Технологические перспективы терапии сахарного диабета 1 типа у детей

Лаптев Д.Н.

Заведующий детским отделением сахарного диабета

ЭНЦ

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России

Лечение

УПРАВЛЕНИЕ ДИАБЕТОМ - ТЕХНОЛОГИИ

Развитие технологий в диабетологии

- 1922 – Первый препарат инсулина
- 1945 – Определение глюкозы в моче – Clinitest
- 1963 – Прототип инсулиновой помпы (A. Kadesh)
- 1964 – Тест-полоски для определения глюкозы – Dextrostix
- 1967 – Прототип сенсора глюкозы (Updike и Hick)
- 1970 – Первый глюкометр - ARM
- 1976 – Первая помпа - The ‘Mill Hill Infuser’
- 1982 – Первый генно-инженерный инсулин
- 1996 – Первый НМГ – CGMS
- 1996 – Первый аналог инсулин
- 2005 – НМГ в реальном времени
- 2006 – НМГ+ППИИ
- 2017 – гибридная помпа
- 202x – система введения инсулина с обратной связью «искусственная поджелудочная железа»

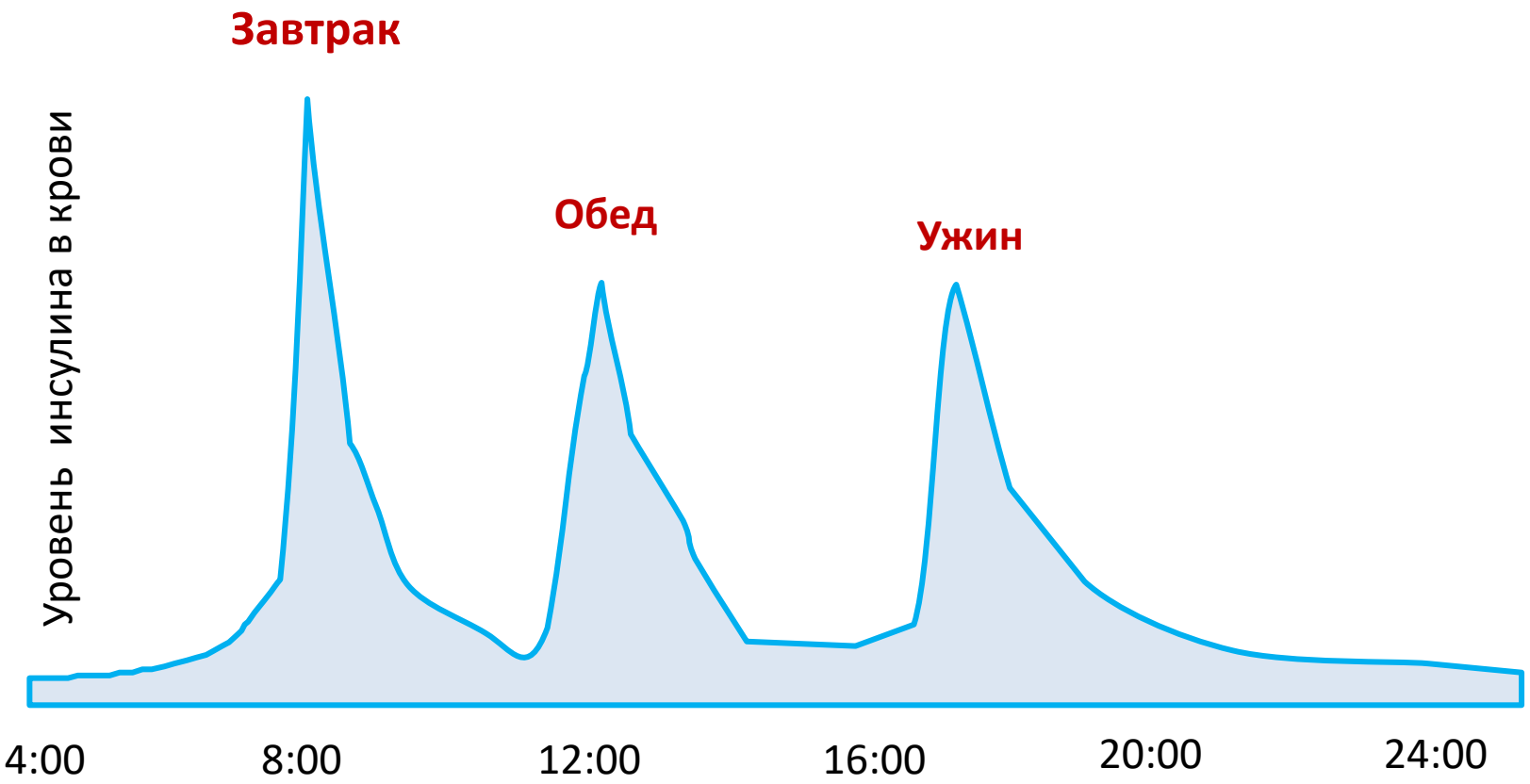
Основные направления развития технологий в диабетологии

- Разработка новых инсулинов
  - Снижение риска гипогликемии
  - Снижение вариабельности гликемии
  - Контроль постпрандиальной гликемии
- Совершенствование технологий введения инсулина
  - Алгоритмы управления автоматической подачей инсулина и других гормонов
  - Способы доставки инсулина
- Совершенствование технологий мониторирования глюкозы
  - Повышение точности
  - Повышение удобства использования
- Повышение эффективности управления диабетом - систематизирование и управление данными

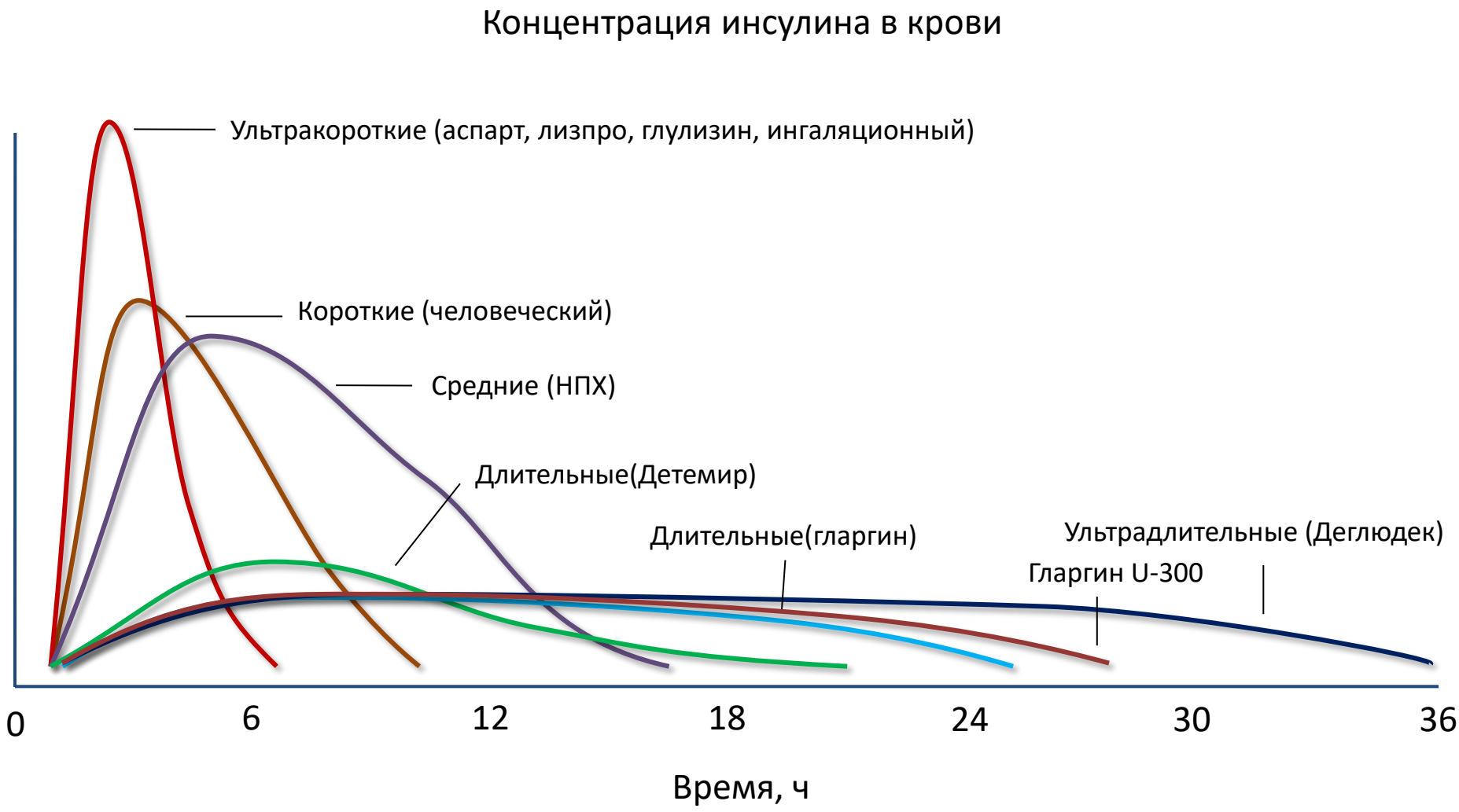
Управление диабетом

ИНСУЛИНЫ

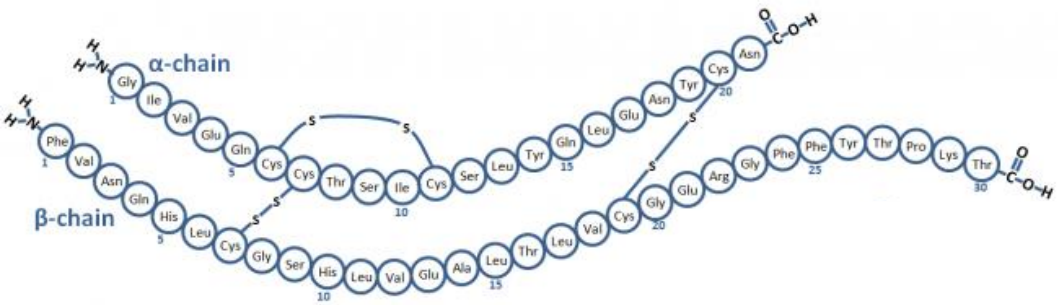
Цель инсулинотерапии – воспроизведение физиологической инсулинемии

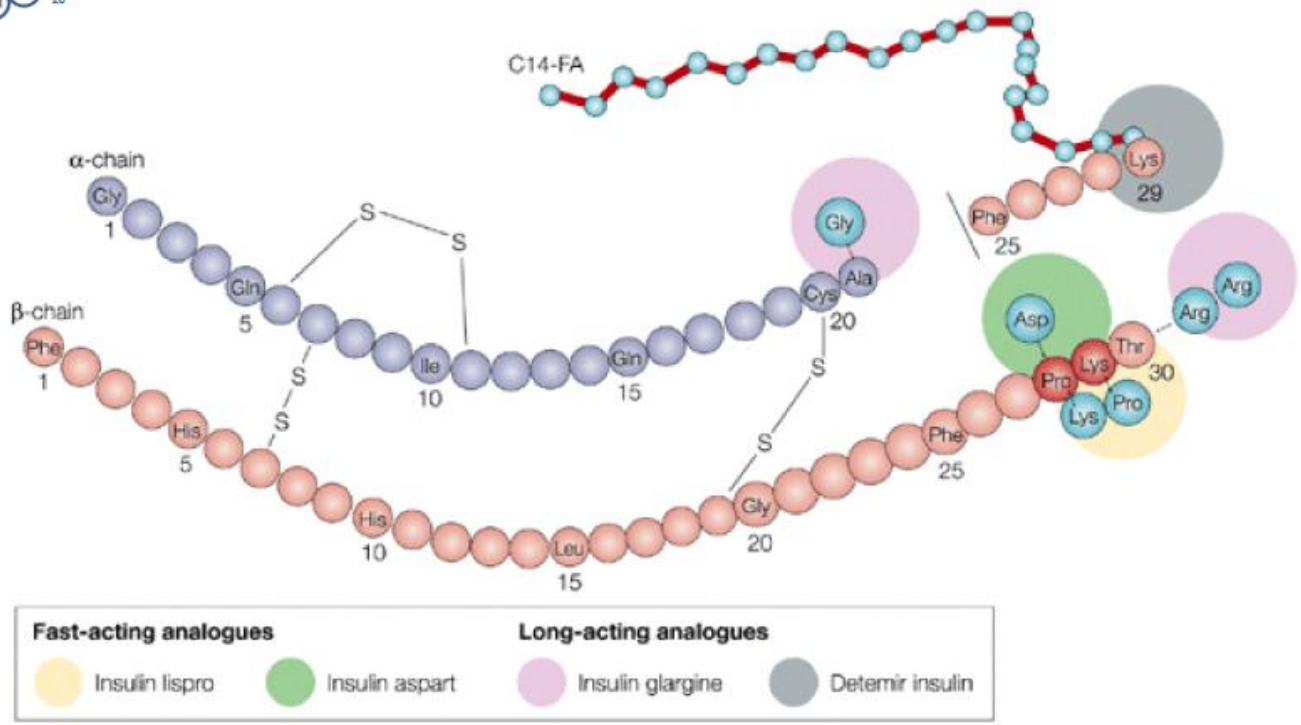


Профиль действия инсулина

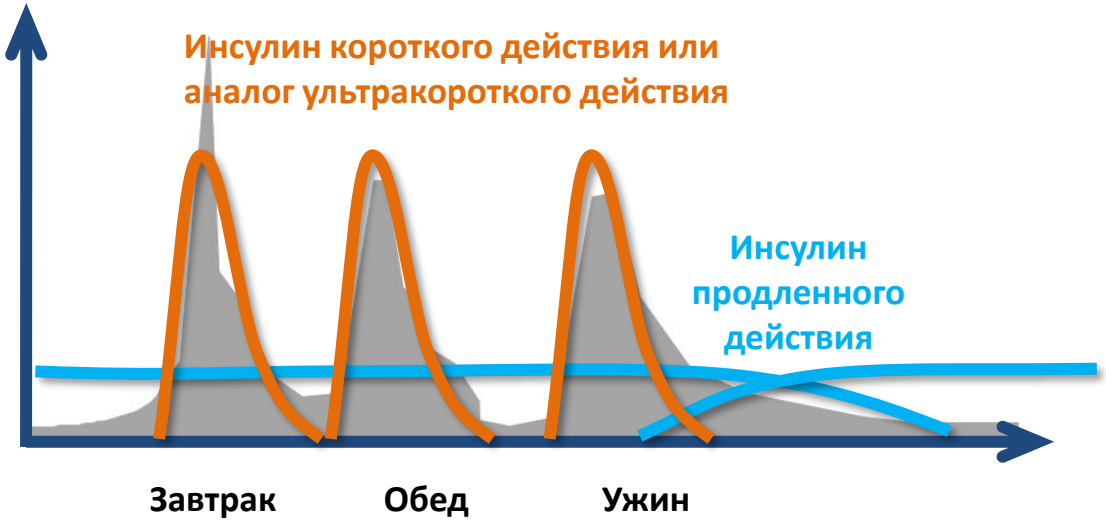


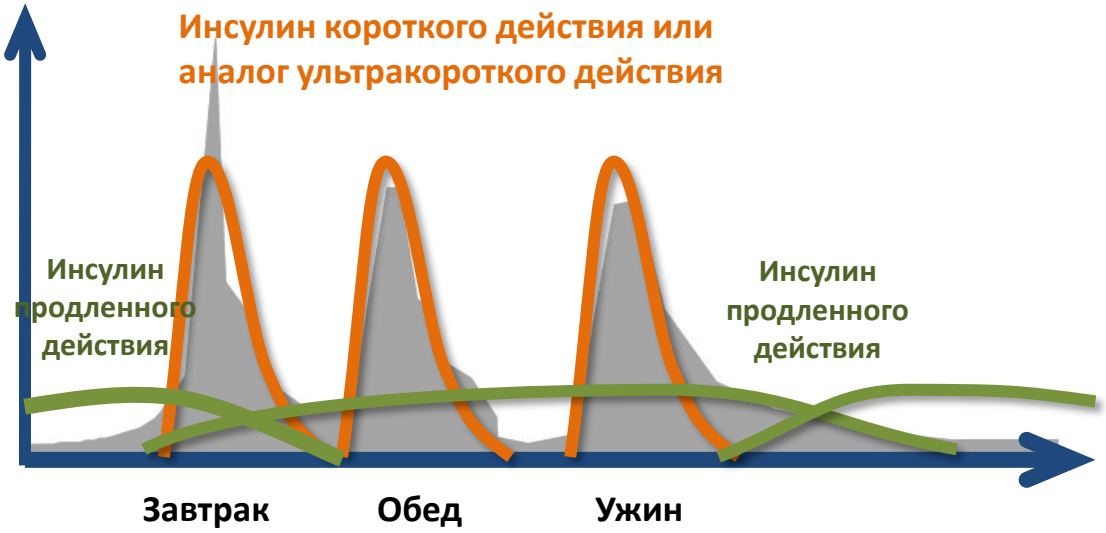
Аналоги человеческого инсулина инсулина





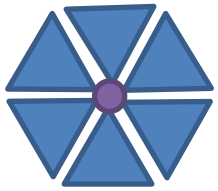
Схемы инсулинотерапии
Множественные инъекции инсулина



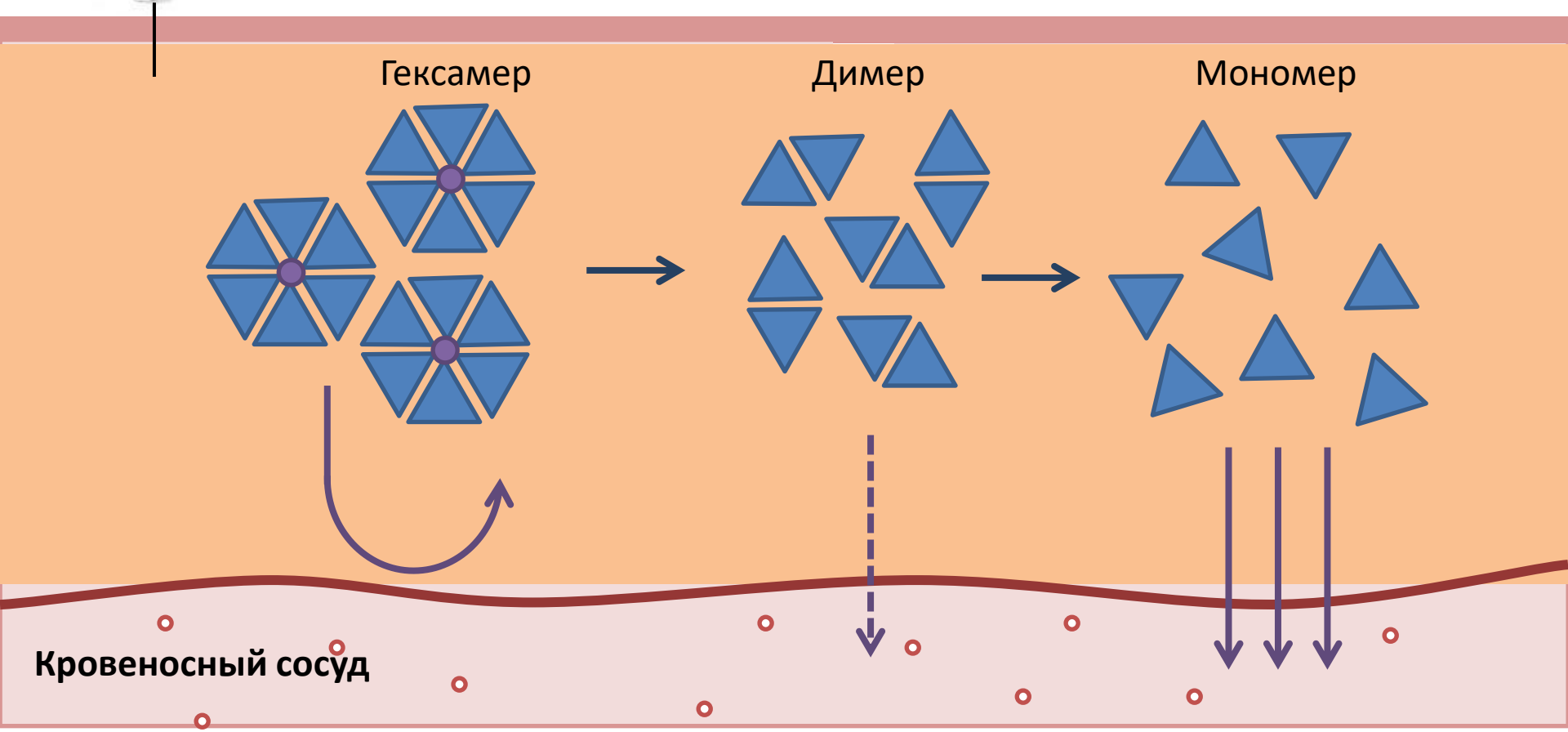


После введения инсулина в подкожно-жировую клетчатку он постепенно распадается на меньшие структурные элементы, которые могут проникнуть в кровеносное русло

Гексамер



Zn + Инсулин



Методы пролонгирования действия инсулина

- НПХ-инсулин
  - Связывается с белком лосося (протамином)
- Ленте инсулин
  - Избыток свободного цинка
- Гларгин(Лантус)
  - Прозрачный раствор, но преципитирует (становится мутным) после инъекции вследствие более высокой pH подкожной ткани
- Детемир (Левемир)
  - Связывается в кровотоке с белком (альбумином)
- Деглюдек (Тресиба)
  - Образует мультигексамеры

Linjeta™(Biodel)

Прототип сверхбыстрого инъекционного человеческого инсулина находящийся в стадии разработки

Гескамерная структура инсулина

Удаление молекулы цинка с помощью ЭДТА

Лимонная кислота маскирует поверхностный заряд

дестабилизация структуры гексамера

В декабре 2010 года **не был одобрен FDA** в связи с побочными эффектами – местные реакции (боль при введении)

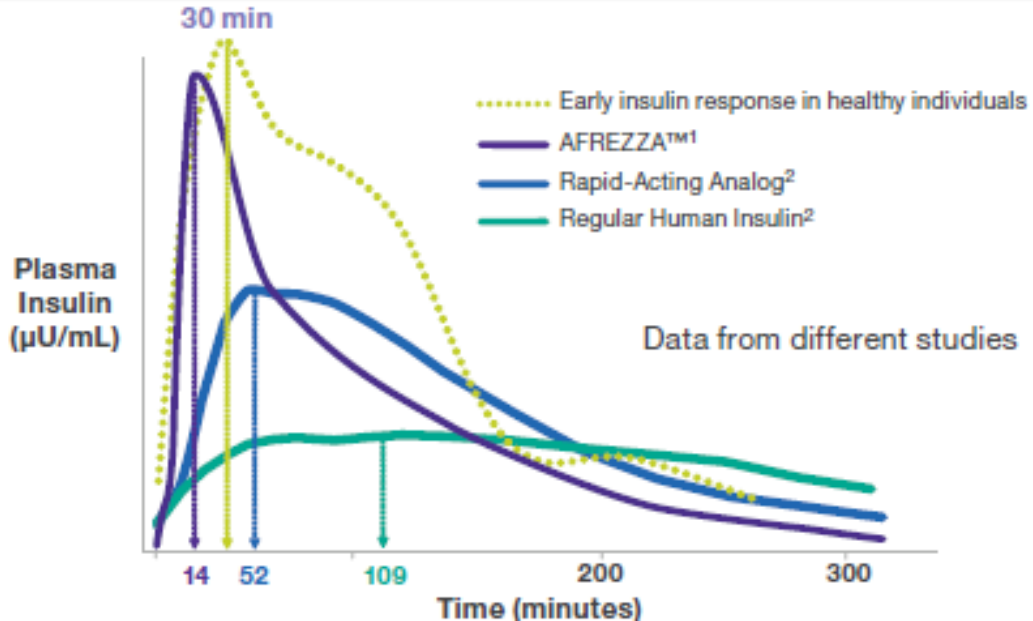
В настоящее время проводятся клинические исследования новых составов (BIOD-123 и BIOD-125)

Afrezza

Сверхбыстрый ингаляционный инсулин по технологии *Technosphere*® на основе рекомбинантного человеческого инсулина

Преимущества по сравнению с **Эксуберой** (Exubera):

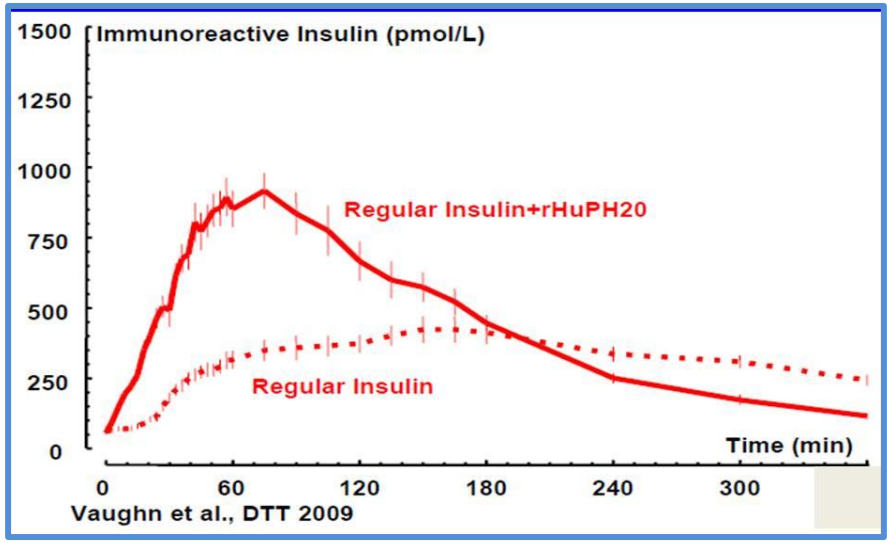
- Tmax 14 минут (Эксубера - 45 мин)
- Продолжительность действия 2-3 часа (Эксубера - 6 часов)
- Меньше вариабельность действия
- Выше биодоступность
- Ниже риск развития гипогликемии
- Ниже стоимость
- Компактный ингалятор



Инсулин + **rHuPH20**

(рекомбинантная человеческая гиалуронидаза)

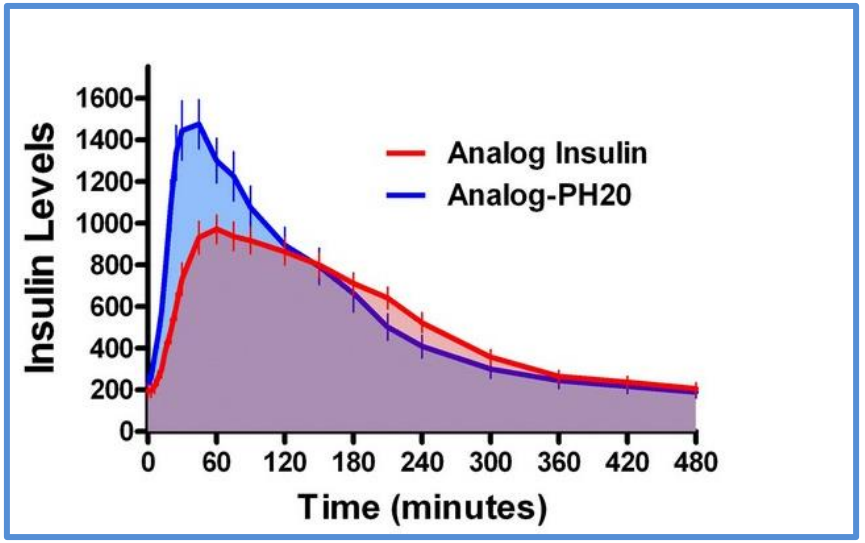
Гиалуронидаза опосредует деполимеризацию гиалуронового матрикса в подкожно-жировой клетчатке, что способствует диссоциации гексамеров и быстрой абсорбции инсулина в окружающее капиллярное русло



rHuPH20

+

Рекомбинантный человеческий инсулин



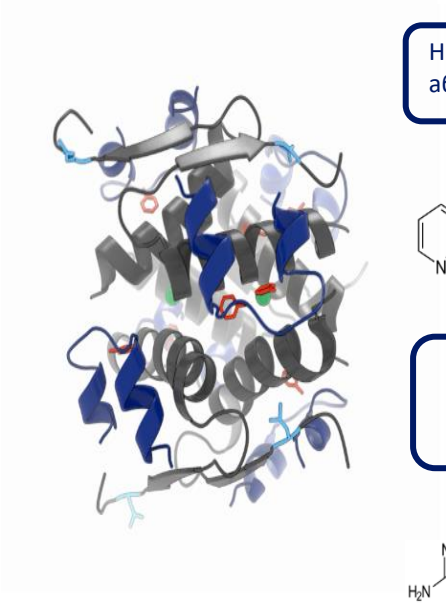
rHuPH20

+

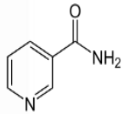
Аналог инсулина короткого действия

Завершается фаза 2 клинических исследований

Быстродействующий инсулин аспарт*

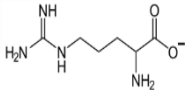


Никотинамид: модификатор абсорбции



Витамин В3

L-Аргинин: добавлен для стабильности

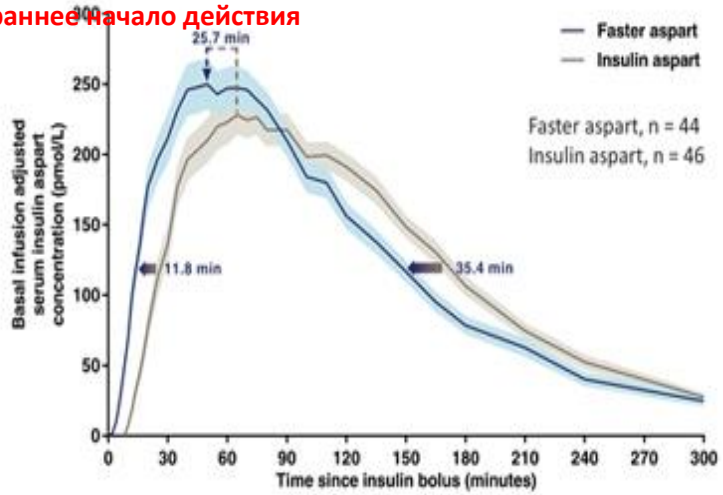


Природного происхождения

Left-Shift of Concentration-Time Curve With Faster Aspart vs Insulin Aspart

Mean Serum Insulin Aspart Concentration Following CSII-Administered Bolus of Faster Aspart vs Insulin Aspart

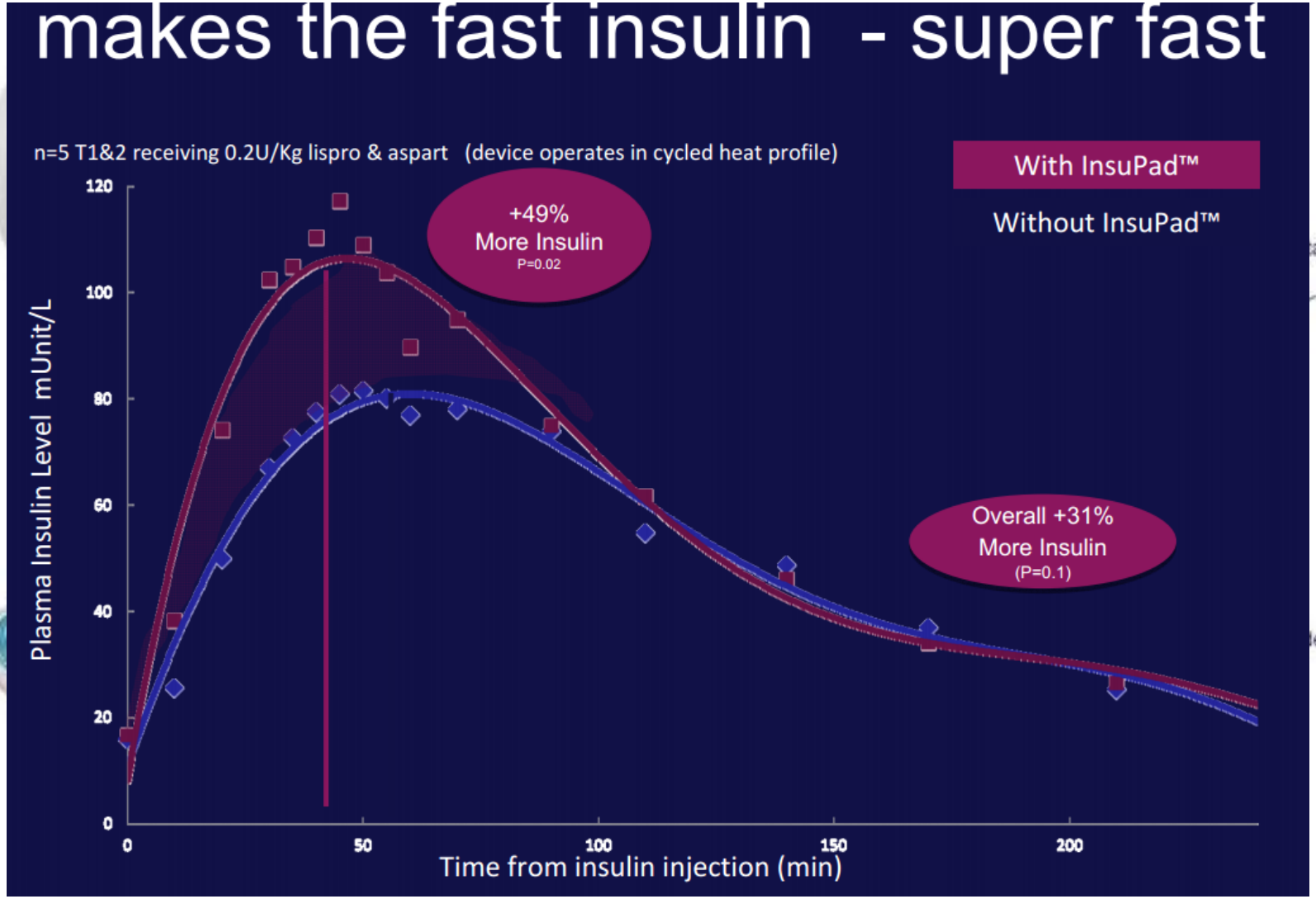
Более раннее начало действия



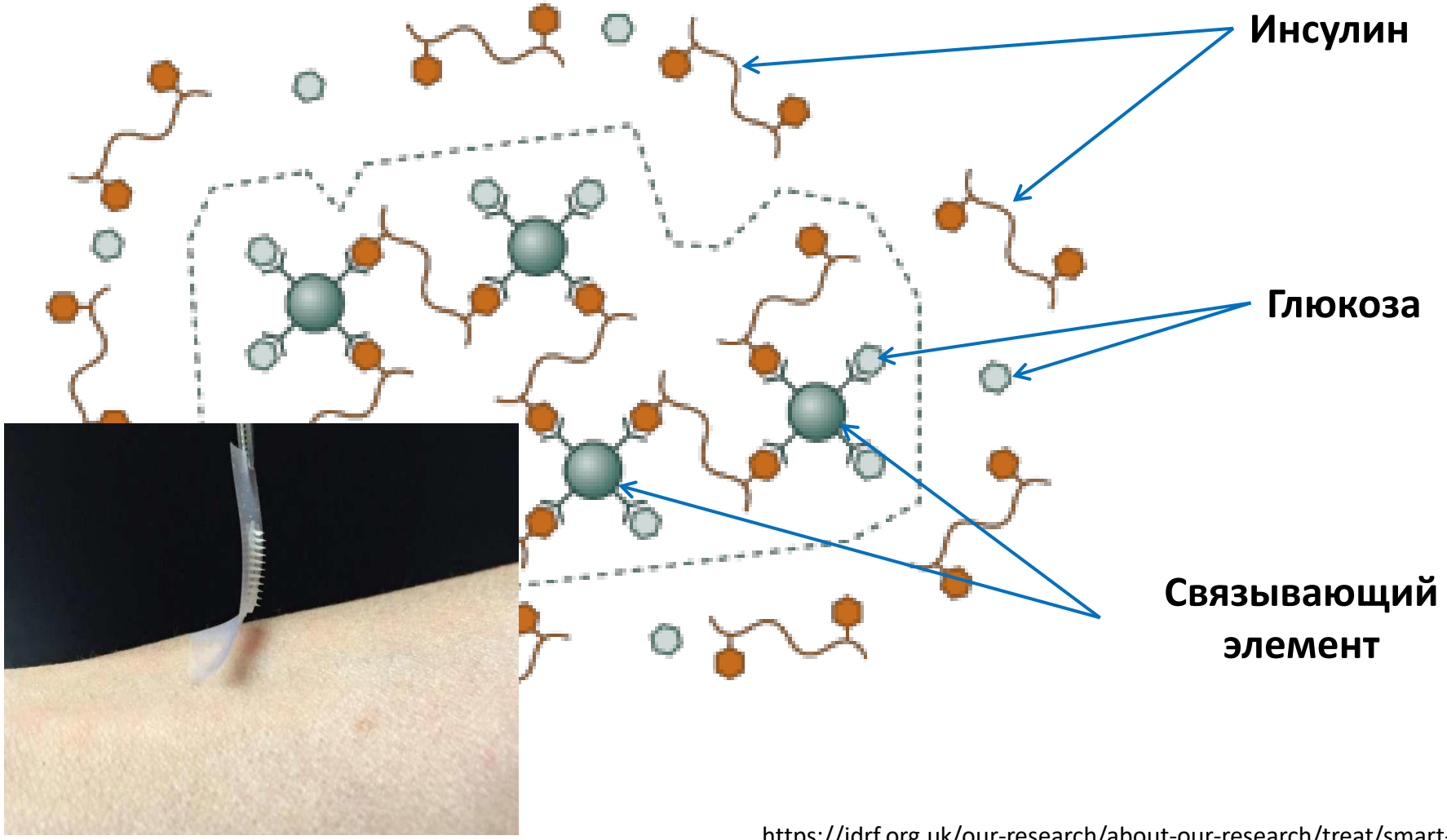
Heise T, et al. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized, double-blind, crossover trial, Diabetes Obes Metab, 2017;19(2):208–215. © 2016 The Authors. Diabetes, Obesity and Metabolism published by John Wiley & Sons Ltd.

*Быстродействующий инсулин аспарт не зарегистрированное лекарственное средство на территории РФ

InsuPad, InsuPatch + Aspart



Инсулин реагирующий на уровень глюкозы Glucose Responsive (Smart) Insulin



https://jdrf.org.uk/our-research/about-our-research/treat/smart-insulin/

Управление диабетом

МОНИТОРИНГ ГЛЮКОЗЫ

Виды НМГ

Не инвазивные
(*без прокола кожи*)

Электромагнитные волны, Лазер, импедансометрия и др.

В межклеточной жидкости кожи или ПЖК, в крови

Отсутствуют на рынке
Есть только прототипы

Минимально инвазивные
(*с проколом кожи*)

Электрохимический биосенсор

В межклеточной жидкости кожи или ПЖК

Широко применяются в клинической практике и персонально пациентами

Инвазивные
(*внутривенный доступ*)

Электрохимический биосенсор

Непосредственно в крови

В основном для клинических исследований (Biostator, Dexcom)

Минимально инвазивные НМГ

Слепая технология «blinded»

- «Профессиональный» :
  - Тренды глюкозы за сутки не выявленные при СМГК
  - Коррекция инсулинотерапии
  - Обучение пациента
  - Выявление скрытых эпизодов гипогликемии

- CGMS Gold (Medtronic)
- iPro™2 (Medtronic)
- GlucoDay (Menarini)

Неслепая технология «unblinded»

- «Персональный»:
  - Ориентирован на пациента и родителей
  - Коррекция глюкозы в крови в «реальном времени»
  - Коррекция инсулинотерапии

- В реальном времени:
  - Medtronic Guardian&Veo
  - Dexcom G4, G5
- Flash Glucose Monitoring
  - Abbott Freestyle Libre

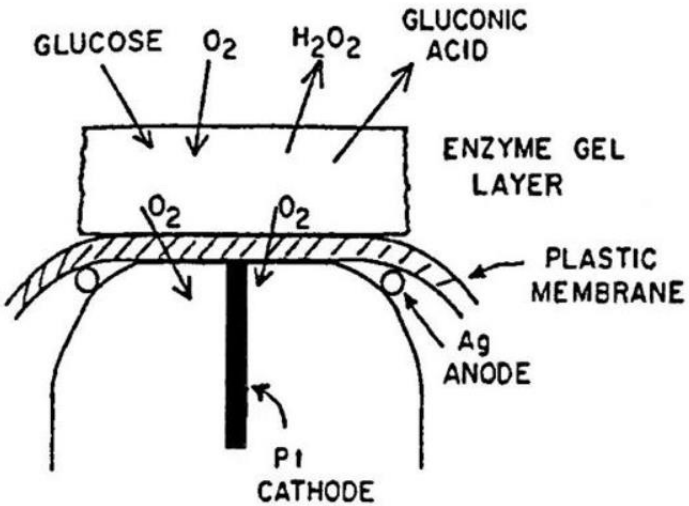
Компоненты рвНМГ

1. Ресивер

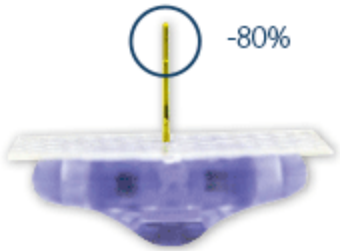
2. Трансмиттер

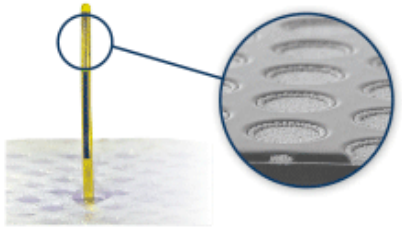
3. Сенсор

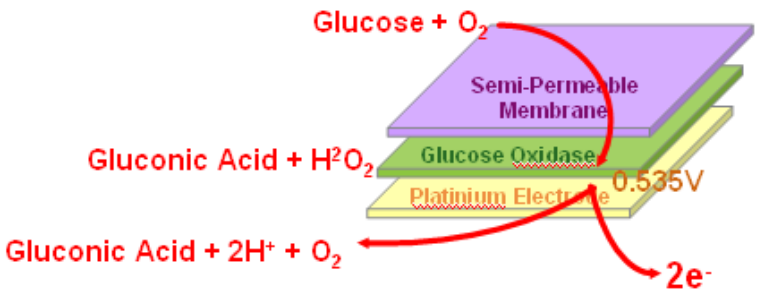
Сенсор



Updike and Hick, 1967







Из каждой молекулы глюкозы образуется 2 электрона

Глюконовая кислота

Сигнал сенсора

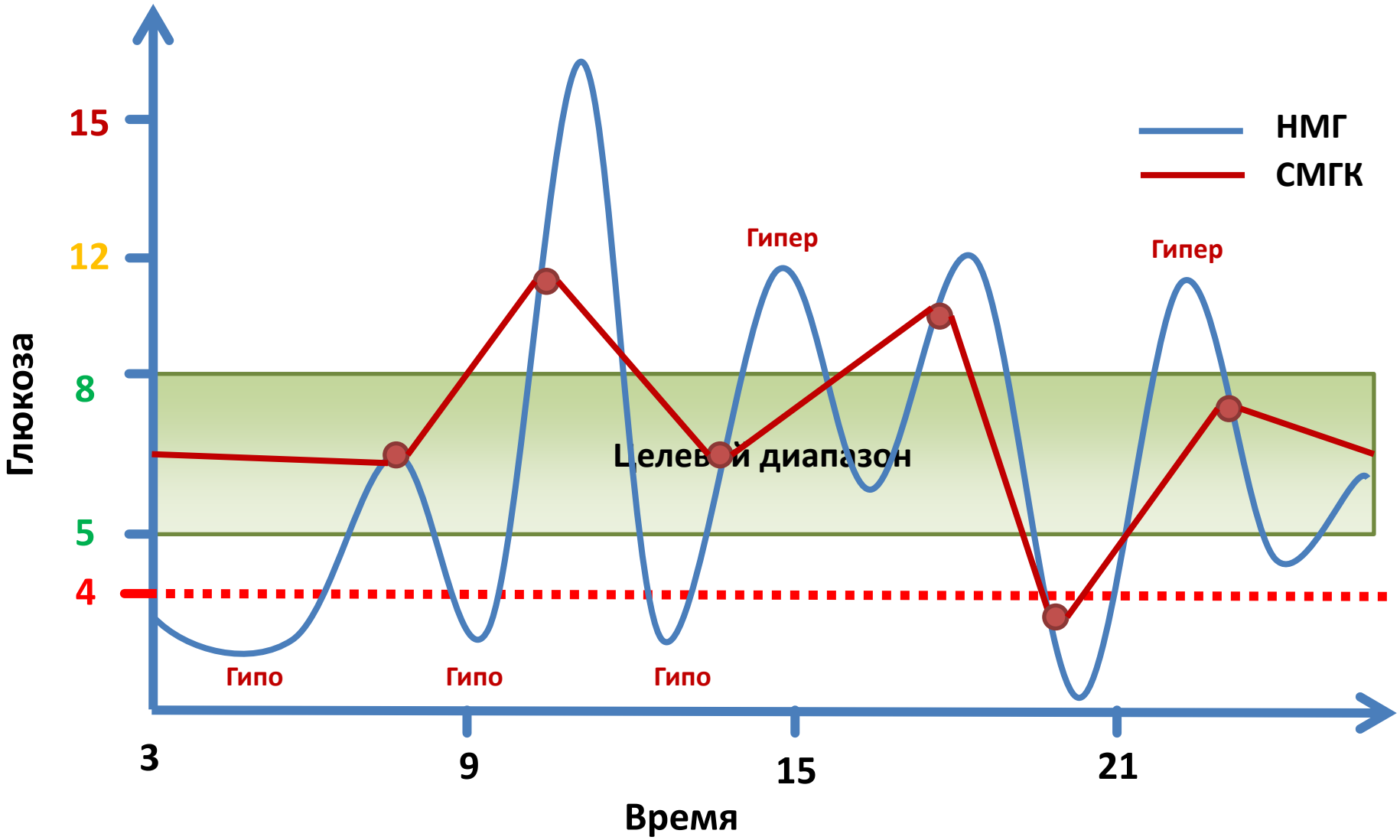
$$\text{Глюкоза} + O_2 \xrightarrow{\text{глюкозооксидаза}} H_2O_2 \longrightarrow 2H^+ + O_2 + 2e^-$$

Сенсор постоянно измеряет сигнал затем данные усредняются за 5 минут

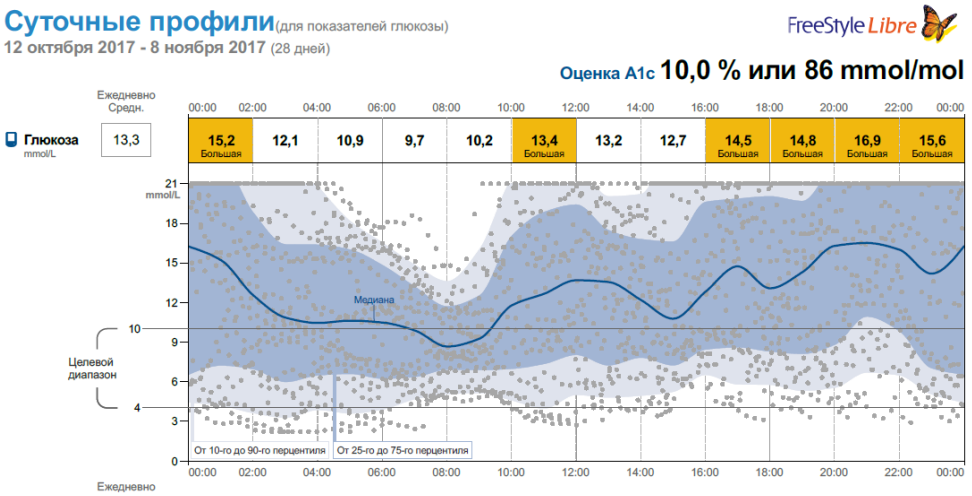
Характеристики НМГ

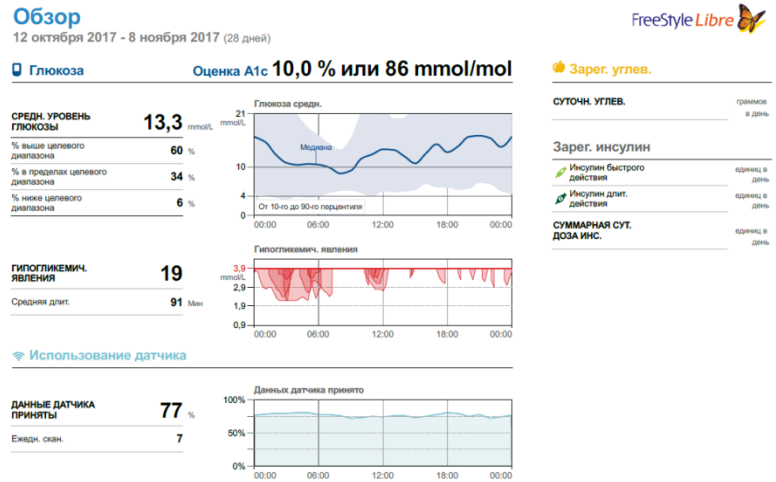
- Время работы сенсора: 6-7-14 дней
- Частота измерений: 1-5 минут
- Размер и вес ресивера: 8-10 см, 80-100 гр
- Размер и вес трансмиттера: 3-4 см, 7-15 гр
- Сигналы тревоги: высокая/низкая ГК, прогноз высокая/низкая ГК, быстрое снижение/повышение ГК
- MARD: 10-17%

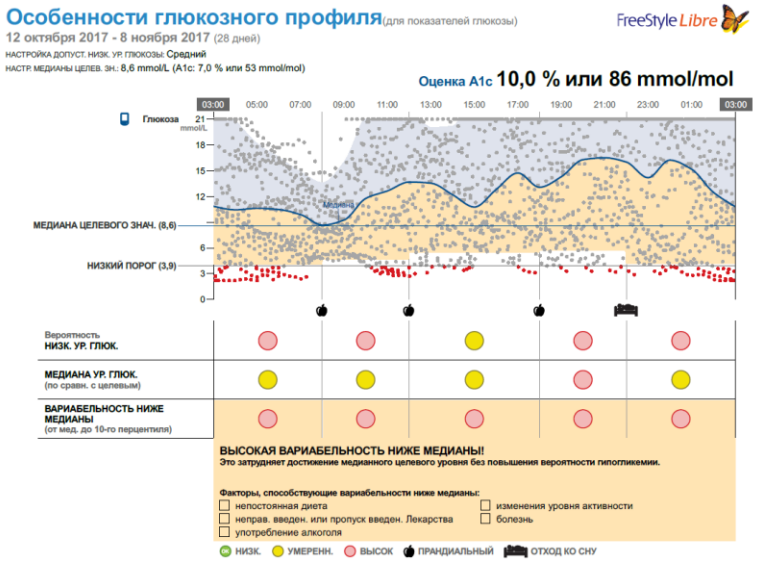
Самоконтроль 6 раз в день

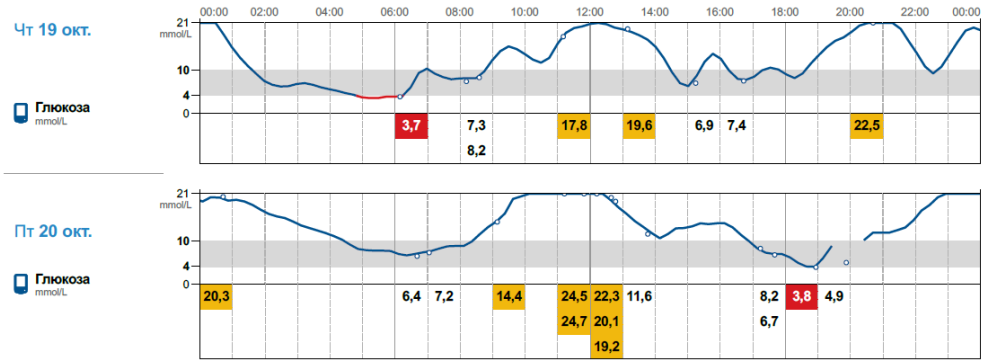


Мониторирование глюкозы









FreeStyle Libre

- Небольшой датчик (35 мм х 5 мм)
- Можно использовать в течение 14 дней
- Не требует калибровки с помощью глюкометра
- Водостойкий — можно использовать при купании, принятии ванны, выполнении физических упражнений
- Большинство пациентов отметили, что его использование безболезненно
- Измеряет, запоминает и автоматически сохраняет данные измерений в любое время суток
- Сенсор одноразовый

Флеш мониторинг - НМГ BluCon

1. FreeStyle Libre sensor

Wear the Freestyle Libre sensor as per the instructions

2. Turn ON BluCon

Turn on BluCon by pressing the activation switch

5. Enter passcode

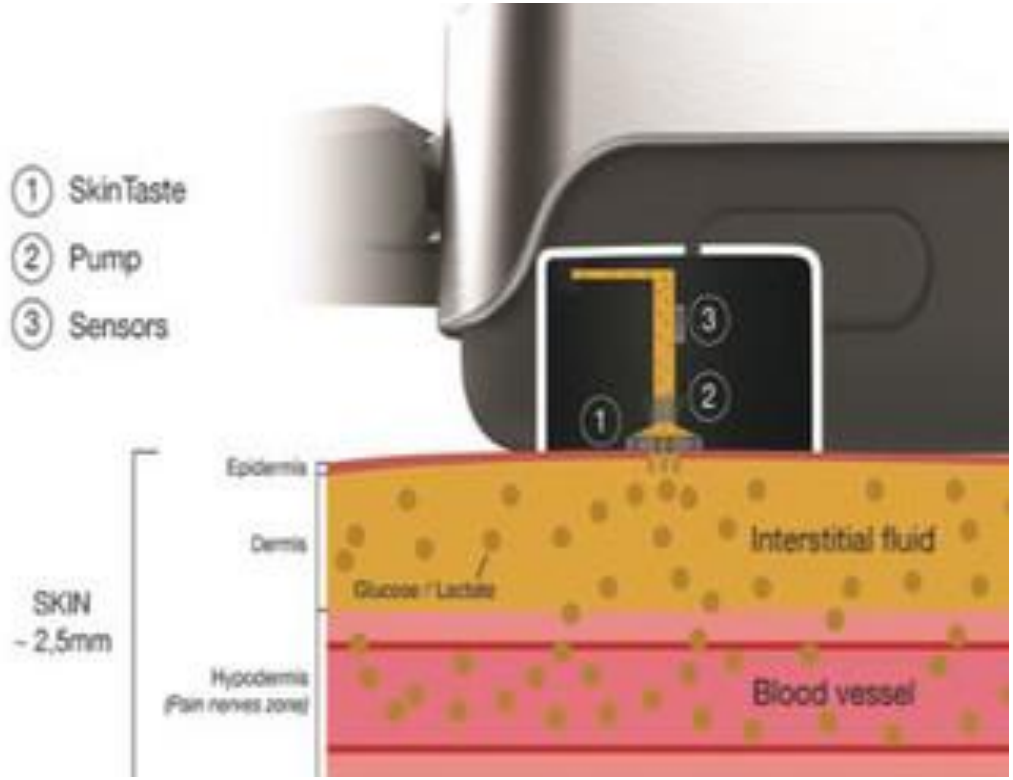
Enter the unique passcode printed on your BluCon to connect with the LinkBluCon app

6. Attach BluCon to the top of your FreeStyle Libre sensor

Position the edges of the BluCon around the sensor

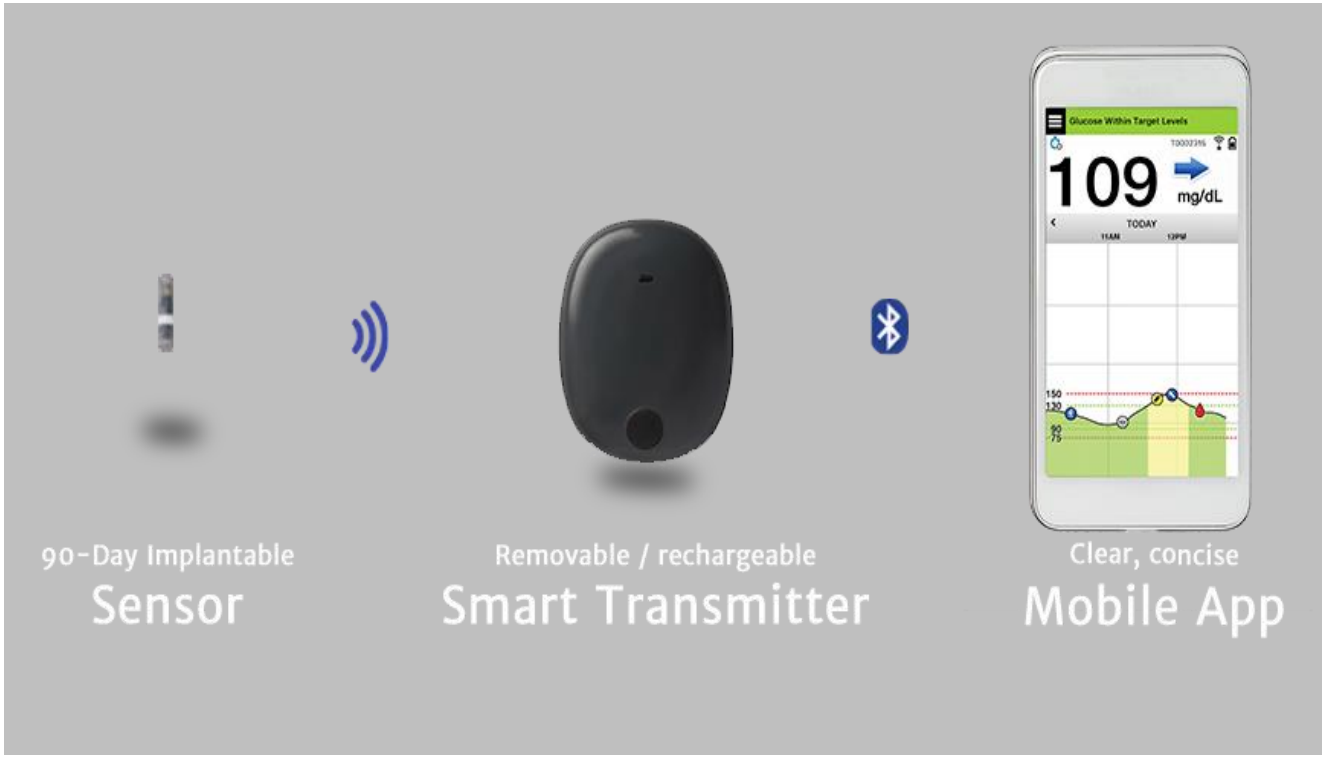
https://www.ambrosiasys.com/

K'Watch - PAINLESS BLOOD-FREE GLUCOSE MONITORING



http://www.pkvitality.com/ktrack-glucose/

Eversense CGM



eversensediabetes.com/

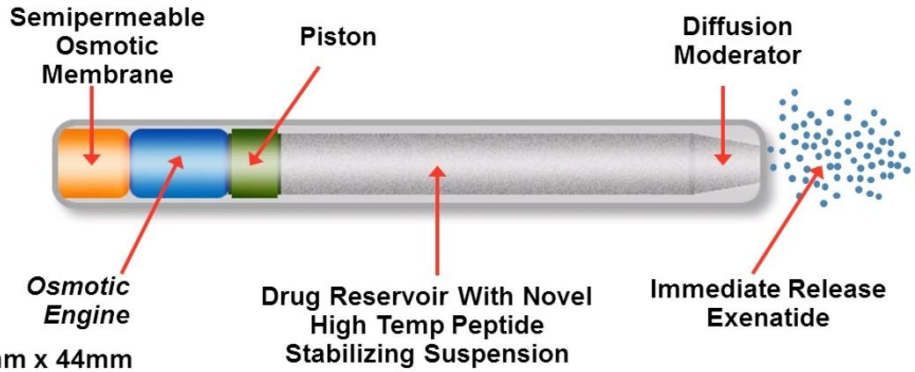
Управление диабетом

ВВЕДЕНИЕ ИНСУЛИНА

ITCA 650 – имплантируемая помпа

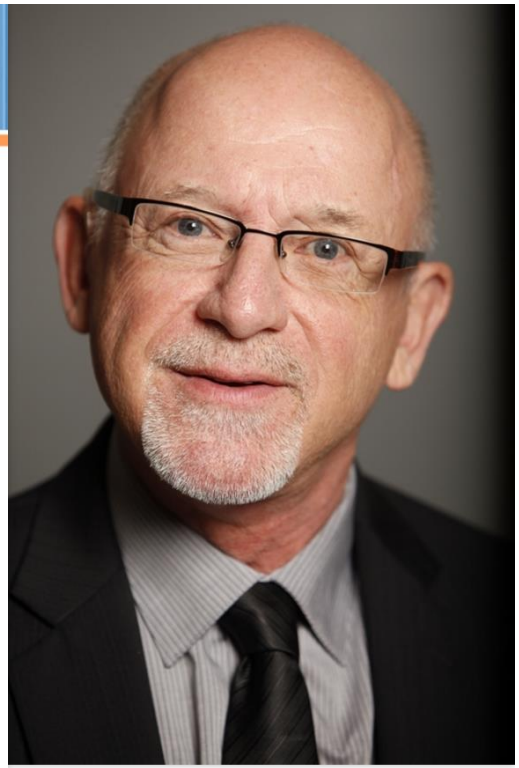
Intarcia Novel Delivery Technologies

- Osmotic mini-pump – size of small matchstick
  - Mini-pump provides continuous smooth zero order delivery of drugs
- Peptide stabilizing suspension allows for robust stability at high body temps and delivery of peptides for 12 months from just a single device
- Mini-pump is placed sub-dermally once/twice yearly in a short in-office sterile procedure
- Procedures are done by Specialists, PCPs, and Nurse/PAs; there are already approved reimbursement codes



Actual Size: 4mm x 44mm

4



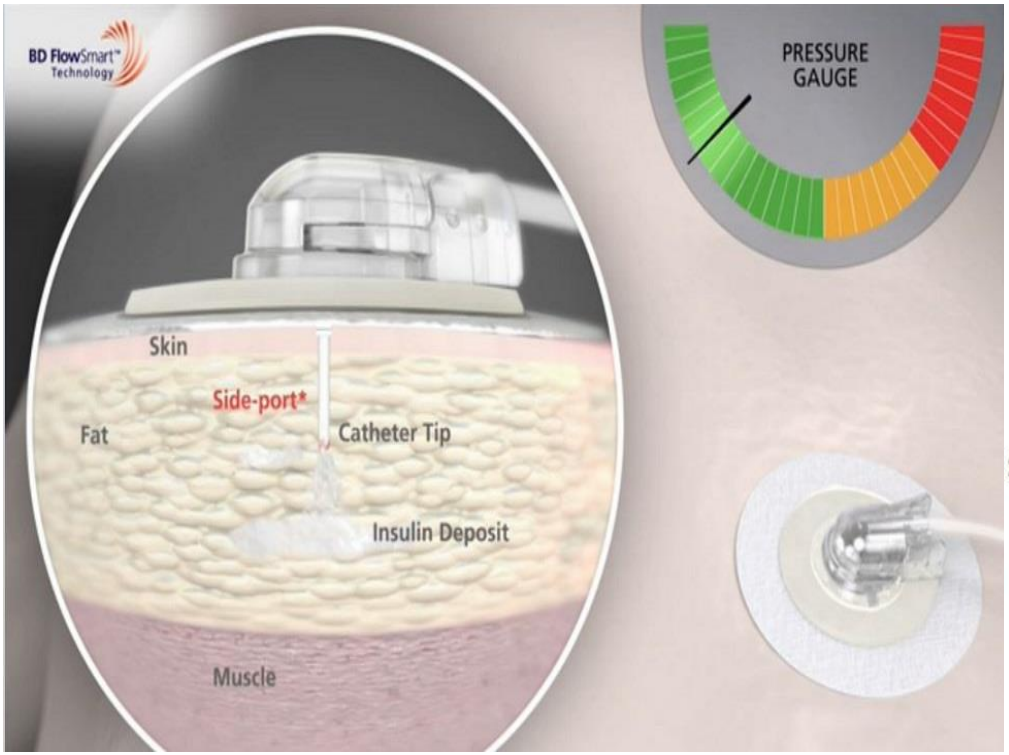
Robert Henry

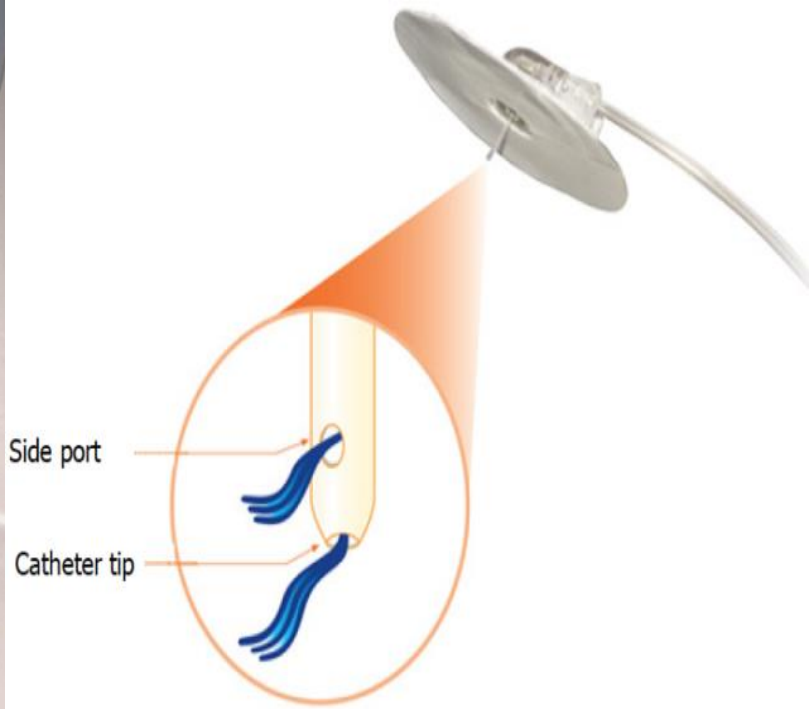
Efficacy and tolerability of ITCA 650 (continuous subcutaneous exenatide) in poorly controlled type 2 diabetes with baseline A1C >10 percent

9 / 25 02:26

Efficacy and tolerability of ITCA 650 (continuous subcutaneous exenatide) in poorly controlled type 2 diabetes with baseline A1C >10 percent || **Oral Presentation #242**

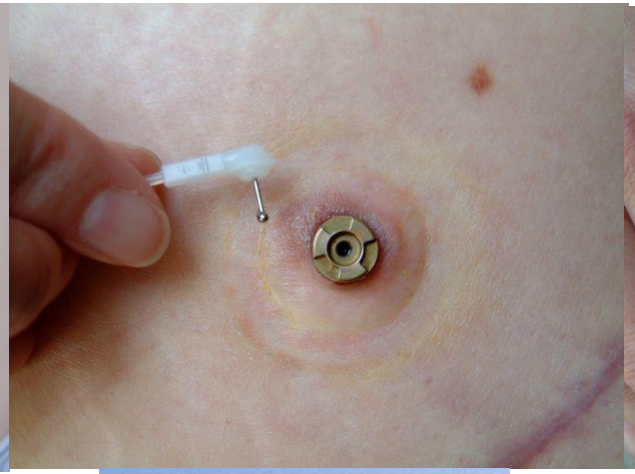
Dual-port cannula

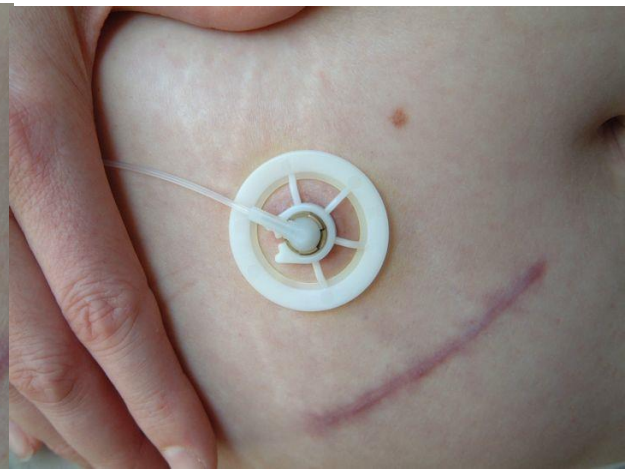




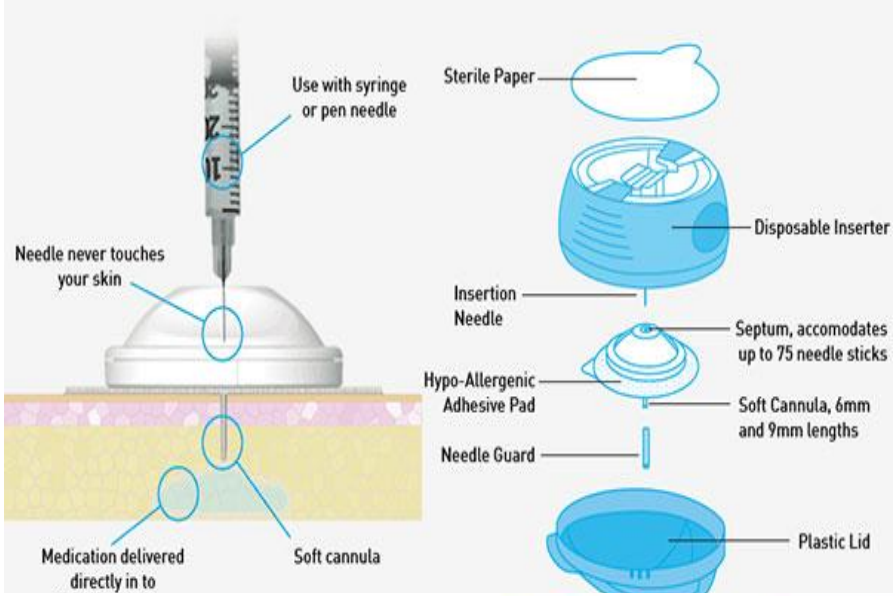
www.bd.com/

Имплантируемые системы введения инсулина



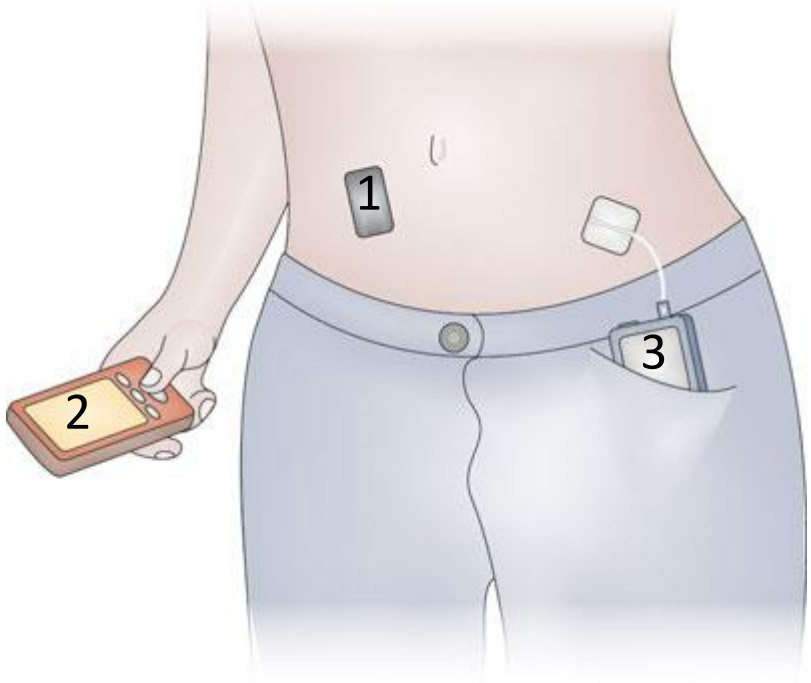


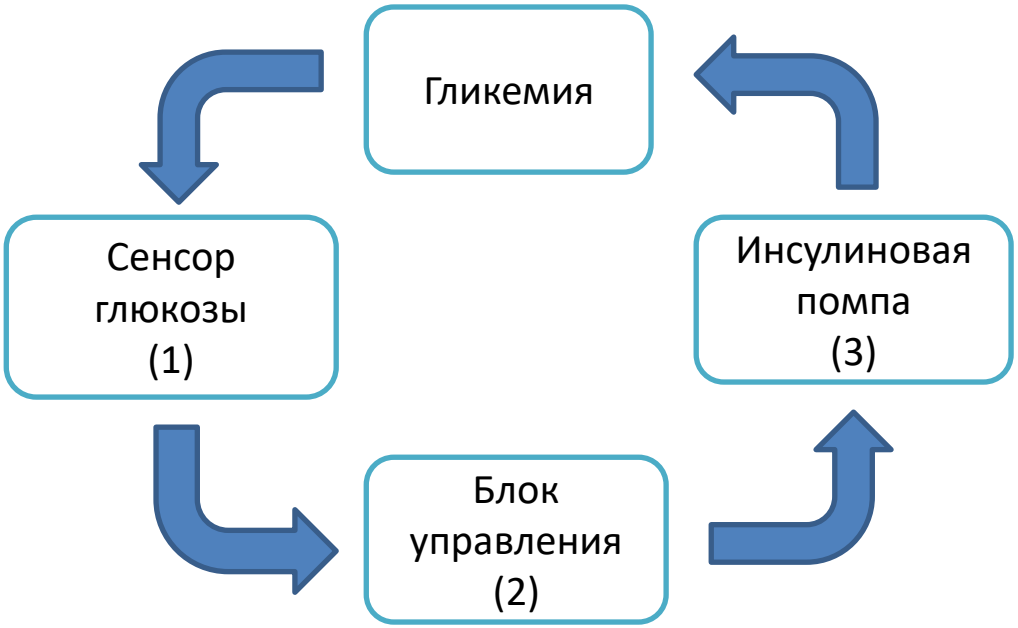
Инфузионная система для МИИ - iPort



https://www.medtronicdiabetes.com/products/i-port-advance

Замкнутый контур (closed-loop)

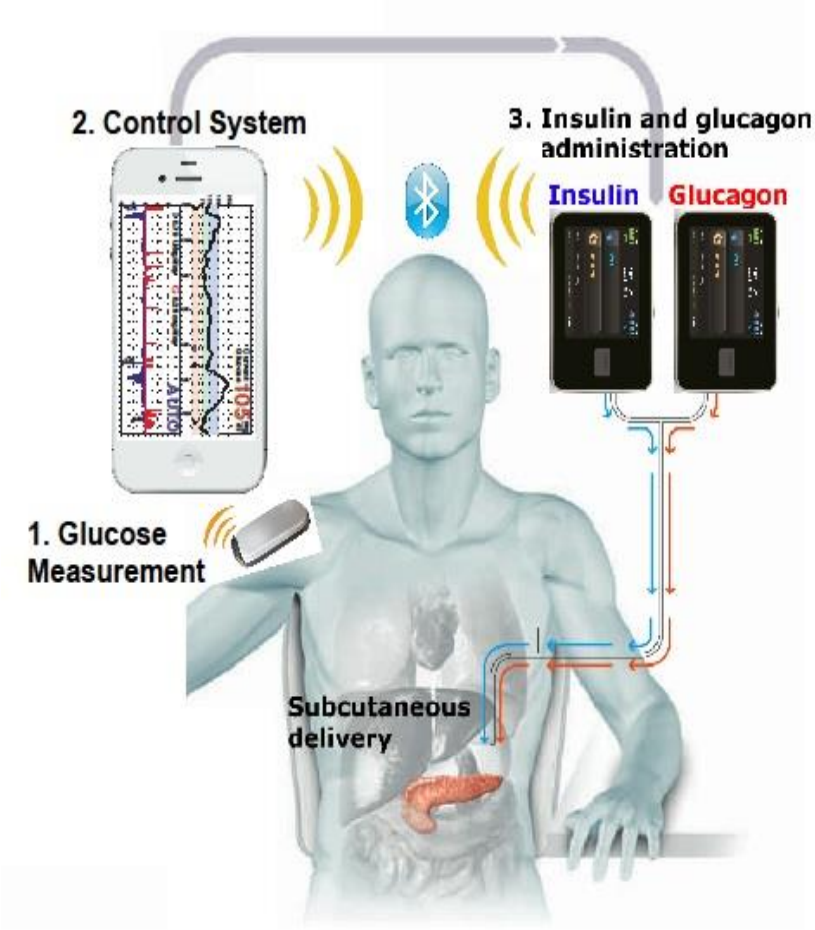




Elleri et al. BMC Medicine 2011, 9:120

R. Hovorka. *Nature Reviews Endocrinology* 7, 385-395 (July 2011)

Искусственная поджелудочная железа iLet – Bionic Pancreas



https://www.betabionics.org/

Управление диабетом

ДИСТАНЦИОННОЕ УПРАВЛЕНИЕ - ТЕЛЕМЕДИЦИНА

DIABNEXT

DIABNEXT®

GLUCONEXT®

It makes your blood glucose meter smart

CLIPSULIN®

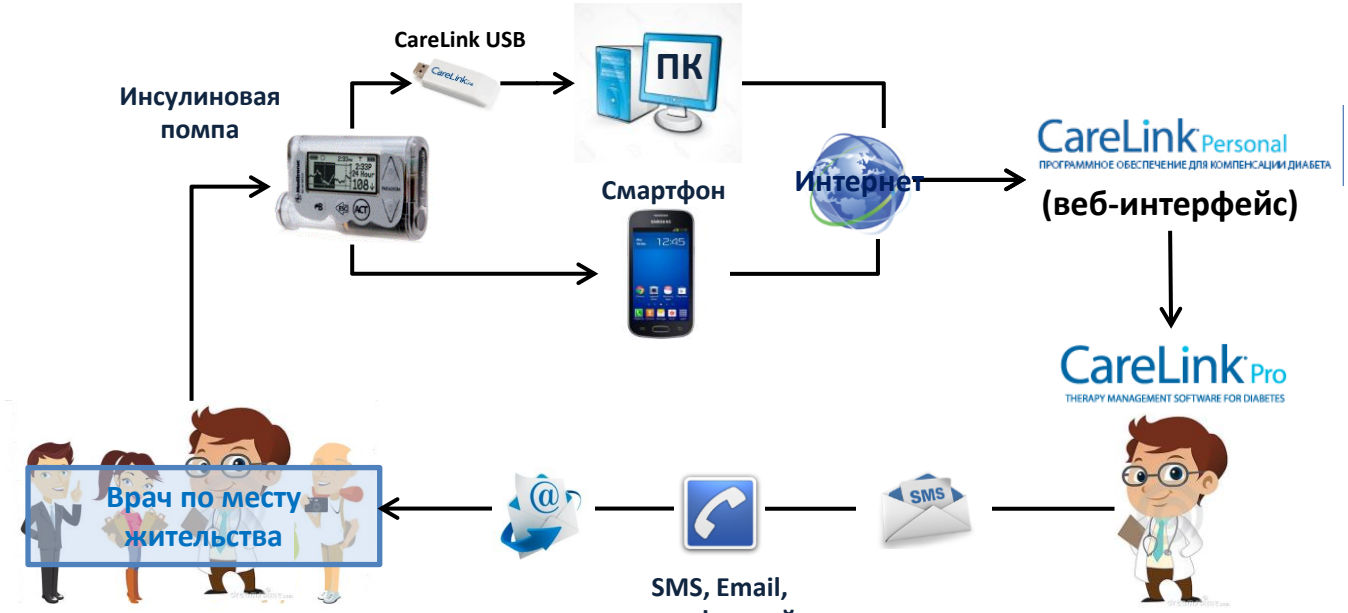
It makes your insulin pen smart

SNAPCARBS

THE WORLD'S FIRST CARBS EVALUATOR A.I.

https://diabnext.com/

Дистанционное управление диабетом используя специализированные средства



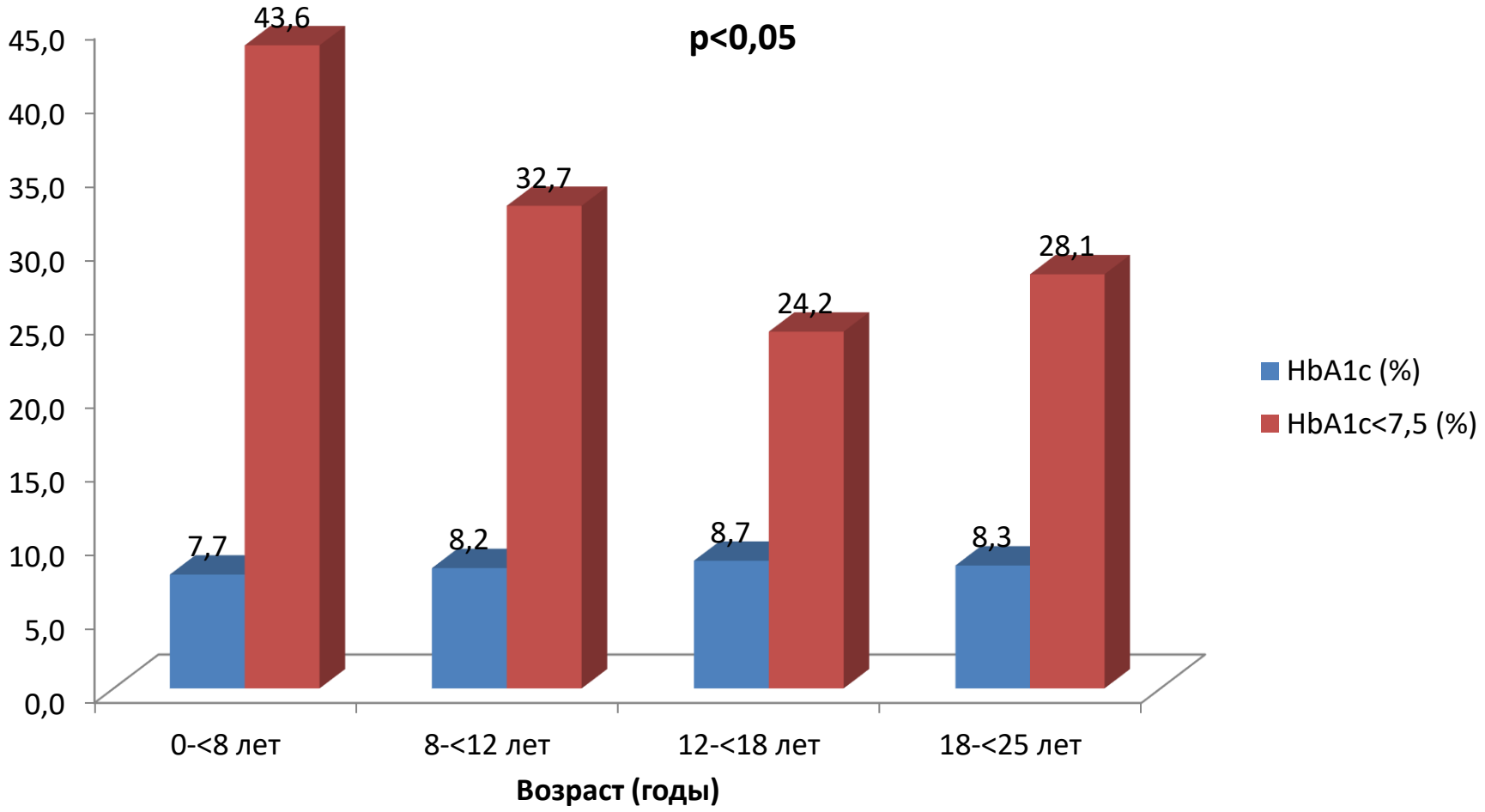
Пациент

- Отправляет данные на сервер
-Просматривает графические данные
- Получает и следует рекомендациям врача

Врач

-Анализирует полученные данные
-Дает рекомендации по коррекции терапии, самоконтролю, физической активности и др.

Средний уровень HbA1c и доля компенсированных пациентов (HbA1c менее 7,5%) на помповой инсулинотерапии



Программа «Альфа-Эндо»

Цель программы – повышение качества и доступности медицинской помощи детям с эндокринными заболеваниями

Донор программы – «Альфа-Групп»

Основные участники:

- Фонд поддержки и развития филантропии «КАФ»
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ
- Ведущие российские медицинские организации и учреждения
- Органы управления здравоохранением и образованием 30 регионов

Куратор программы -Петеркова В.А. главный внештатный специалист - детский эндокринолог, Директор Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ,

академик РАН, д.м.н., профессор

Программа одобрена Минздравом России

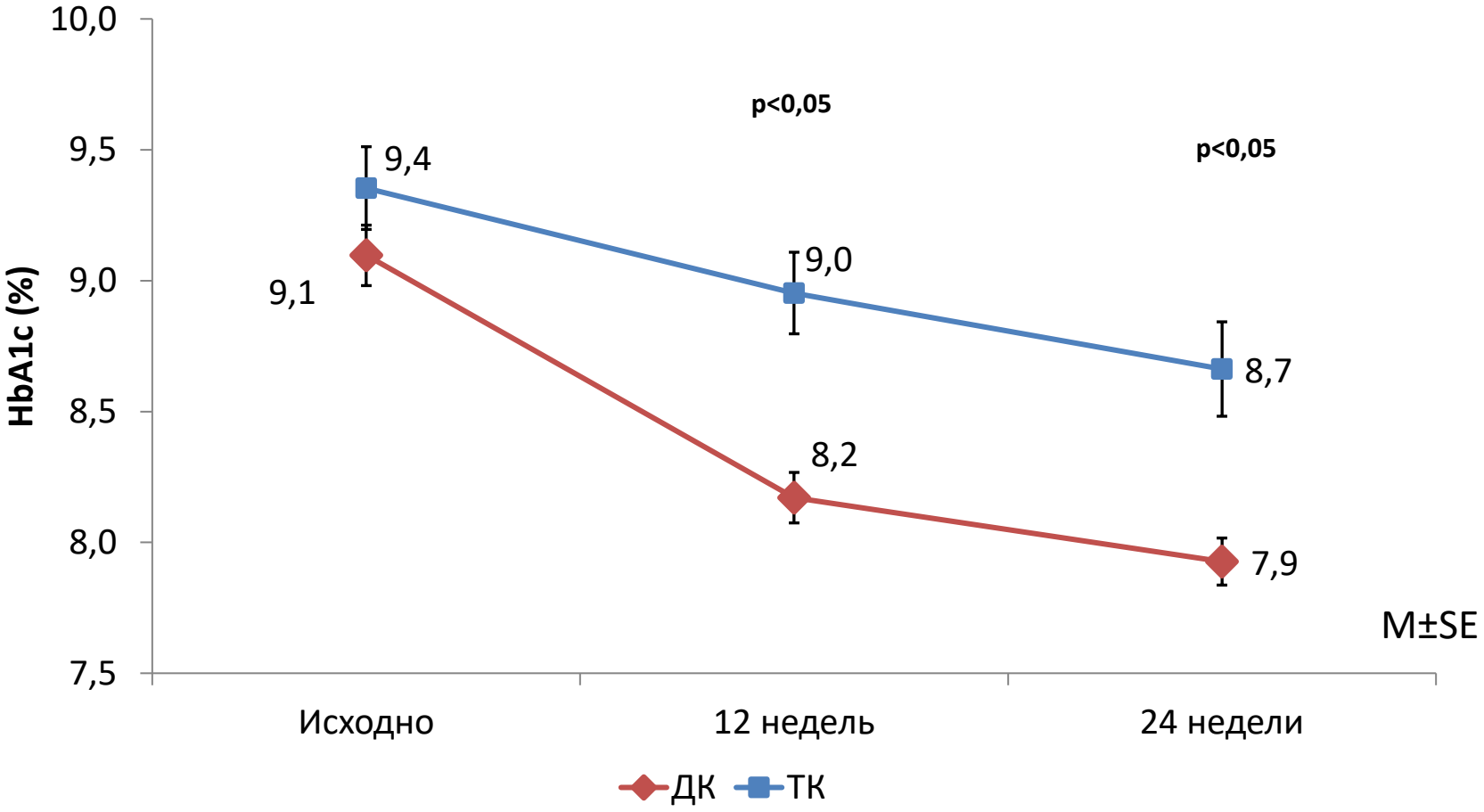
Основные направления программы

1. Молекулярно-генетическая и иммунологическая диагностика детских наследственных эндокринопатий
2. Организационные исследования в эндокринологии
3. Внедрение аналитических компьютерных технологий в диабетологию
4. Повышение знаний и навыков медицинских работников и других специалистов
5. Профилактика ожирения у детей школьного возраста
6. Поддержка и развитие пациентских сообществ

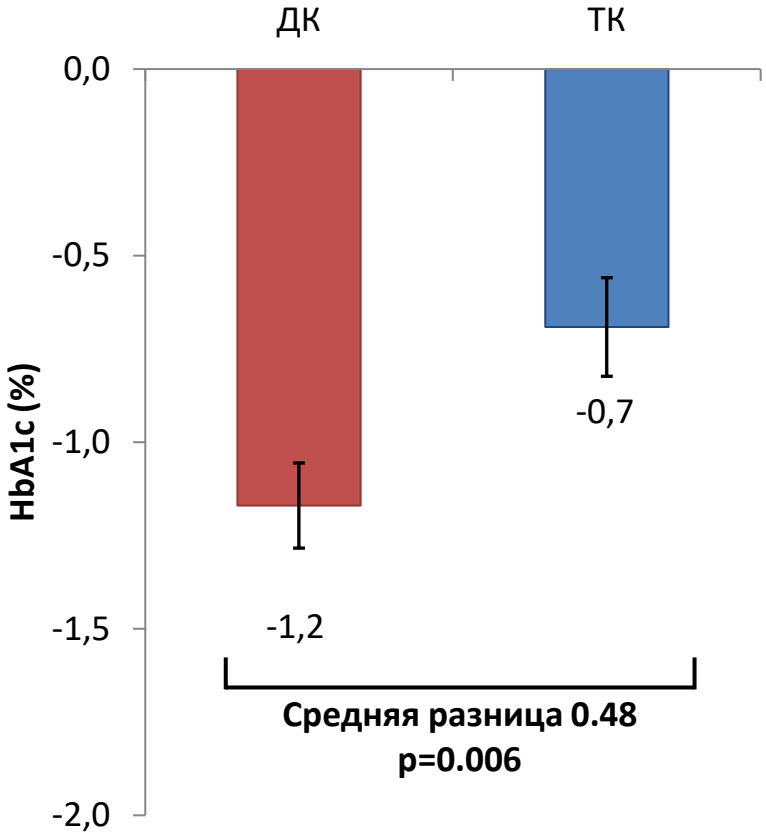
Исходная характеристика групп

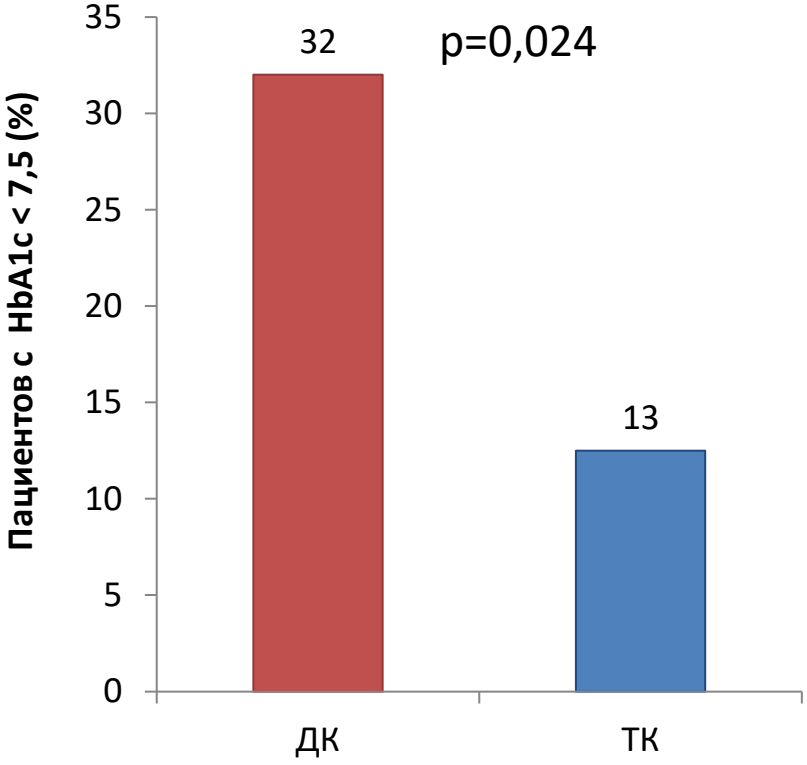
	Группа ДК N=100	Группа ТК N=80	Уровень Р
Возраст (годы)	12,6±2,6	13,1±2,6	н/д
М/Ж	49/51	36/44	н/д
Длительность СД (годы)	4,8±13,7	5,7±3,2	н/д
Длительность НПИИ (годы)	3,8±2,6	3±2,1	<0,05
HbA1c (%)	9,1±1,2	9,4±1,4	н/д

Динамика HbA1c за время исследования

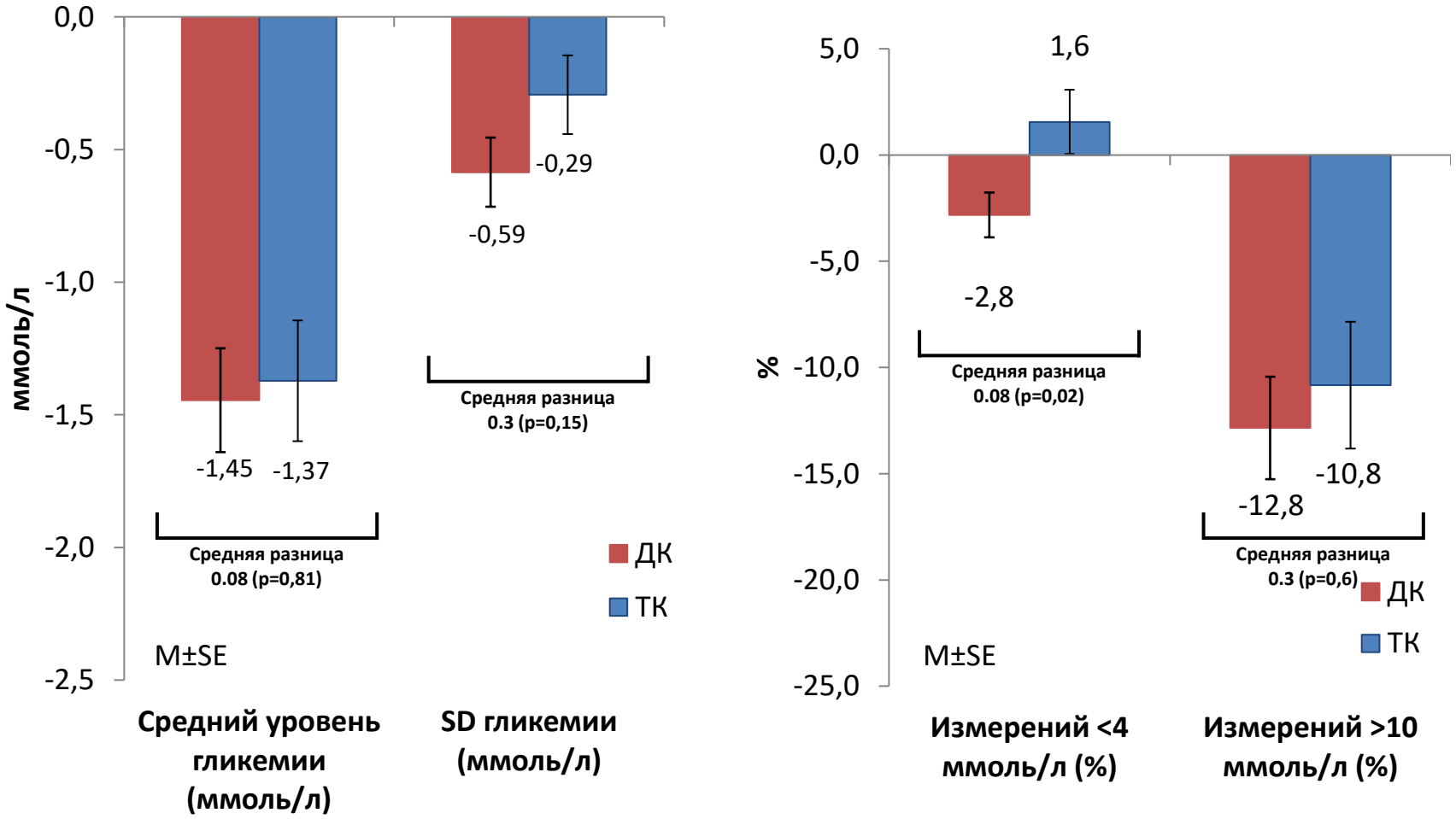


Изменение HbA1c к концу исследования по сравнению с исходным уровнем

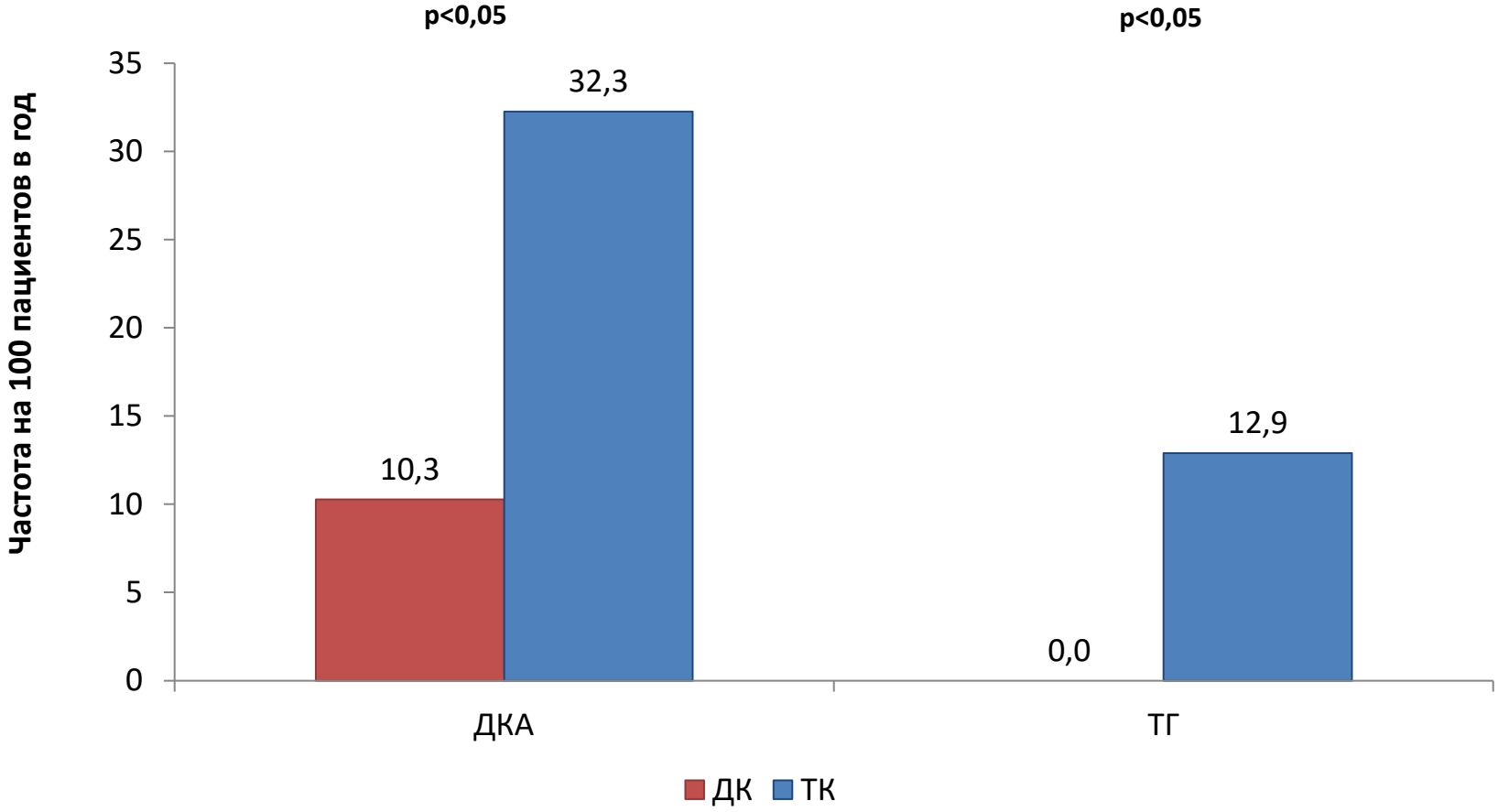




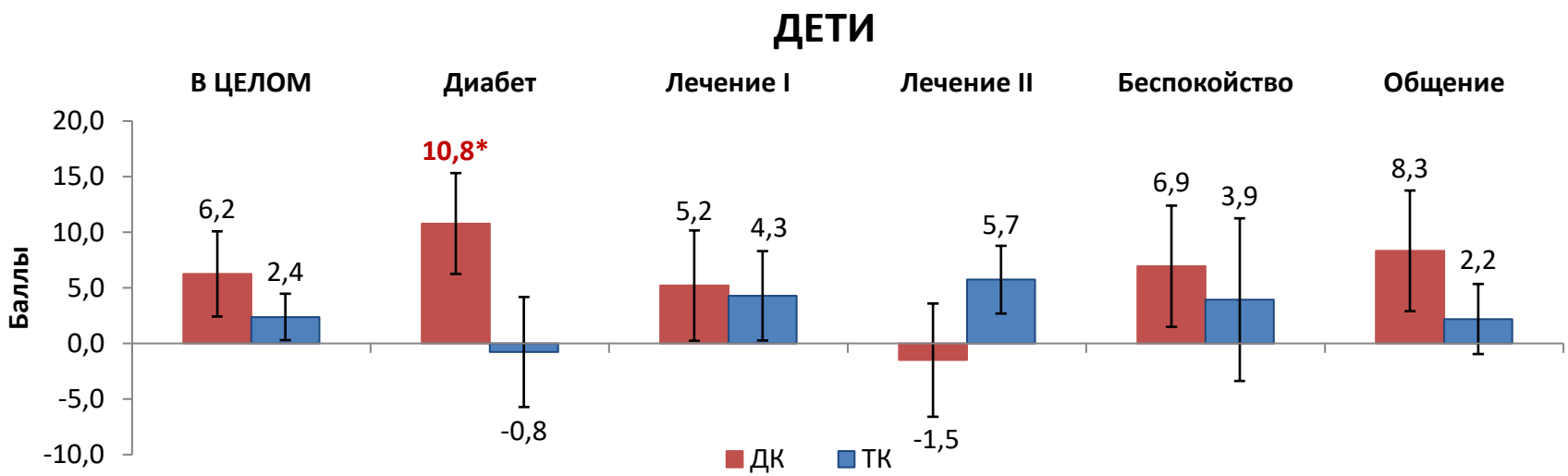
Изменение показателей углеводного обмена к концу исследования по сравнению с исходным уровнем

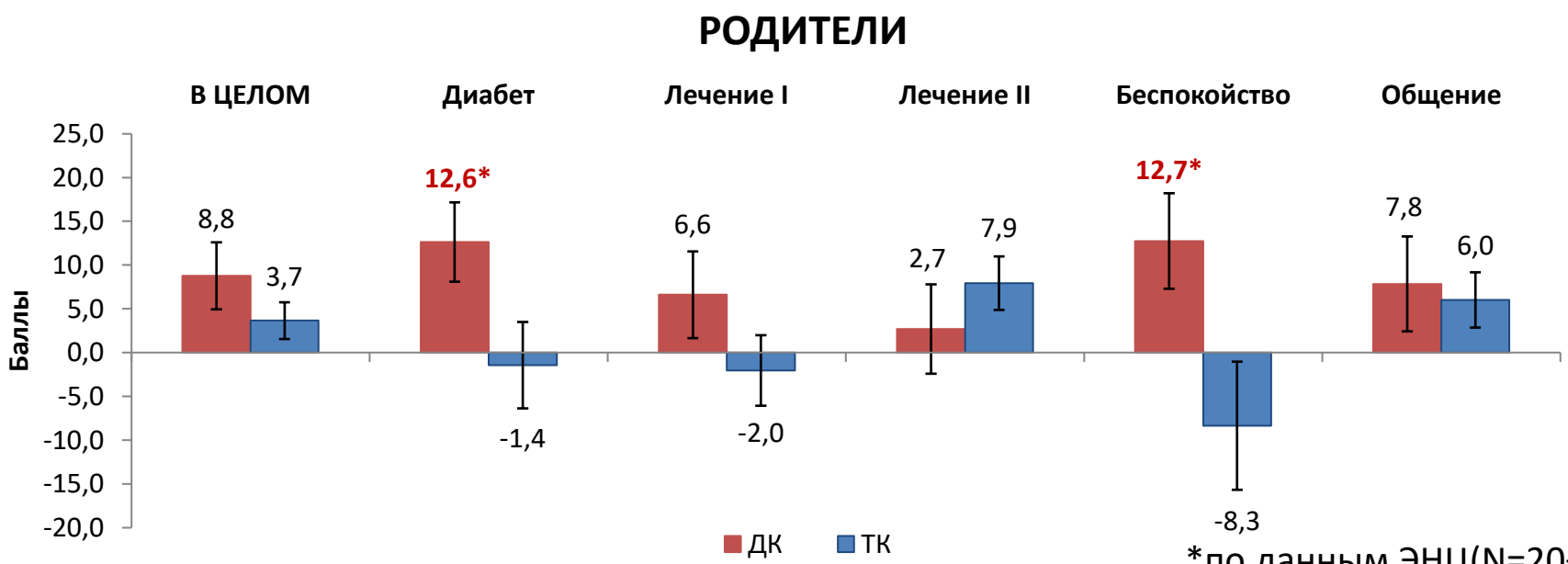


Частота эпизодов тяжелой гипогликемии (ТГ) и диабетического кетоацидоза (ДКА) за время исследования



Качество жизни*





*по данным ЭНЦ(N=20+20)

Нормативно-правовая база для телемедицины

- Изменения в ФЗ N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» – вступают в силу с 01.01.2018
- Порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий (МЗ) – в разработке
- ГОСТ Р 57757-2017 «Дистанционная оценка параметров функций, жизненно важных для человека» – вступает в силу с 01.01.2018

«Излечение»

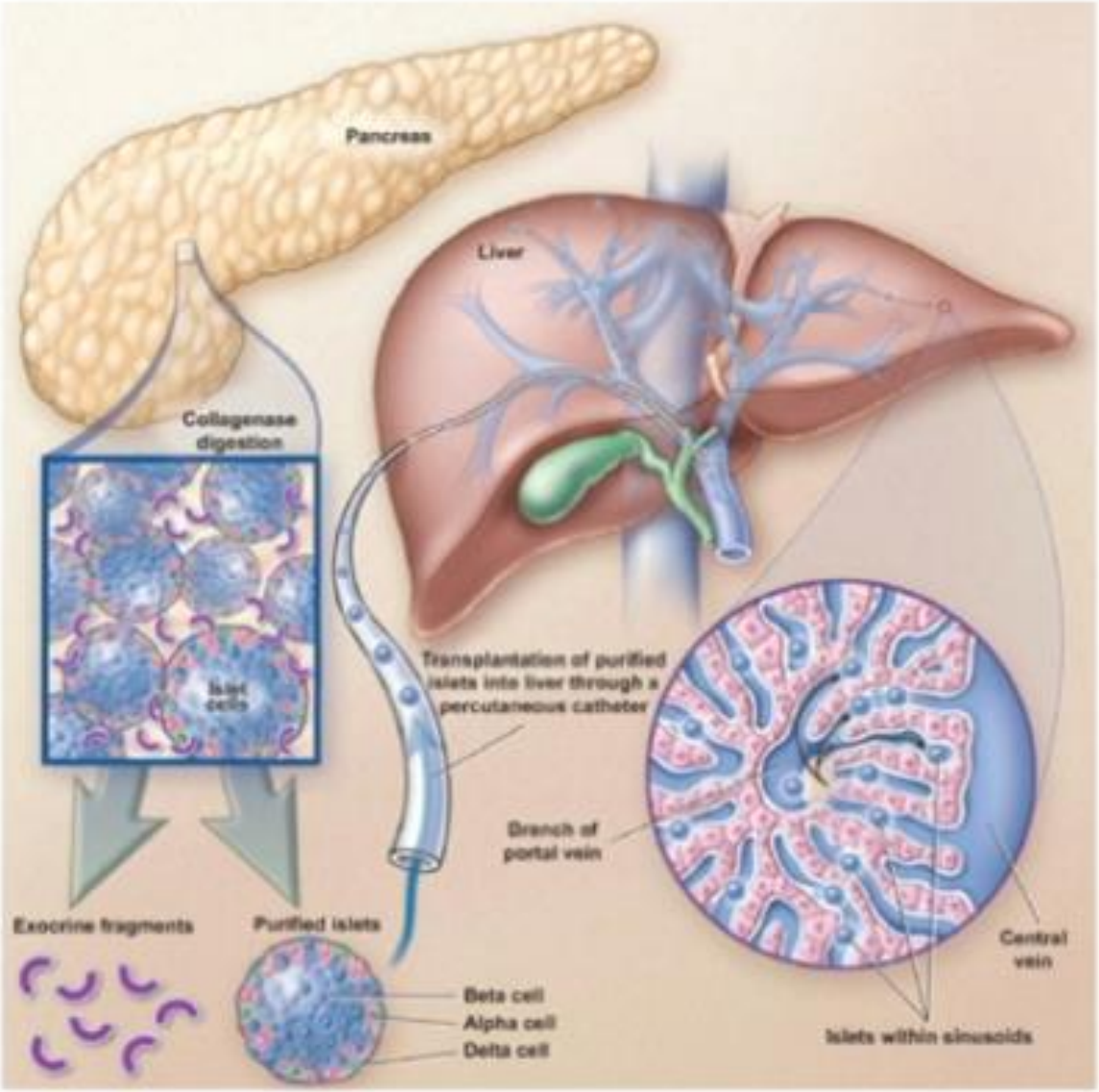
КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ

- В патогенезе СД1 и СД2 общим патогенетическим звеном является полное (СД1) или частичное (СД2) истощение бета-клеточной массы

Пути восстановления бета-клеточной массы

- Замещение
  - Трансплантация ПЖ
  - Клеточная терапия
    - Трансплантация островков аллогенная
    - Трансплантация островков ксеногенная (инкапсуляция)
    - Трансплантация ex-vivo сгенерированных инсулинпродуцирующих клеток
- Регенерация
  - Репликация: существующие бета-клетки
  - Неогенез: прогениторные клетки
  - репрограммирование: альфа-, дельта-клетки, ацинарные клетки

Трансплантация островков



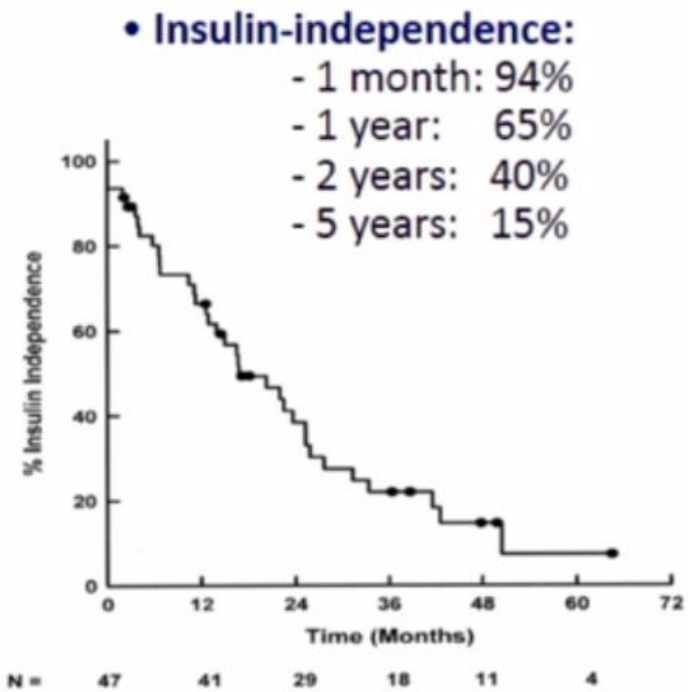
N Engl Med 2004;350:694

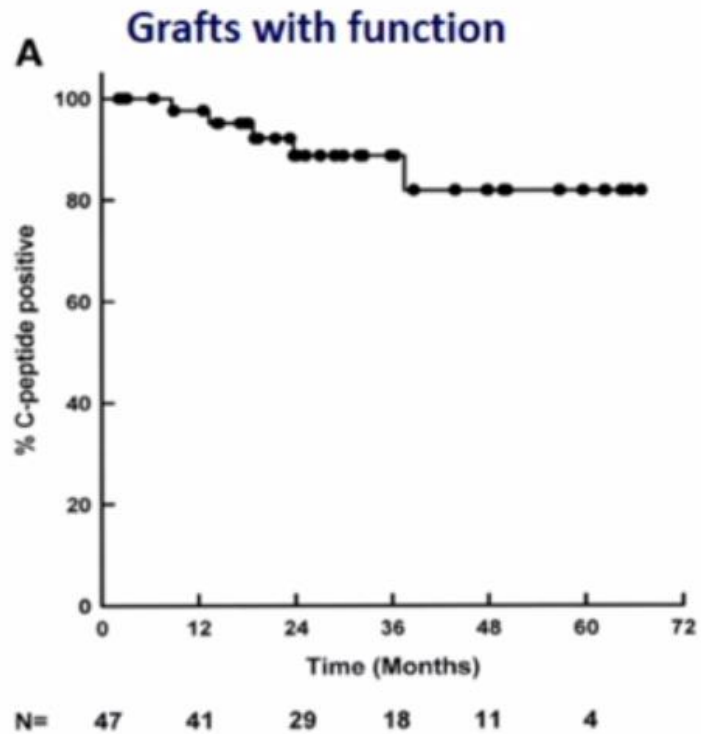
Показания для трансплантации островков

- Пациенты с повторными эпизодами тяжелой гипогликемии или значительной метаболической нестабильностью
- Пациенты получающие иммуносупрессивную терапию в результате органной трансплантации (обычно почки)
  - Например, если есть противопоказания для трансплантации ПЖ. В противном случае комбинированная трансплантация почка/ПЖ оптимальный выбор (лучший отдаленный исход).
- Аутотрансплантация при панкреатэктомии (хронический панкреатит)

Трансплантация островков может быть рекомендована лишь у небольшой части пациентов с СД в следствии высокой токсичности иммуносупрессивной терапии и дефицита островков

Эдмонтонский протокол
5-летнее наблюдение





Diabetes 2005 Jul; 54(7): 2060-2069.

Альтернативные источники инсулинпродуцирующих клеток

Спасибо за внимание!

Для связи:

laptevdn@ya.ru
laptevdn@gmail.com