



# Organizační informace

Jan Mužík

[jan.muzik@lf1.cuni.cz](mailto:jan.muzik@lf1.cuni.cz)

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

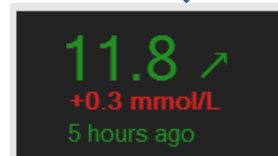
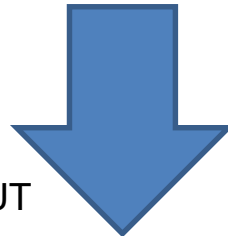
Moderní technologie v diabetologii  
Zimní semestr 2017/18





# Organizační informace

- *Medicínský blok*
  - **doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.**
    - diabetolog, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN
  - **MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.**
    - diabetolog, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN
  - **MUDr. Tomáš Pelcl**
    - diabetolog a PhD student, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN
- *Technický blok*
  - **Ing. Jan Mužík, Ph.D.**
    - Centrum podpory aplikačních výstupů a spin-off firem 1. LF UK, FBMI ČVUT
    - Ing. i Ph.D. na FEL ČVUT
- *Praktická část*
  - **Ing. Anna Holubová**
    - Ph.D. studentka oboru Biomedicínská informatika (1. LF UK)
    - Centrum podpory aplikačních výstupů a spin-off firem 1. LF UK, FBMI ČVUT
    - Ing. na FBMI ČVUT





# Organizační informace

- Plán přednášek
- Ob týden v šesti blocích od 15:00 do 17:30 v prostorách HYGEP1 (Studničkova 7, Albertov, Ústav hyg. a epid.)
  - 11. 10. 2017 (čas výuky v tento den je posunut na 15:30 - 18:00)
  - 25. 10. 2017
  - 8. 11. 2017
  - 22. 11. 2017
  - 6. 12. 2017
  - 20. 12. 2017
- Medicínská, technická, praktická část
- Konkrétní obsah bude průběžně upřesňován
- Prezentace a další materiály <http://www.albertov.cz/moderni-technologie-v-diabetologii>
- Důraz na praktické ukázky a osobní zkušenost



# Plánovaný obsah přednášek

- **Glykémie a její měření**
  - Úvod do předmětu, Diagnóza DM, klasifikace, příčiny, populační dopady
  - Základní principy self-managementu, monitorace, zodpovědnost lékaře a pacienta při léčbě
  - Technologie pro měření glykémie (SMBG, CGM), způsob použití a komplikace, kalibrační křivka, HbA1c
  - Praktická ukázka některých zařízení, manipulace s glukometrem a CGM
- **Technologie pro inzulinoterapii**
  - Inzulinoterapie, rozdíl mezi DM1 a DM2, Flexibilní dávkování inzulínu, počítání sacharidů, opatření při fyzické aktivitě
  - Inzulinové pumpy a pera, způsob použití jednotlivých přístrojů a komplikace, Měření fyzické aktivity
  - Praktické ukázky některých zařízení
- **Pokročilé funkce a zařízení pro self-management diabetu**
  - Management DM1, monitorace v praxi, četnost měření vs. kompezace, Léčba DM2
  - Pokročilé funkce CGM a inzulinových pump, Měření fyzické aktivity a dalších parametrů využitelných v diabetologii
- **Telemedicína a eHealth v diabetologii**
  - Práce s daty, mobilní a webové aplikace, xDrip, Nightscout, serious games, Praktické možnosti použití sharování dat, cloudy v praxi, pacient “trvale on-line”
  - Psychologické aspekty technologií, adherence pacientů
  - Úvod do 1. praktické úlohy - role pacient
- **Diabetologie v zahraničí**
  - Telekonferenční přednáškový blok, Výzkumné projekty, podpora pacientů přes sociální média a edukace
  - Péče o pacienty s DM ve světě a u nás, Farmakoterapie vs. režimová opatření – dieta a pohyb
  - Úvod do 2. praktické úlohy - role lékař
- **Výzkum a technologie budoucnosti**
  - Closed-loop systémy, dual hormon, transplantace
  - Případy pacientů, Budoucí vývoj v krátkodobém a dlouhodobém horizontu
  - Vyhodnocení praktických úloh



# Požadavky na zápočet

- Absolvování dvou praktických úloh
  - 1) vedení diabetického deníku
  - 2) online telemonitorace pacienta na dálku

## NEBO

- Vytvoření stránky pro projekt **Wikiskripta** věnované tématu technologií v diabetologii

Detailní informace k požadavkům na splnění zápočtu naleznete na stránkách  
<http://www.albertov.cz/moderni-technologie-v-diabetologii>



# Technologie pro měření glykémie

Jan Mužík

[jan.muzik@lf1.cuni.cz](mailto:jan.muzik@lf1.cuni.cz)

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

Moderní technologie v diabetologii  
Zimní semestr 2017/18





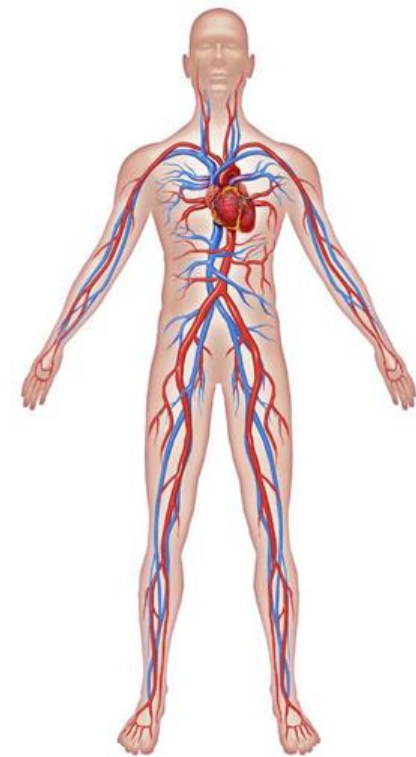
# Glykémie

- BG (blood glucose) – glykémie = koncentrace glukózy v krvi
- Nejdůležitější veličina v diabetologii
- Okamžitá hodnota
- Někdy je měřena přímo, někdy nepřímo (CGM z intersticiální tekutiny)
- Jednotky
  - mmol/l – SI, Evropa
  - mg/dL – USA
  - 1 mmol/l = 18 mg/dL



# Glykémie

- Glykémie = množství cukru v krvi
- jednotky **mmol/L** nebo **mg/dl**
- u zdravého dospělého člověka (70kg) kolují v krevním oběhu cca **4g** glukózy







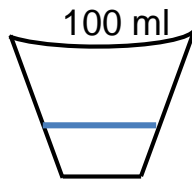
# Glykémie

5 mmol/L

≈ 90mg/dL

= 0,9 g/L

= 4,5 g/5L ← cca 5L krve v oběhu

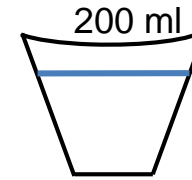
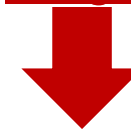


20 mmol/L

≈ 360mg/dL

= 3,6 g/L

= 18 g/5L





# Glykovaný hemoglobin

- Značí se A1c, HbA<sub>1c</sub>, A1C, or Hb<sub>1c</sub>
- Odráží dlouhodobou (120 dnů, doba života erytrocytů) průměrnou (váženou) úroveň glykémie
- Glykace je nereverzibilní
- U zdravých 2.8-4%, u diabetiků do 6% je OK
- Jednotky:
  - Aktuálně posun k IFCC mmol/mol
  - Starší [%]
  - Přepočít přibližně IFCC = (% - 2) x 10
- Diagnóza diabetu: IFCC  $\geq$  48 mmol/mol
- V ČR se IFCC začalo používat jako v jedné z prvních zemí



# Měření glykémie

- Laboratorní
  - ...
- Selfmonitoring
  - SMBG (Self-Monitoring of Blood Glucose)
    - Jednorázové měření glykémie
    - nRT CGM – FreeStyle Libre – „senzor s pamětí“
    - „měření z prstu“
  - CGM (Continuous Glucose Monitoring)
    - Real-time CGM



# Historie měření glykémie

- V antice/středověku lékaři ochutnávali moč pacientů
- Ve 40. let 20. století vyšetření koncentrace glukózy v moči – Benediktovo činidlo, orientační
- Od 60. let testovací pásky (moč) Eli Lilly/Boehringer Mannheim
- 70. léta – stolní přístroje colorimetrické měření glykémie
- První osobní glukometr 1981, 1981 Glucocek / Glucoscan Medistron (UK)
- 90. léta elektrochemické senzory na bázi glukóz-oxydázy – proužky, malá kapka krve
- 3. milénium CGM



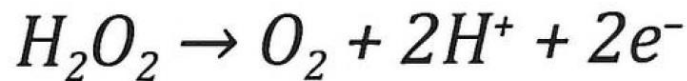
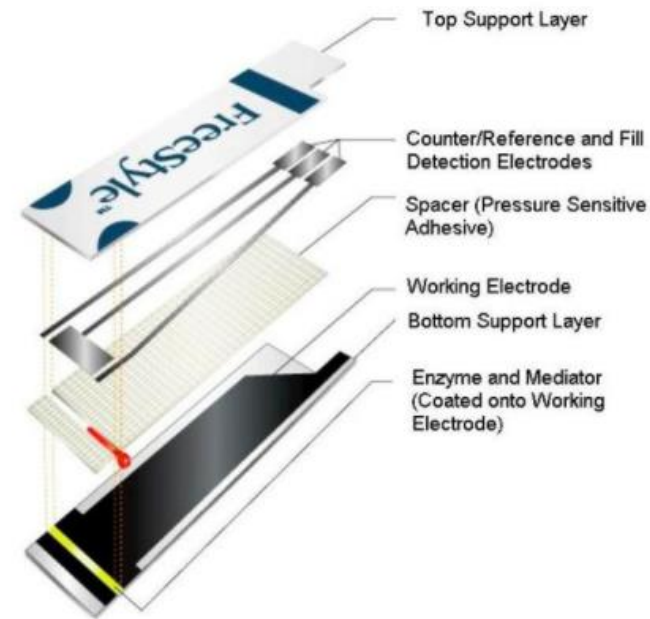
# Princip elektrochemického měření s enzymy

- Oxydace glukózy katalyzovaná enzymem glukóz-oxydázou za vzniku peroxidu vodíku
- Redukce peroxidu vodíku, elektrický proud je úměrný množství glukózy
- Amperometrická metoda (měření proudu)
- Coulometrická metoda (měření náboje)
- $C = I \cdot t$

•When blood added, glucose is oxidized by enzyme coated on working electrode

•Voltage applied between working and reference electrode

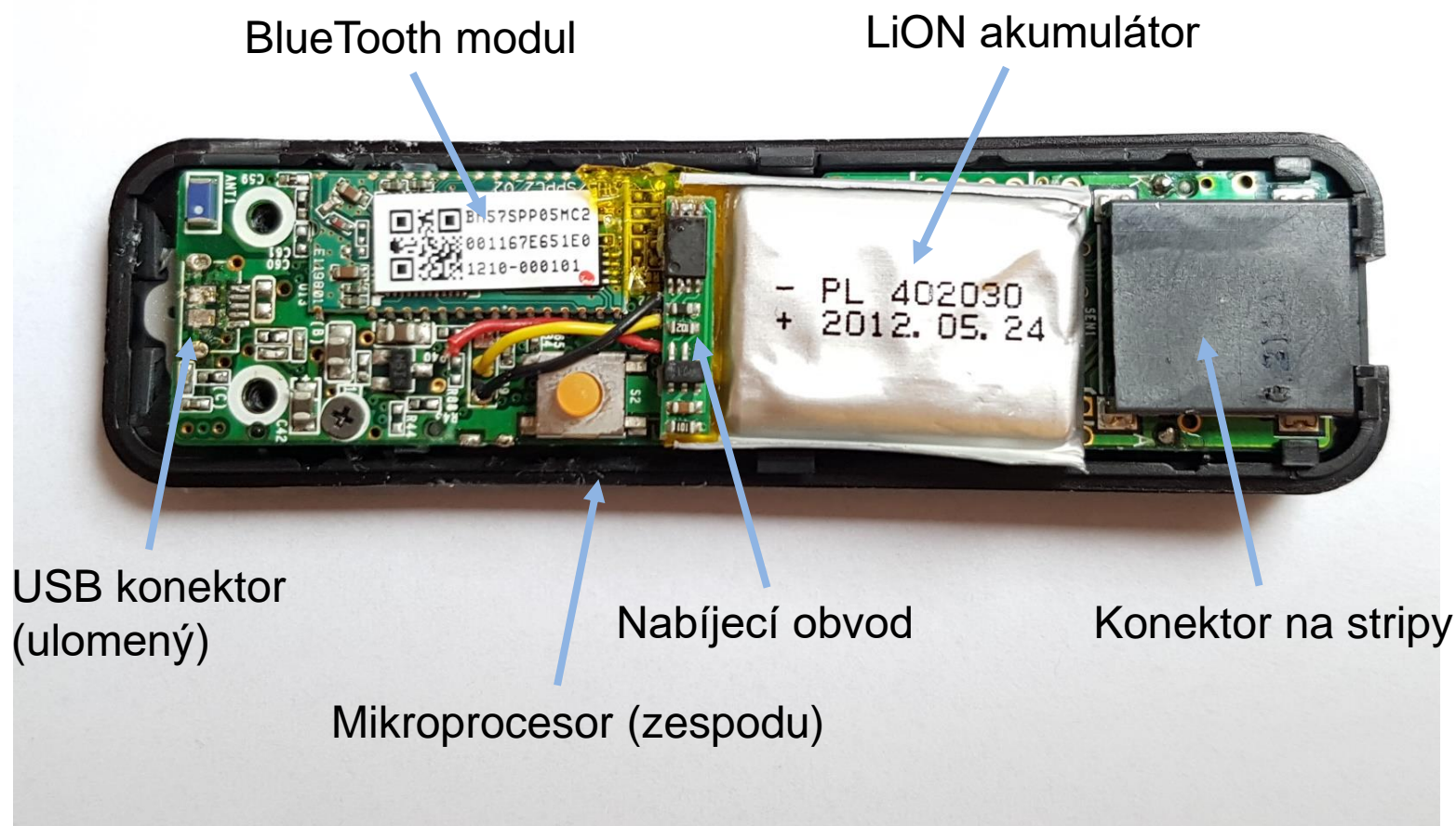
•Measure current between working and reference electrode



Další možností je použít glukózo-dehydrogenázu

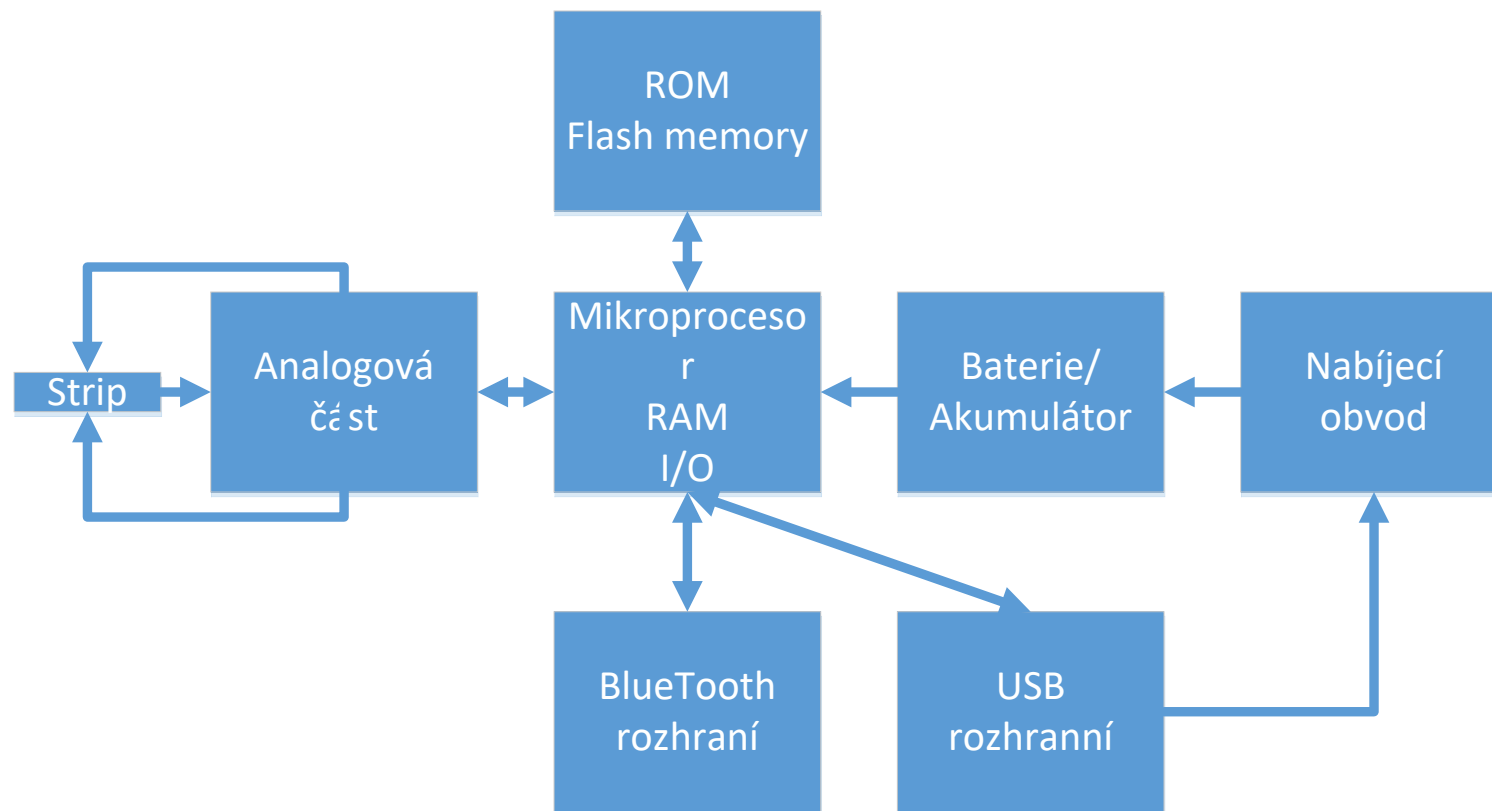


# Glukometr (pro SMBG)



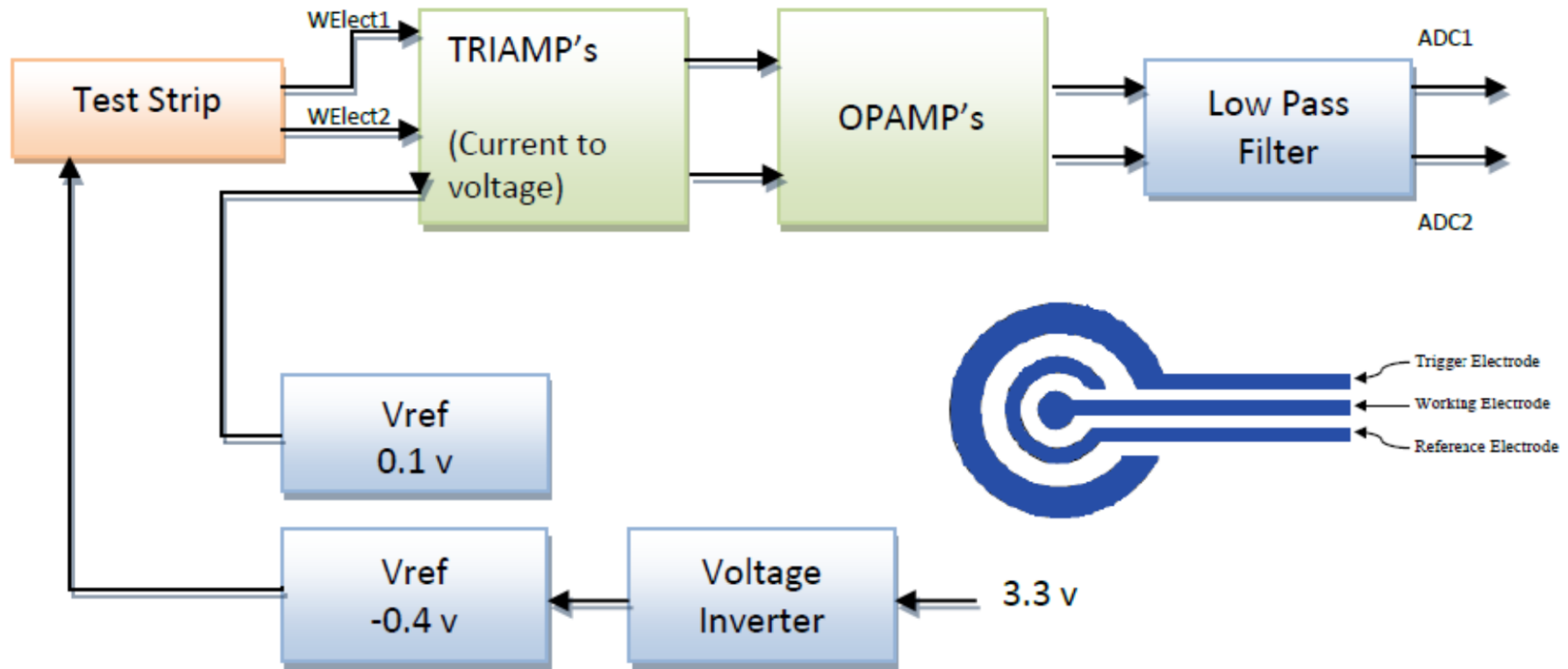


# Blokové schéma glukometru (SMBG)





# Blokové schéma analogové části SMBG

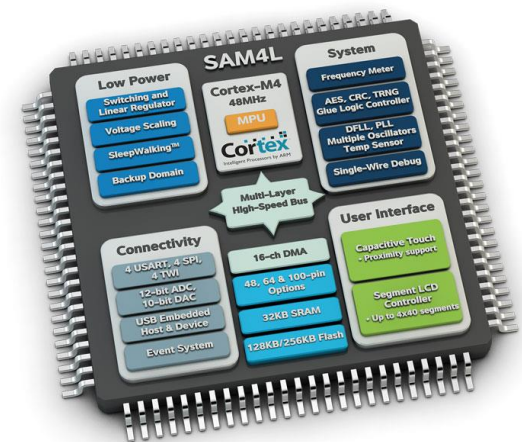






## Konkrétní vnitřní uspořádání

- Návod na stavbu glukometru 33 stránek včetně SW  
[http://cache.freescale.com/files/microcontrollers/doc/app\\_note/AN4364.pdf?aspll=1](http://cache.freescale.com/files/microcontrollers/doc/app_note/AN4364.pdf?aspll=1)
- Obsahuje mikrokontrolér Freescale MCU Kinetis K53
  - ARM Cortex M4 CPU
  - Opamp, ADC, DAC, USB kontrolér
  - RAM, flash mem., I/O





# Současné glukometry

- Levné, lehké, tlak na cenu
- Možnost propojení s insulinovou pumpou
- Minimum modelů s rozhraním BlueTooth
  - Fora Diamond
  - Contour Plus One
  - Medisana Meditouch 2
- Standardní rozsah cca 2 – 33mmol/l
- Proč se nevyrábí mobilní telefony s konektorem na strip?



# Důležité parametry

- **Přesnost**
  - Systematická chyba - chyba přístroje
  - Náhodná chyba – př. vliv prostředí
  - Hrubá chyba - kalibrace, hygiena,...
- **Rychlost měření (~3-10 s)**
  - Starší modely i v rádech několika minut
- **Požadované množství vzorku krve (0.3 – 1.5  $\mu$ l)**
  - Při nedostatečném množství naneseného vzorku je strip znehodnocen a nelze ho znovu použít k opakování měření
- **Velikost/Praktičnost**
  - Dostatečně malý, ale dobře uchopitelný do ruky – pacient se během dne i v rámci života měří v různém terénu (doma, ve škole, na ulici, v přírodě, na horách, ve sněhu, na pláži,....)
- **Diskrétnost měření**
  - Pacient na sebe nechce upozorňovat okolí (zjm. v restauraci, v divadle, na zastávce, atp.)
- **Údržba**
  - Neustálá manipulace s krví, použité stripy, lanzety, buničina,...
- **Paměť**
  - Limitace počtu ukládaných měření – po dosažení limitu se výsledky přemazávají
- **Další funkce**
  - přenos hodnot do jiných zařízení, výpočty, grafy, možnost dalších registrací,...
- **„User-friendliness“ (jednoduchost ovládání)**
  - Glukometr musí umět ovládat předškolák, teenager, dospělý, senior,.... často i zrakově postižený -> různé varianty glukometrů



## Mobil + glukometr

- Zdravotnický prostředek = vleklý proces certifikace
  - CE, FDA...
  - Trvá i několik let
- ...mezitím by mobilní telefon tragicky zastaral
- Vysvětluje, proč mají mobily displeje jako měly mobily před 10 lety
- Nízká spotřeba – za pár let se třeba dočkáme e-ink displejů
- To samé platí např. pro multimediální systémy v letadlech





# Komunikační rozhraní glukometrů

- USB
  - Drátové rozhraní
  - Obsahuje i napájení a často slouží k nabíjení
  - Nesymetrické rozhraní (master/slave), řeší OTG
  - Mobil je slave, aby bylo možno ho připojit k počítači nebo dobíjet
- BlueTooth
  - Bezdrátové rozhraní
  - Nutnost párování zařízení
  - Od počátku problémové rozhraní
    - Nedokonalá kompatibilita mezi výrobci
    - Občas se párování rozpadá je třeba opakovat
    - Někdy se hodnoty nepřenesou
- Audio jack (!)
  - Řešení výše uvedených problému
  - Modulace datového přenos do akustického spektra (modem)



# Komunikační rozhraní glukometrů

- Neexistuje standardní komunikační protokol
- Snaha Continua aliance zatím bez úspěchu
- Diasend
  - Implementována řada komunikačních protokolů řady výrobců BlueTooth i USB, SMBG i CGM
  - Odesílání dat do cloudu Diasend
  - Mobilní app
- Diabeto
  - Podpora 30 glukometrů





## Zajímavé konstrukce

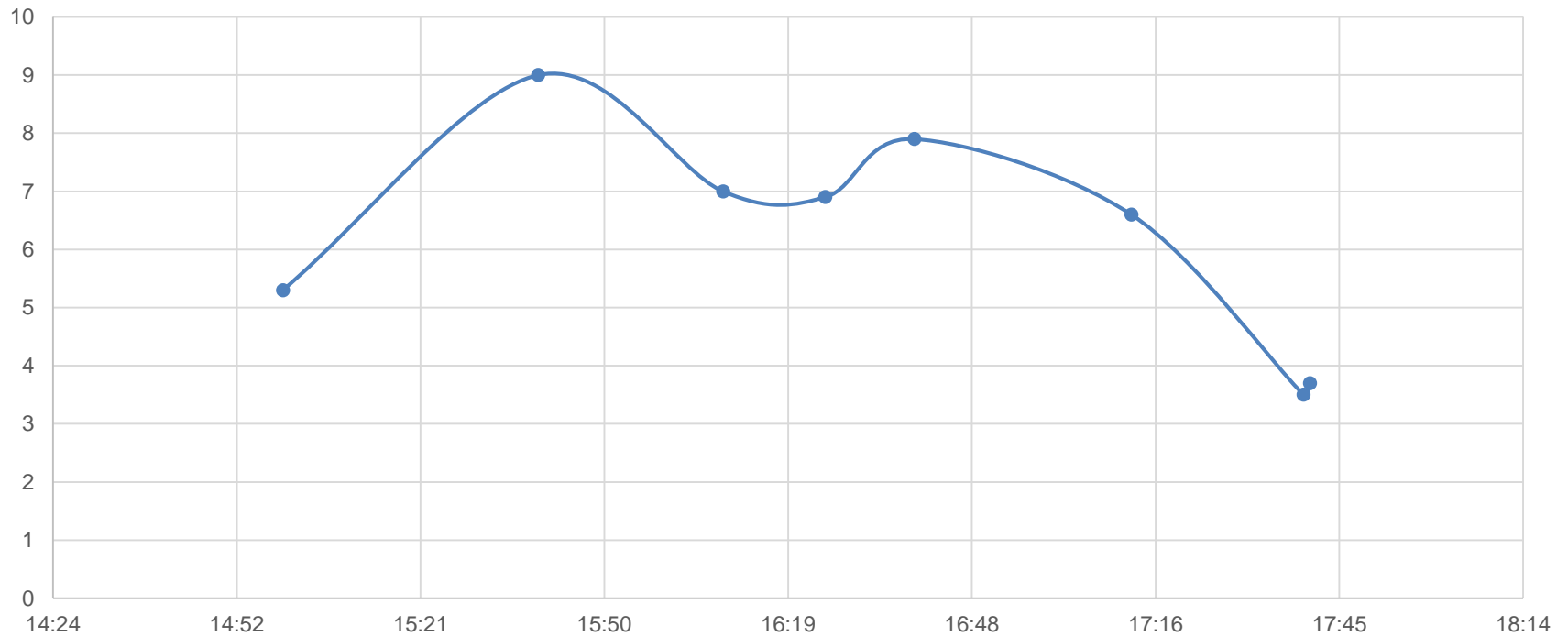
- iHealth - miniaturní
- Dario – pouzdro na stripy





# Přesnost glukometrů

OGTT Muzik 2016-10-07







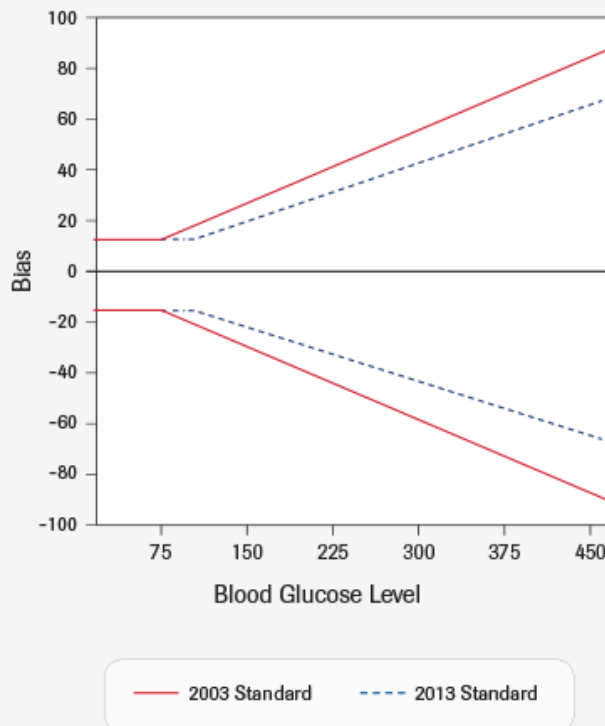
# Přesnost glukometrů

## ISO 15197:2013

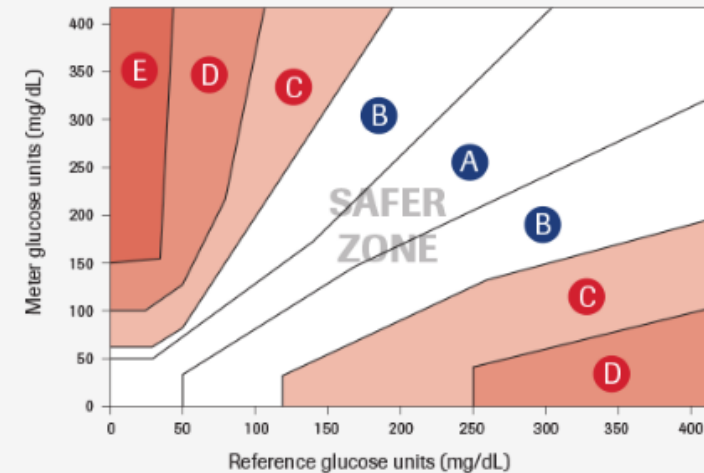
povolená celková chyba měření nesmí v 95 % případů překročit:

- $\pm 0,8 \text{ mmol/l}$  při glykemiích  $< 5,6 \text{ mmol/l}$  a
- $\pm 15 \%$  v rozsahu glykemií  $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$

95% of meter results must fall within the respective areas indicated below to meet the ISO 15197 standard



## Parkes Error Grid



- A** No effect on clinical action
- B** Altered clinical action—little or no effect on clinical outcome
- C** Altered clinical action—likely to affect clinical outcome
- D** Altered clinical action—could have significant medical risk
- E** Altered clinical action—could have dangerous consequences

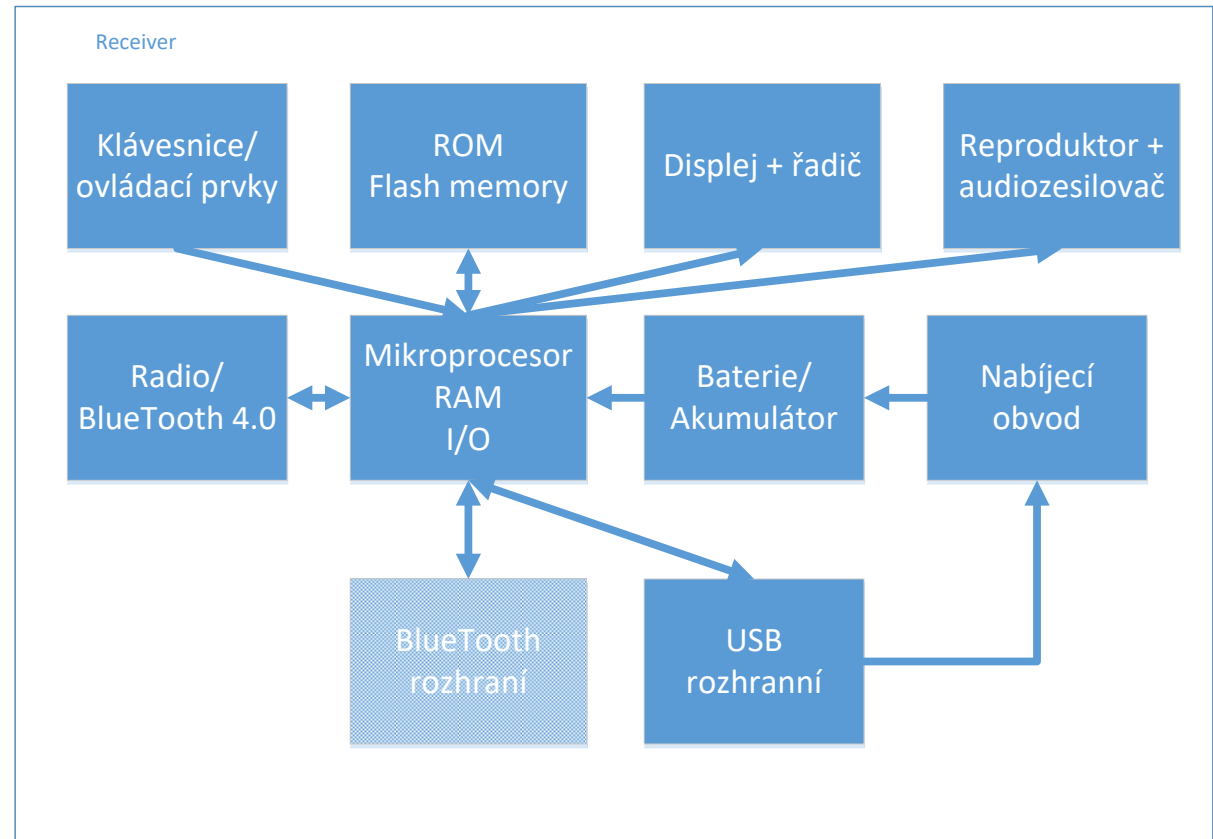
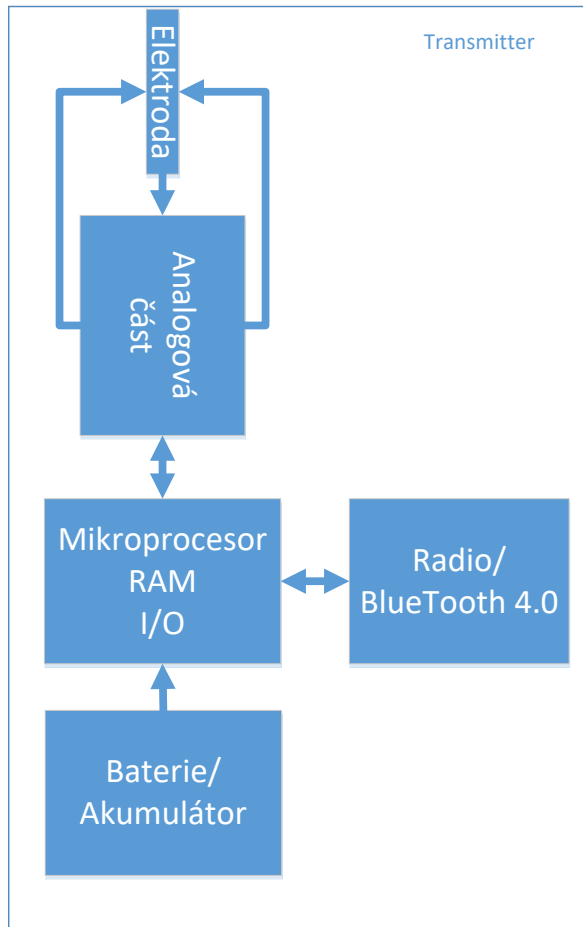


# CGM – kontinuální monitory

- Označovány jako „senzor“
- Příklad pro pacienta: trend, průběžné sledování glykémie
- Elektroda je trvale zavedena v podkoží
  - Měření koncentrace glukózy v interstic. tekutině
  - Zpoždění – obvykle uváděno 5-15min., závislost na teplotě, prokrvení apod.
  - Algoritmy pro odhad glykémie
- Životnost elektrody cca 7-30 dnů – odhojování, biokompatibilita
- Elektroda je výrobně nejnáročnější část
- Oligopol, vysoká cena senzorů – 1000-1500Kč
- Standardní uspořádání:
  - Senzor
  - Transmitter (vysílač)
  - Receiver (přijímač)
- Nutnost kalibrace podle SMBG – nejlépe v momentě stabilní glykémie
- Dle aktuální legislativy: doplňková metoda – neslouží jako podklad pro rozhodování o léčbě – praxe je jiná



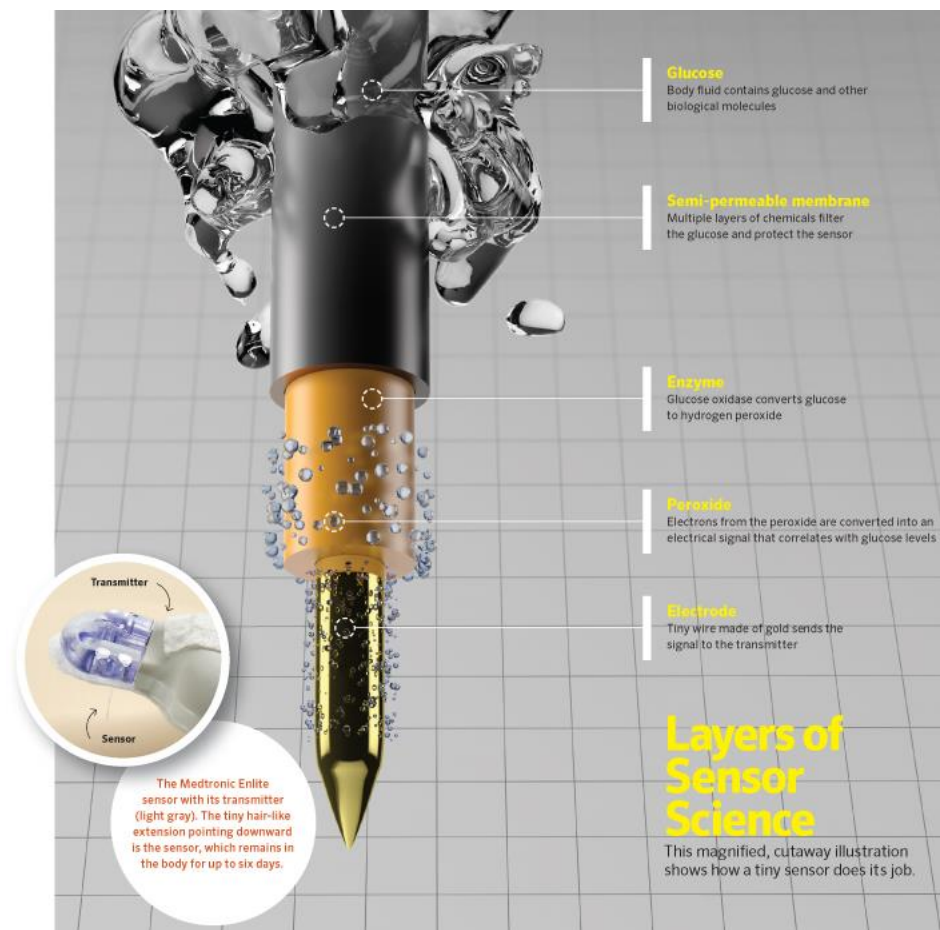
# Blokové schéma CGM





# Elektrody CGM

- Stejný elektrochemický, enzymatický, princip jako u SMBG
- Elektroda ve formě drátku potažená vrstvou enzymu a ochranou vrstvou
- Zaváděny pod úhlem 45° nebo 90°
- Dvou vodičové uspořádání bez ref.





# Aktuální CGM

- Medtronic
  - Možnost propojení s pumpou
  - Systém MiniMed 640G
- Dexcom
  - Vyšší přesnost
  - Backdoor, možnost neautorizovaného vyčítání dat
  - Modely Seven Plus, G4, G5
- FreeStyle Navigator
  - Není dostupný v ČR, nejrozměrnější transmitter
- FreeStyle Libre (Abbott)
  - Výrobce ho neoznačuje jako CGM - vykazování
  - Senzor s pamětí
  - Vyčítání dat pomocí přiložení NCF čtečky
  - Levnější řešení
- Eversense (Senseonics)
  - implantabilní senzor (fluorescence), 90 dní
  - není dostupný v ČR





# Dexcom G4

- Aktuálně nejrozšířenější model Dexcomu
- Transmitter
  - Zalitý v plastu, obsahuje 2 knoflíkové baterie
    - Možnost „repase“
  - Cena cca 6tis. Kč
  - Doba života baterie min 6M, prakticky přes rok
  - Proprietární komunikační protokol v ISM pásmu 2.4 GHz
    - Možnost rušení v ISM, mikrovlnky, WiFi, BT, mikrovlnné svářečky apod., v praxi zatím nebyl problém
    - Velmi nízká spotřeba
    - Velmi nízké přenosové rychlosti
    - Protokol hacknut -> project NightScout/xDrip, bezpečnost
- Senzor Dexcom: MARD 10.8%





# Dexcom G4 – Receiver, přijímač

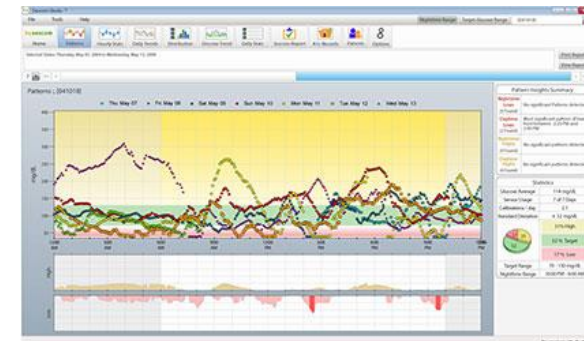
- Přijímá data z transmitteru
- Uživatelské rozhraní pro ovládání senzoru
- Technická specifikace:
  - Barevný grafický displej
  - LiON akumulátor, životnost na jedno nabití cca 2 týdny, dobíjení z USB
  - Akustické alarmy
  - Přenos dat do PC přes USB
- Existuje varianta G4 AP s BT
  - Dexcom poskytuje pro výzkumné účely
  - Když je třeba přístup k datům v RT
  - Artificial pankreas, closed loop
- Existuje upravená verze software 505 s nižším MARD
- Dvojitá první kalibrace s rozestupem 2h





# Dexcom Studio

- Software pro Windows pro vyčítání a zobrazení dat z receiveru
- Implementováno v .NET
  - Bez obfuskace
  - Možnost dekompilace a reverse engineeringu -> project NightScout
- Zobrazení průběhu a statistik
- Export dat ve formátu XML
- Prakticky a podrobněji na 3. předn.

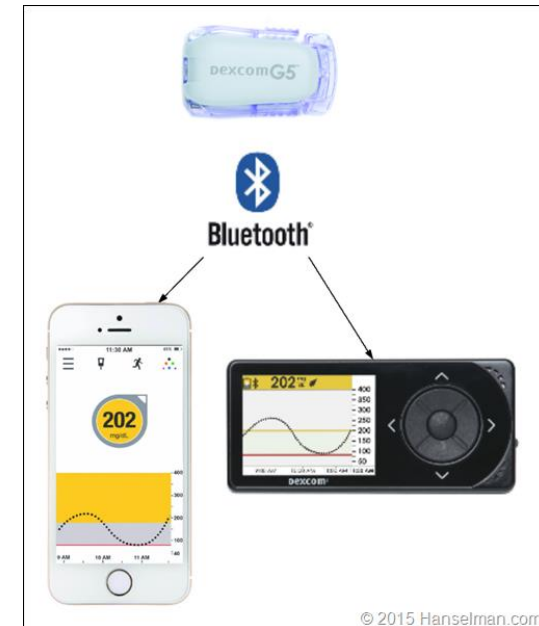






## Dexcom G5

- Umí fungovat bez receiveru
- Receiver zastoupí mobilní telefon (iOS, Android)
- Místo proprietárního rozhraní využívá Bluetooth
  - Vyšší spotřeba
  - Větší baterie, větší rozměr
  - Stejná cena, kratší životnost
  - Problémy s přesností při dožívající baterii – uměle zkrácena životnost na 3 měsíce
- Zatím dostupný pouze v USA





# Dexcom share



- Systém pro sdílení dat z CGM Dexcom
- Zaměřeno na rodiče dětí s T1 diabetem
- Kolébka pro receiver – G5 bez kolébky
  - Přeposílá data z CGM na mobilní telefon (pouze iOS) přes Bluetooth
- Dexcom Follow App
  - Mobilní app pro sledování CGM z (až 5) Dexcom Share
  - Data jsou sdílena přes internetovou infrastrukturu – ukládána v cloudu Dexcomu



# Medtronic CGM

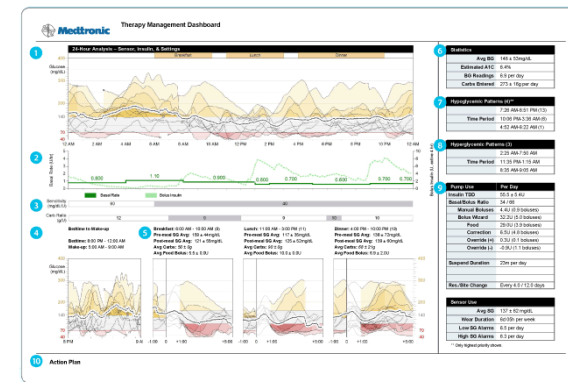
- Varianty propojení:
  - Guardian RT + Senzor Medtronic Enlite
  - Inzulínová pumpa 640G + volitelně SMBG (datamanager, ovladač pumpy) + Medtronic Enlite
- Rozšířené možnosti řízení pumpy
  - Senzor augmented pump therapy
  - Funkce (predictive) low suspension
- CareLink software
- Oproti Dexcom uzavřenější systém, komplikovanější možnosti integrace, exportů
- Senzor Medtronic Enlite: MARD: 13.8%





# Medtronic CareLink

- Systém založený na webu
- Pacient má u sebe USB čtečku
  - Tenký klient
- Pro lékaře/zdrav. zařízení
  - Tlustý klient pro Windows
  - Pacient může lékaři nasdílet data





# Abbott Freestyle Libre

- Senzor s pamětí
- Kalibrován z výroby
- Vyčítání přes aktivní NFC
- Obsahuje baterii pro napájení senzoru
- NFC - Near Field Communication
  - Obsahuje řada moderních mobilních telefonů – hacknutí -> NightScout Glimp
  - Vychází z RFID – chytré etikety
  - Komunikace na vzdálenost cm
- Životnost senzoru 2 týdny – nelze hackout
- Cena
  - Senzor 50 EUR
  - Čtečka 100 EUR
- Není dostupný v ČR, dlouhé objednací doby, pacienti si je dováží ze sousedních zemí (Německo, Polsko)





# Důležité parametry

- **Přesnost**

- Metoda (princip) měření, aktuální trend glykémie a hodnota, pohyb, teplota, doba nošení
- Zpoždění hladiny cukru v krvi vs. v intersticiální tekutině (4-10 min)

- **Doba nošení**

- Dexcom G4 – 7 dní (reálně 2-3 týdny)
- Medtronic Enlite – 6 dní (reálně 1-2 týdny)
- Freestyle Libre – 14 dní (nelze prodloužit)
- Eversense – 90 dní (nelze prodloužit)

- **Frekvence měření (5-1min intervaly)**

- **Velikost/Praktičnost**

- Transmitter musí být co nejlehčí (náplast se odlepuje, problém s povislou kůží) a nejmenší (aby nepřekážel)

- **Diskrétnost**

- Pacient na sebe nechce upozorňovat (X NEBO opačný přístup -> prvek výstřednosti, výjimečnosti)

- **Údržba**

- Voděodolnost, snadná omyvatelnost

- **Cena**

- Př. dexcom: transmitter 5 000,- (168h), receiver 13 000,-, senzor 1700,- (jednorázový)

- **Paměť**

- Dexcom – transmitter hodnoty rovnou přenáší, neuchovává si je – v případě ztráty signálu data ztracena
- Medtronic – transmitter uchovává hodnoty po čas 40 minut

- **Další funkce**

- Přenos hodnot do jiných zařízení, výpočty, grafy, možnost dalších registrací,...
- Alarmy

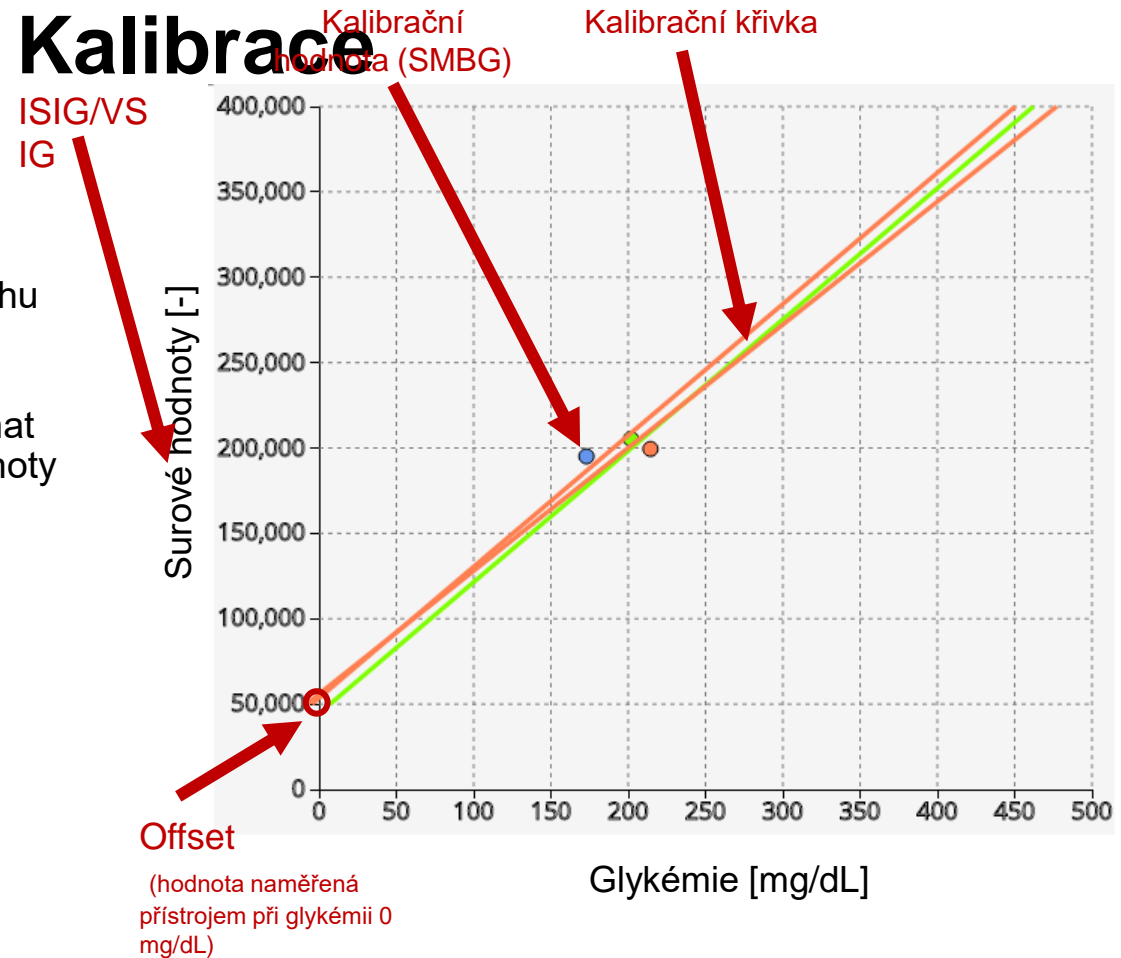
- **„User-friendliness“**

- Jako glukometry



# Kalibrace

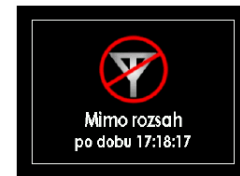
- Dexcom, Medtronic: nutná kalibrace min. 2x denně
- Není vhodné kalibrovat v průběhu rychlého poklesu/vzestupu -> glykémie musí být stabilní
- Špatná kalibrace může znamenat velké odchýlení od přesné hodnoty až zcela nesmyslné výsledky
- Kalibrační křivka by měla mít ideálně tvar přímé úměrnosti (reálně vždy nutno počítat s hodnotou offsetu)





# Alarmy - Dexcom

- Rozsáhlé možnosti nastavení alarmů
- Hlídaní
  - Hypoglykemií i hyperglykemií
  - Rychlého růstu/poklesu glykémie
  - Ztráta spojení s transmitterem
  - Blížící se konec životnosti senzoru
- Vibrace/pípání
- Dexcom Share – vzdálené alarmy

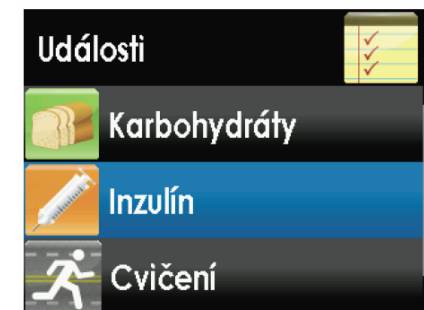






## Evidence událostí - Dexcom

- Možnost vedení kompletního diabetického deníku
- Evidence:
  - Dávkování insulínu
  - Konzumace sacharidů
  - Fyzické aktivity/cvičení
  - Zdravotní stav (nemoc, stress apod.)
- Omezené možnosti – ovládací prvky





## Rozsah přesnost a CGM

- Standardně měří CGM v omezenějším rozsahu než SMBG (2.2 – 22 mmol/l)
- Postupné zvyšování přesnosti výrobci
- Přesnost CGM se odvíjí od přesnosti kalibrací SMBG – pozor na překalibrování!
- MARD - mean absolute relative difference
- Přesnost CGM i SMBG je počítána vzhledem k YSI – laboratorní analyzátoři Yellow Springs Instrument, de facto zlatý standard



# Bezpečnost CGM

- Slabě zabezpečené rozhraní transmitter-receiver
- V případě Dexcom 4G – proprietární nešifrované FM rozhraní na 2,4GHz (ISM) – nízká spotřeba
- Možnost odposlechu
- Možnost podvrhnutí dat
  - SAPT
  - Hanselman: Hackers can kill Diabetics with Insulin Pumps from a half mile away - Um, no. Facts vs. Journalistic Fear mongering
- Výrobci se obávají propojit CGM/pumpu s mobilním telefonem – internet -> zvýšený nárůst bezp. rizika.



FIRST FACULTY OF MEDICINE  
CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

# Děkujeme za pozornost!

Jan Mužík

[jan.muzik@lf1.cuni.cz](mailto:jan.muzik@lf1.cuni.cz)

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

Pokročilé technologie v diabetologii  
Zimní semestr 2016/17