



FIRST FACULTY OF MEDICINE
CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

Výzkum a technologie budoucnosti

Anna Holubová

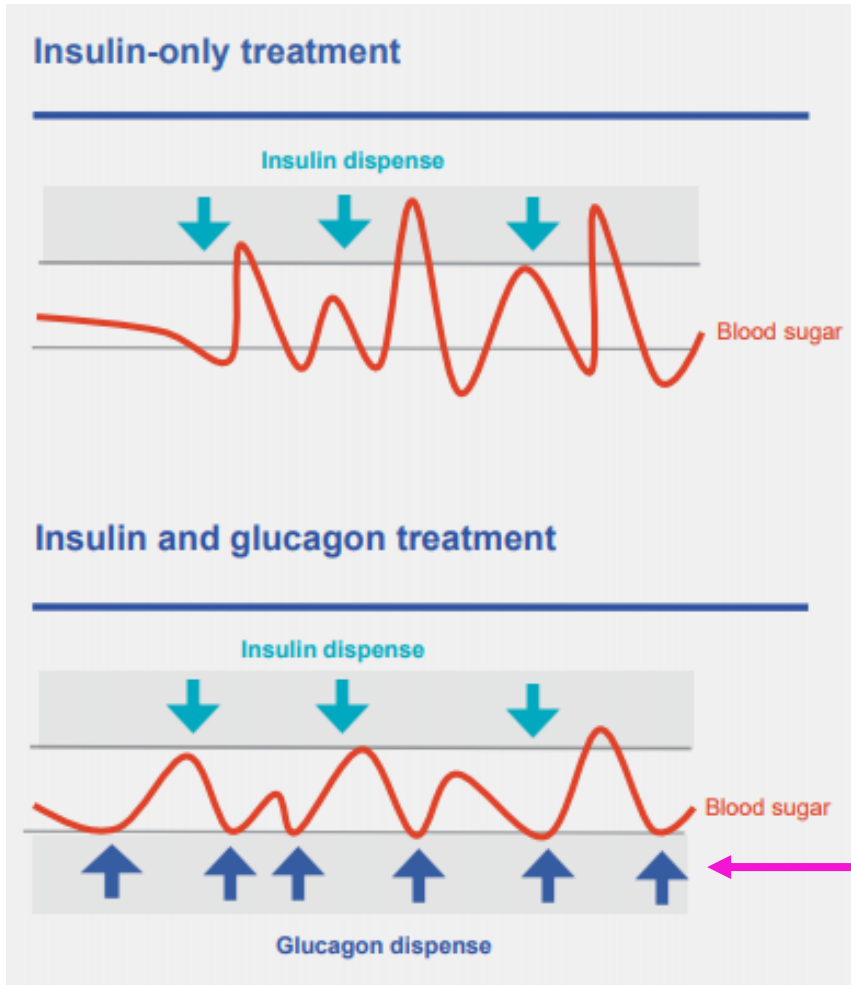
holubann@gmail.com

Centrum podpory aplikačních výstupů a
spin-off firem
1. LF UK

Moderní technologie v diabetologii
Zimní semestr 2017/18



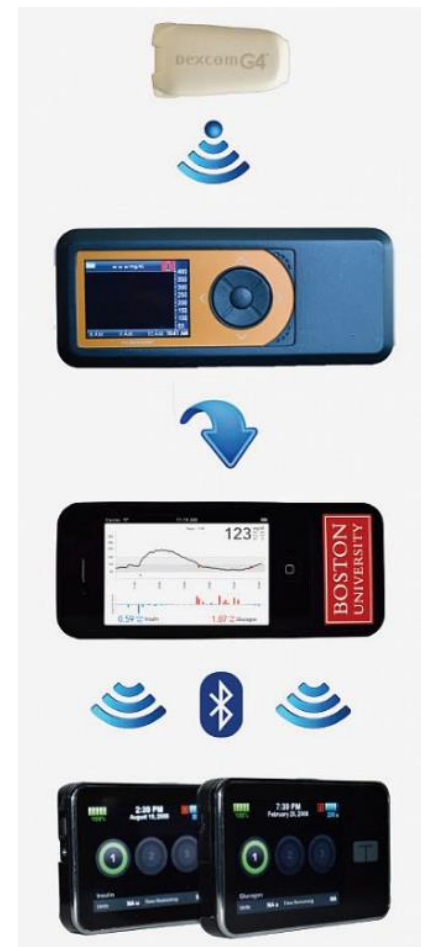
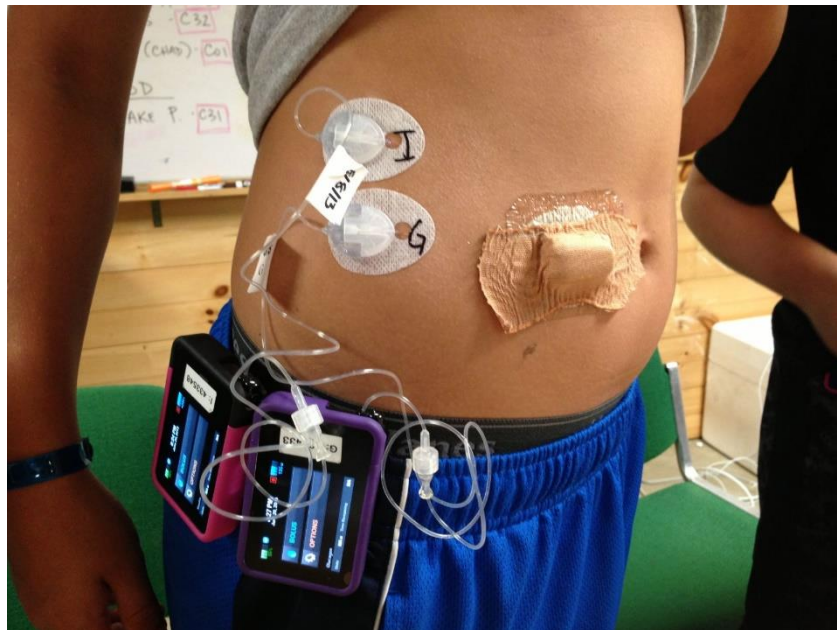
„Dual-hormone“ OR „Insulin-only“



hlavní pointa:
snížení rizika
hypoglykémie

Bionický pankreas

- CGM + smartphone + 2x pumpa (inzulín, glukagon)
- inicializační nastavení - pouze hmotnost pacienta
- algoritmus automaticky dávkuje jeden či druhý hormon na základě hodnot z cgm





Bionický pankreas

Lancet. 2017 Jan 28;389(10067):369-380. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32567-3. Epub 2016 Dec 20.

Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial.

El-Khatib FH¹, Balliro C², Hillard MA², Magvar KL², Ekhlaspour L², Sinha M², Mondesir D², Esmaeli A², Hartigan C³, Thompson MJ³, Malkani S³, Lock JP³, Harlan DM³, Clinton P⁴, Frank E⁴, Wilson DM⁴, DeSalvo D⁴, Norlander L⁴, Ly T⁴, Buckingham BA⁴, Diner J⁵, Dezube M⁵, Young LA⁵, Goley A⁵, Kirkman MS⁵, Buse JB⁵, Zheng H⁶, Selagamsetty RR¹, Damiano ER¹, Russell SJ⁷.

- 39 pacientů (20 s BP vs. 19 s CSII)
- pacienti nemuseli počítat sacharidy
- mohli (ale nemuseli) využít možnosti oznámení příchodu hlavního jídla
 - “typical,” “more than typical,” “less than typical,” or “a small bite.”
- průměrná gly z CGM: **7.8mmol/L vs. 9mmol/L**
- průměrný čas strávený pod 3.3 mmol/L: **0.6% vs. 1.9%**
- v případě BP vyšší výskyt nevolnosti a vyšší TDD

- glukagon není stabilní ve formě tekutin – nutnost denní výměny cartridge
- není doposud znám potenciální negativní efekt dlouhodobé léčby glukagonem





Transplantace

- Orgánová transplantace pankreatu se v ČR provádí od roku 1983
- Transplantace Langerhansových ostrůvků v IKEM od r. 2005

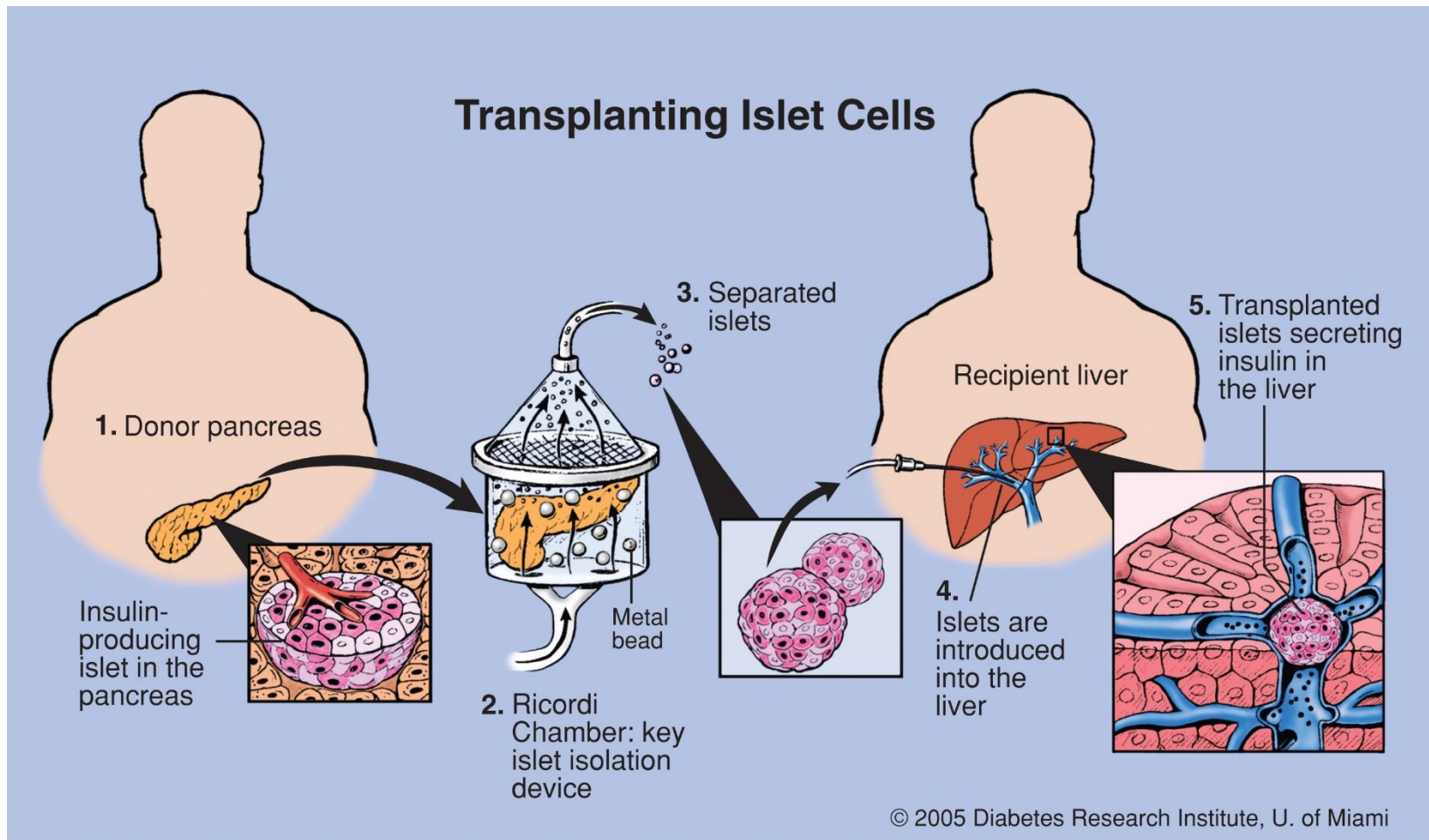


Transplantace Langerhansových ostrůvků

- Extrakce ostrůvků ze slinivky dárce
 - Proplachování v roztoku kolagenázy – rozpad pankreatu – centrifugace – oddělení vrstvy buněk Lang. ostr.
- Vpravení buněk do vrátnicové žíly vedoucí do jater zaváděcí jehlou při lokálním umrtvení - jednoduchý zákrok, játra jsou navíc velmi dobrý zdroj krve (-> **oxygenace**)



Transplantace Langerhansových ostrůvků





Transplantace Langerhansových ostrůvků

- **Komplikace:**

- Nedostatek dárců
- Buňky jsou ničeny imunitním systémem – nutno dodávat imunosupresiva
- Buňky jsou dále poškozovány okolním odpadem a toxiny, které játra produkují – snižuje se jejich počet
- Proces je nutno opakovat
- Buněk není často dostatečné množství pro úplné odstranění externího dodání inzulínu



Transplantace Langerhansových ostrůvků

- **Indikace:**

- Kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu
- Diabetes mellitus 1. typu se selháním ledvin
- Před zařazením do čekací listiny je třeba vyloučit jiné závažné onemocnění
- Selhání metabolické kompenzace diabetu při prokazatelně kvalifikovaně prováděné intenzifikované inzulinoterapii včetně edukace
- Vysoká motivace pacienta
- Nepřítomnost poškození funkce ledvin



FIRST FACULTY OF MEDICINE
CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

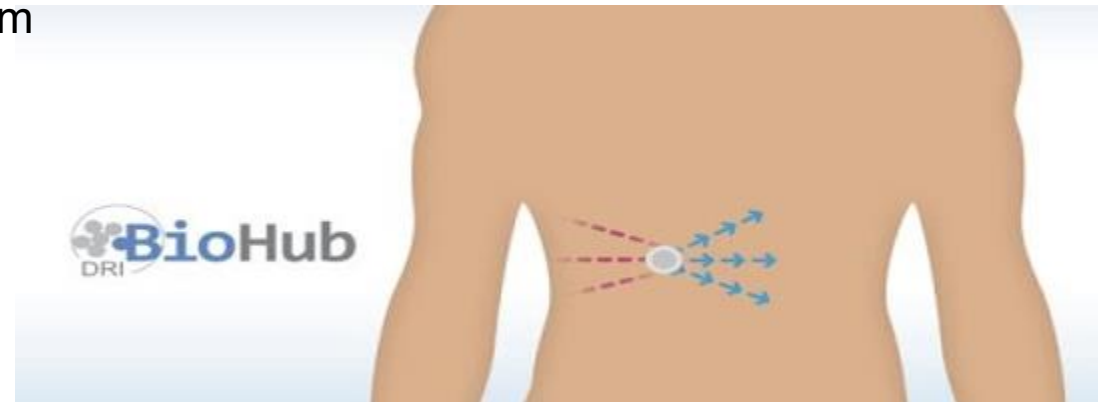
Implantabilní „orgány“



BioHub

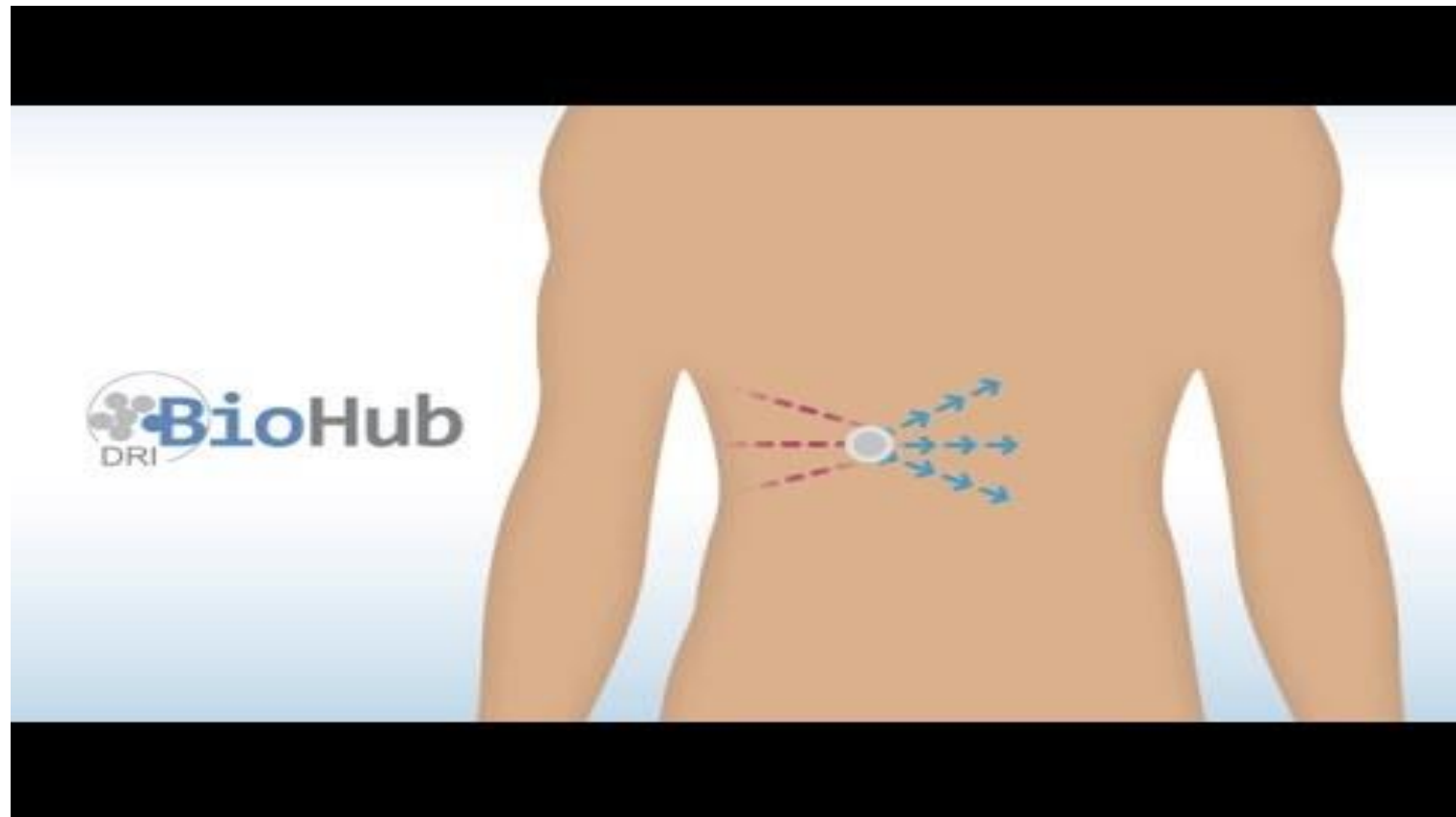


- „Mini orgán“ implantovaný do břišní oblasti mezi vrstvy omenta
- Snaha o přirozenou produkci inzulínu na základě aktuální hladiny glukózy v krvi
- Vývoj biokompatibilního materiálu, tzv. „lešení“ pro nově vpravené ostrůvky, které umožní přístup kyslíku do doby, než se mezi ostrůvky vytvoří vlastní krevní cévy, které budou dodávat kyslík přirozeně
- Možnost přidání i dalších pomocných buněk, které sníží výskyt zánětu a nežádoucí autoimunitní reakce
- Další inovace – pokrytí buněk ultratenkou vrstvou, která je ochrání před poškozením imunitním systémem
- Dále dodání imunosupresivních látek přímo do preparátu – pouze lokálně, neovlivní tedy ostatní části těla, jako při polykání prášků





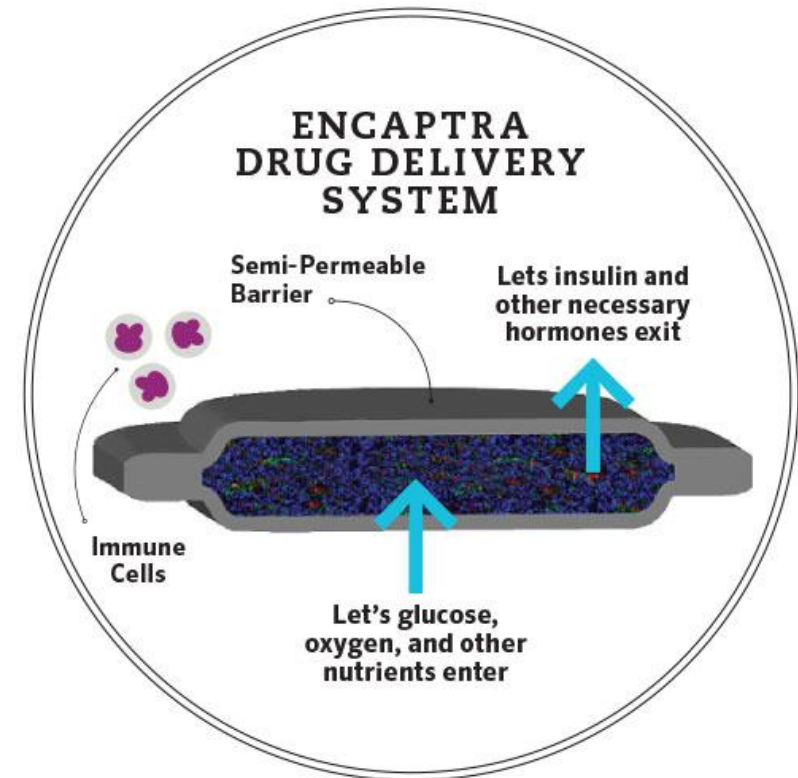
BioHub





PEC-Encap™ (VC-01™)

- Možné řešení pro ochranu před útokem autoimunitního systému
- Enkapsulace buněk produkujících inzulín
- Implantabilní kapsle šířky kreditní karty
- Červen 2014 – poč. klinické studie





PEC-Encap™ (VC-01™)

- Problém:

buňky jsou zcela separované materiálem od okolní tkáně – protekce proti imunitnímu systému



fibrotické zarůstání kapsule



Sernova's Cell Pouch System™

Sernova's Cell Pouch System™ is a novel implantable and scalable medical device which forms a natural environment in the body for the housing and long-term survival and function of therapeutic cells. These therapeutic cells release necessary proteins or hormones missing from the body to treat chronic diseases as an alternative to daily administration of drugs.

Sernova's Cell Pouch System™ combined with therapeutic cells and Sertolin™, its local immune protection technology, can provide a convenient, safe and effective long-term therapeutic option for patients with chronic disease who seek to improve their quality of life. The Cell Pouch™ has been contract manufactured according to strict regulatory guidelines (ISO13485 specifications) and it is currently in clinical trials in patients with diabetes.



- polymerní „kapsa“ implantovaná pod kůží v libovolném počtu míst – břicho, noha, záda, ramena
- terapeutické buňky obsahující inzulin-secernující buňky jsou injekčně vpraveny do implantátu v rámci 15-min ambulantního zákroku
- zamezení vzniku fibrózy



A β Cs

Artificial Beta Cells Can Release Insulin On-Demand

NOVEMBER 2ND, 2017

CONN HASTINGS

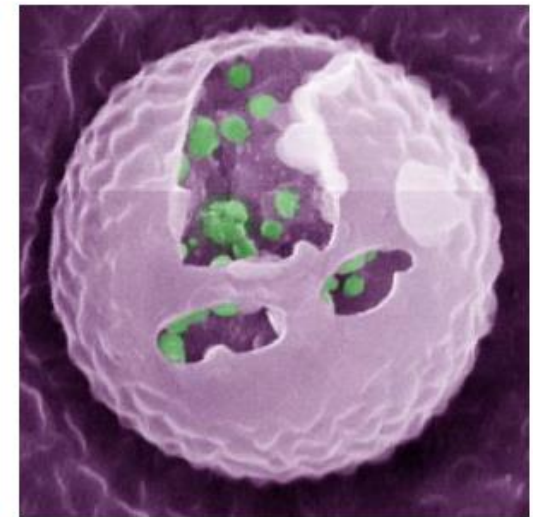
MEDICINE, NANOMEDICINE, PEDIATRICS



Researchers from the University of North Carolina and North Carolina State University have developed artificial beta cells that can release insulin in response to rising glucose levels in the blood stream. The technology could be used to treat diabetes through subcutaneous injections of the cells into patients, or gradual delivery using a skin patch.

The idea is that the cells could replace the repeated and painful insulin injections that patients with diabetes currently have to self-administer, by mimicking the beta cells in the pancreas. The research team wanted a solution that could control glucose levels in a more responsive and less invasive way.

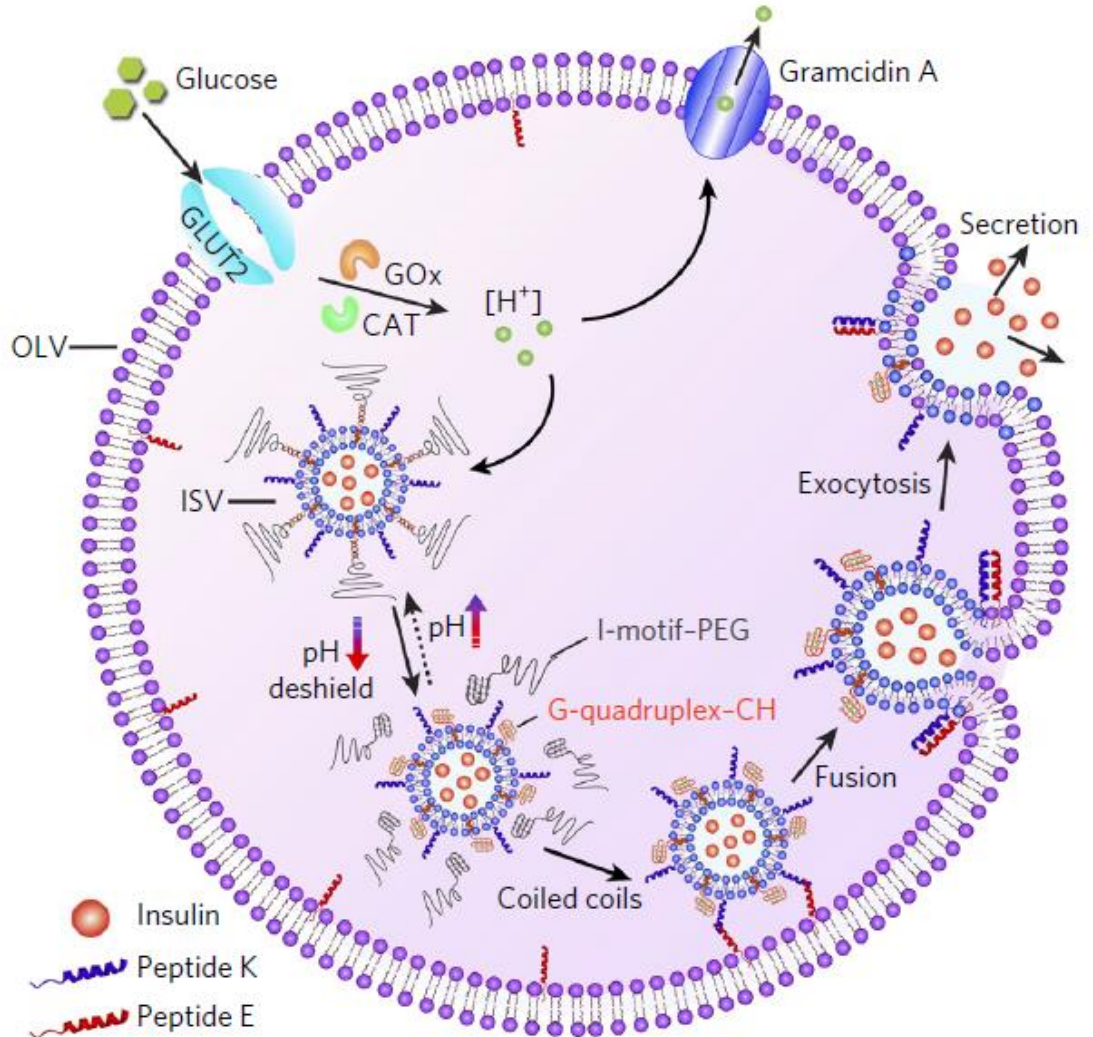
The artificial cells are encased by a two-layered lipid membrane, just like a natural cell. However, they contain small vesicles packed with insulin. When levels of glucose in the blood increase, a chemical change in the vesicles causes them to fuse with the outer membrane of the artificial cell and release the insulin into the blood stream



Fluorescence image of the artificial beta cells. (Gu Lab, UNC-NC State)



A β Cs





AβCs

- hlavní výhoda:
 - buňky lze „transplantovat“ injekčně ve formě gelu nebo skrze náplasti s „mikrojehličkami“



lze se vyhnout imunosupresivní léčbě!



FIRST FACULTY OF MEDICINE
CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

Vyhodnocení samostatné práce



pac. ALG001

- žena, 29 let, diabetes od r. 2003, CSII od r. 2013
 - učitelka na gymnáziu (vš, Mgr.)
 - cvičí po večeri cca 30min a chodí s manželem na dlouhé procházky
 - poměrně pravidelný režim, občas nečekané hektické dny, poměrně pravidelná strava
 - pilná a snaživá, velmi časté záznamy
 - cgm příležitostně, nyní nastupuje na celoroční měření – příprava na plánované těhotenství
-
- MBTI: ISFJ



Beyoncé



Queen Elizabeth II



Kate Middleton



“DEFENDER”

ISFJ (-A/-T)

Very dedicated and warm protectors,
always ready to defend their loved ones.



pac. KP_1003

- žena, 24 let, DM1 od r. 1999, CSII od r. 2002
- student (Řízení a supervize v soc. a zdravot. organizacích), pracující(koordinátorka dobrovolníků)
- nepravidelný a poměrně hektický režim
- miluje sport, ale nárazově
- vřelá povaha, vysoká míra empatie a pochopení, poslání – pomáhat lidem
- společenská, analytik
- pilná a snaživá, velmi dobře edukovaná, absolvuje edukační pobyty pro diabetiky
- cgm celoročně

MBTI: INT.



“ARCHITECT”

INTJ (-A/-T)

Imaginative and strategic thinkers, with a plan for everything.



“LOGICIAN”

INTP (-A/-T)

Innovative inventors with an unquenchable thirst for knowledge.

spíše architekt, ale má neutuchající
žízeň po vědomostech 😊



pac. OS_1005

- muž, 27 let, DM1 od r. 1992, CSII od r. 2002
- pracující (rozúčtovatel – vytápění, voda)
- velmi rád sportuje (florbal, volejbal, zimní sporty..) -> častá zranění
- vedoucí diatáborů, společenský, podnikavý, vřelý typ, pro každou legraci,..
- k diabetu trochu laxní, doufá ve štěstí ale má rád výzvy a je soutěživý
- nadšený pro každou novinku, rád se nadchne pro mnoho věcí, ale často je nedokončí
- záznamy – sporadicky, v salvách
- cgm jen příležitostně



MBTI: ENFP

“CAMPAIGNER”

ENFP (-A/-T)

Enthusiastic, creative and sociable free spirits, who can always find a reason to smile.



Robin Williams



Drew Barrymore



Willy Wonka
Charlie and the
Chocolate Factory



(Anna)



“ADVOCATE”

INFJ (-A/-T)

Quiet and mystical, yet very inspiring and tireless idealists.



Nelson Mandela



Mother Teresa



Alanis Morissette



FIRST FACULTY OF MEDICINE
CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

Diabetesdagboka

rozbor deníků



diabetik

**jak radikálně může působit
i krátká fyzická aktivita**

Icon	Value	Description	Time
Water drop	6,3 mmol/l		23:58
Syringe	7,0 IU		19:07
Fork and knife	40 gr	Bramborová kaš...	19:06
Water drop	8,6 mmol/l		19:06
Fork and knife	20 gr	Oříšková tyčka	17:00
Water drop	3,1 mmol/l		17:00
Person running	20 min	Cvičení	16:00
Syringe	3,0 IU		12:30
Fork and knife	20 gr	Kuřecí polévka -...	12:30
Water drop	6,2 mmol/l		12:30
Syringe	8,0 IU		07:31
Fork and knife	45 gr	Škvarkový koláč...	07:31
Water drop	5,1 mmol/l		07:31



po 2h nakupování by šel pacient zaručeně do hypoglykémie – nutný buď přísun sacharidů nebo redukce bazálu (1-2h s předstihem) nebo kombinace obojího

10. 12. 2017			
	89 kcal	Sacharidy: 7g, t...	21:10
	0,7 IU		21:10
	5,9 mmol/l		21:10
	237 kcal	Sacharidy: 28g, ...	18:05
	2,8 IU		18:05
	5,4 mmol/l		18:05
	120 min	Chůze (nakupov...	14:55
	145 kcal	Sacharidy: 16g, ...	14:50
	1,6 IU		14:50
	308 kcal	Sacharidy: 33g, ...	11:45
	3,3 IU		11:45
	6,4 mmol/l		11:45



3. 12. 2017			
	208 kcal	Sacharidy: 27g, ...	19:21
	2,7 IU		19:21
	5,7 mmol/l		19:21
	144 kcal	Sacharidy: 19g, ...	16:36
	1,9 IU		16:36
	891 kcal	Sacharidy: 23g, ...	12:42
	2,3 IU		12:35
	6,1 mmol/l		12:35
	60 min	Procházka se p...	10:58
	3,4 IU		09:36
	4,0 mmol/l		09:36
	287 kcal	Sacharidy: 34g, ...	09:36

vzhledem k poměrně nízké glykémii
a následné fyzické aktivitě bych
ubrala inzulín/přidala sacharid –
pacient by šel během procházky
zaručeně do hypoglykémie



vzhledem k předcházející fyzické aktivitě a nižší glykémii bych možná zkrátila dobu odstopu inzulín-jídlo

11. 12. 2017			
💧	5,3 mmol/l		22:42
🍴	29 gr	Francouzské bra...	19:00
📌	3,0 IU		18:31
💧	4,5 mmol/l		18:30
🏃	50 min	Kruhovy trenink	17:00
💧	6,0 mmol/l		17:00
🍴	2 gr	Rajcatovy salat ...	15:31
📌	2,0 IU		15:31
💧	6,0 mmol/l		15:30
🍴	23 gr	Hovezi, brambor...	12:05
📌	3,0 IU		11:46
💧	7,8 mmol/l		11:45



Icon	Value	Description	Time
🍴	117 kcal	Banán 124 g...	13:27
🍴	23 kcal	Kava s mlekem ...	13:27
🚶	120 min	Chůze 2km/h - 9...	11:00
🍴	23 kcal	Kava s mlekem ...	11:00
💧	8,0 mmol/l		09:00
🍴	138 kcal	Chleb pšenično ...	08:00
🍴	25 kcal	Paprika žlutá 86...	08:00
🍴	28 kcal	Dýňová semínka...	08:00
🍴	79 kcal	Eidam 30 % 30 ...	08:00
🍴	39 kcal	Mexická rostlinn...	08:00
🍴	23 kcal	Kava s mlekem ...	08:00
💉	3,0 IU		07:40
💧	4,0 mmol/l		07:30

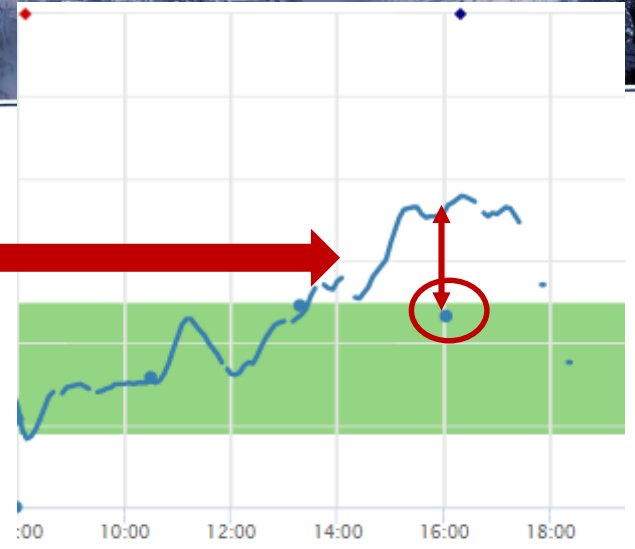
možná by to chtělo jídlo během té chůze, banán a musli tyčinka by pak glykémii mohla zvednout poměrně dost (ve 14h) – přidala bych bolus, ale počítat dávku s ohledem na předcházející aktivitu

nečekala bych možná tak dlouho vzhledem k předcházející glykémii a jídlu s poměrně nízkým GI (ale mohlo by reálně u někoho fungovat)

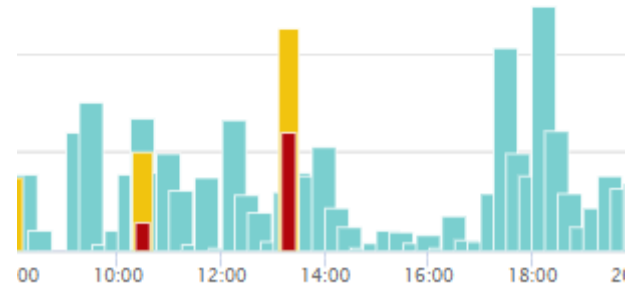
Icon	Value	Description	Time
🍴	53 kcal	Eidam 30 % 30 ...	17:00
🍴	63 kcal	Restovaná cibul...	15:00
🍴	86 kcal	Zelí kysané duš...	15:00
🍴	134 kcal	Brambory vařen...	15:00
💉	5,0 IU		14:40
💧	5,0 mmol/l		14:00
🍴	23 kcal	Kava s mlekem ...	13:39
🍴	113 kcal	Musli tyčinka 29...	13:27
🍴	117 kcal	Banán 124 g...	13:27
🍴	23 kcal	Kava s mlekem ...	13:27
🚶	120 min	Chůze 2km/h - 9...	11:00
🍴	23 kcal	Kava s mlekem ...	11:00
💧	8,0 mmol/l		09:00



špatně změřená
glykémie nebo
„rozhašený“ senzor



/L — Glykémie [mmol/L] ● Insulin [IU/h] ◆ Alarmy



■ Hloubka spánku ■ Fyzická aktivita ■ Sacharidy [g]



Data z 09.12.

student: „Pacientka zřejmě pila alkohol“ ... 😊

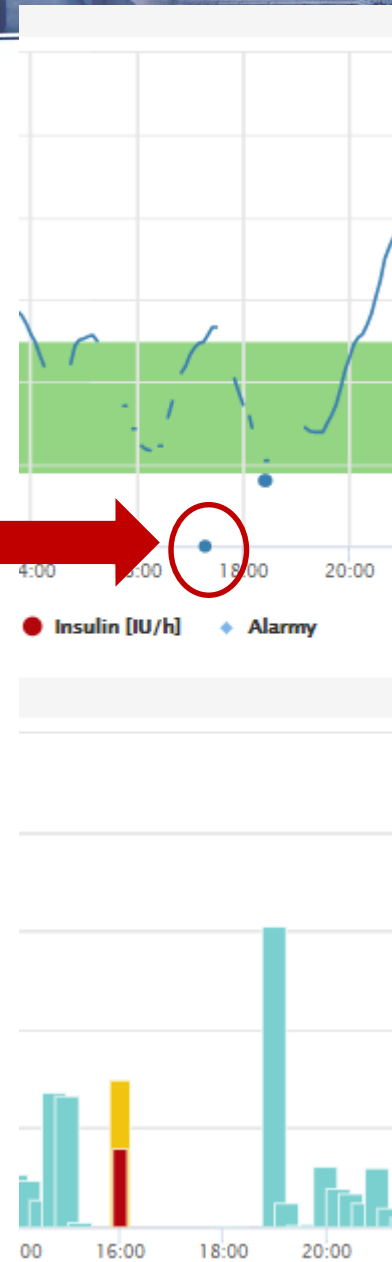


tyto radikální poklesy dělá
spíše velká dávka korekčního
bolusu, mohlo jich být více a
chybět záznam v datech





chyba v zápisu v deníku





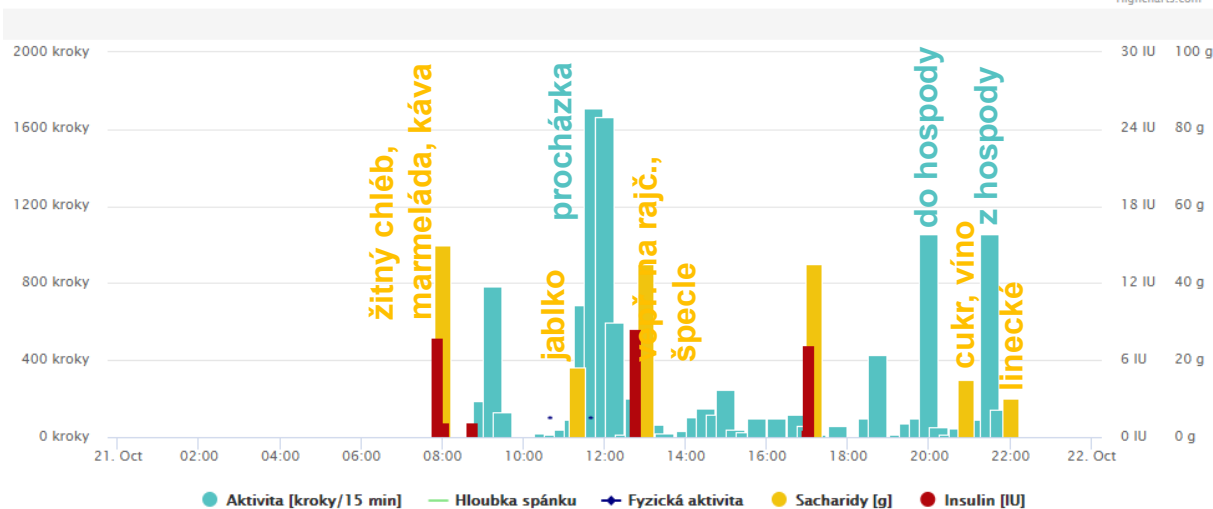
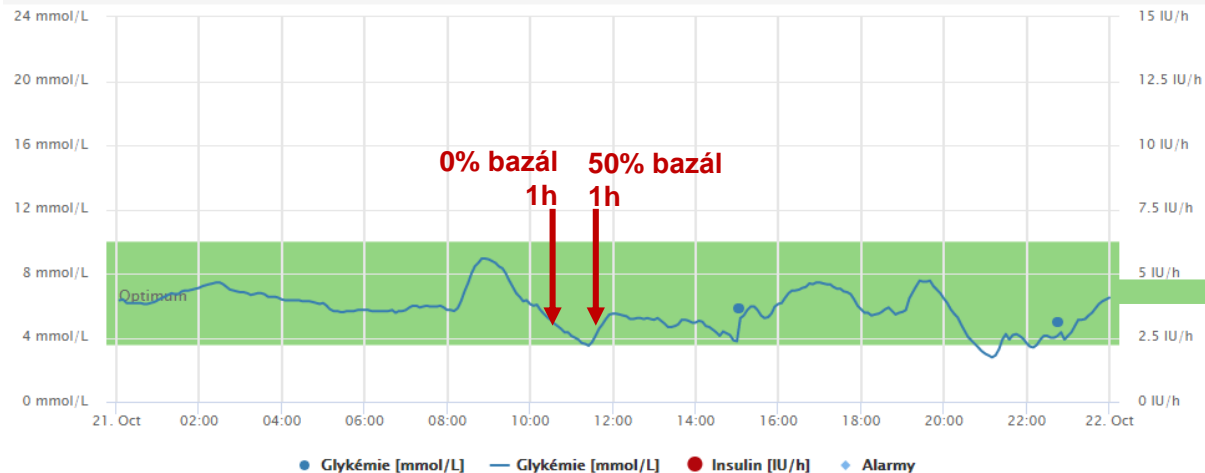
FIRST FACULTY OF MEDICINE
CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

KASUISTIKY

...aneb co nám mohou prozradit data



Data z 21.10.2017 (so)

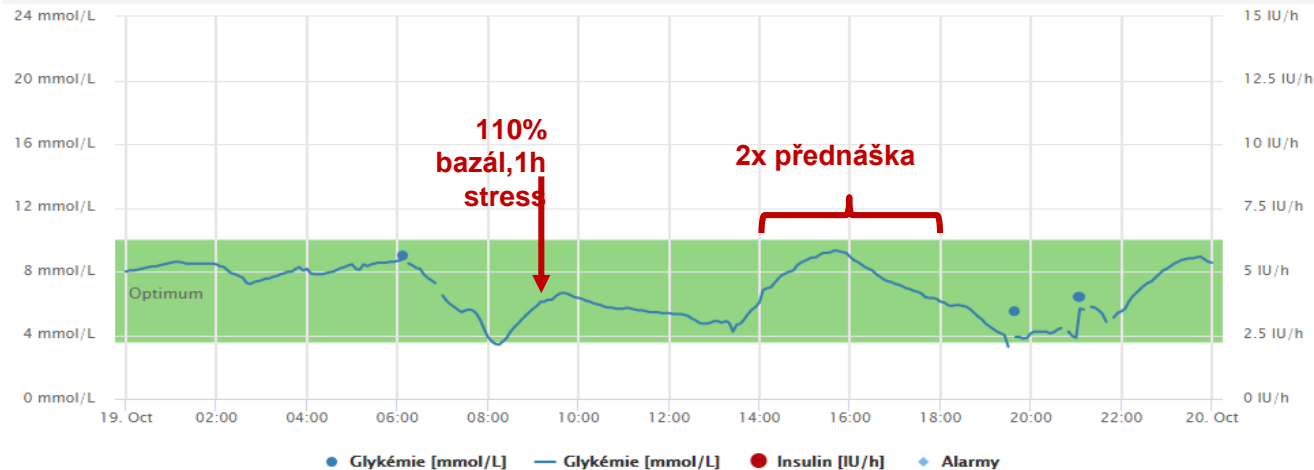




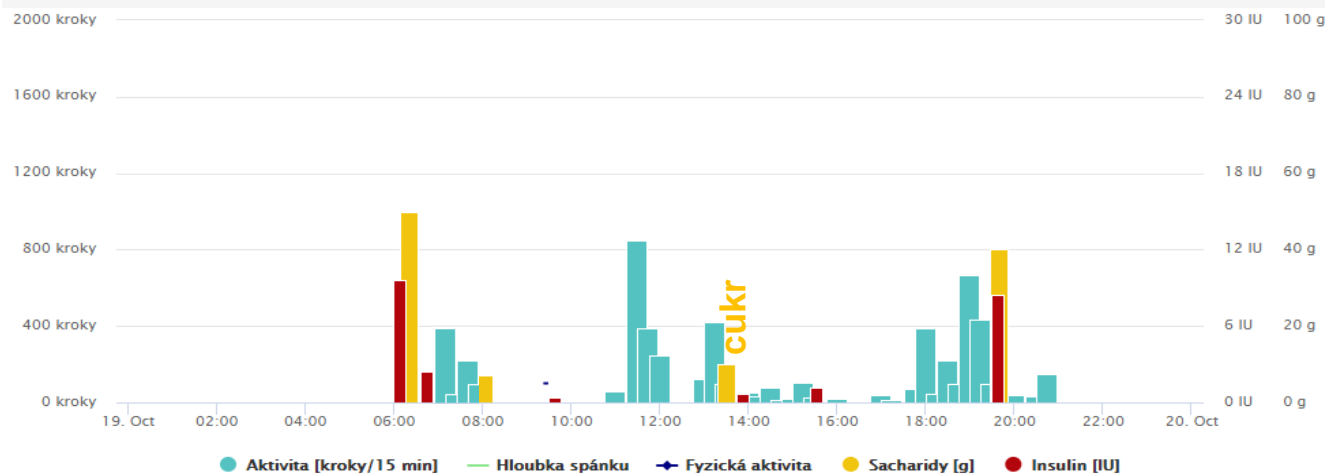
FIRST FACULTY OF MEDICINE CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

KAZUISTIKA STRESS

Data z 19.10.2017 (čt)

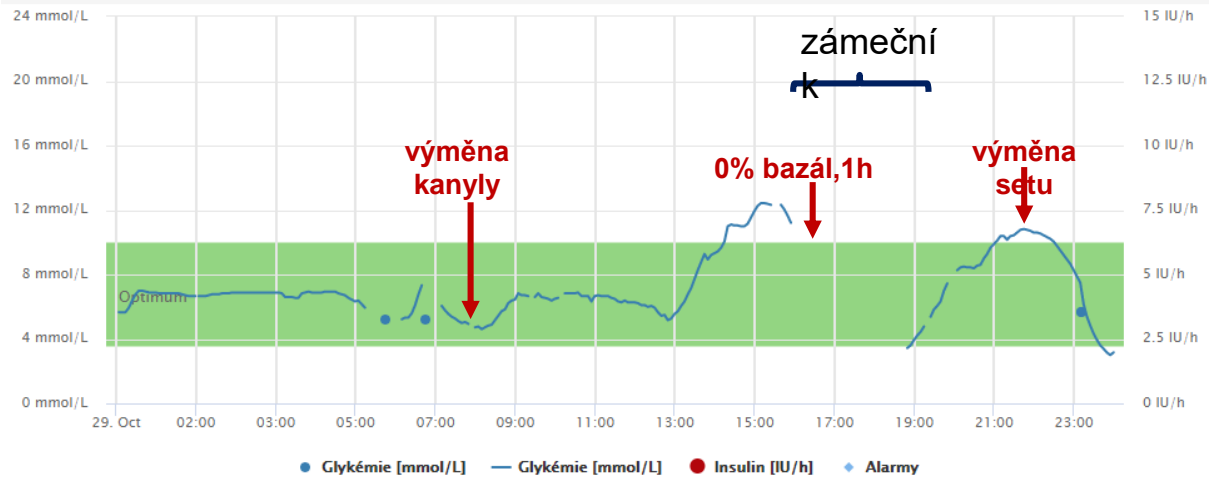


Highcharts.com

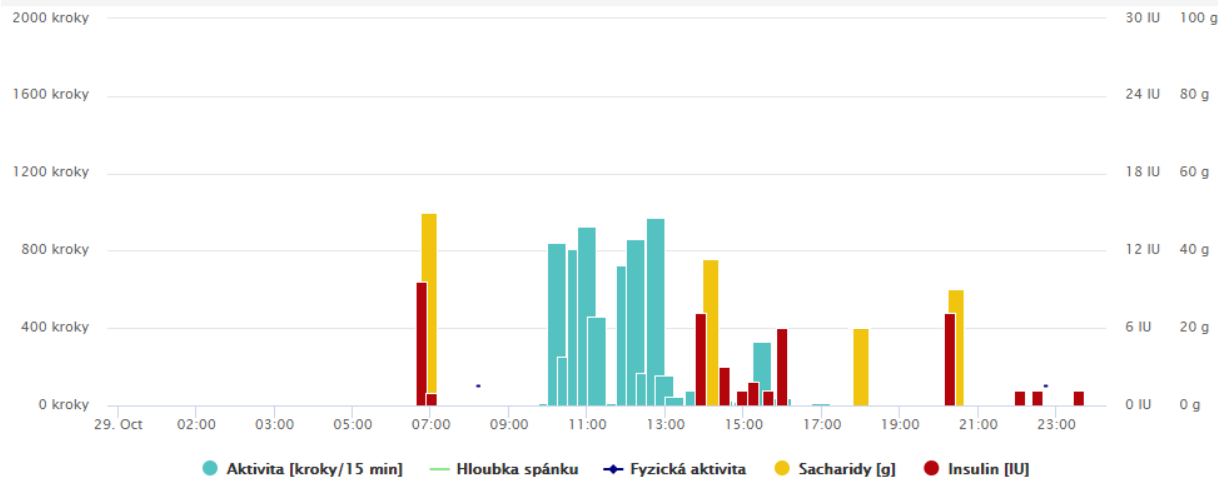




Data z 29.10.2017 (ne)



Highcharts.com

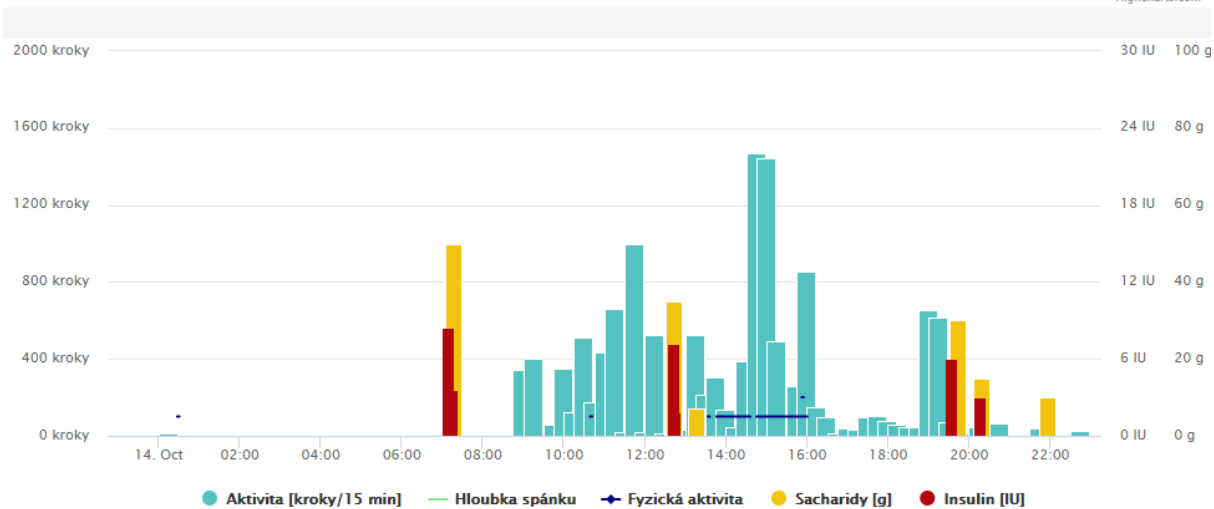
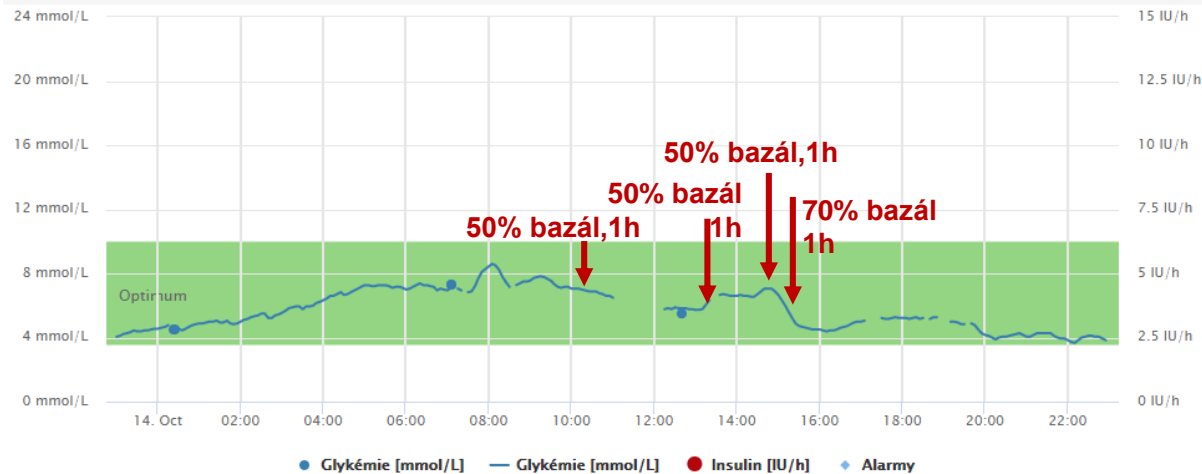




FIRST FACULTY OF MEDICINE CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

KAZUISTIKA FYZICKÁ AKTIVITA

Data z 14.10.2017 (so)



Highcharts.com



FIRST FACULTY OF MEDICINE
CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

Děkuji za pozornost!

Anna Holubová
holubann@gmail.com

Centrum podpory aplikačních výstupů a
spin-off firem
1. LF UK

Moderní technologie v diabetologii
Zimní semestr 2017/18



Užitečná literatura

- <https://www.diabetesresearch.org/BioHub>
- <http://www.eurostemcell.org/factsheet/diabetes-how-could-stem-cells-help>
- Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, Magyar KL, Ekhlaspour L, Sinha M, Mondesir D, Esmaeili A, Hartigan C, Thompson MJ, Malkani S, Lock JP, Harlan DM, Clinton P, Frank E, Wilson DM, DeSalvo D, Norlander L, Ly T, Buckingham BA, Diner J, Dezube M, Young LA, Goley A, Kirkman MS, Buse JB, Zheng H, Selagamsetty RR, Damiano ER, Russell SJ. Lancet. 2016 Dec 20. pii: S0140-6736(16)32567-3. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32567-3. [Epub ahead of print].
<https://www.healthline.com/diabetesmine/sernova-cell-pouch-diabetes-cure#1>
- [dx.doi.org/10.1038/nchembio.2511](https://doi.org/10.1038/nchembio.2511)