [30] J. He, Y. Liang, M. Shi, B. Guo, Anti-oxidant electroactive and antibacterial nanofibrous wound dressings based on poly( $\epsilon$ -caprolactone)/quaternized chitosan-graft-polyaniline for full-thickness skin wound healing, *Chemical Engineering Journal* 385 (2020) 123464. <https://doi.org/10.1016/J.CEJ.2019.123464>.
- Chemical Engineering Journal 457 (2023) 141244. <https://doi.org/10.1016/J.CEJ.2022.141244>.
- [25] L.C. Dewberry, S.M. Niemiec, S.A. Hilton, A.E. Louiselle, S. Singh, T.S. Sakthivel, J. Hu, S. Seal, K.W. Liechty, C. Zgheib, Cerium oxide nanoparticle conjugation to microRNA-146a mechanism of correction for impaired diabetic wound healing, *Nanomedicine* 40 (2022) 102483. <https://doi.org/10.1016/J.NANO.2021.102483>.
- [26] R. Singla, S. Soni, V. Patial, P.M. Kulurkar, A. Kumari, S. Mahesh, Y.S. Padwad, S.K. Yadav, Cytocompatible Antimicrobial Dressings of *Syzygium cumini* Cellulose Nanocrystals Decorated with Silver Nanoparticles Accelerate Acute and Diabetic Wound Healing, *Scientific Reports* 2017 7:1 7 (2017) 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08897-9>.
- [27] S. Kalita, R. Kandimalla, A.C. Bhowal, J. Kotoky, S. Kundu, Functionalization of  $\beta$ -lactam antibiotic on lysozyme capped gold nanoclusters retrogress MRSA and its persists following awakening, *Scientific Reports* 2018 8:1 8 (2018) 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22736-5>.