



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

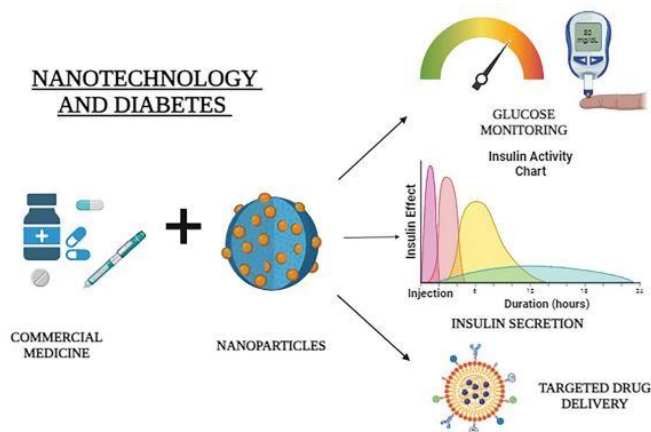
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΟΔΟ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΗΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΔΕΚΑΕΤΙΑ

ΜΑΡΙΑ ΜΑΡΙΝΑ ΠΑΠΑ



ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΙΜΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ,
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024

Εικόνα εξωφύλλου από: Srinivasan & Rana, 2024



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΟΔΟ ΤΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΗΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ
ΔΕΚΑΕΤΙΑ**

ΜΑΡΙΑ ΜΑΡΙΝΑ ΠΑΠΑ

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΙΜΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ,
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024

Η έγκριση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ονοματεπώνυμο: Μαρία Μαρίνα Παπά

Τίτλος Μεταπτυχιακής Διατριβής: Ο ρόλος της νανοτεχνολογίας στην πρόοδο της θεραπείας του Σακχαρώδη Διαβήτη την τελευταία δεκαετία.

Ημερομηνία Παρουσίασης: 9 Οκτωβρίου 2024

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή Αξιολόγησης:

- **Ιωάννης Σίμος (Επιβλέπων):** Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.
- **Πατρώνα Βεζυράκη:** Ομότιμη Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.
- **Περικλής Παππάς:** Καθηγητής Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.

Στον πολυαγαπημένο μου Κούκι...

Πρόλογος

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες παγκόσμιες προκλήσεις της υγειονομικής περίθαλψης, επηρεάζοντας εκατομμύρια άτομα και οδηγώντας σε σοβαρές επιπλοκές, όπως καρδιοαγγειακές παθήσεις, νεφρική ανεπάρκεια και προβλήματα όρασης. Η βελτίωση της θεραπείας του είναι ουσιώδης για την ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς εξασφαλίζει καλύτερη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης και μειώνει τους κινδύνους που συνδέονται με τη νόσο. Σε αυτό το πλαίσιο, η ανάπτυξη της νανοτεχνολογίας προσφέρει καινοτόμες προσεγγίσεις στη θεραπεία του ΣΔ, επιτρέποντας την πιο στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων και τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας των θεραπειών. Αυτές οι εξελίξεις συμβάλλουν σημαντικά στην αναβάθμιση της ποιότητας ζωής των ασθενών και στην πρόληψη των επιπλοκών της νόσου.

Ευχαριστίες

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες» με κατεύθυνση την «Εφαρμοσμένη Βιοϊατρική», του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Σε αυτό το σημείο, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλα τα άτομα που συνέβαλαν επιστημονικά και ηθικά στην ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας, καθώς και στην πορεία των μεταπτυχιακών σπουδών μου. Καταρχάς, θα ήθελα να εκφράσω τις εγκάρδιες ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Ιωάννη Σίμο, Επίκουρο Καθηγητή Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τόσο για την αδιάλειπτη και ανεκτίμητη στήριξή του καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών, όσο και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, δίνοντάς μου την ευκαιρία να εκπονήσω τη μεταπτυχιακή μου διατριβή υπό την καθοδήγησή του. Η ανταπόκρισή του ήταν πάντοτε άμεση, και ο ίδιος διαρκώς πρόθυμος και διαθέσιμος για συζήτηση και ανατροφοδότηση σχετικά με τα θέματα που προέκυπταν όλο αυτό το διάστημα. Η συνεργασία μας υπήρξε για μένα εξαιρετική τιμή και χαρά, καθώς οι γνώσεις που απέκτησα μέσα από αυτήν θα αποτελέσουν θεμέλιο για τη μελλοντική μου επιστημονική και επαγγελματική πορεία. Επιπλέον, θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στην κα. Πατρώνα Βεζυράκη, Ομότιμη Καθηγήτρια Φυσιολογίας και τέως Διευθύντρια του συγκεκριμένου Μεταπτυχιακού Προγράμματος, για την υποστήριξή της και την εμπιστοσύνη που έδειξε σε μένα και στις ικανότητές μου. Επίσης, ευχαριστώ ιδιαιτέρως τον κ. Περικλή Παππά, Καθηγητή Φαρμακολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, που μου έκανε τη τιμή να είναι μέλος της τριμελούς επιτροπής της παρούσας διπλωματικής. Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την βαθιά μου ευγνωμοσύνη στη μητέρα μου και την αδερφή μου, Ελεάνα και Γαρυφαλλιά, που είναι πάντα στο πλευρό μου, στηρίζοντάς με σε κάθε μου βήμα. Η ανιδιοτελής τους αγάπη και η αμέριστη κατανόησή τους μου δίνουν την ώθηση να επιδιώκω και να πραγματοποιώ τους στόχους και τα όνειρά μου.

Περίληψη

Τα τελευταία 10 χρόνια, η νανοτεχνολογία έχει αναδειχθεί ως σημαντικός παράγοντας καινοτομίας στη θεραπεία του ΣΔ, προσφέροντας νέες στρατηγικές για τη βελτίωση της διαχείρισης της νόσου. Αυτή η διπλωματική εργασία εξετάζει τις πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της νανοτεχνολογίας, με ιδιαίτερη έμφαση στις εφαρμογές της στη χορήγηση ινσουλίνης και άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων. Μία από τις κύριες καινοτομίες είναι η χρήση νανοσωματιδίων για τη χορήγηση εισπνεόμενης ινσουλίνης, η οποία επιτρέπει την άμεση απορρόφηση της ινσουλίνης μέσω των πνευμόνων, προσφέροντας γρήγορη και αποτελεσματική ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης. Αυτή η μέθοδος επιτρέπει επίσης τη μείωση της ανάγκης για ενέσεις, βελτιώνοντας την συμμόρφωση των ασθενών. Η νανοτεχνολογία έχει συμβάλει στην ανάπτυξη διαδερμικών και διαρρινικών συστημάτων χορήγησης αντιδιαβητικών φαρμάκων, τα οποία παρέχουν μία εναλλακτική λύση για τη μεταφορά τους μέσω του δέρματος ή της ρινικής κοιλότητας. Αυτές οι μέθοδοι μειώνουν την επεμβατικότητα της θεραπείας και μπορούν να προσφέρουν σταθερές δόσεις, βελτιώνοντας τη ποιότητα ζωής των ασθενών των ασθενών. Η εργασία διερευνά κυρίως τη χρήση νανοσωματιδίων για την χορήγηση GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) και SGLT-2 (Sodium-glucose cotransporter-2) αναστολέων, που είναι σύγχρονοι παράγοντες στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Οι νανοφορείς μπορούν να βελτιώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα και την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων, εξασφαλίζοντας ότι δρουν ακριβώς στους ιστούς που χρειάζεται. Η συνολική αξιολόγηση των νανοτεχνολογικών εφαρμογών καταδεικνύει ότι προσφέρουν σημαντικές δυνατότητες για τη βελτίωση των θεραπειών του ΣΔ, ενισχύοντας την αποτελεσματικότητα, μειώνοντας τις παρενέργειες και αυξάνοντας την συμμόρφωση των ασθενών. Οι μελλοντικές προοπτικές στον τομέα αυτό φαίνονται υποσχόμενες, καθώς οι καινοτόμες μέθοδοι χορήγησης φαρμάκων μέσω νανοσωματιδίων ανοίγουν νέους δρόμους για την εξατομικευμένη θεραπεία του διαβήτη.

Abstract

In the last 10 years, nanotechnology has emerged as a significant factor of innovation in the treatment of diabetes mellitus, offering new strategies to improve disease management. This thesis examines recent developments in the field of nanotechnology, with a particular emphasis on its applications in the delivery of insulin and other antidiabetic drugs. One of the key innovations is the use of nanoparticles for the administration of inhalable insulin, which allows for the direct absorption of insulin through the lungs, providing quick and effective regulation of glucose levels. This method also reduces the need for injections, improving patient compliance. Nanotechnology has contributed to the development of transdermal and intranasal systems for the delivery of antidiabetic drugs, offering an alternative route for their transport through the skin or nasal cavity. These methods reduce the invasiveness of treatment and can provide steady doses, improving the quality of life for patients. The thesis mainly explores the use of nanoparticles for the delivery of GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) and SGLT-2 (Sodium-glucose cotransporter-2) inhibitors, which are modern agents in the treatment of type 2 diabetes. Nanocarriers can improve the bioavailability and effectiveness of these drugs, ensuring that they act precisely on the tissues that need them. The overall evaluation of nanotechnology applications demonstrates that they offer significant potential for improving diabetes treatments by enhancing efficacy, reducing side effects, and increasing patient compliance. The future prospects in this field appear promising, as innovative drug delivery methods using nanoparticles open new pathways for personalized diabetes treatment.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	xi
Ευχαριστίες	xiii
Περίληψη	xv
Abstract	xvii
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1. Σακχαρώδης Διαβήτης	1
1.1 Ιστορικά Στοιχεία.....	1
1.2 Ορισμός Σακχαρώδη Διαβήτη.....	6
1.3 Μορφές Σακχαρώδη Διαβήτη	7
1.3.1 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1	8
1.3.2 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2	9
1.3.3 Διαβήτης Κύησης και άλλες μορφές Σακχαρώδη Διαβήτη	10
1.4 Θεραπευτική αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη	12
1.4.1 Αντιμετώπιση Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1	12
1.4.2 Αντιμετώπιση Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2	15
1.4.2.1 Διατροφή και Άσκηση.....	15
1.4.2.2 Φαρμακευτική Αντιμετώπιση.....	16
1.4.2.3 Διγουανίδια-Μετφορμίνη.....	17
1.4.2.4 Εκκριταγωγά ινσουλίνης-Σουλφονουλourίες και Μεγλιτινίδες.....	19
1.4.2.5 Θειαζολιδινεδιόνες	20
1.4.2.6 Αναστολείς της άλφα-γλυκοσιδάσης (AGI)	22
1.4.2.7 Αναστολείς διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4)	23
1.4.2.8 Ανάλογα γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1).....	24
1.4.2.9 Αναστολείς του συµµεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-2 (SGLT-2)	26
1.4.2.10 Αγωνιστές αµυλίνης	27
1.4.2.11 Ινσουλίνη	28
2. Νανοτεχνολογία	32
2.1 Ιστορικά Στοιχεία.....	32
2.2 Νανοτεχνολογία και Βιοϊατρικές Επιστήμες.....	36
2.3 Νανοςωματίδια ως φορείς φαρμάκων	38

2.4 Νανοσωματίδια και διάγνωση	42
2.5 Νανοσωματίδια και θεραπεία	49
2.6 Νανοϊατρική	52
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	55
3. Νανοτεχνολογία και Σακχαρώδης Διαβήτης.....	55
3.1 Εφαρμογές της νανοτεχνολογίας στη χορήγηση ινσουλίνης	57
3.1.1 Εκ του στόματος χορήγηση ινσουλίνης.....	59
3.1.2 Διαδερμική και διαρινική χορήγηση ινσουλίνης.....	66
3.2 Εφαρμογές της νανοτεχνολογίας στη χορήγηση αναλόγων και αγωνιστών GLP-1	72
3.3 Εφαρμογές της νανοτεχνολογίας στη χορήγηση αναστολέων SGLT-2	82
4. Συμπεράσματα.....	89
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	91

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Σακχαρώδης Διαβήτης

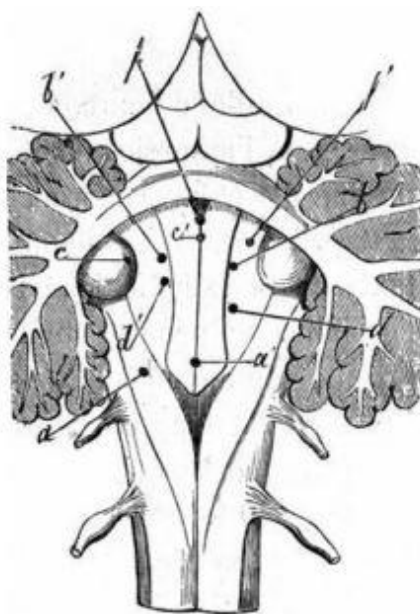
1.1 Ιστορικά Στοιχεία

Ο ΣΔ είναι γνωστός από την αρχαιότητα. Περιγραφές για αυτόν έχουν βρεθεί στους αιγυπτιακούς παπύρους, στην αρχαία ινδική και κινεζική ιατρική, όπως επίσης και στο έργο των αρχαίων Ελλήνων και Αράβων γιατρών (Karamanlou et al., 2016). Σύμφωνα με αρχαία Αιγυπτιακά χειρόγραφα που χρονολογούνται στο 1500 π.Χ, ο διαβήτης αποτελεί μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από πολυουρία (Lakhtakia, 2013). Οι Ινδουιστές γιατροί, Charak και Sushrut, των οποίων τα έγγραφα χρονολογούνται μεταξύ 400 και το 500 π.Χ., ήταν ίσως οι πρώτοι που αναγνώρισαν την ύπαρξης γλυκόζης στα διαβητικά ούρα. Πράγματι, η διάγνωση έγινε δοκιμάζοντας οι ίδιοι τα ούρα ή παρατηρώντας ότι τα μυρμήγκια είχαν τη τάση να συγκεντρώνονται γύρω από αυτά, λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε γλυκόζη (Tattersall, 2016). Για αυτό το λόγο, αποκαλούσαν αυτά τα ούρα με τον όρο madhumeha που σημαίνει «ούρα σαν μέλι» (Lakhtakia, 2013). Οι Charak και Sushrut παρατήρησαν επίσης ότι η ασθένεια ήταν πιο διαδεδομένη σε αυτούς που ήταν νωθροί, υπέρβαροι και λαίμαργοι και που ενέδιδαν σε γλυκά ή λιπαρά τρόφιμα. Στην αρχαία Κίνα, ο Chang Chung-Ching που αναφέρεται ως «ο Κινέζος Ιπποκράτης», αναγνώριζε ως συμπτώματα της συγκεκριμένης ασθένειας την πολυουρία, την πολυδιψία και την απώλεια βάρους, ενώ τον 7ο αιώνα μ.Χ. ο Chen Chuan κατέγραψε τα γλυκά ούρα στον ΣΔ αναφέροντας τα χαρακτηριστικά του συμπτώματα: έντονη δίψα, άφθονη κατανάλωση νερού και μεγάλες ποσότητες ούρων που είχαν σχετικά γλυκιά γεύση. Σε μια προσπάθεια να θεραπεύσει αυτή την ασθένεια, ο συνάδελφος του Li Hsuan πρότεινε την αποχή από το κρασί, το αλάτι αλλά και το σεξ (Karamanlou et al., 2016). Η ιστορία αποδίδει τις πρώτες πλήρεις περιγραφές στον πρώτο αιώνα μ.Χ. στον Αρεταίο τον Καππαδόκη, που επινόησε τη λέξη διαβήτης που προκύπτει από το ελληνικό ρήμα «διαβαίνω» που σημαίνει περνάω μέσω και διαβήτη, την κατάσταση που τρέχει το υγρό διά ενός μέσου και δήλωσε δραματικά «...κανένα ουσιαστικό μέρος των υγρών δεν απορροφούνται από τον οργανισμό ενώ μεγάλες μάζες της σάρκας υγροποιούνται σε ούρα» (Lakhtakia, 2013). Ο Αρεταίος ο Καππαδόκης είχε αναφέρει συγκεκριμένα, ότι ο διαβήτης είναι μια τρομερή ασθένεια, όχι πολύ συχνή στους άντρες, όντας ένα λιώσιμο της σάρκας και των μελών σε ούρα. Τόνιζε, ότι οι ασθενείς δεν σταματούν ποτέ να παράγουν νερό καθώς η ροή είναι αδιάκοπη, όπως το άνοιγμα των υδραγωγείων. Η ζωή είναι σύντομη,

δυσάρεστη και επώδυνη, η δίψα είναι άσβεστη, η κατανάλωση νερού χαρακτηρίζεται ως υπερβολική και δυσανάλογη προς τη μεγάλη ποσότητα ούρων, γιατί αποβάλλονται ακόμη περισσότερα ούρα. Ακόμη σημείωνε πως αν οι διαβητικοί δεν καταναλώσουν νερό για μικρό χρονικό διάστημα τότε, το στόμα τους και το σώμα τους στεγνώνει. Τα εσωτερικά τους όργανα φαίνονται καμένα και οι ασθενείς εμφανίζουν ναυτία, ανησυχία και σε σύντομο χρονικό διάστημα αποθνήσκουν (Tattersall, 2016). Από τον 8ο αιώνα και μετά οι γιατροί παρατηρούσαν την τάση των διαβητικών ασθενών να αναπτύσσουν δερματικές λοιμώξεις όπως φουσκώματα, δερματικά έλκη και προβλήματα όρασης. Τον 11ο αιώνα μ.Χ., ο περίφημος Αραβοϊσλαμικός γιατρός Avicenna (980-1037) στο βιβλίο του El-Kanun (Κανόνας της Ιατρικής) περιέγραψε τον διαβήτη και ανέφερε τη γάγγραινα και τη σεξουαλική δυσλειτουργία ως επιπλοκές. Χρόνια αργότερα, ο μεσαιωνικός μελετητής Μωυσής Ο Μαϊμωνίδης (1138-1204 μ.Χ.) περιγράφει λεπτομερώς τον διαβήτη, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων της οξέωσης (Karamanou et al., 2016).

Στην Ευρώπη, ο διαβήτης δεν αποτελούσε αντικείμενο μελέτης και ενδιαφέροντος μέχρι που ο Thomas Willis (1621- 1675 μΧ) έγραψε το Diabetes, ή αλλιώς το Pissing Evil. Περιέγραψε τα ούρα ως «υπέροχα γλυκά όπως η ζάχαρη ή το μέλι» αλλά δεν θεώρησε ότι αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι μπορεί να περιείχαν ζάχαρη, καθώς ήταν κάτι που δεν ήταν σε θέση να εξηγήσει (Tattersall, 2016). Η εξήγηση δόθηκε 100 χρόνια αργότερα, από άλλον Άγγλο γιατρό, Μάθιου Ντόμπσον (1732-1784) της Λίβερπουλ, ο οποίος απέδειξε πειραματικά την παρουσία ζάχαρης στα ούρα. Στην πραγματικότητα, έβρασε τα ούρα μέχρι να εξατμιστούν και παρατήρησε ότι το υπόλειμμα ήταν ένα κρυσταλλικό υλικό το οποίο είχε τη γεύση μαύρης ζάχαρης (Karamanou et al., 2016). Ο Dobson κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι νεφροί απέκριναν ζάχαρη και ότι η ζάχαρη αυτή δεν σχηματίστηκε στο εκκριτικό όργανο αλλά προηγουμένως υπήρχε στον ορό του αίματος (Tattersall, 2016). Ο εκπαιδευμένος στο Εδιμβούργο χειρουργός, John Rollo (1809) ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον όρο "mellitus" (από τη λατινική λέξη που σημαίνει «μέλι»). Έγινε γνωστός με τη «δίαιτα ζώων» όπως ονομάστηκε, η οποία έγινε η τυπική θεραπεία του διαβήτη για το μεγαλύτερο μέρος του 19ου αιώνα. Ο Rollo πίστευε ότι η ζάχαρη σχηματίζεται στο στομάχι από κατανάλωση λαχανικών, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η προφανής λύση, ήταν η δίαιτα κατανάλωσης ζωικής τροφής. Έτσι, η υπόθεσή του περιγράφεται στο βιβλίο του το 1797 που ονομαζόταν «Ένας απολογισμός δύο περιπτώσεων σακχαρώδους διαβήτη» που επέτρεψε στην ασθενή του καπετάν Μέρεντιθ να έχει για δείπνο «παλιά κρέατα που έχουν διατηρηθεί για πολύ καιρό, όσο μπορεί να αντέξει το στομάχι, παχιά και ταγγισμένα όπως το χοιρινό». Ο Rollo ήταν μάλλον ο πρώτος που σημείωσε τη δυσκολία που αντιμετωπίζουν ορισμένα άτομα με

διαβήτη στην συμμόρφωση στη θεραπεία. Σε αυτό το γεγονός απέδωσε ως αιτία θανάτου το χαμό ενός εκ των ασθενών του (Lakhtakia, 2013). Ο μεταβολισμός της γλυκόζης αποσαφηνίστηκε από το έργο του Γάλλου Φυσιολόγου Claude Bernard (1813–1878). Η συμβολή του Bernard στη μελέτη του μεταβολισμού και του διαβήτη παραμένει κορυφαία. Ο Bernard απέδειξε ότι το αίμα των ζώων περιέχει ζάχαρη ακόμα κι αν δεν προέρχεται από κατανάλωση τροφής. Δοκιμάζοντας τη θεωρία ότι η ζάχαρη που απορροφήθηκε από τα τρόφιμα καταστράφηκε όταν περνούσε μέσα από τους ιστούς, ο Μπέρναρντ έβαλε σκύλους σε δίαιτα υδατανθράκων και τους θανάτωσε αμέσως μετά τη σίτιση. Προς έκπληξή του παρατήρησε μεγάλες ποσότητες ζάχαρης στις ηπατικές φλέβες. Το ίδιο παρατήρησε και στην ομάδα ελέγχου, σε ζώα που τρέφονταν μόνο από κρέας. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το συκώτι αποθηκεύει μία αδιάλυτη στο νερό αμυλώδη ουσία που ονομάστηκε γλυκογόνο, το οποίο μετατρέπεται σε ζάχαρη ή γλυκόζη και εκκρίνεται στο αίμα. Υπέθεσε ότι η υπερβολική έκκριση γλυκογόνου προκαλούσε διαβήτη. Στη συνέχεια ο Bernard, απέδειξε τη σύνδεση μεταξύ του κεντρικού νευρικού συστήματος και του διαβήτη. Χρησιμοποιώντας μια βελόνα, ερέθισε τη τέταρτη εγκεφαλική κοιλία και παρήγαγε προσωρινό «τεχνητό διαβήτη» που διήρκεσε λιγότερο από μία ημέρα. Ονόμασε αυτή τη διαδικασία *riqûre diabétique* και συνδέθηκε για πρώτη φορά η ομοιόσταση της γλυκόζης με τον εγκέφαλο και με τη παθογένεση του διαβήτη (Εικόνα 1) (Karamanou et al., 2016).



Εικόνα 1 Θέσεις παρακεντήσεων της 4ης κοιλίας από το βιβλίο του Bernard «*Leçons sur la Physiologie et la Pathologie du Système Nerveux*», 1858.

Το έργο του Claude Bernard για τη γλυκογονική δράση του ήπατος φώτισε το μονοπάτι της γλυκονεογένεσης και προώθησε τη μελέτη του διαβήτη (Tattersall, 2016). Κάποια χρόνια αργότερα, στις αρχές του 19ου αιώνα η αιτία του διαβήτη εξακολουθούσε να είναι ένα μυστήριο, καθώς οι αυτοψίες που πραγματοποιούσαν οι ειδικοί συνήθως δεν έδειχνε συγκεκριμένες βλάβες. Μια σημαντική ανακάλυψη έγινε το 1889 όταν οι Oskar Minkowski και Josef von Mering (1849-1908) παρατήρησαν ότι η παγκρεατεκτομή σε σκύλο προκάλεσε σοβαρό διαβήτη. Λέγεται ότι ο τεχνικός του εργαστηρίου ανέφερε στον Minkowski ότι ο σκύλος, που ήταν σκληρά εκπαιδευμένος είχε πλέον ακράτεια ούρων. Ο Minkowski συνειδητοποίησε τη σημασία της πολυουρίας και εξέτασε τα ούρα του σκύλου όπου διαπίστωσε ότι περιείχαν 12% ζάχαρη. Επιπλέον, ο Minkowski εμφύτευσε ένα μικρό τμήμα του παγκρέατος υποδορίως, σε αποπαγκρεατισμένους σκύλους, και παρατήρησε ότι προλήφθηκε η υπεργλυκαιμία μέχρι να αφαιρεθεί ή να εκφυλιστεί το εμφύτευμα. Το πείραμα των Minkowski και Mering απέδειξε ότι το πάγκρεας ήταν ένας αδένας εσωτερικής έκκρισης, σημαντικός για τη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης (Tattersall 2016).

Το 1923 απονεμήθηκε το Νόμπελ Ιατρικής στους Frederick Banting και John MacLeod για την ανακάλυψη της ινσουλίνης. Ήταν στην πραγματικότητα μια ιστορία επιτυχίας που προκάλεσε μια μεγάλη επιστημονική σύγκρουση. Ο Φρέντερικ Μπάντινγκ ήταν ένας νεαρός Καναδός χειρουργός, που εισήχθη στο βιοχημικό εργαστήριο του καθηγητή John Macleod, στο Πανεπιστήμιο του Τορόντο το 1920 (Εικόνα 2).

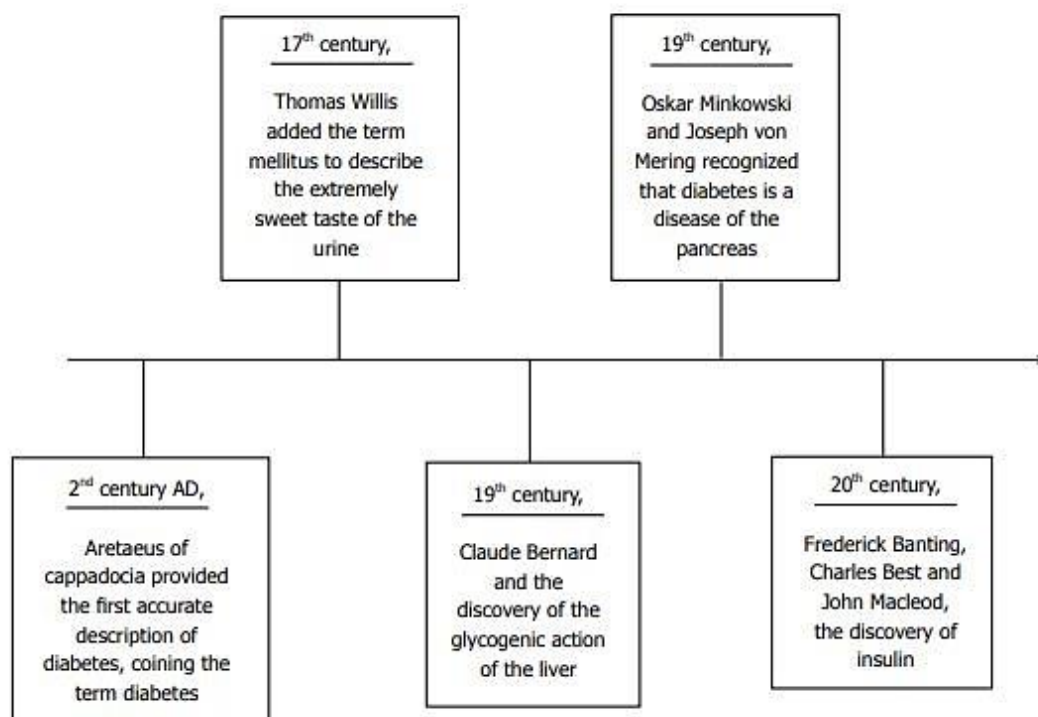


Εικόνα 2 Ο νομπελίστας Φρέντερικ Μπάντινγκ στο εργαστήριό του με έναν σκύλο.

Ο Moses Barron, γιατρός στη Μινεσότα, δημοσίευσε ένα άρθρο με θέμα «Η σχέση των νησίδων Langerhans με τον διαβήτη», με ιδιαίτερη αναφορά σε περιπτώσεις παγκρεατικής λιθίασης που ανέφερε ότι η συνέχιση των πειραμάτων των Minkowski και von Mering που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην ανακάλυψη μιας ουσίας ικανής να ελέγξει τον διαβήτη. Επηρεασμένος από αυτό το άρθρο, ο Banting επικεντρώθηκε στη μελέτη του διαβήτη. Την περίοδο εκείνη ο Άγγλος φυσιολόγος Έρνεστ Στάρλινγκ (1886-1927) ανέφερε ότι: «Δεν ξέρουμε ακόμα πώς το πάγκρεας επηρεάζει την παραγωγή ή τη χρήση της ζάχαρης στο ίδιο το ζώο. Γενικά, θεωρείται ότι εκκρίνεται στην κυκλοφορία του αίματος μια ορμόνη που μπορεί να περάσει στους ιστούς και να τους επιτρέψουν να χρησιμοποιήσουν τη ζάχαρη ή να περάσει στο συκώτι και να αναστείλει την παραγωγή ζάχαρης σε αυτό το όργανο» (Karamanou et al., 2016).

Στα τέλη του 1921 ο επιδέξιος χημικός James Collip εντάχθηκε στην ομάδα του Banting και ανέπτυξε μία μέθοδο εξαγωγής και τεχνικής καθαρισμού της ουσίας. Η ουσία που ελήφθη αρχικά ονομάστηκε από την ομάδα insletin και αργότερα από τον MacLeod ινσουλίνη. Το επόμενο βήμα ήταν η δοκιμή ινσουλίνης σε ανθρώπους. Έτσι, στις 11 Ιανουαρίου 1922, χορηγήθηκε ινσουλίνη στον Leonard Thompson ένα 14χρονο αγόρι που υποβλήθηκε σε θεραπεία για τον διαβήτη στο Νοσοκομείο του Τορόντο. Ο νεαρός έλαβε 15 mL ινσουλίνης, μέσω ένεσης στον γλουτό αλλά εμφάνισε αποστήματα στο σημείο της ένεσης και η κατάστασή του επιδεινώθηκε. Ο Collip βελτίωσε περαιτέρω την ποιότητα της ινσουλίνης και στις 23 Ιανουαρίου, ο Thompson έλαβε δεύτερη ένεση. Τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά καθώς η γλυκόζη στο αίμα του από 520 mg/dL έπεσε στα 120 mg/dL σε 24 ώρες και οι κετόνες των ούρων εξαφανίστηκαν. Ο Thompson συνέχισε τη θεραπεία με ινσουλίνη και έζησε άλλα 13 χρόνια. Ωστόσο, πέθανε από πνευμονία σε ηλικία 27 ετών. Το πρωτοποριακό έργο των Banting και Best έσωσε εκατομμύρια ζωές και οι διαβητικοί άρχισαν να ζουν μία κανονική ζωή. Η Lilly Pharmaceutical Company συνεργάστηκε με τους δύο επιστήμονες και το 1923 παρουσίασε το Iletin, το πρώτο παγκοσμίως εμπορικά διαθέσιμο προϊόν ινσουλίνης. Παρόλα αυτά, το 1923 η Επιτροπή Νόμπελ αποφάσισε να βραβεύσει τους Banting και MacLeod για την ανακάλυψη της ινσουλίνης. Άλλο ένα μελανό σημείο στην ιστορία της ανακάλυψης της ινσουλίνης ήταν επίσης η ανακάλυψη της παγκρεατίνης, ένα εκχύλισμα του βόειο πάγκρεας που ανακάλυψε ο Ρουμάνος καθηγητής Φυσιολογίας Nicolae Constantin Paulescu (1869-1931) το 1916 που δημοσιεύτηκε λίγα χρόνια αργότερα. Παρότι ο Paulescu ήταν ο πρώτος που παρείχε λεπτομερή περιγραφή της αντιδιαβητικής και αντικετογονικής δράσης του παγκρεατικού εκχυλίσματος, η παγκρεατίνη δεν χρησιμοποιήθηκε σε ανθρώπους. Τα επόμενα χρόνια οι μέθοδοι καθαρισμού της ινσουλίνης βελτιώθηκαν και έγιναν νέες

συνθέσεις ινσουλίνης. Συγκεκριμένα, αναπτύχθηκαν μεταξύ άλλων η ινσουλίνη πρωταμίνης-ψευδαργύρου, μια μακράς δράσης ινσουλίνη τη δεκαετία του 1930, ουδέτερη πρωταμίνη Hagedorn τη δεκαετία του 1940 και ακολούθησε η Lente τη δεκαετία του 1950. Ο ΣΔ κέντρισε το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών ανά τις εποχές και ο καθένας επιχείρησε να τον ερμηνεύσει και να τον αποκωδικοποιήσει με διαφορετικό τρόπο. Τα σημεία σταθμοί για την ιστορία του ΣΔ φαίνονται στην Εικόνα 3 (Karamanou et al., 2016).



Εικόνα 3 Πίνακας χρονοδιαγράμματος που παρουσιάζει τους κύριους παράγοντες που συνέβαλλαν στην ιστορία του σακχαρώδους διαβήτη.

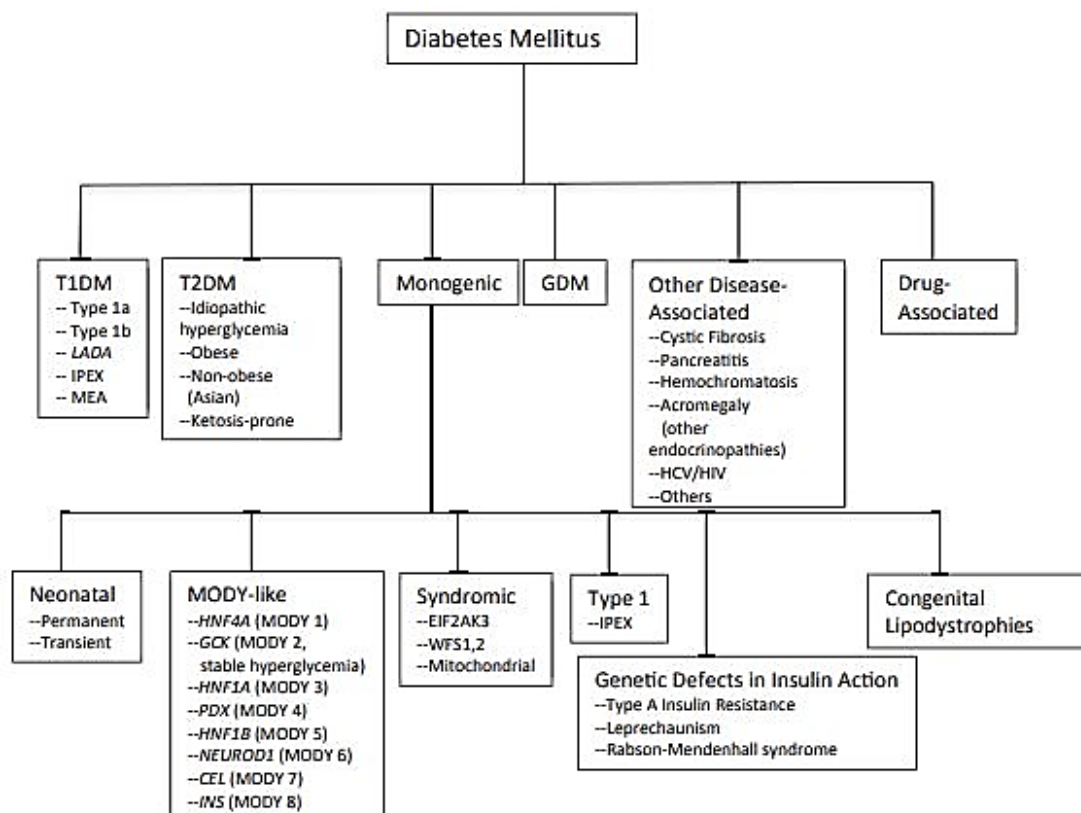
1.2 Ορισμός Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μια ομάδα μεταβολικών διαταραχών που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών. Το κύριο χαρακτηριστικό του είναι η επίμονη υπεργλυκαιμία, η οποία προκύπτει από ανεπαρκή έκκριση ή μειωμένη δράση της ινσουλίνης ή και τα δύο ταυτόχρονα (Karamanou et al., 2016). Η χρόνια υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνιες βλάβες, δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια διαφόρων οργάνων, όπως τα μάτια, τα νεφρά, τα νεύρα, η καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία.

Πολλοί παθολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην ανάπτυξη του σακχαρώδη διαβήτη. Αυτοί κυμαίνονται από την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, που οδηγεί σε ανεπάρκεια ινσουλίνης, μέχρι τις ανωμαλίες που προκαλούν αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης (ADA, 2014).

1.3 Μορφές Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο ΣΔ δεν συνιστά μια μεμονωμένη ασθένεια, αλλά ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία και, με την πάροδο του χρόνου, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης βλαβών στους οφθαλμούς, τους νεφρούς, τα νεύρα, την καρδιά και τα μεγάλα αιμοφόρα αγγεία. Ο διαβήτης μπορεί να καταταγεί σε τέσσερις κύριους τύπους: τύπου 1, τύπου 2, κύησης και δευτεροπαθείς ή άλλους ειδικούς τύπους διαβήτη. Η συντριπτική πλειονότητα των ασθενών ανήκει στους δύο πρώτους τύπους, και με το πέρασμα του χρόνου, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι όροι, όπως νεανικός διαβήτης, διαβήτης ενηλίκων, διαβήτης επιρρεπής σε κέτωση/μη επιρρεπής σε κέτωση και ινσουλινοεξαρτώμενος ή μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης (Genuth et al., 2018). Ωστόσο, οποιαδήποτε άλλη μεταβολική διαταραχή στη ρύθμιση της γλυκόζης (κυρίως σχετιζόμενη με τον τύπο 2, μη αυτοάνοσο διαβήτη) μπορεί επίσης να ταξινομηθεί σε ειδική κατηγορία, όπως ο μονογενής διαβήτης, διαβήτης προκαλούμενος από στεροειδή, διαβήτης σχετιζόμενος με κυστική ίνωση ή μεταπαγκρεατεκτομή, διαβήτης σχετιζόμενος με ακρομεγαλία, διαβήτης που σχετίζεται με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), τον ιό της ηπατίτιδας C και τέλος διαβήτης σχετιζόμενος με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Thomas and Philipson, 2015). Άλλοι ειδικοί τύποι διαβήτη περιλαμβάνουν ένα μεγάλο φάσμα συγκεκριμένων αιτιών που προκαλούν τον διαβήτη, συμπεριλαμβανομένων των μονογονιδιακών ελαττωματικών βήτα κυττάρων του παγκρέατος, γενετικών ελαττωμάτων στη δράση της ινσουλίνης ή και στη δομή της, παγκρεατικές παθήσεις όπως παγκρεατίτιδα και αιμοχρωμάτωση, ενδοκρινοπάθειες, φάρμακα ή χημικές ουσίες, λοιμώξεις και ασυνήθιστα ανοσολογικά και άλλα γενετικά σύνδρομα που μερικές φορές συνδέονται με τον διαβήτη (Genuth et al., 2018). Εκτός από τα παραπάνω, η ταξινόμηση του ΣΔ μπορεί να βασιστεί στην κλινική του εμφάνιση κατά τη διάγνωση, και η κλινική πρακτική περιλαμβάνει τη διάκριση με βάση τις ακόλουθες μεταβλητές: την ηλικία έναρξης του διαβήτη, την απότομη εμφάνιση υπεργλυκαιμίας, την παρουσία κέτωσης, τον βαθμό παχυσαρκίας και την ανάγκη για ινσουλίνη κατά τη διάγνωση (Alam et al., 2014). Η ταξινόμηση του διαβήτη συνοπτικά φαίνεται στην Εικόνα 4 (Thomas and Philipson, 2015).



Εικόνα 4 Ταξινόμηση του διαβήτη.

1.3.1 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 (Τ1ΣΔ) συνιστά περίπου το 5% του συνόλου των περιπτώσεων διαβήτη. Στην παθοφυσιολογία των περισσότερων περιπτώσεων Τ1ΣΔ, η βασική αιτία είναι η αυτοάνοση καταστροφή των βήτα κυττάρων του παγκρέατος, που οδηγεί σε σοβαρή ανεπάρκεια ινσουλίνης (Genuth et al., 2018). Για την περιγραφή του Τ1ΣΔ χρησιμοποιούνται επίσης οι όροι «ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης» ή «νεανικός διαβήτης». Ωστόσο, ο όρος «ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης» θεωρείται ξεπερασμένος και δεν χρησιμοποιείται πλέον, λόγω της επαναταξινόμησης του ΣΔ με βάση την αιτιοπαθογένειά του (Alam et al., 2014). Η ADA (American Diabetes Association) αναγνωρίζει δύο μορφές διαβήτη τύπου 1, τον διαβήτη τύπου 1a και τον τύπου 1b. Όταν υπάρχουν αντισώματα μαζί με ινσουλινοπενία και κέτωση, η διάγνωση του αυτοάνοσου διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 1a είναι εφικτή. Αντίθετα, εάν οι ασθενείς έχουν κλινική εικόνα συμβατή με διαβήτη τύπου 1, αλλά δεν εντοπίζονται αντισώματα, η ADA αναγνωρίζει αυτή την κατηγορία ως διαβήτη τύπου 1b (ή ιδιοπαθή διαβήτη τύπου 1). Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν διαφορετική υποκείμενη αιτιοπαθολογία ή να διαθέτουν αυτοαντισώματα που δεν ανιχνεύονται με τις συμβατικές

αναλυτικές μεθόδους (Genuth et al., 2014). Η ασθένεια εμφανίζεται σε γενετικά ευαίσθητα άτομα, πιθανώς ως αποτέλεσμα περιβαλλοντικής ενεργοποίησης. Το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στα β-κύτταρα στις νησίδες του Langerhans του παγκρέατος, καταστρέφοντάς τα ή προκαλώντας σημαντική βλάβη, με αποτέλεσμα τη μείωση και τελικά την πλήρη εξαφάνιση της παραγωγής ινσουλίνης (Thomas and Philipson, 2015).

Η διάγνωση του Τ1ΣΔ γίνεται συνήθως κατά την προεφηβική ηλικία, καθώς οι ασθενείς παρουσιάζουν βραχυχρόνια συμπτώματα όπως πολυουρία, πολυδιψία και απώλεια βάρους. Συνήθως δεν παρατηρείται οικογενειακό ιστορικό Τ1ΣΔ, ωστόσο, άλλες αυτοάνοσες ασθένειες όπως η μυασθένεια Graves, η θυρεοειδίτιδα Χασιμότο, η νόσος Addison, η λεύκη, η κοιλιοκάκη, η αυτοάνοση ηπατίτιδα και η κακοήθης αναιμία μπορεί να συνυπάρχουν, καθώς οι ασθενείς με Τ1ΣΔ είναι επιρρεπείς σε αυτές τις ασθένειες (Diabetes Care, 2014). Κανένα μεμονωμένο κλινικό χαρακτηριστικό, όπως η ηλικία κατά τη διάγνωση, η μάζα σώματος ή ακόμη και η κετοξέωση, δεν είναι αρκετά ευαίσθητο και ειδικό για τη διάγνωση αυτού του τύπου διαβήτη (Genuth et al., 2014). Οι καλύτερες εργαστηριακές δοκιμές για τη διαφοροποίηση του τύπου 1 από τον διαβήτη τύπου 2 είναι τα αυτοαντισώματα σε αποκαρβοξυλάση γλουταμικού οξέος (GAD), η πρωτεΐνη ινσουλίνης 2 (IA-2) που σχετίζεται με το ινσουλίνωμα και ο μεταφορέας ψευδαργύρου 8 (ZnT8), ιδιαίτερα όταν οι ασθενείς είναι θετικοί για περισσότερα από ένα αντισώματα και έχουν σχετικά υψηλούς τίτλους (Diabetes Care, 2014). Στο πλαίσιο της διάγνωσης, οι ασθενείς καλύπτουν το φάσμα από σοβαρή ανεπάρκεια ινσουλίνης με έντονη υπεργλυκαιμία και κετοξέωση έως εντελώς ασυμπτωματικοί ή με ήπια μεταγευματική υπεργλυκαιμία (Alam et al., 2014). Φυσικά, κάποιοι ασθενείς παρουσιάζουν μέτρια υπεργλυκαιμία νηστείας που μπορεί να εξελιχθεί γρήγορα σε σοβαρή υπεργλυκαιμία και/ή κετοξέωση σε περίπτωση μόλυνσης ή έντονου άγχους (Diabetes Care, 2014).

1.3.2 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2

Σύμφωνα με την ADA, ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (Τ2ΣΔ) αντιπροσωπεύει το 90-95% των περιπτώσεων διαβήτη. Ο Τ2ΣΔ αναπτύσσεται δευτερογενώς λόγω σχετικής ανεπάρκειας ινσουλίνης, με το κύριο πρόβλημα να είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη (Alam et al., 2014). Αυτή η μορφή διαβήτη αναφερόταν προηγουμένως ως μη ινσουλινεξαρτώμενος διαβήτης, διαβήτης τύπου 2 ή διαβήτης ενήλικης έναρξης και περιλαμβάνει άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη και συνήθως σχετική (όχι απόλυτη) ανεπάρκεια ινσουλίνης (Diabetes Care, 2014). Η μείωση της έκκρισης ινσουλίνης είναι πιθανώς πολυπαραγοντική, αλλά συνήθως θεωρείται

μεταβολική και όχι αυτοάνοση. Παρά τους περιορισμούς των μελετών αυτοψίας στον άνθρωπο, ο παγκρεατικός ιστός σε άτομα με Τ2ΣΔ εμφανίζει σχετικά μειωμένη μάζα β-κυττάρων, είτε τα άτομα είναι αδύνατα είτε παχύσαρκα. Στα παχύσαρκα άτομα που δεν πάσχουν από διαβήτη, παρατηρείται περίπου 50% αύξηση στον σχετικό όγκο των β-κυττάρων. Κανονικά, τα β-κύτταρα του παγκρέατος ανταποκρίνονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία εμφανίζεται προσωρινά σε περιόδους στρες και διαταραγμένου ύπνου, με αύξηση της παραγωγής ινσουλίνης για να καλυφθούν οι ανάγκες των ιστών (Thomas and Philipson, 2015). Ο Τ2ΣΔ αναπτύσσεται όταν τα β-κύτταρα αδυνατούν να αντισταθμίσουν επαρκώς την αντίσταση στην ινσουλίνη. Μπορεί να εμφανιστεί σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες, είτε αδύνατους είτε παχύσαρκους (Genuth et al., 2018). Η κετοξέωση σπάνια εμφανίζεται αυθόρμητα σε αυτόν τον τύπο διαβήτη και όταν συμβαίνει, συνήθως σχετίζεται με καταστάσεις έντονου άγχους ή την παρουσία κάποιας ασθένειας, όπως λοίμωξη. Συχνά, αυτή η μορφή διαβήτη παραμένει αδιάγνωστη για πολλά χρόνια, καθώς η υπεργλυκαιμία αναπτύσσεται σταδιακά και στα πρώιμα στάδια δεν είναι συνήθως αρκετά σοβαρή για να προκαλέσει κλασικά συμπτώματα του διαβήτη (Alam et al., 2014). Πολλές γενετικές μεταλλάξεις έχουν εντοπιστεί ως αιτίες του Τ2ΣΔ. Ο Τ2ΣΔ συνδέεται συχνά με ισχυρή γενετική προδιάθεση, περισσότερο από την αυτοάνοση μορφή του διαβήτη τύπου 1, αν και η γενετική του Τ2ΣΔ είναι πολύπλοκη και όχι πλήρως καθορισμένη (Thomas and Philipson, 2015). Ο κίνδυνος ανάπτυξης Τ2ΣΔ αυξάνεται με την ηλικία, την παχυσαρκία και την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες και σε άτομα με υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία, ενώ η συχνότητα διαφέρει μεταξύ φυλών και εθνοτικών ομάδων (Alam et al., 2014). Παρά ταύτα, αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών, όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και περιφερική νευροπάθεια (Genuth et al., 2018).

1.3.3 Διαβήτης Κύησης και άλλες μορφές Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο διαβήτης κύησης, όπως υποδηλώνει το όνομά του, αναφέρεται στον διαβήτη που διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και συνήθως υποχωρεί μετά τον τοκετό (Thomas and Philipson, 2015). Καθώς η εγκυμοσύνη προχωρά, η αυξανόμενη αντίσταση στην ινσουλίνη δημιουργεί ανάγκη για μεγαλύτερη ποσότητα ινσουλίνης. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτή η ανάγκη καλύπτεται χωρίς προβλήματα και η ισορροπία μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη και της προσφοράς της διατηρείται. Ωστόσο, όταν η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι έντονη, η έγκυος μπορεί να αναπτύξει υπεργλυκαιμία (Alam et al., 2014).

Εκτιμάται ότι ο διαβήτης κύησης επηρεάζει το 3% έως 9% των εγκύων (Genuth et al., 2018). Σε τέτοιες περιπτώσεις, η εγκυμοσύνη συνδέεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπεργλυκαιμία μπορεί να προδιαθέσει ορισμένες γυναίκες στην ανάπτυξη διαβήτη (Alfadhli, 2015). Είναι σημαντικό να διακρίνουμε τον ΣΔ κύησης (ΣΔΚ) από το Τ2ΣΔ, το Τ1ΣΔ, το διαβήτη που σχετίζεται με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ή τον LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), δηλαδή τον Λανθάνον Αυτοάνοσο Διαβήτη σε Ενήλικες (ΛΑΔΕ), ο οποίος μπορεί να υπήρχε πριν από την εγκυμοσύνη, είτε διαγνωσμένος είτε αδιάγνωστος (Thomas and Philipson, 2015). Ορισμένες ορμόνες και αδιποκίνες που εκκρίνονται από τον πλακούντα, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF- α), το ανθρώπινο πλακουντιακό γαλακτογόνο και η αυξητική ορμόνη του πλακούντα, ενδέχεται να συμβάλλουν στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, οι αυξημένες συγκεντρώσεις οιστρογόνων, προγεστερόνης και κορτιζόλης κατά την εγκυμοσύνη συμβάλλουν στη διαταραχή της ισορροπίας γλυκόζης και ινσουλίνης στον οργανισμό. Για να αντισταθμίσει την περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το πάγκρεας της εγκύου αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης (Alfadhli, 2015). Οι περισσότερες γυναίκες με ΣΔΚ παρουσιάζουν ενδείξεις δυσλειτουργίας των β -κυττάρων που σχετίζεται με χρόνια αντίσταση στην ινσουλίνη. Ορισμένες από αυτές μπορεί να έχουν αυτοάνοση δυσλειτουργία των β -κυττάρων (Τ1ΣΔ ή LADA), ενώ άλλες μπορεί να έχουν μονογονιδιακή μορφή διαβήτη (MODY- Maturity Onset Diabetes of the Young), η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε νεαρή ηλικία με ήπια υπεργλυκαιμία, και επομένως ενδέχεται να ανιχνευτεί κατά τη διάρκεια της τακτικής παρακολούθησης της εγκυμοσύνης (Thomas and Philipson, 2015). Επιπλέον, η αυξημένη εναπόθεση λίπους της μητέρας, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα και η αυξημένη πρόσληψη θερμίδων συμβάλλουν στην ανάπτυξη αυτής της σχετικής δυσανεξίας στη γλυκόζη (Alfadhli, 2015). Είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με ΣΔΚ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης Τ2ΣΔ τα επόμενα χρόνια της ζωής τους (Szmulowicz et al., 2019). Εκτός από τον διαβήτη κύησης, ο Τ1ΣΔ και ο Τ2ΣΔ, που αποτελούν τις κύριες κατηγορίες διαβήτη, υπάρχουν και άλλοι τύποι διαβήτη που ονομάζονται Δευτερογενείς ή Άλλοι Ειδικοί Τύποι Διαβήτη (Thomas and Philipson, 2015). Αυτές οι κατηγορίες περιλαμβάνουν μονογονιδιακά ελαττώματα της λειτουργίας των β -κυττάρων, γενετικά ελαττώματα της δράσης της ινσουλίνης, εξωκρινείς παγκρεατικές παθήσεις, διάφορες ενδοκρινοπάθειες, διαβήτη που προκαλείται από φάρμακα ή χημικές ουσίες, μολυσματικά και ασυνήθιστα ανοσολογικά και γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με τον διαβήτη (Genuth et al., 2018). Στο παρελθόν, τα μονογονιδιακά ελαττώματα της λειτουργίας των β -κυττάρων αναφέρονταν ως μονογονιδιακή μορφή διαβήτη που συνήθως εκδηλώνεται κατά την

εφηβεία (MODY). Σήμερα, πολλά από αυτά τα γονιδιακά ελαττώματα έχουν αναγνωρισθεί και περιγραφεί με μεγαλύτερη ακρίβεια (Diabetes Care, 2014).

1.4 Θεραπευτική αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη

Οι θεραπευτικές επιλογές για την υπεργλυκαιμία που προκύπτει από τον διαβήτη ποικίλλουν ανάλογα με την υποκείμενη πάθηση, τη γενική κατάσταση και τις ανάγκες του ασθενούς. Για τα άτομα με Τ1ΣΔ, η χορήγηση ινσουλίνης είναι απαραίτητη και συνήθως απαιτείται άμεσα (Carr et al., 2022). Στον Τ2ΣΔ, η επιλογή μεταξύ των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων, της ινσουλίνης και άλλων θεραπευτικών σχημάτων είναι πιο σύνθετη και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Αυτοί περιλαμβάνουν τις αντενδείξεις, τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, τα δοσολογικά σχήματα, το κόστος, το προφίλ παρενεργειών και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων. Η συνιστώμενη αρχική προσέγγιση για τη διαχείριση του Τ2ΣΔ περιλαμβάνει αλλαγές στον τρόπο ζωής και μονοθεραπεία, συνήθως με μετφορμίνη. Εάν ο στόχος του HbA1c δεν έχει επιτευχθεί εντός περίπου 3 μηνών από την έναρξη της αρχικής θεραπείας, θα πρέπει να ενισχυθεί η θεραπεία προσθέτοντας ένα δεύτερο φάρμακο (Thrasher, 2017).

1.4.1 Αντιμετώπιση Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1

Ο Τ1ΣΔ αποτελεί μια δυνητικά επικίνδυνη πολυπαραγοντική και αυτοάνοση διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από καταστροφή των β κυττάρων του παγκρέατος, μεσολαβούμενη από T-κύτταρα, και οδηγεί σε ανεπάρκεια παραγωγής και έκκρισης ινσουλίνης από τον οργανισμό (Akil et al., 2021). Η έκκριση της ινσουλίνης, που ρυθμίζει τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπιδίων, ελέγχεται στενά από συστήματα ανάδρασης που διασφαλίζουν τη σταθερή ρύθμιση του μεταβολισμού, αποτρέποντας την υπογλυκαιμία, την υπεργλυκαιμία, την καταβολή πρωτεϊνών, τη λιπόλυση και τη σχηματισμό κετονικών σωμάτων (Mathieu et al., 2017). Ο Τ1ΣΔ είναι μία από τις συχνότερες ενδοκρινικές και μεταβολικές παθήσεις στην παιδική ηλικία (Katsarou et al., 2017). Η διαχείριση της ασθένειας απαιτεί δια βίου συνδυασμό σχημάτων ινσουλίνης με διατροφικά πρωτόκολλα και άσκηση. Ως εκ τούτου, η θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται στη κατάσταση του ασθενούς και να σχεδιάζεται έτσι ώστε να μπορεί να συνεχίζεται για χρόνια, χωρίς να προκαλεί δυσάρεστες παρενέργειες και να ενοχλεί ελάχιστα την καθημερινή ρουτίνα του πάσχοντα. Επομένως, ο ασθενής πρέπει να κατανοήσει τη φύση της ασθένειάς του και τον τρόπο διαχείρισής της

(Carr et al., 2022). Η πιο κοινή θεραπευτική προσέγγιση για τον T1ΣΔ περιλαμβάνει τον χειροκίνητο έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και τη χορήγηση υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας (Akil et al., 2021). Στο παρελθόν, ο T1ΣΔ αναφερόταν ως ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ. Το 1997, η Αμερικανική Ένωση Διαβήτη (ADA) εξέδωσε νέες οδηγίες για την ταξινόμηση και τη διάγνωση του διαβήτη, υιοθετώντας την ονομασία T1ΣΔ (Freeland & Farber, 2016). Μία από τις κύριες προκλήσεις της ινσουλινοθεραπείας είναι να μιμηθεί το προφίλ δράσης της ινσουλίνης που παράγεται από τα β κύτταρα του παγκρέατος, διατηρώντας τα βασικά επίπεδα και επιτυγχάνοντας τις κορυφαίες τιμές κατά τη διάρκεια των γευμάτων (Mathieu et al., 2017). Οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης προσφέρουν μια εναλλακτική λύση στις παραδοσιακές ενέσεις, καθώς επιτρέπουν την συνεχή υποδόρια έγχυση μικρών ποσοτήτων ινσουλίνης, διευκολύνοντας τη ρύθμιση της γλυκόζης για ασθενείς που δυσκολεύονται στον έλεγχο της (Akil et al., 2021). Για την επίτευξη βέλτιστου γλυκαιμικού ελέγχου απαιτούνται σχήματα πολλαπλών δόσεων ινσουλίνης που προσομοιώνουν την φυσιολογική απελευθέρωση της, με βασική ινσουλίνη για τον έλεγχο κατά τη διάρκεια της νύχτας και μεταξύ γευμάτων, συν δόσεις bolus αναλόγων ινσουλίνης ταχείας δράσης για την κάλυψη μεγάλων ποσοτήτων υδατανθράκων και τη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας (DiMeglio et al., 2018). Η εξέλιξη των σκευασμάτων ινσουλίνης έχει προχωρήσει σημαντικά, από τις ζωικές ινσουλίνες μέχρι τις ανθρώπινες που παράγονται μέσω γενετικής τροποποίησης. Οι διαφορετικοί τύποι ινσουλίνης διακρίνονται από τα φαρμακοκινητικά τους προφίλ, όπως η έναρξη, η φάση αιχμής, η διάρκεια δράσης και η συγκέντρωσή τους (Freeland & Farber, 2016). Οι ανθρώπινες ινσουλίνες διατίθενται σε διάφορους τύπους, όπως ινσουλίνη ταχείας δράσης, κανονική ινσουλίνη, βραδείας δράσης, ινσουλίνη ουδέτερης πρωταμίνης Hagedorn (NPH) και ινσουλίνη με βάση τον ψευδάργυρο (Mathieu et al., 2017). Άλλα είδη περιλαμβάνουν τα ανάλογα μακράς δράσης, όπως η ινσουλίνη detemir, η ινσουλίνη glargine και η ινσουλίνη degludec, με διάρκεια δράσης 20–24 ώρες, 24 ώρες και 24–42 ώρες, αντίστοιχα. Τα ανάλογα βραχείας δράσης περιλαμβάνουν την ινσουλίνη aspart, την ινσουλίνη lispro και την ινσουλίνη glulisine, με παρόμοια έναρξη δράσης (15 λεπτά), μέγιστο αποτέλεσμα εντός 1-2 ωρών και διάρκεια δράσης 4 ώρες. Επίσης, υπάρχουν οι προαναμεμιγμένες ινσουλίνες, η ισοφανής ινσουλίνη και η κανονική ανθρώπινη ινσουλίνη, αν και είναι λιγότερο φυσιολογικές σε σύγκριση με αυτές που αναφέρθηκαν παραπάνω. Ο Πίνακας 1 δείχνει τις διαθέσιμες επιλογές ινσουλίνης σήμερα (Katsarou et al., 2017; Mathieu et al., 2017).

Πίνακας 1 Οι επί του παρόντος διαθέσιμες επιλογές ινσουλίνης.

Τύπος Ινσουλίνης	Έναρξη	Κορύφωση	Διάρκεια	Κόστος- Φιαλίδιο (10 mL)	Κόστος- Στυλό (5 Στυλό/15 mL)
Βασικές Ινσουλίνες					
NPH	1–2 ώρες	4–10 ώρες	10–16 ώρες	\$100	\$330
Detemir	2–4 ώρες	Χωρίς κορύφωση	14–20 ώρες	\$203	\$318
Glargine	2–4 ώρες	Χωρίς κορύφωση	20–24 ώρες	\$207	\$337
Ινσουλίνες Γεύματος (Bolus)					
Τακτική (Regular)	30–60 λεπτά	2–4 ώρες	4–8 ώρες	\$100	Δε Διατίθεται
Aspart, Glulisine, Lispro	5–15 λεπτά	1–2 ώρες	3–5 ώρες	\$180	\$340

Δύο κύριες αδυναμίες της εξωτερικής υποκατάστασης ινσουλίνης είναι ότι χορηγείται περιφερειακά, ενώ η φυσιολογική ινσουλίνη εκκρίνεται στο πυλαίο σύστημα (κυρίως προς το ήπαρ), και ως εκ τούτου δεν επιτυγχάνεται η ανάδραση ή καταστολή της απελευθέρωσης ινσουλίνης όταν τα επίπεδα γλυκόζης μειώνονται, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Τα τελευταία χρόνια, η θεραπευτική πρακτική υποστηρίζει ότι η καλύτερη ρύθμιση του διαβήτη επιτυγχάνεται με την όσο το δυνατόν ακριβέστερη προσομοίωση της φυσιολογικής δράσης της ινσουλίνης (Bolli et al., 2021; Petersen & Shulman, 2018). Συνολικά, η επιτυχία της ινσουλινοθεραπείας απαιτεί τη συμμετοχή και εκπαίδευση των ασθενών, την ενημέρωση των παρόχων πρωτοβάθμιας περίθαλψης και τη συνεργασία μιας διεπιστημονικής ομάδας για την μεγιστοποίηση των οφελών της θεραπείας και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου υπογλυκαιμίας (Stephens, 2015).

1.4.2 Αντιμετώπιση Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2

Ο Τ2ΣΔ είναι μια μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από χρόνια αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Αυτή η μεταβολική διαταραχή οδηγεί σταδιακά σε χρόνιες μικροαγγειακές, μακροαγγειακές και νευροπαθητικές επιπλοκές, οι οποίες ενδέχεται να απειλήσουν τη ζωή. Ο Τ2ΣΔ προκαλείται είτε από ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης, είτε από βλάβη των παγκρεατικών β κυττάρων, είτε από αντίσταση στην ινσουλίνη, και συνήθως δεν σχετίζεται με τη μη χρήση ινσουλίνης (Padhi et al., 2020; Pfeiffer & Klein, 2014). Η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέεται κυρίως με την παχυσαρκία, η οποία προκύπτει από κακές διατροφικές συνήθειες και γενικά από τον σύγχρονο τρόπο ζωής (Tan et al., 2019). Ο επιπολασμός του διαβήτη αυξάνεται ραγδαία παγκοσμίως. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, ο αριθμός των ανθρώπων που ζουν με ΣΔ αναμένεται να ξεπεράσει τα 5 εκατομμύρια έως το 2025, με κύρια αύξηση του Τ2ΣΔ (Chowdhury & Grant, 2016). Καθώς οι διαγνώσεις Τ2ΣΔ αυξάνονται ταχύτατα, αναμένεται ότι και οι συνταγές για αντιδιαβητικά φάρμακα θα αυξηθούν αναλόγως (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019).

Οι επιλογές πρώτης γραμμής για τη θεραπεία του Τ2ΣΔ περιλαμβάνουν την απώλεια βάρους, την τροποποίηση του τρόπου ζωής και τη μετφορμίνη. Για την επίτευξη των επιθυμητών γλυκαιμικών στόχων, χρησιμοποιούνται διάφορα αντιυπεργλυκαιμικά φάρμακα είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης (Hermayer & Dake, 2016). Αν και οι φαρμακολογικές επιλογές έχουν επεκταθεί με την πάροδο του χρόνου και προσφέρουν περισσότερες θεραπευτικές δυνατότητες, ειδικά για τον Τ2ΣΔ, οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής παραμένουν κρίσιμες και είναι απαραίτητο να επιτυγχάνονται οι θεραπευτικοί στόχοι (Marín-Peñalver et al., 2016).

1.4.2.1 Διατροφή και Άσκηση

Ο Τ2ΣΔ συνδέεται άμεσα με τον τρόπο ζωής, γεγονός που καθιστά τις μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για την πρόληψή του πολλά υποσχόμενες. Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, δεδομένου ότι η καθιστική ζωή και η υπερβολική κατανάλωση τροφής είναι οι κύριες αιτίες του Τ2ΣΔ, προσφέρουν φυσικούς και ασφαλείς τρόπους αντιμετώπισης της νόσου (Tan et al., 2019). Στο πλαίσιο των διατροφικών παρεμβάσεων, είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη οι συννοσηρότητες που ενδέχεται να υπάρχουν σε διαβητικούς ασθενείς. Οι διατροφικές συστάσεις μπορούν να συμβάλουν στη βελτίωση της γλυκόζης αίματος, της αρτηριακής πίεσης, των επιπέδων λιπιδίων και του βάρους (Marín-Peñalver et al., 2016). Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η εμφάνιση του Τ2ΣΔ σχετίζονται με την υψηλή πρόσληψη σακχάρων,

τηγανητών τροφών και κόκκινου κρέατος (Borse et al., 2021). Αντίθετα, η απώλεια βάρους μπορεί να βελτιώσει τη μεταβολική κατάσταση του ασθενούς, με αντίστοιχες μειώσεις στην αρτηριακή πίεση, τη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, τα επίπεδα λιπιδίων και το ηπατικό λίπος (Uusitupa et al., 2019). Ειδικότερα, η απώλεια βάρους συνδέεται με μειώσεις στο κλάσμα HbA1c (κατά 0,3-1%), στις συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων, και την αρτηριακή πίεση, καθώς και με αύξηση της HDL χοληστερόλης. Αυτή η μείωση του βάρους ενισχύει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας τον γλυκαιμικό έλεγχο (Marín-Peñalver et al., 2016). Ο μεταβολισμός της γλυκόζης μπορεί να βελτιωθεί σημαντικά τέσσερις έως επτά ημέρες μετά από θερμιδικό έλλειμμα 600–800 kcal/ημέρα (Pfeiffer & Klein, 2014). Συνεπώς, η διατροφική θεραπεία προτείνεται ευρέως για τη διαχείριση του Τ2ΣΔ, καθώς έχει παρατηρηθεί μείωση της εξάρτησης από στοματικά αντιδιαβητικά φάρμακα σε ασθενείς που ακολουθούν αυτή τη θεραπεία. Εξάλλου, η σωματική δραστηριότητα είναι επίσης καθοριστική για το μεταβολισμό της γλυκόζης. Η συμμετοχή σε εξατομικευμένο πρόγραμμα σωματικής άσκησης για τουλάχιστον 30 λεπτά καθημερινά αποτελεί κρίσιμο στοιχείο της αντιδιαβητικής θεραπείας (Borse et al., 2021; Pfeiffer & Klein, 2014; Leite et al., 2020). Οι παρατεταμένες καθιστικές περίοδοι σχετίζονται με μη ελεγχόμενα γλυκαιμικά επίπεδα. Η μέτρια αλλά καθημερινή σωματική δραστηριότητα έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για τον έλεγχο των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων του διαβήτη, με το περπάτημα και γενικά η αερόβια άσκηση να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές, ιδιαίτερα για ασθενείς με κακή φυσική κατάσταση (Borse et al., 2021). Τέλος, η αερόβια άσκηση συμβάλλει στη βελτίωση της υγείας μέσω πολλών μηχανισμών, όπως η αύξηση του αριθμού και η ενίσχυση της λειτουργίας των μιτοχονδρίων, η βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, η καλύτερη λειτουργία των αιμοφόρων αγγείων και των πνευμονικών λειτουργιών, καθώς και η ενίσχυση της καρδιακής παροχής (Pfeiffer & Klein, 2014).

1.4.2.2 Φαρμακευτική Αντιμετώπιση

Η φαρμακευτική αγωγή για τον Τ2ΣΔ έχει εξελιχθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία, με τους νέους παράγοντες να επιτρέπουν στους κλινικούς ιατρούς να προσαρμόζουν τη θεραπεία σύμφωνα με τις ανάγκες των ασθενών (Chowdhury & Grant, 2016). Οι περισσότεροι ασθενείς απαιτούν συνδυασμό φαρμάκων για την αποτελεσματική διαχείριση του διαβήτη, καθώς είναι αναγκαίο να χρησιμοποιούνται φάρμακα με διαφορετικούς και συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη ρύθμιση των επιπέδων ινσουλίνης και γλυκαγόνης στο αίμα τους (Hermayer & Dake, 2016).

Η κύρια φαρμακευτική θεραπεία για τον Τ2ΣΔ περιλαμβάνει εκκριταγωγά ινσουλίνης, διγουανίδια, εκλεκτικούς αγωνιστές του πυρηνικού υποδοχέως PPARγ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma), αναστολείς άλφα γλυκοσιδάσης, μιμητικά ινκρετινών, αγωνιστές αμυλίνης και αναστολείς υποδοχέα συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2). Σε περιπτώσεις όπου οι ασθενείς δεν επιτυγχάνουν τους θεραπευτικούς στόχους με μονοθεραπεία από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων πρώτης γραμμής, συνιστώνται συχνά συνδυασμένες φαρμακευτικές θεραπείες (Padhi et al., 2020). Κάθε φάρμακο έχει τα δικά του πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, τα οποία πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά για την επίτευξη του καλύτερου δυνατού φαρμακευτικού αποτελέσματος. Ανεξάρτητα από το επιλεγμένο φάρμακο, υπάρχει η δυνατότητα για πρόωμη και αποτελεσματική θεραπεία, η οποία στοχεύει στη βελτίωση της υπεργλυκαιμίας, πριν την επιδείνωση της λειτουργίας των β-κυττάρων (Nathan, 2015). Οι μακροχρόνιοι στόχοι της θεραπείας για τον Τ2ΣΔ περιλαμβάνουν την πρόληψη των μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών, όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια και η νευροπάθεια, καθώς και των μακροαγγειοπαθητικών επιπλοκών, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό επεισόδιο και η απώλεια άκρων. Επιπλέον, η θεραπεία στοχεύει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των διαβητικών, στην ανακούφιση από συνοδές ασθένειες και στην ενίσχυση της συμμόρφωσης των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή, ώστε να αποφευχθούν τα υπογλυκαιμικά επεισόδια και η αύξηση βάρους (Pfeiffer & Klein, 2014).

1.4.2.3 Διγουανίδια-Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι η μοναδική διγουανίδη που έχει εγκριθεί για χρήση στις Ηνωμένες Πολιτείες (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019). Πρόκειται για την πρώτη επιλογή στη θεραπεία του Τ2ΣΔ (εκτός εάν υπάρχουν αντενδείξεις ή ο ασθενής δεν την ανέχεται) χάρη στο καλά εδραιωμένο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της, καθώς και στο χαμηλό της κόστος (Thrasher, 2017). Άλλες διγουανίδες, όπως η φαινφορμίνη και η βουφορμίνη, έχουν αποσυρθεί λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης (Tahrani et al., 2016). Ασθενείς με ήπια έως μέτρια αύξηση των επιπέδων HbA1c μπορούν αρχικά να επιχειρήσουν την αντιμετώπιση αυτών μέσα σε ένα τρίμηνο χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Ωστόσο, η χορήγηση μετφορμίνης συνήθως ξεκινά από την αρχή της θεραπείας (Pfeiffer & Klein, 2014). Η μετφορμίνη δρα αναστέλλοντας την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και ενισχύοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Συγκεκριμένα, βελτιώνει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης μέσω της αύξησης της δραστηριότητας των υποδοχέων της, κυρίως μέσω της αναστολής του

συμπλέγματος 1 της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας (Thrasher, 2017). Η μείωση της ηπατικής ενεργειακής κατάστασης ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιούμενη από AMP (AMPK), έναν κυτταρικό μεταβολικό αισθητήρα που καταστέλλει τη γλυκονεογένεση στο ήπαρ. Αυτό βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την πρόσληψη γλυκόζης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η δράση της μετφορμίνης μπορεί επίσης να επιδρά στη γαστρεντερική οδό, πιθανώς μέσω της αύξησης των επιπέδων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1) (Chowdhury & Grant, 2016). Η μετφορμίνη μπορεί να συνδυαστεί με άλλες κατηγορίες φαρμάκων, όπως σουλφονουλιδίες, γλινίδες, αναστολείς άλφα-γλυκοσιδάσης, ινσουλίνη, θειαζολιδινεδιόνες (TZD), αγωνιστές του υποδοχέα του GLP-1 (RA-GLP1), αναστολείς της διπεπτιδυλπεπτιδάσης 4 (iDPP4) και αναστολείς του υποδοχέα συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2 (iSGLT2) (Marín-Peñalver et al., 2016). Η μετφορμίνη ενδείκνυται κυρίως για παχύσαρκους, ανθεκτικούς στην ινσουλίνη ασθενείς, αλλά είναι εξίσου αποτελεσματική και σε αδύνατους (Pfeiffer & Klein, 2014).

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η μετφορμίνη μπορεί να προκαλέσει ναυτία, ανορεξία, κοιλιακές κράμπες, φούσκωμα και διάρροια, που συνήθως είναι ήπια και παροδικά. Η πιο σοβαρή, αν και σπάνια, ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η γαλακτική οξέωση, η οποία εμφανίζεται πιο συχνά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε όσους λαμβάνουν σκιαγραφικά μέσα (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019). Η χρήση της μετφορμίνης πρέπει να διακόπτεται όταν ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) πέσει κάτω από τα 30 mL/min, ενώ η δόση της πρέπει να μειώνεται όταν το eGFR είναι κάτω από τα 40 mL/min. Επιπλέον, η μετφορμίνη μειώνει την απορρόφηση της βιταμίνης B12. Η δόση της μετφορμίνης ξεκινά συνήθως χαμηλά (500 mg po bid, εκ του στόματος-δύο φορές την ημέρα) και αυξάνεται σταδιακά (Chowdhury & Grant, 2016; Marín-Peñalver et al., 2016; Pfeiffer & Klein, 2014). Χορηγείται σε μορφή δισκίων άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης, καθώς και ως πόσιμο διάλυμα (Varghese, 2017). Όταν η μονοθεραπεία με μετφορμίνη δεν αρκεί για τον γλυκαιμικό έλεγχο, προστίθενται άλλα φάρμακα. Νέες κατηγορίες φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων ενέσιμων μη ινσουλινικών σκευασμάτων και συνδυασμών ενέσιμων ινσουλινών, είναι πλέον διαθέσιμες για τη θεραπεία του Τ2ΣΔ. Πριν την επιλογή πρόσθετων φαρμάκων, γιατροί και ασθενείς θα πρέπει να συζητούν παράγοντες όπως το κόστος, η ασφαλιστική κάλυψη, τα πιθανά οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους της φαρμακευτικής αγωγής (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019).

1.4.2.4 Εκκριταγωγά ινσουλίνης-Σουλφονουλουρίες και Μεγλιτινίδες

Εναλλακτικά φάρμακα εάν η μετφορμίνη αντενδείκνυται ή είναι ανεπαρκώς ανεκτή από τους ασθενείς, αποτελούν τα εκκριταγωγά ινσουλίνης (Pfeiffer & Klein, 2014). Αυτά τα φάρμακα, ειδικά οι σουλφονουλουρίες και οι μεγλιτινίδες, ενισχύουν την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας μέσω δέσμευσης στον υποδοχέα σουλφονουλουρίας (SUR-Sulfonylurea Receptor) του ευαίσθητου στο ATP διαύλου καλίου στα β κύτταρα του παγκρέατος (Padhi et al., 2020). Οι σουλφονουλουρίες αποτελούν μια παραδοσιακή θεραπεία πρώτης ή δεύτερης γραμμής για τον Τ2ΣΔ και έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως από τη δεκαετία του 1950 (Varghese, 2017). Αναπτύχθηκαν ως παραλλαγές σουλφοναμιδίων, τα οποία είχαν αναφερθεί να προκαλούν υπογλυκαιμία (Tahrani et al., 2016). Μπορούν να μειώσουν την αιμοσφαιρίνη A1c κατά 1% έως 2%, αλλά η αποτελεσματικότητά τους μειώνεται καθώς εξελίσσεται η δυσλειτουργία των β-κυττάρων. Ένα από τα κυριότερα πλεονεκτήματα τους είναι η οικονομική τους προσβασιμότητα (Varghese, 2017). Χρησιμοποιούνται ως σημείο αναφοράς για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας άλλων υπογλυκαιμικών φαρμάκων εκτός της ινσουλίνης (Marín-Peñalver et al., 2016).

Οι σουλφονουλουρίες δεύτερης γενιάς, όπως η γλιβενκλαμίδα, η γλιπιζίδη και η γλιμεπιρίδη, προτιμώνται από τις πρώτης γενιάς (χλωροπροπαμίδα, τολαζαμίδα και τολβουταμίδα) λόγω της μεγαλύτερης ισχύος τους, του χαμηλότερου κινδύνου υπογλυκαιμίας, της ταχύτερης έναρξης δράσης και του μικρότερου χρόνου ημιζωής (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019). Οι σουλφονουλουρίες δεύτερης γενιάς είναι σχετικά ισχυρές στη μείωση των επιπέδων HbA1c, αλλά επειδή διεγείρουν την ενδογενή απελευθέρωση ινσουλίνης, συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας συγκριτικά με άλλους μη ινσουλινικούς αντιδιαβητικούς παράγοντες. Επιπλέον, οι σουλφονουλουρίες σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας από τη μετφορμίνη (Tan et al., 2019). Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των σουλφονουλουριών περιλαμβάνουν υπογλυκαιμία, η οποία μπορεί να προκαλέσει ζάλη, εφίδρωση, σύγχυση και νευρική κατάσταση, καθώς και πείνα, αύξηση βάρους, δερματικές αντιδράσεις, στομαχικές διαταραχές και σκουρόχρωμα ούρα (Padhi et al., 2020). Υπάρχει ανησυχία για πιθανές καρδιαγγειακές επιδράσεις των σουλφονουλουριών, αν και δεν υπάρχουν οριστικά στοιχεία που να τις επιβεβαιώνουν (Chowdhury & Grant, 2016).

Από την άλλη πλευρά, οι μεγλιτινίδες είναι εκκριταγωγά ινσουλίνης με βραχύτερη δράση σε σχέση με τις σουλφονουλουρίες. Όπως και οι σουλφονουλουρίες, οι μεγλιτινίδες δρουν μεταβάλλοντας το ευαίσθητο στο ATP κανάλι καλίου των παγκρεατικών β-κυττάρων,

διεγείροντας την απελευθέρωση ινσουλίνης (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019). Έχουν μικρό χρόνο ημιζωής και λειτουργούν με τρόπο εξαρτώμενο από τη γλυκόζη, διεγείροντας την παραγωγή ινσουλίνης όταν η γλυκόζη αίματος είναι υψηλή και λιγότερο όταν είναι χαμηλή (Chowdhury & Grant, 2016). Οι δύο κύριες μεγλιτινίδες είναι η νατεγλινίδη και η ρεπαγλινίδη. Η ονομασία της κατηγορίας προέρχεται από το τμήμα μεγλιτινίδης της γλιβενκλαμίδης, το οποίο προκαλεί απελευθέρωση ινσουλίνης ανεξάρτητα από το τμήμα σουλφονυλίου (Tahrani et al., 2016). Οι μεγλιτινίδες λαμβάνονται με το φαγητό, κάτι που μπορεί να προσφέρει ευελιξία στον χρόνο των γευμάτων εάν οι ώρες φαγητού είναι ασταθείς. Η ρεπαγλινίδη έχει προταθεί από τις πρόσφατες οδηγίες της NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ως επιλογή πρώτης γραμμής για ασθενείς με δυσανεξία στη μετφορμίνη (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019). Η ρεπαγλινίδη, η οποία έχει παρόμοιο προφίλ παρενεργειών με αυτό των σουλφονυλουριών αλλά με μικρότερη διάρκεια δράσης, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια (Pfeiffer & Klein, 2014). Οι σουλφονυλουρίες και οι μεγλιτινίδες μπορεί να είναι αποτελεσματικές είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα υπογλυκαιμικά φάρμακα ή με ινσουλίνη (Marín-Peñalver et al., 2016). Όπως και οι σουλφονυλουρίες, οι μεγλιτινίδες ενδέχεται να προκαλέσουν μέτρια αύξηση βάρους και υπογλυκαιμία. Επίσης, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια νεφρική και ηπατική βλάβη (Chowdhury & Grant, 2016). Τα μειονεκτήματα αυτής της θεραπείας περιλαμβάνουν την ανάγκη για συχνή τροποποίηση της δοσολογίας και το υψηλό οικονομικό της κόστος (Varghese, 2017). Δεδομένου ότι οι μεγλιτινίδες σχετίζονται με τις σουλφονυλουρίες, ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στις σουλφονυλουρίες συνήθως δεν ανταποκρίνονται ούτε στις μεγλιτινίδες (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019).

1.4.2.5 Θειαζολιδινεδιόνες

Οι θειαζολιδινεδιόνες αποτελούν παράγοντες ευαισθητοποίησης στην ινσουλίνη που ενισχύουν την ανταπόκριση των κυττάρων-στόχων και περιορίζουν την ηπατική γλυκονεογένεση (Varghese, 2017). Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνουν την πιογλιταζόνη, τη ροσιγλιταζόνη και την τρογλιταζόνη (Tahrani et al., 2016). Ειδικότερα, η ροσιγλιταζόνη είχε προηγουμένως αποσυρθεί από τον FDA (Food and Drug Administration) λόγω αυξημένων καρδιαγγειακών συμβάντων, αλλά η απαγόρευση έχει πλέον αρθεί (Tan et al., 2019). Αντίθετα, η πιογλιταζόνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Αυτές οι ανησυχίες σχετικά με τους ενδεχόμενους κινδύνους, παρά τις επιφυλάξεις

για την ακριβή τους επιβεβαίωση, έχουν οδηγήσει σε σημαντική μείωση της χρήσης τους, ιδιαίτερα της ροσιγλιταζόνης (Nathan, 2015). Αυτό επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι το 2011 γαλλικές και γερμανικές φαρμακευτικές εταιρείες διέκοψαν την παραγωγή της πιογλιταζόνης (Taylor et al., 2021). Οι θειαζολιδινεδιόνες είναι οι μόνοι αντιδιαβητικοί παράγοντες που ενισχύουν άμεσα την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε ιστούς όπως οι μύες, το λίπος και το ήπαρ, και ο μεταβολισμός τους συμβαίνει στο ήπαρ (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019). Επειδή δεν διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης, δεν προκαλούν υπογλυκαιμία όταν χρησιμοποιούνται μόνες τους (Pfeiffer & Klein, 2014). Συγκεκριμένα, οι θειαζολιδινεδιόνες δρουν ως αγωνιστές του του πυρηνικού υποδοχέως PPAR γ , έναν πυρηνικό υποδοχέα που εκφράζεται κυρίως στον λιπώδη ιστό και σε μικρότερο βαθμό στους μύες, στο ήπαρ, στα β κύτταρα του παγκρέατος, στο αγγειακό ενδοθήλιο και στα μακροφάγα (Chowdhury & Grant, 2016). Η ενεργοποίηση του PPAR- γ τροποποιεί την έκφραση γονιδίων, προάγοντας τη λιπογένεση, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς, μειώνοντας τη φλεγμονή και ρυθμίζοντας το ενεργειακό ισοζύγιο. Ταυτόχρονα, η ενεργοποίηση του PPAR- γ μειώνει την ηπατική γλυκονεογένεση και πιθανώς βελτιώνει τη βιωσιμότητα των β -κυττάρων του παγκρέατος (Tahrani et al., 2016). Οι θειαζολιδινεδιόνες δεν είναι κατάλληλες για την οξεία διαχείριση της υπεργλυκαιμίας, καθώς απαιτούν περίπου 6 εβδομάδες για την επίτευξη σταθερής κατάστασης (Varghese, 2017).

Σχετικά με την πιογλιταζόνη, το μέγιστο δυνατό αποτέλεσμα εμφανίζεται μετά από 3 έως 4 μήνες από την έναρξη της θεραπείας (Chowdhury & Grant, 2016). Η πιογλιταζόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως μονοθεραπεία όταν η μετφορμίνη δεν είναι ανεκτή ή αντενδείκνυται, είτε ως μέρος συνδυαστικής θεραπείας με μετφορμίνη, γλιπτίνες και σουλφονουλourίες, ενώ μπορεί επίσης να συγχρηρηθεί με ινσουλίνη (Tahrani et al., 2016). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των θειαζολιδινεδιονών περιλαμβάνουν οίδημα, αύξηση βάρους, κατακράτηση υγρών που μπορεί να επιδεινώσει την καρδιακή ανεπάρκεια (αντενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας I–IV, New York Heart Association), αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων οστών και πιθανώς αυξημένη συχνότητα καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Επιπλέον, η συγχρηρήγηση με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του αιματοκρίτη και των επιπέδων αιμοσφαιρίνης, προκαλώντας ήπια αναιμία (Pfeiffer & Klein, 2014; Padhi et al., 2020).

1.4.2.6 Αναστολείς της άλφα-γλυκοσιδάσης (AGI)

Η άλφα-αμυλάση και η άλφα-γλυκοσιδάση αποτελούν τα κύρια ένζυμα υπεύθυνα για το μεταβολισμό των υδατανθράκων. Οι αναστολείς της άλφα-γλυκοσιδάσης (AGIs) είναι από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του Τ2ΣΔ. Αυτοί οι αναστολείς καθυστερούν τη διαδικασία απορρόφησης των υδατανθράκων από το γαστρεντερικό σωλήνα, μετακινώντας τους άπεπτους υδατάνθρακες στα περιφερικά τμήματα του λεπτού και του παχέος εντέρου, με αποτέλεσμα τη σταθεροποίηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Έτσι, συμβάλλουν στη μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας (Padhi et al., 2020). Επιπλέον, αναστέλλουν τα ένζυμα του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος που μετατρέπουν τους σύνθετους πολυσακχαρίτες σε μονοσακχαρίτες (Varghese, 2017). Οι άπεπτοι υδατάνθρακες στα κατώτερα μέρη του λεπτού εντέρου αυξάνουν τα επίπεδα RA-GLP1 (αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1) στο πλάσμα. Επειδή μειώνουν τις συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα, οι αναστολείς της άλφα-γλυκοσιδάσης δεν ενισχύουν την έκκριση ινσουλίνης (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019). Υπάρχουν τρεις διαθέσιμοι παράγοντες: η ακαρβόζη, η μιγλιτόλη και η βογλιβόζη. Οι ιδιότητές τους διαφοροποιούνται από άλλα αντιδιαβητικά λόγω του μοναδικού τρόπου δράσης τους. Η ακαρβόζη χρησιμοποιείται εδώ και πάνω από 20 χρόνια στη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας (Marín-Peñalver et al., 2016). Ήταν το πρώτο AGI που χρησιμοποιήθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1990, ενώ στη συνέχεια προστέθηκαν η μιγλιτόλη και η βογλιβόζη σε ορισμένες χώρες. Οι συγγένειες των AGI ποικίλλουν για διαφορετικά ένζυμα α-γλυκοσιδάσης, με αποτέλεσμα να έχουν συγκεκριμένα προφίλ δραστηριότητας (π.χ., η ακαρβόζη έχει μεγαλύτερη συγγένεια για τη γλυκοαμυλάση σε σύγκριση με άλλες γλυκοσιδάσες, ενώ η μιγλιτόλη είναι ισχυρότερος αναστολέας της σακχαράσης) (Tahrani et al., 2016). Η ακαρβόζη είναι σπάνια αποτελεσματική από μόνη της και περιορίζεται η χρήση της σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν άλλα φάρμακα. Επιπλέον, σε ελάχιστες περιπτώσεις προκαλεί υπογλυκαιμία. Οι AGIs δεν προκαλούν αύξηση βάρους και δεν έχουν κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις (Chowdhury & Grant, 2016; Pfeiffer & Klein, 2014). Οι ανεπιθύμητες γαστρεντερικές παρενέργειες των AGIs (φούσκωμα, μετεωρισμός, κοιλιακή δυσφορία και διάρροια) εμφανίζονται συχνά και μπορεί να οδηγήσουν σε διακοπή της θεραπείας. Για το λόγο αυτό, αντενδείκνυνται σε ασθενείς με χρόνιες εντερικές διαταραχές που σχετίζονται με μειωμένη πέψη ή απορρόφηση, καθώς και σε καταστάσεις που ενδέχεται να επιδεινωθούν από την αύξηση των αερίων του εντέρου (κήλες, εντερική απόφραξη και εντερικά έλκη) (Marín-Peñalver et al., 2016). Παράλληλα, η ακαρβόζη δεν συνιστάται σε ασθενείς με έλκος στο παχύ έντερο, κίρρωση του ήπατος ή

εγκυμονούσες γυναίκες, ενώ η κάθαρση κρεατινίνης πρέπει να παρακολουθείται στενά (Padhi et al., 2020). Σε περίπτωση υπογλυκαιμίας (σχετικής με σουλφονουλιδίες, γλινίδες και ινσουλίνη), όπου οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης καθυστερούν την απορρόφηση και την πέψη της σακχαρώζης, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν γλυκόζη (Chowdhury & Grant, 2016). Ωστόσο, οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης είναι λιγότερο αποτελεσματικοί από τη μετφορμίνη και τις σουλφονουλιδίες στη μείωση των επιπέδων HbA1c, αλλά έχουν χαμηλό κίνδυνο πρόκλησης υπογλυκαιμίας εκτός εάν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με σουλφονουλιδίες ή ινσουλίνη (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019).

1.4.2.7 Αναστολείς διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4)

Οι αναστολείς DPP4 (αναστολείς διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4), γνωστοί επίσης ως γλιπτίνες, αποτελούν μια ομάδα σχετικά νέων θεραπευτικών παραγόντων που αναστέλλουν το ένζυμο διπεπτιδυλική πεπτιδάση (Tan et al., 2019). Οι διαθέσιμοι αναστολείς DPP-4 περιλαμβάνουν τη σιταγλιπτίνη, τη βιλνταγλιπτίνη, τη σαξαγλιπτίνη, τη λιναγλιπτίνη και την αλογλιπτίνη. Αυτοί μπορούν να χορηγούνται ως μονοθεραπεία, σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες ή ακόμα και με ινσουλίνη, αν και υπάρχουν κάποιες μικρές διαφορές στην αδειοδότηση για τη χρήση τους (Tahrani et al., 2016). Συνήθως, οι αναστολείς DPP-4 συνδυάζονται με μετφορμίνη σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν τον θεραπευτικό τους στόχο μετά από τρεις μήνες μονοθεραπείας με μετφορμίνη (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019). Επίσης, χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς από δίαιτα και άσκηση και συνδυάζονται αποτελεσματικά με θειαζολιδινεδιόνες (Marín-Peñalver et al., 2016). Μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή, αλλά η βιοδιαθεσιμότητά τους είναι καλύτερη όταν λαμβάνονται με τροφή (Varghese, 2017).

Η οδός της ινκρετίνης φαίνεται να είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής του μεταβολισμού της γλυκόζης. Οι γλιπτίνες, ως από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες που αναστέλλουν το DPP-4, ενισχύουν και παρατείνουν τις φυσιολογικές δράσεις των ενδογενών ορμονών ινκρετίνης (Padhi et al., 2020). Η κύρια ορμόνη ινκρετίνης είναι το GLP-1, τα επίπεδα του οποίου μειώνονται στο T2ΣΔ (Chowdhury & Grant, 2016). Το GLP-1 αποικοδομείται γρήγορα από το ένζυμο DPP-4. Η αναστολή του DPP-4 οδηγεί σε αύξηση του ενδογενούς GLP-1 και ενισχυμένη έκκριση ινσουλίνης. Οι ορμόνες της ινκρετίνης ευθύνονται για τουλάχιστον το 50% της ινσουλίνης που εκκρίνεται μετά την κατανάλωση γλυκόζης (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019). Οι αναστολείς DPP-4 είναι εξίσου αποτελεσματικοί με άλλα γνωστά από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα και παρουσιάζουν μεγαλύτερη ασφάλεια σε σύγκριση με

τις σουλφονυλουρίες όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Επομένως, είναι προτιμότεροι για χρήση σε ηλικιωμένους πληθυσμούς. Η χορήγηση τους συστήνεται σε ηλικιωμένα άτομα λόγω του ευνοϊκού προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας τους, ακόμη και σε προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια (Varghese, 2017; Landgraf et al., 2019).

Παρά τη σχετικά μέτρια μείωση της γλυκόζης και το υψηλό κόστος, οι αναστολείς DPP-4 έχουν γίνει μερικοί από τους πιο δημοφιλείς αντιδιαβητικούς παράγοντες, κυρίως λόγω του ότι δεν επηρεάζουν το σωματικό βάρος των ασθενών, δεν σχετίζονται με υπογλυκαιμία ή άλλες κλινικά ανησυχητικές ανεπιθύμητες ενέργειες και απαιτούν επανατιτλοποίηση μόνο σε περίπτωση μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (σιταγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη και αλογλιπτίνη, αλλά όχι η λιναγλιπτίνη) (Nathan, 2015). Η βιλνταγλιπτίνη και η αλογλιπτίνη έχουν συνδεθεί με σπάνιες περιπτώσεις ηπατικής δυσλειτουργίας. Επομένως, συνιστάται η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων κατά τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας. Εάν η αύξηση των τρανσαμινασών υπερβαίνει τριπλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου ή είναι μεγαλύτερη, η χορήγηση των φαρμάκων θα πρέπει να διακόπτεται (Marín-Reñalver et al., 2016). Παράλληλα, έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, αποφολιδωτικές δερματικές αντιδράσεις και σοβαρή αρθραλγία. Συνεπώς, οι αναστολείς DPP-4 θα πρέπει να θεωρούνται ως πιθανή αιτία έντονου πόνου στις αρθρώσεις και να διακόπτονται αν κριθεί απαραίτητο (Thrasher, 2017).

Οι συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, ζαλάδα, ρινοφαρυγγίτιδα και λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Επίσης, μερικές μελέτες έχουν αναφέρει ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικών παρενεργειών με τη σιταγλιπτίνη (Chowdhury & Grant, 2016). Αν και η παγκρεατίτιδα αναφέρεται ως κίνδυνος της χρήσης γλιπτίνων, ο κίνδυνος φαίνεται να είναι μικρός. Ωστόσο, οι ιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για την πιθανότητα εμφάνισης παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν γλιπτίνες (Tahrani et al., 2016).

1.4.2.8 Ανάλογα γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1)

Τα φάρμακα GLP-1 (Ανάλογα γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1) μιμούνται τη δράση του εγγενούς GLP-1 (glucagon-like peptide-1). Στις Ηνωμένες Πολιτείες διατίθενται αρκετοί παράγοντες GLP-1, ενώ αρκετοί άλλοι είναι σε στάδιο ανάπτυξης. Αυτή η κατηγορία φαρμάκων διακρίνεται σε τρεις ομάδες. Η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει τα σκευάσματα Βραχείας δράσης (4–6 ώρες), όπως η εξενατίδη και η λιξισenaτίδη. Η δεύτερη ομάδα αποτελείται από τα σκευάσματα Ενδιάμεσης δράσης (24 ώρες), όπως η λιραγλουτίδη. Η τρίτη

και τελευταία κατηγορία περιλαμβάνει τα φάρμακα Μακράς δράσης (7 ημέρες), όπως η εξενατίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης, η ντουλαγλουτίδη, η αλμπιγλουτίδη και η σεμαγλουτίδη (Hermayer & Dake, 2016). Το πρώτο φάρμακο αυτής της κατηγορίας, η εξενατίδη, έλαβε έγκριση από τον FDA το 2005. Το GLP-1 είναι μια «ινκρετίνη»-ορμόνη που μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μέσω της διέγερσης της απελευθέρωσης ινσουλίνης και της αναστολής της παραγωγής γλυκαγόννης. Επίσης, δρα απευθείας στο έντερο για να επιβραδύνει τις γαστρικές εκκρίσεις και την κινητικότητα, γεγονός που επηρεάζει την απορρόφηση των υδατανθράκων και τον κορεσμό του ασθενούς (Chowdhury & Grant, 2016). Αυτά τα φάρμακα μπορούν να μειώσουν τη γλυκόζη στο πλάσμα κατά μέσο όρο περισσότερο από τα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα και επίσης επιφέρουν ελαφριά μείωση της αρτηριακής πίεσης, μείωση του σωματικού βάρους, καθώς και ειδική καρδιοπροστατευτική δράση και προστασία των νεφρών (Landgraf et al., 2019).

Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 χορηγούνται μέσω υποδόριας ένεσης και συχνά συνδυάζονται με μετφορμίνη όταν η θεραπεία δεν επιτυγχάνει τους στόχους της μέσω μονοθεραπείας με μετφορμίνη (Varghese, 2017; Keresztes & Peacock-Johnson, 2019). Οι διαθέσιμοι ενέσιμοι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 μειώνουν τα επίπεδα HbA1c κατά περίπου 1% όταν συνδυάζονται με μετφορμίνη (Nathan, 2015). Όταν οι αγωνιστές GLP-1 χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με μετφορμίνη, σουλφονουλιδίες, θειαζολιδινεδιόνες ή ως θεραπεία τριών φαρμάκων με άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, η HbA1c μειώνεται από 0,4% έως 1,9% (Hermayer & Dake, 2016). Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 παρέχουν επίσης προστασία από την ισχαιμία του μυοκαρδίου και επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία, αυξάνοντας τη διούρηση και τη νατριούρηση. Όλες αυτές οι ενέργειες συμβάλλουν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και έχουν θετικές επιπτώσεις στους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τυπου 1 και το νατριουρητικό πεπτίδιο του εγκεφάλου (Marín-Peñalver et al., 2016).

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ναυτία, η οποία συνήθως υποχωρεί εντός 4-8 εβδομάδων και μπορεί να μειωθεί αυξάνοντας σταδιακά τη δόση. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας για ασθενείς που χρησιμοποιούν φάρμακα της κατηγορίας GLP-1 είναι χαμηλός, εκτός αν συνδυάζονται με ινσουλίνη ή σουλφονουλιδίες (Tahrani et al., 2016). Οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας. Η εξενατίδη και η λιξιςενατίδη δεν ενδείκνυνται για ασθενείς με eGFR < 30 mL/min ή σοβαρή γαστρεντερική ασθένεια. Η λιραγλουτίδη, η αλμπιγλουτίδη και η ντουλαγλουτίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μυελού του θυρεοειδούς ή πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας 2A ή

2B (Marín-Peñalver et al., 2016). Η πιθανή σύνδεση μεταξύ των GLP-1 και του καρκίνου του παγκρέατος έχει προσελκύσει μεγάλη προσοχή, αλλά μέχρι σήμερα δεν έχει αποδειχθεί σαφής αιτιολογική σύνδεση (Tahrani et al., 2016). Οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 συνδέονται επίσης με γαστρεντερικές διαταραχές, όπως δυσκοιλιότητα και διάρροια. Επιπλέον, υπάρχει κίνδυνος αντίδρασης στο σημείο της ένεσης για αυτά τα φάρμακα. Συγκεκριμένα, αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν απόστημα, κυτταρίτιδα και νέκρωση, με ή χωρίς υποδόρια οζίδια (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019; Marín-Peñalver et al., 2016).

1.4.2.9 Αναστολείς του συµμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-2 (SGLT-2)

Τα νεότερα φάρμακα για τη θεραπεία του Τ2ΣΔ περιλαμβάνουν τους αναστολείς SGLT-2 (αναστολείς του συµμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-2) (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019). Το 2013, η καναγλιφλοζίνη ήταν ο πρώτος αναστολέας SGLT-2 που έλαβε έγκριση από τον FDA για τη θεραπεία ασθενών με ΣΔ τύπου 2 (Hermayer & Dake, 2016). Στη συνέχεια, το 2014, ακολούθησαν η δαπαγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη. Οι αναστολείς SGLT-2, επίσης γνωστοί ως γλιφλοζίνες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία όταν η δίαιτα και η άσκηση δεν επαρκούν, όταν η μετφορμίνη δεν είναι ανεκτή, και ως πρόσθετα σε άλλους παράγοντες μείωσης της γλυκόζης, όπως η ινσουλίνη (Tahrani et al., 2016). Σε σύγκριση με άλλες θεραπευτικές επιλογές για τον ΣΔ τύπου 2, οι αναστολείς SGLT-2 έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με τη μετφορμίνη, τη σιταγλιπτίνη και τη γλιπιζίδη. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει υπεροχή της γλιμεπιρίδης και της σιταγλιπτίνης στη μείωση της HbA1c, ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας (Hermayer & Dake, 2016). Οι αναστολείς SGLT-2 δεν εξαρτώνται από τη δραστηριότητα της ινσουλίνης, επιτρέποντας τη χρήση τους σε οποιοδήποτε στάδιο του ΣΔ τύπου 2 και σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης. Ως συμπληρωματικό φάρμακο, οι αναστολείς SGLT-2 μειώνουν την HbA1c κατά 0,5% έως 0,7% (Landgraf et al., 2019). Χρησιμοποιούνται είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με μετφορμίνη, σουλφονουλourίες και θειαζολιδινεδιόνες (Padhi et al., 2020). Ο μεταφορέας γλυκόζης νατρίου-2 (SGLT-2) είναι υπεύθυνος για την επαναρρόφηση της γλυκόζης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο του νεφρού, και ο αποκλεισμός του οδηγεί σε γλυκοζουρία. Οι αναστολείς SGLT-2 χρησιμοποιούν αυτόν τον μηχανισμό για να προκαλέσουν απώλεια γλυκόζης από τους νεφρούς, μειώνοντας έτσι τη γλυκόζη στο πλάσμα και πιθανώς οδηγώντας σε απώλεια βάρους (Chowdhury & Grant, 2016). Δεν προκαλούν υπογλυκαιμία και έχουν το πλεονέκτημα της μικρής μείωσης της αρτηριακής

πίεσης (Nathan, 2015). Ωστόσο, δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με $eGFR < 60$ mL/min. Επίσης, η οσμωτική διούρηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης, διαταραχών στην ηλεκτρολυτική ισορροπία και απώλειας βάρους, περιορίζοντας τη χρήση τους σε ευπαθείς ηλικιωμένους ασθενείς (Marín-Peñalver et al., 2016).

Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ουρολοιμώξεις, μυκητιάσεις, λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων (πιο συχνές στις γυναίκες) και αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμών, ειδικά με την καναγλιφλοζίνη, που είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί σε ασθενείς με ιστορικό περιφερικής αγγειακής νόσου ή προηγούμενου ακρωτηριασμού. Η καναγλιφλοζίνη σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στις γυναίκες (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019). Συνήθως, η θεραπεία με αντιβιοτικά ή αντιμυκητιακά αντιμετωπίζει το πρόβλημα και οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις είναι σπάνιες. Παρ' όλα αυτά, το φάρμακο αυτό θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας ή επιπλεγμένης ουρολοίμωξης (Chowdhury & Grant, 2016). Οι αναστολείς SGLT-2 σχετίζονται με μικρές αυξήσεις στην LDL χοληστερόλη, αλλά και αντίστοιχες αυξήσεις σε HDL χοληστερόλη. Αυτά τα αποτελέσματα ενδέχεται να είναι ελαφρώς υψηλότερα με την καναγλιφλοζίνη σε σύγκριση με άλλους αναστολείς SGLT-2 (Tahrani et al., 2016). Αν και απαιτούνται περισσότερες μελέτες, οι ασθενείς και οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να είναι ενήμεροι για την πιθανή ευγλυκαιμική κετοξέωση που σχετίζεται με τους αναστολείς SGLT-2, καθώς η έλλειψη υπεργλυκαιμίας μπορεί να καθυστερήσει τη διάγνωση (Thrasher, 2017). Εάν οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτούς τους παράγοντες παρουσιάσουν οξεία αδιαθεσία με εμετό ή κοιλιακό άλγος, θα πρέπει να ελεγχθεί το επίπεδο κετόνης στο πλάσμα ή στα ούρα, και αν είναι αυξημένο, να αξιολογηθεί από τον θεράποντα ιατρό (Chowdhury & Grant, 2016).

1.4.2.10 Αγωνιστές αμυλίνης

Η αμυλίνη, όταν παραμένει αμετάβλητη, δεν είναι κατάλληλη για φαρμακευτική χρήση, καθώς έχει την τάση να συσσωματώνεται και να είναι αδιάλυτη σε υδατικά διαλύματα. Για αυτό το λόγο, αναπτύχθηκαν χημικά ανάλογα που μιμούνται τη δράση της αμυλίνης. Η αμυλίνη είναι ένα πεπτίδιο 37 αμινοξέων που εκκρίνεται από τα βήτα κύτταρα του παγκρέατος ως αντίδραση στην κατανάλωση αμύλου (Padhi et al., 2020). Ενισχύει τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα μέσω της επιβράδυνσης της γαστρικής κένωσης, καθυστερώντας την απορρόφηση των υδατανθράκων, εμποδίζοντας την έκκριση γλυκαγόνης και ενισχύοντας την αίσθηση πληρότητας, περιορίζοντας έτσι την πρόσληψη επιπλέον

υδατανθράκων. Άτομα με Τ2ΣΔ συχνά εμφανίζουν έλλειψη αμυλίνης (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019).

Το 2005, ο FDA ενέκρινε την πραμλιντίδη, η οποία έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα επίπεδα της HbA1c κατά 0,2% έως 0,4% (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019). Η πραμλιντίδη, που είναι ένα ανάλογο αμυλίνης, χορηγείται μέσω υποδόριας ένεσης κατά τη διάρκεια του γεύματος (Marín-Peñalver et al., 2016). Χρησιμοποιείται στη θεραπεία του Τ1ΣΔ ή του Τ2ΣΔ σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Η πραμλιντίδη συμβάλλει στη μακροπρόθεσμη βελτίωση και στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης σε σύγκριση με τη χρήση μόνο ινσουλίνης (Varghese, 2017). Ωστόσο, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με γαστροπάρεση.

Όσον αφορά τον τρόπο χορήγησης, το φάρμακο ενίεται στον μηρό ή στην κοιλιά, καθώς η χρήση του άνω βραχίονα δεν συνιστάται λόγω της μεταβλητότητας στην απορρόφηση του σκευάσματος (Keresztes & Peacock-Johnson, 2019). Επίσης, δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή έλλειψη επίγνωσης πιθανής υπογλυκαιμίας (Marín-Peñalver et al., 2016). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των αναλόγων αμυλίνης περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, πονοκέφαλο και υπογλυκαιμία όταν λαμβάνονται σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Αυτές οι παρενέργειες συνήθως υποχωρούν καθώς ο ασθενής προσαρμόζεται στη φαρμακευτική αγωγή (Padhi et al., 2020).

1.4.2.11 Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη εξακολουθεί να αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα για τη μείωση της γλυκόζης, ιδιαίτερα για ασθενείς με υψηλά επίπεδα HbA1c. Υπάρχουν πολλά εμπόδια για την έναρξη της θεραπείας με ινσουλίνη, όπως οι χρονικοί περιορισμοί, η δυσφορία του ασθενούς από τις αυτοενέσεις και η περιορισμένη γνώση σχετικά με τα νέα σκευάσματα ινσουλίνης (Thrasher, 2017). Η ινσουλίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία όλων των τύπων διαβήτη. Τα παρασκευάσματα της ανθρώπινης ινσουλίνης, όπως η ισοφανική ινσουλίνη (NPH-ινσουλίνη) και η κανονική ινσουλίνη, μιμούνται την ενδογενή έκκριση ινσουλίνης (βασική και μεταγευματική). Αργότερα αναπτύχθηκαν τα ανάλογα ινσουλίνης (aspart, lispro, glulisine, detemir, glargine, degludec και Glargine U-300) (Marín-Peñalver et al., 2016). Η θεραπεία με ινσουλίνη περιλαμβάνει ενέσεις μακράς ή ενδιάμεσης δράσης αναλόγων ινσουλίνης μία ή δύο φορές την ημέρα για τον βασικό γλυκαιμικό έλεγχο και ενέσεις bolus κατά τη διάρκεια των γευμάτων για τον γευματικό γλυκαιμικό έλεγχο (Lipscombe et al., 2018). Η ινσουλίνη είναι διαθέσιμη σε μορφή ταχείας δράσης/γευματική (π.χ. lispro, aspart, glulisine), βραχείας δράσης (π.χ. ανθρώπινη κανονική), ενδιάμεσης δράσης (π.χ. ανθρώπινη ισοφάνης (ουδέτερη πρωταμίνη Hagedorn)), και σε προαναμεμειγμένα σκευάσματα. Οι ινσουλίνες μακράς

δράσης (glargine και detemir) και οι ινσουλίνες εξαιρετικά μακράς δράσης (degludec και Glargine U-300) μπορούν να συνδυαστούν με ινσουλίνες ταχείας δράσης (aspart, lispro ή glulisine) στη βασική θεραπεία bolus (Marín-Peñalver et al., 2016). Η προσθήκη γευματικής ινσουλίνης με βάση τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης μπορεί να είναι απαραίτητη για ασθενείς που παραμένουν υπεργλυκαιμικοί παρά την εντατικοποίηση της βασικής ινσουλίνης (Thrasher, 2017).

Σύμφωνα με τις οδηγίες της AACE/ACE (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology), η βασική ινσουλίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή άλλους παράγοντες μείωσης της γλυκόζης, συνιστάται ως αρχική θεραπεία για ασθενείς με εισαγωγικό επίπεδο $HbA_{1c} > 9\%$ που έχουν συμπτώματα υπεργλυκαιμίας και σε άλλους ασθενείς ως πρόσθετη επιλογή για διπλή ή τριπλή συνδυαστική θεραπεία (Landgraf et al., 2019). Τα πολύ ταχείας δράσης ανάλογα ινσουλίνης έχουν ταχύτερη και μικρότερη διάρκεια δράσης σε σύγκριση με την κανονική ινσουλίνη για προγευματική κάλυψη, ενώ τα ανάλογα μακράς δράσης έχουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης, επιτρέποντας χορήγηση μία φορά ημερησίως και εμφανίζουν μικρότερη μεταβλητότητα από μέρα σε μέρα (Pfeiffer & Klein, 2014). Μια εναλλακτική, είναι η συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης (δηλαδή θεραπεία με αντλία ινσουλίνης), η οποία ωστόσο δεν συνιστάται για ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (Chowdhury & Grant, 2016).

Η προσθήκη ινσουλίνης σε μη ινσουλινικό αντιυπεργλυκαιμικό παράγοντα μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο με μικρότερη δόση ινσουλίνης. Μπορεί επίσης να προκαλέσει μικρότερη αύξηση βάρους και λιγότερη υπογλυκαιμία σε σύγκριση με την χρήση μη ινσουλινικών αντιυπεργλυκαιμικών φαρμάκων (Lipscombe et al., 2018). Καθώς ο T2ΣΔ εξελίσσεται, οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη πιθανότατα θα αυξηθούν, και ενδέχεται να χρειαστούν υψηλότερες δόσεις βασικής ινσουλίνης (μέσης δράσης ή μακράς δράσης ανάλογα). Αναστολείς DPP-4, GLP-1 αγωνιστές υποδοχέων και αναστολείς SGLT2 έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης όταν συνδυάζονται με θεραπεία ινσουλίνης (Landgraf et al., 2019). Οι διαβητικοί τύπου 2 που είναι ανθεκτικοί στην ινσουλίνη ενδέχεται να χρειαστούν πολλές δόσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η ανάγκη για ινσουλίνη καθορίζεται εμπειρικά και δημιουργείται ένα σχήμα χορήγησης ινσουλίνης που υπολογίζεται από την ποσότητα υδατανθράκων που καταναλώνεται. Ο ασθενής πρέπει να μετρά τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και να χορηγεί διορθωτικές δόσεις ανάλογα με τα επίπεδα της γλυκόζης. Οι ευαίσθητοι στην ινσουλίνη ασθενείς αναμένεται να χρειάζονται 1 IU ινσουλίνης ανά 30–40 mg/dL (1,7–2,2 mmol/L) αύξησης της συγκέντρωσης γλυκόζης στο

αίμα. Οι ανθεκτικοί στην ινσουλίνη ασθενείς απαιτούν πολύ υψηλότερες διορθωτικές δόσεις (Pfeiffer & Klein, 2014).

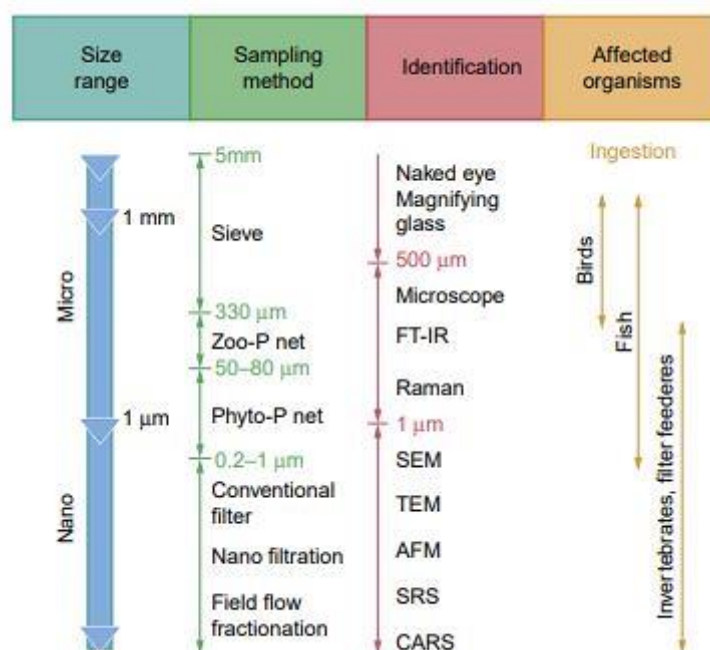
Η εισπνεόμενη ινσουλίνη (Exubera®, Pfizer Ltd) ήταν διαθέσιμη για σύντομο χρονικό διάστημα στα μέσα της δεκαετίας του 2000, αλλά αποσύρθηκε λόγω εμπορικών λόγων. Πρόσφατα, ένα νέο σκεύασμα εισπνεόμενης ινσουλίνης (Technosphere®, Mannkind Corp) λανσαρίστηκε στις ΗΠΑ. Είναι μια ινσουλίνη ταχείας δράσης που λαμβάνεται πριν από τα γεύματα και φαίνεται να είναι αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης σε ασθενείς με Τ1ΣΔ και Τ2ΣΔ. Ο βήχας είναι μια σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια του σκευάσματος, αλλά οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στο αναπνευστικό σύστημα δεν έχουν αποκλειστεί (Chowdhury & Grant, 2016). Το λιγότερο συχνά χρησιμοποιούμενο σκεύασμα είναι η ανθρώπινη ινσουλίνη σε μορφή εισπνεόμενης σκόνης (Afrezza®). Χορηγείται στην αρχή ενός γεύματος και αποτελεί εναλλακτική λύση της ενέσιμης ινσουλίνης bolus ή γευματικής. Η πνευμονική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη, μετά από 6 μήνες και ετησίως στη συνέχεια. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με χρόνιες πνευμονικές παθήσεις και έχει συσχετιστεί με οξύ βρογχόσπασμο σε ασθενείς με άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Petersen & Shulman, 2018).

Η αναζήτηση για από του στόματος χορήγηση ινσουλίνης συνεχίζεται εδώ και πολλά χρόνια. Η παροχή ινσουλίνης στο γαστρεντερικό σωλήνα μπορεί να έχει σημαντικά φυσιολογικά πλεονεκτήματα έναντι του υποδόριου ή άλλων οδών, καθώς η ινσουλίνη χορηγείται στην πυλαία οδό, όπου μπορεί να ασκήσει τη βέλτιστη φυσιολογική δράση. Τα συστήματα παρειακής και στοματικής χορήγησης παραμένουν πρόκληση λόγω της ανεπαρκούς απορρόφησης της ινσουλίνης, αν και η ενθυλάκωσή της σε νανοσωματίδια έχει προταθεί ως πιθανώς αποτελεσματική λύση. Ωστόσο, μέχρι στιγμής, δεν έχει αναπτυχθεί κανένα κλινικά ή εμπορικά βιώσιμο φάρμακο (Wilson & Castle, 2020). Η απόφαση για την προσθήκη ινσουλίνης απαιτεί συζήτηση μεταξύ του ιατρού και του ασθενούς. Η απόφαση αυτή θα πρέπει να είναι αμοιβαία, λαμβάνοντας υπόψη την κίνητρο του ασθενούς, τη γενική υγεία του, την ηλικία, τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και τις τυχόν καρδιοεφφρικές επιπλοκές (Thrasher, 2017).

2. Νανοτεχνολογία

2.1 Ιστορικά Στοιχεία

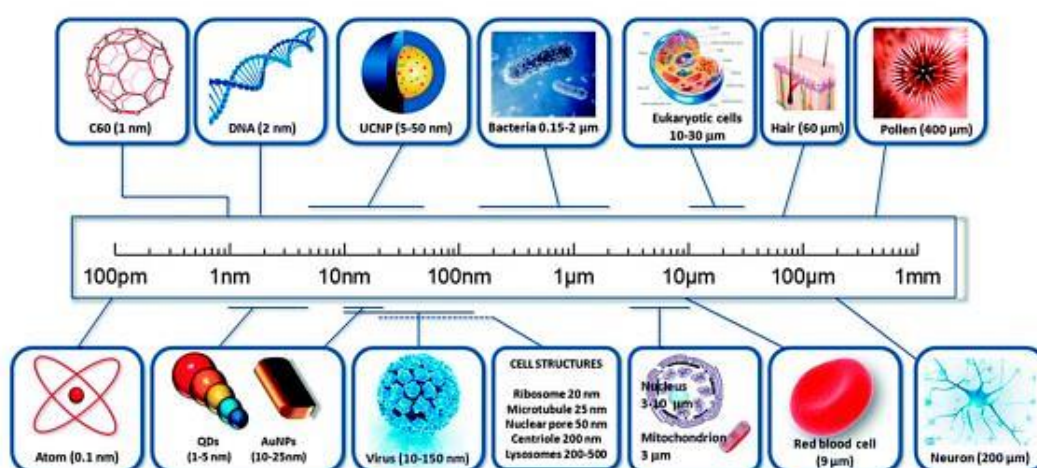
Η νανοτεχνολογία αναφέρεται σε κάθε τεχνολογία που εφαρμόζεται σε νανοκλίμακα και έχει εφαρμογές στον πραγματικό κόσμο. Ορίζεται ως η ικανότητα ελέγχου ή αναδιάρθρωσης της ύλης σε ατομικό και μοριακό επίπεδο, σε περιοχές μεγεθών περίπου από 1 έως 100 νανόμετρα. Οι ιδιότητες της ύλης σε νανοκλίμακα διαφέρουν από αυτές σε μεγαλύτερη κλίμακα. Καθώς οι διαστάσεις ενός υλικού μειώνονται από ένα μεγάλο μέγεθος, οι αρχικές ιδιότητες παραμένουν οι ίδιες, αλλά με τη μείωση του μεγέθους κάτω από τα 100 νανόμετρα, μπορούν να προκύψουν δραματικές αλλαγές στις ιδιότητες των υλικών (Robinson & Hsu, 2017). Στην Εικόνα 5 παρουσιάζεται μία σύγκριση μεταξύ του μήκους αντικειμένων μικρής και νανοκλίμακας, με σκοπό να αντιληφθούμε πόσο μικρό είναι το ένα νανόμετρο (Rafique et al., 2020).



Εικόνα 5 Σύγκριση μήκους αντικειμένων μικρής κλίμακας και νανομεγέθους.

Το πεδίο της νανοτεχνολογίας περιλαμβάνει τη δημιουργία και τη χρήση χημικών, φυσικών και βιολογικών συστημάτων με δομικά χαρακτηριστικά στο επίπεδο μεμονωμένων ατόμων ή μορίων, καθώς και την ενσωμάτωση των νανοδομών που προκύπτουν σε μεγαλύτερα συστήματα (Nasrollahzadeh et al., 2019). Το πρόθεμα «νάνο» είναι ελληνικό και σημαίνει «νάνος» ή κάτι πολύ μικρό, και αναφέρεται στο χίλιο εκατομμυριοστό του μέτρου (10^{-9} m).

Είναι σημαντικό να διαχωρίσουμε τη νανοεπιστήμη από τη νανοτεχνολογία. Η νανοεπιστήμη συνδυάζει φυσική, επιστήμη των υλικών και βιολογία για τη μελέτη της ύλης σε ατομική και μοριακή κλίμακα, ενώ η νανοτεχνολογία αφορά την παρατήρηση, χειρισμό, συναρμολόγηση, έλεγχο και κατασκευή ύλης σε νανοκλίμακα. Ως σύγκριση, πρέπει να συνειδητοποιήσουμε ότι μια ανθρώπινη τρίχα έχει πάχος 60.000 nm και η διπλή έλικα του DNA έχει ακτίνα 1 nm (Εικόνα 6) (Bayda et al., 2019).



Εικόνα 6 Σύγκριση μεγεθών νανοϋλικών.

Η νανοτεχνολογία είναι μια νοοτροπία και, παρά την γοητεία της επιστημονικής κοινότητας για τη νανοεπιστήμη, η περισσότερη προσοχή, οι συζητήσεις και οι ορισμοί εστιάζονται στη νανοτεχνολογία (Nasrollahzadeh et al., 2019). Ο όρος «νανοεπιστήμη» αποδίδεται στον βραβευμένο με Νόμπελ Richard Feynman, ο οποίος το 1959 παρουσίασε μια οραματική ομιλία λέγοντας «Οι αρχές της φυσικής, όπως τις βλέπω, δεν αντιτίθενται στη δυνατότητα ελιγμών των πραγμάτων από άτομο σε άτομο». Είχε επίσης αναφέρει ότι, στο μέλλον, θα μπορούσαμε «να γράψουμε ολόκληρους τους 24 τόμους της Εγκυκλοπαίδειας Britannica στο κεφάλι μιας καρφίτσας».

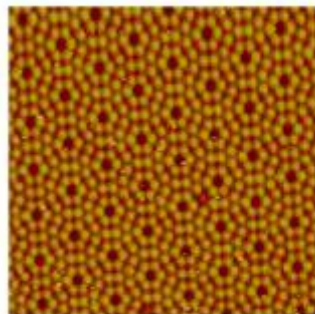
Ο όρος «νανοτεχνολογία» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1974 από τον Norio Taniguchi, ο οποίος την είχε ορίσει ως «την τεχνολογία παραγωγής που επιτρέπει την επίτευξη υπερυψηλής ακρίβειας και υπερμικρών μεγεθών περίπου 1 nm». Συγκεκριμένα, ο Taniguchi χρησιμοποίησε τον όρο «νανοτεχνολογία» για να περιγράψει διαδικασίες ημιαγωγών της τάξης ενός νανομέτρου. Υποστήριξε ότι η νανοτεχνολογία περιλάμβανε την

επεξεργασία, τον διαχωρισμό, την ενοποίηση και την παραμόρφωση υλικών από ένα άτομο ή μόριο (Schaming & Remita, 2015).

Ωστόσο, η χρυσή εποχή της νανοτεχνολογίας φαίνεται ότι ξεκίνησε τη δεκαετία του 1980, όταν οι Kroto, Smalley και Curl ανακάλυψαν τα φουλερένια και ο Eric Drexler από το Ινστιτούτο Τεχνολογίας της Μασαχουσέτης (MIT) χρησιμοποίησε ιδέες από την ομιλία «There is Plenty of Room at the Bottom» του Feynman και τον όρο νανοτεχνολογία του Taniguchi στο βιβλίο του το 1986 με τίτλο «Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology». Ο Drexler πρότεινε την ιδέα ενός «συναρμολογητή» νανοκλίμακας που θα μπορούσε να δημιουργήσει ένα αντίγραφο του εαυτού του και άλλων αντικειμένων αυθαίρετης πολυπλοκότητας. Το όραμα του Drexler για τη νανοτεχνολογία αναφέρεται συχνά ως «μοριακή νανοτεχνολογία». Η επιστήμη της νανοτεχνολογίας προχώρησε περαιτέρω όταν ο Iijima, ένας άλλος Ιάπωνας επιστήμονας, ανέπτυξε νανοσωλήνες άνθρακα (Hulla et al., 2015). Σήμερα, οι νανοσωλήνες άνθρακα χρησιμοποιούνται ως σύνθετες ίνες σε πολυμερή για τη βελτίωση των μηχανικών, θερμικών και ηλεκτρικών ιδιοτήτων των προϊόντων (Bayda et al., 2019).

Ο Richard Zsigmondy ήταν ο πρώτος που εισήγαγε την έννοια του νανομέτρου και έλαβε το Νόμπελ Χημείας το 1925 για τη μέτρηση του μεγέθους των σωματιδίων, όπως τα χρυσοκολλοειδή σωματίδια, χρησιμοποιώντας το μικροσκόπιο (Rafique et al., 2020). Πιο συγκεκριμένα, η ανάπτυξη των νανοτεχνολογιών επιταχύνθηκε με την εφεύρεση δύο εργαλείων που επαναστάτησαν στην απεικόνιση και χρήση αντικειμένων νανοκλίμακας: το μικροσκόπιο σάρωσης σήραγγας (STM-Scanning Tunneling Microscope), το οποίο εφευρέθηκε το 1981 από τους Gerd Binnig και Heinrich Rohrer από την IBM (International Business Machines Corporation), και το Atomic Force Microscope (AFM), το οποίο εφευρέθηκε το 1986 από τους Gerd Binnig, Calvin Quate και Christoph Gerber. Η εισαγωγή αυτών των δύο εργαλείων άνοιξε ουσιαστικά την πόρτα στους επιστήμονες στο «νανόκοσμο», δίνοντάς τους τη δυνατότητα όχι μόνο να απεικονίζουν επιφάνειες με ατομική ανάλυση, αλλά και να μετακινούν μεμονωμένα άτομα, όπως είχε προβλέψει ο Richard Feynman (Schaming & Remita, 2015). Το STM εφευρέθηκε για την απεικόνιση επιφανειών σε ατομική κλίμακα και έχει χρησιμοποιηθεί για το χειρισμό ατόμων και μορίων, προκειμένου να δημιουργηθούν δομές. Το ρεύμα διέλευσης σήραγγας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να σπάσει επιλεκτικά ή να προκαλέσει χημικούς δεσμούς. Το STM χρησιμοποιεί ένα αιχμηρό άκρο που κινείται τόσο κοντά σε μια αγώγιμη επιφάνεια, ώστε οι συναρτήσεις κύματος των ηλεκτρονίων των ατόμων στο άκρο επικαλύπτονται με τις συναρτήσεις κύματος των ατόμων στην επιφάνεια. Όταν εφαρμόζεται μια τάση, τα ηλεκτρόνια «διοχετεύονται» μέσω του κενού

από το άτομο του άκρου στην επιφάνεια (ή το αντίστροφο). Το 1983, η ομάδα δημοσίευσε την πρώτη εικόνα STM της ανακατασκευασμένης επιφάνειας Si(111)-7 × 7, η οποία σήμερα απεικονίζεται συνήθως, όπως φαίνεται στην Εικόνα 7 (Bayda et al., 2019).



Εικόνα 7 Εικόνα STM της ανακατασκευασμένης επιφάνειας Si(111)-7 × 7, η οποία δείχνει ανάλυση ατομικής κλίμακας του ανώτερου στρώματος ατόμων πυριτίου.

Πριν από τον Feynman, τα νανοϋλικά χρησιμοποιούνταν ήδη για διάφορες εφαρμογές, όπως στην ιατρική. Ο John Utynam κατοχύρωσε με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας γυαλί βασισμένο σε νανοσωματίδια χρυσού το 1449. Στον 16ο αιώνα, ο Theophrastus von Hohenheim, γνωστός ως Paracelsus, χρησιμοποίησε νανοσωματίδια χρυσού για τη θεραπεία ασθενών που έπασχαν από διάφορες παθήσεις (Rafique et al., 2020). Στις αρχές του 21ου αιώνα, το ενδιαφέρον για τη νανοεπιστήμη και τη νανοτεχνολογία αυξήθηκε. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η έννοια του Feynman για το χειρισμό της ύλης σε ατομικό επίπεδο διαδραμάτισε σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση των εθνικών επιστημονικών προτεραιοτήτων. Κατά τη διάρκεια μιας ομιλίας στο Caltech στις 21 Ιανουαρίου 2000, ο Πρόεδρος Μπιλ Κλίντον υποστήριξε τη χρηματοδότηση της έρευνας στον τομέα της νανοτεχνολογίας. Τρία χρόνια αργότερα, ο Πρόεδρος George W. Bush υπέγραψε τον Νόμο για την Έρευνα Νανοτεχνολογίας του 21ου αιώνα και τον Αναπτυξιακό Νόμο. Η νομοθεσία αυτή κατέστησε την έρευνα της νανοτεχνολογίας εθνική προτεραιότητα και δημιούργησε το National Nanotechnology Initiative (NNI).

Πρόσφατες μελέτες έχουν τονίσει τις τεράστιες δυνατότητες της νανοτεχνολογίας στη βιοϊατρική για τη διάγνωση και θεραπεία πολλών ανθρώπινων ασθενειών. Από αυτή την άποψη, η βιο-νανοτεχνολογία θεωρείται από πολλούς ειδικούς ως ένα από τα πιο ενδιαφέροντα πεδία εφαρμογής της νανοεπιστήμης. Τα τελευταία χρόνια, οι εφαρμογές της νανοτεχνολογίας σε τομείς που σχετίζονται με τη βιολογία, όπως η διάγνωση, η χορήγηση φαρμάκων και η μοριακή απεικόνιση, ερευνώνται εντατικά και έχουν προσφέρει εξαιρετικά

αποτελέσματα. Σήμερα, η νανοτεχνολογία επηρεάζει την καθημερινή ζωή με πολλούς και ποικίλους τρόπους (Bayda et al., 2019;Hulla et al., 2015).

2.2 Νανοτεχνολογία και Βιοϊατρικές Επιστήμες

Η νανοτεχνολογία διαθέτει πολλούς ορισμούς και εφαρμογές. Παρόλα αυτά, όλοι οι ορισμοί τονίζουν τον σχεδιασμό και την ανάπτυξη υψηλής ακρίβειας νανοδομημένων υλικών που παρέχουν συγκεκριμένα αποτελέσματα όταν εκτίθενται σε συγκεκριμένα ερεθίσματα (Ramos et al., 2017). Τα προϊόντα νανοτεχνολογίας έχουν καταστεί ολοένα και πιο χρήσιμα στη βιοϊατρική, οδηγώντας στη δημιουργία μιας υβριδικής επιστήμης που ονομάζεται νανοβιοτεχνολογία (Kargozar & Mozafari, 2018). Η νανοτεχνολογία έχει την ικανότητα να επηρεάζει σημαντικά τη διάγνωση και τις θεραπευτικές προσεγγίσεις σε διάφορες ασθένειες. Η απaráμιλλη ευαισθησία, απόδοση, ενισχυμένη αντοχή, ευελιξία και οι μοναδικές φυσικοχημικές ιδιότητες των νανουλικών έχουν αξιοποιηθεί στην ιατρική διάγνωση για την πρώιμη ανίχνευση ασθενειών, στην κλινική θεραπεία με συγκεκριμένο στόχο και στην αναγεννητική ιατρική για την αποκατάσταση κατεστραμμένων ιστών (Patel & Nanda, 2015). Τα υλικά νανοκλίμακας ενσωματώνονται καλά σε βιοϊατρικές συσκευές, καθώς πολλά βιολογικά συστήματα έχουν επίσης νανομεγέθη. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται συνήθως για την ανάπτυξη αυτών των προϊόντων νανοτεχνολογίας περιλαμβάνουν ανόργανα και μεταλλικά νανοσωματίδια, νανοσωλήνες άνθρακα, λιποσώματα και μεταλλικές επιφάνειες (Liu et al., 2016). Σχετικά με την ιατρική διάγνωση, έχουν αναπτυχθεί πολλές καινοτόμες νανosuσκευές και νανοβιοαισθητήρες για την παρακολούθηση διάφορων βιομορίων σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, επιτρέποντας την ανίχνευση της νόσου σε πρώιμο στάδιο. Αυτές αποτελούν ένα νέο και ισχυρό εργαλείο για τα συστήματα ανίχνευσης καρκίνου. Οι παραδοσιακές διαγνωστικές μέθοδοι δεν μπορούν να ανιχνεύσουν όγκους στο αρχικό τους στάδιο και είναι λιγότερο ακριβείς στη διαφοροποίηση του καλοήθους από το κακοήγη όγκο. Σε σύγκριση με τις συμβατικές μεθόδους, τα νέα νανοσωματίδια (NPs-Nanoparticles) είναι ικανά να παράγουν επιλεκτική απεικόνιση των προσβεβλημένων περιοχών (Patel & Nanda, 2015). Μία ακόμη κύρια εφαρμογή της νανοτεχνολογίας είναι η στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων μέσω νανοσωματιδίων, η οποία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη θεραπεία όγκων. Πολλές καινοτόμες ανακαλύψεις έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα με τη χρήση φορέων φαρμάκων βασισμένων σε νανοσωματίδια, οδηγώντας στην ανάπτυξη διάφορων ερευνητικών προσεγγίσεων και, κατ' επέκταση, διαφορετικών εμπορικών προϊόντων. Σήμερα, διάφορα νανοσωματίδια με ποικίλες συνθέσεις έχουν σχεδιαστεί ως πολυμερή

μικκύλια, γαλακτώματα και στερεά σωματίδια που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Φάρμακα που βασίζονται σε νανοσωματίδια περιλαμβάνουν το Caelyx®, το Doxil®, το Transdrug®, και το Abraxane®, τα οποία είναι διαθέσιμα στην αγορά και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου (Heath, 2015).

Η μεταφορά γονιδίων γίνεται συμβατικά με τρεις κύριες μεθόδους: ιικές, φυσικές και χημικές. Με την εμφάνιση της νανοτεχνολογίας, έχει προταθεί ότι τα NPs έχουν μεγάλες δυνατότητες ως φορείς για την παροχή διάφορων μορίων, όπως DNA, RNA, κ.λπ. Σήμερα, τα συστήματα μεταφοράς γονιδίων βασισμένα στη νανοτεχνολογία θεωρούνται ως η επιτομή της νανοϊατρικής, επικεντρωμένα στη σύνθεση, τον χαρακτηρισμό και τη λειτουργικότητα νανοϋλικών με χρηστικότητα σε εφαρμογές μεταφοράς στοχευμένων γονιδίων. Πολλά νανοϋλικά έχουν χρησιμοποιηθεί ως συστήματα μεταφοράς γονιδίων, περιλαμβάνοντας λιπίδια (λιπιδικά νανογαλακτώματα, στερεά λιπίδια νανοσωματίδια), πολυμερή (π.χ. PEI, PLGA), γραφένιο, νανοσωλήνες άνθρακα (CNTs-Carbon Nanotubes), νανοσφαίρες και διάφορους τύπους ανόργανων σωματιδίων (π.χ. νανοσωματίδια πυριτίου). Μεταξύ των διάφορων πλατφορμών μεταφοράς γονιδίων βασισμένων σε νανοϋλικά, οι λειτουργικοί τύποι θεωρούνται τα πιο υποσχόμενα συστήματα λόγω της διατήρησης των αποτελεσμάτων μεταφοράς γονιδίων στον ιστό στόχο και της ανώτερης σταθερότητας του γενετικού υλικού (Jeremiah Sunadh et al., 2020). Οι έρευνες στην αναγεννητική ιατρική που ασχολούνται με ιστούς επικεντρώνονται στην ανάπτυξη εμφυτευμάτων που μπορούν να παρέχουν φάρμακα, αυξητικούς παράγοντες και ορμόνες για την αποκατάσταση προσβεβλημένων ή κατεστραμμένων ιστών. Αυτά τα εμφυτεύματα παρέχουν συνεχή τροφοδότηση με βιοενεργά μόρια για την υποστήριξη της επιβίωσης, της διείσδυσης, του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και της λειτουργίας των ιστών. Το αναμενόμενο αποτέλεσμα μιας τέτοιας θεραπείας είναι η πλήρης αντικατάσταση του ιστού και η λειτουργική αποκατάσταση. Ο σχηματισμός εξωκυτταρικής μήτρας ενισχύεται με τη χρήση CNTs, νανοσυρμάτων και νανοσωματιδίων. Βιομμητικές υδρογέλες χρησιμοποιούνται επίσης για ελεγχόμενη παροχή αυξητικών παραγόντων βιομορίων για την επιτάχυνση της αναγέννησης των οστών (Kargozar & Mozafari, 2018).

Από την άλλη, η μοριακή απεικόνιση απαιτεί και αυτή εξελιγμένους ανιχνευτές, όπως τα ενεργοποιησιμα μοντέλα, για την ανίχνευση βιολογικών διεργασιών σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο. Η χρήση νανοσωματιδιακών ανιχνευτών έχει προσελκύσει πρόσφατα πολλή προσοχή λόγω των αξιοσημείωτων πλεονεκτημάτων τους σε σχέση με τους παράγοντες αντίθεσης που βασίζονται σε ένα μόριο (Chinen et al., 2015). Η ενίσχυση της

αντίθεσης της εικόνας, ο αυξημένος χρόνος κυκλοφορίας και η δυνατότητα συμπερίληψης υψηλού ωφέλιμου φορτίου αναγνωρίζονται ως πλεονεκτήματα των NPs (Baetke et al., 2015). Οι κύριοι τύποι νανοσωματιδίων που χρησιμοποιούνται στο σχεδιασμό των ανιχνευτών απεικόνισης είναι τα QDs (Quantum dots), UCNPs (Upconverting nanoparticles), AuNPs (Gold nanoparticles) και τα νανοσωματίδια πολυμερούς ή μεσοπορώδους πυριτίου. Για παράδειγμα, τα νανοσωματίδια με βάση το πυρίτιο χρησιμοποιούνται επί του παρόντος ως αποτελεσματικοί βιοαπεικονιστικοί και θεραπευτικοί παράγοντες για χρήση στην εξατομικευμένη ιατρική (Kargozar & Mozafari, 2018). Παρά τις πολλά υποσχόμενες βιοϊατρικές εφαρμογές των νανοϋλικών, η γνώση των τοξικολογικών τους επιπτώσεων είναι περιορισμένη. Η τοξικότητα των νανοϋλικών εξαρτάται από ένα ευρύ φάσμα παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένων της δόσης και της σύνθεσής τους, καθώς και των φυσικοχημικών ιδιοτήτων τους, όπως το μέγεθος, το επιφανειακό φορτίο, η τραχύτητα, η κρυσταλλική δομή και το σχήμα τους. Ωστόσο, για να εκμεταλλευτούμε πλήρως τις πιθανές εφαρμογές των νανοϋλικών στην ιατρική, απαιτείται μια λεπτομερής κατανόηση της πιθανής τοξικότητάς τους (Ramos et al., 2017). Συνοψίζοντας, οι χημικές και φυσικές ιδιότητες της επιφάνειας αυτών των υλικών επιτρέπουν τη χρήση τους σε συσκευές διάγνωσης, βιοαισθητήρες και βιοαπεικόνισης, συστήματα χορήγησης φαρμάκων και εμφυτεύματα υποκατάστατων οστών. Η τοξικολογία αυτών των σωματιδίων συζητείται επίσης στο πλαίσιο ενός νέου πεδίου που αναφέρεται ως νανοτοξικολογία, το οποίο μελετά τις επιφανειακές επιδράσεις που προκύπτουν από νανοδομημένα υλικά.

2.3 Νανοσωματίδια ως φορείς φαρμάκων

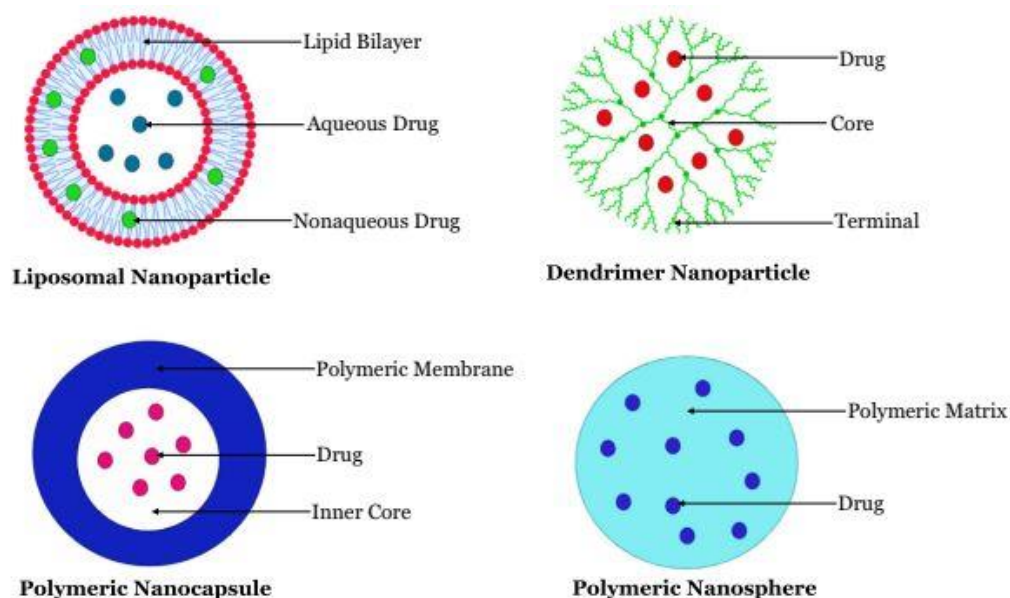
Το σύστημα χορήγησης νανοφαρμάκων συνιστά την εφαρμογή της νανοτεχνολογίας στον τομέα των φαρμάκων και έχει δείξει δυνατότητες ανάπτυξης σε διάφορα πεδία. Αυτά περιλαμβάνουν τη στοχευμένη διάγνωση και θεραπεία, την ελεγχόμενη αποδέσμευση φαρμάκων, την ενίσχυση της διαλυτότητας και της βιοδιαθεσιμότητάς τους, τη μείωση των παρενεργειών και την υπέρβαση των φυσιολογικών εμποδίων του ανθρώπινου σώματος (Luo et al., 2021). Τα νανοσωματίδια είναι μια κατηγορία σωματιδίων που κατασκευάζονται με μεθόδους νανοτεχνολογίας και έχουν μέγεθος που κυμαίνεται περίπου μεταξύ 10–100 nm, τα οποία κατηγοριοποιούνται βάσει των διαστάσεών τους, της μορφολογίας τους, της κατάστασης και της χημικής τους σύνθεσης (Sahu et al., 2021). Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί ποικιλία συστημάτων χορήγησης φαρμάκων με διαφορετική μορφολογία, όπως τα φουλερένια, τα στερεά λιπιδικά νανοσωματίδια (SLNs-Solid lipid nanoparticles), τα

λιποσώματα, οι νανοδομημένοι φορείς λιπιδίων, τα νανοκελύφη, οι κβαντικές κουκκίδες, τα υπερπαραμαγνητικά νανοσωματίδια και τα δενδριμερή (Simonazzi et al., 2018). Αυτά τα συστήματα βασίζονται σε νανοσωματίδια που ενισχύουν τη στόχευση, μειώνοντας έτσι τη συστηματική τοξικότητα εκτός στόχου και προσφέρουν βελτιωμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Τα NPs συχνά εμφανίζουν διαφορετικές μαγνητικές, θερμικές, οπτικές και ηλεκτρικές ιδιότητες λόγω της μεγάλης επιφάνειας τους και των περιορισμένων κβαντομηχανικών επιδράσεων. Οι ιδανικοί φορείς νανοσωματιδίων πρέπει να είναι βιοαποικοδομήσιμοι, σταθεροί, μη ανοσογονικοί, εύκολοι στην κατασκευή, οικονομικοί, αποδοτικοί και ικανοί να απελευθερώνουν τη δραστική ένωση τους αποκλειστικά στο σημείο στόχο (Yu et al., 2016). Η σύνθεση του συγκεκριμένου συστήματος στοχευμένης χορήγησης φαρμάκων βασίζεται στην κατάλληλη συγκέντρωση, την θεραπευτική αποτελεσματικότητα και τη μεγαλύτερη διάρκεια κυκλοφορίας. Αυτή η κατάλληλη προσέγγιση στόχευσης φαρμάκων προκύπτει από τη χρησιμοποίηση της παθοφυσιολογικής τροποποίησης κατά τη διάρκεια των ασθενειών. Αυτή η στοχευμένη χορήγηση μπορεί να επιταχύνει τη δέσμευση και τη μεταφορά των φαρμάκων σε συγκεκριμένες περιοχές. Η κύρια εφαρμογή της νανοτεχνολογίας στη χορήγηση φαρμάκων επικεντρώνεται σε νανοσωματίδια που χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία όγκων (Sahu et al., 2021). Αυτό συμβαίνει επειδή τα NPs συχνά αναπτύσσονται και χρησιμοποιούνται ως φορείς φαρμάκων, καθώς μπορούν να μεταφέρουν χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που στοχεύουν ειδικά τον ιστό του όγκου χωρίς να επηρεάζουν τους γύρω φυσιολογικούς ιστούς (Yu et al., 2016). Πιο συγκεκριμένα, τα συστήματα χορήγησης φαρμάκων που βασίζονται σε νανοσωματίδια προσφέρουν μια πλατφόρμα για τη μεταφορά μεγάλων και διαφοροποιημένων φορτίων, όπως υδρόφοβα και αμφίφιλα φάρμακα και γονίδια σε μεταλλαγμένα κύτταρα όγκου (Edgar & Wang, 2017).

Εκτός από τον καρκίνο, η ανάπτυξη της νανοτεχνολογίας προσφέρει νέες προοπτικές για τη βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας αναπνευστικών παθήσεων. Τα NPs μπορούν να εισπνέονται, να διαχέονται στην αναπνευστική οδό και να εναποτίθενται στις κυψελίδες, επιτρέποντας την προσέγγιση και αλληλεπίδραση με τα επιθηλιακά κύτταρα και τον πνευμονικό επιφανειοδραστικό παράγοντα. Η χορήγηση θεραπευτικών φαρμάκων σε στοχευμένα σημεία μπορεί να είναι σημαντική για την αποτελεσματική θεραπεία της φυματίωσης, του καρκίνου του πνεύμονα, της κυστικής ίνωσης και άλλων οξέων και χρόνιων λοιμώξεων του αναπνευστικού (Luo et al., 2021). Όσον αφορά τις παθήσεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), η χορήγηση φαρμάκων μέσω νανοσωματιδίων αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη βελτίωση της διείσδυσης στο ΚΝΣ και για τη διάγνωση και θεραπεία νευροεκφυλιστικών διαταραχών όπως η νόσος Alzheimer. Από τους διάφορους

νανοφορείς που χρησιμοποιούνται, τα πολυμερή NPs είναι ιδιαίτερα υποσχόμενα επειδή, εκτός από την ικανότητά τους να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να λειτουργούν σε κυτταρικό επίπεδο, παρατείνουν την απελευθέρωση του φαρμάκου και προστατεύουν τα φάρμακα από την ενζυματική αποικοδόμηση τους (Kumar et al., 2017). Τα NPs μπορούν να μεταφέρουν και να αποδεσμεύσουν φάρμακα σε σημεία του σώματος όπως ο εγκέφαλος, τα αρτηριακά τοιχώματα, το λεμφικό σύστημα, το συκώτι, ο σπλήνας, οι πνεύμονες ή η συστηματική κυκλοφορία.

Τα NPs επιπλέον, είναι ικανά να μεταφέρουν γονίδια, εμβόλια, βιολογικά μακρομόρια, υδρόφοβα φάρμακα, πρωτεΐνες καθώς και διάφορα υδρόφιλα φάρμακα. Οι πιο συνήθεις νανοφορείς εμφανίζονται στην Εικόνα 8 (Zahin et al., 2020).



Εικόνα 8 Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι νανοφορείς.

Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα των NPs ως φορέων χορήγησης φαρμάκων διαφέρει ανάλογα με το σχήμα, το μέγεθος και άλλους εγγενείς βιοφυσικούς και χημικούς παράγοντες. Τα νανοσωματίδια αναφέρονται με διάφορους άλλους όρους, όπως νανοκατασκευές, νανοσφαίρες, νανοσχήματα και νανοφορείς (Sahu et al., 2021). Ένα τυπικό νανοσωματίδιο χορήγησης φαρμάκου αρχίζει με μια κατηγορία νανοπλατφόρμας, που περιλαμβάνει λιποσώματα, πολυμερή μικκύλια, πολυμερή συζευγμένα με φάρμακα και δενδριμερή. Υπάρχουν τρεις κύριες μέθοδοι μεταφοράς φαρμακευτικών νανοσωματιδίων σε πάσχοντα σημεία: η παθητική στόχευση, η ενεργητική στόχευση και η φυσική στόχευση. Η παθητική στόχευση λειτουργεί μέσω του φαινομένου αυξημένης διαπερατότητας και συγκράτησης

(EPR-Enhanced Permeability and Retention), το οποίο οδηγεί σε προτίμηση των καρκινικών κυττάρων να απορροφούν σώματα μεγέθους NPs. Για όλους τους τύπους στόχευσης, η απελευθέρωση του φαρμάκου μπορεί να ενεργοποιηθεί μέσω αλλαγών στο pH, στη θερμοκρασία ή σε συνδυασμό και των δύο (Kumar et al., 2017). Για την σχεδίαση ενός αποτελεσματικού NP, είναι απαραίτητο να κατανοηθούν οι συνδυαστικές επιδράσεις του μεγέθους, του σχήματος, της χημείας της επιφάνειας, των πληροφοριών για τον ασθενή και άλλων παραμέτρων. Η βελτιστοποίηση όλων αυτών των παραμέτρων μέσω πειραμάτων απαιτεί χρόνο και πόρους, γι' αυτό χρησιμοποιείται υπολογιστική μοντελοποίηση για τη συρρίκνωση αυτού του χώρου πιθανοτήτων (Yu et al., 2016).

Από τις διάφορες πρωτεΐνες για χορήγηση φαρμάκων, η ζελατίνη και η αλβουμίνη χρησιμοποιούνται ευρέως, ενώ οι φυτικές πρωτεΐνες και οι πρωτεΐνες γάλακτος μόλις αρχίζουν να εξετάζονται για αυτό το σκοπό και αντιπροσωπεύουν πολλά υποσχόμενα πρωτεϊνικά νανοϋλικά (Lohcharoenkal et al., 2014). Σήμερα, η αλβουμίνη χρησιμοποιείται κυρίως ως φορέας φαρμάκων λόγω της ασφάλειας και της ευκολίας ενθυλάκωσης του φαρμάκου (Lei et al., 2021).

Σε σύγκριση με τις παραδοσιακές θεραπείες, η χορήγηση αντικαρκινικών φαρμάκων με NPs προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα. Εκτός από την ικανότητα πολλαπλών εφαρμογών στο ίδιο NP (όπως συμβαίνει με τα μαγνητικά NPs), το κύριο πλεονέκτημά τους είναι η ικανότητά τους να διαλύουν υδρόφοβα φάρμακα. Αυτή η ικανότητα επιτρέπει τη στοχευμένη διανομή προς κύτταρα όγκων με τη χρήση συνδυασμένων στόχευσης στην ενεργητική μεταφορά, κάτι που οδηγεί επίσης σε αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα (Castillo et al., 2018). Η ενθυλάκωση αντικαρκινικών φαρμάκων με τη χρήση δενδριμερών απαιτεί την τροποποίηση της δενδριτικής δομής σύμφωνα με το είδος του φαρμάκου. Στην περίπτωση της λιποσωμικής χορήγησης για τη θεραπεία του καρκίνου, η δομή του φαρμάκου πρέπει να μοιάζει με τους εστέρες της LDL χοληστερόλης για να εξασφαλίσει επιτυχή πρόσληψη (Edgar & Wang, 2017).

Πρόσφατα, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μέθοδοι θεραπείας που βασίζονται σε νανοσωματίδια και αναπτύχθηκαν με στόχο τη βελτίωση της διαχείρισης ασθενών με AIDS. Η πρόληψη της εισόδου του HIV στο σώμα φαίνεται να είναι η πιο ασφαλής επιλογή για την εξάλειψη της ασθένειας. Τα περισσότερα NPs λειτουργούν με αυτόν τον τρόπο. Αυτό συμβαίνει μόνο στα NPs με αρνητικό φορτίο, τα οποία μπορούν να περάσουν τον δερματικό φραγμό. Επομένως, είναι κρίσιμο να διατηρείται η συγκέντρωση του φορτίου των NPs αρκετά υψηλή για να επιτυγχάνονται τα επιθυμητά αποτελέσματα. Τα PAMAM NPs (Polyamidoamine nanoparticles), τα Ag NPs (Silver nanoparticles), τα λιποσώματα και τα SLP7013 NPs

αναστέλλουν την είσοδο του ιού στα κύτταρα καθώς και τον πολλαπλασιασμό του (Asl et al., 2023). Ιδανικά, τα συστήματα χορήγησης φαρμάκων νανοσωματιδίων (NDDSs-Novel Drug Delivery System) θα πρέπει να φτάνουν στο απαραίτητο όργανο ή ιστό για να συσσωρεύονται επιλεκτικά σε αυτά και, ταυτόχρονα, να διεισδύουν στα κύτταρα-στόχους για να απελευθερώνουν τον βιοδραστικό παράγοντα (Simonazzi et al., 2018).

Καταληκτικά, τα συστήματα χορήγησης φαρμάκων που υποστηρίζονται από νανοσωματίδια έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν θετικά την ιατρική και τον φαρμακευτικό τομέα (Zahin et al., 2020). Όλα τα συστατικά της σύνθεσης πρέπει να είναι διαθέσιμα στην αγορά, ασφαλή, οικονομικά προσιτά, μη τοξικά και βιοαποδομήσιμα (Yu et al., 2016). Στον τομέα της φαρμακολογίας αναπτύσσονται νέα νανοσωματίδια, κάτι που κατέστη εφικτό μέσω της χρήσης προηγμένων υλικών για τη σύνθεση, του βελτιωμένου ελέγχου του μεγέθους των νανοσωματιδίων και της καλύτερης κατανόησης της διεπαφής μεταξύ βιολογικών και υλικών επιφανειών. Σήμερα, τα νανοσωματίδια ή οι νανοφορείς έχουν πολλές βιοϊατρικές εφαρμογές και προσφέρουν ποικιλία πλεονεκτημάτων σε σύγκριση με τα συμβατικά συστήματα χορήγησης φαρμάκων. Ελπίζεται ότι τα συστήματα χορήγησης φαρμάκων με τη χρήση νανοσωματιδίων θα φέρουν επανάσταση και θα αποτελέσουν ορόσημο στον τομέα της βιοϊατρικής (Kumar et al., 2017).

2.4 Νανοσωματίδια και διάγνωση

Η τεχνολογία της ιατρικής απεικόνισης συχνά διαδραματίζει τον πιο σημαντικό ρόλο στην έγκαιρη ανίχνευση και αξιολόγηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης σε διάφορες ασθένειες. Οι μέθοδοι απεικόνισης που χρησιμοποιούνται σήμερα περιλαμβάνουν την ακτινογραφία ακτίνων Χ, την αξονική τομογραφία (CT), τη μαγνητική τομογραφία (MRI), το υπερηχογράφημα (US), την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), την υπολογιστική τομογραφία εκπομπής ενός φωτονίου (SPECT) και την απεικόνιση φθορισμού (Pallares et al., 2022). Τα περισσότερα νανοσωματίδια αποτελούν ιδανικούς υποψηφίους για την απεικόνιση του μονοπύρηνου φαγοκυτταρικού συστήματος (MPS-Mononuclear Phagocytic System), το οποίο εντοπίζεται στο ήπαρ, στον σπλήνα και στα λεμφαγγεία, καθώς αυτοί είναι οι κύριοι ιστοί στους οποίους προσλαμβάνονται τα περισσότερα σωματίδια. Αυτή η φυσική στόχευση των σωματιδίων στο MPS οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητα σε μακροφάγα (κύτταρα Kupffer στο ήπαρ) σε αυτά τα όργανα. Πολλές ποικιλίες σωματιδίων καταλήγουν στο MPS και έχουν προταθεί παράγοντες απεικόνισης MPS με βάση τα νανοσωματίδια για

διάφορες μεθόδους, όπως η απεικόνιση MR, η CT, η SPECT, η οπτική απεικόνιση, η φωτοακουστική απεικόνιση, ακόμη και η απεικόνιση με υπερήχους (Kiessling et al., 2014).

Οι πρόσφατες εξελίξεις στη νανοτεχνολογία έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη διαφόρων σκευασμάτων νανοσωματιδίων για διαγνωστικές εφαρμογές. Τα διαγνωστικά νανοσωματίδια στοχεύουν στην οπτικοποίηση παθολογιών και στη βελτίωση της κατανόησης σημαντικών παθοφυσιολογικών αρχών για διάφορες ασθένειες και θεραπείες. Στον Πίνακα 2 καταγράφεται μια επισκόπηση των μεθόδων απεικόνισης που χρησιμοποιούνται συνήθως στην κλινική πράξη, τα ειδικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματά τους, καθώς και παραδείγματα νανοσωματιδιακών σκιαγραφικών παραγόντων για την αντίστοιχη μέθοδο απεικόνισης (Baetke et al., 2015).

Πίνακας 2 Επισκόπηση των συνήθων μεθόδων απεικόνισης που χρησιμοποιούνται στην κλινική, των ειδικών πλεονεκτημάτων και αδυναμιών τους, καθώς και παραδείγματα νανοσωματιδιακών σκιαγραφικών παραγόντων για κάθε αντίστοιχη μέθοδο απεικόνισης.

Μέθοδος Απεικόνισης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Ευαισθησία στους παράγοντες αντίθεσης	Νανοσωματιδιακοί παράγοντες αντίθεσης
MRI	- Υψηλή χωρική ανάλυση (~10–500 μm) - Απεριόριστο βάθος διείσδυσης - Εξαιρετική αντίθεση στους μαλακούς ιστούς - Πολλαπλές επιλογές για δομική, λειτουργική και μεταβολική απεικόνιση	- Χαμηλή ευαισθησία στους παράγοντες αντίθεσης - Υψηλό κόστος - Χρονοβόρα	Από μιλι- μέχρι μικρομοριακή	- Ανιχνευτές που περιέχουν γαδολίνιο - Νανοσωματίδια υπερπαραμαγνητικού οξειδίου σιδήρου (U) SPIO - Παραμαγνητικά λιποσώματα και πολυμερή - ParaCEST παράγοντες - Υπερπολωμένοι ανιχνευτές
CT	- Υψηλή ανάλυση (~20–200 μm) - Απεριόριστο βάθος διείσδυσης - Καλή αντίθεση στους μαλακούς ιστούς μετά την έγχυση παράγοντα αντίθεσης - Χαμηλό κόστος - Γρήγορη	- Ανεπαρκής αντίθεση στους μαλακούς ιστούς χωρίς παράγοντες αντίθεσης - Έκθεση σε ακτινοβολία - Χαμηλή ευαισθησία στους παράγοντες αντίθεσης	Μιλιμοριακή	- Μικκύλια και λιποσώματα με βάση το ιώδιο - Νανοσωματίδια με βάση το βάριο - Νανοσωματίδια με βάση τον χρυσό - Νανοσωματίδια με βάση το βισμούθιο

Μέθοδος Απεικόνισης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Ευαισθησία στους παράγοντες αντίθεσης	Νανοσωματιδιακοί παράγοντες αντίθεσης
Υπερηχογράφημα	- Υψηλή χρονική και χωρική ανάλυση (~50–100 μm) - Γρήγορη λειτουργία - Απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο - Χαμηλό κόστος	- Εξάρτηση από τον χρήστη - Μη κατάλληλο για απεικόνιση ολόκληρου σώματος	Ανιχνεύσιμο μιας MB	- Στοχευμένες και μη στοχευμένες φυσαλίδες αερίου - Νανοφυσαλίδες - Πολυμερή που απελευθερώνουν αέρα
Οπτική απεικόνιση	- Υψηλή ευαισθησία στους παράγοντες αντίθεσης - Ευρύ φάσμα ανιχνευτών - Χαμηλό κόστος	- Χαμηλό βάθος διείσδυσης (<10 cm) - Υψηλό υπόβαθρο σήματος - Ευαίσθητη σε τεχνουργήματα	Νανομοριακή	- Νανοσωματίδια επισημασμένα με φθοροχρώματα υπέρυθρης ακτινοβολίας - Κβαντικές κουκκίδες - Φθορίζοντα νανοσωματίδια
Φωτοακουστική απεικόνιση	- Υψηλή ευαισθησία - Απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο - Χαμηλό κόστος	- Περιορισμένο βάθος διείσδυσης (~5–6 cm) - Σχετικά χαμηλή ειδικότητα στους παράγοντες αντίθεσης	Από μιλι- μέχρι νανομοριακή	- Νανοσωματίδια χρυσού, νανοράβδοι χρυσού - Νανωσλήνες άνθρακα - Φθορίζοντα/φορτωμένα με χρωστικές νανοσωματίδια

Μέθοδος Απεικόνισης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Ευαισθησία στους παράγοντες αντίθεσης	Νανοσωματιδιακοί παράγοντες αντίθεσης
Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET)	- Πολύ υψηλή ευαισθησία - Βάθος διείσδυσης - Ποσοτική ανάλυση	- Χαμηλή χωρική ανάλυση (1–2 mm) - Χωρίς ανατομικές πληροφορίες - Έκθεση σε ακτινοβολία - Υψηλό κόστος	Πικομοριακή	- Ραδιοενεργοί παράγοντες αντίθεσης (π.χ. νανοκέλυφος χρυσού επισημασμένο με ραδιενέργεια) - Πολυμερή νανοσωματίδια
Μονοφωτονική Υπολογιστική Τομογραφία (SPECT)	- Πολύ υψηλή ευαισθησία - Απεριόριστο βάθος διείσδυσης - Ραδιονουκλίδια μεγάλης κυκλοφορίας	- Χαμηλή χωρική ανάλυση (1–2 mm) - Χωρίς ανατομικές πληροφορίες - Ραδιενεργοί ανιχνευτές - Υψηλό κόστος	Πικομοριακή	- Νανοσωματίδια χρυσού επισημασμένα με τεχνητό - Λιποσώματα επισημασμένα με ίνδιο - Νανο- και μικροκολλοειδή

Πρόσφατα, τα νανοϋλικά έχουν ενισχύσει τις προσπάθειες για τη βελτίωση της βιοϊατρικής ανίχνευσης και απεικόνισης λόγω των μοναδικών τους ιδιοτήτων παθητικής, ενεργητικής και φυσικής στόχευσης. Λόγω του μικρού μεγέθους τους, τα νανοσωματίδια παρουσιάζουν ενισχυμένη EPR στους όγκους, με σχετικές αυξήσεις στις τοπικές συγκεντρώσεις του σκιαγραφικού παράγοντα. Η απεικόνιση της αγγειογένεσης του όγκου και της αγγείωσης του είναι μια χρήσιμη παράμετρος για τα νανοσωματιδιακά σκιαγραφικά. Ενώ τα σκευάσματα μη στοχευμένων νανοσωματιδίων χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του EPR, τα σκευάσματα στοχευμένων νανοσωματιδίων που συνδέονται με ενεργοποιημένα και πολλαπλασιαζόμενα ενδοθηλιακά κύτταρα χρησιμοποιούνται για τον χαρακτηρισμό της κακοήθειας, της επιθετικότητας του όγκου και για την αξιολόγηση μηχανιστικών αλλαγών στην αγγείωση του (Baetke et al., 2015). Οι παραδοσιακές διαγνωστικές εφαρμογές των νανοσωματιδίων περιλαμβάνουν την απεικόνιση ηπατικών βλαβών μετά από ενδοφλέβια χορήγηση νανοσωματιδίων στερεών λιπιδίων ή τον εντοπισμό λεμφαδένων φρουρών μετά από τοπική ένεση. Επιπλέον, λόγω των ισχυρών τους ιδιοτήτων δημιουργίας αντίθεσης, τα νανοσωματίδια έχουν χρησιμοποιηθεί για την επισήμανση των βλαστοκυττάρων και την παρακολούθηση της μετανάστευσης ή της κατακράτησής τους σε παθολογικούς ιστούς. Πρόσφατη κλινική έρευνα ανέδειξε περαιτέρω τη χρήση των νανοσωματιδίων που ανταποκρίνονται στα ερεθίσματα, τα οποία μπορούν να αλλάξουν τη συμπεριφορά ή τη δημιουργία αντίθεσης ανάλογα με το περιβάλλον τους (Pallares et al., 2022).

Ένα από τα κύρια πλεονεκτήματα των NPs είναι ότι οποιοσδήποτε αριθμός πρωτεϊνών μπορεί να επικολληθεί στην επιφάνειά τους. Για παράδειγμα, τα νανοσωματίδια χρυσού (GNPs-Gold Nanoparticles) παρέχουν μια καλή βάση για έναν αριθμό διαφορετικών δοκιμασιών ανίχνευσης βιομορίων και έτσι, έχουν γίνει πολύτιμοι ογκολογικοί βιοδείκτες (Yohan & Chithrani, 2014). Μέχρι σήμερα, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα συστήματα νανοσωματιδίων που βασίζονται σε λιπιδικά, φυσικά, συνθετικά, οργανικά, ανόργανα και υικά NPs με διαφορετικά δομικά, μορφολογικά και φυσικοχημικά χαρακτηριστικά για την παροχή απεικόνισης. Τα υβριδικά NPs, που κατασκευάζονται από πολλαπλά οργανικά ή ανόργανα δομικά τμήματα και εμφανίζουν διαφορετικές λειτουργίες, έχουν εισαχθεί ως ισχυρά διαγνωστικά εργαλεία. Διάφορα πολυτροπικά NPs σε συνδυασμό με πρωτεΐνες, αντισώματα και σκιαγραφικούς παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση ογκογενούς πνευμονικού ιστού. Τα υβριδικά AuNPs (νανοσωματίδια χρυσού) και τα μαγνητικά NPs (MNPs-Magnetic Nanoparticles) είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα νανοϋλικά στη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα. Τα υβριδικά AuNPs, με καλή βιοσυμβατότητα και σταθερότητα, μπορούν να λειτουργήσουν ως ισχυρά απεικονιστικά

εργαλεία, διότι μπορούν να διασκορπίσουν το φως στο ορατό μήκος κύματος (Mottaghitlab et al., 2019). Τα υπερπαραμαγνητικά νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου (SPIONs-Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles) είναι ένας άλλος παράγοντας αντίθεσης που χρησιμοποιείται ως νανοανιχνευτής στη μαγνητική τομογραφία για τη μοριακή απεικόνιση του καρκίνου του πνεύμονα στην κλινική πράξη. Η τροποποίηση της επιφάνειας με διάφορους συνδέτες και πεπτίδια βελτιώνει επίσης τη μαγνητισμό των SPIONs για τη βιοαπεικόνιση καρκίνων (Bloemen et al., 2014).

Άλλες υλικά που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση παθήσεων είναι τα νανοσωματίδια φωσφοπυριτικού ασβεστίου (CPNP-Calcium Phosphosilicate Nanoparticles). Το CPNP είναι ένας άλλος τύπος σωματιδίων που χρησιμοποιείται για διάφορες απεικονιστικές και θεραπευτικές εφαρμογές σε βιολογικά συστήματα. Αυτά τα σωματίδια λειτουργούν με βάση τη συσσώρευσή τους στους συμπαγείς όγκους μέσω του φαινομένου EPR. Η σύζευξη αυτών των νανοσωματιδίων με ανιχνευτές φθορισμού έχει αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματική (Jain & Cheng, 2017). Τα NPs μπορούν να προσφέρουν αξιόλογες λύσεις για απεικόνιση, προσυμπτωματικό έλεγχο και έγκαιρη διάγνωση σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου (CRC-Colorectal Cancer). Για παράδειγμα, το πεπτιδικό νουκλεϊκό οξύ (PNA-Peptide Nucleic Acid) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως απεικονιστικός παράγοντας για τη διάγνωση μικρού μεγέθους ιστού CRC σε πρώιμο στάδιο με ενδοσκόπηση φθορισμού. Αυτό διευκολύνει την ακριβή διάγνωση πρώιμων, μικρών όγκων χρησιμοποιώντας φθορίζον ενδοσκόπιο με νανοανιχνευτή (Pavitra et al., 2021). Οι αναδυόμενες τεχνολογίες είτε απαιτούν NPs για παραγωγή σήματος είτε μπορούν να χρησιμοποιούν NPs για αυξημένη ευαισθησία και βάθος απεικόνισης. Η φωτοακουστική απεικόνιση (PAI-Photoacoustic Imaging) είναι ένα τέτοιο παράδειγμα. Ενώ τα NPs μπορούν να θεωρηθούν προαιρετικοί παράγοντες απεικόνισης για τις μεθόδους που συζητήθηκαν μέχρι τώρα, άλλες αναδυόμενες τεχνολογίες έχουν μια θεμελιώδη απαίτηση για τα NPs ώστε να παράγεται ένα σήμα. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η απεικόνιση με μαγνητικά σωματίδια (MPI-Magnetic Particle Imaging), η οποία ανιχνεύει άμεσα μεταλλικά NPs, δημιουργώντας μια θετική εικόνα αντίθεσης. Τα NPs βασισμένα σε οξείδιο του σιδήρου λειτουργούν όπως η μαγνητική τομογραφία, αλλά προσφέρουν ανώτερη ευαισθησία και απεικονιστικό σήμα λόγω της έλλειψης παρεμβολής στο φόντο (MacRitchie et al., 2021). Επιπλέον, τα νανοσωματίδια έχουν χρήσιμες ιδιότητες για την υπέρβαση πιθανών περιορισμών της απεικόνισης φθορισμού. Για παράδειγμα, ένας μεγαλύτερος αριθμός μορίων φθορίζουσας χρώσης μπορεί να προσδεθεί σε νανοσωματίδια για να παρέχει περισσότερα σήματα. Ταυτόχρονα, τα νανοσωματίδια μπορούν να τροποποιηθούν για να αποτραπεί η πιθανή απόσβεση του φθορισμού NIR (Near-Infrared Fluorescence

Quenching) όταν χρειάζεται. Επιπλέον, τόσο οι ενεργητικές όσο και οι παθητικές στρατηγικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αύξηση των συγκεντρώσεων νανοσωματιδίων στις βλάβες και στη συνέχεια την αύξηση της συγκέντρωσης της φθορίζουσας χρωστικής στην τοπική βλάβη (Han et al., 2019).

Με τη βοήθεια της νανοτεχνολογίας, οι απεικονιστικές μέθοδοι έχουν γίνει πιο ισχυρές από πριν και προσφέρουν πολλές δυνατότητες. Συνολικά, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι τα νανοσωματίδια επηρεάζουν ολοένα και περισσότερο την κλινική απεικόνιση και τη λήψη διαγνωστικών αποφάσεων, και ότι υπάρχει πολλά υποσχόμενη προκλινική πρόοδος προς την ανάπτυξη νέων πρωτοκόλλων απεικόνισης που βασίζονται σε νανοσωματίδια (Pallares et al., 2022). Με εφαρμογές σε κάθε στάδιο της κλινικής διαδικασίας, η χρήση NPs συνεχίζει να επεκτείνεται καθώς όλο και περισσότερες μελέτες εμπλέκονται σε δημιουργικούς πειραματισμούς (Yohan & Chithrani, 2014).

2.5 Νανοσωματίδια και θεραπεία

Η πλειονότητα των νανοσωματιδίων που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος στην κλινική πράξη εφαρμόζονται για θεραπευτικούς σκοπούς. Τα θεραπευτικά νανοσωματίδια στοχεύουν στη βελτίωση της συσσώρευσης και της απελευθέρωσης φαρμακολογικά δραστικών ενώσεων σε μια πάσχουσα περιοχή, στην αύξηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και στη μείωση της συχνότητας και μεγέθους των παρενεργειών (Baetke et al., 2015). Αυτό επιτυγχάνεται καθώς τα νανοσωματίδια διαθέτουν πολλά πλεονεκτήματα που τους επιτρέπουν να ξεπερνούν τα μειονεκτήματα των συμβατικών θεραπειών, όπως η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, η επιλεκτική στόχευση και οι σημαντικές παρενέργειες.

Αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν συμβατικά χημειοθεραπευτικά, ανοσοκατασταλτικά, αντιβιοτικά, αναισθητικά, στεροειδή, παυσίπονα αλλά και εμβόλια. Η νανοδιαμόρφωση ενός υδρόφοβου φαρμάκου βελτιώνει τη βιοδιαθεσιμότητά του, ενισχύοντας έτσι την αποτελεσματικότητά του. Μόλις εισέλθουν στο σώμα, όλα τα είδη φαρμάκων αντιμετωπίζουν ενζυματική αποικοδόμηση, καθώς και απορρόφηση από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ). Με την κατάλληλη ρύθμιση του μεγέθους, του σχήματος και της επιφάνειας των νανοσωματιδίων, η ενζυματική αποικοδόμηση και ο μεταβολισμός στο ΔΕΣ των νανοσκευασμάτων μπορούν να προληφθούν σε μεγάλο βαθμό (Chen et al., 2016). Τα NPs μπορούν να ενσωματώσουν ή να δεσμευτούν με θεραπευτικά νουκλεϊκά οξέα

μέσω ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων ή χημικής σύζευξης, ξεπερνώντας έτσι τις θεραπευτικές προκλήσεις που αντιμετωπίζουν τα αδέσμευτα νουκλεϊκά οξέα. Επιπλέον, τα NPs μπορούν να μειώσουν την τοξικότητα των θεραπευτικών σκευασμάτων προάγοντας τη συσσώρευσή τους σε συγκεκριμένες περιοχές και μειώνοντας τις εκτός στόχου επιδράσεις. Τα NPs προσφέρουν επίσης προστασία στο θεραπευτικό φορτίο, αποφεύγοντας την αποικοδόμηση από νουκλεάσες στην κυκλοφορία και παρατείνοντας την ημιζωή του σκευάσματος. Εκτός από την προστασία των νουκλεϊκών οξέων, οι φορείς NPs μπορούν να κατασκευαστούν ώστε να ανταποκρίνονται σε όξινα περιβάλλοντα, όπως συμπαγείς όγκους ή ενδοσώματα και εντός των κυττάρων, απελευθερώνοντας το φορτίο τους κατ' απαίτηση (Whitehead et al., 2014).

Ανάλογα με την έκταση του εντοπισμού του φαρμάκου στις περιοχές-στόχους, η στόχευση χωρίζεται σε (α) πρώτης τάξης, δηλαδή στόχευση σε συγκεκριμένο ιστό, (β) δεύτερης τάξης, δηλαδή στόχευση σε συγκεκριμένο τύπο κυττάρου και (γ) τρίτης τάξης, δηλαδή στόχευση σε ένα συγκεκριμένο οργανίδιο μέσα σε ένα κύτταρο. Η στόχευση μπορεί να επιτευχθεί με έναν παθητικό μηχανισμό, όπου το φαινόμενο EPR που σχετίζεται με τους ιστούς του όγκου, οδηγεί σε αυξημένη παροχή κυκλοφορούντων νανοσωματιδίων. Το φαινόμενο EPR αναφέρεται στην τάση ορισμένων μεγεθών μορίων να συσσωρεύονται στον ιστό του όγκου σε πολύ μεγαλύτερη ποσότητα από ότι σε φυσιολογικούς ιστούς (Chen et al., 2016). Για ένα αποτελεσματικό σύστημα χορήγησης αντικαρκινικών φαρμάκων, τα νανοσωματίδια πρέπει να φτάνουν στην αναμενόμενη θέση δράσης του όγκου με ελάχιστη απώλεια δραστηριότητας ή του όγκου τους (Rizvi & Saleh, 2018).

Ένα ιδιαίτερο πλεονέκτημα που προσφέρουν τα νανοσωματίδια είναι η ικανότητά τους να απελευθερώνουν φάρμακα με ελεγχόμενο τρόπο. Η «ελεγχόμενη απελευθέρωση» είναι ένας γενικός όρος που περιγράφει κάθε μορφή ελέγχου που μπορεί να ασκήσουν τα νανοσωματίδια στην απελευθέρωση των ενσωματωμένων φαρμάκων. Αυτά τα μοτίβα απελευθέρωσης διέπονται από την αλληλεπίδραση των νανοσωματιδίων με το περιβάλλον τους. Η παρατεταμένη απελευθέρωση αναφέρεται στη χρονικά εξαρτώμενη απελευθέρωση των παγιδευμένων φαρμάκων από τους νανοφορείς τους στο περιβάλλον (Yu et al., 2016). Λιποσώματα, νανοσωματίδια στερεών λιπιδίων και νανοδομημένοι φορείς λιπιδίων (NLC-Nanostructured Lipid Carriers) προσκολλώνται στην επιφάνεια του δέρματος, επιτρέποντας την ανταλλαγή λιπιδίων μεταξύ των εξωτερικών στρωμάτων της κεράτινης στιβάδας και του φορέα για καλύτερη διείσδυση του φαρμάκου. Η θεραπεία διαφόρων φλεγμονωδών δερματικών παθήσεων, όπως η ψωρίαση, το ατοπικό έκζεμα από γλυκοκορτικοειδή και παράγοντες αναστολής των T-κυττάρων, όπως η κυκλοσπορίνη, καθώς και τα συστήματα

φορέων που βασίζονται σε λιπίδια, όπως οι τακρόλιμοι, έδειξαν βαθύτερη διείσδυση (Goyal et al., 2016). Επιπλέον, τα νανοσωματίδια χρησιμοποιούνται στην ουρολογία και τη νεφρολογία για τη θεραπεία παθήσεων των νεφρών. Τα NPs έχουν χρησιμοποιηθεί σε τεχνικές νεφρικής απεικόνισης και στη χορήγηση θεραπείας σιδήρου με Ferumoxytol για ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο ή Τελικού Σταδίου Νεφρική Νόσο, που δεν παράγουν επαρκή ποσότητα ερυθροποιητίνης. Τα νανοσωματίδια παρέχουν παρατεταμένη απελευθέρωση φαρμάκων κατά της φυματίωσης και ενισχύουν σημαντικά την αποτελεσματικότητά τους μετά από του στόματος χορήγηση. Τρία πρώτης γραμμής φάρμακα, η ριφαμπικίνη (RMP), η ισονιαζίδη (INH) και η πυραζιναμίδα (PZA), ενθυλακώθηκαν σε νανοσωματίδια πολυ (γαλακτικό-συμπυκνωμένο-γλυκολικό) (PLG). Τα φάρμακα που χορηγήθηκαν με αυτή τη σύνθεση ανιχνεύθηκαν στην κυκλοφορία του αίματος των ποντικών μετά από μία μόνο από του στόματος χρήση. Οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις στους ιστούς διατηρήθηκαν για 9 έως 11 ημέρες, σε αντίθεση με τα ελεύθερα (μη δεσμευμένα) φάρμακα, τα οποία απομακρύνθηκαν από το πλάσμα εντός 12 έως 24 ωρών μετά την χορήγηση (Kumar et al., 2017). Επιπλέον, τα φυσικά και χημικά χαρακτηριστικά των νανοσωματιδίων χρησιμοποιούνται και για τη θεραπεία μολυσματικών ασθενειών. Η φόρτωση του θεραπευτικού βιοδραστικού μορίου σε νανοφορέα έχει δείξει ενισχυμένη αποτελεσματικότητα κατά των μολυσματικών ασθενειών, όπως ο HIV. Τα νανοσωματίδια έχουν αναγνωριστεί για την ικανότητά τους να διασχίζουν τη κυτταρική μεμβράνη μέσω ενδοκυττάρωσης ή φαγοκυττάρωσης, και πολλές μελέτες δείχνουν θετική μεταφορά των φαρμάκων κατά του HIV. Επιπλέον, τα πολυμερή νανοσωματίδια που παρέχουν αντιρετροϊκά (ARV-Antiretroviral) φάρμακα μπορούν να βοηθήσουν στους εμβολιασμούς για την πρόληψη μολύνσεων από τον HIV. Τα αντιρετροϊκά φάρμακα που λαμβάνονται μέσω της στοματικής οδού ή άλλων οδών μπορούν να διασχίσουν τον επιθηλιακό βλενογόνο. Έτσι, τα NPs φορτωμένα με αντιρετροϊκά φάρμακα μπορούν να φτάσουν στους λεμφικούς ιστούς και να στοχεύσουν τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, που είναι τα κύρια σημεία μόλυνσης και ανάπτυξης του HIV (Zahin et al., 2020).

Η χορήγηση φαρμάκων μέσω νανοσωματιδίων αντιπροσωπεύει μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για την επιτυχή αύξηση της διείσδυσης στο ΚΝΣ για τη διάγνωση και θεραπεία νευροεκφυλιστικών διαταραχών, όπως η ασθένεια Αλτσχάϊμερ. Από τους διάφορους νανοφορείς που χρησιμοποιούνται, τα πολυμερή NPs είναι ιδιαίτερα υποσχόμενα γιατί εκτός από την ικανότητά τους να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, παρατείνουν την απελευθέρωση του φαρμάκου και προστατεύουν τα φάρμακα από ενζυματική αποικοδόμηση (Abbas, 2021).

Μεταλλικά νανοσωματίδια όπως ο χρυσός, ο άργυρος και η πλατίνα είναι γνωστά για την τοξικότητά τους σε διάφορα παθογόνα μικρόβια, όπως βακτήρια, μύκητες και ιοί. Ο άργυρος είναι το πιο δημοφιλές μέταλλο, καθώς τα ιόντα Ag⁺ αναστέλλουν έντονα την ανάπτυξη των μικροβίων μέσω της καταστολής των μικροβιακών γονιδίων (Chen et al., 2016). Η χρήση μεταλλικών νανοσωματιδίων Ag για αντιμικροβιακές θεραπείες μπορεί να προσφέρει ευεργετικά αποτελέσματα, όπως η πολυεπίπεδη αντιβακτηριακή ικανότητα που μειώνει τις πιθανότητες ανάπτυξης αντοχής, η αποτελεσματικότητα κατά πολυανθεκτικών οργανισμών και η χαμηλή συστηματική τοξικότητα. Επίσης, η αντιβακτηριακή τους αποτελεσματικότητα έχει αποδειχθεί τόσο για Gram-θετικά όσο και για Gram-αρνητικά βακτήρια (Xing et al., 2014).

Τέλος, τα NPs μπορούν να τροποποιηθούν με στοχευόμενους συνδέτες και άλλα μόρια για την προώθηση τόσο της κυτταρικής όσο και της πυρηνικής πρόσληψης και βιοκατανομής στους ιστούς-στόχους που υπερεκφράζουν μια πρωτεΐνη (Mukalel et al., 2019). Συνοψίζοντας, η ενσωμάτωση φαρμακευτικών μορίων σε νανοφορείς προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα όπως η βελτιωμένη βιοκατανομή των δραστικών ενώσεων, η προστασία από τη βιομετατροπή, η ενισχυμένη προσκόλληση του φαρμάκου, η διέλευση, η στόχευση, η αποβολή και η επικοινωνία με βιολογικούς φραγμούς. Ελπίζεται ότι τα συστήματα χορήγησης φαρμάκων με τη βοήθεια νανοσωματιδίων θα φέρουν επανάσταση και θα αποτελέσουν ορόσημο στον βιοϊατρικό τομέα (Kumar et al., 2017). Συνεπώς, η νανοτεχνολογία έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών, παρέχοντας αποτελεσματική υγειονομική περίθαλψη, προληπτική ανίχνευση παθολογικών καταστάσεων και μείωση της σοβαρότητας των νόσων, οδηγώντας σε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα (Zahin et al., 2020).

2.6 Νανοϊατρική

Η νανοϊατρική αναφέρεται στην εφαρμογή της νανοτεχνολογίας στον ιατρικό τομέα με στόχο τη βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας διαφόρων ασθενειών (Lloyd-Parry et al., 2014). Ειδικότερα, η νανοϊατρική συμβάλλει στη θεραπεία μέσω της παροχής φαρμάκων, στη διάγνωση και την απεικόνιση, καθώς και στην αναγεννητική ιατρική. Πρόκειται για ένα εξαιρετικά ενεργό ερευνητικό πεδίο που έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον επιστημόνων παγκοσμίως, σε ποικίλους τομείς (Fadeel & Alexiou, 2020). Στη νανοϊατρική χρησιμοποιούνται οι ιδιότητες υλικών νανοκλίμακας, οι οποίες μπορεί να διαφέρουν σημαντικά από αυτές του ίδιου υλικού σε μεγαλύτερη κλίμακα. Πολλοί βιολογικοί μηχανισμοί στο ανθρώπινο σώμα λειτουργούν επίσης σε νανοκλίμακα και τα νανοσωματίδια, λόγω του

μικρού τους μεγέθους, μπορεί να διαπερνούν φυσικά εμπόδια, να εισέρχονται σε νέες θέσεις διαφορετικές από την αρχική πύλη εισόδου στο σώμα και να αλληλεπιδρούν με βιομόρια στο αίμα ή σε όργανα, ιστούς ή κύτταρα (Chang et al., 2015). Συγκεκριμένα, οι δομές που χρησιμοποιούνται στη νανοϊατρική έχουν μέγεθος μεταξύ 1 και 100 nm (Tsai et al., 2014). Οι ενώσεις που μπορούν να χαρακτηριστούν ως νανοφάρμακα περιλαμβάνουν πρωτεΐνες, πολυμερή, μικκύλια, δενδριμερή, λιποσώματα, γαλακτώματα, νανοκάψουλες και νανοσωματίδια, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3 (Kavoosi et al., 2018).

Πίνακας 3 Διάφοροι τύποι νανοσωματιδίων για τη μεταφορά φαρμάκου/γονιδίου.

Κατηγορία σωματιδίων	Υλικά	Εφαρμογή
Φυσικά υλικά ή παράγωγα	Λιποσώματα Χιτοζάνη Ζελατίνη Δεξτρίνη Άμυλο Αλγινικά	Χορήγηση φαρμάκων/γονιδίων
Δενδριμερή	Διακλαδισμένα πολυμερή	Χορήγηση φαρμάκων/γονιδίων
Πολυμερικοί φορείς	Μπλοκ συμπολυμερή Πολυγαλακτικό οξύ Πολυκαπρολακτόνη Πολυαιθυλενοϊμίνη Πολυκυανοακρυλικά	Χορήγηση φαρμάκων/γονιδίων
Μαγνητικά νανοσωματίδια	Οξείδιο του σιδήρου	Διάγνωση, χορήγηση φαρμάκων
Νανοσωματίδια πυριτίου	SiO ₂	Χορήγηση γονιδίων
Νανοσωματίδια χρυσού	Χλωρικό χρυσό, κιτρικό νάτριο	Χορήγηση φαρμάκων

Στον τομέα των εφαρμογών της νανοϊατρικής, η κύρια έμφαση έχει δοθεί στη θεραπεία του καρκίνου, αξιοποιώντας το φαινόμενο EPR (Rehan et al., 2024). Παρόλο που ο καρκίνος είναι το κύριο επίκεντρο της έρευνας στη νανοϊατρική, υπάρχει αυξανόμενη αναγνώριση και διερεύνηση των πιθανών εφαρμογών της σε μη καρκινικές παθολογίες. Συγκεκριμένα, η

νανοϊατρική έχει και άλλες εφαρμογές, όπως τα νανοφάρμακα για μεταβολικές και μολυσματικές ασθένειες (Lloyd-Parry et al., 2014; Fadeel & Alexiou, 2020). Η θεραπευτική νανοϊατρική μπορεί να οριστεί ως η νανοϊατρική που συνδυάζει θεραπεία και διάγνωση σε έναν νανοφορέα (Muthu et al., 2014). Οι θεραπευτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν χημικά ή βιολογικά φάρμακα (όπως πρωτεΐνες και πεπτίδια). Από την άλλη πλευρά, οι διαγνωστικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται συνήθως στη θεραπευτική νανοϊατρική περιλαμβάνουν φθορίζουσες χρωστικές ή κβαντικές κουκκίδες, υπερπαραμαγνητικά οξείδια σιδήρου, ραδιονουκλίδια και βαριά στοιχεία όπως το ιώδιο. Τα προηγμένα θεραπευτικά νανοφάρμακα, σε συνδυασμό με το τμήμα στόχευσης, μπορούν να αναγνωρίσουν συγκεκριμένο στόχο, να δεσμευτούν σε συγκεκριμένους υποδοχείς στη κυτταρική μεμβράνη και να εσωτερικευτούν από τα προσβεβλημένα κύτταρα μέσω ενδοκυττάρωσης που προκαλείται από τους υποδοχείς (Muthu et al., 2014). Επιπλέον, η διάγνωση της νόσου μπορεί να γίνεται πιο γρήγορα και με μεγαλύτερη ακρίβεια χάρη στη νανοϊατρική. Οι αισθητήρες νανοκλίμακας και οι εξελίξεις στην απεικόνιση μπορούν να διακρίνουν βιοδείκτες και διάφορα σημάδια ασθένειας σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις, επιτρέποντας την πρώιμη ανακάλυψη και θεραπεία. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς μπορούν να επωφεληθούν από τα βελτιωμένα αποτελέσματα και το χαμηλότερο κόστος υγειονομικής περίθαλψης (Chen et al., 2018).

Η χρήση νανοφαρμάκων ως φορέων χορήγησης φαρμάκων έχει προσελκύσει μεγάλο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια για τη θεραπευτική στόχευση συγκεκριμένων κυττάρων. Η βιοσυμβατότητα, η βιοαποδομησιμότητα, η χαμηλή τοξικότητα, η αποτελεσματικότητα χορήγησης, η αποτελεσματικότητα στόχευσης, η βελτιωμένη διαλυτότητα, η βιοδιαθεσιμότητα και οι βιοδραστηριότητες αποτελούν όλα πλεονεκτήματα αυτών των νανομεγέθους φορέων διανομής φαρμάκων. Επιπλέον, τα νανοφάρμακα μπορούν να ενσωματώνουν ένα ευρύ φάσμα ενεργών θεραπευτικών βιομορίων καθώς και να στοχεύουν σε συγκεκριμένους ιστούς και κύτταρα (Shakeel, 2023; Meng et al., 2019). Αυτοί οι φορείς χορήγησης φαρμάκων που βασίζονται στη νανοϊατρική μπορούν επίσης να βελτιώσουν την φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική αποτελεσματικότητα των ενεργών θεραπευτικών βιομορίων, επιτρέποντας ένα πιο σταθερό, στοχευμένο και ελεγχόμενο σύστημα χορήγησης φαρμάκων. Τα συστήματα χορήγησης φαρμάκων μπορούν να προστατεύουν τις θεραπευτικές πρωτεΐνες και τα πεπτίδια από αποικοδόμηση σε βιολογικά περιβάλλοντα και να τα απελευθερώνουν με ελεγχόμενο τρόπο (Garbayo et al., 2020).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

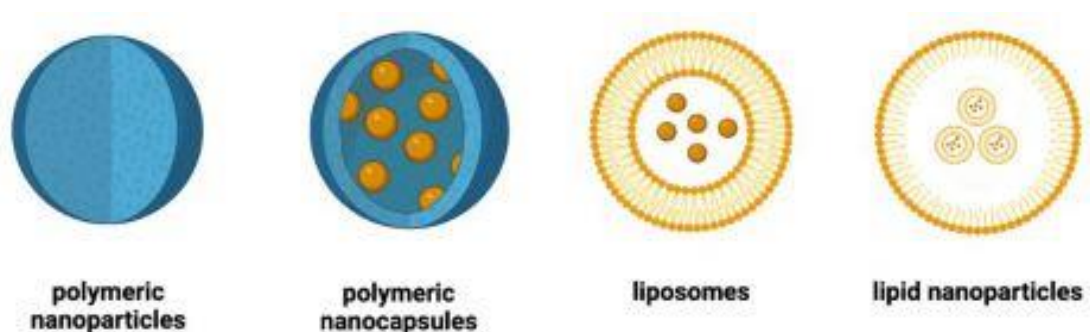
3. Νανοτεχνολογία και Σακχαρώδης Διαβήτης

Το αναδυόμενο πεδίο της νανοτεχνολογίας έχει βρει εφαρμογές στην ιατρική βιολογία, προσφέροντας βελτιωμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Η αυξημένη επιτυχία στον θεραπευτικό τομέα έχει εστιάσει πολλές προσεγγίσεις στη θεραπεία του διαβήτη, της πιο κοινής μεταβολικής διαταραχής. Για να ξεπεραστούν οι αδυναμίες των παραδοσιακών διαγνωστικών εργαλείων, έχουν αναπτυχθεί διάφοροι τύποι νανοτεχνολογιών που δυνητικά επιτρέπουν την πρώιμη και μη επεμβατική ανίχνευση του διαβήτη (Lemmerman et al., 2020). Με την ταχεία πρόοδο των νανοφαρμάκων τις τελευταίες δεκαετίες, οι ερευνητές επιδιώκουν να επιτύχουν μελλοντικές θεραπείες με ακριβή διάγνωση, συνεχή παρακολούθηση και εξαιρετικά αποτελέσματα θεραπείας. Επιθέματα μικροβελόνας που αντιδρούν στη γλυκόζη και νανο-βιοαισθητήρες ενσωματωμένοι σε εμφυτεύσιμες συσκευές προσφέρουν πιο ακριβή και φιλική προς τον ασθενή παρακολούθηση του διαβήτη σε πραγματικό χρόνο, καθώς και ποσοτικοποίηση πρώιμων παθολογικών αλλαγών σε διαβητικά άτομα. Στρατηγικές νανοϊατρικής, όπως νανοιχνηλάτες, οπτικοποιημένα MNPs, βιοαισθητήρες επικαλυμμένοι με NPs και εύκαμπτα νανοεργαλεία απεικόνισης πολλαπλών μοντέλων, έχουν αναπτυχθεί με υψηλής ευαισθησίας και αντίθεσης ιδιότητες, που επιτρέπουν στους κλινικούς ιατρούς και ερευνητές να ποσοτικοποιούν μη επεμβατικά και με ακρίβεια τα επίπεδα των σχετικών βιοδεικτών και σημάτων για περαιτέρω διάγνωση του διαβήτη. Για παράδειγμα, τα MNPs μπορούν να εσωτερικευτούν από τον ξενιστή β-κυττάρων ή το πάγκρεας και να χρησιμοποιηθούν ως πολλά υποσχόμενα σκιαγραφικά για μη επεμβατική απεικόνιση μέσω MRI (Wang et al., 2021).

Ο έλεγχος των επιπέδων σακχάρου στο αίμα των διαβητικών απαιτεί συχνές αιμοληψίες από τους ασθενείς, για να αποφευχθεί ο κίνδυνος μείωσης της γλυκόζης του αίματος σε επικίνδυνα επίπεδα. Μερικές φορές, αυτή η ρουτίνα είναι δύσκολη και επώδυνη, ιδιαίτερα για ηλικιωμένους και παιδιά. Η νανοτεχνολογία μπορεί να προσφέρει ευκαιρίες για την ανάπτυξη εμφυτεύσιμων και φορητών τεχνολογιών ανίχνευσης, παρέχοντας συνεχείς και ακριβείς ιατρικές πληροφορίες (Lagorati, 2021).

Όσον αφορά τη θεραπεία του ΣΔ, τα νανοσωματίδια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα ή με παρεντερικές οδούς. Συμπεριφέρονται ως φορείς φαρμάκων, προστατεύοντας το φάρμακο από περιβαλλοντικές συνθήκες στη θέση χορήγησης, μεταφέροντας το φορτίο του φαρμάκου στα διαμερίσματα του σώματος-στόχου

και απελευθερώνοντας το φάρμακο υπό περιβαλλοντικά ερεθίσματα στο σημείο στόχο. Μπορούν επίσης να προσφέρουν μη ιογενή μορφομετατροπή κυττάρων, τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*, μεταφέροντας ολιγονουκλεοτίδια σε κύτταρα στόχους για τη διόρθωση της ελαττωματικής γονιδιακής έκφρασης. Οι κύριοι τύποι νανοσωματιδίων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του διαβήτη είναι τα πολυμερή νανοσωματίδια, οι πολυμερείς νανοκάψουλες, τα λιποσώματα και τα νανοσωματίδια λιπιδίων όπως φαίνονται στην Εικόνα 9 (Andreadi et al., 2024).



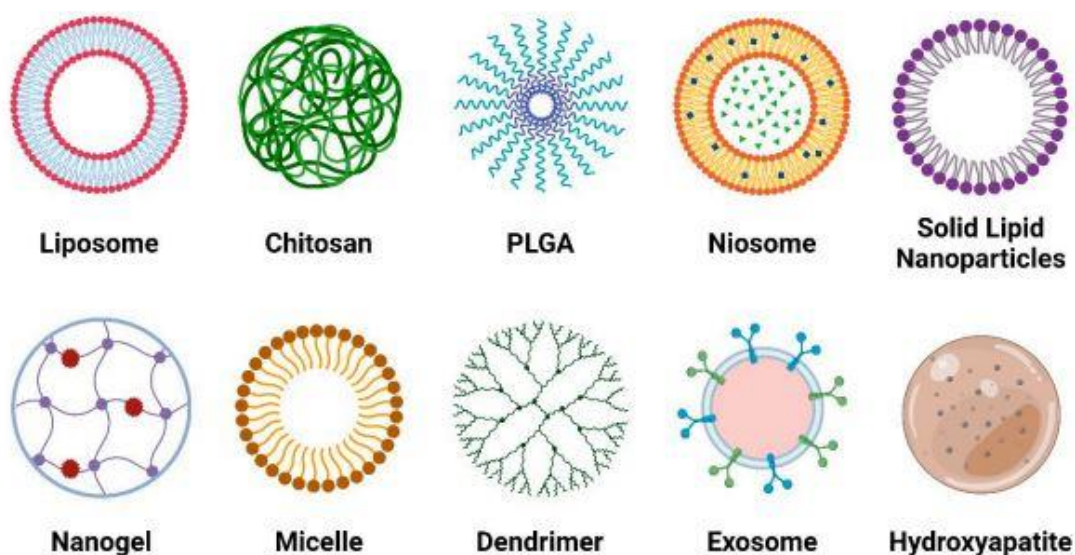
Εικόνα 9 Σχηματική αναπαράσταση των κύριων τύπων νανοσωματιδίων που χρησιμοποιούνται στη διαχείριση του διαβήτη.

Τα νανοσωματίδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αύξηση της παρακυτταρικής απορρόφησης των φαρμάκων, ενώ τα νανοσωματίδια με υδρόφοβη επιφάνεια έχουν πλεονέκτημα στην επιθηλιακή ενδοκυττάρωση. Από την άλλη μεριά, τα κατιονικά νανοσωματίδια αλληλεπιδρούν με το αρνητικά φορτισμένο στρώμα των βλεννογόνων του σώματος, περιορίζοντας έτσι την απορρόφησή τους. Όσον αφορά τα νανοσωματίδια που έχουν σχεδιαστεί για τη χορήγηση ινσουλίνης μέσω του στόματος, πρέπει να ξεπεράσουν τους φραγμούς των βλεννογόνων και του επιθηλίου (Souto et al., 2019). Τα σωματίδια νανομεγέθους έχουν δημιουργηθεί ως μια πιο ασφαλής και μη επεμβατική μέθοδος για την παροχή ινσουλίνης, προκειμένου να ξεπεραστούν τέτοιοι περιορισμοί στη διαχείριση του διαβήτη. Τα συμβατικά συστήματα χορήγησης φαρμάκων συχνά αντιμετωπίζουν περιορισμούς λόγω αναποτελεσματικής δοσολογίας, μειωμένης ισχύος λόγω του μεταβολισμού του φαρμάκου και στόχευσης (Kesharwani et al., 2018). Η νανοϊατρική έχει επίσης επιφέρει ισχυρότερα συστήματα παροχής ινσουλίνης που μπορούν να ανιχνεύσουν διακυμάνσεις στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και να ρυθμίσουν αυτόματα τον ρυθμό απελευθέρωσης ινσουλίνης για τη διατήρηση της νορμογλυκαιμίας. Τέτοια συστήματα αντιπροσωπεύουν μια τεράστια πρόοδο σε σχέση με τα σύγχρονα πρότυπα περίθαλψης. Η

κλινική εφαρμογή αυτών των τεχνολογιών θα μπορούσε να επιτρέψει στους διαβητικούς ασθενείς να διαχειριστούν την ασθένειά τους πιο αποτελεσματικά και να βελτιώσουν την υγεία και την ποιότητα ζωής τους (DiSanto et al., 2015).

3.1 Εφαρμογές της νανοτεχνολογίας στη χορήγηση ινσουλίνης

Η νανοτεχνολογία χρησιμοποιείται για την ενίσχυση της χρηστικότητας, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας στη θεραπεία υποκατάστασης με ινσουλίνη. Για παράδειγμα, έχουν αναπτυχθεί νανοσωματιδιακά σκευάσματα ινσουλίνης μακράς δράσης για τη μείωση της συχνότητας των ενέσεων (Veisheh et al., 2015). Εξαιτίας της εγγενούς αστάθειας της ινσουλίνης υπό φυσιολογικές συνθήκες, η χορήγηση ινσουλίνης, ειδικά μέσω της στοματικής οδού, είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Η ταχεία αδρανοποίηση και αποικοδόμηση της ινσουλίνης στη γαστρεντερική οδό, καθώς και η χαμηλή διείσδυση μέσω του εντερικού επιθηλίου, καθιστούν την από του στόματος χορήγηση ινσουλίνης ιδιαίτερα δύσκολη (Zhang et al., 2021). Η ανάπτυξη μη επεμβατικών μεθόδων για τη χορήγηση ινσουλίνης μπορεί να βελτιώσει τη συμμόρφωση του ασθενούς και να μειώσει τις επιπλοκές που σχετίζονται με κακό γλυκαιμικό έλεγχο. Τα νανοσωματιδιακά σκευάσματα έχουν τη δυνατότητα να βελτιώσουν τη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων, χάρη στη βελτιωμένη κατανομή τους στους αεραγωγούς, τη ρύθμιση του ρυθμού απελευθέρωσης των φαρμάκων και την ικανότητά τους να διεισδύουν μέσω του φραγμού των αεραγωγών. Υπάρχουν διάφορα συστήματα εισπνοής που χρησιμοποιούνται για τη διανομή εισπνεόμενων προϊόντων, όπως σκευάσματα και διαλύματα ξηρής σκόνης. Ενσωματώνοντας την ινσουλίνη στα νανοσωματίδια, το παρασκεύασμα ξηρής σκόνης ινσουλίνης μπορεί να εισπνέεται στους πνεύμονες. Αυτή η διαδικασία αποτρέπει την αποικοδόμηση της ινσουλίνης, επιτρέποντας έτσι την άμεση μεταφορά των σωματιδίων ινσουλίνης στην κυκλοφορία του αίματος (Chordiya et al., 2021). Οι εφαρμογές της νανοτεχνολογίας στην ιατρική προσφέρουν καινοτόμες λύσεις για τις προκλήσεις της παροχής ινσουλίνης, παρέχοντας πολλές υποσχόμενες οδούς για την υπέρβαση των σημερινών περιορισμών, την ενίσχυση της κυτταρικής πρόσληψης και τη βελτίωση της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής των θεραπευτικών σκευασμάτων. Οι νανοφορείς που έχουν προσελκύσει ιδιαίτερη προσοχή ως προτιμώμενες συνθέσεις, χάρη στην ικανότητά τους να αξιοποιούν τα χαρακτηριστικά των διαστάσεων για βελτιωμένη κυτταρική πρόσληψη, απεικονίζονται στην Εικόνα 10.



Εικόνα 10 Δομική ανάλυση των νανοφορέων που χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση ινσουλίνης.

Ανάλογα με τα δομικά τους χαρακτηριστικά, οι νανοφορείς προσφέρουν διάφορα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, με αποτέλεσμα ένα ευρύ φάσμα παρασκευασμάτων (Πίνακας 4) (Caturano et al., 2024).

Πίνακας 4 Συστήματα για τη χορήγηση νανοσωματιδίων ινσουλίνης στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη.

Nanocarriers	Administration Route	Effects In Vivo	Challenges
Liposomes	Oral	- Increased hypoglycemic effect [89] - Improved insulin absorption and oral bioavailability [90] - Conquer mucus and epithelium barriers [91] - Increased retention time in lungs, reducing extra pulmonary side effects [91] - Improved proteolytic stability in oral administration [66] - Chemical responsive release [92] - Sustained release and transmucosal delivery [93]	- Non-uniform coating [66] - Lower entrapment efficiency compared to polymeric carriers [94] - Leakage due to instability, especially autoxidation of cholesterol [94] - Possible allergic reactions due to lipid presence [95,96]
Chitosan	Oral/Nasal/Transdermal	- Overcome mucus and epithelium barriers [97] - Increased bioavailability [98] - 54.19% reduction in blood sugar level after 4 h [99] - Normal histological findings, no signs of inflammation or ulceration [99]	- Insulin-loading efficiency in chitosan nano-formulations [100] - Ensuring stability and controlled release of insulin [100] - Better understanding of chitosan nanoparticles' interactions with biological barriers [101]

Πίνακας 4 Συνέχεια.

Nanocarriers	Administration Route	Effects In Vivo	Challenges
PLGA	Oral	- Reduction of blood sugar level [102] - Prolonged hypoglycemic effect [102]	- Potential lack selectivity in interacting with mucosal surfaces [103]
SLNs	Oral	- Reduction of blood sugar level [43]	- Low oral bioavailability due to stomach degradation [43] - Inactivation and digestion by proteases in the luminal cavity [43] - High molecular weight and lack of lipophilicity, leading to reduced intestinal absorption [104]
Nanogels	Oral	- Improved hypoglycemic effects [105] - Increased bioavailability [105]	- Specific size and stability [105] - Precise controlled release [106] - Tissue penetration [107] - Biocompatibility and immunogenicity [108]
Micelles	Oral	- Prevention of insulin aggregation [109] - Increased bioavailability [109]	- Limited payload capacity [110] - Stability issues [111] - Biocompatibility concerns [112] - Controlled release challenges [113]
HAP	Oral	- Regulation of blood glucose levels in rats by continuous insulin release [114]	- Low insulin-loading capacity [115] - Limited bioadhesiveness [116]
Dextran nanoparticles	Subcutaneous	- Prolonged hypoglycemic effect [117]	- Biodegradation and clearance [118] - Possible immunogenicity [119]
Polyethylene glycol (PEG) nanoparticles	Oral	- Enhanced hypoglycemic effects [120] - Improved bioavailability [120]	- Possible allergic reactions [121] - Controlled release and targeting efficiency [120]
Hydrogels	Oral/Subcutaneous	- Targeted delivery [122] - Enhanced bioavailability [122]	- Possible adverse immune responses or tissue reactions [123] - Insulin stability [123] - Precise control over insulin release kinetics to match physiological requirement [123]
Niosomes	Oral/Mucosal	- Stabilized against enzymatic degradation in oral and vaginal delivery [124] - Prolonged bioactivity for 6 h [124]	- Low entrapment efficiency [94] - Instability due to alteration in molecular arrangement of surfactants [94]

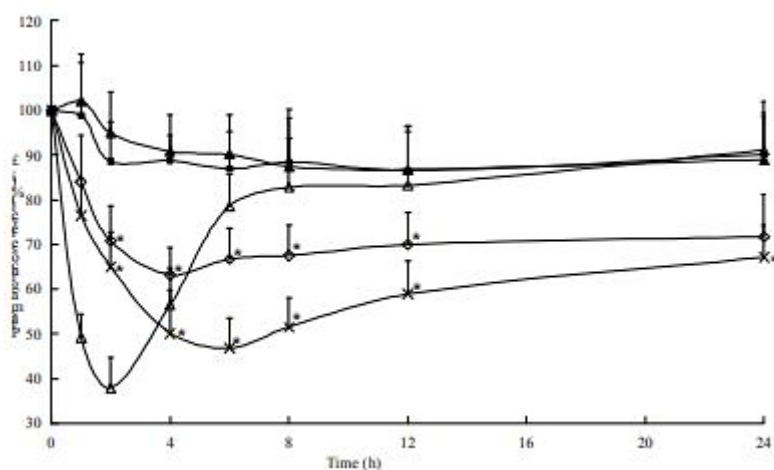
3.1.1 Εκ του στόματος χορήγηση ινσουλίνης

Η χορήγηση ινσουλίνης μέσω του στόματος μπορεί να θεωρηθεί ως η πιο χρηστική μορφή ινσουλινοθεραπείας. Παρά ταύτα, η χρήση της αντιμετωπίζει σημαντικά εμπόδια, όπως η

γρήγορη πέψη από τα γαστρεντερικά ένζυμα, η χαμηλή απορρόφηση λόγω του φυσικού φραγμού του εντέρου, και η τροποποίηση της πρωτεΐνης από το όξινο pH του στομάχου και το βασικό pH του εντέρου. Επιπλέον, η δημιουργία μιας σταθερής δομής λιποσώματος φορτωμένου με ινσουλίνη είναι τεχνικά απαιτητική λόγω του υψηλού μοριακού βάρους και της θερμικής ευαισθησίας της ινσουλίνης. Μετά από δεκαετίες προσπαθειών, η από του στόματος χορήγηση ινσουλίνης γίνεται πλέον πρακτικά εφικτή με τη χρήση NPs φορτωμένων με ινσουλίνη, στα οποία η αναλογία των συστατικών, των χημικών ομάδων ή της ειδικής πεπτιδικής σήμανσης μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με τη θεραπεία του διαβήτη (Luo et al., 2021). Τα νανοσωματίδια χρησιμοποιούνται ως προστατευτικοί φορείς κατά της ενζυμικής και υδρολυτικής αποικοδόμησης για διάφορα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης. Η μεταφορά μέσω των επιθηλιακών φραγμών μπορεί να επιτευχθεί είτε μέσω παθητικής διάχυσης (δηλαδή διακυτταρικής ή παρακυτταρικής), μέσω ενεργητικής μεταφοράς (όπως μέσω υποδοχέων ή κυστιδίων που προέρχονται από τη μεμβράνη) ή μέσω ενδοκυττάρωσης (δηλαδή ενδοκυττάρωση που προκαλείται από προσρόφηση και ενδοκυττάρωση υγρής φάσης) (Veisheh et al., 2015). Για παράδειγμα, η χιτοζάνη ενισχύει την εντερική διαπερατότητα ανοίγοντας τις στενές συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων, διευκολύνοντας έτσι την παρακυτταρική μεταφορά μέσω αλληλεπιδράσεων θετικά φορτισμένων πολυμερών με την αρνητικά φορτισμένη κυτταρική μεμβράνη (Caturano et al., 2024).

Στη μελέτη τους οι Sun et al. το 2016 χρησιμοποίησαν νανοσωματίδια PLGA (poly(lactic-co-glycolic acid)) για τη χορήγηση ινσουλίνης σε συγκεκριμένες περιοχές του γαστρεντερικού συστήματος, με στόχο τη μείωση της έκκρισης απελευθέρωσης ινσουλίνης και την ενίσχυση της βιοδιαθεσιμότητάς της. Δημιούργησαν πολυλειτουργικές σύνθετες μικροκάψουλες εντερικής στόχευσης με την ενθυλάκωση των νανοσωματιδίων PLGA σε ευαίσθητη στο pH φθαλική υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη (pH-sensitive hydroxypropyl methyl cellulose phthalate) (HP55) χρησιμοποιώντας οργανική μέθοδο ξήρανσης με ψεκασμό. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι οι στρατηγικές αυτές ενίσχυσαν την αποτελεσματικότητα της ενθυλάκωσης, τον έλεγχο της απελευθέρωσης του φαρμάκου και την προστασία της ινσουλίνης από την αποικοδόμηση. Πιο συγκεκριμένα, στο πείραμα που αφορούσε το υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα, χρησιμοποιήθηκαν τριάντα διαβητικοί επίμυες, στους οποίους ο διαβήτης προκλήθηκε μέσω μίας εφάπαξ ενδοπεριτοναϊκής ένεσης με 65 mg/kg στρεπτοζοτοκίνης (STZ). Οι επίμυες χωρίστηκαν τυχαία σε πέντε ομάδες, με έξι αρουραίους σε κάθε ομάδα. Στους επίμυες χορηγήθηκαν τα εξής σκευάσματα ενδογαστρικά, με τη χρήση ενός στοματικού καθετήρα: απεσταγμένο νερό (ομάδα ελέγχου), διάλυμα ινσουλίνης (20

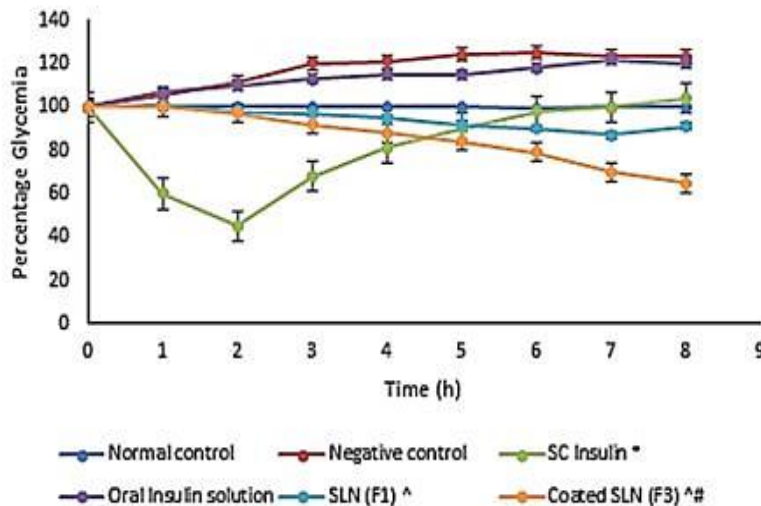
IU/kg), PLGA NPs (20 IU/kg) σε απεσταγμένο νερό και πολυλειτουργικές σύνθετες μικροκάψουλες (20 IU/kg) σε απεσταγμένο νερό. Επίσης, χορηγήθηκε υποδόρια διάλυμα ινσουλίνης (1,5 IU/kg) για να επιτευχθεί βιοδιαθεσιμότητα 100%. Παρατηρήθηκε ότι το πόσιμο διάλυμα ινσουλίνης (20 IU/kg) και το απεσταγμένο νερό δεν προκάλεσαν σημαντική μείωση της γλυκαιμίας. Αντίθετα, η από του στόματος χορήγηση των Ins-SD-Comp PLGA NPs οδήγησε σε σημαντική μείωση της γλυκόζης του αίματος σε σύγκριση με το πόσιμο διάλυμα ινσουλίνης, αν και υπήρξε έντονη έκρηξη απελευθέρωσης ινσουλίνης. Δύο ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση των Ins-SD-Comp PLGA NPs, το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα μειώθηκε στο $70,8\% \pm 7,68\%$, και στη συνέχεια μειώθηκε στο $63,2\% \pm 6,92\%$ στις 4 ώρες, διατηρώντας μια παρατεταμένη μείωση. Η αρχική έκρηξη απελευθέρωσης του Ins-SD-Comp από τα PLGA NPs στον εντερικό αυλό ευθύνεται για το πρώτο φυσιολογικό αποτέλεσμα. Στη συνέχεια, μετά την άφιξή τους στον ειλεό και το κόλον, τα πολυμερή NPs και η απελευθερωμένη ινσουλίνη μπορούσαν να προσληφθούν και να απορροφηθούν, οδηγώντας σε παρατεταμένο υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με την από του στόματος χορήγηση διαλύματος ινσουλίνης. Ένα t-test με επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$ αποκάλυψε σημαντική διαφορά μεταξύ των παρασκευασμάτων και της ομάδας ελέγχου (Εικόνα 11).



Εικόνα 11 Συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα με την πάροδο του χρόνου μετά τη χορήγηση διαφόρων δειγμάτων σε διαβητικούς επίμυες. (Δ) υποδόρια ένεση διαλύματος ινσουλίνης (1,5 IU/kg), (x) από του στόματος χορήγηση πολυλειτουργικών σύνθετων μικροκάψουλών (20 IU/kg), (◇) PLGA NPs (20 IU/kg), (■) φυσική ινσουλίνη (20 IU/kg), και (▲) αλατούχο διάλυμα. Τα δεδομένα παρουσιάζουν τη μέση τιμή $\pm$ S.D. ($n = 6$). * $p < 0,05$, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε από του στόματος φυσική ινσουλίνη.

Το 2024, οι Abd-Alhussain et al. χρησιμοποίησαν νανοσωματίδια PLGA φορτωμένα με διαλυτή ανθρώπινη ινσουλίνη σε δόση 20 IU/kg σωματικού βάρους και απέδειξαν ότι τα PLGA NPs βασισμένα σε χιτοζάνη προκάλεσαν μια μείωση της γλυκόζης που διατηρήθηκε για 24 ώρες. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μειώθηκαν από 534.6 ± 72.2 mg/dl (στην αρχή) σε 270.20 ± 63.26 mg/dl μετά από 24 ώρες χορήγησης των νανοσωματιδίων. Ωστόσο, η μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε στις 12 ώρες, όπου τα επίπεδα γλυκόζης έπεσαν στα 148.83 ± 29.71 mg/dl, ($p < 0.05$ σε σχέση με τους επίμυες που έλαβαν ινσουλίνη υποδορίως). Επιπλέον, η μελέτη τους έδειξε ότι τα επίπεδα ινσουλίνης ήταν σημαντικά υψηλότερα σε επίμυες που έλαβαν θεραπεία με NPs σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν υποδόρια ινσουλίνη, ειδικότερα στις 12 και 24 ώρες. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι τα NPs PLGA επικαλυμμένα με χιτοζάνη αποτελούν έναν αποτελεσματικό και ασφαλή υποψήφιο για χορήγηση ινσουλίνης από το στόμα.

Οι Anchan και Koland το 2021, διαπίστωσαν ότι η από του στόματος χορήγηση ινσουλίνης επικαλυμμένης με χιτοζάνη μέσω SLNs σε διαβητικούς επίμυες προκάλεσε σημαντική μείωση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα, συγκριτικά με τις ομάδες που έλαβαν μη επικαλυμμένα SLNs ινσουλίνης ή το πόσιμο διάλυμα ινσουλίνης, με τα αποτελέσματα να είναι συγκρίσιμα με αυτά της υποδόριας ινσουλίνης στο τέλος της 8ωρης μελέτης. Η μείωση της γλυκόζης στους επίμυες που έλαβαν τα επικαλυμμένα SLNs ήταν 87% σε 7 ώρες και η υπογλυκαιμική επίδραση συνεχίστηκε πέρα από τις 8 ώρες, δείχνοντας παρατεταμένη δράση. Πιο αναλυτικά, χρησιμοποίησαν αρσενικούς αλμπίνο επίμυες στους οποίους προκάλεσαν διαβήτη μέσω εφάπαξ ενδοπεριτοναϊκής ένεσης STZ (60 mg/kg σωματικού βάρους για κάθε ζώο). Οι επίμυες χωρίστηκαν σε έξι ομάδες: μία ομάδα ελέγχου (χορηγήθηκε απεσταγμένο νερό), μία ομάδα αρνητικού ελέγχου χωρίς θεραπεία, μία θετική ομάδα με υποδόρια ινσουλίνη (2.5 IU/kg), μία ομάδα με από του στόματος διάλυμα ινσουλίνης (20 IU/kg), και δύο ομάδες που έλαβαν νανοσωματίδια ινσουλίνης (μη επικαλυμμένα SLNs, 25 IU/kg και επικαλυμμένα με χιτοζάνη SLNs, 25 IU/kg). Τα προφίλ γλυκόζης αίματος ως προς το ποσοστό γλυκαιμίας που παράχθηκε στις διάφορες ομάδες επίμυων κατά τη διάρκεια της μελέτης παρουσιάζονται στην Εικόνα 12.

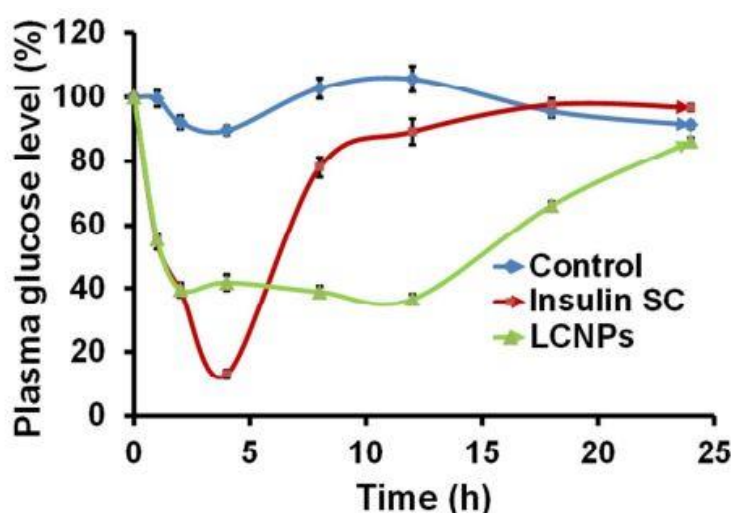


Εικόνα 12 Ποσοστό γλυκαιμίας σε αλμπίνο επίμυες μετά τη χορήγηση των σκευασμάτων. Οι τιμές αντιπροσωπεύουν τη μέση τιμή $\pm$ SEM για κάθε ομάδα 6 επίμυων. * $P < 0,005$ σε σύγκριση με τις ομάδες του αρνητικού ελέγχου, του φυσιολογικού ελέγχου και της από του στόματος ινσουλίνης. ^# $P < 0,05$ σε σύγκριση με την ομάδα της από του στόματος ινσουλίνης και με την ομάδα που έλαβε νανοσωματίδια SLN.

Η από του στόματος χορήγηση SLNs ινσουλίνης επικαλυμμένων με χιτοζάνη σε διαβητικούς επίμυες είχε σημαντική υπογλυκαιμική δράση, η οποία ήταν πιο έντονη σε σχέση με εκείνη που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση μη επικαλυμμένων SLNs φορτωμένων με ινσουλίνη. Έτσι, η επικάλυψη με χιτοζάνη αποδείχθηκε ότι βελτιώνει τη σταθερότητα και την εντερική απορρόφηση της ινσουλίνης που περιέχεται σε SLNs, κάτι που θα μπορούσε να συμβάλει στην βελτιστοποίηση της σύνθεσης φορέα ινσουλίνης για λήψη εκ του στόματος. Παρόμοια, η μελέτη των Ansari et al. το 2015 έδειξε ότι τα SLNs φορτωμένα με ινσουλίνη προσέφεραν καλύτερη προστασία από το γαστρεντερικό περιβάλλον, με σχετική βιοδιαθεσιμότητα πέντε φορές μεγαλύτερη από αυτή του διαλύματος ινσουλίνης (8.26% έναντι 1.7%). Ταυτόχρονα, τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα των επίμυων μετά την από του στόματος χορήγηση SLNs με ινσουλίνη (δόση 30 IU/kg) ήταν χαμηλότερα από ό,τι μετά τη χορήγηση διαλύματος ινσουλίνης. Η μέγιστη συγκέντρωση της ινσουλίνης από τα SLNs ήταν 196.4 $\mu\text{g/mL}$, ενώ για το διάλυμα ινσουλίνης ήταν μόλις 16.4 $\mu\text{g/mL}$. Η βιοδιαθεσιμότητα των SLNs ήταν περίπου πέντε φορές υψηλότερη από το διάλυμα ινσουλίνης.

Οι Agrawal et al. το 2017 ερεύνησαν νανοσωματίδια υγρών κρυστάλλων (LCNPs-Liquid Crystal Nanoparticles) φορτωμένα με ινσουλίνη. Στη μελέτη τους χρησιμοποίησαν θηλυκούς διαβητικούς επίμυες, στους οποίους προκάλεσαν διαβήτη με ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση STZ (50 mg/kg). Τα διαβητικά ζώα χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις διαφορετικές ομάδες ($n=6$). Οι

επίμυες που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία θεωρήθηκαν ως μάρτυρες, ενώ το υποδόρια χορηγούμενο πρότυπο διάλυμα ινσουλίνης (5 IU/kg) χρησιμοποιήθηκε ως θετικός έλεγχος. Τα φορτωμένα με ινσουλίνη LCNPs χορηγήθηκαν από το στόμα με τη χρήση καθετήρα σε δόση 50 IU/kg. Το επίπεδο γλυκόζης στο πλάσμα σε σχέση με το χρόνο μετά την από του στόματος χορήγηση των LCNPs απεικονίζεται στην Εικόνα 13. Δεν παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος στους διαβητικούς επίμυες της ομάδας ελέγχου. Στην υποδόρια χορήγηση του πρότυπου διαλύματος ινσουλίνης η μείωση των επιπέδων γλυκόζης έφτασε περίπου στο 40% γύρω στις 2-4 ώρες και άρχισε να αυξάνεται ξανά, φτάνοντας κοντά στα αρχικά επίπεδα μετά από 12 ώρες. Για τα νανοσωματίδια LCNPs, η μείωση ήταν πιο σταδιακή αλλά μεγαλύτερης διάρκειας, φτάνοντας περίπου στο 20% στις 4-6 ώρες και παραμένοντας χαμηλότερη από τη χορήγηση του διαλύματος για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (έως και 24 ώρες). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα LCNPs προσφέρουν παρατεταμένη μείωση της γλυκόζης σε σχέση με την υποδόρια ινσουλίνη.



Εικόνα 13 Συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος σε σχέση με το χρονικό προφίλ διαβητικών επίμυων μετά από του στόματος χορήγηση LCNP φορτωμένων με ινσουλίνη (50 I.U./kg), σε σύγκριση με την υποδόρια χορήγηση τυπικής ινσουλίνης (5 I.U./kg).

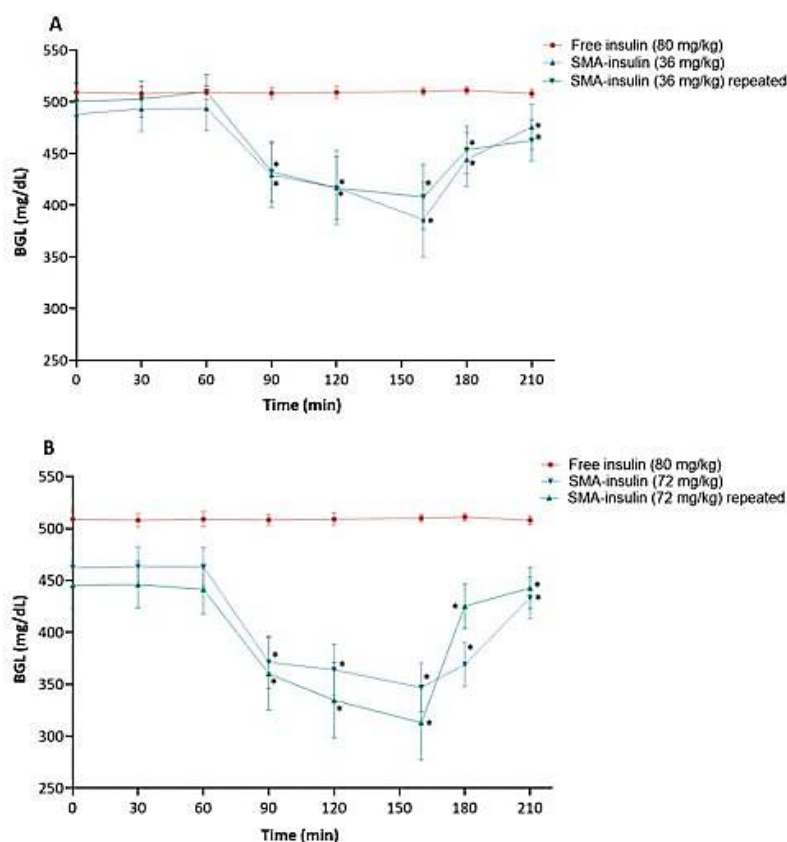
Οι Muntoni et al. το 2021 χρησιμοποίησαν NLC φορτωμένους με ινσουλίνη glargine σε υγρή και στερεή μορφή χορήγησης (δισκία, κάψουλες), οι οποίες είναι καταλληλότερες για ανθρώπινη χρήση καθώς διαθέτουν παρατεταμένη διάρκεια ζωής. Η δράση τους διερευνήθηκε σε υγιείς και σε διαβητικούς επίμυες (μετά από χορήγηση 65 mg/kg STZ, 6 ζώα σε κάθε ομάδα). Το εύρος δοσολογίας για τη στερεή μορφή (30 U/Kg έως 60 U/Kg) καθορίστηκε με βάση το μέγιστο επιτρεπόμενο μέγεθος για τα χορηγούμενα δισκία και τις κάψουλες. Παρατηρήθηκε ότι τα υγρά και τα στερεά σκευάσματα παρουσίασαν παρόμοιες

υπογλυκαιμικές επιδράσεις στους υγιείς επίμυες και συγκεκριμένα, η μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ήταν περίπου 20% μετά από 2 ώρες χορήγησης και σταθεροποιήθηκε για τουλάχιστον 6 ώρες. Αντίθετα, μόνο οι κάψουλες που περιείχαν νανοσωματίδια ινσουλίνης ήταν αποτελεσματικές στη μείωση της γλυκόζης στους διαβητικούς επίμυες, παρουσιάζοντας μείωση κατά 27.5% σε σύγκριση με τις άλλες μορφές χορήγησης, πιθανώς λόγω εντερικών αλλοιώσεων σε αυτά τα ζωικά μοντέλα.

Στη μελέτη των Kheiripour et al. το 2020, χρησιμοποιήθηκαν ενθυλακωμένα νανοσωματίδια ινσουλίνης (INP-Insulin Nanoparticles) σε διαβητικούς επίμυες. Στη μελέτη συμμετείχαν 42 ενήλικοι αρσενικοί επίμυες Wistar, οι οποίοι χωρίστηκαν σε πέντε ομάδες: η ομάδα ελέγχου έλαβε φυσιολογικό ορό, η διαβητική ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε θεραπεία, η διαβητική ομάδα που έλαβε ινσουλίνη υποδορίως (5 U/kg ημερησίως), η διαβητική ομάδα που έλαβε από του στόματος INPs (30 U/kg ημερησίως) και η διαβητική ομάδα που έλαβε θεραπεία με χιτοζάνη (15 mg/kg). Η επαγωγή του T1ΣΔ έγινε με STZ 60 mg/kg, μέσω υποδόριας ένεσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο μορφών ινσουλίνης στην γλυκαιμική ρύθμιση. Ωστόσο, τα INPs αποδείχθηκαν πιο αποτελεσματικά στη διόρθωση της δυσλιπιδαιμίας που προκαλείται από T1ΣΔ και στη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας.

Οι Bahman et al. το 2020 ανέδειξαν ότι η από του στόματος χορήγηση ινσουλίνης με τη χρήση SMA (Styrene co-maleic acid) ως νανοφορέα οδηγεί σε μείωση των επιπέδων γλυκόζης που διαρκεί έως και 3 ώρες μετά την χορήγηση μιας δόσης. Η ινσουλίνη ενθυλακώθηκε σε μικκύλια SMA μέσω μιας διεργασίας που εξαρτάται από το pH. Αντίθετα, η από του στόματος χορήγηση ελεύθερης ινσουλίνης (80 mg/kg) δεν είχε αποτέλεσμα στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Σε σύγκριση με την από του στόματος χορήγηση ελεύθερης ινσουλίνης, και οι δύο δόσεις SMA-ινσουλίνης 36 mg/kg και 72 mg/kg οδήγησαν σε σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης αίματος ($p < 0,05$) από 488 ± 55 σε 386 ± 88 mg/dL και από 445 ± 55 σε 313 ± 87 mg/dL, αντίστοιχα (Εικόνα 14A). Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις (κάθε 24, 48 και 72 ώρες) SMA-ινσουλίνης συνέβαλαν στη μείωση της γλυκόζης αίματος. Ο διπλασιασμός της χορηγούμενης δόσης (από 36 σε 72 mg/kg) οδηγεί σε στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$) μείωση της συγκέντρωσης γλυκόζης αίματος (Εικόνα 14A και B). Συνολικά, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι τα μικκύλια SMA είναι ικανά να χορηγούν από το στόμα βιοδραστικές ενώσεις όπως η ινσουλίνη και ενδέχεται να αποτελούν αποτελεσματικά εργαλεία για τη διαχείριση του διαβήτη, καθώς η ενθυλάκωση της ινσουλίνης στα μικκύλια SMA δεν

επηρεάζει τη βιολογική της δραστηριότητα, προάγει τη μεταφορά της ινσουλίνης και την προστατεύει από το όξινο περιβάλλον του στομάχου.



Εικόνα 14 Συγκέντρωση γλυκόζης αίματος σε διαβητικούς ποντικούς μετά από του στόματος χορήγηση SMA-ινσουλίνης (36 και 72 mg/kg) ή ελεύθερης ινσουλίνης (80 mg/kg). Τα διαβητικά ποντίκια παρέμειναν νηστικά καθ' όλη τη διάρκεια της νύχτας πριν από την από του στόματος χορήγηση είτε ινσουλίνης (80 mg/kg) είτε (A) εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων SMA-ινσουλίνης (36 mg/kg), ή (B) εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων SMA-ινσουλίνης (72 mg/kg). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ SD ($n = 6$). * $p < 0,05$ υποδηλώνει στατιστική σημαντική διαφορά σε σύγκριση με την από του στόματος χορήγηση ελεύθερης ινσουλίνης.

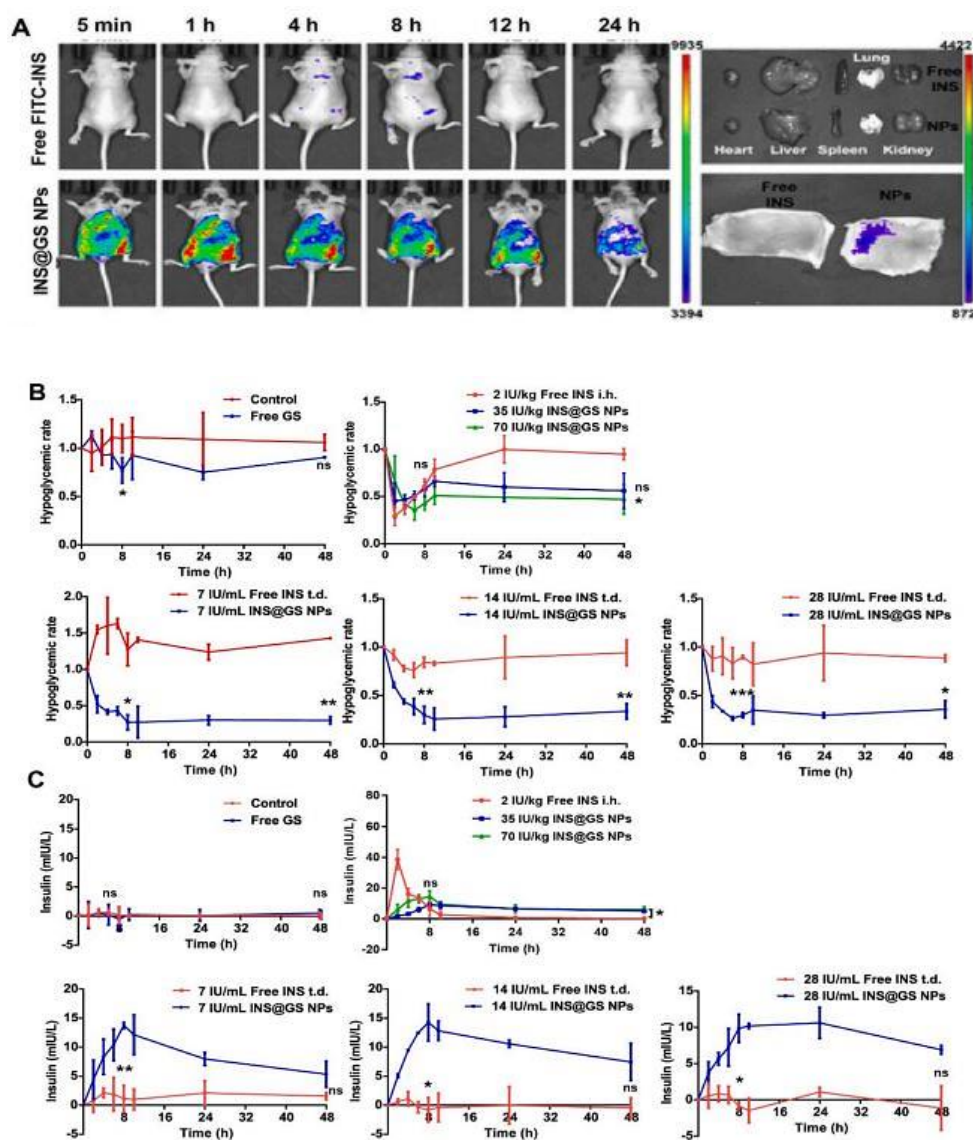
3.1.2 Διαδερμική και διαρινική χορήγηση ινσουλίνης

Η μη επεμβατική διαδερμική οδός αποτελεί μία ελκυστική εναλλακτική οδό για τη σταθερή και παρατεταμένη παροχή ινσουλίνης στο αίμα με ανώδυνο τρόπο, η οποία ελαχιστοποιεί και παρακάμπτει τους περιορισμούς που σχετίζονται με τις από του στόματος, παρεντερικές και εισπνεόμενες μεθόδους χορήγησης ινσουλίνης. Επιπλέον, τα κύρια πλεονεκτήματα της διαδερμικής οδού περιλαμβάνουν τη χαμηλή πρωτεολυτική δραστηριότητα του δέρματος, τη δυνατότητα συνεχούς χορήγησης φαρμάκων με σύντομο χρόνο ημιζωής και παρατεταμένα αποτελέσματα από τη συνεχή απορρόφηση, την αποφυγή διακύμανσης των επιπέδων του φαρμάκου και την ευκολία τερματισμού της χορήγησης του σκευάσματος σε περίπτωση

εμφάνισης τοξικότητας (Zhang et al., 2020). Παρά την έλλειψη επαρκών ερευνητικών δεδομένων για τη διαδερμική χορήγηση ινσουλίνης με τη χρήση νανοσωματιδίων, οι Xu et al. (2017) δημιούργησαν μια καινοτόμο συσκευή με μικροβελόνες που χρησιμοποιούσε ενσωματωμένα νανοσωματίδια μεσοπορώδους πυριτίου (MSN- Mesoporous Silica Nanoparticles), ευαίσθητα σε H_2O_2 και φορτωμένα με ινσουλίνη, σχεδιασμένη για γρήγορη και ανώδυνη χορήγηση. Ο παράγοντας απόκρισης στα φάρμακα και τη γλυκόζη, δηλαδή η ινσουλίνη και η οξειδάση της γλυκόζης (GOx- Glucose Oxidase), ενθυλακώθηκαν στα MSNs. Η GOx στα MSNs μπορούσε να μετατρέψει τη γλυκόζη σε γλυκονικό οξύ και να παραγάγει υπεροξείδιο του υδρογόνου. Για τη διερεύνηση της διαδερμικής παροχής ινσουλίνης, χορηγήθηκαν MNs (Micro-Needles) φορτωμένα με ινσουλίνη (40 IU/kg) σε διαβητικούς επίμυες, οι οποίοι προκλήθηκαν από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση 65 mg/kg STZ. Το υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα της χορήγησης ινσουλίνης μέσω MNs σε διαβητικούς επίμυες ήταν παρατεταμένο και σταθερό σε σύγκριση με την υποδόρια ένεση. Μετά την υποδόρια ένεση, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μειώθηκαν γρήγορα αλλά επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα μετά από 7 ώρες. Αντίθετα, με τις μικροβελόνες που περιείχαν GOx και ινσουλίνη, τα επίπεδα γλυκόζης παρέμειναν σε φυσιολογικά για περίπου 4,5 ώρες. Επίσης, η απελευθέρωση ινσουλίνης ήταν πιο σταδιακή και μακροχρόνια στις μικροβελόνες, με τη βιοδιαθεσιμότητα της ινσουλίνης να φτάνει το 92,6%, σε σύγκριση με την υποδόρια ένεση.

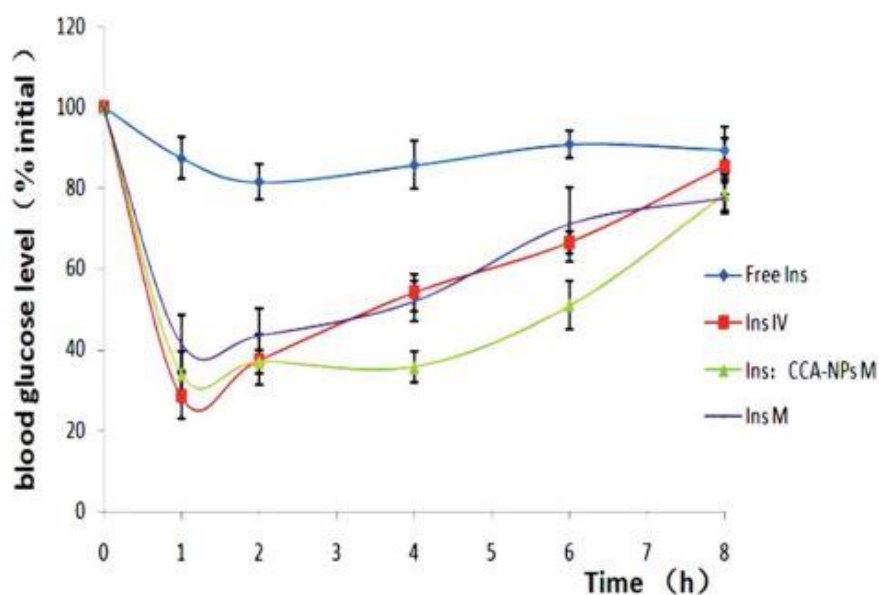
Σε μια αντίστοιχη έρευνα, οι Ζου και οι συνεργάτες του (2021) διερεύνησαν την ενίσχυση της διαδερμικής χορήγησης ινσουλίνης μέσω νανοσωματιδίων τζινσενοσιδών (INS@GS NPs), τα οποία παρουσιάζουν μοναδική ικανότητα διαδερμικής απορρόφησης. Οι τζινσενοσίδες (GS-Ginsenosides) αποτελούν φυτικές σαπωνίνες με τριτερπενοειδή δομή και αμφίφιλες ιδιότητες, και είναι τα κύρια φαρμακολογικά ενεργά συστατικά των εκχυλισμάτων ginseng. Πιο συγκεκριμένα, διεξήγαγαν *in vivo* μελέτες σε επίμυες με διαβήτη που είχε προκληθεί με αλλοξάνη (50 mg/kg αλλοξάνης, η οποία κατέστρεψε τα κύτταρα των νησιδίων, προκαλώντας υπεργλυκαιμία). Οι επίμυες με Τ2ΣΔ χωρίστηκαν σε ομάδες και έλαβαν είτε υποδόρια ένεση ινσουλίνης (2 IU/kg), είτε διαδερμική χορήγηση ινσουλίνης (7, 14, 28 IU/mL) ή INS@GS NPs (35 IU/kg, 70 IU/kg, 7, 14, 28 IU/mL). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα INS@GS NPs απορροφήθηκαν στο δέρμα χρησιμοποιώντας το ως αποθήκη και εξασφαλίζοντας συνεχή απελευθέρωση *in vivo*, γεγονός που εξάλειψε το φαινόμενο peak and valley, δηλαδή τις απότομες αυξομειώσεις των επιπέδων ινσουλίνης και γλυκόζης στο αίμα, παρέχοντας σταθερή και παρατεταμένη αποδέσμευση της ινσουλίνης για 48 ώρες και μείωσε τις τοξικές παρενέργειες (Εικόνα 15Α). Η υπογλυκαιμική αποτελεσματικότητα των νανοσωματιδίων βασισμένων σε GS έφτασε το 70% του αρχικού επιπέδου σε 2 ώρες και διατηρήθηκε η

υπογλυκαιμική απόδοση γύρω στο 50% για 48 ώρες (Εικόνα 15B). Σύμφωνα με τα φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα, η συγκέντρωση INS στο αίμα της ομάδας INS@GS NPs παρέμεινε σε υψηλό επίπεδο απελευθέρωσης, ενώ η συγκέντρωση της INS i.h. (υποδερμική ένεση INS) μειώθηκε σταδιακά. Οι τιμές του εμβαδού κάτω από την καμπύλη (AUC-Area Under Curve) για το προφίλ INS στο αίμα ήταν $398,9 \pm 86,4$ και $286,0 \pm 40,7$ για την ομάδα INS@GS NPs (70 IU/kg και 35 IU/kg αντίστοιχα) (Εικόνα 15C).



Εικόνα 15 Υπογλυκαιμική δράση των INS@GS NPs και INS *in vivo*. (A) Ανάλυση απεικόνισης φθορισμού *in vivo* των INS@GS NPs στη διαδικασία διεύθυνσης. (B) Υπογλυκαιμική δράση διαφορετικών δόσεων και συγκεντρώσεων των ομάδων INS@GS υποδερμικής ένεσης INS και διαδερμικής χορήγησης INS σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα, σε σύγκριση με την ελεύθερη GS και την ομάδα ελέγχου. Τα υπογλυκαιμικά αποτελέσματα εκφράστηκαν ως ποσοστό του βασικού επιπέδου γλυκόζης στο πλάσμα. (C) Η περιεκτικότητα INS στο πλάσμα μετά από θεραπεία με διαφορετικές δόσεις και συγκεντρώσεις INS@GS NPs, υποδερμικής ένεσης INS και διαδερμικής χορήγησης INS σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα, σε σύγκριση με την ελεύθερα GS και την ομάδα ελέγχου. Το περιεχόμενο 0 h INS αφαιρέθηκε από το INS που μετρήθηκε σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα και σχεδιάστηκε. INS i.h.: υποδερμική ένεση INS. INS t.d.: διαδερμική μεταφορά INS.

Παρόμοια, το 2020, οι Zhang et al. ασχολήθηκαν με πολυμερικούς νανοφορείς βασισμένους στην καρβοξυμεθυλοχιτοζάνη (CMCS-Carboxymethyl Chitosan) για την παροχή ινσουλίνης, σε συνδυασμό με θεραπευτικά συστήματα χορήγησης ινσουλίνης με μικροβελόνες, τα οποία μπορούσαν να χορηγήσουν γρήγορα ινσουλίνη στο δέρμα. Τα νανοσωματίδια αυτά τροποποιήθηκαν με συζευγμένο λινελαϊκό οξύ (CLA) και την υδρόφιλη αργινίνη (Arg). Τα νανοσωματίδια που προέκυψαν ονομάστηκαν CLA–CMCS–Arg NPs (CCA-NPs). Για την αξιολόγηση της *in vivo* αποτελεσματικότητας του συνδυαστικού σχήματος για τη θεραπεία του διαβήτη, προκλήθηκε διαβήτης από STZ (45 mg/kg μέσω ενδοπεριτοναϊκής ένεσης) σε επίμυες, οι οποίοι στη συνέχεια ομαδοποιήθηκαν ως εξής: διαδερμικά εκτεθειμένοι σε ελεύθερη ινσουλίνη, ινσουλίνη που εγχύθηκε ενδοφλέβια, φορτισμένα με ινσουλίνη CCA-NPs σε συνδυασμό με MNs και ελεύθερη ινσουλίνη υπό τη δράση της διείσδυσης μέσω MNs. Η δόση ινσουλίνης που εφαρμόστηκε σε κάθε πειραματόζωο ήταν 45 mg/kg. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 16, η ομάδα που υποβλήθηκε σε χορήγηση ινσουλίνης δεν εμφάνισε σχεδόν καμία υπογλυκαιμική επίδραση, επιβεβαιώνοντας τη γνωστή αναποτελεσματικότητα της παθητικής χορήγησης ινσουλίνης μέσω της διαδερμικής οδού.



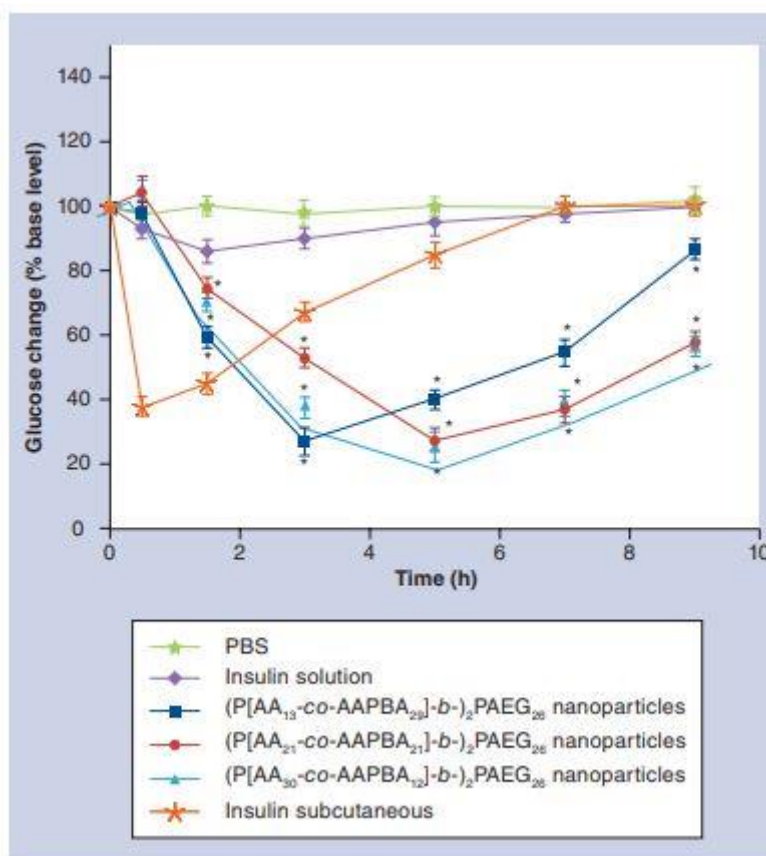
Εικόνα 16 Αλλαγές στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σε επίμυες (◆), ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης (■), CCA-NPs συνδυασμένα με MNs (▲) και ελεύθερη ινσουλίνη υπό τη δράση διείσδυσης MN (x). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± S.D.; n=6.

Αντίθετα, η υποδόρια ένεση ινσουλίνης είχε ως αποτέλεσμα την ταχεία μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, τα οποία ωστόσο αυξήθηκαν σημαντικά μετά από 1,5 ώρα. Η υπογλυκαιμική επίδραση της ελεύθερης ινσουλίνης μετά τη διείσδυση με νανομικροβελόνες ήταν σύμφωνη με την ομάδα της ενδοφλέβιας ένεσης. Αυτό έδειξε ότι οι νανομικροβελόνες μπορούν να αυξήσουν τη διαπερατότητα του δέρματος για την παροχή σχετικά φυσιολογικών ποσοτήτων φαρμακολογικά ενεργής ινσουλίνης. Ωστόσο, η αλλαγή στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα που προκαλείται από τον συνδυασμό των CCA-NPs και τη διείσδυση με νανομικροβελόνες συνεχίζει να σταθεροποιείται σε χαμηλότερο επίπεδο για 6 ώρες. Επομένως, το σχήμα συνδυασμού που χρησιμοποιήθηκε στο πείραμα μπορεί να μειώσει γρήγορα το επίπεδο σακχάρου στο αίμα διεισδύοντας στον υποδόριο φραγμό και να διατηρήσει τη μακροπρόθεσμη υπογλυκαιμική δράση μέσω ελεγχόμενης απελευθέρωσης νανοσωματιδίων. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα CCA-NPs σε συνδυασμό με συμπαγείς μικροβελόνες μπορούν να προσφέρουν ένα αποτελεσματικό και ανώδυνο σύστημα διαδερμικής χορήγησης ινσουλίνης, παρέχοντας ελεγχόμενη απελευθέρωση και δημιουργώντας μια πολλά υποσχόμενη γενική οδό για τη μη επεμβατική χορήγηση πολλών άλλων φαρμάκων.

Επιπλέον, οι επιστήμονες έχουν δείξει ενδιαφέρον και για τη διαρινική χορήγηση ινσουλίνης, καθώς η ρινική χορήγηση φαρμάκων έχει κερδίσει ευρεία αποδοχή ως πιθανή οδός για τη χορήγηση πρωτεϊνικών και πεπτιδικών φαρμάκων που είναι ευαίσθητα σε ενζυματική ή όξινη αποικοδόμηση και στον ηπατικό μεταβολισμό. Αυτό οφείλεται στη σχετικά μεγάλη επιφάνεια, την πλούσια αγγείωση του ρινικού βλεννογόνου και την εύκολη προσβασιμότητά του. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικά εμπόδια που περιορίζουν τη ρινική πρόσληψη πρωτεϊνικών και πεπτιδικών φαρμάκων, όπως η κακή διαπερατότητα του ρινικού βλεννογόνου, ο μηχανισμός κάθαρσης του βλεννογόνου και η ενζυμική αποικοδόμηση.

Οι Wang et al. (2014) ασχολήθηκαν με τη διαρινική χορήγηση ινσουλίνης με τη βοήθεια νανοσωματιδίων. Σχεδίασαν και συνέθεσαν το λειτουργικό γλυκοπολυμερές με φαινυλοβορονικό οξύ, πολυ(ακρυλικό οξύ-συν-ακρυλ αμιδοφαινυλοβορονικό οξύ)-β-πολυ(2-ακρυλοξαιθυλογαλακτόζη)-β-πολυ(ακρυλικό οξύ-συν-ακρυλ αμιδοφαινυλοβορονικό οξύ) Poly(acrylic acid-co-acryl amidophenylboronic acid)-b-poly(2-acryloxyethyl galactose)-b-poly(acrylic acid-co-acryl amidophenylboronic acid) (P[AA-co-AAPBA]-b-PAEG-b-P[AA-co-AAPBA]) copolymers, το οποίο μπορεί να σχηματίσει νανοσωματίδια μέσω μιας συνδεδεμένης διαδικασίας σε υδατικό διάλυμα. Οι ερευνητές χορήγησαν ένα εναιώρημα τριών τύπων

(P[AA-co-AAPBA]-b-)₂ PAEG ((poly(2-acryloxyethyl galactose)) νανοσωματιδίων με ένθεση ινσουλίνης σε διαβητικούς επίμυες (10 IU/kg). Τα νανοσωματίδια με ινσουλίνη παρουσίασαν ταχεία απελευθέρωση ινσουλίνης σε διάλυμα γλυκόζης 3 mg/ml. Τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα των επίμυων μετά την ενδορινική χορήγηση του εναιωρήματος νανοσωματιδίων PAEG26 με ινσουλίνη (P[AA-co-AAPBA]-b), του PBS (Phosphate Buffer Solution) και του διαλύματος ινσουλίνης παρουσιάζονται στην Εικόνα 17.



Εικόνα 17 Συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα μετά από διαρινική χορήγηση νανοσωματιδίων με ινσουλίνη (10 IU/kg), διαλύματος ινσουλίνης (10 IU/kg), ρυθμιστικού διαλύματος φωσφορικών και υποδόρια χορήγηση διαλύματος ινσουλίνης (1 IU/kg). Κάθε σημείο αντιπροσωπεύει μέση $\pm$ τυπική απόκλιση ($n = 5$). * Στατιστικά σημαντικές διαφορές από το διάλυμα ινσουλίνης ελέγχου ($p < 0,05$). PBS: Ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών.

Τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα παρέμειναν κοντά στις αρχικές τιμές μετά την διαρινική χορήγηση του PBS και του διαλύματος ινσουλίνης. Μετά τη ρινική χορήγηση των φορτισμένων με ινσουλίνη (P[AA-co-AAPBA]-b)₂ PAEG26 νανοσωματιδίων, το χαμηλότερο επίπεδο γλυκόζης μετρήθηκε περίπου στο 26,9% της αρχικής τιμής στις 3 ώρες για τα νανοσωματίδια (P[AA30-co-AAPBA12]-b)₂ PAEG26 και σε περίπου 25,3% και 27,6% στις 5 ώρες για τα (P[AA21-co-AAPBA21]-b)₂ PAEG26 και (P[AA13-co-AAPBA29]-b)₂ PAEG26,

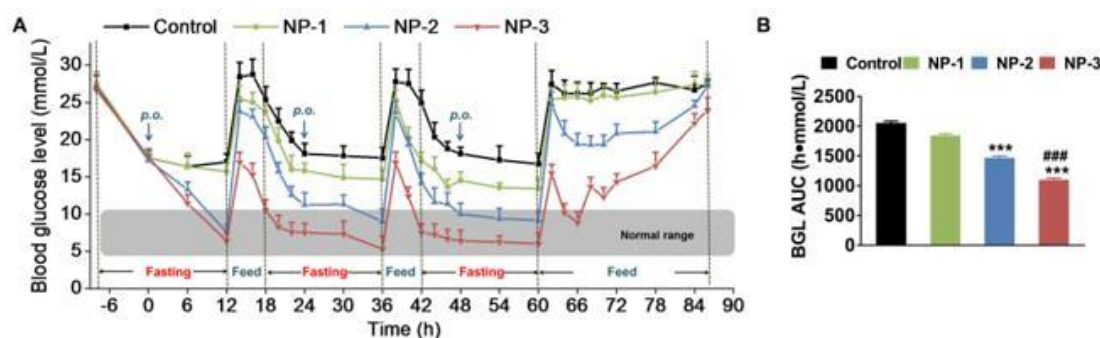
αντίστοιχα. Μετά την υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης (1 IU/kg), καταγράφηκε υψηλή υπογλυκαιμική απόκριση (μείωση του επιπέδου γλυκόζης στο αίμα κατά 62,3%) στις 0,5 ώρες. Παρ' όλα αυτά, ένα χαμηλό επίπεδο γλυκόζης στο αίμα διατηρήθηκε για 9 ώρες μετά τη ρινική χορήγηση των (P[AA-co-AAPBA]-b-) PAEG26 νανοσωματιδίων, φορτωμένων με ινσουλίνη. Λόγω της παρατεταμένης απελευθέρωσης της ινσουλίνης, τα φορτωμένα με ινσουλίνη νανοσωματίδια έδειξαν παρατεταμένη υπογλυκαιμική δράση σε σύγκριση με την απλή ένεση ινσουλίνης. Η συνολική μείωση της γλυκόζης του πλάσματος που προκλήθηκε από τα (P[AA-co-AAPBA]-b-) PAEG26 νανοσωματίδια φορτωμένα με ινσουλίνη ήταν περίπου 45% εντός 9 ωρών, η οποία ήταν σημαντικά υψηλότερη από αυτή που παρατηρήθηκε μετά την διαρινική χορήγηση διαλύματος ινσουλίνης σε PBS. Επιπλέον, τα φορτωμένα με ινσουλίνη νανοσωματίδια ξεπέρασαν τους φραγμούς του βλεννογόνου και μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα.

3.2 Εφαρμογές της νανοτεχνολογίας στη χορήγηση αναλόγων και αγωνιστών GLP-1

Η χορήγηση αναλόγων του GLP-1 από το στόμα έχει αναδειχθεί ως νέα και πολλά υποσχόμενη στρατηγική για τη θεραπεία του Τ2ΣΔ, λαμβάνοντας υπόψη την καλή συμμόρφωση των ασθενών και τον μειωμένο κίνδυνο λοιμώξεων. Παρ' όλα αυτά, ο μικρός χρόνος ημιζωής, η ανοσογονικότητα και η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα των από του στόματος πρωτεϊνικών φαρμάκων έχουν ωθήσει τους ερευνητές να αναζητήσουν νέες στρατηγικές για την αύξηση της θεραπευτικής τους αποτελεσματικότητας (Nie et al., 2019). Οι φόρμουλες νανοσωματιδίων έχουν μελετηθεί ιδιαίτερα λόγω της ικανότητάς τους να προστατεύουν το φαρμακευτικό φορτίο και να ενισχύουν τη βιοδιαθεσιμότητά του (Presas et al., 2021).

Οι Nie et al. το 2019, χρησιμοποίησαν τη γραμμική πολυαιθυλενιμίνη (IPEI- linear Polyethylenimine) ως φορέα για το σχηματισμό συμπλόκων με πλασμιδικό DNA που κωδικοποιεί το GLP-1, έναν συχνό στόχο στις θεραπείες του Τ2ΣΔ. Στη συνέχεια, τα νανοσωματίδια επικαλύφθηκαν με μείγμα διπαλμιτοϋλφωσφατιδυλοχολίνης (DPPC- Dipalmitoylphosphatidylcholine) και διμυριστοϋλγλυκερόλης-πολυαιθυλενογλυκόλης-2000 (DMG-PEG-Dimyristoylglycerol-Polyethylene Glycol) για να καταστήσουν την επιφάνειά τους υδρόφιλη και ηλεκτροστατικά ουδέτερη. Για να διερευνηθεί το υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα *in vivo*, db/db ποντίκια χωρίστηκαν τυχαία σε ομάδα ελέγχου και σε τρεις άλλες ομάδες νανοσωματιδίων που έλαβαν NP-1 (IPEI/DNA), NP-2 (DPPC/(IPEI/DNA) ή NP-3 (DPPC/DMG-PEG/ (IPEI/DNA) με πλασμιδικό DNA GLP-1 μέσω καθετήρα από το στόμα. Η δόση που χορηγήθηκε στα ποντίκια ήταν 150 μg πλασμιδικού DNA GLP-1 ανά ποντίκι,

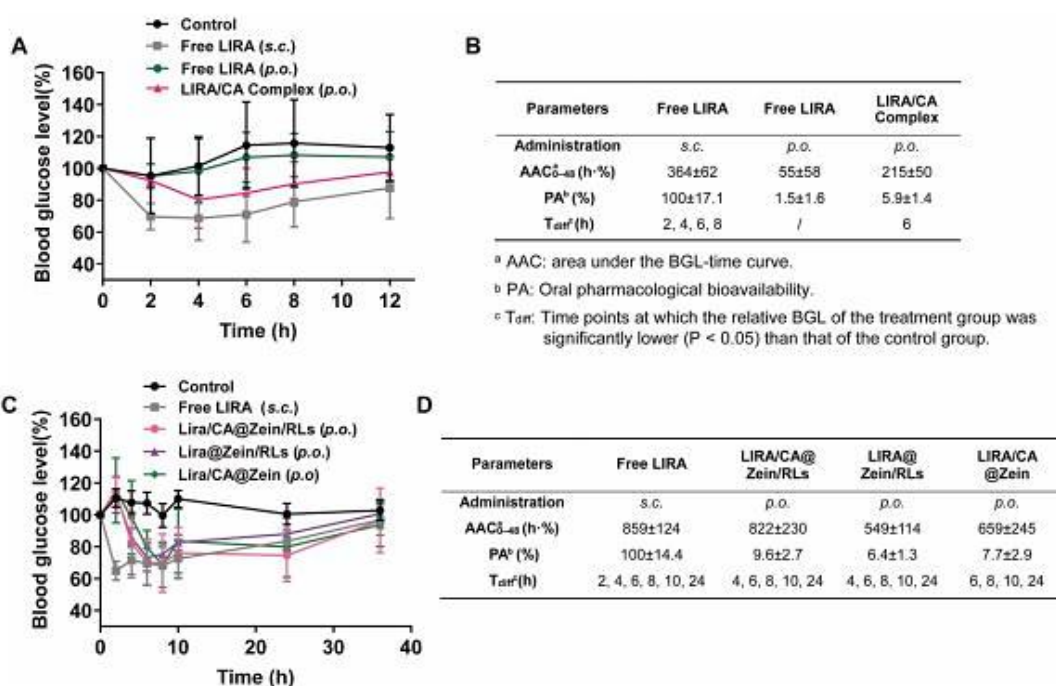
επαναλαμβανόμενη τρεις φορές σε διάστημα 6 ημερών. Για την αξιολόγηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας των νανοσωματιδίων DPPC/DMG-PEG/(IPEI/DNA) σε μοντέλο διαβητικών ποντικών με T2ΣΔ, η συγκέντρωση γλυκόζης αίματος παρακολουθήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος μετά την από του στόματος χορήγηση των νανοσωματιδίων. Στις 6 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, η γλυκόζη αίματος των ποντικών που έλαβαν θεραπεία με NP-2 και NP-3 επανήλθε στο φυσιολογικό εύρος (5–10 mmol/L) (Εικόνα 18Α). Αντιθέτως, τα επίπεδα γλυκόζης αίματος των ποντικών που έλαβαν δόση από το NP-1 δεν κατάφεραν να επανέλθουν στο φυσιολογικό εύρος κατά τη διάρκεια της πειραματικής περιόδου, παρουσιάζοντας ένα παρόμοιο προφίλ με την ομάδα ελέγχου. Η ανάλυση της AUC στην Εικόνα 18Β, επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητα των νανοσωματιδίων NP-3 σε σχέση με τα NP-2 και NP-1 (NP-3 > NP-2 > NP-1), στη μείωση και τη διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος. Επιπλέον, το η γλυκόζη στο αίμα των ποντικών αυξήθηκε μόνο ως το 60% της αρχικής τιμής (16 mmol/L) με την πρόσληψη γλυκόζης και επανήλθε εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών μέσα σε λίγες ώρες.



Εικόνα 18 Αποτελεσματικότητα των νανοσωματιδίων DNA μετά από χορήγηση από το στόμα σε μοντέλο διαβητικών ποντικών (db/db). (Α) Μεταβολή συγκέντρωσης της γλυκόζης αίματος σε ποντίκια με T2ΣΔ, μετά από πολλαπλές από του στόματος δόσεις διαφορετικών σκευασμάτων (150 μg DNA ανά φορά). *p.o.*: *per os*; (Β) AUC των σκευασμάτων.

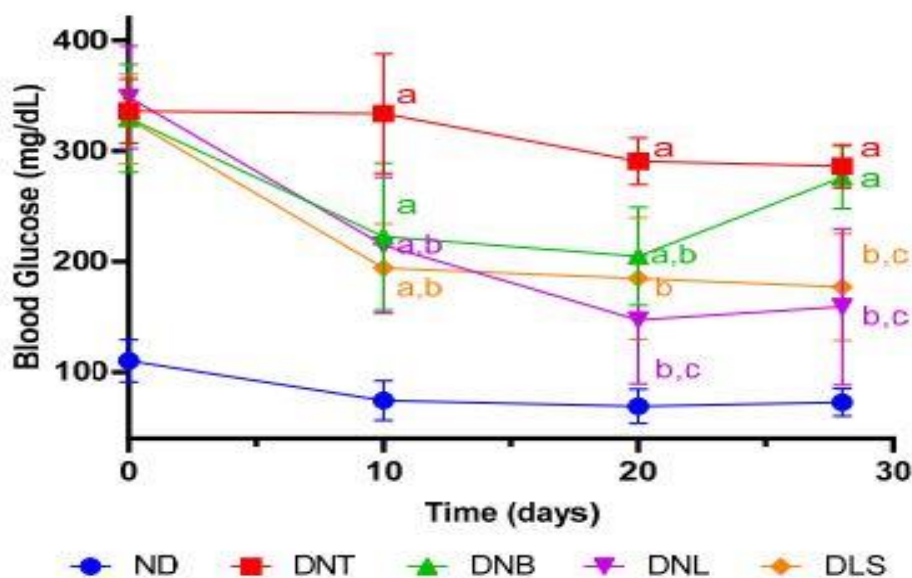
Σε μια αντίστοιχη μελέτη, οι Bao et al. το 2023, διερεύνησαν την αλληλεπίδραση μεταξύ χολικού οξέος (CA-Cholic Acid) και λιραγλουτίδης (LIRA-Liraglutide), επικεντρώνοντας στο σύμπλοκο LIRA/CA που φορτώθηκε σε νανοσωματίδια ζεΐνης/ραμνολιπιδίου (LIRA/CA@Zein/RLs) με απόδοση φόρτωσης 76,8%. Αυτή η μη ομοιοπολική αλληλεπίδραση οδήγησε στο σχηματισμό του συμπλέγματος LIRA/CA, το οποίο έδειξε ενισχυμένη διαβλενική και διαεπιθηλιακή αποτελεσματικότητα. Έτσι, τα νανοσωματίδια LIRA προστατεύτηκαν από ταχεία ενζυματική αποδόμηση λόγω του υδρόφοβου συστατικού της

ζεΐνης. Παράλληλα, τα ραμνολιπίδια, ένα επιφανειοδραστικό γλυκολιπίδιο, προώθησαν την ενδοκυττάρωση και σταθεροποίησαν τα νανοσωματίδια. Για την αξιολόγηση των υπογλυκαιμικών επιδράσεων διαφορετικών σκευασμάτων, διεξήχθησαν φαρμακοδυναμικές δοκιμές σε ποντίκια με T2ΣΔ. Η δόση των από του στόματος χορηγούμενων σκευασμάτων LIRA ήταν 10 φορές μεγαλύτερη από την υποδορίως χορηγούμενη LIRA δηλαδή 4 mg/kg, λαμβάνοντας υπόψη τον ενζυματικό ρυθμό αποδόμησης και την απορρόφηση των ουσιών από το γαστρεντερικό σύστημα. Τα αποτελέσματα που φαίνονται στις Εικόνες 19Α και 19Β έδειξαν ότι η από του στόματος LIRA δεν είχε υπογλυκαιμική δράση σε αντίθεση με την LIRA/CA. Στις Εικόνες 19C και 19D, φαίνεται ότι το σύμπλεγμα LIRA/CA@Zein/RL και η υποδορίως χορηγούμενη LIRA έχουν ανάλογη ικανότητα ελέγχου των επιπέδων της γλυκόζης αίματος. Ωστόσο, λόγω της γρήγορης αποικοδόμησης, η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του LIRA/CA Complex περιορίστηκε στο 5,9%. Επιπλέον, το σύμπλεγμα LIRA/CA@Zein/RL διείσδυσε επιτυχώς στις εντερικές λάχνες, εξασφαλίζοντας παρατεταμένη υπογλυκαιμική δράση *in vivo*.



Εικόνα 19 Αποτελεσματικότητα των υπογλυκαιμικών νανοσωματιδίων σε ποντίκια με T2ΣΔ. (Α) Μεταβολές στη γλυκόζη αίματος και (Β) φαρμακοδυναμική μετά από του στόματος χορήγηση του συμπλέγματος LIRA/CA, ελεύθερου διαλύματος LIRA και αλατούχου ορού, με δόση LIRA από του στόματος 2 mg kg⁻¹ και δόση υποδόριας ένεσης 0,2 mg kg⁻¹. (C) Μεταβολές στη γλυκόζη αίματος και (D) φαρμακοδυναμική μετά από του στόματος χορήγηση με LIRA/CA@Zein/RLs, LIRA/CA@Zein και LIRA@Zein/RLs, με δόση LIRA από του στόματος 4 mg kg⁻¹ και δόση υποδόριας ένεσης 0,4 mg kg⁻¹ (n=6).

Μια παρόμοια μελέτη διεξήχθη από την ομάδα του Ziebarth et al. το 2024, η οποία ανέπτυξε νανοσωματίδια βασισμένα στη ζεΐνη (μια πρωτεΐνη που προέρχεται από το καλαμπόκι, ταξινομείται ως προλαμίνη και διαθέτει διακριτά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά με αξιοσημείωτη αδιαλυτότητα στο νερό), περιέχοντας λιραγλουτίδη (LIRA), σταθεροποιημένα με eudragit RS100 (ένα συνθετικό πολυμερές ευαίσθητο στο pH, το οποίο αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο για τις εφαρμογές του στη σύνθεση φαρμάκων) και χιτοζάνη (ένα φυσικά βιοαποικοδομήσιμο πολυμερές με χαμηλή τοξικότητα, που χρησιμοποιείται εκτενώς στη νανοτεχνολογία, ιδιαίτερα για την ενθυλάκωση βιομορίων για στοματική χορήγηση, ενώ οι βλεννοσυγκολλητικές του ιδιότητες και η ισχυρή σταθερότητά του στο γαστρεντερικό περιβάλλον το καθιστούν εξαιρετικό σταθεροποιητή για νανοσωματίδια ζεΐνης για στοματική χρήση (Z-ERS-CS/LIRA)). Τα νανοσωματίδια Z-ERS-CS/LIRA χορηγήθηκαν είτε *per os* είτε υποδόρια δύο φορές την ημέρα σε επίμυες με T2ΣΔ, και περιείχαν περίπου 72 μg LIRA. Οι δοκιμασίες αυτές έδειξαν την αποτελεσματικότητα των νανοσωματιδίων Z-ERS-CS/LIRA στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα σε σύγκριση με τις υποδόριες θεραπείες με απλή λιραγλουτίδη (Εικόνα 20). Η ομάδα ελέγχου (DNT), η οποία δεν έλαβε καμία θεραπευτική παρέμβαση μετά την επαγωγή του διαβήτη με STZ, παρουσίασε σταθερά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα άνω των 300 mg/dL. Η ομάδα που έλαβε μόνο νανοσωματίδια (DNB) παρουσίασε αρχικά μείωση της γλυκόζης εντός των πρώτων 20 ημερών, ακολουθούμενη από σημαντική αύξηση την ημέρα 30. Αυτή η παροδική γλυκαιμική βελτίωση πιθανόν να οφείλεται στην παρουσία ζεΐνης. Η υψηλή περιεκτικότητα της ζεΐνης σε λευκίνη, ενός αμινοξέος γνωστού για τις έντονες ινσουλινοτροπικές του επιδράσεις, μπορεί να εξηγήσει αυτή τη παροδική μείωση της γλυκόζης. Η ανάλυση των ομάδων DNL (*per os* Z-ERS-CS/LIRA) και DLS (υποδόρια λήψη Z-ERS-CS/LIRA) έδειξε παρόμοια μείωση στη γλυκόζη αίματος τις πρώτες δέκα ημέρες. Ωστόσο, από την 20ή ημέρα και μετά, η ομάδα DNL εμφάνισε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης σε σχέση με την ομάδα DLS ($p < 0,05$), δείχνοντας την αποτελεσματικότητα της από του στόματος θεραπείας.



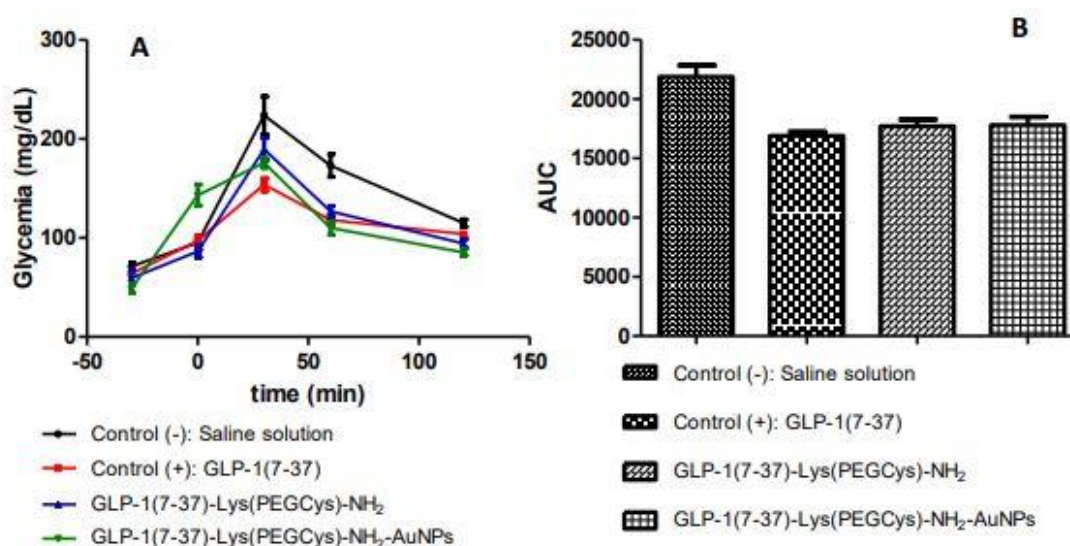
Εικόνα 20 Μεταβολές των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα επίμυων με T2ΣΔ. Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση, με $n = 10$. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων εκτιμήθηκαν με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,05$. Α) Διαφορές σε σύγκριση με την ομάδα ND. Β) Διαφορές σε σύγκριση με την ομάδα DNT. Γ) Διαφορές σε σύγκριση με την ομάδα DNB.

Σε μια μελέτη των Presas et al. το 2021, περιγράφεται η προκλινική ανάπτυξη ενός σκευάσματος NPs με βάση την κυκλοδεξτρίνη που περιέχει το ανάλογο GLP-1 λιραγλουτίδη για εντερική χορήγηση. Οι ερευνητές επέλεξαν συγκεκριμένα μια κατιονική αμφιφιλική κυκλοδεξτρίνη (προπυλ-αμινο κυκλοδεξτρίνη (CD-Cyclodextrin)) ως τον κύριο παράγοντα σύζευξης για το πεπτίδιο. Χρησιμοποίησαν υγιή ποντίκια, στα οποία χορήγησαν NPs λιραγλουτίδης (200 $\mu\text{g/kg}$, $n = 7$) και μείγμα όλων των συστατικών του σκευάσματος στις ίδιες συγκεντρώσεις (κενά NPs, $n = 6$) μέσω εντερικού καθετήρα 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση γλυκόζης. Επιπλέον, ένα αλατούχο διάλυμα λιραγλουτίδης (200 $\mu\text{g/kg}$, $n = 6$) και NPs φορτωμένα με λιραγλουτίδη (200 $\mu\text{g/kg}$, $n = 4$) εγχύθηκαν υποδόρια ως ομάδες ελέγχου, ενώ ένας αρνητικός έλεγχος με PBS ($n = 6$) εγχύθηκε υποδορίως σε παρόμοιο όγκο με τα διαλύματα λιραγλουτίδης. Για την εκτίμηση της δράσης των σκευασμάτων χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκά γλυκόζη (2 g/kg) 30 λεπτά μετά τη χορήγηση των σκευασμάτων. Σε διάφορα χρονικά σημεία (0, ¼, ½, 2, 3 ώρες) μετά τη χορήγηση γλυκόζης, συλλέχθηκαν δείγματα αίματος για την μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης. Η φαρμακοδυναμική των σκευασμάτων μετρήθηκε με τη βοήθεια της AUC, εκφραζόμενη ως ποσοστό του βασικού επιπέδου γλυκόζης στο αίμα. Μετά τη χορήγηση γλυκόζης, η μέγιστη αύξηση στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου (PBS) ($154,9 \pm 37,75\%$), ενώ η χαμηλότερη αύξηση καταγράφηκε μετά την υποδόρια έγχυση 200 $\mu\text{g/kg}$ διαλύματος λιραγλουτίδης ($68,07 \pm$

38,78%, $p < 0,05$). Η εντερική χορήγηση νανοσωματιδίων με λιραγλουτίδη μείωσε σε ανάλογο βαθμό το φορτίο γλυκόζης ($71,43 \pm 55,79\%$, $p < 0,05$), μια διαφορά που δεν παρατηρήθηκε μετά την εντερική χορήγηση των νανοσωματιδίων ($133,3 \pm 134,3\%$, $p = 0,67$), αποδεικνύοντας την ικανότητα των νανοσωματιδίων να παρέχουν αποτελεσματικά λιραγλουτίδη μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα. Παρόλο που η υποδόρια χορήγηση νανοσωματιδίων λιραγλουτίδης μείωσε τη συγκέντρωση γλυκόζης ($90,86 \pm 31,46\%$) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η παρατηρούμενη διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,28$). Η χαμηλότερη φαρμακολογική απόκριση που παρατηρήθηκε για αυτά τα νανοσύνπλοκα μετά από υποδόρια ένεση μπορεί να οφείλεται στη συσσώρευση των NPs στο σημείο της ένεσης και στην ανεπαρκή απελευθέρωση του πεπτιδίου από το σκεύασμα.

Το 2017, ο Pérez-Ortiz et al. χρησιμοποίησαν νανοσωματίδια χρυσού ως αποτελεσματικό σύστημα χορήγησης φαρμάκων για τα πεπτίδια GLP-1 στην έρευνά τους. Συγκεκριμένα, συνέθεσαν τρία ανάλογα του GLP-1(7-37) με μια ελαφρά τροποποίηση στην C-τερματική τους περιοχή, προκειμένου να διατηρήσουν τη σταθερότητα έναντι των καρβοξυπεπτιδασών και να διευκολύνουν τη σύζευξη με AuNPs. Στα τρία πεπτίδια, προστέθηκε ένα κατάλοιπο λυσίνης μετά από αντίδραση μετατροπής σε αμίδιο στο C-τερματικό, για να λειτουργήσει ως διαχωριστικό μεταξύ του πεπτιδίου και της επιφάνειας των AuNPs. Στο δεύτερο και τρίτο ανάλογο, προστέθηκε ένα κατάλοιπο κυστεΐνης μέσω της αμινο αλυσίδας της λυσίνης, είτε απευθείας είτε μέσω ενός διαχωριστή πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG-Polyethylene Glycol). Η κυστεΐνη χρησιμοποιήθηκε για να μεσολαβήσει στην αλληλεπίδραση με την επιφάνεια του AuNP μέσω της θειολικής ομάδας. Δοκιμάστηκε η ικανότητα του ελεύθερου GLP-1(7-37)Lys(PEGCys)-NH₂ και του GLP-1(7-37)Lys(PEGCys)-NH₂ συζευγμένου με AuNPs για μείωση της γλυκόζης του αίματος μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση σε νορμογλυκαιμικούς επίμυες. Στους επίμυες χορηγήθηκαν 2 g/kg γλυκόζης από το στόμα και υποβλήθηκαν σε αγωγή με αλατούχο διάλυμα GLP-1(7-37), GLP-1(7-37)-Lys(PEGCys)-NH₂ και GLP-1(7-37)-Lys(PEGCys)-NH₂ συζευγμένο με AuNPs. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 21Α, τα επίπεδα της γλυκαιμίας έφτασαν στο ανώτατο σημείο τους σε 30 λεπτά και επανήλθαν στην κανονική τους κατάσταση μέσα σε 2 ώρες. Εκείνη τη χρονική στιγμή, τα επίπεδα της γλυκόζης ήταν: 104 ± 7 mg/mL για το GLP-1, 94 ± 9 mg/mL για το ανάλογο GLP-1(7-37)Lys(PEGCys)-NH₂, 85 ± 7 mg/mL για τα συζευγμένα AuNPs και 115 ± 8 mg/mL για την ομάδα ελέγχου. Αυτές οι τιμές δείχνουν ότι το πεπτίδιο GLP-1(7-37)Lys(PEGCys)-NH₂ συζευγμένο με AuNPs προκαλεί μεγαλύτερη μείωση της γλυκόζης του αίματος σε σύγκριση με το φυσικό GLP-1 (μέση διαφορά = 18,40 mg/dl). Αυτή η μείωση δεν παρατηρήθηκε μετά από τη χορήγηση του ελεύθερου GLP-1(7-37)Lys(PEGCys)-NH₂. Τόσο στο GLP-1 όσο και στο ανάλογό του δεν

παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα 2 ώρες μετά την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση (μέση διαφορά = 9,40 mg/dl). Επιπρόσθετα, η ανάλυση της AUC έδειξε ότι δεν υπήρχαν στατιστικές διαφορές ανάμεσα στις τρεις ενώσεις που εξετάστηκαν, με την υπογλυκαιμική τους αποτελεσματικότητα να είναι $18,7 \pm 6,7 \%$, $22,1 \pm 8,3 \%$ και $27,6 \pm 6,3 \%$ για το ανάλογο GLP-1, το GLP-1 και το συζυγές με AuNPs, αντίστοιχα (Εικόνα 21B).



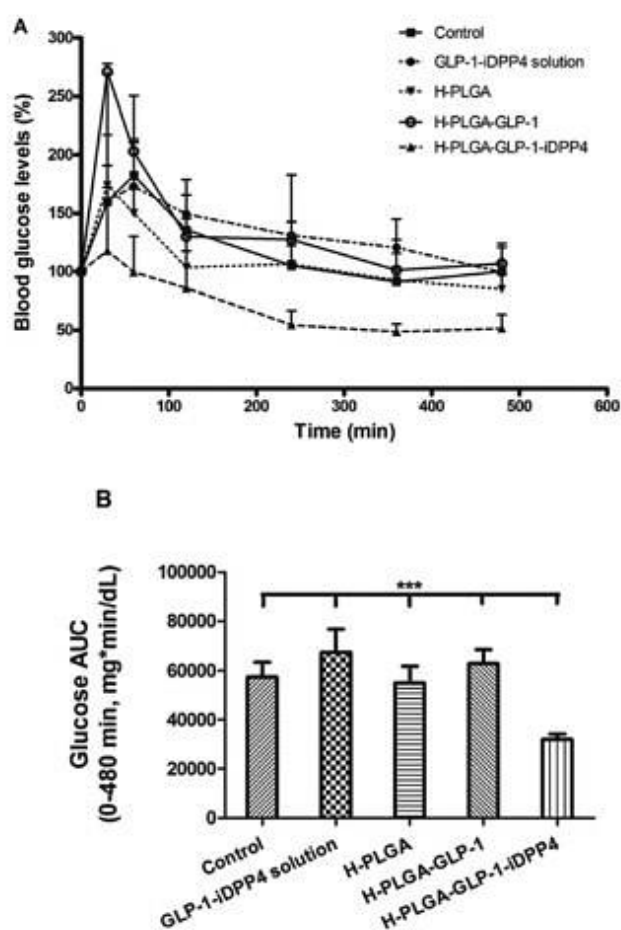
Εικόνα 21 (Α) Μεταβολή της συγκέντρωσης της γλυκόζης μετά από χορήγηση 2 g/kg γλυκόζης από το στόμα. Οι επίμυες είχαν λάβει είτε: αλατούχο διάλυμα, GLP-1(7-37), GLP-1(7-37)-Lys(PEGCys)-NH₂ και GLP-1(7-37)-Lys(PEGCys)-NH₂-AuNPs. (Β) AUC των τεσσάρων ομάδων που προέκυψαν μετά από χορήγηση 2 g/kg γλυκόζης από το στόμα. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος $\pm$ SEM, $n = 5$ ($p < 0,05$).

Σε μια άλλη μελέτη του Shrestha et al. το 2018, οι ερευνητές αξιολόγησαν λιπιδικά νανοσωματίδια ως σύστημα χορήγησης φαρμάκων με διπλή δράση. Συγκεκριμένα μελετήθηκε η ικανότητα των λιπιδικών νανοσωματιδίων να στοχεύουν και να διεγείρουν τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα L για την έκκριση του ενδογενούς GLP-1. Επίσης, αξιολογήθηκαν ως από του στόματος φορείς για δύο ανάλογα GLP-1: την εξενατίδη και τη λιραγλουτίδη. Η υπογλυκαιμική δράση των NLCs με τα πεπτίδια αξιολογήθηκε *in vivo* σε υγιή ποντίκια. Πραγματοποιήθηκε απευθείας χορήγηση των νανοσωματιδίων στο λεπτό έντερο με ενδοδωδεκαδακτυλική ενστάλαξη. Η χορήγηση των νανοσωματιδίων στα ζώα διεξήχθη με δόση 200 IU/kg, χρησιμοποιώντας όγκο ενστάλαξης 300 μ L. Η μελέτη δεν έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, και παρατηρήθηκαν μη σημαντικές διαφορές στην περιοχή κάτω από την καμπύλη της μεταβολής των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι, οι δράση των αγωνιστών GLP-1 εξαρτάται από τη γλυκόζη,

επιδεικνύοντας υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα μόνο όταν τα επίπεδα γλυκόζης στην κυκλοφορία είναι υψηλότερα από τα κανονικά. Ως εκ τούτου, πραγματοποιήθηκαν περαιτέρω μελέτες με τις ίδιες ομάδες σε φυσιολογικά ποντίκια μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση γλυκόζης. Ωστόσο και πάλι τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (% των αρχικών τιμών) μετά τη χορήγηση των Empty-NLCs, Exe-NLCs και Lira-NLCs δεν μειώθηκαν σημαντικά σε καμία από τις ομάδες. Η χρήση μη διαβητικού ζωικού μοντέλου θα μπορούσε να εξηγήσει τις μη παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των NLCs με πεπτίδιο και των ομάδων ελέγχου. Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι μέρος των ευεργετικών επιδράσεων των αγωνιστών GLP-1 φαίνεται να σχετίζεται με την ικανότητά τους να καθυστερούν τη γαστρική κένωση, μια επίδραση που ενδέχεται να έχει χαθεί από την άμεση εντερική ενστάλαξη που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη. Ένας άλλος σημαντικός περιοριστικός παράγοντας είναι η παρουσία στιβάδας βλέννας που θα μπορούσε να παγιεύσει τα NLCs και να τα εμποδίσει να έρθουν σε επαφή με το εντερικό επιθήλιο, αποτρέποντας έτσι τη διείσδυση του πεπτιδίου και την ενεργοποίηση των L κυττάρων.

Το 2016, οι Araújo et al. ανέπτυξαν ένα πολυλειτουργικό σύστημα που συνδυάζει GLP-1 και έναν αναστολέα DPP4 σε ένα ενιαίο σύστημα, με σκοπό την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το κάθε φάρμακο ξεχωριστά. Το σύστημα αυτό δημιουργήθηκε μέσω της τεχνικής microfluidics σταγονιδίων και χρησιμοποιούσε πολυμερή νανοσωματίδια PLGA. Τα νανοσωματίδια αξιολογήθηκαν ως κατάλληλα για την παροχή ασφαλούς, σταθερού και βιοσυμβατού περιβάλλοντος για τα ενθυλακωμένα πεπτίδια και πρωτεΐνες. Τα νανοσωματίδια τροποποιήθηκαν με χιτοζάνη (CS-Chitosan) και ένα κυτταροδιεισδυτικό πεπτίδιο (CPP-Cell-Penetrating Peptide). Με τη χρήση του συστήματος μικρορευστοποίησης, τα λειτουργικά νανοσωματίδια ενθυλακώθηκαν μέσα σε ένα εντερικό πολυμερές ακετυλοηλεκτρικής υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνης (HPMC AS- Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate), το οποίο προσέφερε ευαισθησία στο pH και επέτρεψε την απελευθέρωση των νανοσωματιδίων μόνο σε συνθήκες που προσομοίωναν το έντερο. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν επίμυες που χωρίστηκαν τυχαία σε 6 ομάδες (5 ζώα/ομάδα). Στη μελέτη, τα ζώα χωρίστηκαν σε ομάδες ανάλογα με τα σκευάσματα που χορηγήθηκαν εκ του στόματος. Ως ομάδες ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν φυσιολογικά ζώα χωρίς επαγωγή διαβήτη και ζώα που έλαβαν ρυθμιστικό διάλυμα φθαλικών σε pH 4,0. Οι υπόλοιπες ομάδες έλαβαν είτε υδατικό διάλυμα GLP-1 και iDPP4, είτε κενά σωματίδια H-PLGA, είτε σωματίδια H-PLGA φορτωμένα με GLP-1 (H-PLGA-GLP-1), είτε σωματίδια H-PLGA φορτωμένα με GLP-1 και iDPP4 (H-PLGA-GLP-1-iDPP4), με την τελευταία να αποτελεί την ομάδα μελέτης. Η ποσότητα των σωματιδίων που χορηγήθηκαν ισοδυναμούσε με περιεκτικότητα σε GLP-1 200

μg/kg σωματικού βάρους. Η επαγωγή του Τ2ΣΔ έγινε με ενδοπεριτοναϊκή έγχυση 120 mg/kg νικοτιναμίδης (NAD) και 15 λεπτά αργότερα, χορηγήθηκαν 60 mg/kg STZ. Στην ομάδα που έλαβε H-PLGA-GLP-1-iDPP4, δύο ώρες μετά τη χορήγηση, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μειώθηκαν σημαντικά και παρέμειναν χαμηλά μέχρι το τέλος του πειράματος (8 ώρες). Συγκριτικά με άλλες ομάδες, στις 4, 6 ($p < 0,05$) και 8 ώρες ($p < 0,001$) μετά τη χορήγηση, η μείωση της γλυκόζης του αίματος μετά τη λήψη H-PLGA-GLP-1-iDPP4 ήταν στατιστικά σημαντική (Εικόνα 22Α και Πίνακας 5). Ο υπολογισμός της AUC γλυκόζης καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος (0–480 λεπτά), όπως φαίνεται στην Εικόνα 22Β, έδειξε ότι το σύστημα H-PLGA-GLP-1-iDPP4 προκάλεσε σημαντική μείωση των συνολικών επιπέδων γλυκόζης ($p < 0,01$).

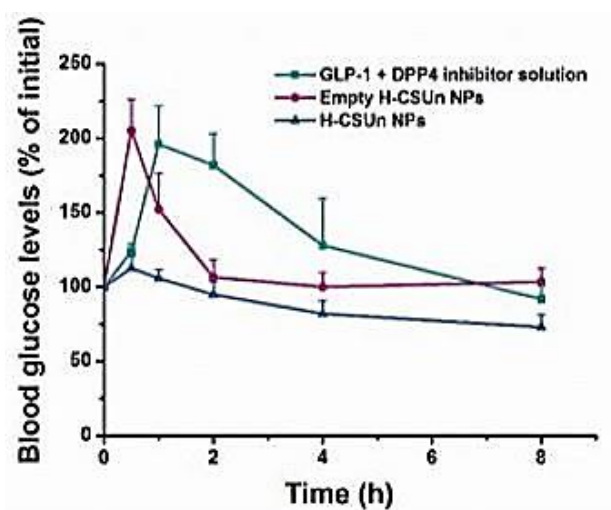


Εικόνα 22 Τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα επίμυων με Τ2ΣΔ (Α). Τα αποτελέσματα δίνονται ως μέσος όρος $\pm$ SD ($n = 5$). Η σημαντικότητα ορίστηκε στην πιθανότητα *** $p < 0,001$, σε σύγκριση με το H-PLGA-GLP-1-iDPP4 (Β).

Πίνακας 5 Ολική μείωση της γλυκόζης ορού (%) κατά τη διάρκεια του 8ώρου πειράματος, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

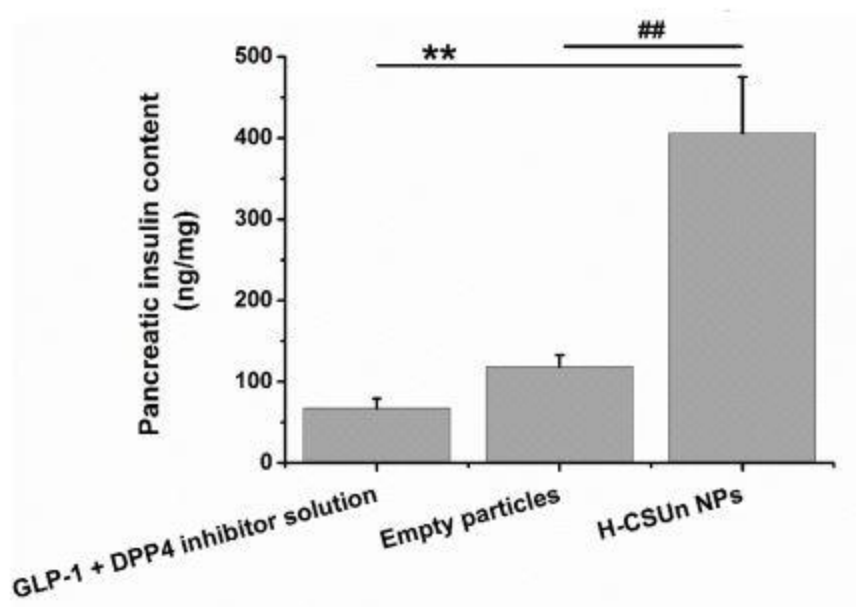
GLP-1-iDPP4 solution	H-PLGA	H-PLGA-GLP-1	H-PLGA-GLP-1-iDPP4
~0	4.3 ± 3.6	~0	44.3 ± 2.9

Την ίδια χρονιά (2016), ο Shrestha και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν επίσης ένα αντίστοιχο νανοσύστημα (GLP-1 και iDPP4). Το σύστημα αποτελούνταν από νανοσωματίδια πορώδους πυριτίου τροποποιημένα με χιτοζάνη (CSUn), επικαλυμμένα με ένα εντερικό πολυμερές, την ηλεκτρική οξική υδροξυπροπυλμεθυλκυτταρίνη. Για την από του στόματος χορήγηση των νανοσωματιδίων H-CSUn, ανέπτυξαν ένα νανοσύστημα που βασιζόταν σε νανοσωματίδια πορώδους πυριτίου (PSiNPs). Για την αξιολόγηση της *in vivo* αποτελεσματικότητας του νανোসυστήματος χρησιμοποιήθηκαν επίμυες στους οποίους προκλήθηκε T2ΣΔ μέσω συνγχορήγησης STZ (60 mg/kg) και NAD (120 mg/kg). Στους επίμυες χορηγήθηκαν τρία διαφορετικά σκευάσματα εκ το στόματος: διάλυμα GLP-1 και αναστολέα DPP4, κενά νανοσωματίδια H-CSUn, και νανοσωματίδια H-CSUn φορτωμένα με GLP-1 και αναστολέα DPP4. Η ποσότητα που χορηγήθηκε αντιστοιχούσε σε 250 μg/kg GLP-1 και 375 μg/kg DPP4 (στην περίπτωση συν-φόρτωσης), χρησιμοποιώντας διάλυμα με συγκέντρωση 6,4 mg/mL H-CSUn NPs. Τα H-CSUn NPs με GLP-1 παρουσίασαν ισχυρή υπογλυκαιμική δράση όπως φαίνεται στην Εικόνα 23.



Εικόνα 23 Επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (ως ποσοστό της αρχικής τιμής).

Η μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (%) για την ομάδα που έλαβε H-CSUn NPs ήταν 32% και 23% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και με την ομάδα που έλαβε μόνο τα NPs, αντίστοιχα. Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση ($2.2\times$, $p < 0,01$) των επιπέδων του iDPP4 στη Cmax σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και υψηλά επίπεδα παγκρεατικής ινσουλίνης μετά από θεραπεία με τα φορτωμένα H-CSUn NPs (GLP-1 και iDPP4) με $6\times$ ($p < 0,01$) και $3.4\times$ ($p < 0,01$) αύξηση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και την ομάδα που έλαβε μόνο τα NPs (Εικόνα 24).



Εικόνα 24 Συγκέντρωση παγκρεατικής ινσουλίνης 8 ώρες μετά την έναρξη θεραπείας με χορήγηση από το στόμα HCSUn NPs (με ή χωρίς φάρμακα) και διάλυμα ελέγχου (διάλυμα αναστολέα GLP-1 και DPP-4). Τα δεδομένα αναφέρονται ως μέσος όρος $\pm$ SEM ($n = 4$). Τα επίπεδα σημαντικότητας καθορίστηκαν με πιθανότητες $*p < 0,01$ μεταξύ του μάρτυρα και των H-CSUn NPs, καθώς και $\#p < 0,01$ μεταξύ των κενών NPs και των H-CSUn NPs.

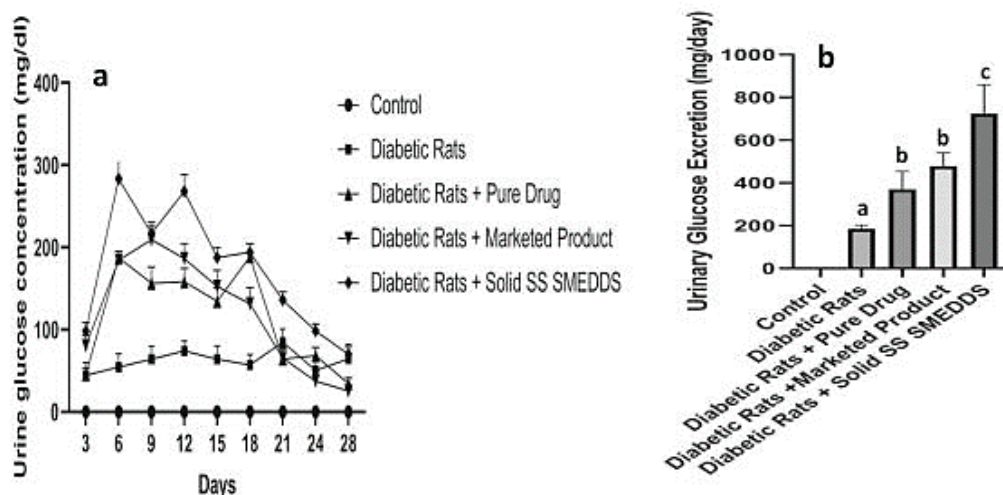
3.3 Εφαρμογές της νανοτεχνολογίας στη χορήγηση αναστολέων SGLT-2

Οι αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2), όπως η Καναγλιφλοζίνη, η Δαπαγλιφλοζίνη, η Εμπαγλιφλοζίνη και η Ερτουγλιφλοζίνη, αποτελούν την τελευταία κατηγορία φαρμάκων που έχουν εισαχθεί για τη θεραπεία του Τ2ΣΔ. Αυτά τα φάρμακα ενισχύουν τον γλυκαιμικό έλεγχο μέσω της αύξησης της απέκκρισης γλυκόζης στα ούρα και

προσφέρουν επιπλέον οφέλη, όπως η απώλεια βάρους και η μείωση της αρτηριακής πίεσης (Tomlinson et al., 2017). Η καναγλιφλοζίνη (CFZ-Canagliflozin) είναι ένας νέος αναστολέας του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του Τ2ΣΔ, αναστέλλοντας την επαναρρόφηση γλυκόζης στα εγγύς σωληνάκια των νεφρών, και έτσι ελέγχει τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος (Whalen et al., 2015). Πρόσφατα, υπήρξε τεράστιο ενδιαφέρον για τη χρήση φορέων βασισμένων σε λιπίδια για την παραγωγή θερμοδυναμικά σταθερών ισοτροπικών συστημάτων, γνωστών ως Συστήματα Αυτο-Μικροεγχυλιστικής Μεταφοράς Φαρμάκων (SMEDDS-Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems), με σκοπό την υπέρβαση της περιορισμένης διαλυτότητας των λιπόφιλων φαρμάκων. Συγκεκριμένα, οι Singh et al. (2021) στη μελέτη τους, εξερεύνησαν τα στερεά υπερκορεσμένα SMEDDS καναγλιφλοζίνης και έναν κατάλληλο αναστολέα PPI (αναστολέας καθίζησης βασισμένος σε πολυμερές), με σκοπό την ενίσχυση της βιολογικής απορρόφησης και δραστηριότητας. Στη φαρμακοδυναμική μελέτη χρησιμοποιήθηκαν επίμυες οι οποίοι κατανεμήθηκαν τυχαία σε πέντε ομάδες: μία ομάδα ελέγχου, διαβητικοί επίμυες στους οποίους προκλήθηκε διαβήτης με χορήγηση STZ και NAD, διαβητικοί επίμυες που έλαβαν καθαρή καναγλιφλοζίνη, διαβητικοί επίμυες που έλαβαν το εμπορικό προϊόν καναγλιφλοζίνης, και διαβητικοί επίμυες που έλαβαν το στερεό σκεύασμα SS SMEDD (με δόση 7.07 mg/kg μέσω του στόματος). Στους επίμυες χορηγήθηκαν 110 mg/kg NAD ακολουθούμενη από 50 mg/kg STZ ενδοπεριτοναϊκώς. Μελετήθηκε η απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα (UGE-Urinary Glucose Excretion) για τη σύγκριση διαφόρων σκευασμάτων που περιείχαν CFZ. Στην ομάδα ελέγχου και στους διαβητικούς επίμυες παρατηρήθηκε αμελητέα και ήπια UGE, αντίστοιχα. Παρόλα αυτά, το στερεό σκεύασμα SS SMEDD αύξησε σημαντικά την UGE, κυρίως μέσω της αναστολής του SGLT2 ($p < 0,05$), συγκρινόμενο με τη δραστική ουσία και το προϊόν που κυκλοφορεί στην αγορά (Εικόνα 25a και 25b).

Ο όγκος των ούρων αυξήθηκε και βρέθηκε ότι σχετίζεται άμεσα με τη συγκέντρωση γλυκόζης στα ούρα των διαβητικών επίμυων. Στον Πίνακα 6 παρέχεται ανάλυση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος, η HbA1c και διάφορες βιοχημικές παράμετροι για το προφίλ των νεφρών και του ήπατος. Η διαβητική ομάδα παρουσίασε αυξημένες τιμές στις παραμέτρους γλυκόζης αίματος, HbA1c, ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Όλες οι ομάδες που έλαβαν θεραπεία παρουσίασαν σημαντική μείωση των προαναφερθέντων βιοχημικών δεικτών, ιδιαίτερα με τη χρήση του στερεού σκευάσματος SS SMEDD. Η ομάδα των διαβητικών επίμυων παρουσίασε μείωση των επιπέδων γλυκόζης από 265.3 ± 10.55 mg/dL σε 137.93 ± 6.11 mg/dL μετά τη χορήγηση της ειδικής φόρμουλας SS SMEDDS. Η μείωση της γλυκόζης αίματος, HbA1c και των διαφόρων

βιοχημικών δεικτών για τα νεφρά και το ήπαρ με τη βελτιστοποιημένη σύνθεση ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$) σε σχέση με το καθαρό φάρμακο. Αυτό ενδέχεται να οφείλεται στην αυξημένη διαλυτότητα και διαπερατότητα καθώς και στη βελτιωμένη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της CFZ.



Εικόνα 25 α: Συγκέντρωση γλυκόζης στα ούρα. β: Προφίλ UGE δοκιμασμένων σκευασμάτων σε επίμυες με Τ2ΣΔ. α $p < 0,05$ έναντι ελέγχου, β $p < 0,05$ έναντι διαβητικής ομάδας, γ $p < 0,05$ έναντι διαβητικής ομάδας + καθαρού φαρμάκου.

Πίνακας 6 Βιοχημικές εκτιμήσεις της ομάδας ελέγχου, της διαβητικής ομάδας και των δοκιμασμένων σκευασμάτων για τον Τ2ΣΔ σε επίμυες.

Group	Blood glucose tests		Liver function tests			Kidney function tests		
	BGL (mg/dl)	HbA1c (%)	AST (U/l)	ALT (U/l)	ALP (U/l)	Creatinine (mmol/l)	BUN (mg/dl)	Microproteinuria (mg/day)
Control	97.5 ± 3.44	5.14 ± 0.13	119.34 ± 2.34	102.59 ± 2.49	58.95 ± 6.73	0.67 ± 0.23	21.69 ± 1.34	2.76 ± 0.98
Diabetic rats	265.3 ± 10.55 ^a	8.15 ± 0.27 ^a	219.44 ± 9.52 ^a	204.79 ± 11.53 ^a	97.63 ± 6.19 ^a	1.06 ± 0.55 ^a	37.93 ± 4.95 ^a	9.35 ± 1.31 ^a
Diabetic rats + pure drug	165.44 ± 3.55 ^b	6.62 ± 0.34 ^b	166.45 ± 10.55 ^b	148.85 ± 10.22 ^b	82.61 ± 6.16	0.79 ± 0.54	25.25 ± 3.87	7.35 ± 1.99
Diabetic rats + marketed product	150.63 ± 10.11 ^b	6.12 ± 0.34 ^b	156.34 ± 7.86 ^b	140.86 ± 9.43 ^b	70.98 ± 11.22 ^b	0.67 ± 0.67 ^b	23.46 ± 2.34 ^b	5.44 ± 1.24 ^b
Diabetic rats + solid SS SMED-DS	137.93 ± 6.11 ^c	5.37 ± 0.23 ^c	133.75 ± 9.54 ^c	129.53 ± 5.11 ^c	60.17 ± 7.22 ^c	0.51 ± 0.31 ^c	20.13 ± 3.78 ^c	3.29 ± 1.11 ^c

Μια ανάλογη μελέτη πραγματοποιήθηκε από τους Fathy Elhabal et al. το 2023, οι οποίοι δημιούργησαν υπογλώσσια σκευάσματα CFZ με ένθεση σε νανοκρυστάλλους, τα οποία αναπτύχθηκαν με την παρουσία άλατος νατρίου καπροϊκού οξέος, ως παράγοντα διαβροχής και ενισχυτικό διαπερατότητας. Στο *in vivo* πείραμα της μελέτης, τριάντα αλμπίνο κουνέλια κατανεμήθηκαν εξίσου σε ομάδες (n=6): μία ομάδα ελέγχου και διαβητικά κουνέλια που προκλήθηκαν από STZ και NAD. Στα διαβητικά κουνέλια χορηγήθηκαν τρεις διαφορετικές θεραπείες: διάλυμα καναγλιφλοζίνης (CFZ), εμπορικά διαθέσιμα χάπια καναγλιφλοζίνης (Invo kana) και νανοκρυσταλλική φόρμουλα CFZ-NCs-32-T4. Η NAD (110 mg/kg) και η STZ (50 mg/kg) ενέθηκαν ενδοπεριτοναϊκά. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 7, αξιολογήθηκε η γλυκόζη του αίματος και η λειτουργία του ήπατος και των νεφρών. Όλοι οι βιοχημικοί δείκτες στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία παρουσίασαν σημαντική μείωση ($p < 0,05$) σε σύγκριση με τη διαβητική ομάδα. Όλες οι ομάδες που υποβλήθηκαν σε αγωγή έδειξαν κανονικοποιημένα βιοχημικά προφίλ, με ιδιαίτερη βελτίωση στην ομάδα CFZ-NCs-32-T4. Η μείωση των βιοχημικών δεικτών στην ομάδα που έλαβε CFZ-NCs-32-T4 μπορεί να αποδοθεί στη βελτίωση της διαλυτότητας, της διαπερατότητας και της στοματικής βιοδιαθεσιμότητας της CFZ.

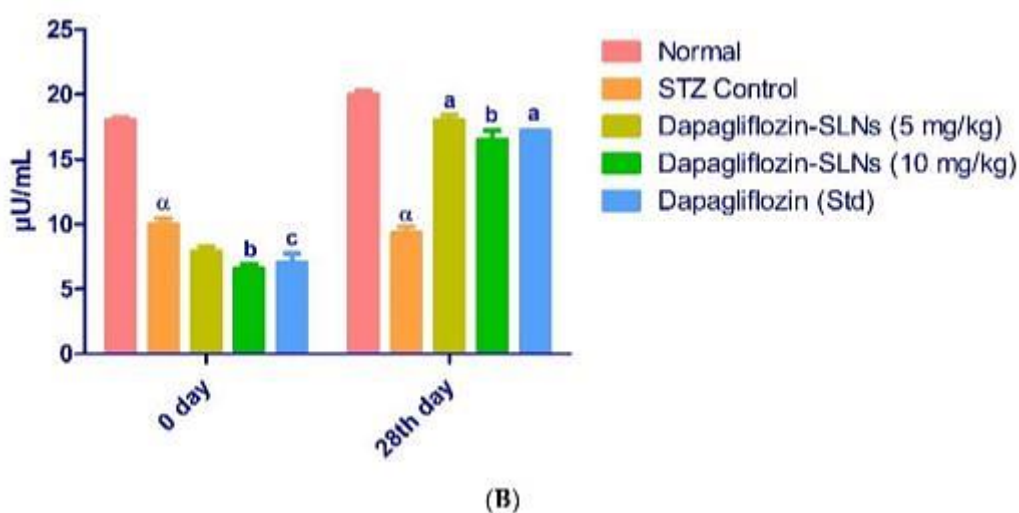
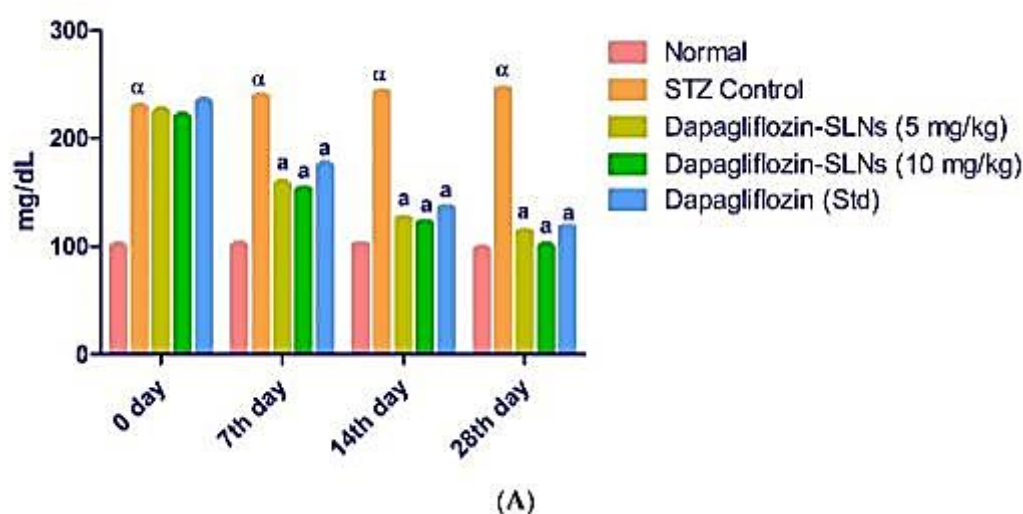
Πίνακας 7 Βιοχημικοί δείκτες ομάδας ελέγχου, διαβητικών, καθαρού φαρμάκου, Invo kana (εμπορικό προϊόν) και CFZ-NCs-32-T4.

Groups	Tests for Blood Glucose	Tests for liver function			Tests for kidney function		
	BGL (mg/dl)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mmol/L)	Microproteinuria (mg/day)
A*	115.21±1.21	60.02±2.22	117.21±0.20	130.11±3.02	23.02±1.11	0.72±0.10	4.49±0.50
B*	282.11±12.24	100.01±3.21	195.31±0.61	195.41±2.08	80.10±5.01	1.97±1.50	12.16±0.90
C*	180.42±4.03	84.21±2.02	168.02±1.74	163.02±0.47	72.11±6.01	0.95±0.14	9.05±0.78
D*	161.21±5.21	74.10±2.01	150.21±3.17	160.01±3.65	40.10±1.03	0.89±0.12	7.15±0.1
E*	135.11±2.11	64.01±1.23	120.02±1.11	132.01±3.29	25.71±4.53	0.76±0.01	5.34±0.75

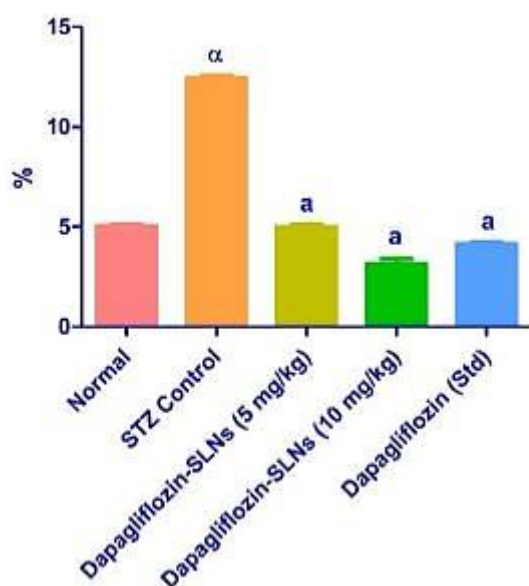
A*: Ομάδα ελέγχου B*: Ομάδα διαβητικών κουνελιών, C*: Διαβητική ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με το καθαρό φάρμακο, D*: Διαβητικά κουνέλια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φάρμακο της αγοράς Invo kana και E*: Διαβητικά κουνέλια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υπογλώσσια βάση νανοκρυστάλλων καναγλιφλοζίνης.

Ένας επιπλέον αναστολέας SGLT2 που μελέτησαν οι Unnisa et al. το 2022 ήταν η δαπαγλιφλοζίνη ενσωματωμένη σε SLNs. Για την αξιολόγηση των αντιδιαβητικών ιδιοτήτων των SLNs δαπαγλιφλοζίνης, χρησιμοποιήθηκαν επίμυες που χωρίστηκαν σε ομάδες: μία ομάδα μάρτυρα, μία ομάδα ελέγχου που έλαβε STZ σε δόση 65 mg/kg για την επαγωγή διαβήτη, και τρεις ομάδες που έλαβαν SLNs δαπαγλιφλοζίνης από το στόμα σε δόσεις 5

mg/kg, 10 mg/kg, καθώς και τυπική δαπαγλιφλοζίνη. Μετά από 28 ημέρες θεραπείας, τα επίπεδα γλυκόζης αίματος στις ομάδες που έλαβαν τις θεραπείες ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αλλά παρέμεναν υψηλότερα από εκείνα της ομάδας μάρτυρα (Εικόνα 26Α). Όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 26Β, οι επίμυες με διαβήτη, εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης. Η HbA1c στα διαβητικά ζώα που δεν έλαβαν θεραπεία ήταν υψηλότερη ($p < 0,01$) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Εικόνα 27).



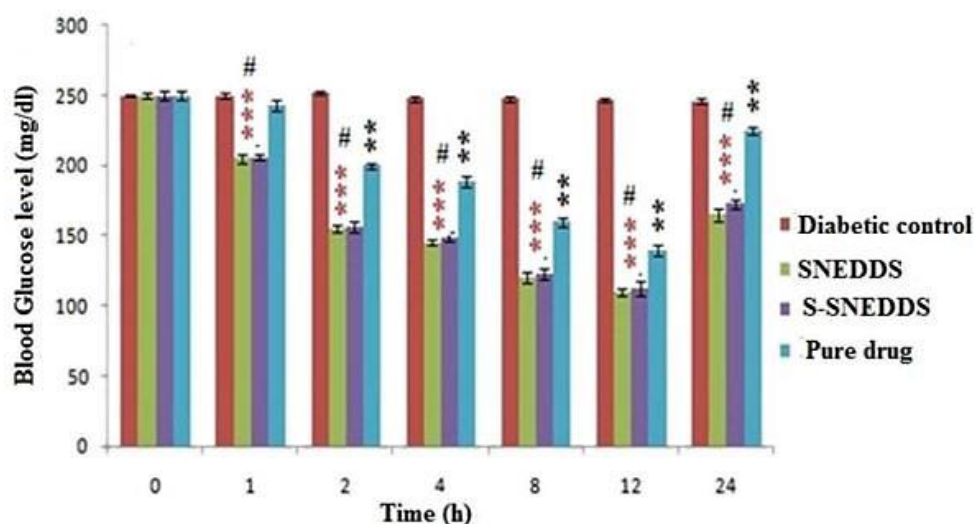
Εικόνα 26 (Α) Η δράση των SLNs δαπαγλιφλοζίνης στα επίπεδα γλυκόζης σε διαβητικούς επίμυες. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως ο μέσος όρος $\pm$ SEM ($n = 6$). α, $p < 0,001$ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, α $p < 0,001$ σε σύγκριση με την ομάδα STZ. (Β) Η δράση των SLNs δαπαγλιφλοζίνης στην ινσουλίνη σε διαβητικούς επίμυες. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος $\pm$ SEM ($n = 6$). α $p < 0,001$, σε σύγκριση με την κανονική ομάδα; α $p < 0,001$, b $p < 0,01$, c $p < 0,05$ σε σύγκριση με τον έλεγχο STZ.



Εικόνα 27 Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) (%) σε διαβητικούς επίμυες που τους χορηγήθηκαν SLNs δαπαγλιφλοζίνης. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως ο μέσος όρος±SEM (n = 6); a p < 0,001 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. α p < 0,001 σε αντίθεση με την ομάδα STZ.

Σε μια σχετική μελέτη του 2019, οι Aameeduzzafar et al. εστίασαν στη δημιουργία ενός νανογαλακτώματος (SNEDDS-Self-Nanoemulsifying drug delivery system), το οποίο αποτελεί μια από τις πιο υποσχόμενες νανοπλατφόρμες για τη βελτίωση της από του στόματος αποτελεσματικότητας των ελλιπώς βιοδιαθέσιμων θεραπευτικών ουσιών. Η παρούσα μελέτη εστίασε πιο ειδικά στην ανάπτυξη στερεού-SNEDDS (S-SNEDDS-Solid-SNEDDS) με σκοπό την από του στόματος χορήγηση της δαπαγλιφλοζίνης. Η *in vivo* μελέτη πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας υγιείς αλμπίνο επίμυες Wistar, στους οποίους χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκά STZ (35 mg/kg) για την πρόκληση Τ2ΣΔ. Μετά την επαγωγή του διαβήτη, χορηγήθηκαν από το στόμα τα SNEDDS, S-SNEDDS και καθαρή δαπαγλιφλοζίνη. Η δαπαγλιφλοζίνη στις συνθέσεις SNEDDS και S-SNEDDS χορηγήθηκε από το στόμα για 28 ημέρες. Τα επίπεδα γλυκόζης αίματος πριν και μετά την επαγωγή της υπεργλυκαιμίας ήταν 110 ± 5 mg/dL και 250 ± 3 mg/dL, αντίστοιχα. Η συγκέντρωση της γλυκόζης αίματος σε διάφορα χρονικά διαστήματα μετά την χορήγηση εφάπαξ δόσης SNEDDS, S-SNEDDS και καθαρής δαπαγλιφλοζίνης αναφέρεται στην Εικόνα 28.

Η μέγιστη μείωση της γλυκόζης του αίματος που επιτεύχθηκε με SNEDDS και S-SNEDDS ήταν 56% (110 ± 3 mg/dL) και 54,8% (113 ± 5 mg/dL), αντίστοιχα και ήταν σημαντικά πιο μεγάλη ($p < 0.01$) από ότι μετά τη χορήγηση καθαρού εναιώρηματος δαπαγλιφλοζίνης (140 ± 4 mg/dL, που ισοδυναμεί με 44% μείωση). Στις 24 ώρες τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος ήταν σημαντικά υψηλότερα (225 ± 3 mg/dL) για το καθαρό φάρμακο σε σύγκριση με το SNEDDS (170 ± 4 mg/dL) και το S-SNEDDS (176 ± 3 mg/dL) (Εικόνα 28).



Εικόνα 28 Συγκέντρωση γλυκόζης αίματος της ομάδας ελέγχου, της ομάδα θεραπείας με καθαρό φάρμακο, των ομάδων θεραπείας με SNEDDS και S-SNEDDS. *** $P < 0,001$ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ** $p < 0,01$ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, # $P < 0,05$ σε σύγκριση με το καθαρό φάρμακο.

4. Συμπεράσματα

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι τα νανοσωματίδια φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταφορά φαρμάκων στη θεραπεία του ΣΔ καθώς βελτιώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα και την αποτελεσματικότητα, προσφέροντας ταχύτερη και στοχευμένη δράση, με λιγότερες παρενέργειες. Ταυτόχρονα, νέες μέθοδοι χορήγησης, όπως η εισπνεόμενη και η διαδερμική, προσφέρουν μεγαλύτερη άνεση και ευκολία στους ασθενείς, ενισχύοντας τη συμμόρφωση στη θεραπεία. Η συνεχιζόμενη έρευνα στον τομέα της νανοτεχνολογίας υπόσχεται επίσης εξατομικευμένες θεραπείες για τον ΣΔ, οι οποίες θα μπορούσαν να αναβαθμίσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρόλα αυτά, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την εις βάθος έρευνα των θεραπευτικών ικανοτήτων των νανοσωματιδίων, των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, της αποτελεσματικότητάς τους και της ενδεχόμενης τοξικότητάς τους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abbas, M. (2021). Potential role of nanoparticles in treating the accumulation of amyloid-beta peptide in Alzheimer's patients. *Polymers*, 13(7), 1051. <https://doi.org/10.3390/polym13071051>
2. Abd-Alhussain, G. K., College of Pharmacy, Uruk University, Baghdad, Iraq, College of Medicine, Baghdad University, Baghdad, Iraq, Alatrakji, M. Q. Y. M.-A., College of Medicine, Baghdad University, Baghdad, Iraq, Ahmed, S. J., College of Medicine, Baghdad University, Baghdad, Iraq, Fawzi, H. A., & Department of Pharmacy, Al-Mustafa University College, Baghdad, Iraq. (2024). Efficacy of oral insulin nanoparticles for the management of hyperglycemia in a rat model of diabetes induced with streptozotocin. *Journal of Medicine and Life*, 17(2), 217–225. <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0355>
3. Agrawal, A. K., Kumar, K., Swarnakar, N. K., Kushwah, V., & Jain, S. (2017). "liquid crystalline nanoparticles": Rationally designed vehicle to improve stability and therapeutic efficacy of insulin following oral administration. *Molecular Pharmaceutics*, 14(6), 1874–1882. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b01099>
4. Akil, A. A.-S., Yassin, E., Al-Maraghi, A., Aliyev, E., Al-Malki, K., & Fakhro, K. A. (2021). Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *Journal of Translational Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02778-6>
5. Alam, U., Asghar, O., Azmi, S., & Malik, R. A. (2014). General aspects of diabetes mellitus. In *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 211–222). Elsevier.
- Alfadhli, E. M. (2015). Gestational diabetes mellitus. *Saudi Medical Journal*, 36(4), 399–406. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.4.10307>
6. Aameeduzzafar, El-Bagory, I., Alruwaili, N. K., Elkomy, M. H., Ahmad, J., Afzal, M., Ahmad, N., Elmowafy, M., Alharbi, K. S., & Alam, M. S. (2019). Development of novel dapagliflozin loaded solid self-nanoemulsifying oral delivery system: Physiochemical characterization and in vivo antidiabetic activity. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 54(101279), 101279. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101279>
7. American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37(Supplement_1), S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-s081>

8. Anchan, R. B., & Koland, M. (2021). Oral Insulin Delivery by Chitosan Coated Solid Lipid Nanoparticles: Ex vivo and in vivo Studies. *Journal of Young Pharmacists: JYP*, 13(1), 43–48. <https://doi.org/10.5530/jyp.2021.13.10>
9. Andreadi, A., Lodeserto, P., Todaro, F., Meloni, M., Romano, M., Minasi, A., Bellia, A., & Lauro, D. (2024). Nanomedicine in the treatment of diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 7028. <https://doi.org/10.3390/ijms25137028>
10. Ansari, M. J., Anwer, M. K., Jamil, S., Al-Shdefat, R., Ali, B. E., Ahmad, M. M., & Ansari, M. N. (2015). Enhanced oral bioavailability of insulin-loaded solid lipid nanoparticles: pharmacokinetic bioavailability of insulin-loaded solid lipid nanoparticles in diabetic rats. *Drug Delivery*, 1–8. <https://doi.org/10.3109/10717544.2015.1039666>
11. Araújo, F., Shrestha, N., Gomes, M. J., Herranz-Blanco, B., Liu, D., Hirvonen, J. J., Granja, P. L., Santos, H. A., & Sarmiento, B. (2016). In vivo dual-delivery of glucagon like peptide-1 (GLP-1) and dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor through composites prepared by microfluidics for diabetes therapy. *Nanoscale*, 8(20), 10706–10713. <https://doi.org/10.1039/c6nr00294c>
12. Asl, F. D., Mousazadeh, M., Taji, S., Bahmani, A., Khashayar, P., Azimzadeh, M., & Mostafavi, E. (2023). Nano drug-delivery systems for management of AIDS: liposomes, dendrimers, gold and silver nanoparticles. *Nanomedicine (London, England)*, 18(3), 279–302. <https://doi.org/10.2217/nnm-2022-0248>
13. Baetke, S. C., Lammers, T., & Kiessling, F. (2015). Applications of nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer. *The British Journal of Radiology*, 88(1054), 20150207. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150207>
14. Bahman, F., Taurin, S., Altayeb, D., Taha, S., Bakhiet, M., & Greish, K. (2020). Oral insulin delivery using poly (styrene co-maleic acid) micelles in a diabetic mouse model. *Pharmaceutics*, 12(11), 1026. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111026>
15. Bao, X., Qian, K., Xu, M., Chen, Y., Wang, H., Pan, T., Wang, Z., Yao, P., & Lin, L. (2023). Intestinal epithelium penetration of liraglutide via cholic acid pre-complexation and zein/rhamnolipids nanocomposite delivery. *Journal of Nanobiotechnology*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01743-9>
16. Bayda, S., Adeel, M., Tuccinardi, T., Cordani, M., & Rizzolio, F. (2019). The history of nanoscience and nanotechnology: From chemical–physical applications to nanomedicine. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(1), 112. <https://doi.org/10.3390/molecules25010112>

17. Bloemen, M., Van Stappen, T., Willot, P., Lammertyn, J., Koeckelberghs, G., Geukens, N., Gils, A., & Verbiest, T. (2014). Heterobifunctional PEG ligands for bioconjugation reactions on iron oxide nanoparticles. *PloS One*, 9(10), e109475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109475>
18. Bolli, G. B., Porcellati, F., Lucidi, P., & Fanelli, C. G. (2021). The physiological basis of insulin therapy in people with diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 175(108839), 108839. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108839>
19. Borse, S. P., Chhipa, A. S., Sharma, V., Singh, D. P., & Nivsarkar, M. (2021). Management of type 2 diabetes: Current strategies, unfocussed aspects, challenges, and alternatives. *Medical Principles and Practice: International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 30(2), 109–121. <https://doi.org/10.1159/000511002>
20. Carr, A. L. J., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2022). Precision medicine in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 65(11), 1854–1866. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05778-3>
21. Castillo, P. M., Jimenez-Ruiz, A., Carnerero, J. M., & Prado-Gotor, R. (2018). Exploring factors for the design of nanoparticles as drug delivery vectors. *Chemphyschem: A European Journal of Chemical Physics and Physical Chemistry*, 19(21), 2810–2828. <https://doi.org/10.1002/cphc.201800388>
22. Caturano, A., Nilo, R., Nilo, D., Russo, V., Santonastaso, E., Galiero, R., Rinaldi, L., Monda, M., Sardu, C., Marfella, R., & Sasso, F. C. (2024). Advances in nanomedicine for precision insulin delivery. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 17(7), 945. <https://doi.org/10.3390/ph17070945>
23. Chang, E. H., Harford, J. B., Eaton, M. A. W., Boisseau, P. M., Dube, A., Hayeshi, R., Swai, H., & Lee, D. S. (2015). Nanomedicine: Past, present and future – A global perspective. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 468(3), 511–517. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.10.136>
24. Chen, G., Roy, I., Yang, C., & Prasad, P. N. (2016). Nanochemistry and nanomedicine for nanoparticle-based diagnostics and therapy. *Chemical Reviews*, 116(5), 2826–2885. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00148>
25. Chen, R., Qiao, J., Bai, R., Zhao, Y., & Chen, C. (2018). Intelligent testing strategy and analytical techniques for the safety assessment of nanomaterials. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 410(24), 6051–6066. <https://doi.org/10.1007/s00216-018-0940-y>

26. Chinen, A. B., Guan, C. M., Ferrer, J. R., Barnaby, S. N., Merkel, T. J., & Mirkin, C. A. (2015). Nanoparticle probes for the detection of cancer biomarkers, cells, and tissues by fluorescence. *Chemical Reviews*, 115(19), 10530–10574. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00321>
27. Chordiya, K., Patwa, H., G. Walode, S., & M Chatur, V. (2021). Role of nanoparticles in the management of diabetes. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine*, 6(4), 83–91. <https://doi.org/10.47760/ijpsm.2021.v06i04.007>
28. Chowdhury, T. A., & Grant, P. (2016). Drug therapies in type 2 diabetes: an era of personalised medicine. *Clinical Medicine (London, England)*, 16(5), 441–447. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-441>
29. DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *Lancet*, 391(10138), 2449–2462. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31320-5)
30. DiSanto, R. M., Subramanian, V., & Gu, Z. (2015). Recent advances in nanotechnology for diabetes treatment. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 7(4), 548–564. <https://doi.org/10.1002/wnan.1329>
31. Edgar, J. Y. C., & Wang, H. (2017). Introduction for design of nanoparticle based drug delivery systems. *Current Pharmaceutical Design*, 23(14). <https://doi.org/10.2174/1381612822666161025154003>
32. Fadeel, B., & Alexiou, C. (2020). Brave new world revisited: Focus on nanomedicine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 533(1), 36–49. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.08.046>
33. Fathy Elhabal, S., El-Nabarawi, M. A., Abdelaal, N., Elrefai, M. F. M., Ghaffar, S. A., Khalifa, M. M., Mohie, P. M., Waggas, D. S., Hamdan, A. M. E., Alshawwa, S. Z., Saied, E. M., Elzohairy, N. A., Elnawawy, T., Gad, R. A., Elfar, N., Mohammed, H., & Khasawneh, M. A. (2023). Development of canagliflozin nanocrystals sublingual tablets in the presence of sodium caprate permeability enhancer: formulation optimization, characterization, *in-vitro*, *in silico*, and *in-vivo* study. *Drug Delivery*, 30(1). <https://doi.org/10.1080/10717544.2023.2241665>
34. Freeland, B., & Farber, M. S. (2016). A review of insulin for the treatment of diabetes mellitus. *Home Healthcare Now*, 34(8), 416–423. <https://doi.org/10.1097/nhh.0000000000000446>
35. Garbayo, E., Pascual-Gil, S., Rodríguez-Nogales, C., Saludas, L., Estella-Hermoso de Mendoza, A., & Blanco-Prieto, M. J. (2020). Nanomedicine and drug delivery systems in

- cancer and regenerative medicine. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 12(5). <https://doi.org/10.1002/wnan.1637>
36. Genuth, S. M., Palmer, J. P., & Nathan, D. M. (2018). *Classification and diagnosis of diabetes*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33651569/>
 37. Goyal, R., Macri, L. K., Kaplan, H. M., & Kohn, J. (2016). Nanoparticles and nanofibers for topical drug delivery. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 240, 77–92. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.10.049>
 38. Han, X., Xu, K., Taratula, O., & Farsad, K. (2019). Applications of nanoparticles in biomedical imaging. *Nanoscale*, 11(3), 799–819. <https://doi.org/10.1039/c8nr07769j>
 39. Heath, J. R. (2015). Nanotechnologies for biomedical science and translational medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(47), 14436–14443. <https://doi.org/10.1073/pnas.1515202112>
 40. Hermayer, K. L., & Dake, A. (2016). Newer oral and noninsulin therapies to treat type 2 diabetes mellitus. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 83(5 suppl 1), S18–S26. <https://doi.org/10.3949/ccjm.83.s1.04>
 41. Hulla, J. E., Sahu, S. C., & Hayes, A. W. (2015). Nanotechnology: History and future. *Human & Experimental Toxicology*, 34(12), 1318–1321. <https://doi.org/10.1177/0960327115603588>
 42. Jain, A., & Cheng, K. (2017). The principles and applications of avidin-based nanoparticles in drug delivery and diagnosis. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 245, 27–40. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.11.016>
 43. Jeremiah Sunadh, P., Sridevi, V., Joel Joy, P., & James Joy, P. (2020). Applications of nanotechnology – review. *International Journal of Advanced Science and Engineering*, 7(1), 1633–1641. <https://doi.org/10.29294/ijase.7.1.2020.1633-1641>
 44. Karamanou, M. (2016). Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World Journal of Diabetes*, 7(1), 1. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i1.1>
 45. Kargozar, S., & Mozafari, M. (2018). Nanotechnology and Nanomedicine: Start small, think big. *Materials Today: Proceedings*, 5(7), 15492–15500. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2018.04.155>
 46. Katsarou, A., Gudbjörnsdóttir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., Jacobsen, L. M., Schatz, D. A., & Lernmark, Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>

47. Kavoosi, F., Modaresi, F., Sanaei, M., & Rezaei, Z. (2018). Medical and dental applications of nanomedicines. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*, 126(10), 795–803. <https://doi.org/10.1111/apm.12890>
48. Keresztes, P., & Peacock-Johnson, A. (2019). CE: Type 2 diabetes: A pharmacologic update. *The American Journal of Nursing*, 119(3), 32–40. <https://doi.org/10.1097/01.naj.0000554008.77013.cf>
49. Kesharwani, P., Gorain, B., Low, S. Y., Tan, S. A., Ling, E. C. S., Lim, Y. K., Chin, C. M., Lee, P. Y., Lee, C. M., Ooi, C. H., Choudhury, H., & Pandey, M. (2018). Nanotechnology based approaches for anti-diabetic drugs delivery. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 136, 52–77. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.11.018>
50. Kheiripour, N., Alipour, B., Ranjbar, A., Pourfarjam, Y., Kazemi Najafabadi, F., Dehkhodaei, N., Farhadiannezhad, M., & Ghasemi, H. (2020). The effects of synthetic orally administrated insulin nanoparticles in comparison to injectable insulin on the renal function markers of type 1- diabetic rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23(6), 810–818. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2020.42292.9985>
51. Kiessling, F., Mertens, M. E., Grimm, J., & Lammers, T. (2014). Nanoparticles for imaging: Top or flop? *Radiology*, 273(1), 10–28. <https://doi.org/10.1148/radiol.14131520>
52. Kinnear, C., Moore, T. L., Rodriguez-Lorenzo, L., Rothen-Rutishauser, B., & Petri-Fink, A. (2017). Form follows function: Nanoparticle shape and its implications for nanomedicine. *Chemical Reviews*, 117(17), 11476–11521. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00194>
53. Kumar, B., Jalodia, K., Kumar, P., & Gautam, H. K. (2017). Recent advances in nanoparticle-mediated drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 41, 260–268. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.07.019>
54. Lagopati, N. (2021). Nanotechnology in Diabetes Management. *Interventions in Obesity & Diabetes*, 5(1). <https://doi.org/10.31031/iod.2021.05.000603>
55. Lakhtakia, R. (2013). The history of diabetes mellitus = السكري مرض عن تاريخية نظرة. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 13(3), 368–370. <https://doi.org/10.12816/0003257>
56. Landgraf, R., Aberle, J., Birkenfeld, A. L., Gallwitz, B., Kellerer, M., Klein, H., Müller-Wieland, D., Nauck, M. A., Reuter, H.-M., & Siegel, E. (2019). Therapy of type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127(S 01), S73–S92. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9106>
57. Lei, C., Liu, X.-R., Chen, Q.-B., Li, Y., Zhou, J.-L., Zhou, L.-Y., & Zou, T. (2021). Hyaluronic acid and albumin based nanoparticles for drug delivery. *Journal of Controlled Release: Official*

- Journal of the Controlled Release Society*, 331, 416–433.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.01.033>
58. Leite, R. G. O. F., Banzato, L. R., Galendi, J. S. C., Mendes, A. L., Bolfi, F., Veroniki, A. A., Thabane, L., & Nunes-Nogueira, V. dos S. (2020). Effectiveness of non-pharmacological strategies in the management of type 2 diabetes in primary care: a protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*, 10(1), e034481.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034481>
 59. Lemmerman, L. R., Das, D., Higueta-Castro, N., Mirmira, R. G., & Gallego-Perez, D. (2020). Nanomedicine-based strategies for diabetes: Diagnostics, monitoring, and treatment. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 31(6), 448–458.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.02.001>
 60. Lipscombe, L., Booth, G., Butalia, S., Dasgupta, K., Eurich, D. T., Goldenberg, R., Khan, N., MacCallum, L., Shah, B. R., & Simpson, S. (2018). Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. *Canadian Journal of Diabetes*, 42, S88–S103.
<https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.034>
 61. Liu, D., Yang, F., Xiong, F., & Gu, N. (2016). The smart drug delivery system and its clinical potential. *Theranostics*, 6(9), 1306–1323. <https://doi.org/10.7150/thno.14858>
 62. Lloyd-Parry, O., Downing, C., Aleisaei, E., Jones, C., & Coward, K. (2018). Nanomedicine applications in women's health: state of the art. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 1963–1983. <https://doi.org/10.2147/ijn.s97572>
 63. Lohcharoenkal, W., Wang, L., Chen, Y. C., & Rojanasakul, Y. (2014). Protein nanoparticles as drug delivery carriers for cancer therapy. *BioMed Research International*, 2014, 1–12.
<https://doi.org/10.1155/2014/180549>
 64. Luo, M.-X., Hua, S., & Shang, Q.-Y. (2021). Application of nanotechnology in drug delivery systems for respiratory diseases (Review). *Molecular Medicine Reports*, 23(5).
<https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11964>
 65. Luo, X.-M., Yan, C., & Feng, Y.-M. (2021). Nanomedicine for the treatment of diabetes-associated cardiovascular diseases and fibrosis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 172, 234–248. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.004>
 66. MacRitchie, N., Di Francesco, V., Ferreira, M. F. M. M., Guzik, T. J., Decuzzi, P., & Maffia, P. (2021). Nanoparticle theranostics in cardiovascular inflammation. *Seminars in Immunology*, 56(101536), 101536. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2021.101536>

67. Marín-Peñalver, J. J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., & Cañizo-Gómez, F. J. del. (2016). Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 7(17), 354. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i17.354>
68. Mathieu, C., Gillard, P., & Benhalima, K. (2017). Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nature Reviews. Endocrinology*, 13(7), 385–399. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.3>
69. Meng, T., Kulkarni, V., Simmers, R., Brar, V., & Xu, Q. (2019). Therapeutic implications of nanomedicine for ocular drug delivery. *Drug Discovery Today*, 24(8), 1524–1538. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.05.006>
70. Mottaghitab, F., Farokhi, M., Fatahi, Y., Atyabi, F., & Dinarvand, R. (2019). New insights into designing hybrid nanoparticles for lung cancer: Diagnosis and treatment. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 295, 250–267. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.01.009>
71. Mukalel, A. J., Riley, R. S., Zhang, R., & Mitchell, M. J. (2019). Nanoparticles for nucleic acid delivery: Applications in cancer immunotherapy. *Cancer Letters*, 458, 102–112. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.04.040>
72. Muntoni, E., Anfossi, L., Milla, P., Marini, E., Ferraris, C., Capucchio, M. T., Colombino, E., Segale, L., Porta, M., & Battaglia, L. (2021). Glargine insulin loaded lipid nanoparticles: Oral delivery of liquid and solid oral dosage forms. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 31(2), 691–698. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.09.020>
73. Muthu, M. S., Leong, D. T., Mei, L., & Feng, S.-S. (2014). Nanotheranostics - application and further development of nanomedicine strategies for advanced theranostics. *Theranostics*, 4(6), 660–677. <https://doi.org/10.7150/thno.8698>
74. Muthu, M. S., Mei, L., & Feng, S.-S. (2014). Nanotheranostics: Advanced nanomedicine for the integration of diagnosis and therapy. *Nanomedicine (London, England)*, 9(9), 1277–1280. <https://doi.org/10.2217/nnm.14.83>
75. Nasrollahzadeh, M., Sajadi, S. M., Sajjadi, M., & Issaabadi, Z. (2019). An Introduction to Nanotechnology. In *Interface Science and Technology* (pp. 1–27). Elsevier.
76. Nathan, D. M. (2015). Diabetes: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 314(10), 1052. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9536>
77. Nie, T., He, Z., Zhou, Y., Zhu, J., Chen, K., Liu, L., Leong, K. W., Mao, H.-Q., & Chen, Y. (2019). Surface coating approach to overcome mucosal entrapment of DNA nanoparticles for oral

- gene delivery of glucagon-like peptide 1. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11(33), 29593–29603. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b10294>
78. Padhi, S., Nayak, A. K., & Behera, A. (2020). Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedecine & Pharmacotherapie [Biomedicine & Pharmacotherapy]*, 131(110708), 110708. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708>
 79. Pallares, R. M., Mottaghy, F. M., Schulz, V., Kiessling, F., & Lammers, T. (2022). Nanoparticle diagnostics and theranostics in the clinic. *Journal of Nuclear Medicine*, 63(12), 1802–1808. <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.263895>
 80. Patel, S., & Nanda, R. (2015). Nanotechnology in Healthcare: Applications and Challenges. *Medicinal Chemistry*, 05(12). <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000312>
 81. Pavitra, E., Dariya, B., Srivani, G., Kang, S.-M., Alam, A., Sudhir, P.-R., Kamal, M. A., Raju, G. S. R., Han, Y.-K., Lakkakula, B. V. K. S., Nagaraju, G. P., & Huh, Y. S. (2021). Engineered nanoparticles for imaging and drug delivery in colorectal cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 69, 293–306. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.06.017>
 82. Pérez-Ortiz, M., Zapata-Urzuá, C., Acosta, G. A., Álvarez-Lueje, A., Albericio, F., & Kogan, M. J. (2017). Gold nanoparticles as an efficient drug delivery system for GLP-1 peptides. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, 158, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.06.015>
 83. Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
 84. Pfeiffer, A. F. H., & Klein, H. H. (2014). The treatment of type 2 diabetes. *Deutsches Arzteblatt International*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0069>
 85. Presas, E., Tovar, S., Cuñarro, J., O’Shea, J. P., & O’Driscoll, C. M. (2021). Pre-clinical evaluation of a modified cyclodextrin-based nanoparticle for intestinal delivery of liraglutide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(1), 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.10.058>
 86. Professional practice committee. (2014). *Diabetes Care*, 37(Supplement_1), S1–S1. <https://doi.org/10.2337/dc14-s001>
 87. Rafique, M., Tahir, M. B., Rafique, M. S., & Hamza, M. (2020). History and fundamentals of nanoscience and nanotechnology. In *Nanotechnology and Photocatalysis for Environmental Applications* (pp. 1–25). Elsevier.

88. Ramos, A. P., Cruz, M. A. E., Tovani, C. B., & Ciancaglini, P. (2017). Biomedical applications of nanotechnology. *Biophysical Reviews*, 9(2), 79–89. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0246-2>
89. Rehan, F., Zhang, M., Fang, J., & Greish, K. (2024). Therapeutic applications of nanomedicine: Recent developments and future perspectives. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 29(9), 2073. <https://doi.org/10.3390/molecules29092073>
90. Rizvi, S. A. A., & Saleh, A. M. (2018). Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology. *Saudi Pharmaceutical Journal: SPJ: The Official Publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 26(1), 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.10.012>
91. Robinson, P. R., & Hsu, C. S. (2017). Introduction to petroleum technology. In *Springer Handbook of Petroleum Technology* (pp. 1–83). Springer International Publishing.
92. Sahu, T., Ratre, Y. K., Chauhan, S., Bhaskar, L. V. K. S., Nair, M. P., & Verma, H. K. (2021). Nanotechnology based drug delivery system: Current strategies and emerging therapeutic potential for medical science. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 63(102487), 102487. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102487>
93. Schaming, D., & Remita, H. (2015). Nanotechnology: from the ancient time to nowadays. *Foundations of Chemistry*, 17(3), 187–205. <https://doi.org/10.1007/s10698-015-9235-y>
94. Shakeel, F. (2023). Editorial: Nanomedicine-based drug delivery systems: Recent developments and future prospects. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(10). <https://doi.org/10.3390/molecules28104138>
95. Shrestha, N., Araújo, F., Shahbazi, M.-A., Mäkilä, E., Gomes, M. J., Airavaara, M., Kauppinen, E. I., Raula, J., Salonen, J., Hirvonen, J., Sarmiento, B., & Santos, H. A. (2016). Oral hypoglycaemic effect of GLP-1 and DPP4 inhibitor based nanocomposites in a diabetic animal model. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 232, 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.04.024>
96. Shrestha, N., Bouttefeux, O., Vanvarenberg, K., Lundquist, P., Cunarro, J., Tovar, S., Khodus, G., Andersson, E., Keita, Å. V., Gonzalez Dieguez, C., Artursson, P., Pr  at, V., & Belouqui, A. (2018). The stimulation of GLP-1 secretion and delivery of GLP-1 agonists via nanostructured lipid carriers. *Nanoscale*, 10(2), 603–613. <https://doi.org/10.1039/c7nr07736j>
97. Simonazzi, A., Cid, A. G., Villegas, M., Romero, A. I., Palma, S. D., & Bermúdez, J. M. (2018). Nanotechnology applications in drug controlled release. In *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems* (pp. 81–116). Elsevier.

98. Singh, D., Singh, A. P., Singh, D., Kesavan, A. K., Tiwary, A. K., & Bedi, N. (2021). Polymeric precipitation inhibitor–based solid supersaturable SMEDD formulation of canagliflozin: Improved bioavailability and anti-diabetic activity. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 16(2), 317–336. <https://doi.org/10.1007/s12247-020-09445-1>
99. Souto, E. B., Souto, S. B., Campos, J. R., Severino, P., Pashirova, T. N., Zakharova, L. Y., Silva, A. M., Durazzo, A., Lucarini, M., Izzo, A. A., & Santini, A. (2019). Nanoparticle delivery systems in the treatment of diabetes complications. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(23), 4209. <https://doi.org/10.3390/molecules24234209>
100. Srinivasan, L. V., & Rana, S. S. (2024). A critical review of various synthesis methods of nanoparticles and their applications in biomedical, regenerative medicine, food packaging, and environment. *Discover Applied Sciences*, 6(7). <https://doi.org/10.1007/s42452-024-06040-8>
101. Stephens, E. (2015). Insulin therapy in type 1 diabetes. *The Medical Clinics of North America*, 99(1), 145–156. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.016>
102. Sun, S., Liang, N., Gong, X., An, W., Kawashima, Y., Cui, F., & Yan, P. (2016). Multifunctional composite microcapsules for oral delivery of insulin. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1), 54. <https://doi.org/10.3390/ijms18010054>
103. Szmuiłowicz, E. D., Josefson, J. L., & Metzger, B. E. (2019). Gestational diabetes mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 48(3), 479–493. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.001>
104. Tahrani, A. A., Barnett, A. H., & Bailey, C. J. (2016). Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews. Endocrinology*, 12(10), 566–592. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.86>
105. Tan, S. Y., Mei Wong, J. L., Sim, Y. J., Wong, S. S., Mohamed Elhassan, S. A., Tan, S. H., Ling Lim, G. P., Rong Tay, N. W., Annan, N. C., Bhattamisra, S. K., & Candasamy, M. (2019). Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 13(1), 364–372. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.10.008>
106. Tattersall, R. B. (2017). The history of diabetes mellitus. In *Textbook of Diabetes* (pp. 1–22). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781118924853.ch1>
107. Taylor, S. I., Yazdi, Z. S., & Beitelshees, A. L. (2021). Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 131(2). <https://doi.org/10.1172/jci142243>

108. Thomas, C. C., & Philipson, L. H. (2015). Update on diabetes classification. *The Medical Clinics of North America*, 99(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.015>
109. Thrasher, J. (2017). Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: Available therapies. *The American Journal of Medicine*, 130(6), S4–S17. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.004>
110. Tomlinson, B., Hu, M., Zhang, Y., Chan, P., & Liu, Z.-M. (2017). Evaluation of the pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13(2), 211–223. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1258401>
111. Tsai, N., Lee, B., Kim, A., Yang, R., Pan, R., Lee, D.-K., Chow, E. K., & Ho, D. (2014). Nanomedicine for global health. *SLAS Technology*, 19(6), 511–516. <https://doi.org/10.1177/2211068214538263>
112. Unnisa, A., Chettupalli, A. K., Al Hagbani, T., Khalid, M., Jandrajupalli, S. B., Chandolu, S., & Hussain, T. (2022). Development of dapagliflozin solid lipid nanoparticles as a novel carrier for oral delivery: Statistical design, optimization, in-vitro and in-vivo characterization, and evaluation. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(5), 568. <https://doi.org/10.3390/ph15050568>
113. Uusitupa, M., Khan, T. A., Viguiliouk, E., Kahleova, H., Rivellese, A. A., Hermansen, K., Pfeiffer, A., Thanopoulou, A., Salas-Salvadó, J., Schwab, U., & Sievenpiper, J. L. (2019). Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 11(11), 2611. <https://doi.org/10.3390/nu11112611>
114. Varghese, S. (2017). Noninsulin diabetes medications. *The Nursing Clinics of North America*, 52(4), 523–537. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.07.003>
115. Veisheh, O., Tang, B. C., Whitehead, K. A., Anderson, D. G., & Langer, R. (2015). Managing diabetes with nanomedicine: challenges and opportunities. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 14(1), 45–57. <https://doi.org/10.1038/nrd4477>
116. Wang, Y., Wang, C., Li, K., Song, X., Yan, X., Yu, L., & He, Z. (2021). Recent advances of nanomedicine-based strategies in diabetes and complications management: Diagnostics, monitoring, and therapeutics. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 330, 618–640. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.01.002>
117. Wang, Y., Zhang, X., Cheng, C., & Li, C. (2014). Mucoadhesive and enzymatic inhibitory nanoparticles for transnasal insulin delivery. *Nanomedicine (London, England)*, 9(4), 451–464. <https://doi.org/10.2217/nnm.13.102>

118. Whalen, K., Miller, S., & Onge, E. S. (2015). The role of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics*, 37(6), 1150–1166. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.03.004>
119. Whitehead, K. A., Dorkin, J. R., Vegas, A. J., Chang, P. H., Veisheh, O., Matthews, J., Fenton, O. S., Zhang, Y., Olejnik, K. T., Yesilyurt, V., Chen, D., Barros, S., Klebanov, B., Novobrantseva, T., Langer, R., & Anderson, D. G. (2014). Degradable lipid nanoparticles with predictable in vivo siRNA delivery activity. *Nature Communications*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms5277>
120. Wilson, L. M., & Castle, J. R. (2020). Recent advances in insulin therapy. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 22(12), 929–936. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0065>
121. Xing, M., Ge, L., Wang, M., Li, Q., Li, X., & Ouyang, J. (2014). Nanosilver particles in medical applications: synthesis, performance, and toxicity. *International Journal of Nanomedicine*, 2399. <https://doi.org/10.2147/ijn.s55015>
122. Xu, B., Jiang, G., Yu, W., Liu, D., Zhang, Y., Zhou, J., Sun, S., & Liu, Y. (2017). H₂O₂-Responsive mesoporous silica nanoparticles integrated with microneedle patches for the glucose-monitored transdermal delivery of insulin. *Journal of Materials Chemistry. B, Materials for Biology and Medicine*, 5(41), 8200–8208. <https://doi.org/10.1039/c7tb02082a>
123. Yohan, D., & Chithrani, B. D. (2014). Applications of nanoparticles in nanomedicine. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 10(9), 2371–2392. <https://doi.org/10.1166/jbn.2014.2015>
124. Yu, X., Trase, I., Ren, M., Duval, K., Guo, X., & Chen, Z. (2016). Design of nanoparticle-based carriers for targeted drug delivery. *Journal of Nanomaterials*, 2016, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2016/1087250>
125. Zahin, N., Anwar, R., Tewari, D., Kabir, M. T., Sajid, A., Mathew, B., Uddin, M. S., Aleya, L., & Abdel-Daim, M. M. (2020). Nanoparticles and its biomedical applications in health and diseases: special focus on drug delivery. *Environmental Science and Pollution Research International*, 27(16), 19151–19168. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05211-0>
126. Zhang, P., Zhang, Y., & Liu, C.-G. (2020). Polymeric nanoparticles based on carboxymethyl chitosan in combination with painless microneedle therapy systems for enhancing transdermal insulin delivery. *RSC Advances*, 10(41), 24319–24329. <https://doi.org/10.1039/d0ra04460a>
127. Zhang, T., Tang, J. Z., Fei, X., Li, Y., Song, Y., Qian, Z., & Peng, Q. (2021). Can nanoparticles and nano-protein interactions bring a bright future for insulin delivery? *Acta Pharmaceutica Sinica. B*, 11(3), 651–667. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.08.016>

128. Ziebarth, J., da Silva, L. M., Lorenzett, A. K. P., Figueiredo, I. D., Carlstrom, P. F., Cardoso, F. N., de Freitas, A. L. F., Baviera, A. M., & Mainardes, R. M. (2024). Oral delivery of liraglutide-loaded Zein/eudragit-chitosan nanoparticles provides pharmacokinetic and glycemic outcomes comparable to its subcutaneous injection in rats. *Pharmaceutics*, 16(5), 634. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050634>
129. Zou, J.-J., Le, J.-Q., Zhang, B.-C., Yang, M.-Y., Jiang, J.-L., Lin, J.-F., Wu, P.-Y., Li, C., Chen, L., & Shao, J.-W. (2021). Accelerating transdermal delivery of insulin by ginsenoside nanoparticles with unique permeability. *International Journal of Pharmaceutics*, 605(120784), 120784. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120784>