

Nanotıp 8. ders

Diyabet ve Nanoteknoloji

Tip 1 Diyabet

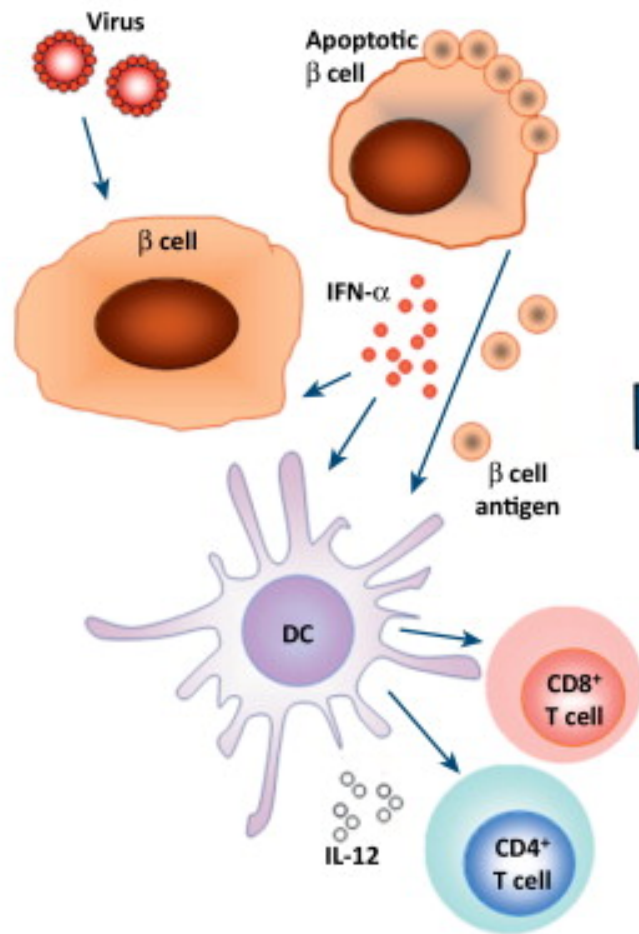
- Tip 1 diyabet otoimmün bir hastalık olup çoğunlukla daha genç kişilerde ortaya çıkmasına rağmen nadir olarak yaşlılarda da görülmektedir.

Çoğunlukla bu hastalığın sorumlusu, pankreastaki insülin üreten hücrelere saldıran bir bağışıklık sistemi reaksiyonudur.

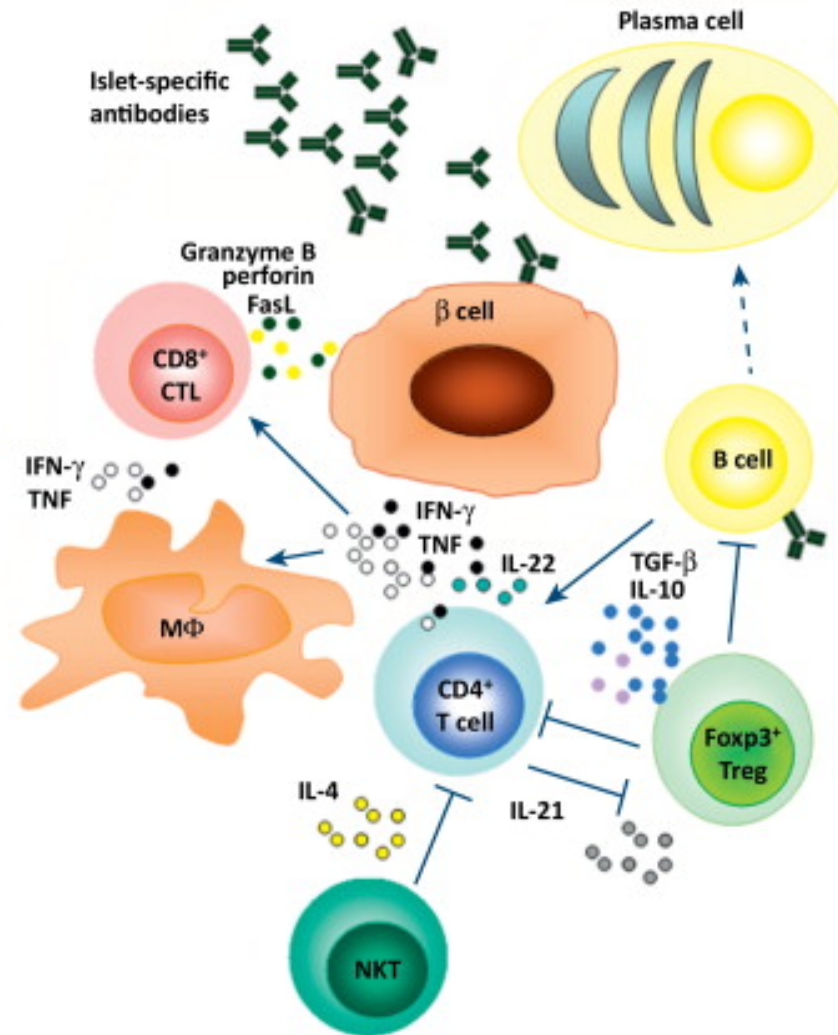
Tip 1 Diyabet

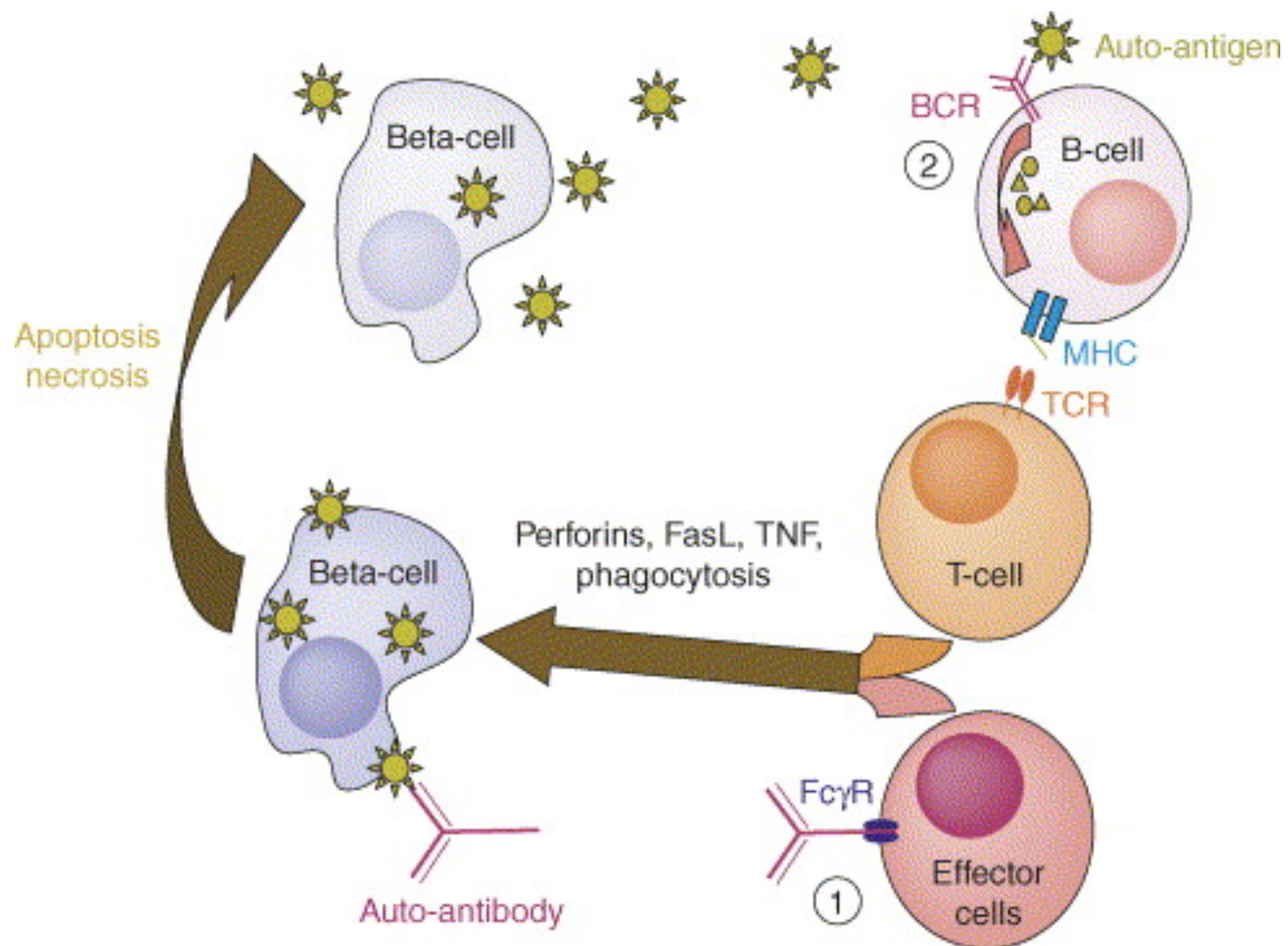
- Bu yüzden bağışıklık sistemi pankreasta normalde insülin üreten beta hücrelerini (Langerhans-adacıkları) tahrip eder. Bunun sonucu olarak mutlak bir insülin eksikliği ortaya çıkar.
- İnsülin eksikliği nedeniyle hücreler son derece yetersiz miktarda glikoz Emilimi gerçekleştirir, bu yüzden kanda çok fazla glikoz birikir.

Initiation of the immune response



Effector mechanisms in beta cell destruction





Tip 2 Diyabet

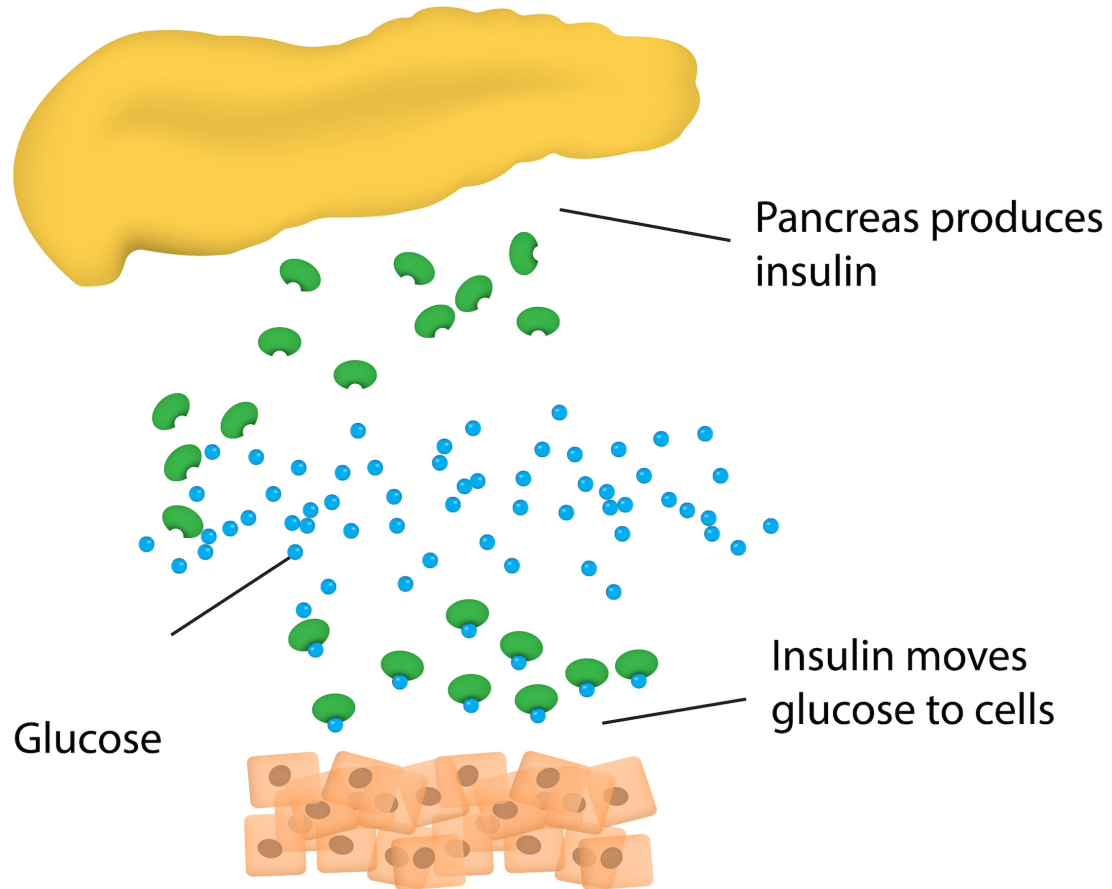
- Tip 2 diyabet, diyabet hastalıkları arasında en yaygın görülen türdür. Diyabet vakalarının %85'e yakını Tip 2 diyabet oluşturmaktadır.
- Önceleri, Tip 2 diyabet metabolizma bozukluğu çoğunlukla daha ileri yaşlarda ortaya çıktığı için bu hastalık “erişkin tipi diyabet” olarak da adlandırılmaktaydı.
- Ancak gün geçtikçe insülin hormonu düzgün çalışmayan daha fazla genç yaştaki kişiye Tip 2 diyabet tanısı konmaktadır

Tip 2 Diyabet

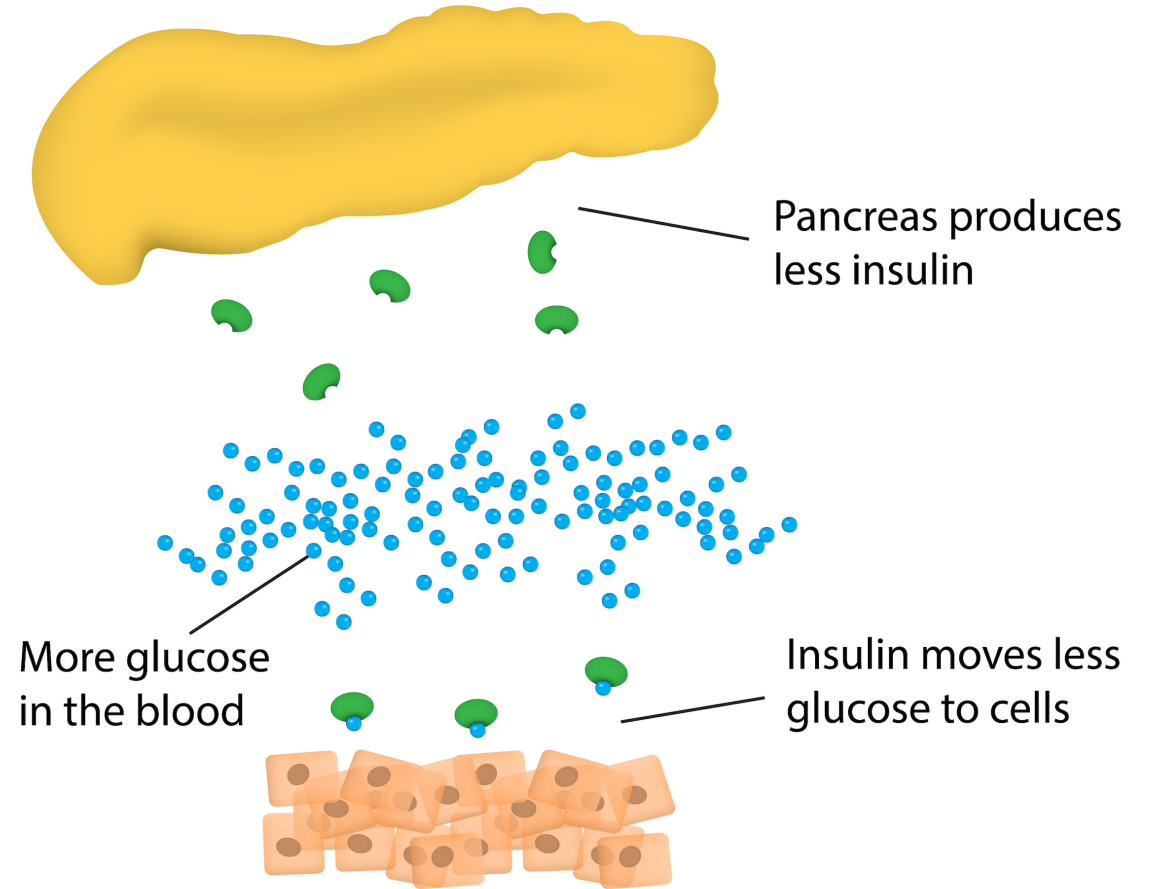
- Tip 2 diyabet türünde pankreas yeterli insülin hormonu üretebildiği halde bu hormon vücutta etkin olarak kullanılamaz.
- Sonuç olarak vücutta insülin üretimi yavaşlar ve vücut insüline daha az duyarlı hale gelir. Bu duruma insülin direnci denir.

Type 2 Diabetes

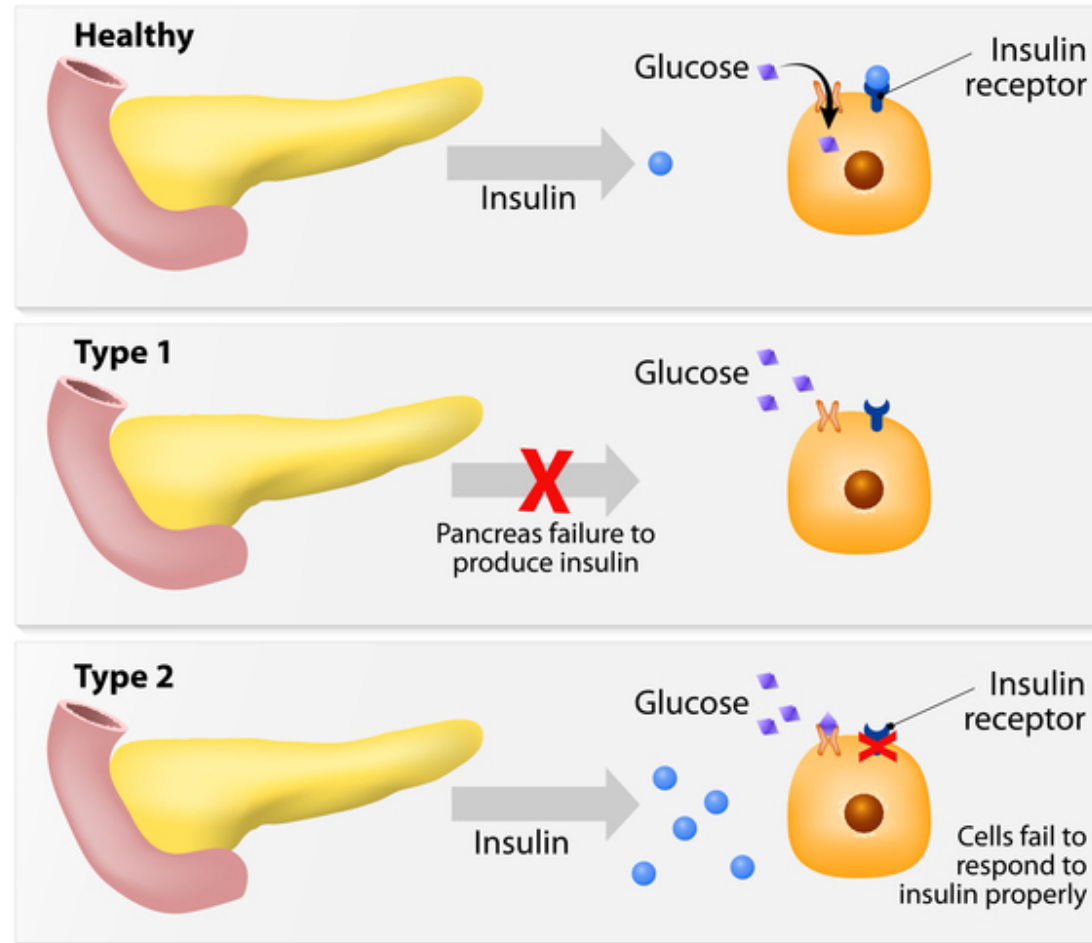
Normal



Diabetic



DIABETES MELLITUS



Tip 2 Diyabet

- Dengeli beslenmenin yanı sıra yaşam tarzının değiştirilmesi, fazla kiloların verilmesi ve fiziksel aktivitenin artırılmasıyla iyileşme sağlanabilir.
- Bunlardan sonuç alınamazsa, ilaç tedavisine başlanabilir. Bunun da yeterli olmaması durumunda hastaya insülin enjeksiyonu yapılmalıdır.

Tip 3 Diyabet

- Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Tip 1, Tip 2 ve gebelikte ortaya çıkan tür olan Gestasyonel diyabet sınıflandırmasına uymayan diğer bütün diyabet türleri Tip 3 diyabet altında sıralanmıştır. Bu türler Tip 3a'dan Tip 3h'ye kadar toplam sekiz gruba ayrılır. Bu ayrım diyabet hastalarında az rastlanan bazı belirtiler dikkate alınarak yapılmaktadır. Tedavi yöntemleri Tip 1, 2 ve gebelikte ortaya çıkan gestasyonel diyabetinkine benzerdir.

Çok az rastlanan bu diyabet türleri pankreasın zarar görmesine ve/veya (kısmi olarak) alınmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Çeşitli hastalıklar ya da geçirilen bir kaza da bu hastalığa sebep olabilir.

Gestasyonel Diyabet

- Gebelik, anne metabolizmasına oldukça büyük bir yük getirir. Gebelik hormonları nedeniyle vücudun insülin ihtiyacı artar. Hamile vücudu bu artan gereksinimi daha fazla insülin üreterek karşılayamazsa, kandaki şeker normal seviyenin üzerine çıkar. Bu durum gebelik diyabeti, yani gestasyonel diyabet, olarak adlandırılır.
- Doğumdan sonra tekrar daha düşük insüline gereksinim duyulur ve böylece bu diyabet türü genelde ortadan kalkar.

Diyabetin Neden Olduđu Sağlık Sorunları

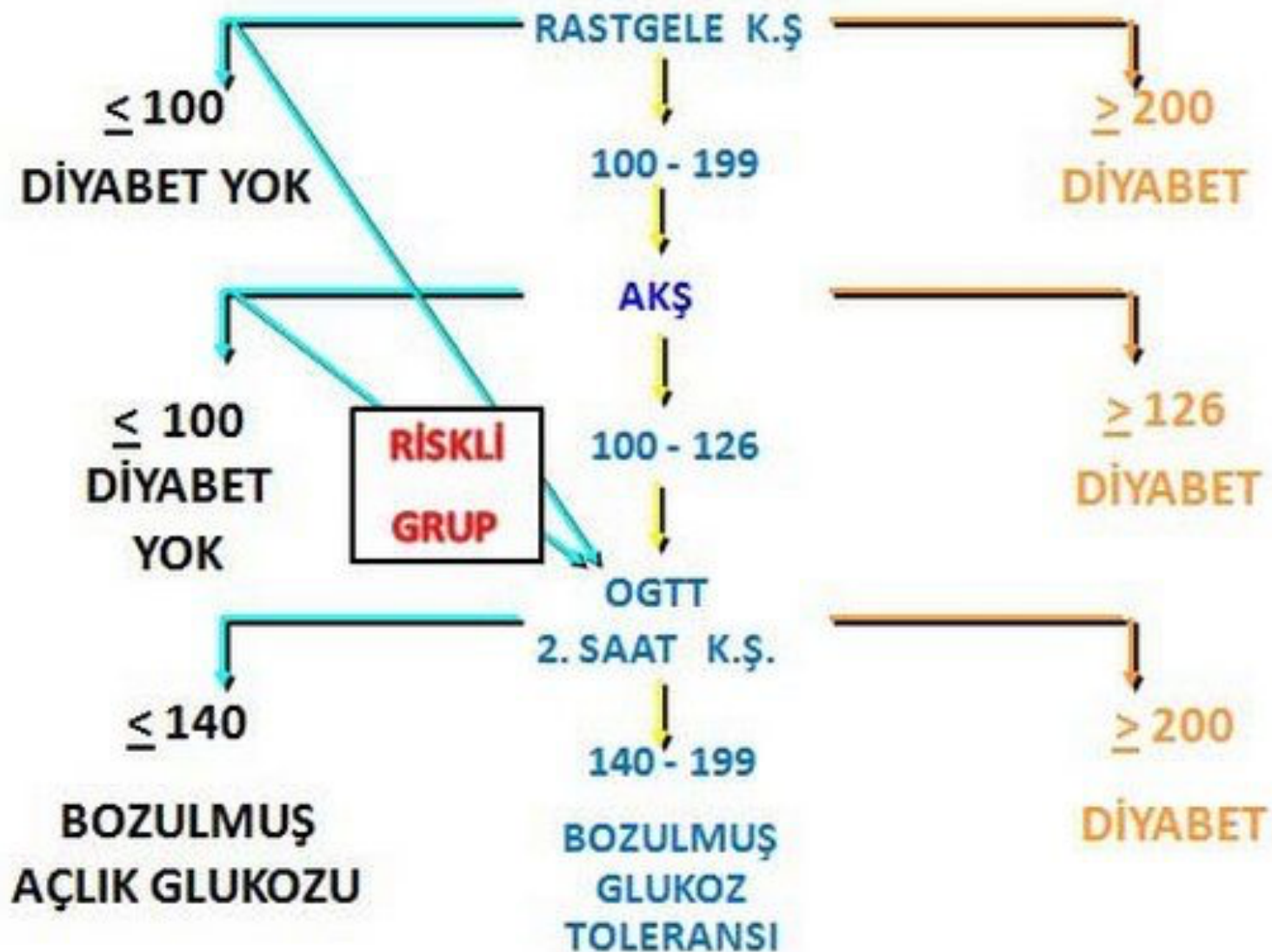
- ✓ Hiperglisemi (yüksek kan şekeri), diyabet hastalığının kontrolsüz olduğu durumlarda birçok ciddi hasara yol açar.
- ✓ Zaman içinde özellikle, kalp, kan damarları, sinir sistemi, böbrek, göz, gibi organ ve sistemler etkilenir.
- ✓ Kalp hastalığı ve inme riski artar. Hastaların % 50'si **kalp hastalığı** ve **inme** nedeniyle ölmektedir.

Diyabetin Ortaya Çıkardığı Sağlık Sorunları

- ✓ Azalmış kan akımı ile birlikte, ayaklarda sinir hasarı, ayak ülserleri, enfeksiyon nedeniyle **amputasyon** ile bitecek sonuca yol açabilmektedir.
- ✓ Tüm **körlük**lerin yüzde biri diyabete bağlı gelişmekte, gelişmiş ülkelerde görme kaybı ve körlüğün en sık nedenleri arasında yer almaktadır.
- ✓ Diyabet **böbrek yetmezliğinin** de önde gelen nedenleri arasındadır.

Diabetes Mellitus'un Tanı Testleri

DİYABET ŞÜPHESİ



ADA 2010 Tanı Kriterleri

Glisemik kontrolün evresi	(Plazma glukoz düzeyleri mg/dL)	
	Açlık Plazma Glukozu	OGTT (2. saat tokluk glukozu)
Normal	<100	<140
IFG (Prediyabet) IGT	100–125	140–199
Diyabet	≥ 126	≥200

İNSÜLİN SALGILATICI (SEKRETOGOG) İLAÇLAR

TABLO 7.1: İnsülin salgılatıcı ilaçlar

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Sulfonilüreler (II. Kuşak SU)			
Glipizid	Minidiab 5 mg tb	2.5-40 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınımlı formu	Glucotrol XL 2.5, 5, 10 mg tb	5-20 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Gliklazid	Betanorm, Diamicron, Glikron, Glumikron, Oramikron 80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salınımlı formu	Diamicron MR 30, 60 mg; Betanorm MR, Efikas MR, Hipoglis 30 mg tb	30-90 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	Dianorm, Gliben 5 mg; Diyaben 3.5 mg tb	1.25-20 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	Amaryl, Diaglin, Diamepid, Glimax, Glirid, Sanprid 1, 2, 3, 4 mg; Mepiriks 1, 2, 3 mg; Tideca 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	Glutril 25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	Glurenorm 30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar)			
Repaglinid	Diafree, Novonorm, Novade, Repelit, Replic, 0.5, 1, 2 mg; Repafix 0.5, 1, 2 mg eff tb	0.5-16 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	Dialix, Natelix, Teglix 120 mg; Incuria, Starlix, 120, 180 mg; Naglid 60, 120 mg tb	60-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

İNSÜLİN DUYARLILAŞTIRICI (SENSITIZER) İLAÇLAR

TABLO 7.3: İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Biguanidler			
Metformin	Glucophage, Matofin, Metfull eff 500, 850, 1000 mg; Glifor, Diaformin, Glange, Gluforce, Glukofen 850, 1000 mg; Gluformin retard, Glukofen retard 850, 1000 mg tb	500-3000 mg	Günde 1-3 kez, yemekte veya tok karnına
Metformin uzun salınımlı	Diaformin XR ⁽¹⁾ , Glifor SR ⁽¹⁾ , Matofin XR 500 mg; Glucophage XR ⁽¹⁾ , Glumetza ⁽¹⁾ 500, 1000 mg tb	500-2000 mg	Günde 1 kez, yemekte veya tok, tercihen akşam
B. Tiazolidindionlar (TZD'ler, Glitazonlar)			
Pioglitazon	Actos 15, 30 mg; Dialic 15, 30, 45 mg eff; Dro-pia, Dyndion, Glifix, Pioforce, Piogtan, Piondia, Pixart 15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız

İNSÜLİN TEDAVİSİ İLKELERİ

□ İNSÜLİN ENDİKASYONLARI

- Klasik tip 1 diabetes mellitus
 - Hiperglisemik aciller (DKA, HHD)
 - Bazı durumlarda tip 2 diabetes mellitus
 - Diyet ile kontrol altına alınamayan GDM
-

İNSÜLİN TEDAVİSİ İLKELERİ

□ İNSÜLİN ENDİKASYONLARI

- Klasik tip 1 diabetes mellitus
 - Hiperglisemik aciller (DKA, HHD)
 - Bazı durumlarda tip 2 diabetes mellitus
 - Diyet ile kontrol altına alınamayan GDM
-

Nanoteknolojik Kapalı Devre Sistemleri

Kapalı Devre Sistemlerinin amacı dokulara insülin taşınmasının yanı sıra kandaki glikoz seviyesinin tayin edilmesidir.

Kandaki glikoz seviyesi arttığında sistem aktif hale gelir ve ortama insülin pompalar

Kapalı Devre Sistemleri

Kapalı devre sistemleri aynı zamanda vücudun işlevlerini sürdürmesi için gerekli olan insülin seviyesini de ayarlayabilir.

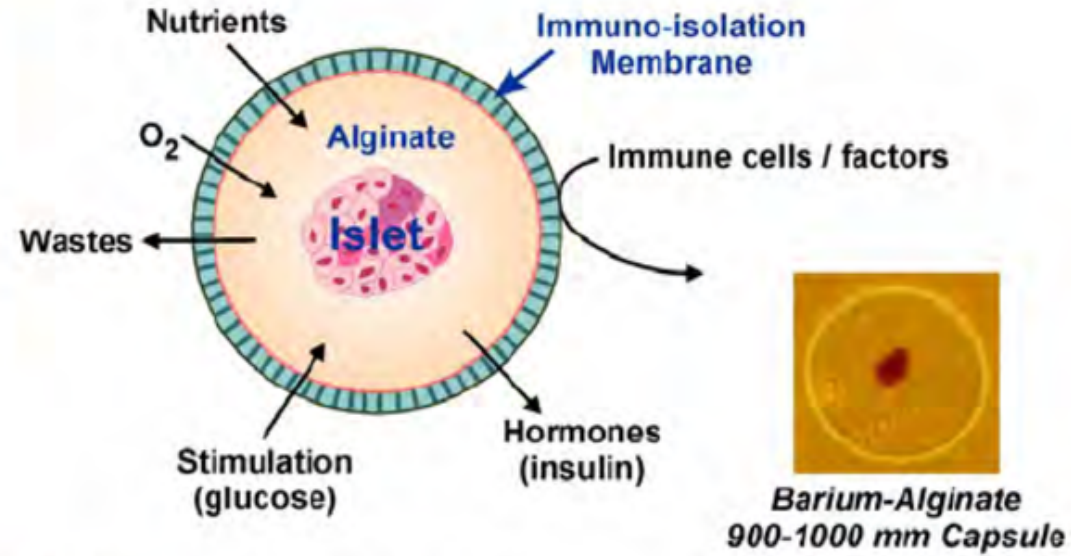
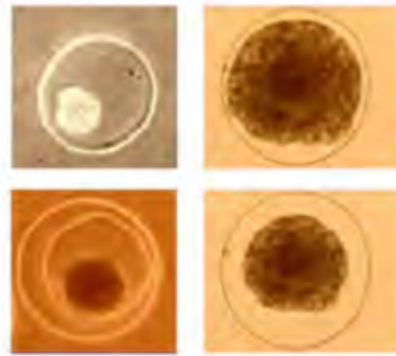
Bu durumda hiperglisemik ve hipoglisemik olayların gelişmesine engel olabilir.

Bu sistemlerin biyouyumlu ve ortam koşullarına cevap verecek şekilde tasarlanması önemlidir

Yapay Pankreas

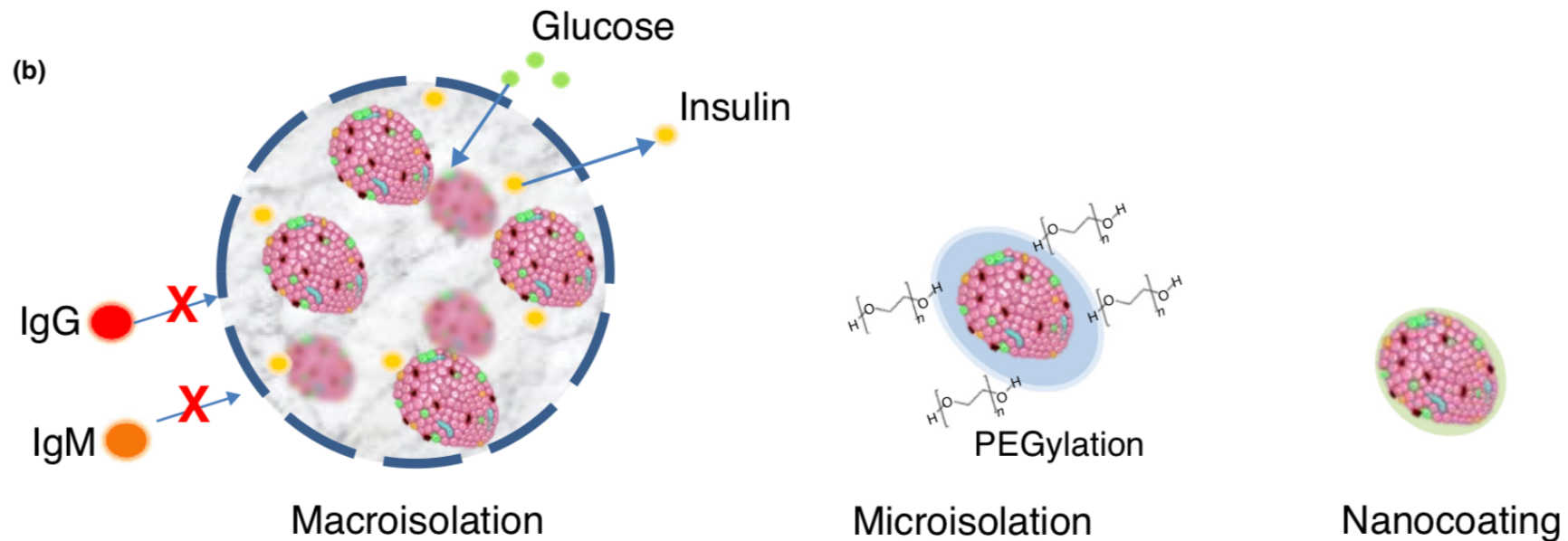
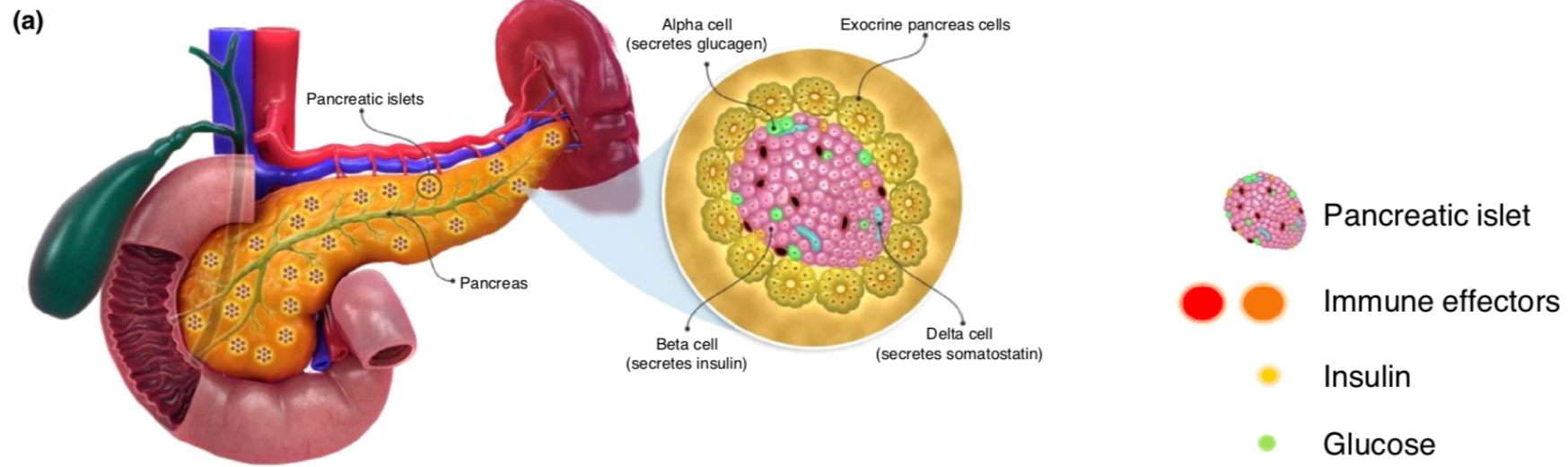
- Sağlıklı bir bireyden elde edilen insülin üreten pankreas beta hücrelerinin yarı geçirgen polimer matrislerin içerisine enkapsülasyonuyla oluşturulur.
- Bu tür çalışmalarda sentetik polimerin yanında doğal polimerik hidrojel de sıklıkla kullanılır.
- Hücrelerle birlikte bu hücrelerin büyümesi için gerekli besinler de enkapsüle edilir
- Hücrelerin immün sistemden kaçışı sağlanmalıdır.

Microencapsulation of Islet



Problems with Encapsulation





Katman Depozisyonu



Nanopartiküllerin belirli bir tabaka üzerine yerleştirilmesiyle sentezlenen ince filmler diyabet tedavisinde kullanılabilir.



Burada pozitif ya da negatif yüklü polimerler kullanılabilir.



Örnek poli-aminositler (polilizin ya da poly-L-glutamik asit)

Katman Depozisyonu

Filmler arasındaki kovalent bağlantılar ve elektrostatik etkileşimler tabakanın kalınlığını ve stabilitesini artırır.

Hücreler kendiliğinden oluşan filmlerin arasına yerleşerek immün sistemden kaçabilirler.

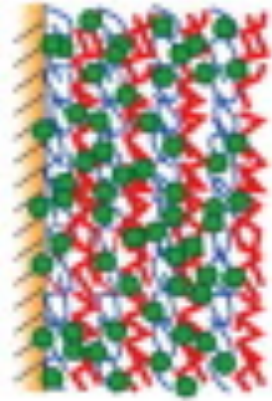
Aynı zamanda geniş yüzey alanları bu filmlere başka terapötik ilaçların da ilave edilmesi imkanını sağlar

Katman Depozisyonu

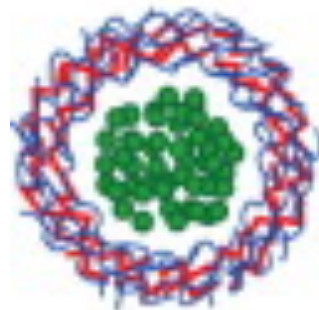
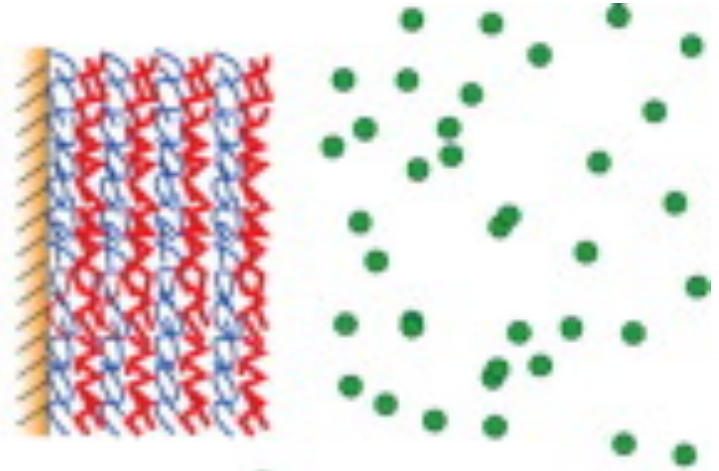
Üst üste katmanların birikmesi geçirgenliğin kontrol edilebilmesi açısından önemlidir.

Hücreler ile birlikte çeşitli biyomoleküller (proteinler) de bu katmanların arasına yerleştirilebilir.

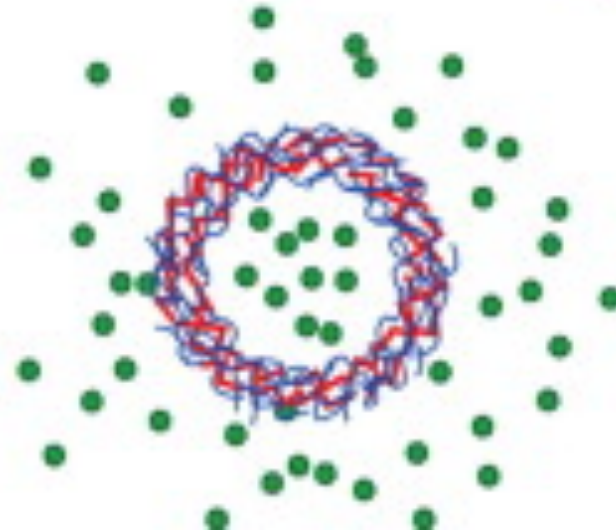
Zaman içerisinde polimerlerin bozulmasıyla birlikte dışarıya insülin salınabilir



glucose
pH change
→

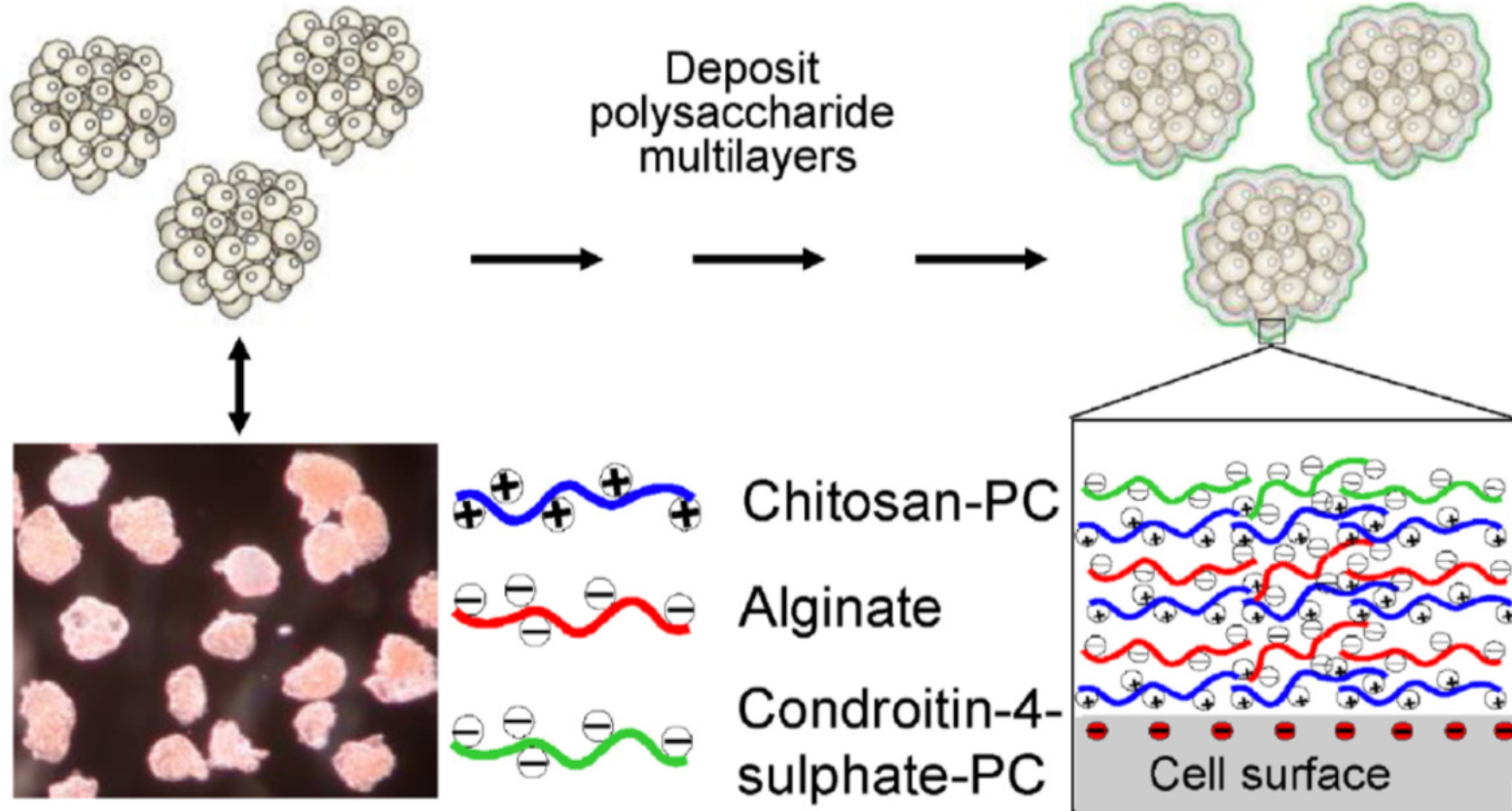


glucose
pH change
→



Isolated islets

Nanoencapsulated islets



Published in final edited form as:

Adv Funct Mater. 2012 August 21; 22(16): 3389–3398. doi:10.1002/adfm.201200138.

Ultrathin polymeric coatings based on hydrogen-bonded polyphenol for protection of pancreatic islet cells

Dr. Veronika Kozlovskaya,

Department of Chemistry, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294 (USA)

Oleksandra Zavgorodnya,

Department of Chemistry, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294 (USA)

Yi Chen,

Department of Chemistry, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294 (USA)

Kristin Ellis,

Department of Microbiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294 (USA)

Prof. Hubert M. Tse,

Department of Microbiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294 (USA)

Dr. Wanxing Cui,

Department of Surgery, Division of Transplantation, the University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294 (USA)

Prof. J. Anthony Thompson, and

Department of Surgery, Division of Transplantation, the University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294 (USA)

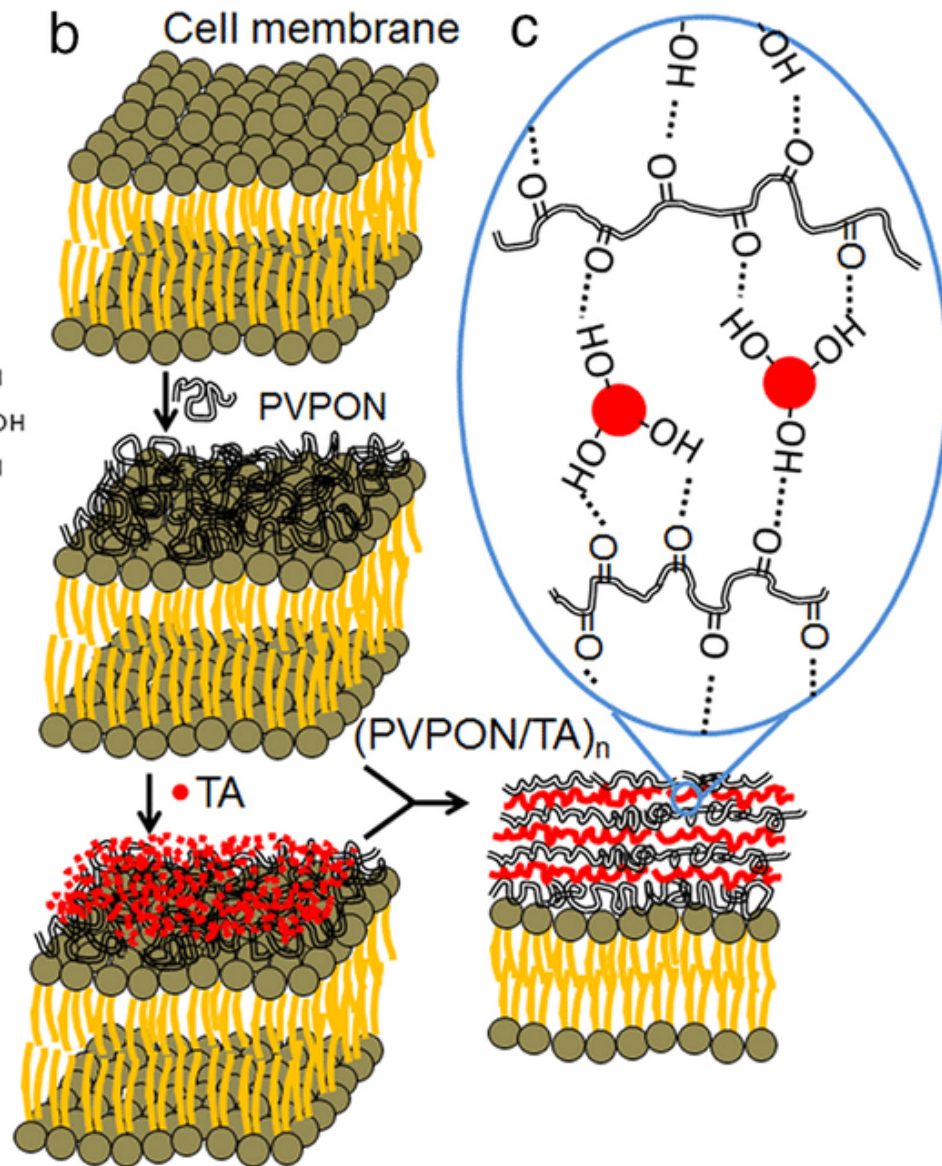
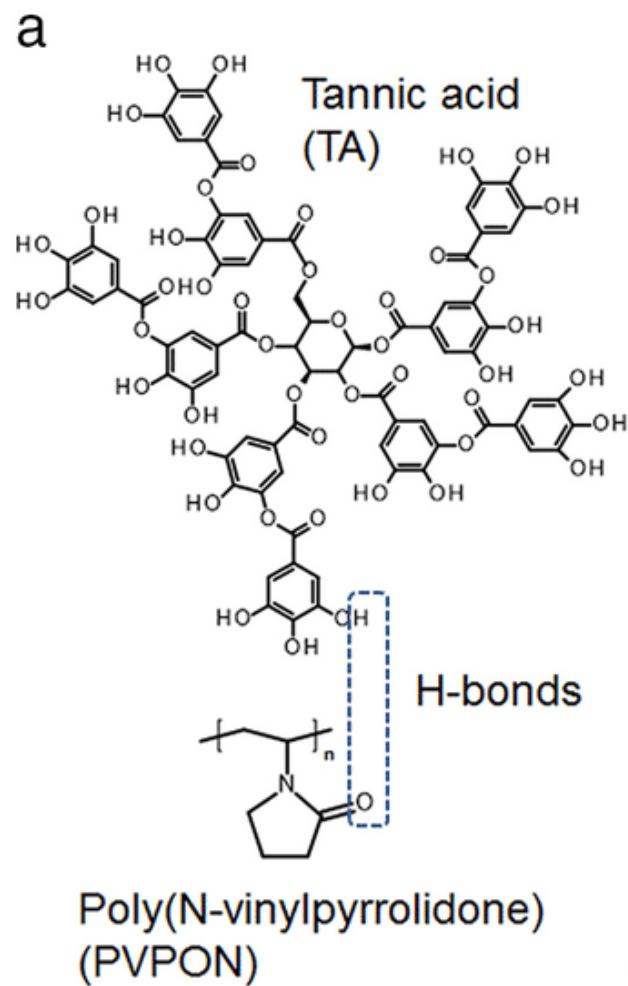
Prof. Eugenia Kharlampieva

Department of Chemistry, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294 (USA)

Eugenia Kharlampieva: ekharlam@uab.edu

Abstract

Though transplantation of pancreatic islet cells has emerged as a promising treatment for Type 1 diabetes its clinical application remains limited due to a number of limitations including both pathogenic innate and adaptive immune responses. We report here on a novel type of multifunctional cytoprotective material applied to coat living pancreatic islets. The coating utilizes hydrogen-bonded interactions of a natural polyphenol (tannic acid) with poly(N-vinylpyrrolidone) deposited on the islet surface via non-ionic layer-by-layer assembly. We demonstrate that the coating is conformal over the surface of mammalian islets including those derived from rat, non-human primate (NHP), and human. In contrast to unmodified controls, the coated islets maintain their viability and β -cell functionality for at least 96 hours *in vitro*. We also determine that the coating demonstrates immunomodulatory cytoprotective properties suppressing pro-inflammatory cytokine synthesis in stimulated bone marrow-derived macrophages and diabetogenic BDC-2.5 T cells. The coating material combines high chemical stability under physiologically relevant conditions with capability of suppressing cytokine synthesis, crucial parameters for prolonged islet



Glikoza Duyarlı İnsülin Taşıma Sistemleri

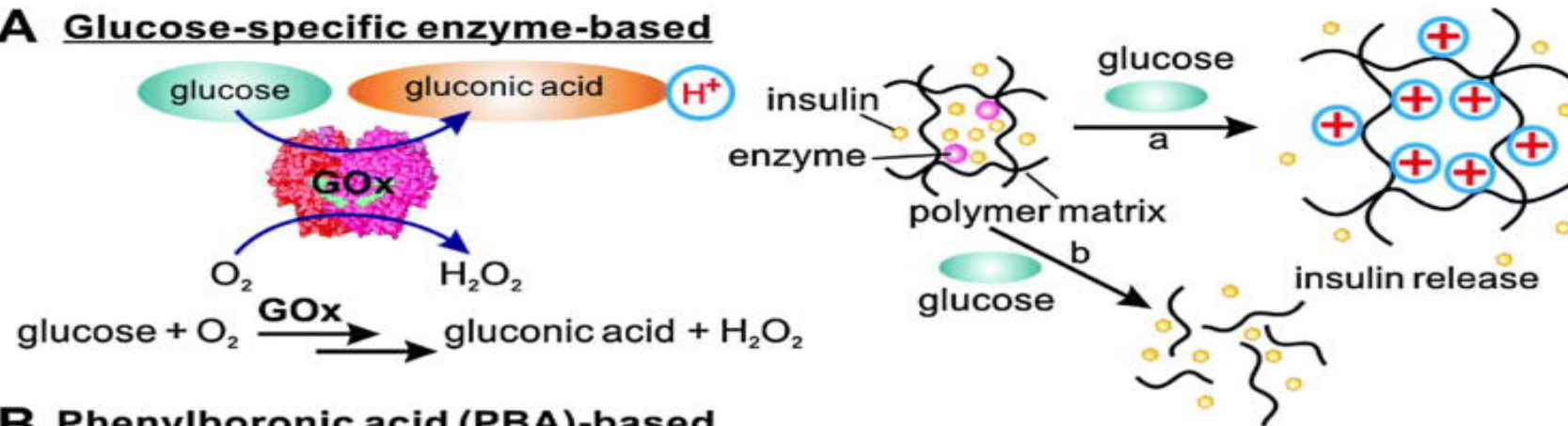
Glikozun

Glikoz oksidaz enzimi

Fenilboronik Asit

Konkavalin A karşı olan ilgisi kullanılarak taşıma sistemleri geliştirilebilir

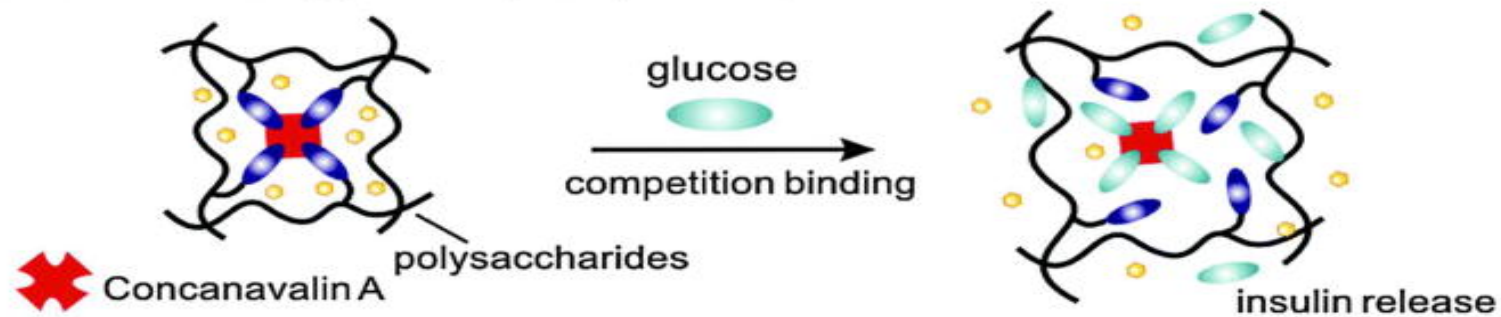
A Glucose-specific enzyme-based



B Phenylboronic acid (PBA)-based



C Glucose binding protein (GBP)-based



Glikoz Oksidaz Sistemleri

Glikoz oksidaz glikozun enzimatik olarak glukonik aside oksidasyonunu katalizler

Glükonik asit oluşması direkt olarak ortamdaki glikoz seviyesini göstermektedir.

Bu noktada glikoz oksidaz ve insülin içeren pH duyarlı polimerik matrisler kullanılmaktadır.



Glikoz Oksidaz Sistemleri

Son yapılan çalışmalarda çift emülsiyon yöntemiyle insülin, glikoz oksidaz ve katalaz içeren dekstran nanopartikülleri sentezlenmiştir.

Bunlar pozitif yüklü kitosan veya negatif yüklü aljinat ile kaplanmıştır. Daha sonra bu nanopartiküller bir araya getirilerek bir nano ağ yapısı oluşturulmuştur.

Glikozun glukonik aside dönüşmesiyle birlikte hidrofobik özellikli dekstran hidrofilik özellik kazanmış ve ortama insülin salımını gerçekleştirmiştir.

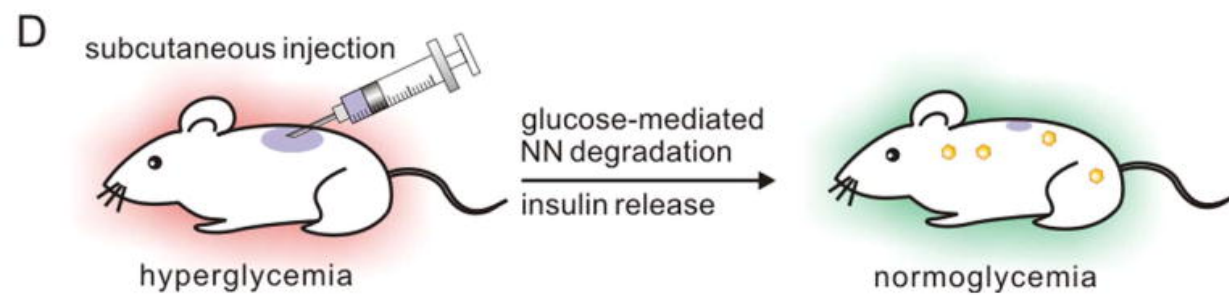
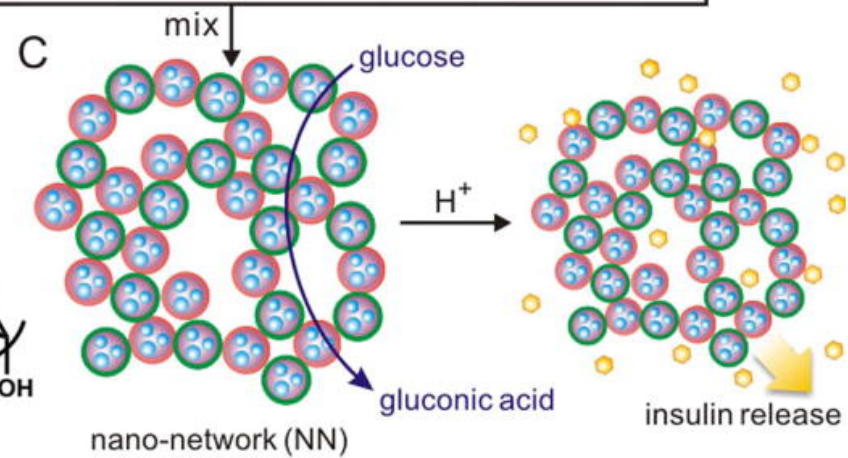
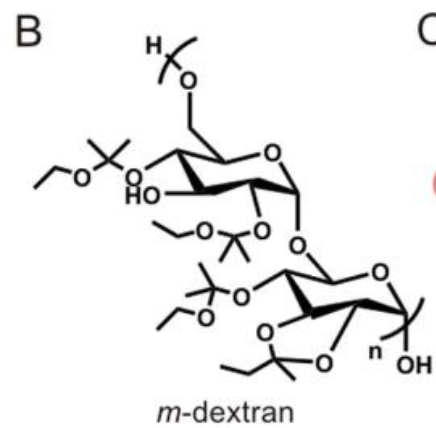
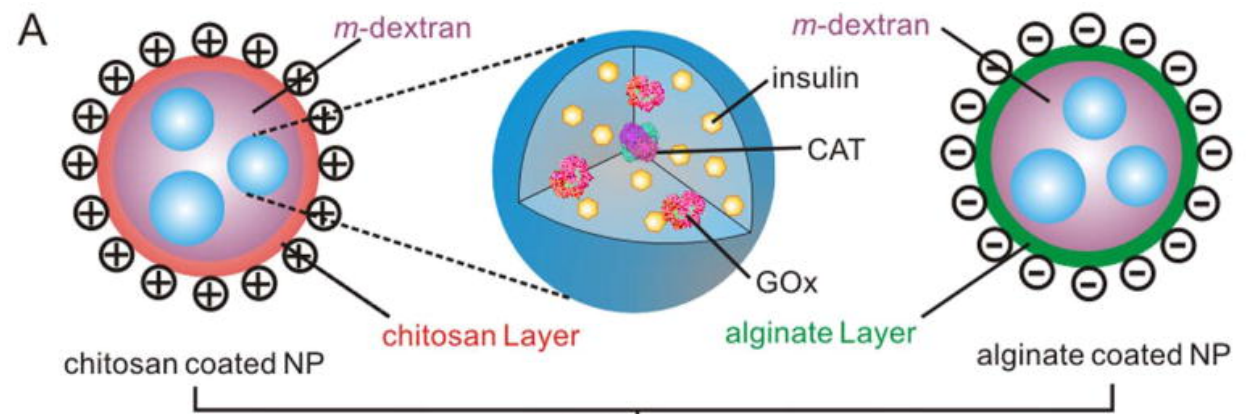


Glikoz Oksidaz Sistemleri

Nano ağ yapısı sisteme mekanik bir destek kazandırarak enjeksiyon bölgesinde patlama yaparak insülinin etrafa dağılması engellenmiştir.

Aynı zamanda oluşan porlu yapı glikozun sistem içerisine girmesine yardımcı olmuştur.

Sistem normal seviyede (100 mg dL^{-1}) glikoz ile karşılaştığında ortama insülin bırakmazken, yüksek seviyede glikoz ile karşılaştığında (400 mg dL^{-1}) insülin pompalar



Glikoz Oksidaz Sistemleri

- Gordijo and co-workers developed a glucose-responsive nanocomposite membrane for insulin delivery. The composite was prepared by conjugating MnO_2 nanoparticles and poly(N-isopropylacrylamide-co-methacrylic acid) poly(NIPAM-MAA) with GOx, insulin, catalase (CAT), bovine serum albumin (BSA) and gluteraldehyde. The resultant PNIPAM-MAA membrane is pH sensitive and is capable of shrinking under the acidic conditions induced by hyperglycaemia. The shrinking of the membrane leads to insulin release across the membrane by increasing the porosity of the hydrogel network.

Glikoz Bağlama Proteini Sistemleri

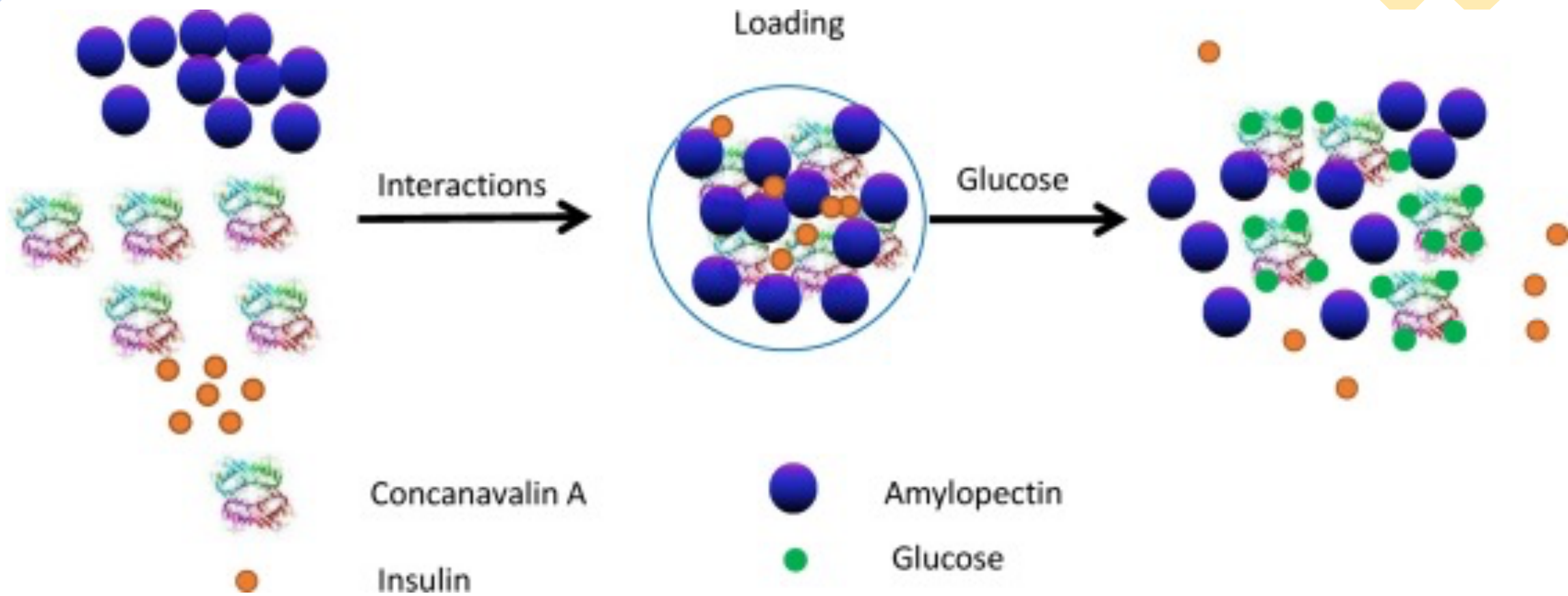
- Glikoz bağlama proteinleri glikoz ya da glikoz türevleriyle karşılaştığında yüksek afiniteyle bağlanma özelliğine sahiptir.
- Özellikle lektinler karbohidratlara bağlanarak hücre sinyal iletiminde önemli bir görev alırlar
- İnsülin taşımada en sık kullanılan lektinler Concanavalin A (Con A)'dır

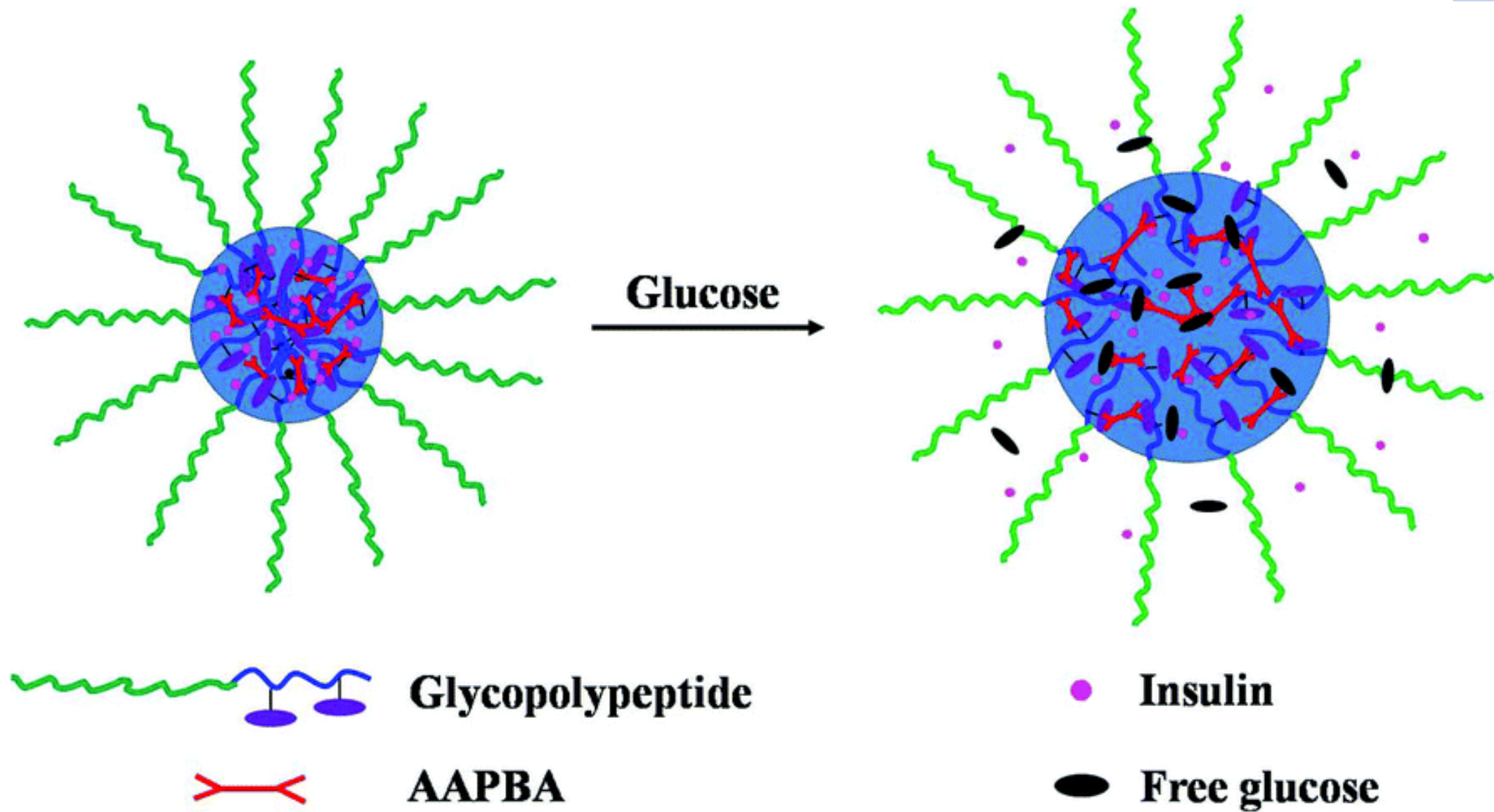
Glikoz Bağlama Proteini Sistemleri

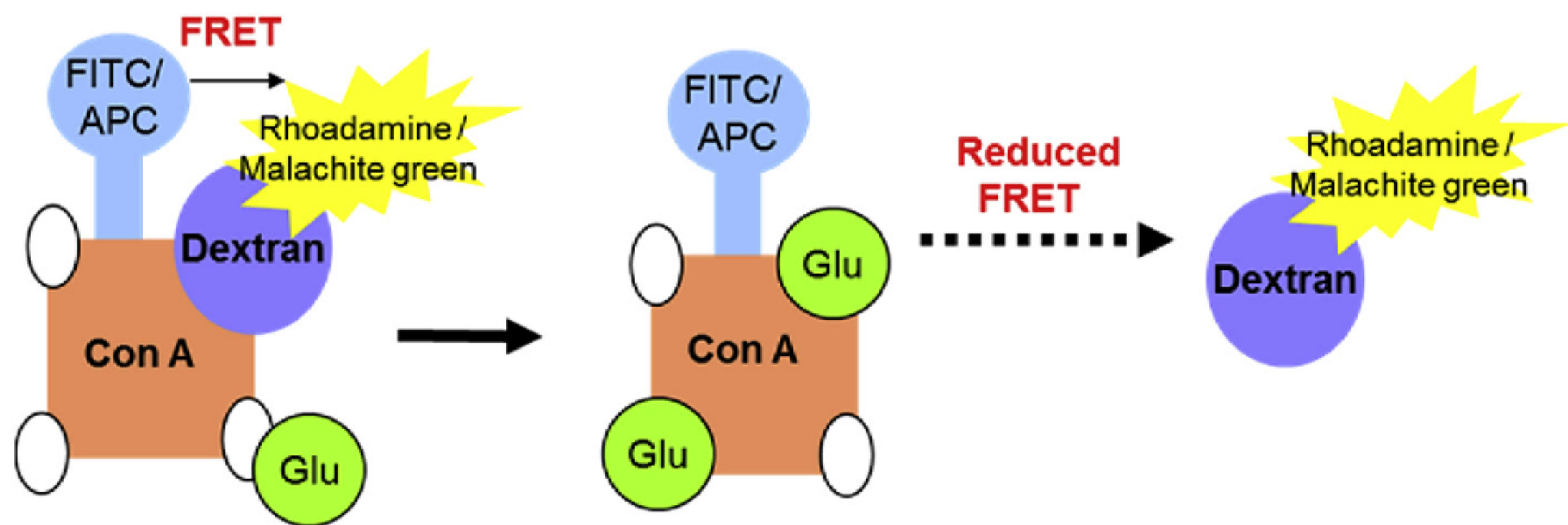
- Con A glukonik asit ile modifiye edilmiş insülin ile bir araya getirilerek hidrojellerin içerisinde biyolojik sistemlere enjekte edilir.
- Hiperglisemik koşullar altında G-insülin ve glikoz Con-A'ya bağlanmak için yarışır ve daha yüksek afiniteli glikoz bu yarıştan galip ayrılır.
- Bu durumda insülin ortama salınmış olur.

Glikoz Bağlama Proteini Sistemleri

- Wu ve arkadaşları mezoporlu Con A ile modifiye edilen silika nanopartiküllerinin içerisine rodamine boyasını yükleyerek biyolojik sisteme vermişlerdir.
- pH'ın düşüşüyle birlikte Con A monomer yapısına dönerken, nötral pH'da tetramer yapısında bulunmaktadır.
- Glikozun sisteme bağlanmasıyla sistem pH duyarlı bir şekilde boyayı salarak görüntülemeye yardımcı olur.
- Glikozun olmadığı durumda ilaç salımı gerçekleşmez.



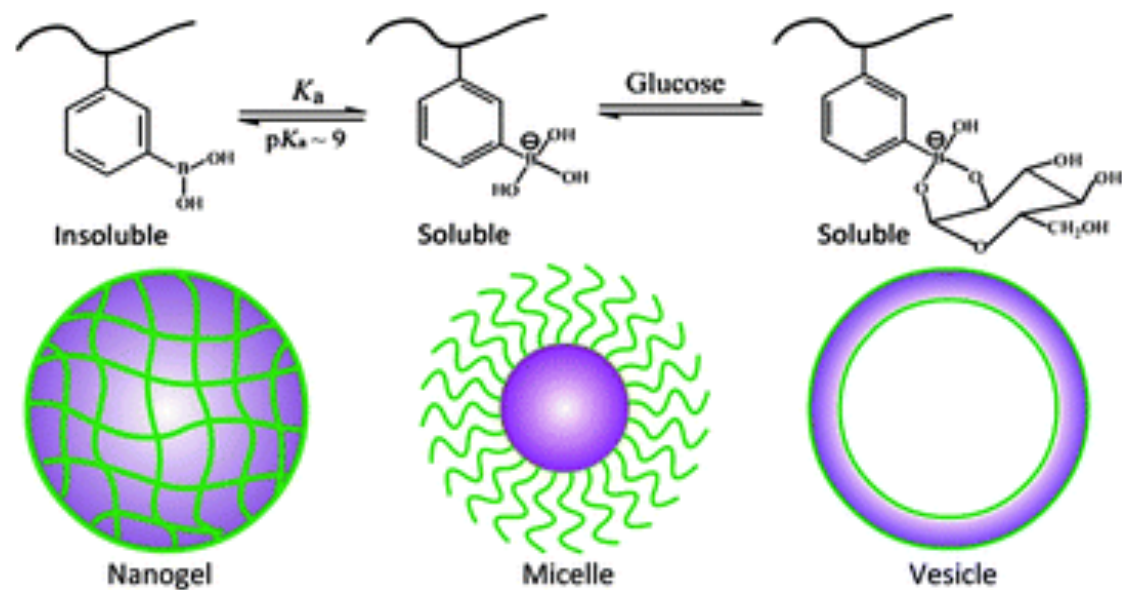
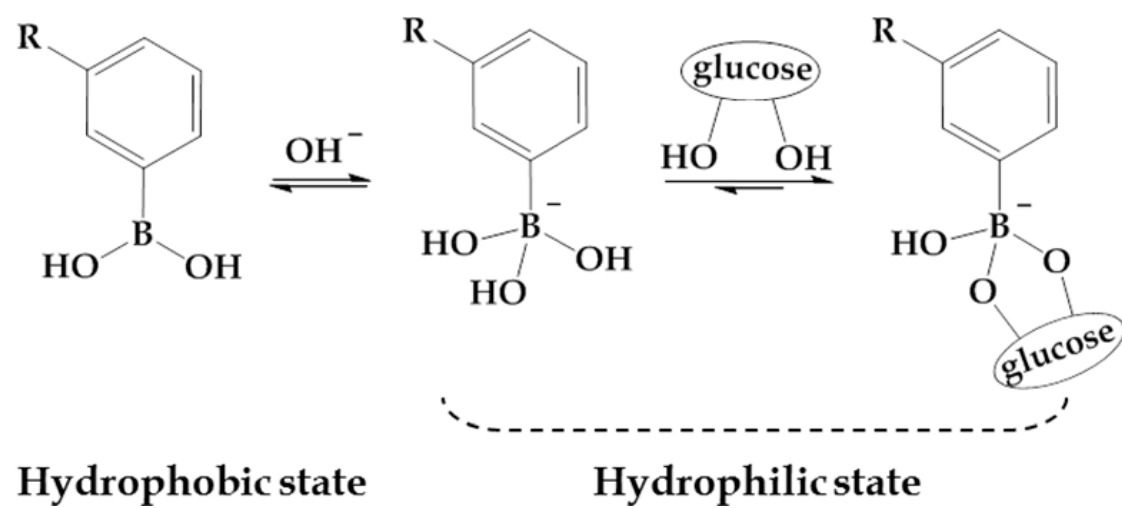


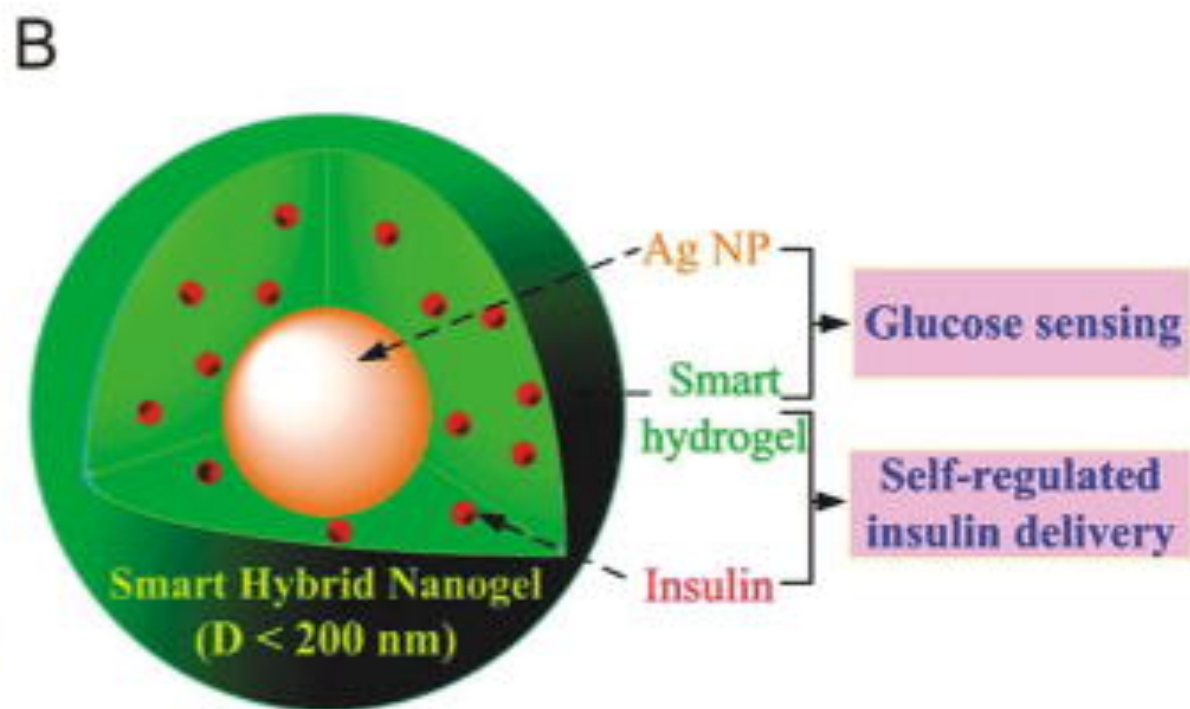
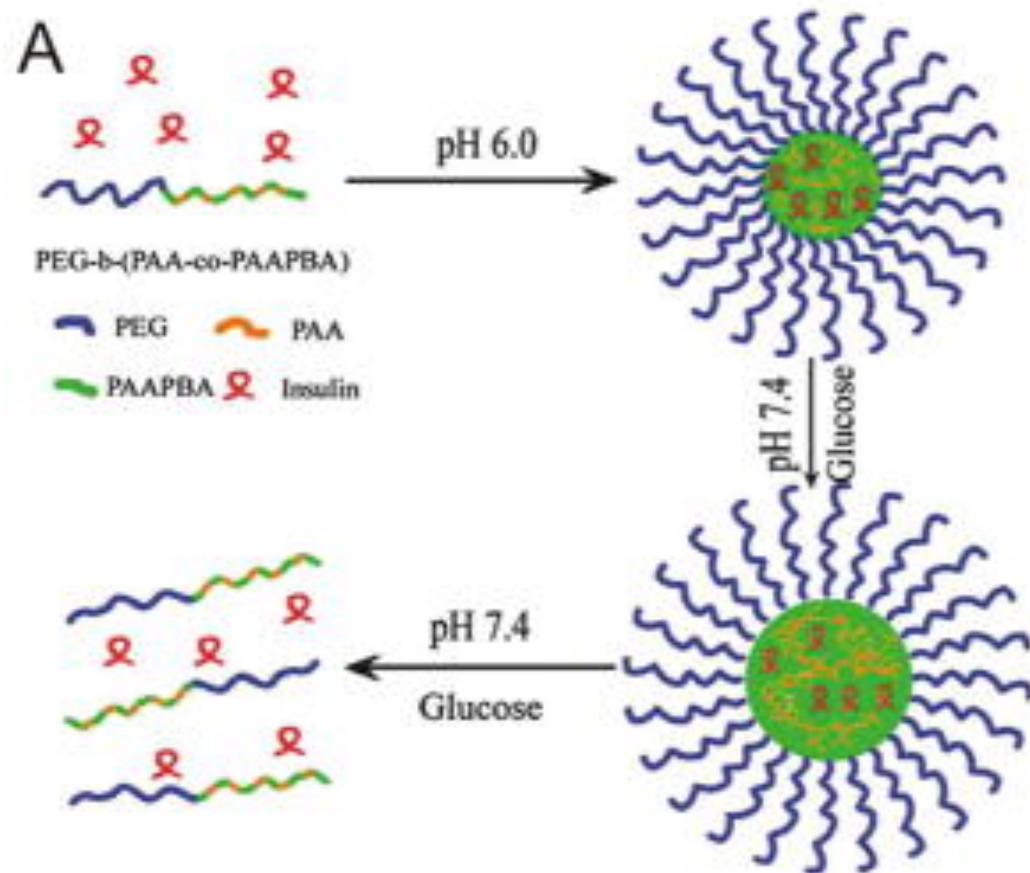


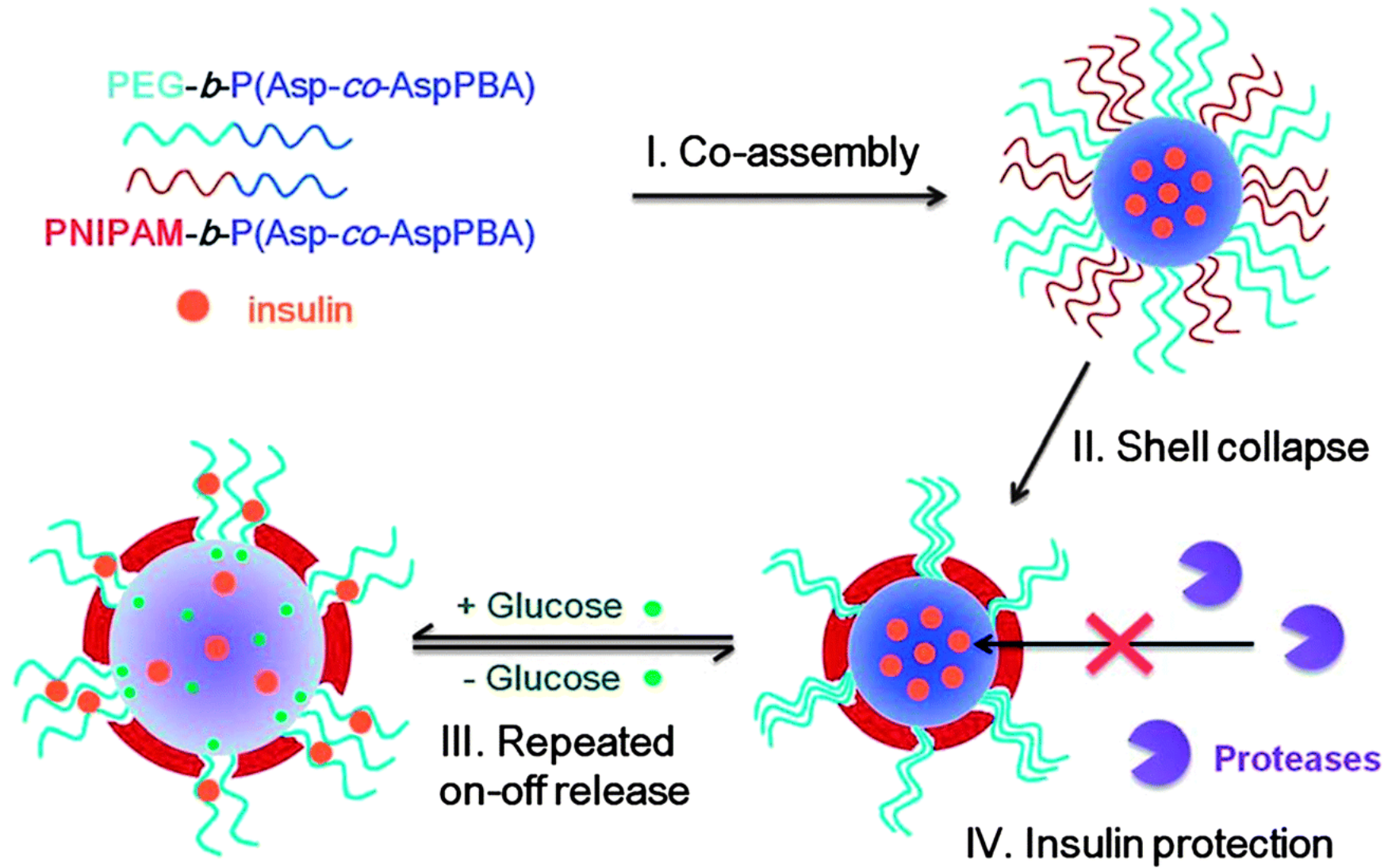
FITC = fluorescein isothiocyanate; APC = allophycocyanin

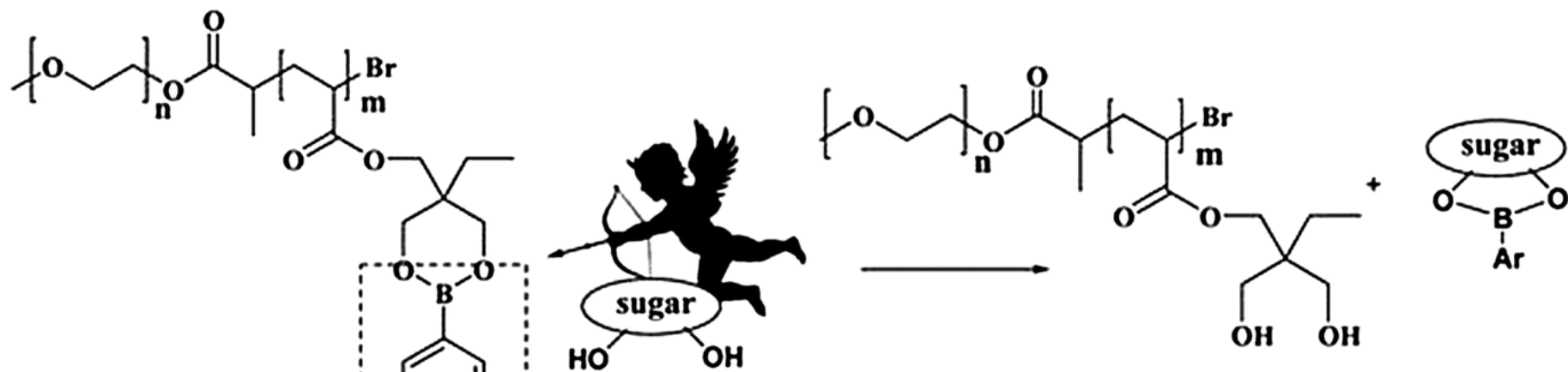
Fenilboronik Asit Sistemleri

- Fenil boronik asit nötral ortamda hidrofobik haldeyken yüksek asitli ortamlarda ($pK_a > 8$) negatif yüklenererek tetrahedral bir yapıya dönüşür.
- Ortamda glikoz bulunduğunda fenilboronik asit glikozun diol ya da poliol bölgeleriyle birleşerek morfolojik bir değişiklik gösterebilir.
- Bu durumda hidrojeller şişerek ortama insülin salınmasını tetiklerler.



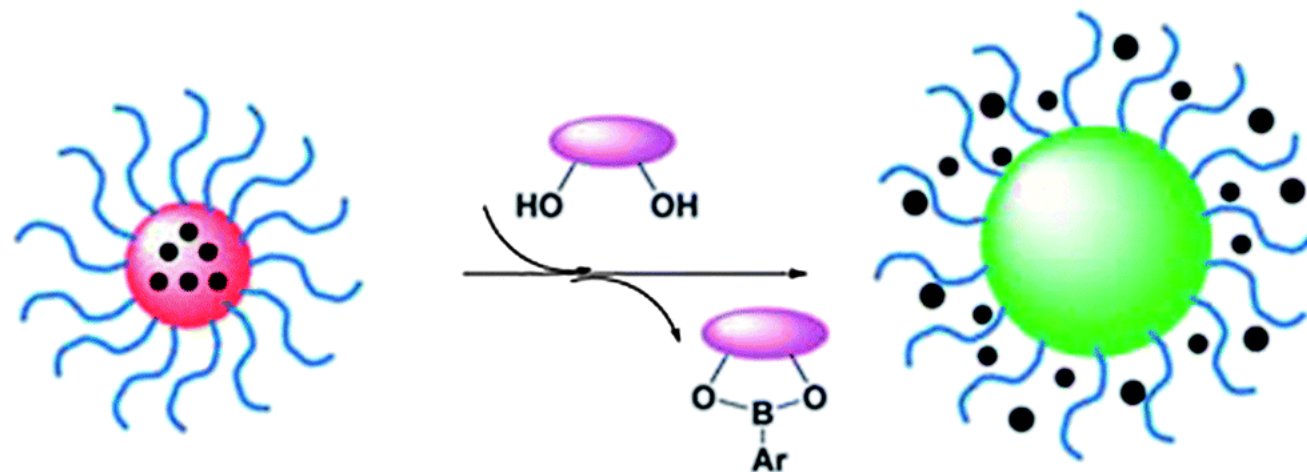




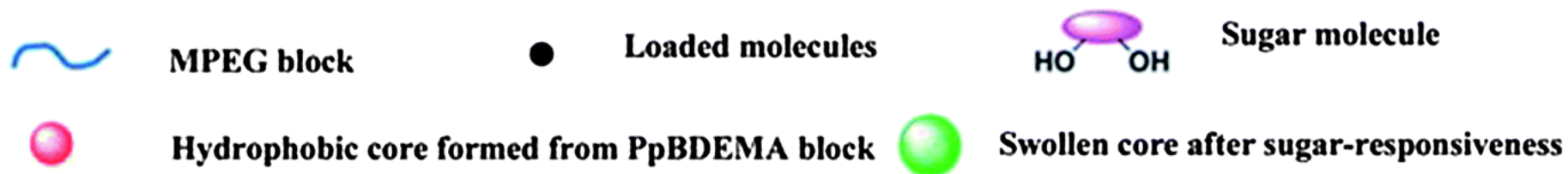


Amiphilic polymer

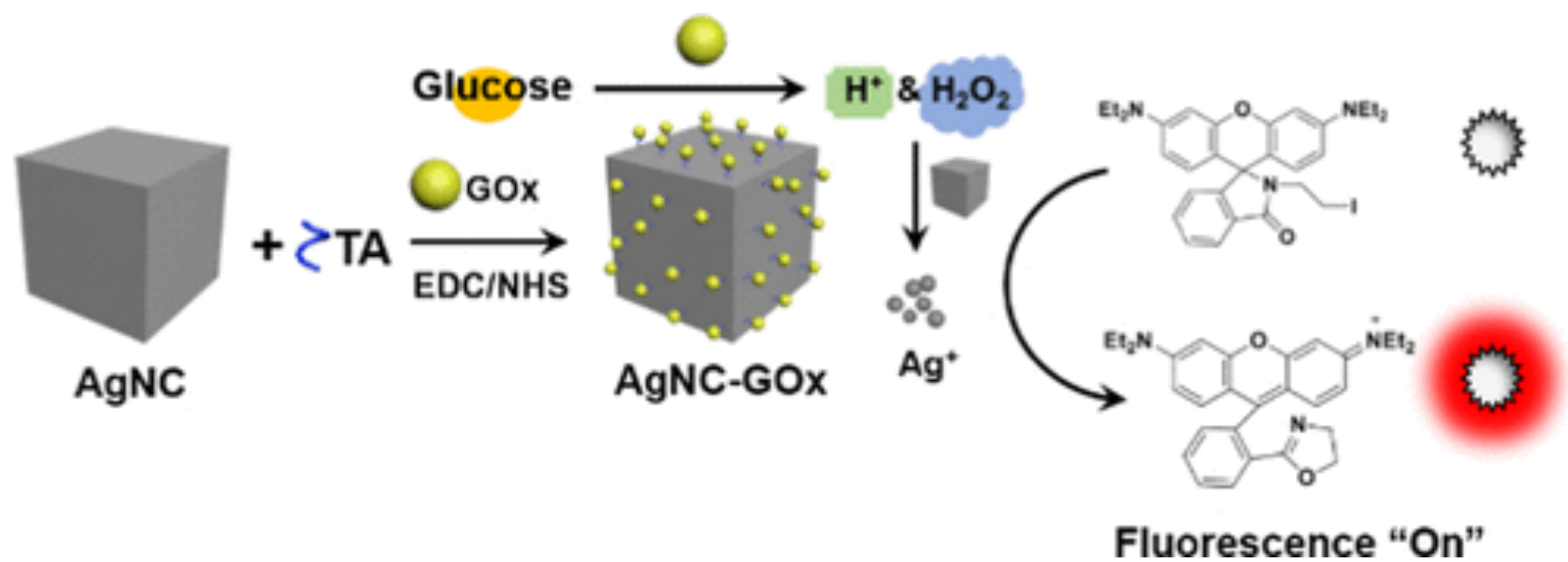
Double hydrophilic polymer

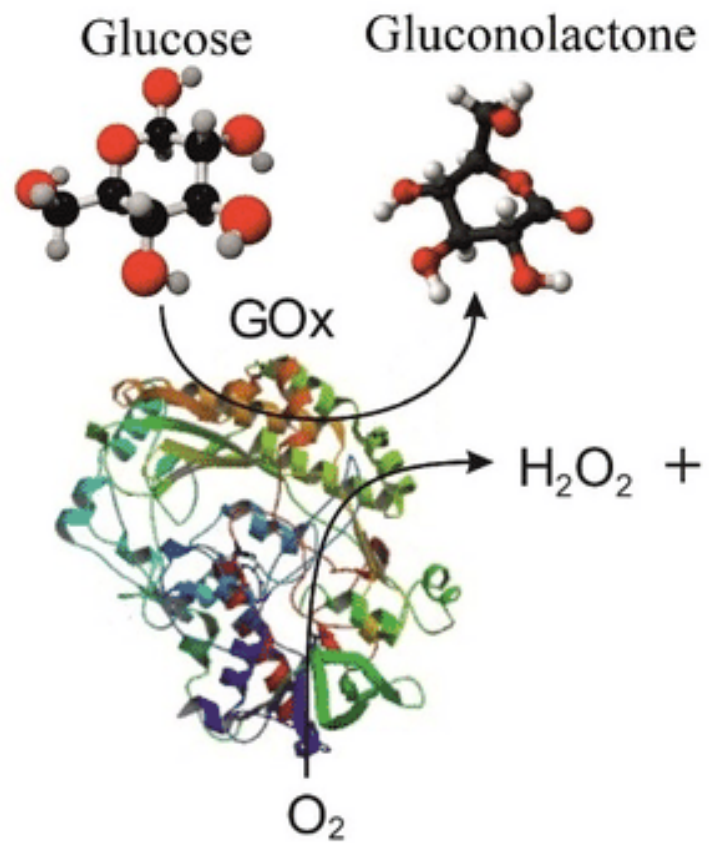


Micellar aggregates



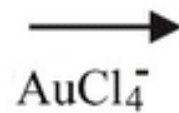
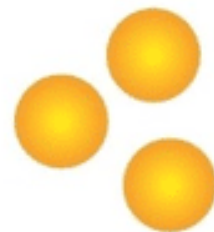
- In most electrochemical methods, glucose concentration measurements are achieved by measuring an enzyme's activity either directly by coupling it to an electrode or indirectly by measuring changes in concentration of the reactants or products. An advantage of coupling this technique with nanoscale components is that nanostructures such as carbon nanotubes^{[24](#), [26](#), [27](#), [29](#)} or gold nanoparticles^{[17](#), [18](#)} are excellent catalysts for reducing H₂O₂. Furthermore, the high surface area to volume ratio of nanostructures increases the reaction kinetics.



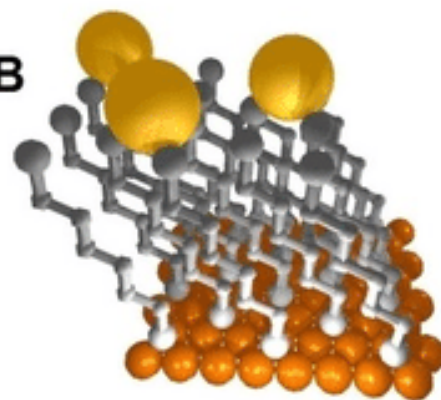


13 nm AuNPs
in the solution

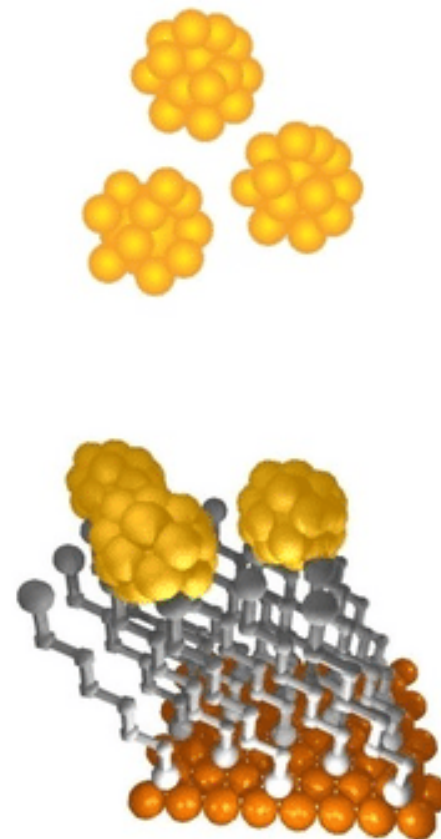
A

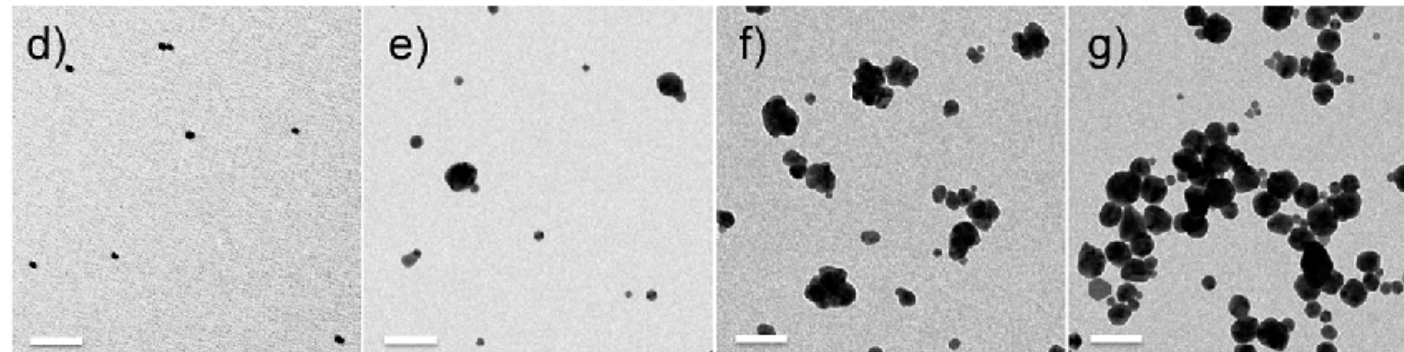
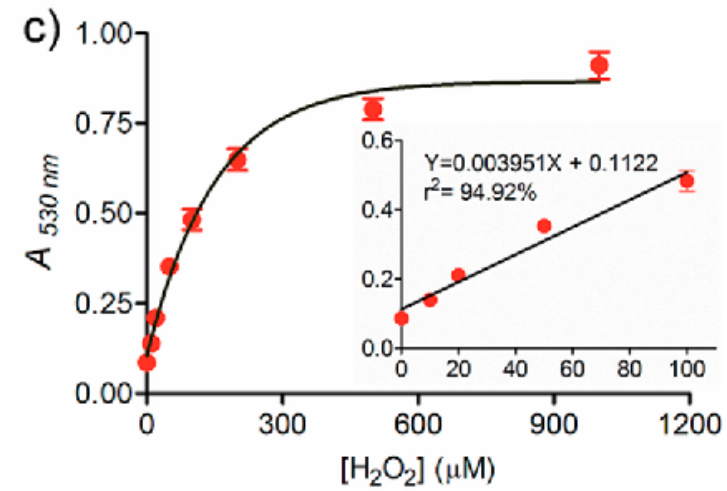
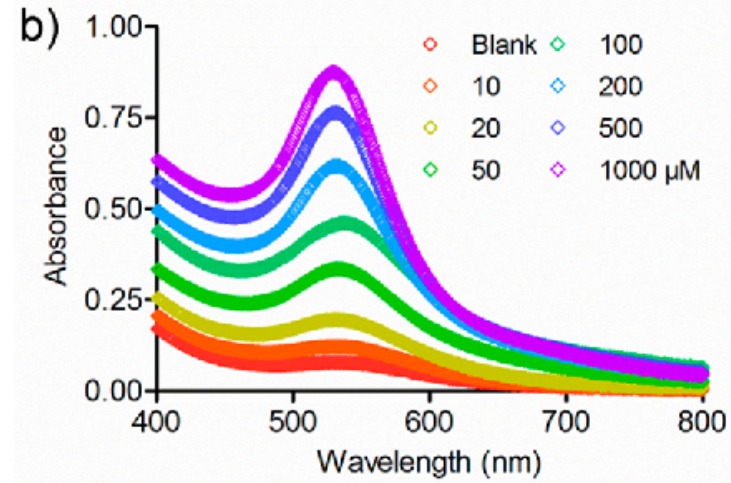
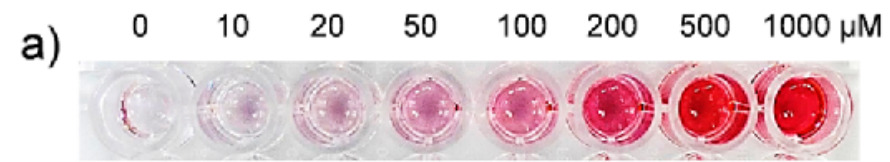


B



13 nm AuNPs
immobilized on the surface





d) 0.001 g/L e) 0.002 g/L f) 0.004 g/L g) 0.008 g/L

