مجله دیابت و لیپید ایران. زمستان ۱۳۸۴؛ دوره ۵ (شماره ۲): ۹۸-۸۹

بررسی اثرات شکل خوراکی انسولین تهیه شده از پلیمرهای SPH وSPHC بر روی سطوح سرمی قند و انسولین و پپتید C در داوطلبین سالم

فریبا محسنی[۱]، منصوره حسام[۱]، فرید عابدین درکوش[۲]، محمود محمودی[۳]، محمد حسن باستان حق[۱]، باقر لاریجانی[۱]، مرتضی رفیعی تهرانی*[۲]

چکیده

مقدمه:روش‌های موجود برای تجویز انسولین، اساساً غیر فیزیولوژیک بوده و برای رسیدن به سطوح یوگلیسمیک نیاز به ایجاد سطوح بالای انسولین در گردش خون عمومی هستیم و عوارض ناشی از این افزایش سطوح انسولین خون بر اهمیت تولید روش جدیدی جهت حمل انسولین به روش فیزیولوژیک که آن را به طور مستقیم به دستگاه گردش خون پورت برساند تأکید دارد. بدین منظور در این مطالعه سامانه جدید دارو رسانی برپایه پلیمرهایSPHC و SPH and superporouse hydrogel) (composite SPHبرای بهبود جذب گوارشی انسولین و به منظور بررسی اثربخشی و ایمنی شکل دارویی در داوطلبین سالم مورد مطالعه قرار گرفت.

روش‌ها: این مطالعه بصورت یک کارآزمایی بالینی مداخله گر در داوطلبین سالم انجام گرفت بدین صورت که کپسول های تهیه شده از انسولین سوار بر پلیمر های SPHC وSPH به صورت خوراکی به ۱۵ داوطلب سالم غیر دیابتی به منظور بررسی اثربخشی و ایمنی شکل دارویی تجویز شد و سطوح سرمی انسولین، پپتید C و گلوکز در فواصل معین قبل و بعد از مداخله تا ۴ ساعت اندازه گیری گردید.

یافته‌ها : در مطالعه حاضر میزانAUC انسولین در گروه پلیمر – انسولین از گروه دارونما بالاتر بود (P<۰/۰۵). در گروه پلیمر – انسولین، سطوح گلوکز سرم در بین دقایق ۱۲۰-۶۰ به حداقل خود رسید و سطوح پپتید C در گروه پلیمر– انسولین نیز در مدتی که انسولین خارجی به حداکثر مقدار خود در خون رسیده بود، سرکوب شد. هیچ گونه عارضه دارویی در طی زمان کارآزمایی و تا ۸ هفته پس از آن مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری : پلیمر های SPHC وSPH سبب افزایش جذب انسولین خوراکی و کاهش سطوح پپتید C گردیدند. این مطالعه با بررسی اثر بخشی این فرمولاسیون در بیماران دیابتی دنبال خواهد شد.

واژگان کلیدی: SPH، SPHC ، انسولین خوراکی، پپتید-C

۱- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- گروه داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

***نشانی:** گروه داروسازی، دانشکده داروسازی ، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ پست الکترونیک: rafitehr@ams.ac. ir

تاریخ دریافت: ۸۴/۱/۶

تاریخ پذیرش: ۸۴/۸/۲۰

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18]

مقدمه

علیرغم فوائد کنترل دقیق قند خون که در نهایت با مصرف انسولین در بیماران دیابتی نوع ۱و ۲ بدست می‌آید، یک بی‌میلی در بین بعضی از پزشکان و بیماران برای شروع درمان با انسولین وجود دارد. عواملی نظیر افزایش وزن، مشکلات اجتماعی، محدودیت‌هایی همچون اضطراب ناشی از تزریق، احساس نقص و تفکر بدتر شدن بیماری، ممکن است رفتار بیمار را متأثر سازند و این بی میلی منتهی به یک کنترل بد قند خون گردد لذا هر توجه و توصیه‌ای که بتواند سبب تخفیف و کاهش این موانع گردد نقش مهمی در کنترل دیابت خواهد داشت.

در ابتدا انسولین بصورت عضلانی تزریق می‌گردید و بفاصله زمانی کمی استفاده از آن بصورت زیرجلدی که اثربخشی یکسان با نوع عضلانی دارد ولی جراحت کمتری ایجاد می‌کند،مورد استقبال قرار گرفت. در طی سالیان اخیر، محققین روش‌های مختلفی نظیر تجویز ترانس درمال، قطره های چشمی، اشکال خوراکی، اشکال قابل جذب از طریق دهان و بینی و رکتال و واژینال و سیستم‌های رحمی حامل دارو را پیشنهاد کرده اند[۱،۲]، ولی در حال حاضر روش تزریق زیرجلدی بعنوان روش انتخابی برای تجویز انسولین باقی مانده است.

تمامی روش‌های موجود برای تجویز انسولین، روش‌های غیر فیزیولوژیک برای حمل انسولین به داخل جریان گردش خون عمومی هستند و در این روش‌ها انسولین به داخل جریان گردش خون ورید باب ریخته نمی شود و بهمین علت بدست آمدن سطوح مناسب قند خون در افراد دیابتیک از طریق ایجاد هیپرانسولینمی بدست می آید. علاوه بر این شواهدی نیز وجود دارد که هیپرانسولینمی خود یک عامل آتروژن وآنژیوژنیک است [۳].

از طرف دیگر فراهمی زیستی انسولین خوراکی پایین است چراکه مولکول انسولین بزرگ و آب دوست بوده و پلی‌پپتیدازها بصورت آنزیماتیک و تخریب شیمیایی بویژه توسط الفا- کموتریپسین سبب تخریب انسولین می‌گردند که در مورد انسولین سد آنزیمی موجود مهمتر از سد مخاطی می‌باشد[٤، ٥] یکی از سدهای مهم برای تجویز خوراکی انسولین این است که سلول‌های اپی‌تلیال روده بطور طبیعی نمی‌توانند ماکرومولکول‌هایی مثل انسولین را از خود عبور دهند و بهمین خاطر نیاز به تجویز دوزهای بالای انسولین خوراکی جهت جذب مقادیر قابل اندازه‌گیری انسولین در خون می‌باشد[٦].

سایر مشکلات و سدها شامل غیر قابل پیش‌بینی بودن زمان عبور در روده و تأخیر در جذب انسولین‌های پر شده در کپسول می‌باشد. تمامی این عوامل دلیلی هستند براین‌که چرا فراهمی زیستی انسولین خوراکی فقط نیم درصد می‌باشد[۷]. بدلیل این مشکلات است که بسختی می‌توان از درمان انسولین خوراکی به‌عنوان یک روش فیزیولوژیک مطمئن برای دوزهای قبل از غذا استفاده نمود. بهرحال محققین روش‌ها و مراحل متعددی را برای بدست آوردن فراهمی زیستی بالاتر انسولین مورد آزمایش قرار داده‌اند که شامل اتصال مولکول انسولین به کاپروییک اسید و پوشش‌دار کردن توسط کیتوسان است که خود سبب تخریب آنزیم‌های گوارشی و افزایش نفوذپذیری انسولین می‌گردد . بدین طریق جذب دارو از دستگاه گوارش تسهیل می گردد. سایر روش‌ها شامل تغییرات شیمیایی و اتصال مولکول انسولین به اسیدهای چرب است که سبب تسهیل جذب انسولین از روده می شود وهمچنین با استفاده از میکروسفرهای پلیمری که با استفاده از روش‌های مهندسی نشان دارشده‌اند جذب ملکول‌های انسولین افزایش یافته است[۸].

یکی دیگر از روش‌های نوین ابداع پلیمرهای جدید SPH (superporouus hydrogel) و SPHC (SPH composite) می‌باشد. این پلیمرها سبب افزایش زمان احتباس سامانه حامل در محل ویژه جذب دارو می گردند که این کار به‌واسطه تورم سریع پلیمرها و اتصال مکانیکی به جدار روده انجام می‌گردد. این سامانه‌های حامل قبلا"بر روی نمونه‌های حیوانی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند و سبب افزایش فراهمی زیستی داروهای انسولین و اکتروتاید گردیده‌اند و هیچ‌گونه سمیت و عارضه‌ای بر جدار روده حیوان در مطالعات برون تنی دیده نشده است و پلی‌مر

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18]

بدون هیچ تغییر و عارضه‌ای از روده دفع می‌گردد [۹،۱۰].

SPH و SPHC پلی مرهایی هستند که به سرعت متورم شده و دارای قدرت جذب بالایی نیز می‌باشند. SPH سریعتر از SPHC متورم شده ولی از نظر مکانیکی دوام کمتری دارد. این پلیمرها قادر به افزایش زمان احتباس سیستم حامل در محل ویژه جذب دارو یعنی در روده می باشند که این کار را بوسیله تورم سریع پلیمرها و اتصال مکانیکی به جدار روده انجام می‌دهند [۱۰]. پلیمرهای پروس قادرند به‌سرعت متورم شده، مقادیر زیادی از مایع را به همراه آنزیم‌های روده بداخل خود بدام اندازند. علاوه بر این پلیمرهای SPH قادر به باز کردن اتصالات محکم بین سلولی[1] با اعمال فشار مکانیکی بر روی این اتصالات می‌باشند [۱۱]. درکوش و همکارانش در طی مطالعه‌ای به بررسی اثرات احتمالی این پلی‌مرها بر روی اپی‌تلیوم روده پرداختند. در این مطالعه مشاهده گردید که هیچ‌گونه ضایعه مورفولوژیکی توسط این پلی‌مرها به جدار داخلی روده وارد نمی گردد [۱۲].

در مطالعه درکوش و همکارانش که بر روی جذب روده‌ای انسولین تهیه شده از پلیمرهای SPHC, SPH که بر روی خوک‌های سالم انجام گرفته بود، یک فراهمی زیستی ٤± ۱/۳ درصد و۰/۷± ۱/۹ درصد به‌ترتیب برای دو سامانه گوناگون خوراکی بدست آمد. در مقابل, یک فراهمی زیستی حدود ۰/۲± ۰/۵ درصد برای روش داخل روده‌ای بدست آمد و این مطالعات نشانگر این بود که پلیمرهای SPH و SPHC سبب افزایش فراهمی زیستی انسولین می‌گردند [۹].

در مطالعه دیگر درکوش و همکارانش نشان داده شده است که این پلی‌مرها قادر به باز کردن اتصالات محکم بین سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای هستند و تغییرات ایجاد شده قابل برگشت می‌باشند و مطالعات سیتوتوکسیتی آنها نشان داد که افزایش انتقال توسط SPHC & SPH سبب ضایعه‌ای به سلولهای *Caco.2 نمی‌گردد [۱۰].

روش های گوناگون دیگری نظیر سامانه‌های مغناطیسی و پلی‌مرهای متصل به مخاط جهت افزایش زمان پایداری پلی پپتیدها در روده پیشنهاد شده است [۱۳].

هدف از مطالعه حاضر بررسی فراهمی زیستی انسولین با استفاده از این سامانه حامل جدید می‌باشد.

روش‌ها

این مطالعه بصورت یک کارآزمایی بالینی غیر تصادفی و غیر کور بر روی داوطلبین سالم انجام گرفت. مطالعه حاضر به تأیید کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تهران رسید و کلیه داوطلبان فرم رضایت نامه شرکت در کارآزمایی بالینی را مطالعه و امضا نمودند. جمعیت مورد مطالعه بر اساس یک اعلان عمومی و مراجعه مستقیم آنها به مرکز تحقیقات غدد بیمارستان دکتر شریعتی و بر اساس معیارهای ورود و خروج وارد مطالعه گردیدند.

معیارهای ورودی شامل: ۱- جنس مرد ۲- سن ۳۹-۱۸ سال ۳- نداشتن سابقه بیماری‌های فراگیر از جمله دیابت و بیماری کبدی و کلیوی و ریوی ٤- عدم سابقه مصرف دارو ۵- عدم ابتلا به بیماری‌های تیروییدی ۶- عدم وجود سابقه بیماری گوارشی ۷- نداشتن بیماری های روانی ۸ – عدم سابقه اهدای خون در ۳ ماه اخیر یا سابقه خونریزی گوارشی ۹- طبیعی بودن آزمون‌های اوره، کراتی‌نین، قند خون و کبدی ۱۰- نمایه توده بدنی طبیعی ۱۱- عدم استفاده از الکل و مواد مخدر و سیگار ۱۲- طبیعی بودن فشار خون و چربی خون و ۱۳- نداشتن آکانتوزیس نیگریکانس بودند. معیارهای خروج شامل ۱- وجود هرگونه علایم گوارشی شدید ۲ – علایم حساسیت شدید به پلی‌مرها (مثل: سرگیجه، افزایش ضربان قلب، تورم صورت یا مشکلات تنفسی) ۳ – اختلالات قلبی از قبیل تغییرات ضربان قلب ۴ – وجود هرگونه بیماری حاد تب‌دار و غیر تب‌دار و ۵ – اجبار بیمار به استفاده از داروهای مداخله‌گر در طی کارآزمایی بالینی بودند.

پس از انتخاب، داوطبین سالم را تحت آزمون قرار داده و به آنها در۳ دوره مجزا انسولین (انسولین خوراکی به میزان ۴۰۰واحد سوار بر پلی‌مر SPHC و SPH، انسولین خوراکی به میزان ۴۰۰ واحد و دارونما حداقل با فاصله

[1] Tight junction

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18]

زمانی دوهفته داده شد. اشکال دارویی مورد استفاده در گروه‌ها در روزهای مختلف ازمایش عبارت بودند از:

دوره اول (گروه دارونما): دارونما شامل کپسول ژلاتینی سایز 00 خالی هم شکل و هم اندازه مشابه با سایر کپسول‌های مورد استفاده.

دوره دوم (گروه شاهد): دریافت انسولین خوراکی به میزان ٤٠٠ واحد در ترکیب با پلی اتیلن گلیکول در کپسول‌های پوشش دار.

دوره سوم (گروه مورد مطالعه): دریافت انسولین خوراکی به میزان ٤٠٠ واحد در ترکیب با پلی اتیلن گلیکول بهمراه پلیمر در کپسول‌های پوشش دار (شکل۱). پس از مصرف دارو در طی ٤ ساعت ناشتایی داوطلبان نمونه خون در دقایق ۵ و۱۰قبل از مصرف دارو و در فواصل ۵-۱۵-۳۰-۹۰-۱۲۰-۱۵۰-۱۸۰-۲٤۰ دقیقه پس از مصرف دارو در لوله‌های خشک جمع‌آوری گردید و سرم آنها توسط سانتریفوژ جداسازی و در دمای ۱۸°C- تا هنگام اندازه‌گیری عوامل مورد نظر نگهداری گردید. سطوح سرمی انسولین به‌روش رادیو ایمونواسی با حساسیت حداقل ۰/۵MIU/ml و سطوح سرمی پپتید C به‌روش رادیو ایمونواسی با حساسیت حداقل ۰/۰۱۵ng/ml با استفاده از کیت‌های ساخت کارخانه IMMUNOTECH اندازه گیری گردید. داده های بدست آمده جهت محاسبه سطح زیر منحنی و همچنین شروع و طول مدت اثردارو وحداکثر اثر دارو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقدار انسولین خارجی درهر نقطه از فرمول ذیل محاسبه گردید.

انسولین خارجی=انسولین توتال در زمان(t)-(پپتید C درزمان(t) × انسولین درزمان صفر/ پپتید C درزمان صفر)

در طی مطالعه و تا ۸ هفته بعد از مطالعه داوطلبین از نظر وجود هر گونه عارضه احتمالی تحت کنترل بودند.

روش تجزیه و تحلیل داده ها: اطلاعات بدست امده توسط روش آنالیز واریانس ANOVA در هر گروه و بین گروه‌ها با استفاده از برنامه آماری SPSS ویراست ۱۱/۵ تجزیه و تحلیل گردید و$P<۰/۰۵$ به‌عنوان سطح معنی‌دار بودن اختلاف‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر پس از ساخت و تهیه پلیمرها و کپسول‌ها شکل دارویی در داوطلبین مورد مصرف قرار گرفت. داوطلبان متشکل از ۱۵ مرد با میانگین سنی۸/ ۲۸ سال و میانگین نمایه توده بدنی۵ /۲٤ بودند. در طول انجام سه دوره کارازمایی هیچ یک از داوطلبان دچار عارضه نگردیدند. تمامی افراد درطول اجرای طرح حضور داشتند.

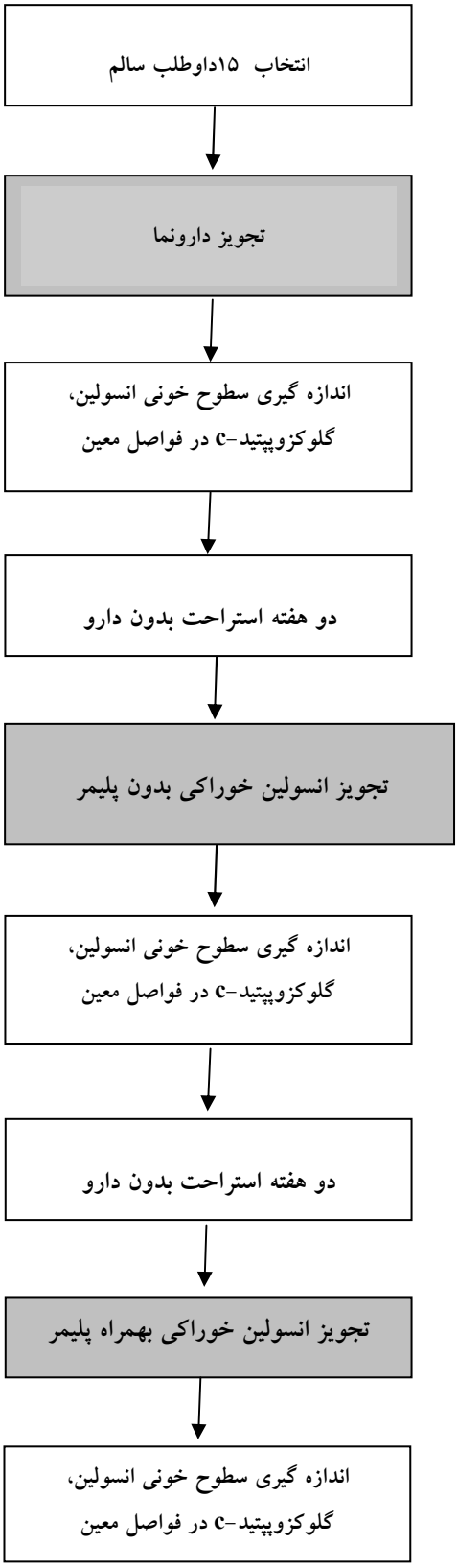
نتایج حاصل از اندازه گیری قند خون در گروه‌های دارونما و مورد مطالعه نشانگر آن بود که بین میانگین قند خون در زمان‌های مختلف در یک فرد و نیز در مقایسه بین افراد گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ولی در گروه شاهد مقایسه میانگین قند های خون در زمان ۵ دقیقه قبل از مصرف دارو با دقایق ٦۰ و ۹۰و ۱۲۰ الی ۳۰۰ تفاوت معنی دار داشت (به ترتیب $P<۰/۰۰۱$ و $P<۰/۰٤$) و در زمان ٦۰ دقیقه قند خون در حداقل خود قرار داشت (شکل۲).

جدول۱- مقایسه نتایج سطح زیر منحنی(AUC) قند خون وانسولین اگزوژن و پپتید-C دربین گروه‌ها

گروه*	سطح زیر منحنی BS	سطح زیر منحنی پپتید C	سطح زیر منحنی انسولین برون‌زاد
۱	-۱۳۴/۸۸۳±۲۹٤/۳۹	-٦۸۸۵/۸۷±۲٤۲۱/۰۷	–
۲	۱۹۸۰/۸۹۳±٤۵۱/۵۸	۱۹۵۳/۰۳±۷۳۰۳/۲۲	۳٦۳۱/۳۷±۱٤٦۹/۸۳
۳	۱۱۳/۹۲۸٦±۱۱٦٦/۲۲	-۳۳۸۹۵/٤±۱۲۷۰۹/٦٤	٦۵۲۲/۱۲۱±۳۲۷٤/۲۷

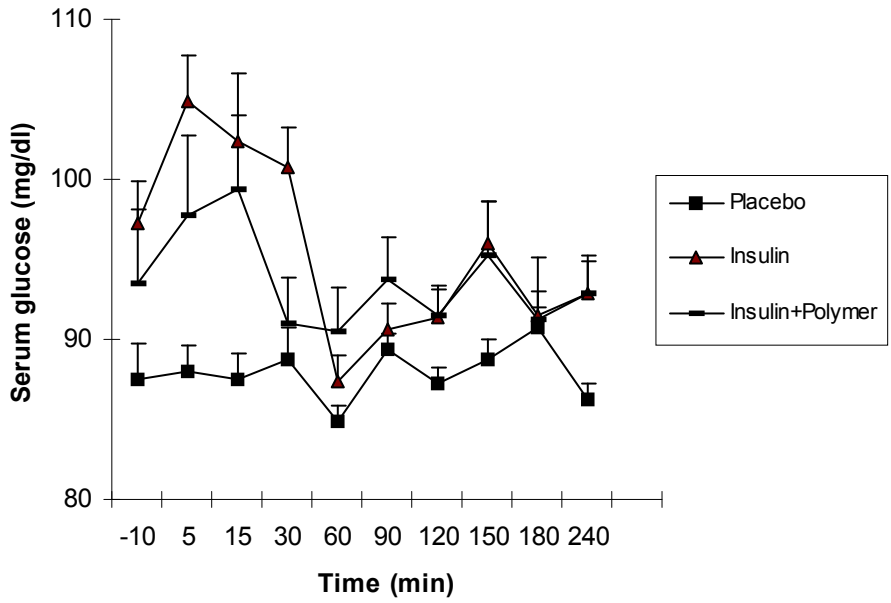
* گروه ۱: دارونما شامل کپسول ژلاتینی؛ گروه ۲: دریافت انسولین خوراکی در ترکیب با پلی‌اتیلن گلیکول؛ گروه ۳: دریافت انسولین خوراکی در ترکیب با پلی‌اتیلن گلیکول به همراه پلیمر

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18]



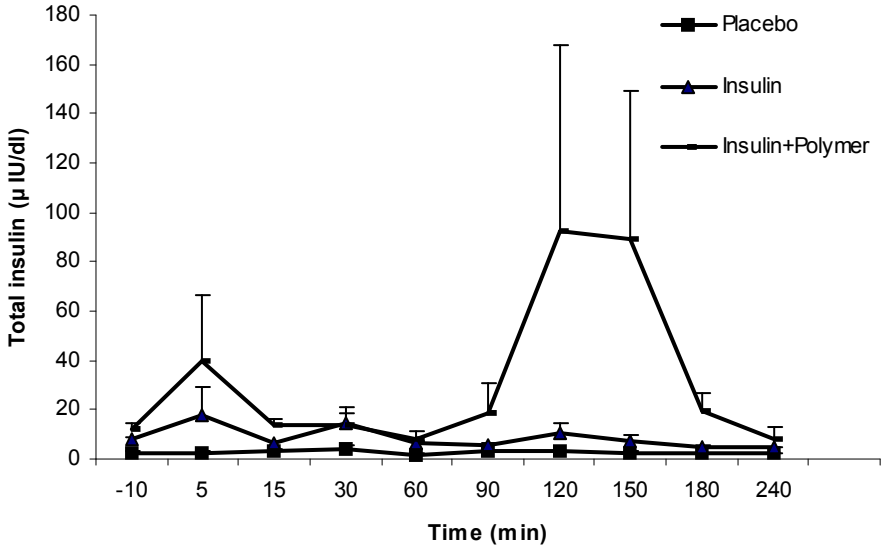
شکل ۱- نمای شماتیک تجویز دارونما و فراورده های خوراکی حاوی انسولین در داوطلبین سالم در فواصل دو هفته در میان؛ تعداد داوطلبین در هر گروه ۱۵ نفر بوده است.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18]



شکل ۲- تغییرات میانگین سطوح سرمی قند خون در گروه‌های مختلف داوطلبین مرد سالم پس از دریافت انسولین خوراکی به میزان ۴۰۰واحد سواربرپلی‌مر SPHC و SPH، انسولین خوراکی به میزان۴۰۰واحد وداروونما

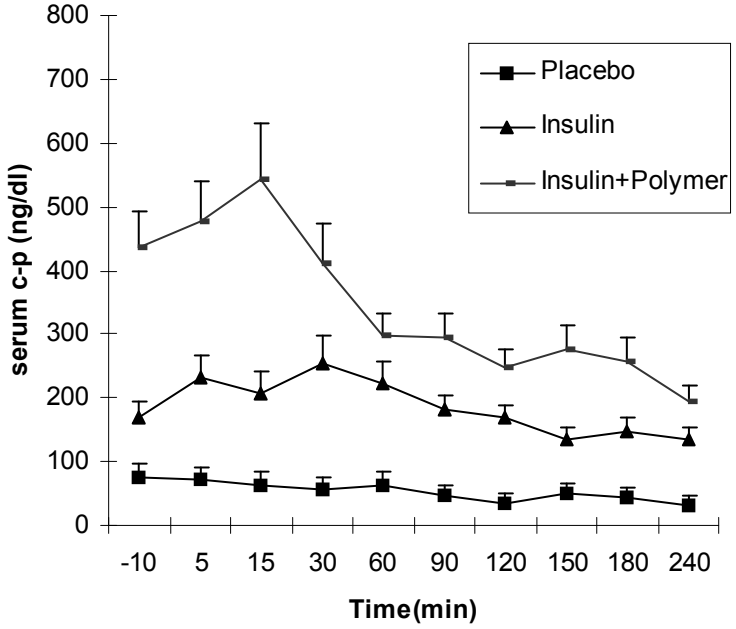
* نمودار بر حسب Mean ± SE بیان شده است و تعداد داوطلبین ۱۵ نفر در هر گروه بوده است و$P<۰/۰۵$ به‌عنوان سطح معنی‌دار بودن اختلاف‌ها در نظر گرفته شده است.



شکل ۳- تغییرات میانگین سطوح انسولین تام سرم در گروه‌های مختلف داوطلبین مرد سالم پس از دریافت انسولین خوراکی به میزان ۴۰۰ واحد سوار بر پلی‌مر SPHC و SPH ، انسولین خوراکی به میزان ۴۰۰ واحد وداروونما

* نمودار بر حسب Mean ± SE بیان شده است و تعداد داوطلبین ۱۵ نفر در هر گروه بوده است و$P<۰/۰۵$ بعنوان سطح معنی دار بودن اختلاف‌ها در نظر گرفته شده است.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18]



شکل ۴- تغییرات میانگین سطوح پپتیدC در گروه‌های مختلف داوطلبین مرد سالم پس از دریافت انسولین خوراکی به میـزان ۴۰۰ واحد سواربرپلی‌مر SPHC و SPH ، انسولین خوراکی به میزان ۴۰۰ واحد و دارونما.

* نمودار بر حسب Mean ± SE بیان شده است و تعداد داوطلبین ۱۵ نفر در هر گروه بوده است و P<۰/۰۵ بعنوان سطح معنی‌دار بودن اختلاف‌ها در نظر گرفته شده است.

همچنین میـانگین انـسولین تـام در داوطلبـان در تمـامی گروه‌ها تفاوت معنی‌داری را در زمان‌های مختلف در بـین یک فرد ویا افراد دیگر گروه نشان نداد (شکل ۳).

تفـاوت معنـی داری در میـانگین پپتیـد C در زمـان‌هـای مختلف در بین یک فرد و یا افراد دیگر گروه‌های دارونمـا و شاهد وجود نداشت (شکل ۴).

سطوح پپتیـد- C در گـروه مـورد مطالعـه در طـی زمـان کـاهش یافـت وسـطوح آن در زمـان ۲٤۰ دقیقـه بطـور معنی‌داری کمتر از زمـان ۱۰ دقیقـه قبـل از مـصرف دارو می‌باشد (P<۰/۰۳). سـطوح آن بـین زمـان‌هـای ۵ و ۲٤۰ دقیقه نیز اختلاف معنی‌دار داشت (P<۰/۰۱) و از زمان ٦۰ دقیقه این تفاوت‌ها بارزتر بود و به‌طـور مشخـصی بـا ۱۵ دقیقه کاهش معنی‌دار داشت (شکل ۴).

در مقایسه سطح روی منحنـی کـه حـاکی از کـاهش قنـد خون می‌باشد، تفـاوت معنـی‌داری در مقایـسه بـین گـروه دارونما و دو گروه دیگر مشاهده نـشد(جـدول۱).ولـی در گروه انسولین روکش‌دار، بیش از سایر گروه‌ها بود.

مقادیر برحـسب میـانگین ± انحـراف معیـار بیـان شـده و n=۱۵ می‌باشد.

سطح زیر منحنی انسولین اگزوژن در گروه مورد مطالعـه تفاوت معنی داری را در مقایسه با سایرافراد گـروه شـاهد نشان نداد (جدول۱). ولی در گروه مورد مطالعـه از گـروه دارونما بالاتر بود (P<۰/۰۵).

سطح روی منحنی پپتید-C: در گروه مورد مطالعه نسبت به تمامی گروه‌ها بالاتر بوده، ولی تفاوت معنـی داری بـین این گروه با سایر گروه‌ها وجود نداشت (جدول۱).

بحث

مطالعات و تحقیقات اخیر در سرتاسـر جهـان بـر اسـاس افزایش فراهمی زیستی و جذب بیشتر پپتیدهای خـوراکی استوار شده است. اولین پژوهش‌هـا بـر روی سـامانه‌هـای خوراکی پپتیدی بر روی انسولین صورت گرفته است زیرا تجویز خـوراکی انـسولین روش فیزیولوژیـک‌تـری اسـت چون انسولین به‌طور مستقیم از طریق روده به کبـد منتقـل

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18]

می‌گردد و همچنین اثرات افزایش انسولین محیطی را هم ندارد [۱۳]. یکی از این روش‌ها ابداع پلیمرهای جدید SPH و SPHC می‌باشد. این پلیمرها سبب افزایش زمان احتباس سامانه حامل در محل ویژه جذب دارو می گردند که این کار به‌واسطه تورم سریع پلیمرها و اتصال مکانیکی به جدار روده انجام می‌گردد. این سامانه‌های حامل قبلاً بر روی نمونه‌های حیوانی مورد آزمایش قرار گرفته است و سبب افزایش فراهمی زیستی داروهای انسولین و اکتریوتاید گردیده است و هیچ‌گونه سمیت و عارضه‌ای بر جدار روده حیوان در مطالعاتex-vivo دیده نشده است و پلی‌مر بدون هیچ تغییر و عارضه‌ای از روده دفع می‌گردد.

نتایج سطوح متوسط انسولین در گروه دارونما نشان داد که تفاوت معنی داری در زمان‌های مختلف بین سطوح متوسط انسولین وجود ندارد و این نشانگر آنست که مهمترین عامل تنظیم سطوح انسولین در بدن قند خون می باشد و چون قند خون تغییر خاصی در این گروه نداشته است، سطوح انسولین نیز تغییر معنی داری پیدا نکرده است و تغییرات مختصری نیز که در سطوح انسولین دیده می شود ناشی از خاصیت ترشحی انسولین است که بصورت ضربانی ترشح می گردد که این ضربانات به‌صورت سریع هر ۱۵-۸ دقیقه و یا به‌صورت آهسته یا ۱۵۰-۸۰ دقیقه می‌باشد. ضربانات آهسته در شرایط پایه‌ای وجود دارند و اغلب توسط روش‌های رادیو ایمینواسی قابل اندازه‌گیری می‌باشند و این ضربانات پس از غذا تشدید می گردند و این نوسانات وابسته به سطوح کورتیزول و گلوکاگون نمی باشند [۱٤].

در مطالعه حاضر میزان انسولین اگزوژن در گروه ۳ بالاتر از سایر گروه‌ها بود که نشانگر تأثیر پلیمر در افزایش جذب انسولین می باشد . همین‌طور گروه پلیمری دارای AUC بالاتری از انسولین خوراکی تنها بود که باز هم نشانگر تاثیر بیشتر این پلیمر ها بر جذب انسولین می‌باشد. در گروه پلیمری , T max طولانی‌تر از گروه انسولین روکش‌دار شده بود (۱۲/۳۲±۷ و ۶۰/۹±۱۱۸/۲ دقیقه) که بعلت زمان تأخیری است که تا مرحله انفجاری آزاد شدن دارو از هسته پلیمری وجود دارد و همچنین بدلیل زمان لازم برای جذب دارو می‌باشد. در واقع پلیمرها قادرند که شکل دارویی مورد نظر را با یک زمان تأخیری ۲۰ تا ۳۰ دقیقه که جهت غیر فعال کردن آنزیم‌های پروتئولیتیک لازم است، فراهم نمایند و در عین حال آزاد سازی انفجاری و باز کردن اتصالات محکم جهت آزاد سازی کل پپتید در یک دوره زمانی کوتاه را فراهم کنند.سطوح انسولین تام در دقایق۱۵۰-۹۰ افزایش قابل ملاحظه‌ای را در گروه ۳ نشان می‌دهد (شکل۳). نتایج نشان داد کپسول‌های ژلاتینی روده‌ای روکش‌دار شده بعد از تجویز خوراکی به داوطلبین ناشتا به مدت ۱۵۰-۷۵ دقیقه در معده باقی می‌مانند بنابراین پلی‌مرهایSPHC به قسمت بالاتر لوله گوارش (دئودنوم) برای حداقل ۶۰-۴۵ دقیقه بسته به ویژگی‌های مکانیکی آنها متصل می‌شوند. مشکل خاصی در هر یک از داوطلبان بعد از تجویز خوراکی پلی‌مرها مشاهده نشد که نشان می‌دهد این پلی مرها برای کاربرد در سامانه‌های دارورسانی خوراکی درانسان ایمن هستند.

مقایسه قند خون در گروه‌های مختلف: نتایج قند خون در گروه اول که دارونما دریافت کرده بودند تفاوت معنی داری را بین قندهای خون در زمان‌های متفاوت نشان نداد. در افراد بالغ غلظت خونی گلوکز ناشتای فیزیولوژیک در حدود ۱۰۸-۷۲ میلی‌گرم/دسی‌لیتر می‌باشد که در گروه دارونما هم متوسط قند خون ناشتا ۹۰-۸۷ میلی گرم/دسی لیتر بود. نتایج سطوح انسولین در این گروه نشان داد که تفاوت معنی داری بین سطوح متوسط انسولین در زمان‌های مختلف وجود ندارد و این نشانگر کنترل دقیق و یک پس‌نورد قوی بین انسولین و گلوکز می‌باشد به‌طوری که افت قند خون سبب یک اثر مهاری فوری بر روی ترشح انسولین شده و مانع از افت بیشتر قند خون می گردد، بدین ترتیب که با کاهش ترشح انسولین و در نتیجه افزایش تولید گلوکز کبدی و کاهش مصرف گلوکز توسط بافت‌های حساس به انسولین مثل عضله می گردند و بنابراین موجب افزایش غلظت پلاسمایی گلوکز می‌شوند [۱٤].

در گروهی که انسولین تنها را در کپسول‌های روکش‌دار شده روده‌ای مصرف کرده بودند (گروه ۲)، تفاوت

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18]

معنی‌داری بین متوسط قند خون در زمان‌های مختلف وجود داشت که نشانگر اثر انسولین اگزوژن بر روی کاهش قند خون در زمان‌های ٦٠ و ٩٠ دقیقه بوده است و در همین زمان است که انسولین نیز کاهش می یابد که این نیز مطابق با این نکته است که کاهش قند خون به میزان mg/dl ۱۵-۱۰ برای کاهش ترشح انسولین داخلی کافی می‌باشد. و این کاهش ترشح انسولین داخلی را می‌توان با کاهش پپتید-C به‌طور مشخص در این زمان‌ها نشان داد($P<0/01$) (شکل۴). در نقطه شروع با آن‌که مقادیر قند خون در گروه‌های ۲و۳ بالاتر از گروه۱ است، ولی با توجه به استفاده ازAUC و تفاوت های محاسبه شده نسبت به زمان صفر این تفاوت‌های اولیه از نظر آماری قابل اهمیت نمی‌باشد.

با توجه به AUC قند خون که نشانگر سطح زیر منحنی افت قند خون از مقدار اولیه آن می‌باشد؛ در گروه ۲ نسبت به گروه دارونما افزایش نشان می دهد که نمایانگر این است که پوشش دار کردن کپسول‌های انسولین خود سبب جذب بهتر آن خواهد شد. AUC قند خون گروه ۳ نسبت به گروه دارو نما بیشتر بود. در مطالعه حاضر با آن‌که پلیمر توانسته است سبب افزایش جذب انسولین و مهار پپتید C گردد ولی نتوانسته است قند خون را به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش دهد که این نتایج مشابه مطالعه‌ای بود که توسط Gwin up و همکارانش با استفاده از دوز ١٤٤ واحدی انسولین کریستال خوکی بصورت خوراکی در کپسول‌های روکش شده با متا آکریلیک اسید که مانع از شکسته شدن انسولین توسط پپتیدازهای پانکراس یا روده‌ای می‌گردد، انجام شده بود. البته این پدیده دور از انتظار نمی‌باشد که سطوح قند خون بعد از خوردن انسولین خوراکی کاهش نیابد چرا که انسولین خوراکی عمدتاً درکبد سبب مهار تولید گلوکز می‌شود و اثرات اندکی بر روی مصرف گلوکز محیطی در بافت چربی و عضله دارد و به نظر می‌رسد افت گلوکز در بیماران دیابتی بیشتر محتمل باشد، چرا که در افراد دیابتی تولید گلوکز کبدی افزایش یافته و با تجویز انسولین خوراکی کاهش می‌یابد. اگر چه به نظر می‌رسد در حال حاضر نتوان با انسولین خوراکی به تنهایی به اهداف کنترل کامل قند خون دست یافت ولی با کاهش دوز انسولین تزریقی و کاهش سطوح هیپرانسولینمی محیطی ممکن است سبب کاهش عوارض ماکرو و میکرو واسکولر دیابت ناشی از اثرات آتروژنیک و آنژیوژنیک انسولین گردید[۱۵].

مقایسه پپتید C در بین گروه‌ها: در گروه دارونما سطوح پپتید C نیز تفاوت معنی داری بین زمان‌های متفاوت نداشت و همان‌طور که می‌دانیم انسولین به میزان مساوی با پپتید C در جریان خون آزاد می‌گردد. پپتید-C اثر شناخته شده‌ای بر روی متابولیسم کربوهیدرات‌ها ندارد و بر خلاف انسولین، پپتید-C توسط کبد برداشته نمی‌شود و اغلب توسط کلیه‌ها به داخل ادرار ترشح می‌گردد و نیمه عمر پلاسمایی حدود ۳۰ دقیقه در برابر نیمه عمر پلاسمایی انسولین که ٤ دقیقه می باشد دارد و بر همین اساس بسیاری از محققین از پپتید C به‌عنوان نشانگر عملکرد سلول‌های بتا استفاده می کنند و از طرفی میزان کلیرانس پپتید C در شرایط طبیعی و فیزیولوژیک ثابت می باشد و بنابر این بر اساس سطوح پپتید C می‌توان در شرایط پایدار میزان ترشح انسولین را تخمین زد [١٤].

در گروه ۳ بین میزان پپتید C در دقایق ۱۰- و ٢٤٠ تفاوت معنی داری وجود داشت که نشانگرجذب انسولین خوراکی در این دقایق و سرکوب نمودن پپتید C می‌باشد به‌نظر می‌رسد این سامانه حامل سبب افزایش جذب انسولین با سازوکار جدیدی در مقایسه با سایر سامانه‌های حامل جدید مثل لیپوزوم ها یا نانوکپسول‌ها که انسولین را از تخریب توسط آنزیم های روده‌ای محافظت می‌کنند، می‌گردد [١٦].

مآخذ

1. Fix JA. Oral controlled release technology for peptides: status and future prospects. *Pharm. Res* 1996; 13: 1760-1764.
2. Fasno A. Innovative strategies for the oral delivery of drugs and peptides. *Trends Biotechnol* 1998; 16: 152-157.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18]

3. Feskens EJ, Kromhout D. Hyperinsulinemia, risk factors and coronary heart disease. The zutphen elderly study. *Arterioscler. Thromb* 1994 ; 14 : 1647-1694.
4. Davis SS. Overcoming barriers to the oral administration of peptide drugs. Trends *Pharmacological Sci* 1990 ; 11 : 353-365.
5. Schilling RJ, Mitra AK. Degradation of insulin by trypsin and alpha-chemotrypsin. *Pharm Res* 1991 ; 8 : 721-727.
6. Heinmann L, Pfuzner A., Heise T. Alternative routes of administration as an approach to improve insulin thrapy : update on dermal, oral, nasal and pulmonary insulin delivery. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 1337-1351.
7. Crane CW, Path MC, Luntz GR. Absorption of insulin from the human small intestine. *Diabetes* 1968 ; 17 : 625-627.
8. William T Cefalu. Concept, strategies and feasibility of noninvasive insulin dlivery. *Diabetes Care* 2004 ; 27: 239-249.
9. Dorkoosh FA, Verhoef jC, Borchard G, et. al. Intestinal absorption of human Insulin in pigs using delivery system based on superporoushydrogely polymers. Int. *J. Pharma* 2002; 247: 47-55.
10. Dorkoosh FA, Setyaningsih D, Borchard G, et.al. Effects of superporous hydrogely on paracellular drug permeability and cytotoxicity studies in caco-2 cell monolayers. *Int J Pharma* 2002 ; 247: 35-45.
11. Dorkoosh FA, verhoef J, Bochard G, et.al. Development and charactriziation of anovel peroral peptide drug delivery system. *J control Rel* 2001; 71: 307-318.
12. Dorkoosh FA., Borchard G, Rafiee-Tehrani M. Evaluation of superporoushydrogely (SPH) and SPH composites; in porcine intestin ex-vivo: assessment of drug transport morphology effect, and mechanical fixation to intestinal wall. *Eur J Pharma* 2002; 53: 161-166.
13. Still JG. Development of oral insulin : progress and current states. *Diabetes Metab Res Rev* 2002 ; 18 : 529-537.
14. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams text book of endocrinology*, Suanders; 2003: 1443, 1447, 1587.
15. Gwinup G, Elias AN, Domurat ES, Insulin and C-peptide levels following oral administration of insulinin intestinal-enzyme protected capsules. *Gen Pharmacol* 1991; 22: 243-246.
16. Chetty D J, Ywo C. Novel methods of Insulin Delivery: an update. Crit. Rev. Ther. *Drug Carrier Sys* 1998; 15: 629-70.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-12-18]