

# DIABETESTECHNOLOGIE GEGENWART UND ZUKUNFT

EIN KLEINES UPDATE

Erfurt, 17.08.2024

Dr. Andreas Thomas

## Conflict of Interest

### **Bis April 2020:**

Wissenschaftlicher Leiter bei Medtronic Diabetes (2006 – 2020)

### **Seit Mai 2020:** privat

Einer der Redakteure des diaTec-Journals

Mitarbeit in diversen wiss. Gremien

Honorare/Adv. Boards/Berater: Evivamed, Dexcom, Roche, Sanofi, Novo Nordisk, Berlin-Chemie, AstraZeneca

## Welche technologischen Entwicklungen bzw. Weiterentwicklungen sind zu erwarten?

- AID-Systeme: vom AH-AID zum Voll-AID-System
- Glukosesensoren
  - minimal-invasiv
  - nicht invasiv
- Digitalisierung: Datenmanagementsysteme
  - DiGA's
  - PDSS (Patient Decision Support Systems)
  - CDSS (Clinical Decision Support Systems)
- Verbindung von Mikro-/Nanotechnologie und Biotechnologie
  - Betazellreaktoren
  - Betazellchips
- .....

## Welche technologischen Entwicklungen bzw. Weiterentwicklungen sind zu erwarten?

### **Werkzeuge:**

- Einsatz moderner Technologien mit großem Entwicklungspotential:
  - Nanotechnologie
  - Biotechnologie
  - Blockchain-Technologie (sicheres Internet, Austausch und Schutz elektronischer Informationen)
- künstliche Intelligenz

**Welche Entwicklungen bzw. Weiterentwicklungen sind zu erwarten?**

**Zu bedenken!**

**Typ-1-Diabetes (weltweit ca. 40 Millionen)**

**und**

**Typ-2-Diabetes (weltweit ca. 380 Millionen)**

# **AID-Systeme – vom Hybrid-System zur vollautomatischen Insulinabgabe**



# Aktuelle kommerzielle Advanced Hybrid-AID-Systeme

FDA 510(k)-Zulassung seit März 2024



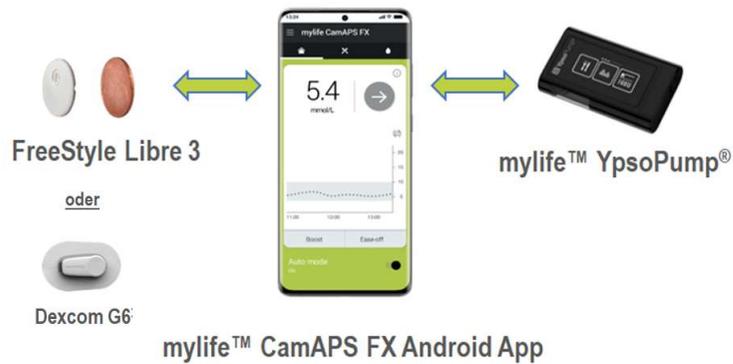
Twist AID-System mit Dexcom G6 von Sequel Med Tech / Deka Research & Development



MiniMed™780G und Guardian 3/Guardian 4



t:slim X2 CONTROL IQ mit Dexcom G6/G7



mylife™ Ypsopump mit CAM APS®FX Algorithmus und dem Dexcom G6/G7 oder dem FreeStyle Libre 3 (Abbott)



OmniPod 5 (Insulet) mit Dexcom G6/G7



Kaleido (ViCentra) mit DBLG1-Algorithmus (Diabeloop) und Dexcom G6/G7

# Was erreicht werden kann....



**Entscheidend sind nicht nur die  
Ergebnisse bzgl.**

**der Glukoseeinstellung,**

**entscheidend sind auch**

**der notwendige Aufwand des Anwenders  
die Lebensqualität unter der Therapie**

# Leben so normal wie möglich!



„Moving forward, new therapies must improve diabetes health and diabetes happiness!“

*Aaron Kowalski-JDRF*

## Weitere Entwicklungen ergeben sich aus den Limitierungen der aktuellen Advanced Hybrid-AID-Systeme

- **Sämtliche Limitierungen von Insulinpumpen und CGM-Systemen**
- Einige Algorithmen (PID, MPC) kommen an die Grenzen bei steilen Anstiegen (schnell resorbierbare KH, Gegenregulationen)
- Im (seltenen) Fall einer Hypoglykämie: Nullabgabe ist die „minimale Dosis“, Glukagon nicht in H-AID verfügbar („Prinzip Gas-Bremse“)
- Diverse Einflussfaktoren: Einnahme kontra-insulinärer Hormone, diverse Medikamente, Menstruation usw.
- **Faktor Mensch**

# Entwicklungsweg vom Hybrid-AID zum vollautomatischen AID

## Ziel:

- Verminderung des Aufwandes und der Belastung für die Patienten bei großem therapeutischen Erfolg

## Ein Weg:

- hochwertige Patchpumpen
- Glukosesensoren hoher Messgenauigkeit und Zuverlässigkeit
- Baukasten: Auswahl von Pumpen, Sensoren und Algorithmen; Verbindung über eine App
- Hinzunahme nicht-glykämischer Parameter

Ziele: TiR > 75%,  
HbA<sub>1c</sub> ca. 6,0-6,5%



fortgeschrittenes  
Hybrid-AID  
adaptive Basalrate,  
Korrekturbolus autom.  
Mahlzeitenbolus man.  
Bluetooth, mobile  
APP zu Anzeige und  
Datentransfer

Ziele: TiR > 80%,  
HbA<sub>1c</sub> = 5,5%



vollständiges AID  
personalisiert,  
Smartphone-  
kontrolliert,  
CGM der nächsten  
Generation

Ziele: TiR > 85%,  
HbA<sub>1c</sub> = 5,5%



Smartphone-  
kontrollierte Patch-  
pump (über 3 Tage),  
integrierter  
Infusionsset, CGM der  
nächsten Generation

Ziele: TiR > 85%,  
HbA<sub>1c</sub> = 5,5%



Disposable patch-  
pump, Pumpe, CGM,  
Infusionsset in einem,  
Smartphone-  
kontrolliert  
preiswertes System  
über 7 Tage

## Bi-hormonales AID-System (Beta-Bionics) von iLet



geschätzte Kosten\* (UK):

- Pumpe ca. 5000 €
- Infusionssets/Reservoir ca. 4000 €
- Insulin ca. 275 €, Glucagon ca. 4200 €

Vergleich monohormonelle Pumpe:

- Pumpe ca. 3000 €
- Infusionssets/Reservoir ca. 2000 €
- Insulin ca. 275 €, Glucagon ca. 60 €

Differenz: ca. 8140 €



Russel SJ et al.: Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes and Endocrinology*, *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Mar;4(3):233-243.

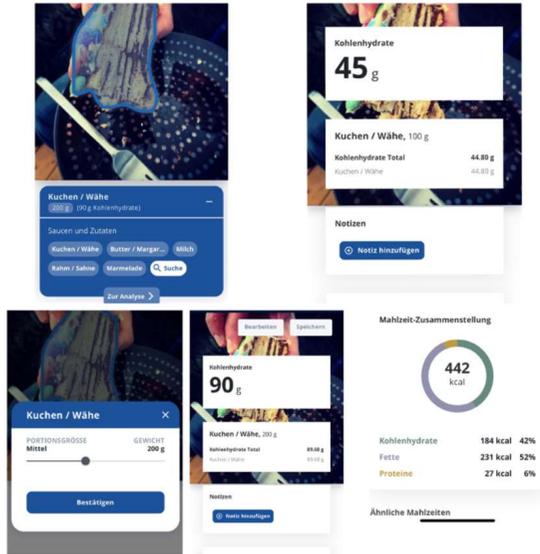
\* Choudhary P. EASD 2021

## iLet Bionic Pancreas mit iLet Pumpe, iLet Dosing Decision Software und Dexcom-Sensor



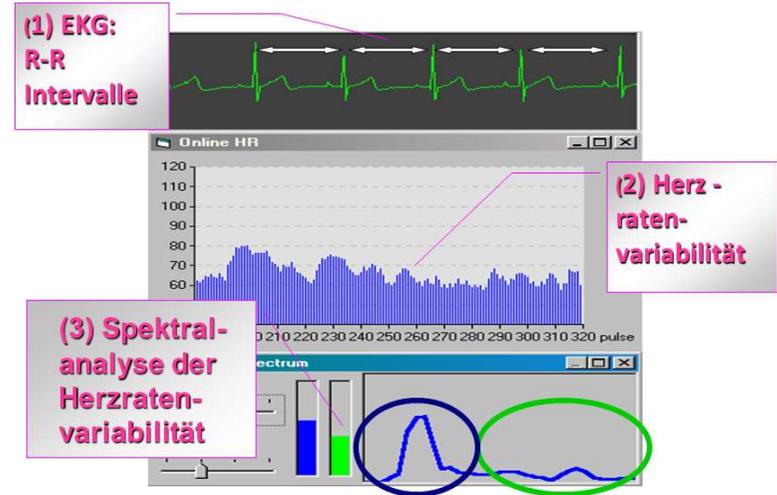
# Hinzunahme nicht-glykämischer Parameter

Fotografische Ermittlung des Anteils an Kohlenhydraten in verschiedenen Mahlzeiten

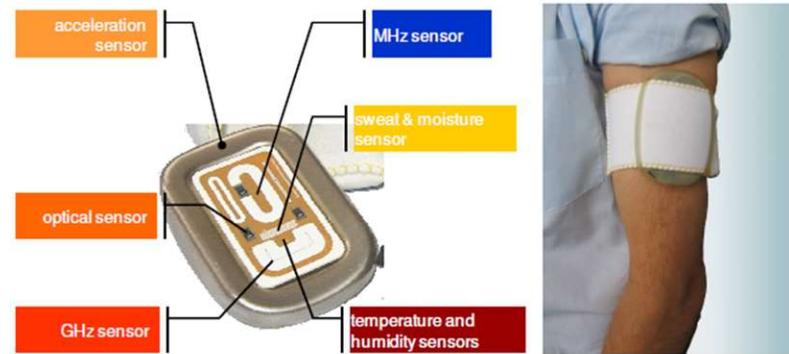


Integration diverser Sensoren, Tabellen, Software...

Analyse der Herzratenvariabilität (HRV)

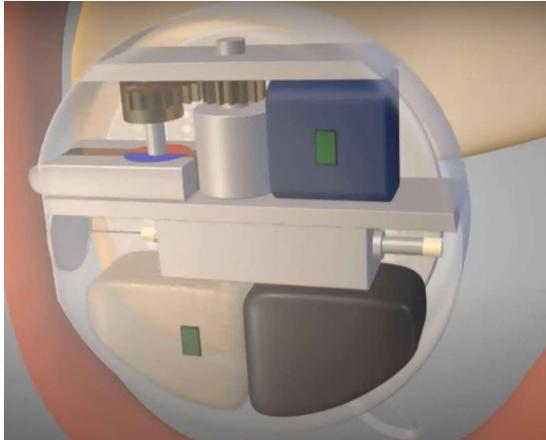


Multisensoransatz (

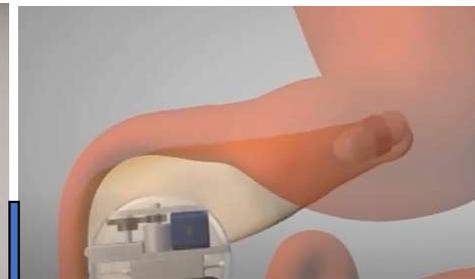


# Zukünftiges voll-implantierbaren bionischen Pankreas\*

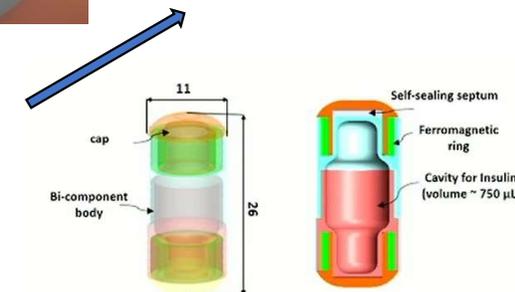
Zugang zum EU-Projekt "FORGETDIABETES,,: Lösungsansatz



Implantiertes Peristaltik-Pumpensystem, intraperitoneal



Kapsel wandert zur Pumpe



Insulin wird über eine Kapsel nicht-invasiv über den Intestinaltrakt zugeführt



Die Kapsel dockt an die Pumpe an und befüllt diese

Die leere Kapsel wird über den Darm ausgeschieden

# Einsatz von KI

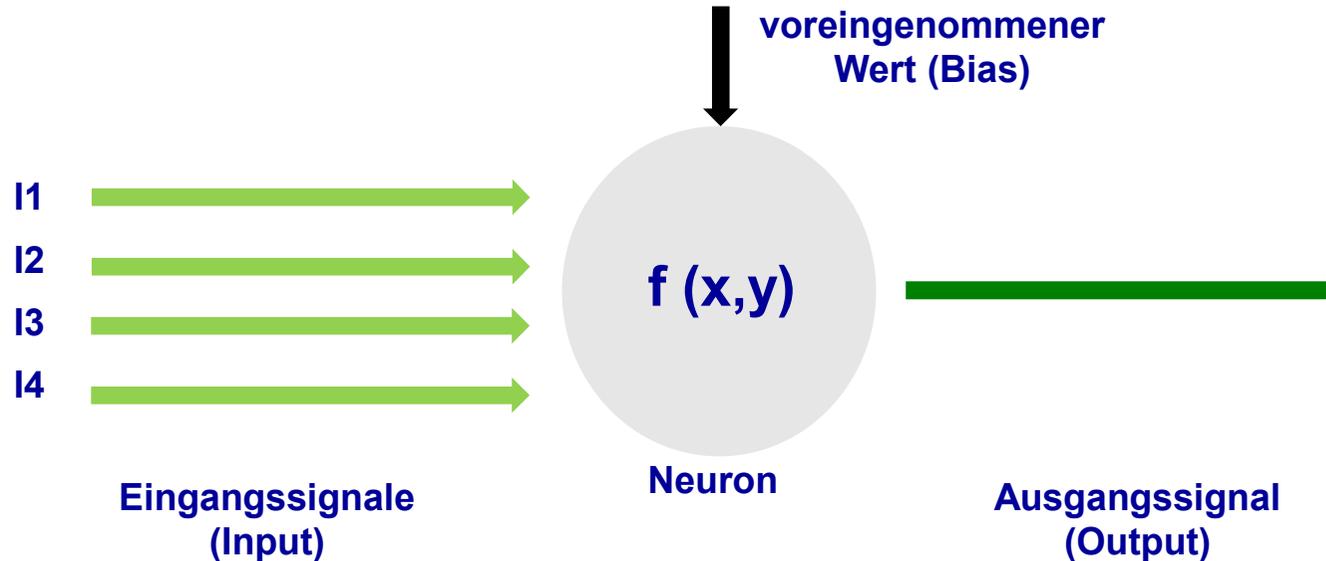
Künstliche Intelligenz ist die Fähigkeit einer Maschine, menschliche Fähigkeiten wie logisches Denken, Lernen, Planen und Kreativität zu imitieren. *Europäisches Parlament 2020*

**Wesentlich sind Algorithmen, die trainiert werden müssen....**



# Neuronen und Neuronales Netzwerk

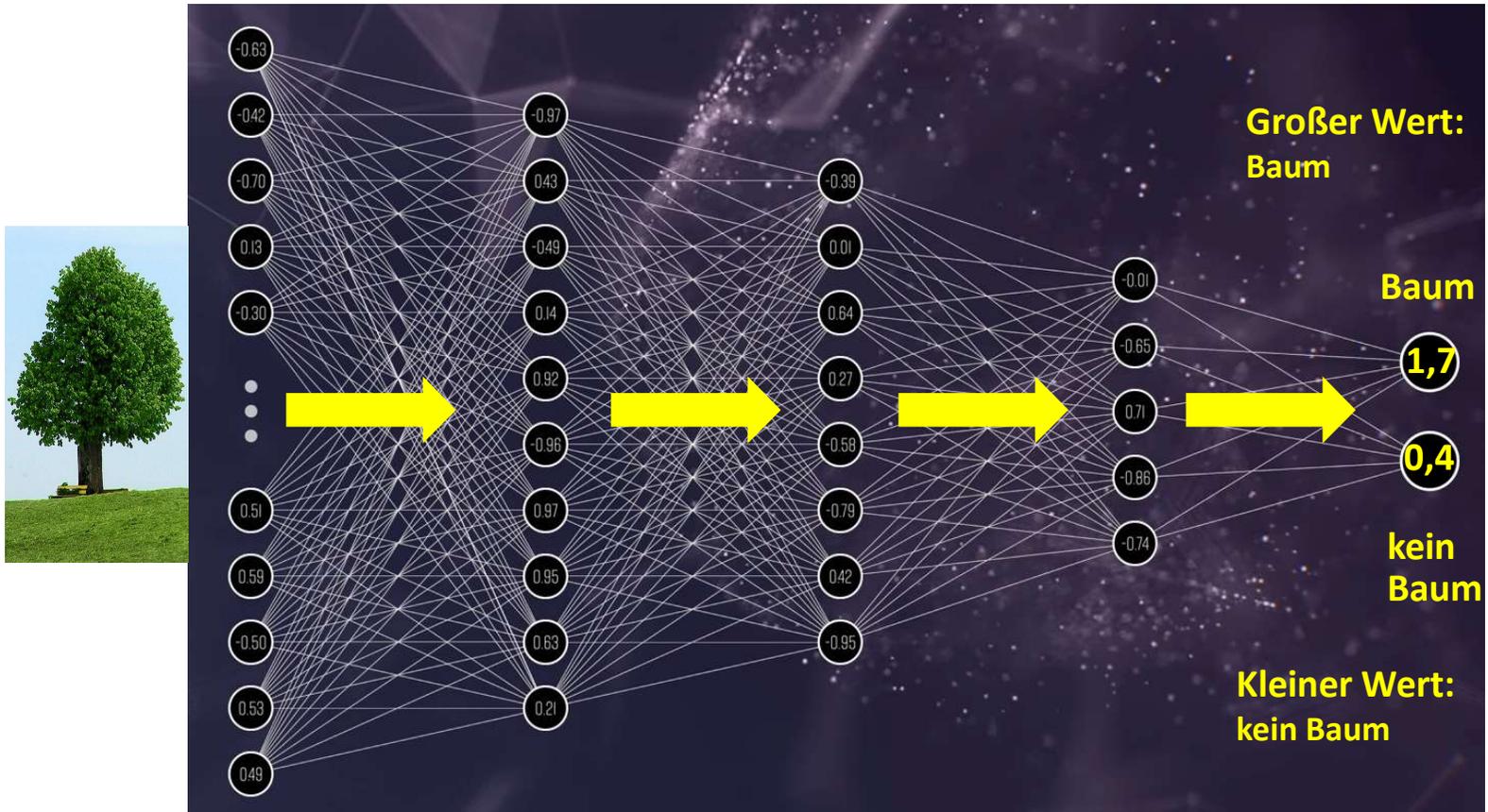
Was macht ein Neuron?



- jeder Input hat ein Gewicht, z.B.  $I_1: G_1 = 0,35$ ;  $I_2: G_2 = -0,7$ ; ....., also  $W_1 = I_1 \times G_1$ ;  $W_2 = I_2 \times G_2$ .....,
- diese summieren sich Wert:  $NG = (W_1 + W_2 + W_3 + W_4)/4$
- mit Hilfe der Funktion  $f(x,y)$  wird der Netzwert  $NW$  berechnet, z.B:  $f(x) = \frac{1}{2} \times NG \rightarrow NW = NG/2$
- Aktivierungsfunktion:  $AF = NW + \text{Bias}$ , (reelle Zahl)
- die reelle Zahl wird als Output abgegeben

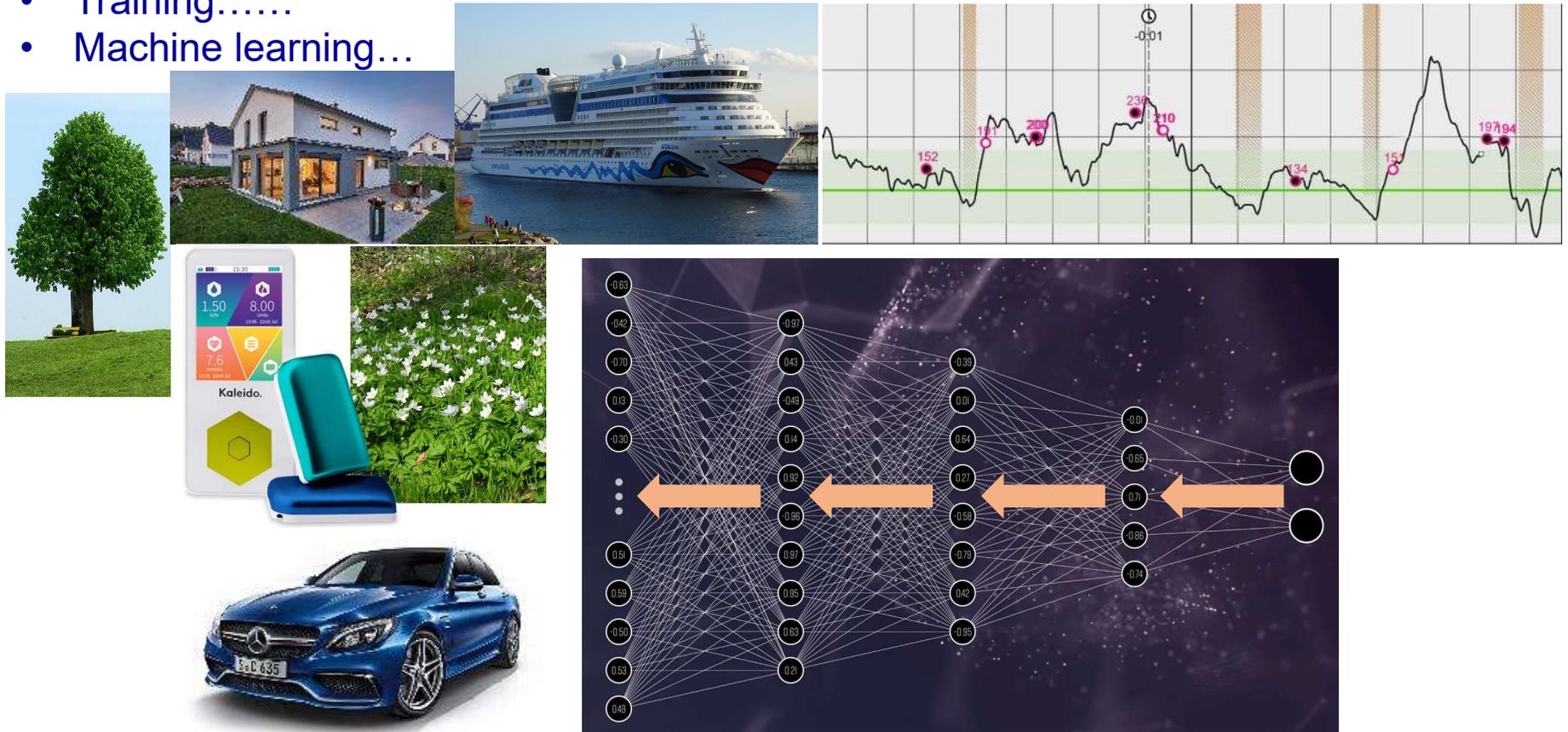
# Trainieren eines Neuronalen Netzwerkes (NNWerk)

- ein NNWerk ist völlig offen, es hat keine Voreinstellung
- es muss trainiert werden! Bsp.: Bilderkennung



# Trainieren eines Neuronales Netzwerkes (NNWerk)

- Training.....
- Machine learning...

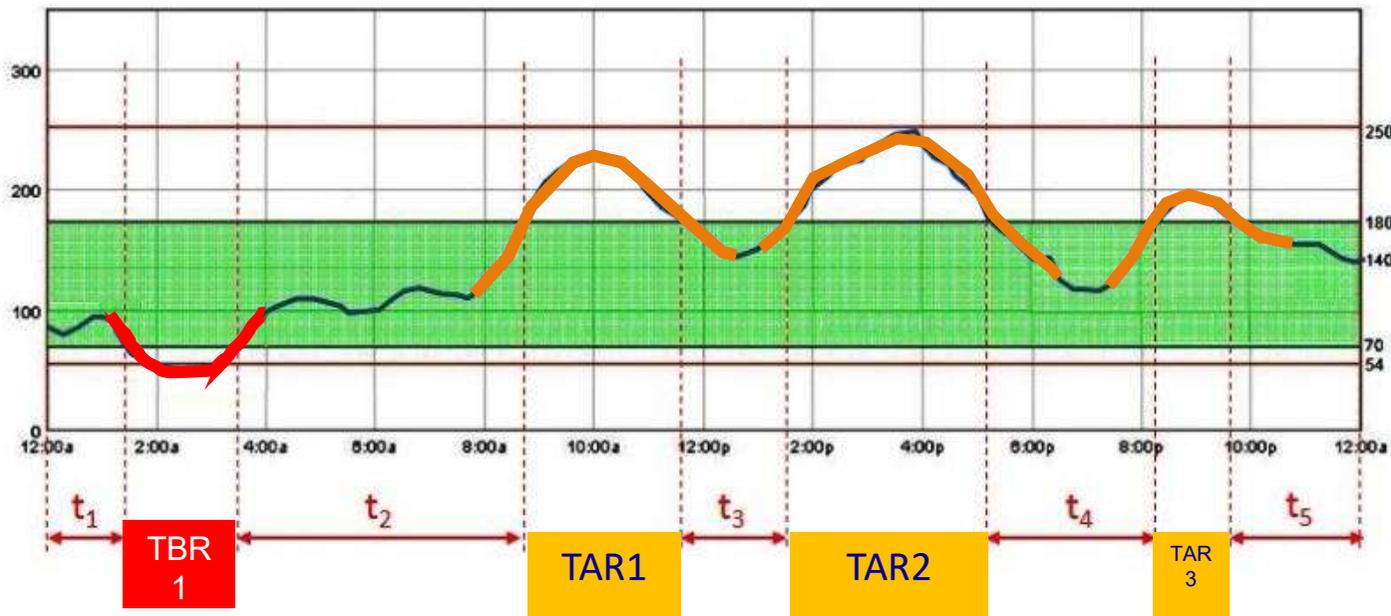


- das NNWerk ist im Prinzip eine **mathematische Formel**, für jeden Bildtyp etwas verschieden
- die einzelnen Neuronen sind die Variablen der Formel

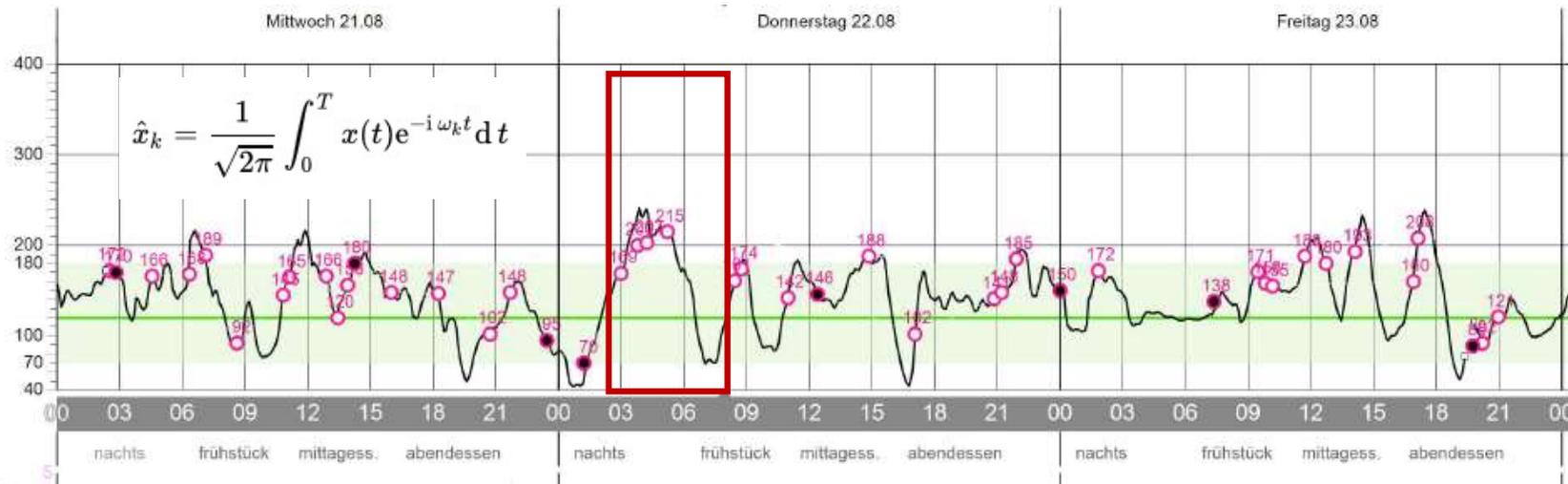
## Glukosemuster: Fourier-Analyse von Glukoseprofilen

1. Unterteilung in TIR, TaR und TbR
2. Fourieranalyse der getrennten Bereiche
3. Analyse der Abschnitte TbR und TaR mittels NNWerk (Mustererkennung und Zuordnung bzgl. Ursachen)

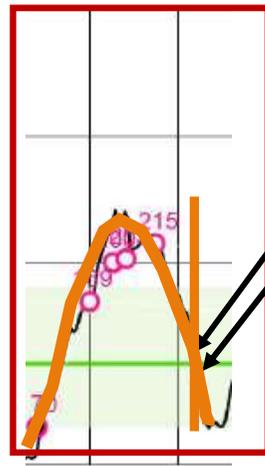
Sensorglukose [mg/dl]



# Glukosemuster: Fourier-Analyse von Glukoseprofilen, individuell, situativ analysiert und als Muster die KI trainiert



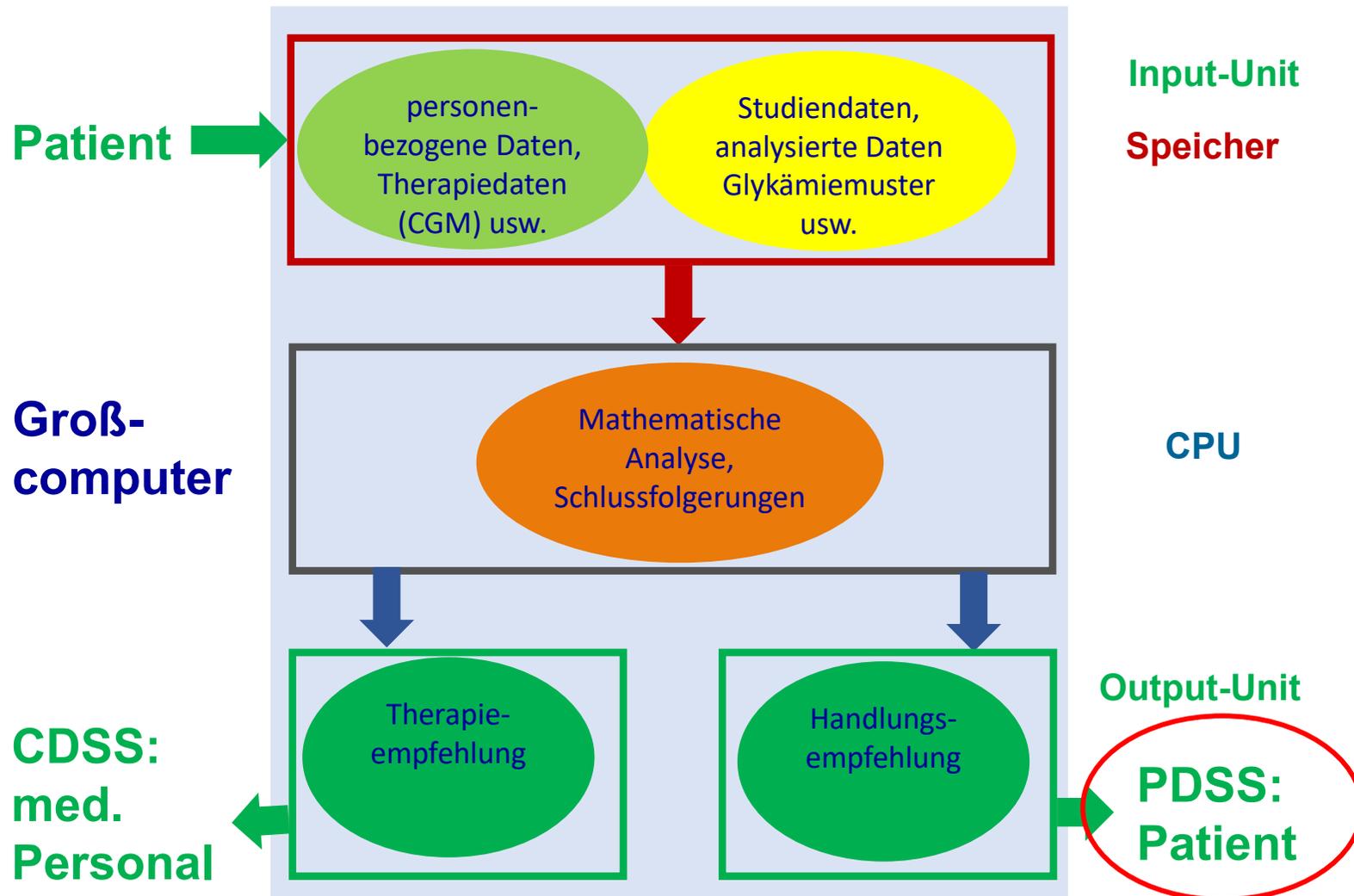
**Beispiel:**



Ausgangswert: 120 mg/dl (7,8 mmol/l)  
 Abfallgeschw.: 3 mg/dl/min (0,167 mmol/l/min)  
 → in 16,6 min wird ein Wert von 70 mg/dl (3,9 mmol/l) erreicht

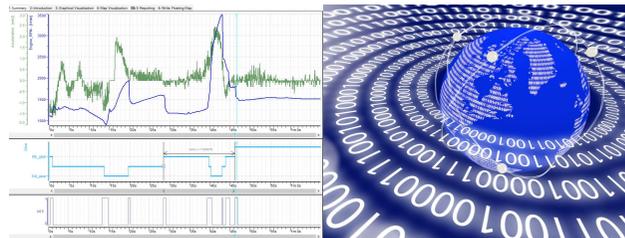
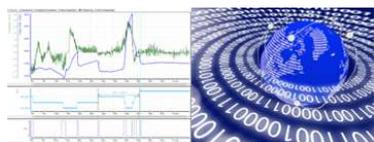
**Ergebnis:**  
 Hypoglykämiegefahr in ca. 15 min!  
 Kein Insulin!  
 Ggf. Empfehlung Einnahme von einer „schnellen“ KH usw.

# Einsatz von KI in CDSS bzw. PDSS

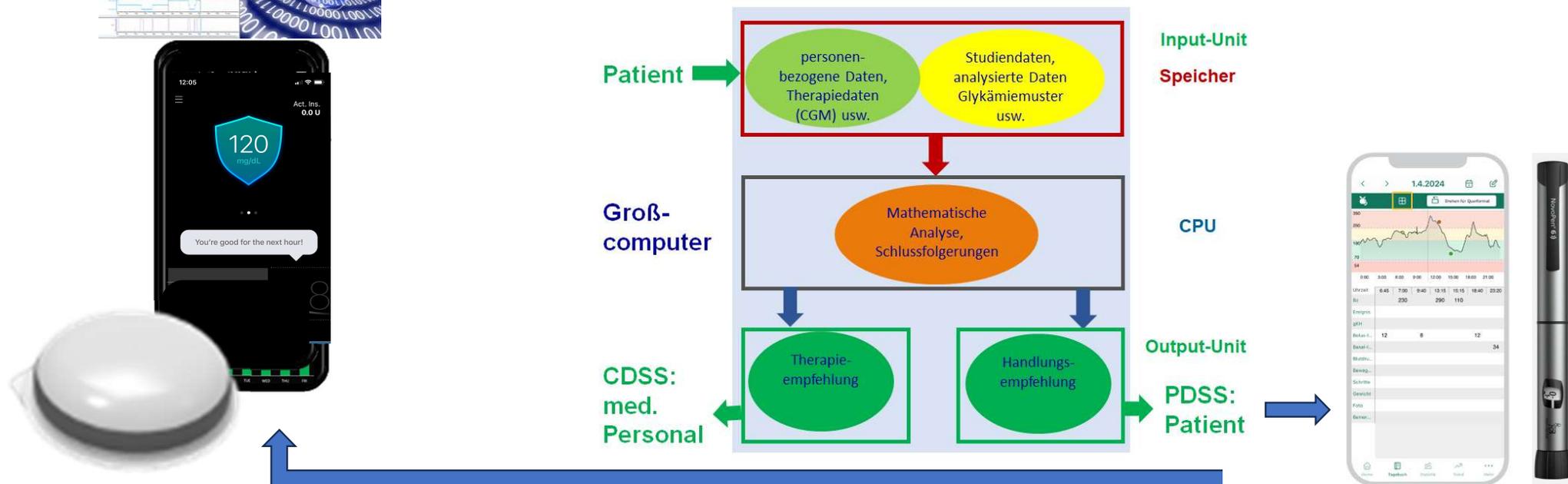


# Anwendung der KI in der Diabetologie

unmittelbar im AID



Fluss der Messdaten in das PDSS



Wichtig: Dank Digitalisierung können alle Daten umgehend auf das Dashboard des Arztes fließen

# Zukünftige CGM-Systeme



# Zukünftige Glukosesensoren

- Zugang von CGM zur Mikroelektroniktechnologie:

FRET's\*

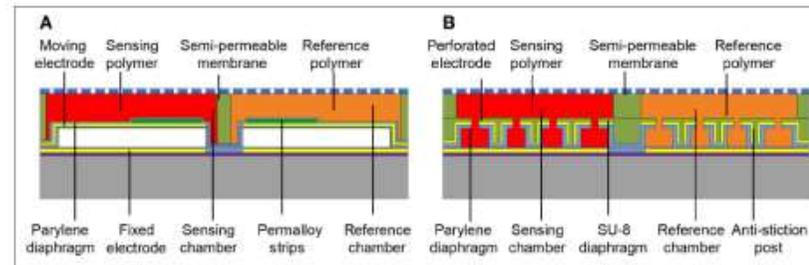
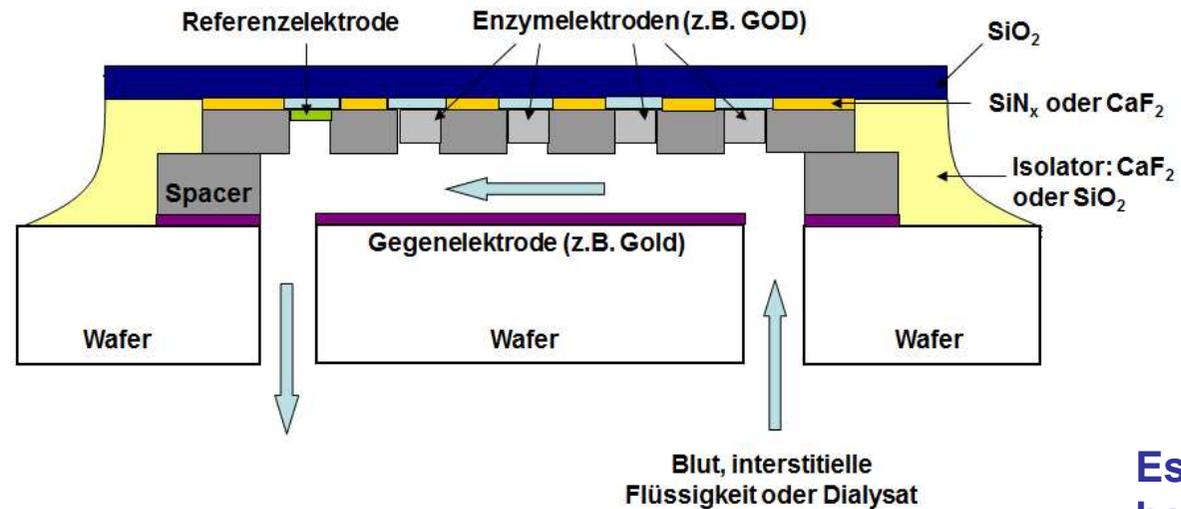
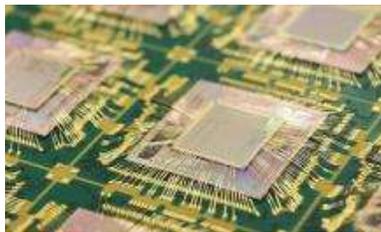
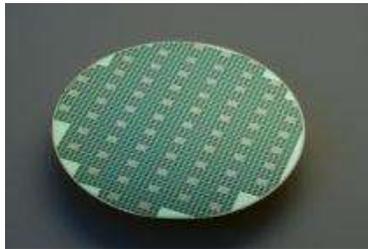


Figure 1. Schematics of the MEMS differential glucose sensors based on (A) viscosity and (B) permittivity detection.

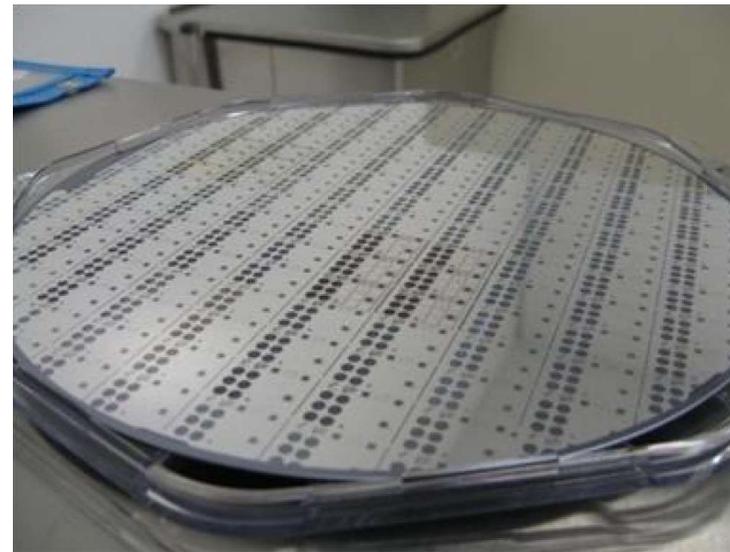
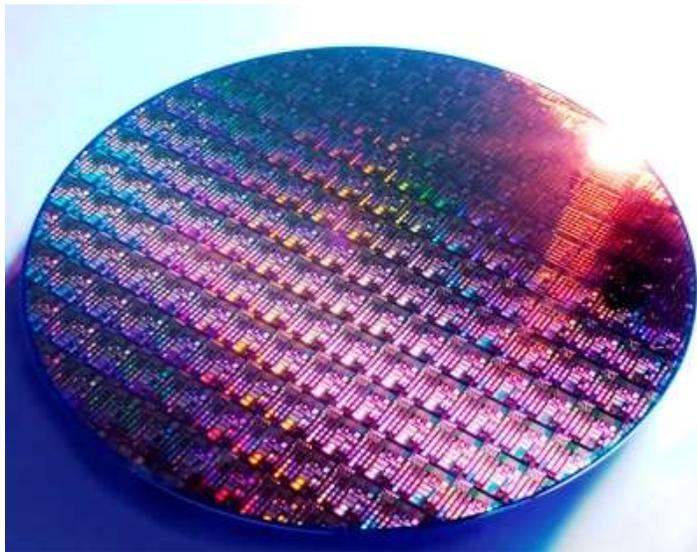
Es sind beliebig viele redundante Sensor-messstellen möglich

\* Fluorescence resonance energy transfer

## Zukünftige Glukosesensoren

Fertigung der Sensoren:

- mit Methoden der integrierten Mikroelektroniktechnologie (\*CMOS)
- auf einem 12-Zoll Wafer lassen sich bis zu 15.000 Sensoren positionieren

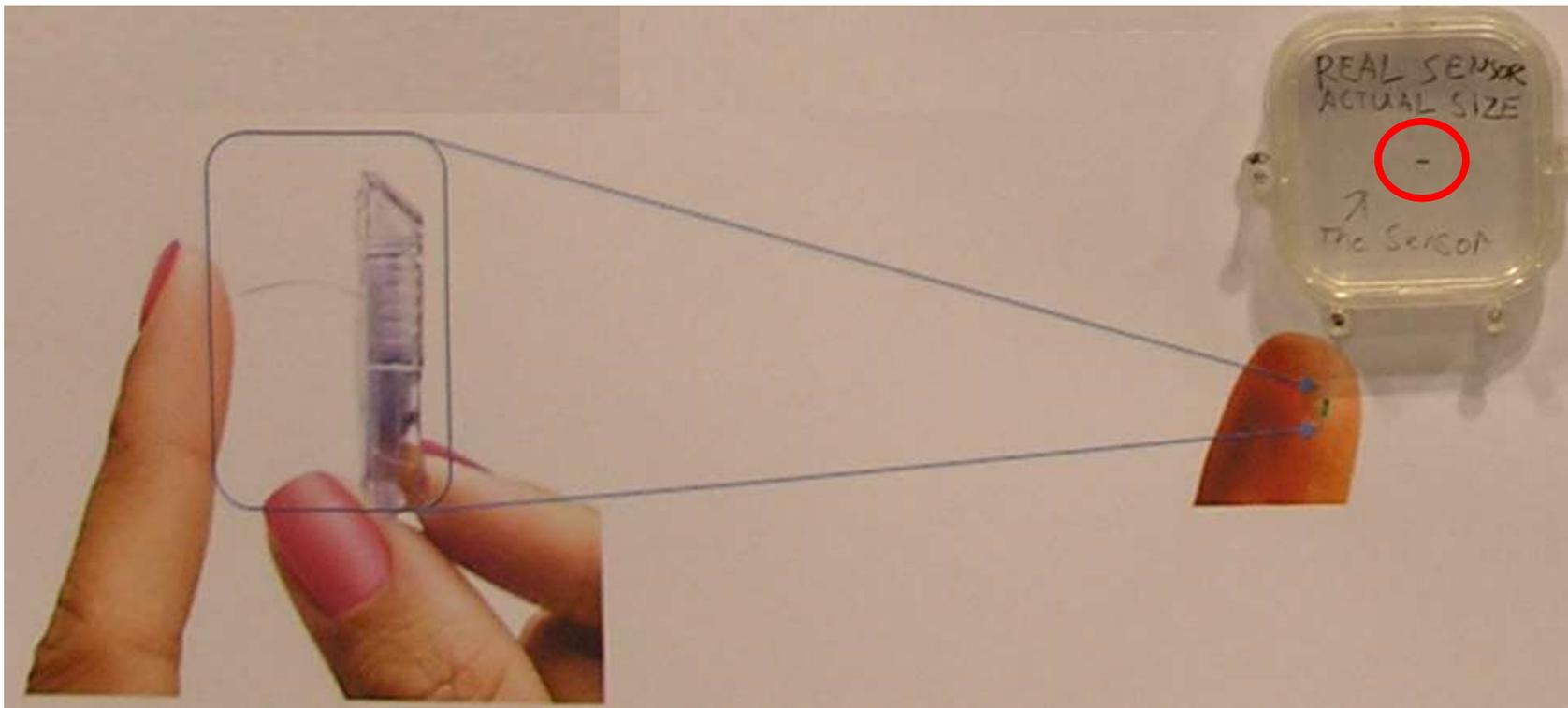


\*CMOS - complementary metal–oxide–semiconductor

## Zukünftige Glukosesensoren

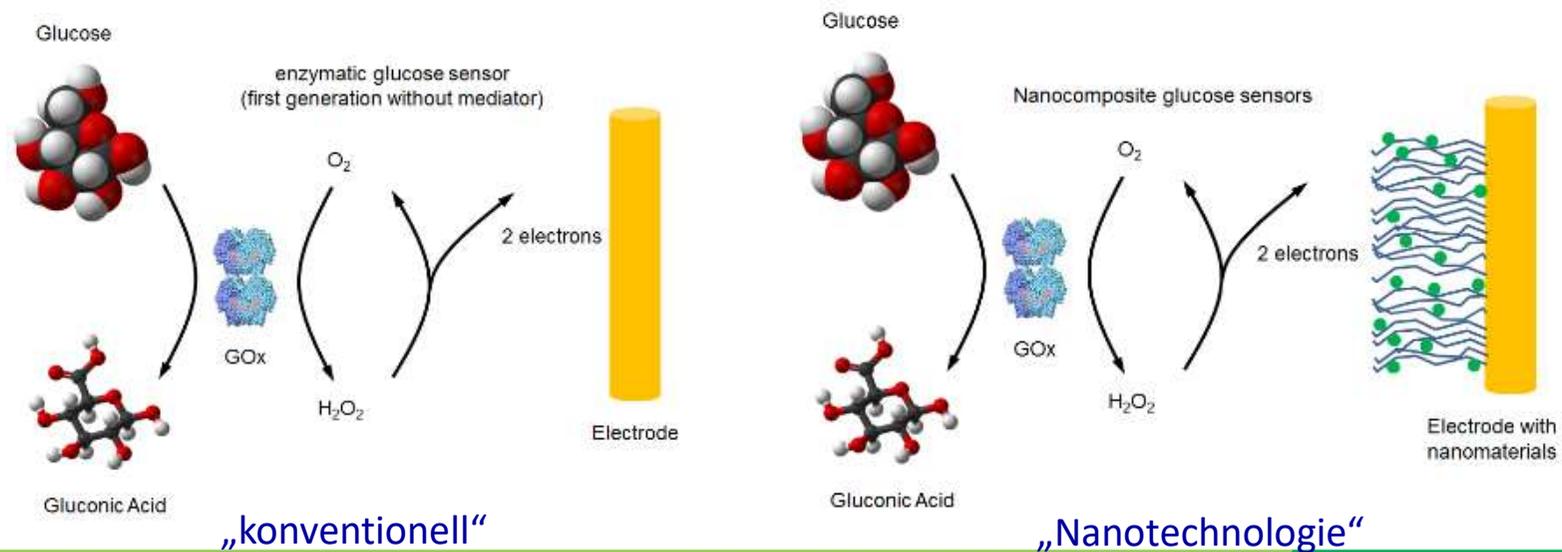
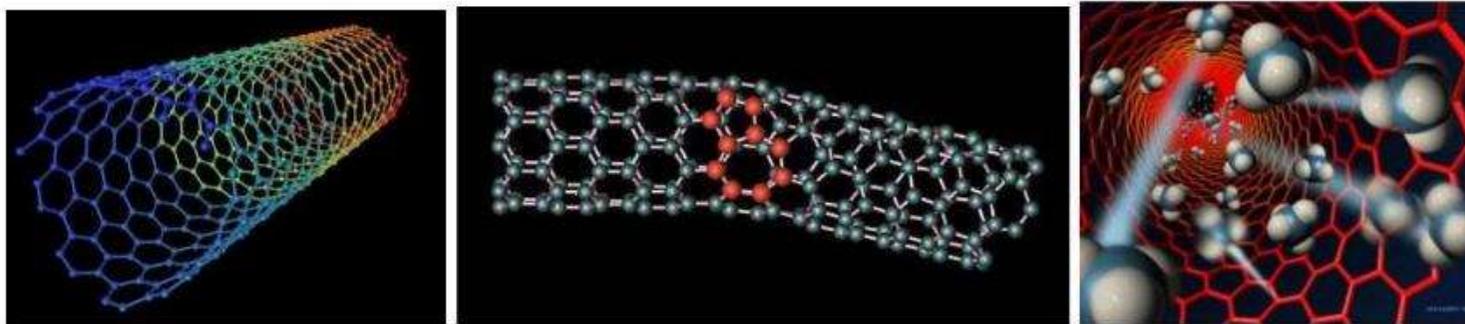
Größe eines Glukosesensors:

ca. 1/40 zu marktüblichen Sensoren (2,5%)



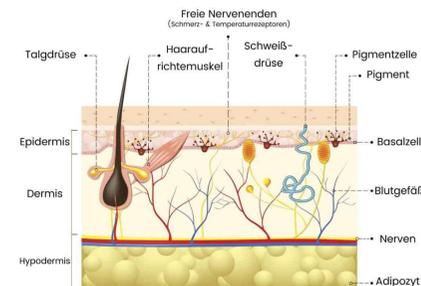
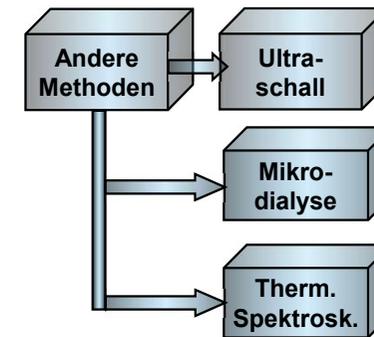
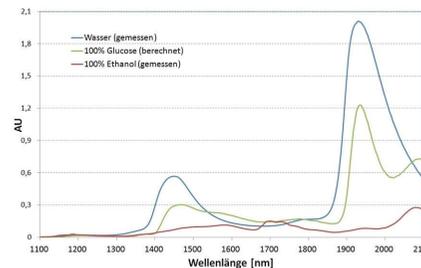
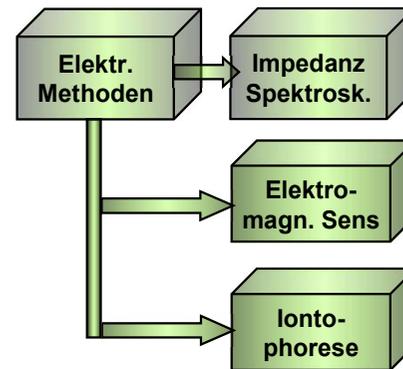
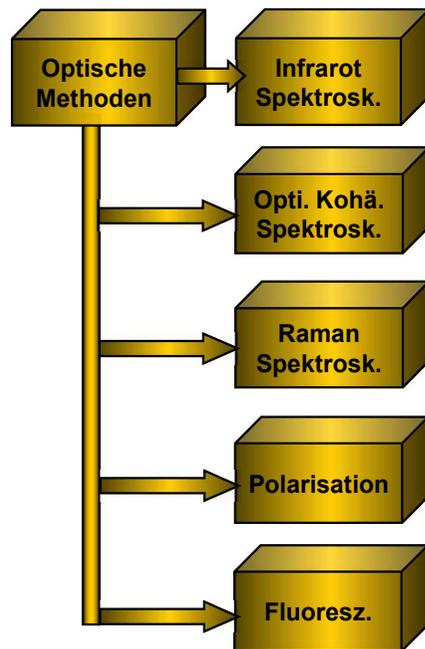
# Zukünftige Glukosesensoren

- Zugang von CGM zur Nanotechnologie:



# Technologien und Ansätze für die nicht-invasive Glukosemessung

- Möglichkeiten der nicht-invasiven Glukosemessung mit Hilfe physikalischer Verfahren (punktuell und kontinuierlich):



- nicht-invasiv heißt u.a.: keine Probenentnahme, keine Verbrauchsmaterialien, kein Müll, eine Einmalanschaffung?

# Vorsicht! Auch das gibt es!

## Libiyi Diabetes Watch: im Internet zu kaufen!!!



Libiyi Diabetes Watch

★★★★☆ 15 Bewertungen

€139.85 EUR

Farbe: Schwarz

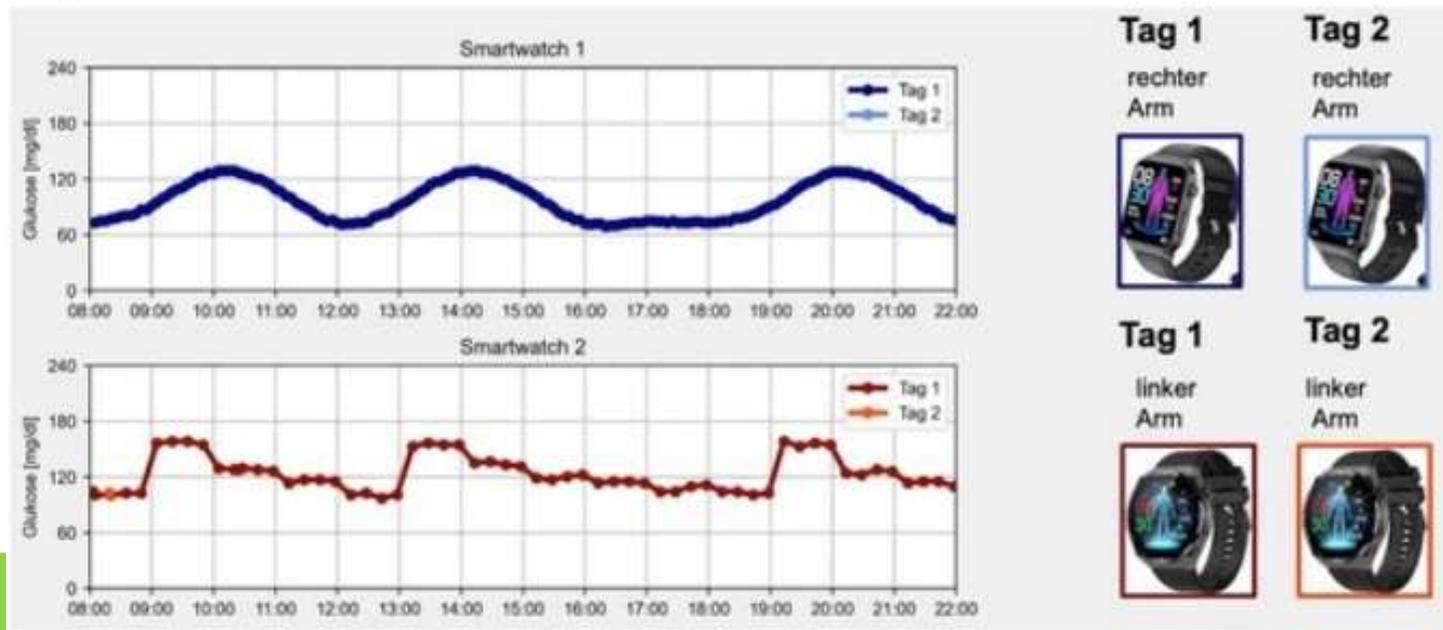
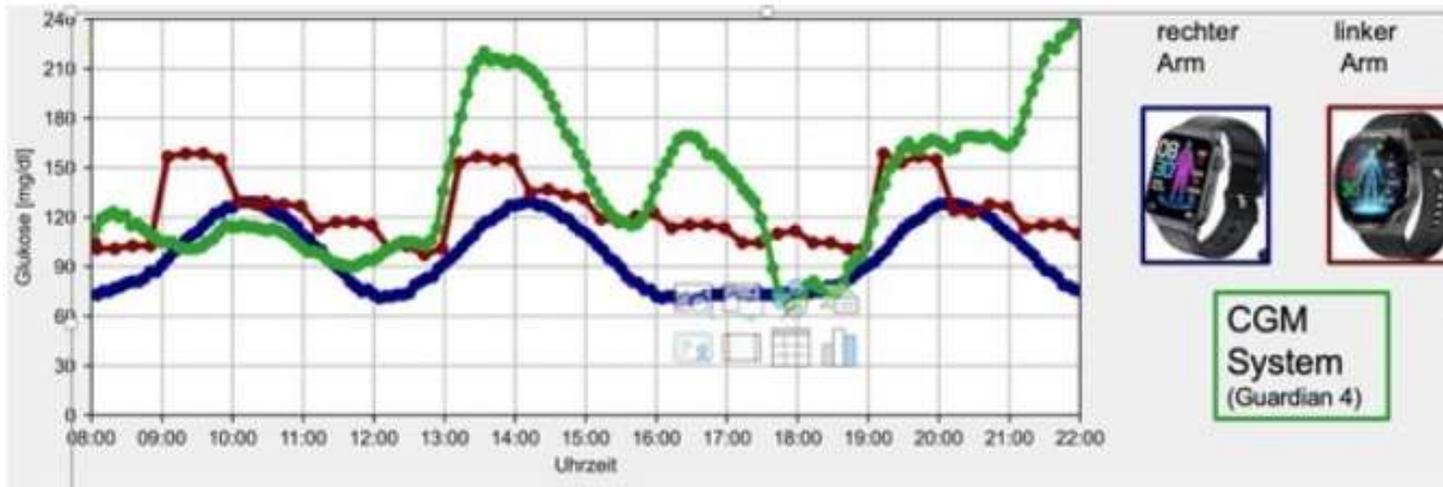
Schwarz

1

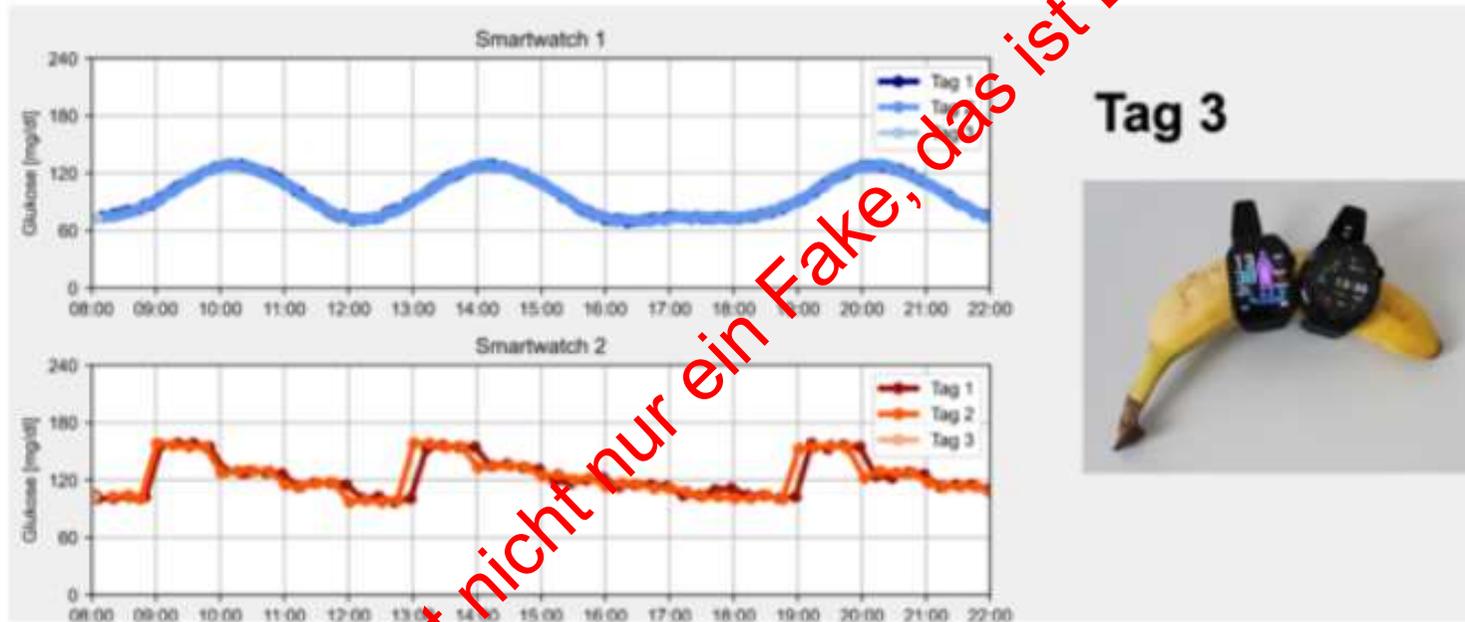
IN DEN WARENKORB LEGEN

KAUFE ES JETZT

## Vorsicht! Auch das gibt es!



Vorsicht! Auch das gibt es!



**Weiteren Entwicklungen?**

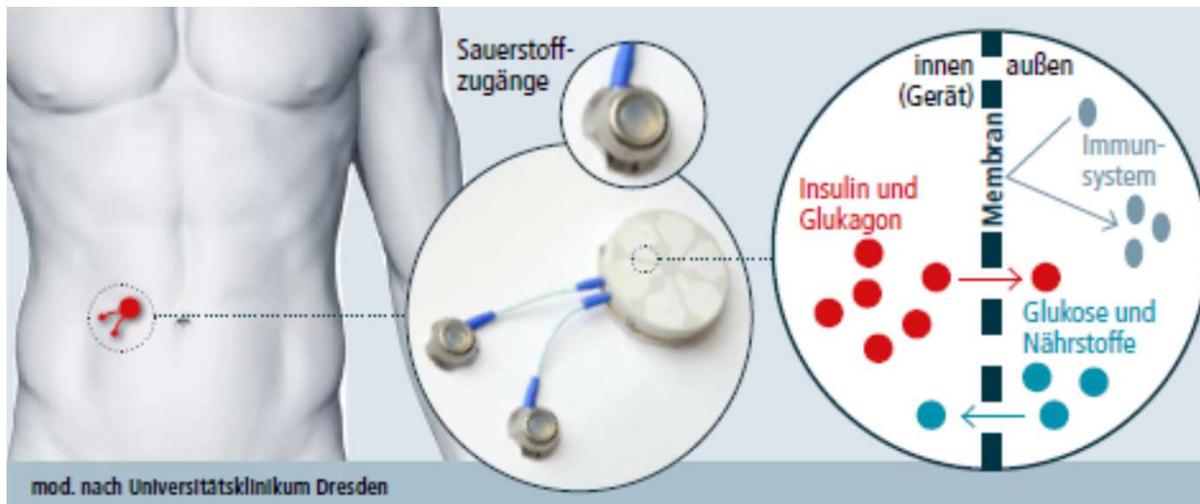


## Andere Wege neben dem AID?

- Insulin- und Glukagonabgabe aus dem Bio-Reaktor\*



Sauerstoffversorgung der Inseln (bei physiologischem Partialdruck)



mod. nach Universitätsklinikum Dresden

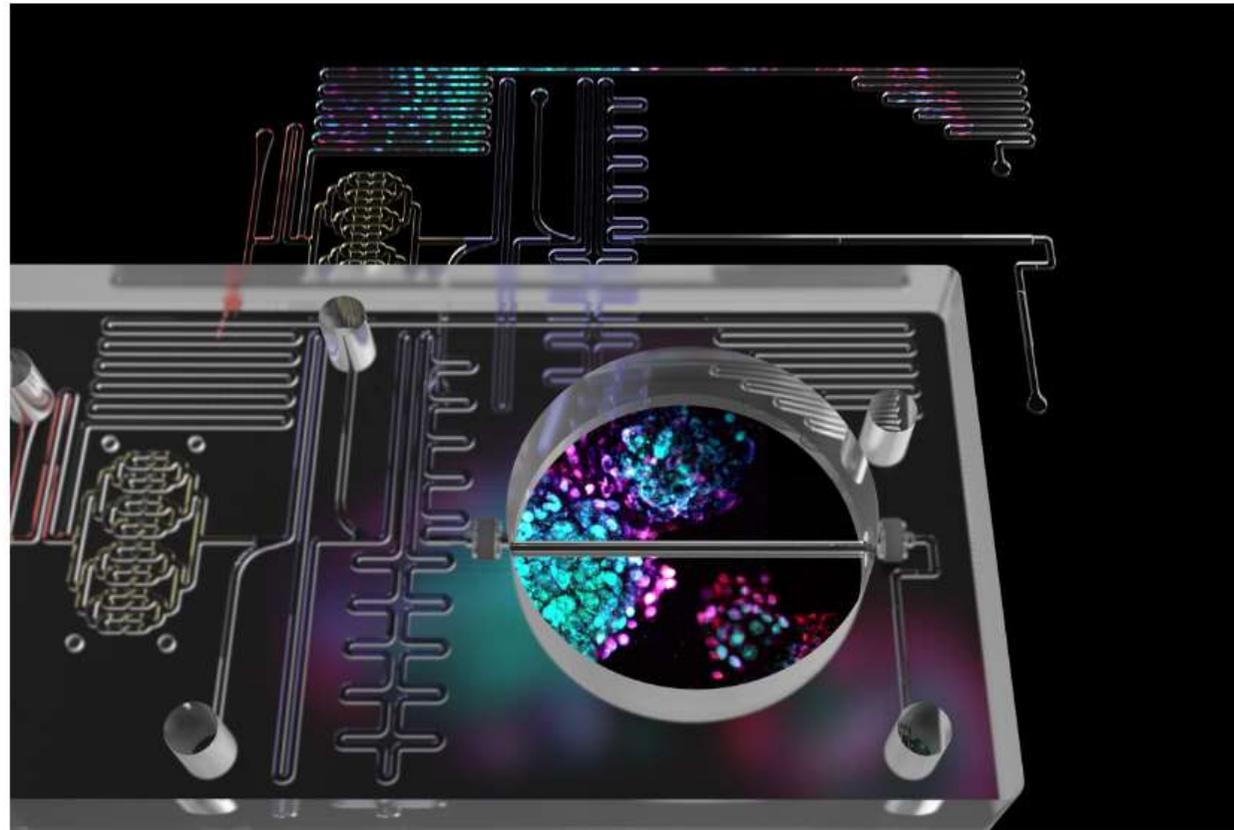
Bio-Reaktor aus Kunststoff (biokompatibel)

transplantierte Zellen (human, xenogen oder auch Stammzellen)

\*Beta-O2 Technologies Ltd., Israel

# Pancreas on a chip

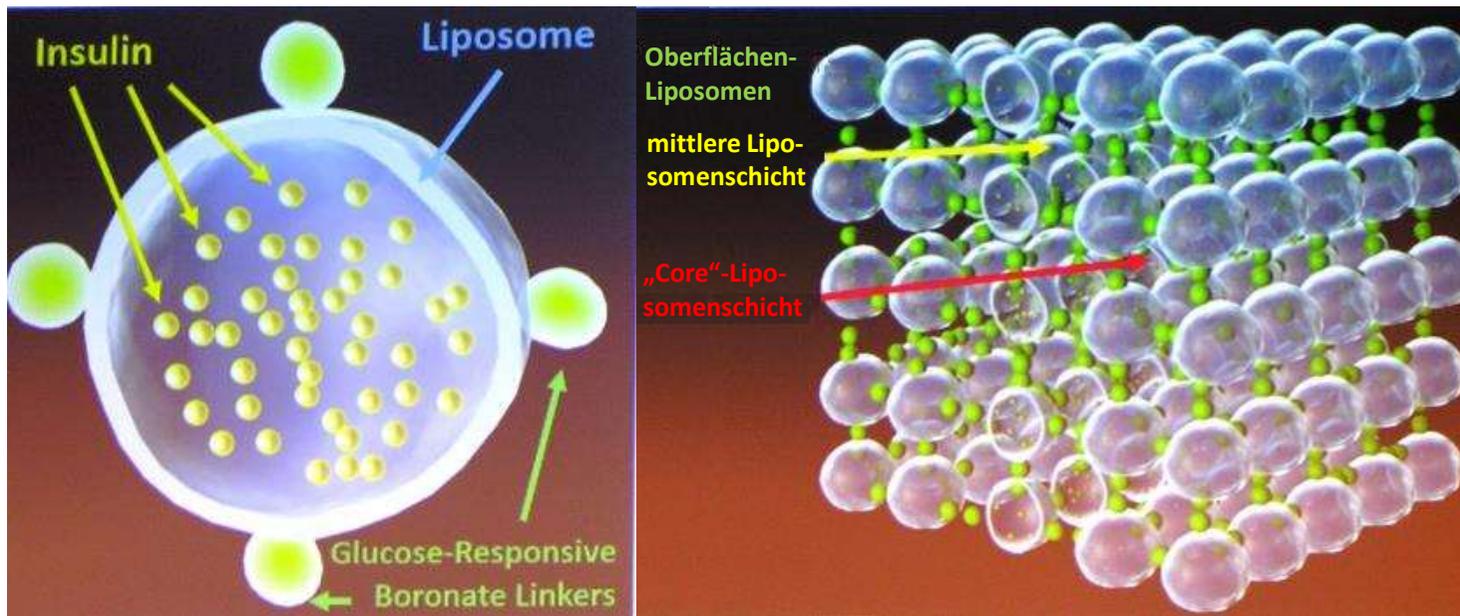
The fully integrated, thermoplastic islet-on-a-chip was designed for scalable manufacturing, automated loading of islets into parallel channels, synchronized nutrient stimulation, and continuous insulin sensing.



**Integration von Inselzellen auf einem Chip, zur Steuerung der Insulinabgabe**

## Smart-Insuline – ein anderer Weg als das AID?

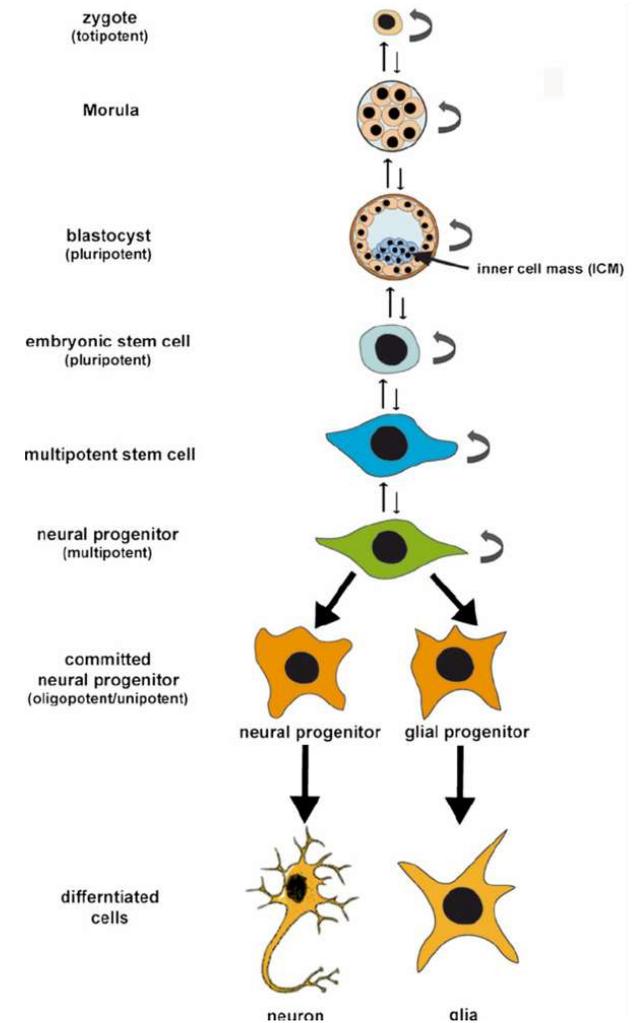
- Steuerung einer bedarfsgerechten Insulinfreisetzung, z.B.:



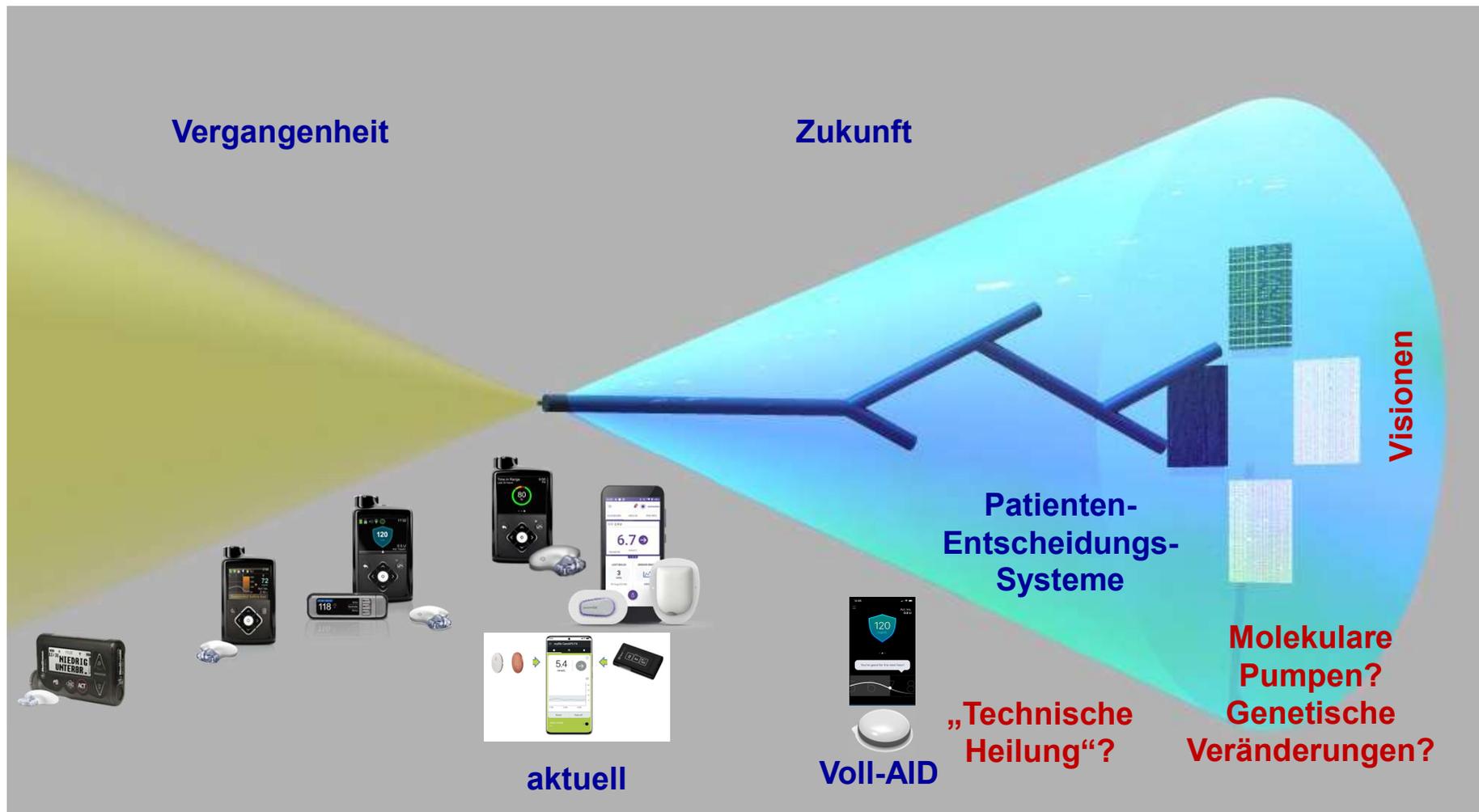
- verschiedene molekulare Ansätze erlauben eine glukoseabhängige Insulinfreisetzung, Insulinwirkung, Insulinverteilung

## Das Ende von AID-Systemen?

- Inselzelltransplantation.....
- Genetische Umwandlung von Progenitorzellen aus der Darmmukosa (ähnliche Progenitorzelle wie bei den Betazellen)
- Genetische Heilung?
- Smart-Insuline zur glukoseabhängigen Insulintherapie



# Zusammenfassung: Fortschritt der Therapie des Diabetes



## Geschwindigkeit der Entwicklung

Was war 2007?



Erstes Smartphone.....

Aber.....

*Als ich noch jünger war, ließen die zunehmenden technischen Neuerungen darauf schließen, dass uns eine Zukunft bevorstand, in der alle mehr Freizeit haben würden. Tatsächlich aber sind wir mit der Zunahme unserer Handlungsmöglichkeiten immer mehr beschäftigt.*

**Vielen Dank!**



Die Beherrschung aller sozialen Folgen von jeglicher Entwicklung ist essentiell!.