

Nowe możliwości i technologie w leczeniu cukrzycy typu 1.

Dr hab. n. med. Marta Wysocka-Mincewicz

Lek. Julia Przybylak

Lek. Przemysław Mystkowski

Rodzaje transplantacji trzustki

- **Trzy główne typy przeszczepów trzustki:**

- Sam **przeszczep trzustki** dla pacjenta z cukrzycą typu 1, który ma nawracające ciężkie hipoglikemie , ale odpowiednią czynność nerek.
- Jednoczesny **przeszczep trzustki i nerki (SPK)**, gdy trzustka i nerka są przeszczepiane jednocześnie od tego samego zmarłego dawcy- najczęściejszsza
- Przeszczep **trzustki po nerce (PAK)**. Ta metoda jest zwykle zalecana pacjentom z cukrzycą po udanym przeszczepie nerki.

- **Wskazania do przeszczepu trzustki:**

- schyłkowa niewydolność nerek
- chwiejna cukrzyca z dużym ryzykiem kwasicy i ciężkich hipoglikemii
- nieświadomość hipoglikemii z nawracającymi ciężkimi hipoglikemiami

Powikłania po transplantacji trzustki

- Zakrzepica tętnic lub żył nowej trzustki (50% wszystkich niepowodzeń)
- zapalenie trzustki (20% powikłań)
- Zakażenie (18%)
- Przetoki(6,5%)
- Krwawienie (2,4%)
- Odrzucenie wczesne i późne
- Nowotwory po immunosupresji np. chłoniaki

Rokowanie po przeszczepie trzustki jest bardzo dobre.

Rok po przeszczepie ponad 95% wszystkich pacjentów nadal żyje, a 80–85% wszystkich trzustek nadal funkcjonuje.

Autotransplantacja izolowanych wysp trzustkowych

- zapobieganie cukrzycy jatrogennej po chirurgicznej resekcji trzustki z powodu jej przewlekłego zapalenia, lub nawracających ostrych zapaleń z nasilonym bólem.
- jednoczesowe usunięcie zwłókniałej trzustki, wyizolowanie wysp trzustkowych i autoprzeszczepienie drogą żyły wrotnej do wątroby

Allotransplantacja wysp trzustkowych

- zależy od jakości materiału klinicznego (ze zwłok lub od dawców rodzinnych)
- Skuteczność zależy od liczby i jakości otrzymanych izolowanych wysp
 - od czasu ciepłego i zimnego niedokrwienia trzustki pobranej od dawcy
 - płynu konserwującego użytego do przechowywania i transportu,
 - enzymu- kolagenazy wykorzystywanego do izolacji wysp trzustkowych.
- Warunkiem transplantacji wysp jest ocena endotoksyczności zawiesiny
- Allogeniczny przeszczep wymaga stałego stosowania leków immunosupresyjnych

Allogeniczne przeszczepy komórek macierzystych

- Z płodowych komórek macierzystych (ESC)
- Z pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPSC)
- Wszczepy do żyły wrotnej
- W 2022r I-y pacjent z sukcesem, niezależny od insuliny w krótkim czasie po przeszczepie
- Wymagają pełnej immunosupresji
- Leczenie p-zapalne- etanercept (bloker TNF- α) i anakinra (antagonista rec II-1)
- Co-infuzja kom T-reg-celem zwiększenia szans na przyjęcie się wszczepu

"Kapsułowane" wyspy trzustkowe

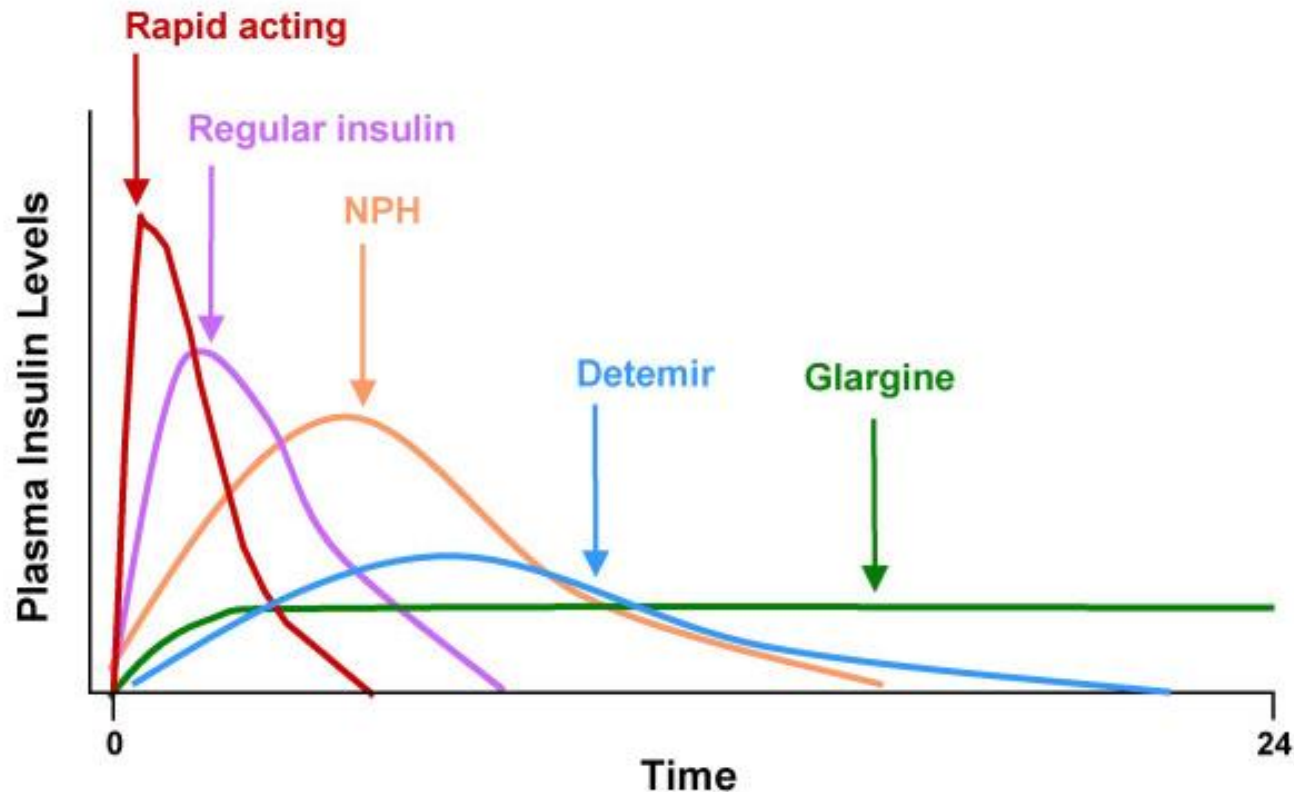
- Przeszczepy wysp trzustkowych- mniej inwazyjne, ale skuteczność 55-92% insulinoniezależności po roku, 42% niezależności po 3 latach
 - makrokapsulacja- wiele wysp w wielo jamowych półprzepuszczalnych kapsułkach
 - mikrokapsulacja- pojedyncze wyspy
 - DIABECCELL
 - mikrokapsułki z alginianu baru
 - wysoko porowaty hydrogel oparty na nanowłóknach (nanofiber-enabled encapsulation devices, NEEDs)
- Zalety- mniejsze odrzucanie, konieczność stosowania niższych dawek immunosupresji
- Wady- nadal odrzucanie objawiające się zwłóknieniem kapsułek
 - mogą się źle wszczepić i obumierać z braku tlenu i substancji odżywczych



Insulina donosowa

- Nie opanowuje hiperglikemii poposiłkowych
- Nie powoduje hipoglikemii
- Poprawia nastrój -> leczenie depresji
- Poprawia zdolności poznawcze -> leczenie otępienia

Rodzaje insulin



- Aktualnie w terapii u dzieci najczęściej stosujemy 2 rodzaje insulin:
 - Insulina długodziałająca: Glargine (Lantus, Abasaglar), Detemir (Levemir). Zastępuje podstawowe wydzielanie insuliny.
 - Insulina szybkodziałająca: Lispro (Humalog, Liprolog), Glulisine (Apidra), Aspart (NovoRapid, Fiasp). Zastępują insulinę wydzielaną przez trzustkę podczas spożywania posiłków.

Rodzaje insulinoterapii

- Terapia penowa: insulina długodziałająca 1-2 razy na dobę oraz insulina szybko działająca do posiłków lub celem korekty zbyt wysokiej glikemii
- Terapia osobistą pompą insulinową: tylko przy pomocy insuliny szybko działającej.
 - Insulinę długodziałającą zastępuje tzw. baza – czyli małe dawki insuliny szybko działającej zaplanowane godzina po godzinie w ciągu doby, które ciągle (co kilka-kilkanaście minut) są podawane przez pompę.
 - Przed posiłkami oraz w wypadku konieczności korekty za wysokiej glikemii podaje się bolusy insuliny szybko działającej z pompy.



Pompa insulinowa: wady, zalety, czym się różni od terapii penowej

- **Zalety**

- Najbardziej fizjologiczna forma terapii z obecnie dostępnych
- Elastyczna terapia i dostosowanie dawek insuliny
- Precyzyjne dawkowanie insuliny
- Możliwość podaży bolusa przedłużonego pokrywającego zapotrzebowanie na białka i tłuszcze
- Ograniczenie ilości ukłuć pacjenta (wymiana wkłucia raz na 2/3/7 dni)
- Możliwość współpracy z sensorami CGM
- Uwzględnia insulinę aktywną przy podawaniu bolusów
- Wolność

- **Wady**

- Większe ryzyko kwasicy ketonowej przy braku podawania insuliny w przypadku nieprawidłowego użytkowania/ awarii urządzenia
- Konieczność noszenia pompy (prawie) zawsze przy sobie , 24 h/db
- Łatwiejsze zakażenie w miejscu wkłuć
- Możliwość wystąpienia uczulenia na plastry od wkłuć
- Wolność i swoboda – czy z korzyścią dla zdrowia pacjenta?

Jak wygląda pompa insulinowa?



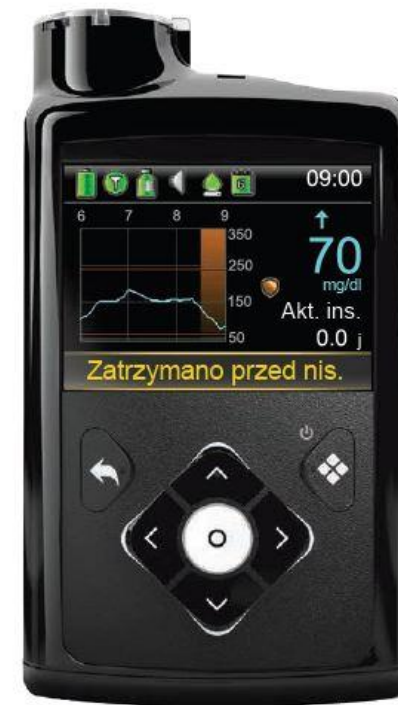
Przykładowe modele pomp insulinowych

Medtronic:

Medtronic Minimed Paradigm Veo



Medtronic Minimed 720G/640G/740G/780G



Equil



Mylife YpsoPump



Accu-Chek

Accu-Chek Spirit Combo



Accu-Chek Solo



Omnipod



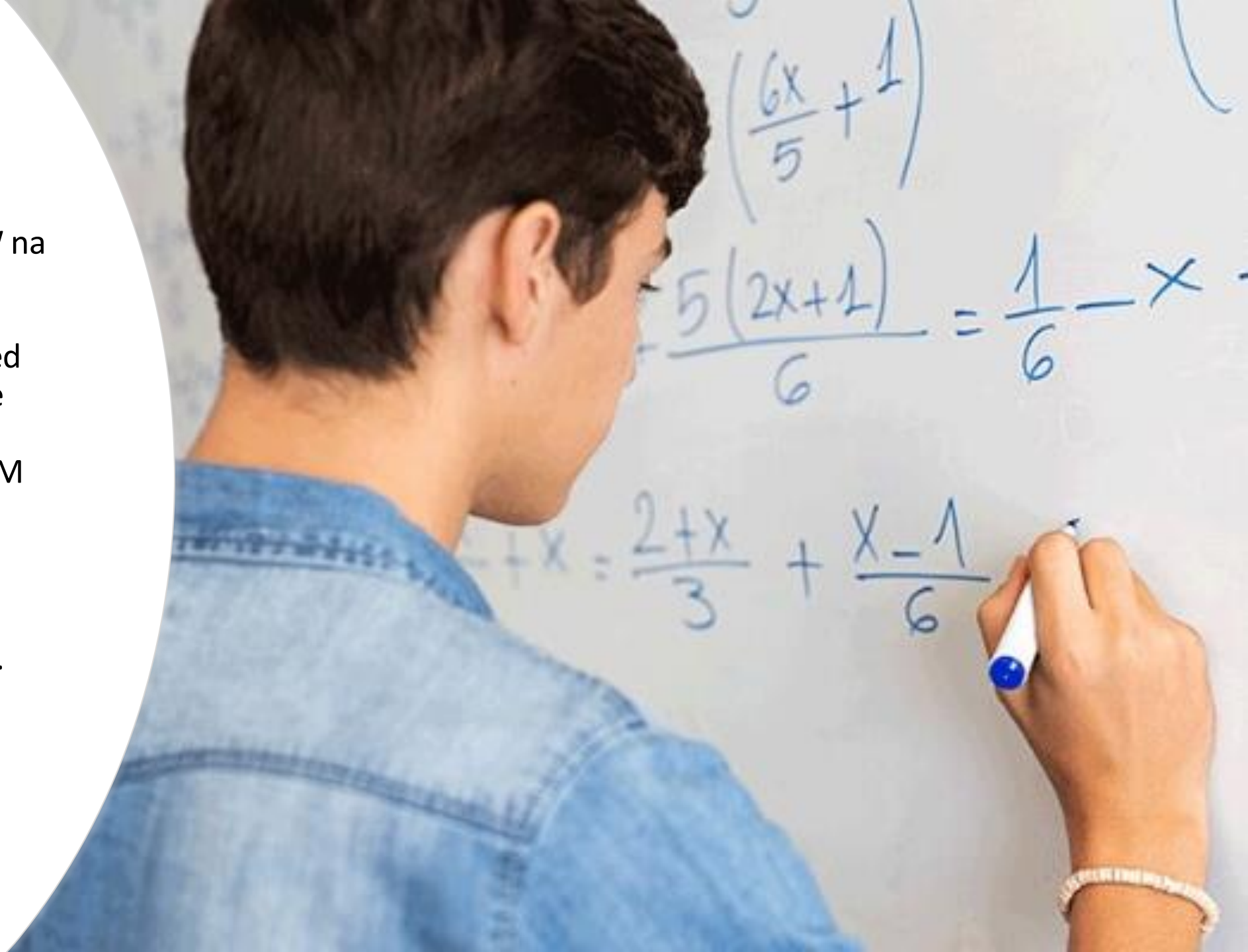
Jak obliczamy dawki bolusów insuliny?

- $I = P \pm K (-W) (\pm T)$
- I – dawka insuliny do podania
- P – dawka insuliny na posiłek (zależy od ilości zjedzonych WW, nie zależy od glikemii)
- K – dawka korekcyjna (zależy od glikemii)
- W – redukcja wyliczonej dawki w przypadku planowanego wysiłku fizycznego
- T – trend: modyfikacja wyliczonej dawki w oparciu o trend z sensora do mierzenia poziomu glukozy w tkance podskórnej (wzrostowy lub spadkowy)

- P= ilość WW x przelicznik (ilość j. insuliny na 1 WW do danego posiłku)
- K= (aktualna glikemia – glikemia docelowa):
insulinowrażliwość
- Insulinowrażliwość - o ile 1j. Insuliny obniża glikemię (obliczana na podstawie dobowego zapotrzebowania na insulinę)

Na przykład:

- Kacper chce zjeść 4 WW na obiad, do którego ma przelicznik 1,5j./WW. Zmierzona glikemia przed obiadem 200 mg/dl. Nie planuje wysiłku, trend glikemii na sensorze CGM stabilny. Jego insulinowrażliwość 40.
- $I=P+K$
- $P=4WW \times 1,5j./WW=6j.$
- $K=(200 \text{ mg/dl} - 120 \text{ mg/dl}):40=80:40=2j.$
- $I=6j.+2j.=8j.$



Kalkulator bolusa

- Pompa oblicza dawkę insuliny na podstawie glikemii z sensora lub wprowadzonej ręcznie przez użytkownika, wymaga także podania ilości WW.
- **Pompa sama nie podaje bolusów insuliny.**
- Człowiek decyduje o wprowadzonych danych wejściowych do kalkulatora bolusa i akceptuje wynik.
- Samoistnie i w sposób ciągły podawana jest w pompie jedynie wcześniej zaprogramowana insulina bazalna.



Kalkulator bolusa		09:00
Glu	130 mg/dl	0.2 ↓
Regulacja akt. ins		-0.2 ↓
Węgl.	35g	1.4 ↓
Bolus		1.4 ↓
Dalej		

Sensory CGM

- Mierzą poziom glukozy w płynie tkankowym co kilka minut i tworzą wykres dobowy oraz przewidują trend zmian w najbliższym czasie.
- Mają alarm dźwiękowy/ wibrację wysokiej/niskiej glikemii.
- Wymiana co 6-14 dni, wodoszczelne, nie zdejmuje się ich na czas kąpieli/aktywności fizycznej.
- Niektóre sensory do działania wymagają również transmitera - urządzenia przesyłającego dane z sensora do odbiornika (pompy insulinowej/telefonu/czytnika).
- Popularne sensory: Freestyle Libre, Guardian, Dexcom





Nowe sensory:
Freestyle Libre 3,
Dexcom One+,
Simplera





eversense^{E3}
Continuous Glucose Monitoring System



Eversense E3 - implantowany podskórnice 6-miesięczny CGM

Pompa insulinowa + sensor CGM

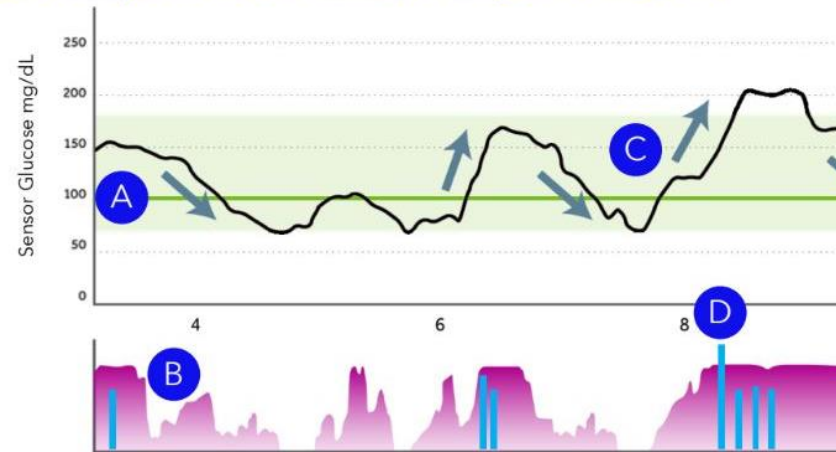
- Pompa połączona z sensorem przez BlueTooth
- Modyfikacja przepływu insuliny w bazie na podstawie poziomu glikemii z sensora: pauza przepływu insuliny z pompy, kiedy sensor przewiduje spadek glikemii
- Konieczność podawania insuliny przed posiłkami i obliczania ilości WW w pożywieniu.

- **Ciągle duże obciążenie pacjenta decyzjami terapeutycznymi!**

Hybrydowa pętla zamknięta

- Połączenie pompy z sensorem
- Automatyczna modyfikacja na bieżąco przepływu insuliny w bazie na podstawie poziomu glukozy z sensora.
- Pętla dąży do docelowej glikemii np. 100 mg/dl.
- Nadal konieczność podawania insuliny przed posiłkami i obliczania ilości WW w pożywieniu.
- Pompa nadal jest zależna od człowieka i nie myśli za niego!

Automatyczna baza i Automatyczna korekta



Legenda

Auto Baza



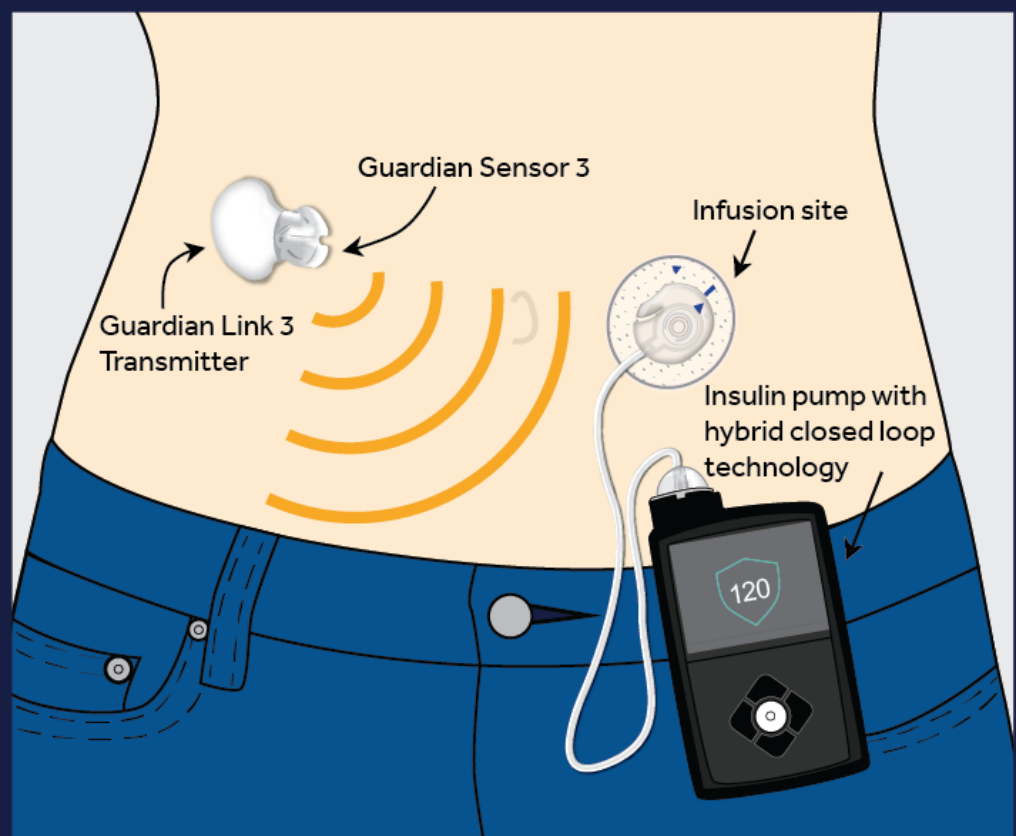
Auto Korekta



For illustrative purposes only

Podsumowanie

- A** Wybór wartości docelowej: 100 mg/dl, 110 mg/dl lub 120 mg/dl
- B** Dawka insuliny bazowej dopasowywana do potrzeb co 5 minut na podstawie wartości SG
- C** Auto korekta do wartości 120 mg/dl
- D** Dawka korekcyjna podawana w razie potrzeby co 5 minut, określona przez algorytm jeżeli:
 - Podano dawkę Maks. bazy
 - $SG > 120$ mg/dl
 - Brak możliwości podania auto korekty w trybie Tymczasowy cel

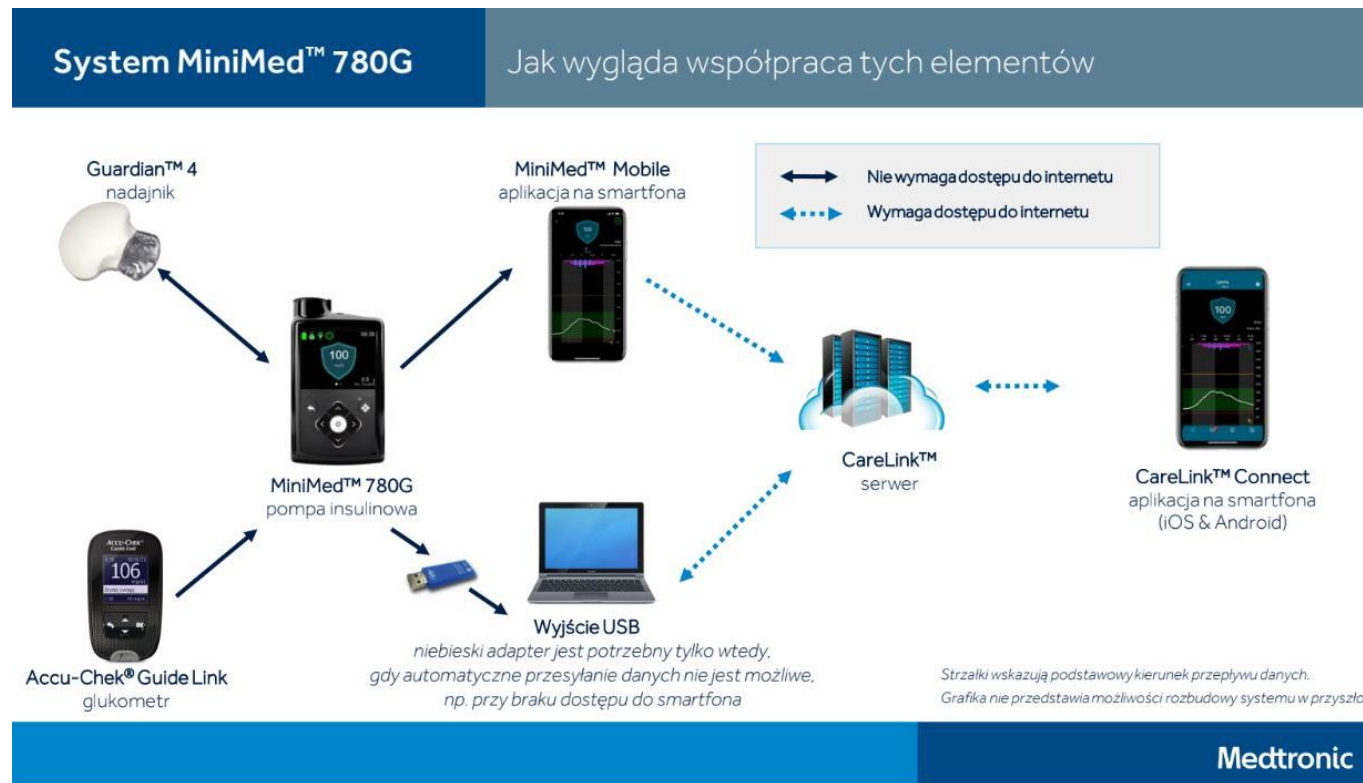


Co jest potrzebne do stworzenia pętli?

- Pompa insulinowa
- Sensor CGM (+ ewentualnie transponder)
- W niektórych systemach również telefon z aplikacją sterującą

Możliwość śledzenia danych z pompy i sensora przez partnerów terapii

- Możliwość instalacji aplikacji śledzącej przez partnera terapii (np. rodzica) na osobnym urządzeniu.
- Partner dostaje powiadomienia o wysokim/niskim poziomie glukozy.
- Dane przesyłane są poprzez technologię "chmury" na bieżąco - niezbędne jest połączenie z Internetem obu telefonów.



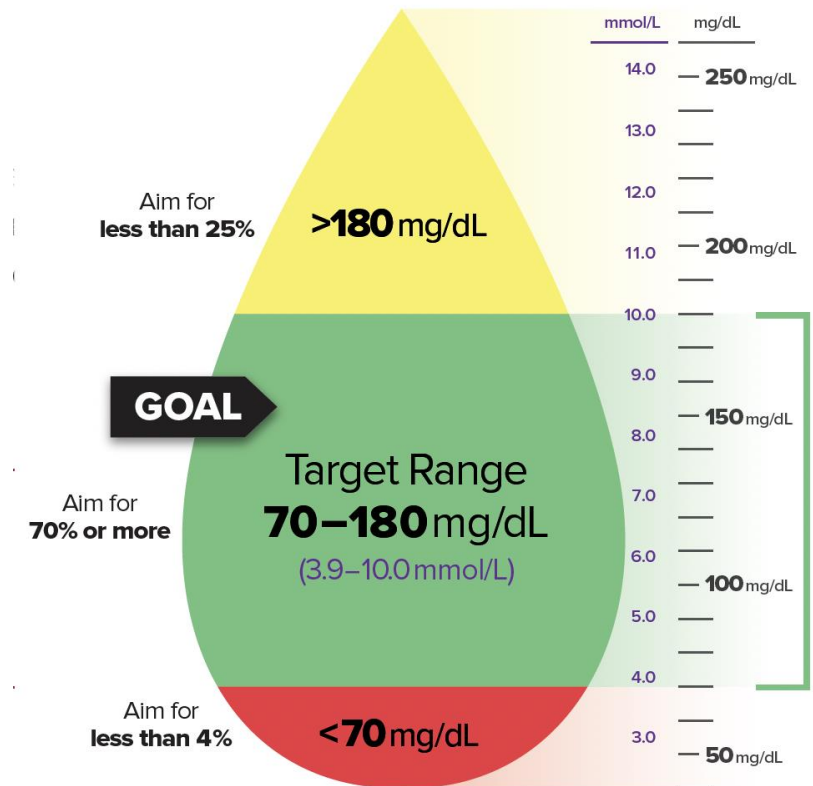
Inteligentne peny insulinowe

- Smart peny rejestrują zdalnie porę iniekcji oraz liczbę podanych jednostek insuliny
- Możliwość połączenia z aplikacją w telefonie poprzez NFC i przesyłanie danych o podanej insulynie np. FreeStyle LibreLink, mySugr
- w aplikacji obliczona ilość aktywnej insuliny co pozwala na obliczenia w kalkulatorze bolusa!
- Aplikacja może przypomnieć o podaniu insuliny o typowej porze posiłku
- Przypomnienia o wymianie fiolki z insuliną, a także powiadomienia w przypadku wzrostu bądź spadku temperatury insuliny



Co mówią nam badania naukowe?

- zastosowanie CGM oraz MDI z inteligentnymi rozwiązaniami rejestrującymi czas i wielkość dawki:
 - znacząco zwiększa czas spędzony w zakresie docelowym (time in range – TIR; 70–180 mg/dl),
 - redukuje czas spędzony w hiperglikemii (>180 mg/dl)
 - Zmniejsza czas w istotnej hipoglikemii (<54 mg/dl).
 - Redukuje odsetek pominiętych bolusów (z 25 do 14%)
- Symulacja komputerowa na podstawie powyższych zmian potwierdziła, iż korzystanie z tych rozwiązań pozwala wydłużyć oczekiwany czas życia pacjentów, zmniejszyć częstotliwość oraz opóźnić czas wystąpienia powikłań.



1. Adolfsson P., Hartvig N. V., Kaas A., Moller J.B., Hellman J: Increased Time in Range and Fewer Missed Bolus Injections after Introduction of a Smart Connected Insulin Pen. Diabetes Technol. Ther., vol. 22, no. 10, pp. 709–718, 2020, doi: 10.1089/dia.2019.0411.

2. Jendle J., Ericsson A., Gundgaard J., Moller J. B., Valentine W. J., Hunt B.: Smart Insulin Pens are Associated with Improved Clinical Outcomes at Lower Cost Versus Standard-of-Care Treatment of Type 1 Diabetes in Sweden: A Cost-Effectiveness Analysis. Diabetes

Przykładowe modele SmartPenów



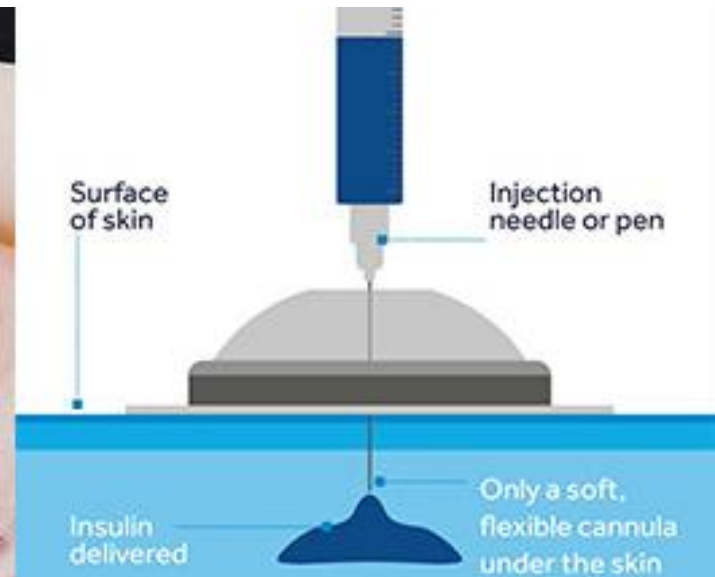
InPen



Smart MDI od Medtronic
InPen + Simplera

i – PORT Advance (Medtronic)

- Port do wstrzykiwań insuliny – wystarczy raz na 3 dni zainstalować port, aby ograniczyć liczbę ukłuć do 1 (średnio zamiast ok. 21 ukłuć)
- Przez port można podawać insulinę bazową oraz szybkodziałającą (po podaniu insuliny bazowej należy odczekać 60 minut)
- Port iniekcyjny jest dostarczany razem z serterem
- Długość kaniuli to 6mm
- Można używać igieł o długości od 5 do 8mm





Medtronic Extended

- Zmiana standardowego wkłucia max. co 72h – 3 dni
- Nowe zestawy infuzyjne Medtronic Extended - częstotliwość wymiany do 7 dni

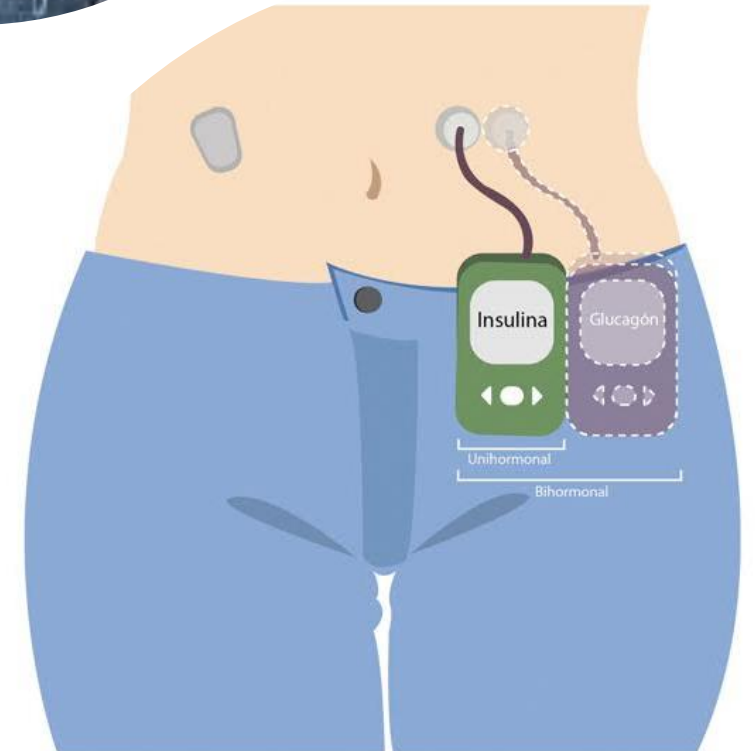
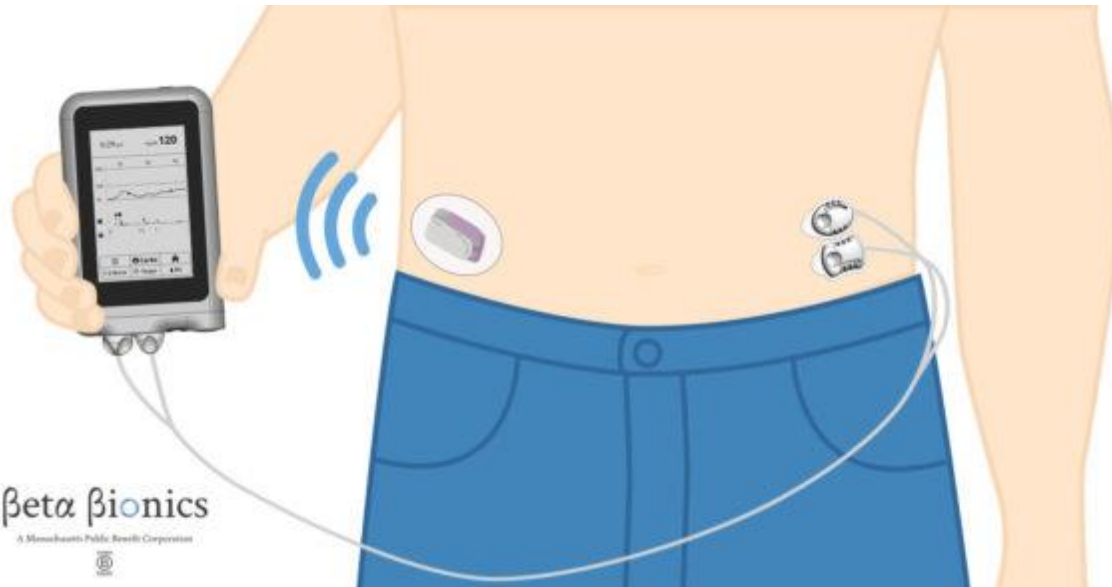
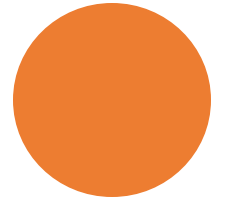
Pompa bezdrenowa firmy Medtronic

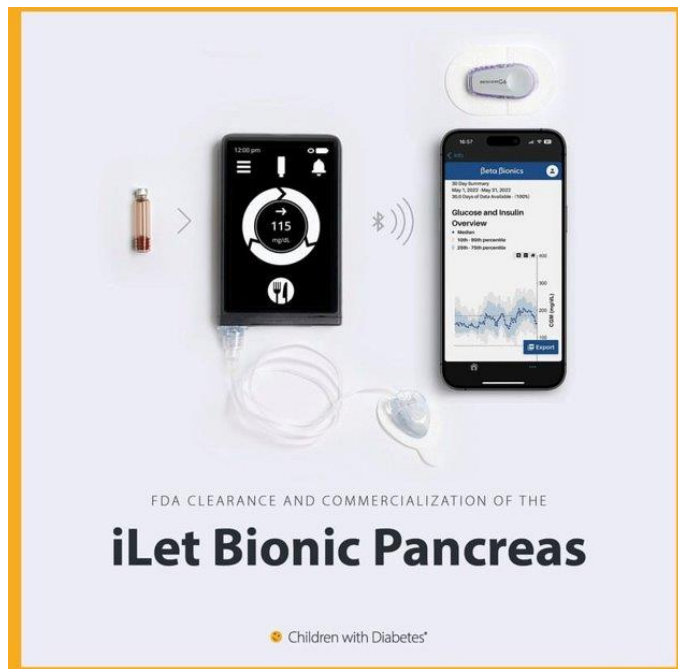


- Bezdrenowa pompa typu patch produkowana w Korei Południowej przez firmę EO Flow
- Medtronic planuje wdrożyć do niej swój algorytm pompy 780g
- Delikatnie mniejsza od pompy Omnipod
- Obecnie zbiornik może zawierać max. Do 200j. Insuliny i być na ciele do 3,5 dnia – testowany jest prototyp 7-dniowej pompy ze zbiornikiem do 300j.
- Minimalna zawartość insuliny w zbiorniku to 80j. (dla porównania Omnipod min. 100j.)

Pompa bihormonalna

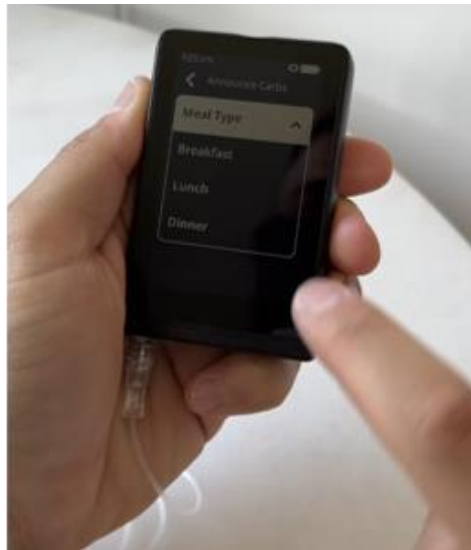
- dwukomorowa pompa, podaje insulinę i glukagon + wbudowany system CGM + automatyczny uczący się system
- Lepsze glikemie, większy czas spędzony w zakresie docelowym, mniej hipoglikemii, ale więcej mdłości
- Problem - Częste okluźje zestawu infuzyjnego z glukagonem, konieczność zmiany co dzień, niestabilny





iLet Insulin Pump – Beta Bionics

- Jedyne ustawienie pompy – waga użytkownika
- Nie wprowadza się ilości węglowodanów
- przy posiłku podajemy tylko jaki to rodzaj - śniadanie/ obiad/ kolacja i czy jest on standardowy, większy czy mniejszy
- System dostosowuje dawki insuliny na podstawie tych informacji oraz pomiarów z sensora Dexcom G6
- Zarejestrowana od 6 roku życia





Apple Watch z funkcją pomiaru glikemii

- Apple pracuje nad stworzeniem inteligentnego zegarka z funkcją bezinwazyjnego pomiaru glikemii
- Czujnik umieszczony byłby z tyłu zegarka i wykorzystywałby promieniowanie podczerwone
- Pomiar będzie wykonywany przez Apple Watch w sposób ciągły, co pozwoli na zgromadzenie ogromnej ilości danych
- Nadal nie wprowadzono

Source: Medtronic



Klue Meal Detection w Smart Watch

Aplikacja wykrywająca za pomocą Smart Watcha ruchy sugerujące spożywanie posiłku -
podawanie mikrobolusów w połączeniu z aplikacją zamkniętej pętli