

درمان‌های مکمل در دیابت: بررسی اثرات ضد دیابتی کیتوزان

اسماعیل ملاح زاده^{۱*}، جمشید اسلامی۱- دانشجوی دکتری زیست شناسی، دانشگاه شهید بهشتی تهران Mallahzadeh73@gmail.com۲- دانشجوی دکتری شایلات، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بندر عباس j.eslami20@gmail.com

چکیده

دیابت یک بیماری متابولیک مزمن است که با افزایش سطح قند خون و اختلال در عملکرد انسولین شناخته می‌شود و به طور گسترده‌ای در سطح جهانی شیوع دارد. این بیماری عمدتاً به دو نوع دیابت نوع ۱ و نوع ۲ تقسیم می‌شود که هر دو با مشکلات جدی برای سلامت همراه هستند. دیابت نوع ۲ به دلیل مقاومت به انسولین و اختلال در جذب گلوکز، مشکلات زیادی را ایجاد می‌کند که می‌تواند منجر به عوارض جدی مانند بیماری‌های قلبی، آسیب به اعصاب، و مشکلات کلیوی شود. به دلیل عدم کفایت درمان‌های موجود، جستجو برای درمان‌های جایگزین و مکمل در حال افزایش است، در این راستا، پلی‌ساکاریدها به دلیل ویژگی‌های زیستی خاص خود، از جمله تأثیرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و تنظیم متابولیسم گلوکز، به عنوان ترکیبات امیدوارکننده در مدیریت دیابت شناخته می‌شوند. کیتوزان، یکی از مشتقات پلی‌ساکاریدی کیتین، به عنوان یک ترکیب طبیعی و غیرسمی توجه زیادی را به خود جلب کرده است. این ماده با خاصیت‌های ضد دیابتی متعدد، از جمله کاهش تولید گلوکز در کبد، بهبود جذب گلوکز در عضلات، و افزایش حساسیت به انسولین، به کنترل قند خون کمک می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که کیتوزان از طریق کاهش گلوکونئوزنز، تحریک انتقال ناقل گلوکز-۴ (GLUT4) به غشای سلولی، و بهبود وضعیت متابولیسم لیپید می‌تواند تأثیرات مثبتی بر کنترل دیابت و کاهش التهاب مزمن مرتبط با آن داشته باشد. بنابراین، کیتوزان و مشتقات آن به عنوان درمان‌های مکمل و طبیعی برای مدیریت دیابت و کاهش عوارض آن می‌توانند گزینه‌های مؤثری باشند و نیاز به تحقیقات بیشتر برای درک کامل پتانسیل‌های این ترکیبات ضروری است.

کلمات کلیدی: دیابت قندی، کیتوزان، پلی‌ساکاریدها، گلوکونئوزنز، حساسیت به انسولین، متابولیسم لیپید.

مقدمه

دیابت یک مشکل جهانی در حوزه سلامت است که با سرعتی بی سابقه میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد و بر اساس نسخه نهم اطلس دیابت فدراسیون بین‌المللی دیابت بیش از نیم میلیارد نفر معادل ۹.۳ درصد از بزرگسالان بین ۲۰ تا ۷۹ سال در سال ۲۰۱۹ با این بیماری زندگی می‌کردند و این رقم در دهه گذشته ۶۲ درصد افزایش یافته و از ۲۸۵ میلیون نفر در سال ۲۰۰۹ به ۴۶۳ میلیون نفر در سال ۲۰۱۹ رسیده است [1]. دیابت قندی گروهی از اختلالات متابولیکی است که با افزایش مزمن قند خون مشخص می‌شود و به دلیل کاهش تولید انسولین، اختلال در عملکرد انسولین یا هر دو ایجاد می‌شود [2]. انسولین که یک هورمون پپتیدی ترشح‌شده توسط پانکراس است، نقش مهمی در تنظیم سطح گلوکز خون دارد و دیابت که به طور کلی به دو نوع اصلی، یعنی دیابت نوع ۱ و دیابت نوع ۲ تقسیم می‌شود، ناشی از اختلال در این فرآیند است دیابت نوع ۱ (T1DM) به دلیل تخریب سلول‌های بتای پانکراس با کمبود ترشح انسولین در بدن مشخص می‌شود و به عنوان دیابت وابسته به انسولین نیز شناخته می‌شود دیابت نوع ۲ (T2DM) با مقاومت به انسولین، اختلال در جذب گلوکز تحریک‌شده توسط انسولین، و کاهش حساسیت سلول‌های هدف به انسولین مشخص می‌شود [3,4]. که این وضعیت می‌تواند اثرات قابل توجهی در کوتاه‌مدت و بلندمدت ایجاد کند که از آسیب مغزی گرفته تا قطع عضو و مشکلات قلبی را شامل می‌شود [5].

پلی‌ساکاریدها و دیابت

پلی‌ساکاریدها پلیمرهای کربوهیدراتی زنجیره بلند هستند که از واحدهای مونوساکاریدی تشکیل شده و توسط پیوندهای گلیکوزیدی به هم متصل شده‌اند این ترکیبات از اجزای سازنده سلول‌ها و بافت‌ها محسوب می‌شوند و به عنوان منبع انرژی برای موجودات زنده عمل می‌کنند [6]. محققان مشاهده کرده‌اند که پلی‌ساکاریدها عملکردهای زیستی متعددی از جمله فعالیت‌های تنظیم‌کننده ایمنی، ضد توموری، آنتی‌اکسیدانی و هیپوگلیسمی را نشان می‌دهند [7]. مطالعات نشان داده‌اند که پلی‌ساکاریدها به عنوان مکمل‌های ضد دیابتی تقریباً بدون عوارض جانبی هستند این ترکیبات اثرات ضد دیابتی خود را از طریق چندین مکانیزم مختلف به نمایش می‌گذارند، از جمله جلوگیری از آپوپتوز (مرگ سلولی) در سلول‌های بتا، با محافظت از جزایر پانکراس، بهبود حساسیت به انسولین، تنظیم مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با متابولیسم گلوکز، و تقویت فعالیت متابولیکی میکروبیوتای روده برای کنترل استرس اکسیداتیو و کاهش التهابی [8,9]. پلی‌ساکاریدهای غذایی که از منابع طبیعی به دست می‌آیند و قابل مصرف هستند، می‌توانند پتانسیل بهبود برخی بیماری‌ها را داشته باشند. مطالعات نشان داده‌اند که اولیگوساکاریدهای عملکردی به دلیل شاخص گلیسمی نسبتاً پایین، قادر به تنظیم متابولیسم گلوکز هستند [10].

کیتوزان و مشتقات آن

همه ما از مقدار فراوان کیتین آگاه هستیم، زیرا پس از سلولز، دومین بیوپلیمر فراوان در طبیعت است که بیشتر در قارچ‌ها و اسکلر خارجی سخت‌پوستان یافت می‌شود [11]. این یک آمینو پلی‌ساکارید خطی است که از واحدهای ۲-استامیدو-۲-دئوکسی- β -D-گلوکوپیرانوزیل با پیوند (۱ $\rightarrow$ ۴) تشکیل شده و عمدتاً در سه شکل پلی‌مورف به نام‌های کیتین α ، β و γ وجود دارد، این ترکیب به عنوان ماده اولیه برای تهیه کیتوزان و کیتوآولیگوساکاریدها استفاده می‌شود [12]. و کیتوزان یک پلی‌ساکارید خطی، کاتیونی، طبیعی و غیرسمی است که از طریق داستیلاسیون کیتین به دست می‌آید [13]. از آنجایی که

کیتین غیرواکنشی و نامحلول است، استفاده‌های آن در مقایسه با کیتوزان محدودتر می‌باشد، کیتوزان دارای گروه‌های عاملی واکنشی مانند گروه آمینی و گروه‌های هیدروکسیل است و اصلاح این گروه‌ها باعث شده است که کیتوزان کاربرد گسترده‌ای

در زمینه‌های مختلف، از جمله صنایع غذایی، آرایشی، پزشکی، داروسازی، کشاورزی، حفاظت از محیط زیست و همچنین در ژن‌درمانی داشته باشد [14]. کیتوزان در pH اسیدی پایدار است و عدم حلالیت آن در pH خنثی و قلیایی دامنه استفاده آن را محدود می‌کند، تغییرات شیمیایی کیتوزان حلالیت و پایداری آن را بهبود می‌بخشد و آن را کاربردی‌تر می‌کند [15,16]. همچنین ویژگی منحصر به فرد کیتوزان و کیتوالیگوساکاریدها، وزن مولکولی پایین (LMWC) است و آن‌ها بارهای مثبت دارند، برخلاف بسیاری از پلی‌ساکاریدهای دیگر که این ویژگی را ندارند، و این ویژگی به آن‌ها اجازه می‌دهد تا به طور مؤثر به سطوح دارای بار منفی متصل شوند [17]. علاوه بر این، کیتوزان به دلیل خواص بیولوژیکی اثبات‌شده‌اش، مانند آنتی‌اکسیدانی، ضد آلرژی، ضد التهابی، ضد انعقادی، ضد سرطانی، ضد باکتری، ضد ویروس، ضد فشار خون، ضد آلزایمر، ضد دیابت، ضد چاقی و فعالیت‌های مهارکننده ماتریکس متالوپروتئینازها، به عنوان یک ماده زیست‌فعال امیدوارکننده شناخته می‌شود [18,19]. میکرو و نانوذرات کیتوزان با استفاده از تکنیک‌های مختلف ساخته می‌شوند، و اندازه و ویژگی‌های سطحی این ذرات در عبور آن‌ها از غشای سلولی بیولوژیکی نقش مهمی دارند، اندازه ذرات تولید شده در فرآیند سنتز سیستم‌های ذرات کیتوزان، به طور عمده به وزن مولکولی کیتوزان، به‌ویژه درجه دی‌استیل‌سازی، و همچنین تکنیک به کار رفته برای تهیه آن‌ها وابسته است، این ذرات می‌توانند برای تحویل داروهای فعال دارویی، به صورت کنترل‌شده و به طور خاص به محل مورد نظر، استفاده شوند [20].

خواص ضد دیابتی کیتوزان

کیتوزان، پلی‌ساکاریدی است که به دلیل داشتن ویژگی‌های خاص، توجه فراوانی را در تحقیقات به خود معطوف کرده است، این پلی‌ساکارید به دلیل فعالیت‌های مفید اثبات شده‌اش در محافظت از سلول‌های بتای پانکراس، کاهش قند خون بالا (هایپرگلیسمی) و پیشگیری از اختلال در متابولیسم چربی که با دیابت قندی مرتبط است، مورد توجه قرار گرفته است [21]. همچنین وزن مولکولی (MW) کیتوزان محلول در آب تأثیر قابل توجهی بر جذب روده‌ای دارد، الگوهای جذب در تحقیقی که شامل آزمایش‌های انتقال مولکولی در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) و در موجودات زنده (in vivo) بود نشان داد که با افزایش وزن مولکولی میزان جذب کاهش می‌یابد [22]. زمانی که ایمنی و ویژگی‌های جذب در نظر گرفته می‌شود، اولیگوساکاریدهای کیتوزان (COS) به عنوان گزینه‌هایی ایمن و کاربردی برای استفاده‌های دارویی و بیولوژیکی در نظر گرفته می‌شوند، این ترکیبات پس از جذب از روده کوچک به جریان خون وارد می‌شوند و عمدتاً به کبد، کلیه و طحال منتقل می‌شوند، این انتقال از طریق ترکیبی از پروتئین‌های حامل و انتشار آزاد صورت می‌گیرد، اگرچه لیزوزیم موجود در خون، کبد، کلیه و ادرار می‌تواند وزن مولکولی COS جذب‌شده را کاهش دهد، اما COS جذب‌نشده می‌تواند به روده بزرگ برسد و توسط باکتری‌های روده هضم و مورد استفاده قرار گیرد [23,24]. کیتوزان چندین مکانیزم اثر دارد که به تأثیر ضد دیابتی آن کمک کند: کاهش گلوکونئوژنز: کیتوزان نشان داده است که گلوکونئوژنز در کبد را کاهش می‌دهد، که این فرآیند تولید گلوکز از منابع غیرکربوهیدراتی است، این اثر با کاهش بیان سیگنال‌های مرتبط با گلوکونئوژنز، مانند فسفوانول‌پیرووات کربوکسی‌کیناز (PEPCK) مرتبط است [25]. کیتوزان جذب گلوکز در عضلات اسکلتی را افزایش می‌دهد و با تحریک انتقال ناقل گلوکز-4 (GLUT4) به غشای سلولی، ورود گلوکز به سلول‌ها را تسهیل می‌کند [25]. کیتوزان و مشتقات آن

می توانند حساسیت به انسولین را بهبود بخشند و مقاومت به انسولین را کاهش دهند، که این امر برای مدیریت دیابت حیاتی است [26]. کیتوزان ممکن است بر متابولیسم لیپید تأثیر بگذارد و تجمع لیپید در کبد و بافت چربی را کاهش دهد، و در نتیجه التهاب مزمن مرتبط با دیابت را بهبود بخشد [26].

نتیجه گیری

دیابت یک بیماری متابولیک مزمن است که با افزایش قند خون و اختلال در عملکرد انسولین مشخص می شود و به عنوان یکی از مشکلات بهداشتی جهانی، تأثیرات جدی بر سلامت انسان ها دارد. دیابت نوع ۲، با ویژگی های خاص خود مانند مقاومت به انسولین و اختلال در جذب گلوکز، باعث بروز مشکلات متعددی در بدن می شود. در این راستا، پلی ساکاریدها، به ویژه کیتوزان، به عنوان ترکیبات طبیعی و مؤثر در مدیریت دیابت مورد توجه قرار گرفته اند. کیتوزان با ویژگی های ضد دیابتی متعدد، از جمله کاهش تولید گلوکز در کبد، بهبود جذب گلوکز در عضلات، و افزایش حساسیت به انسولین، می تواند به عنوان یک گزینه درمانی مکمل برای کنترل دیابت مورد استفاده قرار گیرد. همچنین، خاصیت های آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و بهبود متابولیسم لیپید کیتوزان، آن را به یک ماده زیست فعال امیدوارکننده در درمان دیابت تبدیل کرده است. با این حال، برای درک بهتر مکانیزم های اثر کیتوزان و بهره برداری بهینه از پتانسیل های آن در درمان دیابت، نیاز به تحقیقات بیشتر و مطالعات بالینی وجود دارد.



منابع

- [1] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., ... & IDF Diabetes Atlas Committee. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843.
- [2] Unuofin, J. O., & Lebelo, S. L. (2020). Antioxidant effects and mechanisms of medicinal plants and their bioactive compounds for the prevention and treatment of type 2 diabetes: an updated review. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020(1), 1356893.
- [3] Chukwuma, C. I., Mashele, S. S., & Akuru, E. A. (2020). Evaluation of the in vitro α -amylase inhibitory, antiglycation, and antioxidant properties of Punica granatum L.(pomegranate) fruit peel acetone extract and its effect on glucose uptake and oxidative stress in hepatocytes. *Journal of Food Biochemistry*, 44(5), e13175.
- [4] Salehi, B., Ata, A., V. Anil Kumar, N., Sharopov, F., Ramírez-Alarcón, K., Ruiz-Ortega, A., ... & Sharifi-Rad, J. (2019). Antidiabetic potential of medicinal plants and their active components. *Biomolecules*, 9(10), 551.
- [5] Verma, S., Gupta, M., Popli, H., & Aggarwal, G. (2018). Diabetes mellitus treatment using herbal drugs. *International Journal of Phytomedicine*, 10(1), 1-10.
- [6] Ganesan, K., & Xu, B. (2019). Anti-diabetic effects and mechanisms of dietary polysaccharides. *Molecules*, 24(14), 2556.
- [7] Ramesh, H. P., & Tharanathan, R. N. (2003). Carbohydrates—the renewable raw materials of high biotechnological value. *Critical reviews in biotechnology*, 23(2), 149-173.
- [8] Wu, G., Bai, Z., Wan, Y., Shi, H., Huang, X., & Nie, S. (2020). Antidiabetic effects of polysaccharide from azuki bean (*Vigna angularis*) in type 2 diabetic rats via insulin/PI3K/AKT signaling pathway. *Food Hydrocolloids*, 101, 105456.
- [9] Zheng, Y., Bai, L., Zhou, Y., Tong, R., Zeng, M., Li, X., & Shi, J. (2019). Polysaccharides from Chinese herbal medicine for anti-diabetes recent advances. *International journal of biological macromolecules*, 121, 1240-1253.
- [10] Zou, Y., Wang, Y., Zhang, S., Wu, Y., & Liu, X. (2019). Chitooligosaccharide Biguanide Repairs Islet β -Cell Dysfunction by Activating the IRS-2/PI3K/Akt Signaling Pathway in Type 2 Diabetic Rats. *Advanced Therapeutics*, 2(5), 1800136.
- [11] Martínez, J. P., Falomir, M. P., & Gozalbo, D. (2014). Chitin: a structural biopolysaccharide with multiple applications. *eLS*.
- [12] Lodhi, G., Kim, Y. S., Hwang, J. W., Kim, S. K., Jeon, Y. J., Je, J. Y., ... & Park, P. J. (2014). Chitooligosaccharide and its derivatives: preparation and biological applications. *BioMed research international*, 2014(1), 654913.
- [13] Mourya, V. K., Inamdar, N. N., & Choudhari, Y. M. (2011). Chitooligosaccharides: Synthesis, characterization and applications. *Polymer Science Series A*, 53(7), 583-612.



- [14] Prashanth, K. H., & Tharanathan, R. N. (2007). Chitin/chitosan: modifications and their unlimited application potential—an overview. *Trends in food science & technology*, 18(3), 117-131.
- [15] De Benedictis, V. M., Soloperto, G., & Demitri, C. (2016). Correction of MHS viscosimetric constants upon numerical simulation of temperature induced degradation kinetic of chitosan solutions. *Polymers*, 8(6), 210.
- [16] Cheung, R. C. F., Ng, T. B., Wong, J. H., & Chan, W. Y. (2015). Chitosan: an update on potential biomedical and pharmaceutical applications. *Marine drugs*, 13(8), 5156-5186.
- [17] Zheng, Y., Bai, L., Zhou, Y., Tong, R., Zeng, M., Li, X., & Shi, J. (2019). Polysaccharides from Chinese herbal medicine for anti-diabetes recent advances. *International journal of biological macromolecules*, 121, 1240-1253.
- [18] Bakshi, P. S., Selvakumar, D., Kadirvelu, K., & Kumar, N. S. (2020). Chitosan as an environment friendly biomaterial—a review on recent modifications and applications. *International journal of biological macromolecules*, 150, 1072-1083.
- [19] Ngo, D. H., Vo, T. S., Ngo, D. N., Kang, K. H., Je, J. Y., Pham, H. N. D., ... & Kim, S. K. (2015). Biological effects of chitosan and its derivatives. *Food hydrocolloids*, 51, 200-216.
- [20] Luangtana-anan, M., Opanasopit, P., Ngawhirunpat, T., Nunthanid, J., Sriamornsak, P., Limmatvapirat, S., & Lim, L. Y. (2005). Effect of chitosan salts and molecular weight on a nanoparticulate carrier for therapeutic protein. *Pharmaceutical development and technology*, 10(2), 189-196.
- [21] Sarkar, S., Das, D., Dutta, P., Kalita, J., Wann, S. B., & Manna, P. (2020). Chitosan: A promising therapeutic agent and effective drug delivery system in managing diabetes mellitus. *Carbohydrate polymers*, 247, 116594.
- [22] Chae, S. Y., Jang, M. K., & Nah, J. W. (2005). Influence of molecular weight on oral absorption of water soluble chitosans. *Journal of controlled release*, 102(2), 383-394.
- [23] Kean, T., & Thanou, M. (2010). Biodegradation, biodistribution and toxicity of chitosan. *Advanced drug delivery reviews*, 62(1), 3-11.
- [24] Kondo, Y., Nakatani, A., Hayashi, K., & ITO, M. (2000). Low molecular weight chitosan prevents the progression of low dose streptozotocin-induced slowly progressive diabetes mellitus in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 23(12), 1458-1464.
- [25] Liu, S. H., Chang, Y. H., & Chiang, M. T. (2010). Chitosan reduces gluconeogenesis and increases glucose uptake in skeletal muscle in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(9), 5795-5800.
- [26] Tzeng, H. P., Liu, S. H., & Chiang, M. T. (2022). Antidiabetic properties of chitosan and its derivatives. *Marine Drugs*, 20(12), 784.