

Pokročilé funkce a zařízení pro self-management diabetu

Jan Mužík

jan.muzik@lf1.cuni.cz

Anna Holubová

holubann@gmail.com

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

Moderní technologie v diabetologii
Zimní semestr 2017/18

CGM – coming up...

Eversense (Senseonics)



Freestyle libre (Abbott)



Flash glucose monitoring



- průběh glykemické křivky spolu s aktuální hodnotou a trendovou šipkou po načtení přes NFC čtečku
- nekalibruje se
- výdrž 14 dní
- neobsahuje alarmy



Eversense CGM

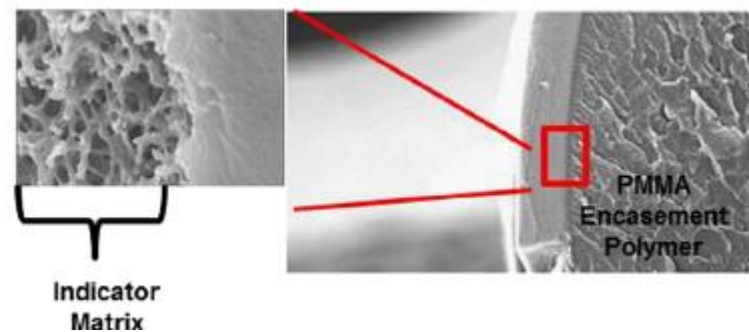
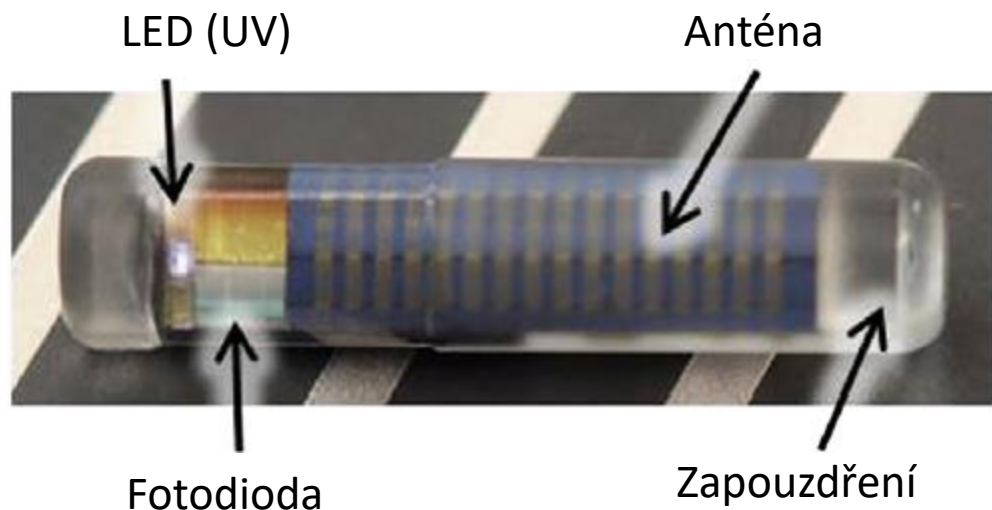
- Implantabilní senzor měří koncentraci glukózy v intersticiální tekutině v podkoží
- Princip fluorescence



- 5-min intervals, 90 dní
- přenos do mobilního telefonu
- kalibrace z SMBG

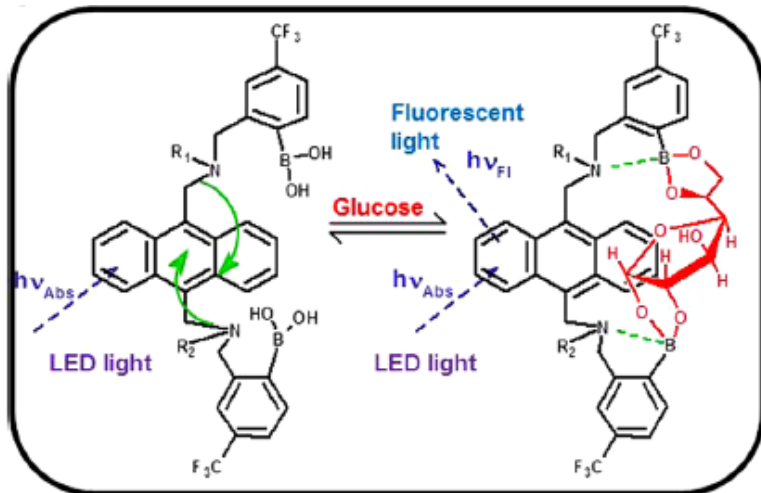
Princip měření

- Sensor: mikro-fluorometr zapouzdřený v kapsli z biokompatibilního materiálu
- pHEMA (poly-2-hydroxyethylmethakrylát s kopolymerizovaným fluorescenčním indikátorem)
- Senzor je napájen transmitterem přes NFC pouze v okamžicích vyvolání excitace fluorescenčního indikátoru (tj. každé 2 minuty) a ze získaných hodnot vypočítá koncentraci glukózy a trend
- Mezi měřeními je napájení senzoru přerušeno



Princip měření

- glukóza se reverzibilně váže na indikátor skupiny kyseliny borové (receptor glukózy)
- Navázáním glukózy dojde k narušení foto-indukovaného přenosu elektronů (PET), který má za následek zvýšení intenzity fluorescence
- Fluorescence se zvyšuje s koncentrací glukózy až do okamžiku vyplnění všech míst pro její navázání -> signál dosáhne tzv. fáze plateau



$$Glucose = K_d \cdot \frac{F_{means} - F_{min}}{F_{max} - F_{means}}$$

Disociační konstanta

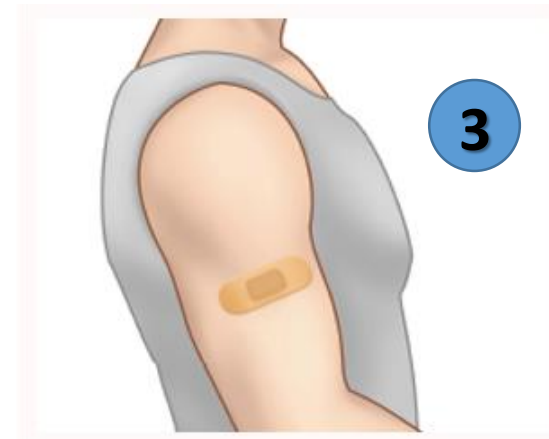
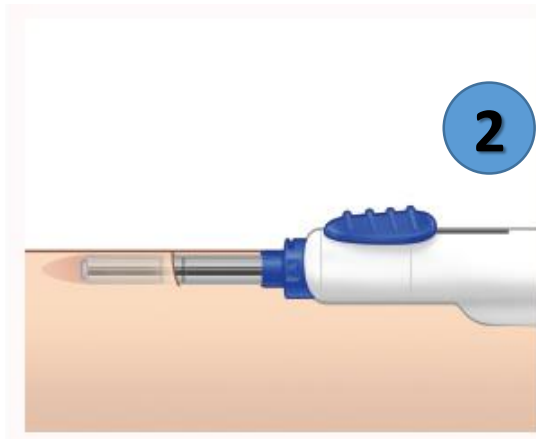
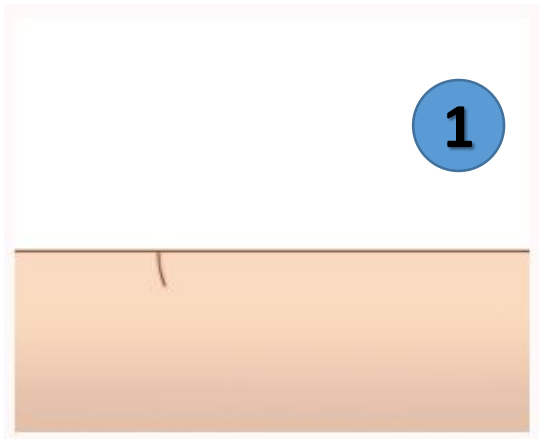
Fluorescence při dané koncentraci glukózy

Fluorescence při absenci glukózy

Fluorescence při plném navázání glukózy

Aplikace senzoru

- Skrze tenký řez (5-8mm) do podkoží na horní části paže se senzor zavede speciální zaváděcí jehlou
- Místo zavedení se uzavře sterilní náplastí
- Výkon je proveden ambulantně v lokální anestézii



GlucoTrack

- neinvazivní měření glykémie
- kombinace 3 technologií
 - **ultrazvuková** (změna akustické rychlosti při změně koncentrace glukózy)
 - **elektromagnetická** (změna el. impedance)
 - **termální** (změna v charakteristice přenosu tepla)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2771521/>

GlucoTrack® intended use: GlucoTrack® Model DF-F is a non-invasive intermittent glucose monitoring device for home-use. GlucoTrack® model DF-F is intended for adults 18 years and older with type 2 diabetes or pre-diabetes.

Medications intake and/or treatment decisions should not be based solely on GlucoTrack® model DF-F measurements. GlucoTrack® Model DF-F is a glucose monitoring device and should not be used for diagnosis purposes.

<http://www.integrity-app.com/the-glucotrack/>



MARD (Mean Absolute Relative Difference)

Dexcom G4: **11.0%** (2014)

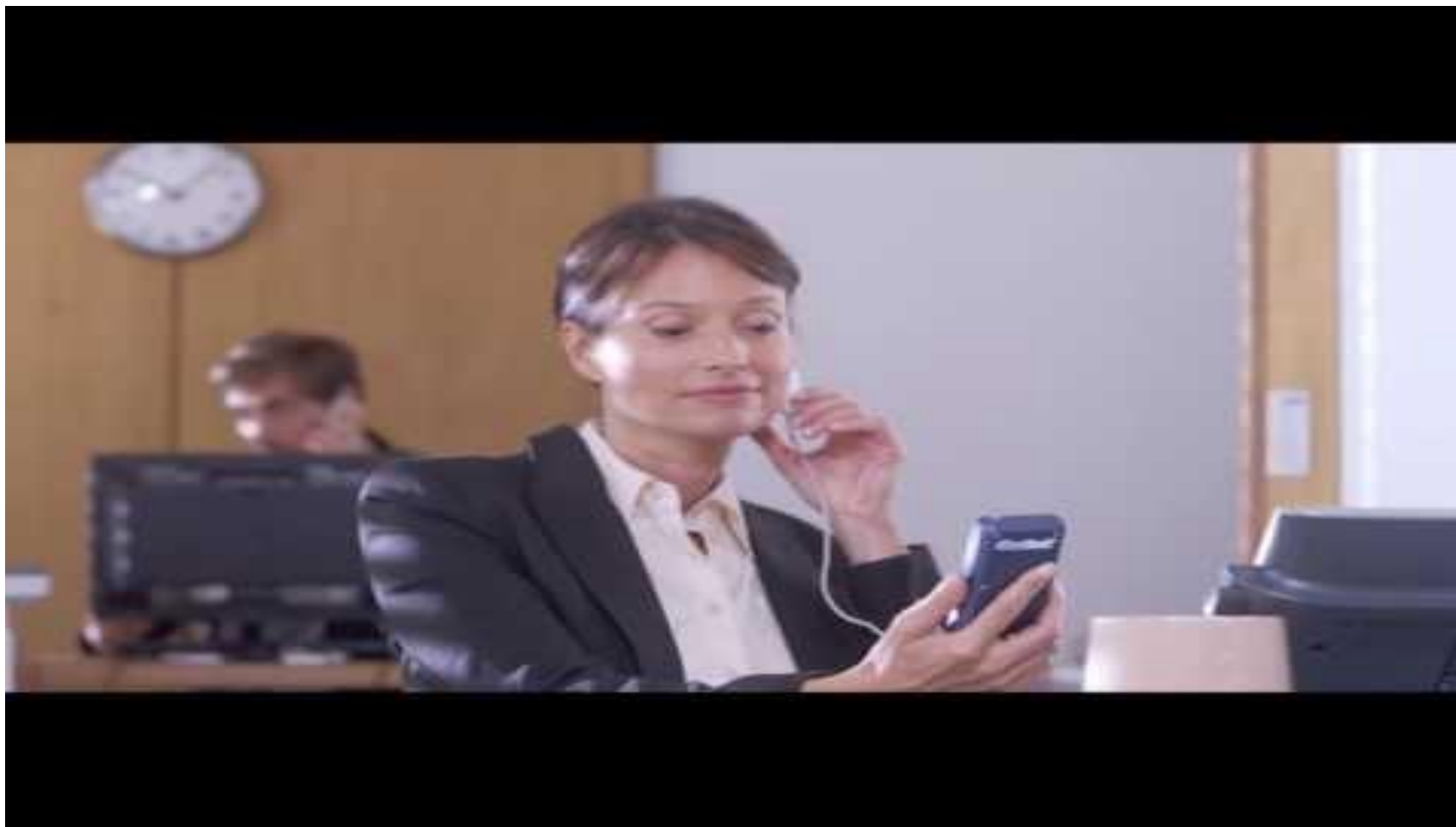
Enlite: **13.5%** (2014)

GlucoTrack: **22,2%** (2011)

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12378/full>

<https://professional.diabetes.org/abstract/validity-glucotrackreg-non-invasive-glucose-monitor-variety-diabetics>

GlucoTrack – neinvazivní měření glykémie



GlucoWise

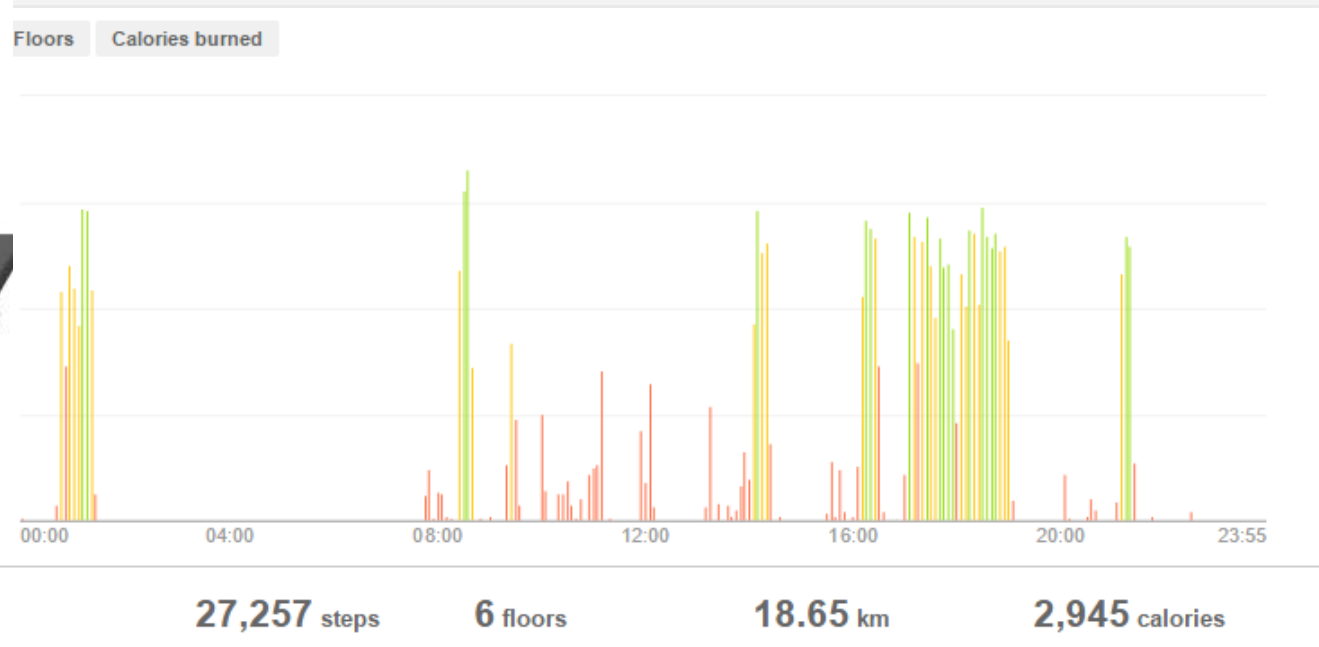


- stále ve fázi testování
- přístup nízkenergetických radiových vln skrze prokrvenou tkáň mezi palcem a ukazováčkem
- analýza získaného signálu



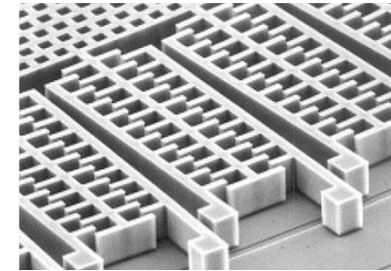
Další doplňkové technologie

Monitorace fyzické aktivity



Měření fyzické aktivity

- Náramky pro měření fyzické aktivity
- Vznikly díky:
 - Příchodu ultra-nízkopříkonových CPU
 - Využití MEMS akcelerometrů a gyroskopů
 - Standardu Bluetooth 4 = BLE
- Měření TF
 - Pletysmografická metoda
 - Pulsní režimy
- Desítky výrobců
- Upload dat „do cloudu“ skrze mobilní app
- Měření fyzické aktivity podporuje i většina chytrých hodinek



Srovnání aktivity trekrů

Fitbit Flex vs.
Garmin vivofit vs.
Xiaomi band



	Fitbit Flex	Garmin vivofit	Xiaomi
Baterie	min 5 dní	1 rok	60 dnů
Paměť	7 dní*	měsíc	měsíc
Synchronizace na pozadí	ano	ne	ano
Displej	ne	ano	Ne
monitoring spánku	ano	ano	Ano
Frekvence záznamu	1 minuta	15 minut	1min

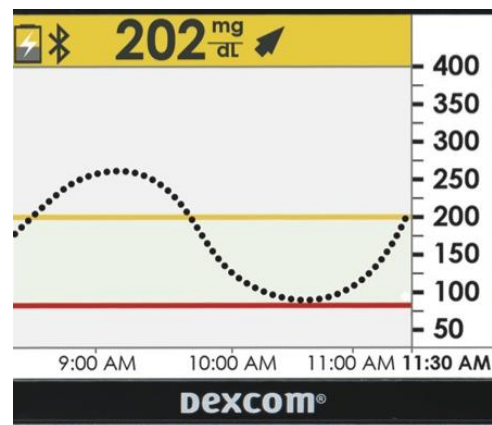
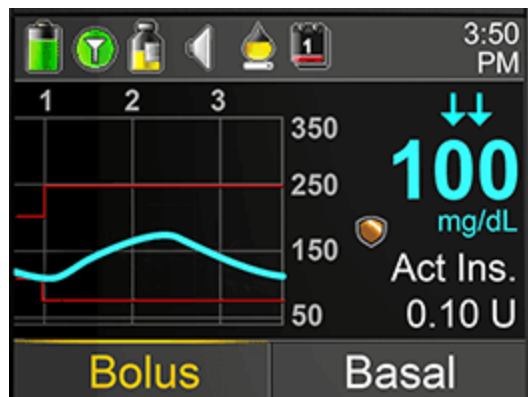
* celkové denní údaje 30 dní

Monitorace váhy, tlaku,... → T2D



Další funkce pro pokročilé pacienty/lékaře

Trendové šipky



Medtronic Minimed 640G & VEO	Dexcom G4 & G5	Abbott Libre & Navigator	Change in glucose mmol/l in 15 minutes	Real life speak	SG 6.0 mmol/l expected SG range mmol/l in 15 minutes	SG 12mmol/l expected SG range mmol/l in 15 minutes
	→	→	0.0 - 0.8	Stable	5.2 - 6.8	11.2 - 12.8
↓	↘	↘	0.8 - 1.7	Falling slowly	4.3 - 5.2	10.3 - 11.2
↓↓	↓	↓	>1.7	Falling quickly	<4.3	<10.3
↓↓↓ Minimed 640G	↓↓ G5		>2.5	Falling rapidly	<3.5	<9.5
↑	↗	↗	0.8 - 1.7	Rising slowly	6.8 - 7.7	12.8 - 13.7
↑↑	↑	↑	>1.7	Rising quickly	>7.7	>13.7
↑↑↑ Minimed 640G	↑↑ G5		>2.5	Rising rapidly	>8.5	>14.5

Bolusový kalkulátor

- Pacienti většinou zadávají následující parametry v rámci nastavení:
 - Cílové rozmezí glykémie
 - FIC – faktor inzulínové citlivosti
 - o kolik mmol/l se sníží glykémie po podání 1IU
 - v některých aplikacích lze nastavit různé hodnoty pro různé časové období
 - ISP – inzulíno-sacharidový poměr
 - počet gramů sacharidů kompenzovaných 1IU
 - v některých aplikacích lze nastavit různé hodnoty pro různé časové období
 - doba aktivního inzulínu
 - individuální, dle druhu inzulínu a rychlosti vstřebání
 - cca 4h pro rapid-acting (Humalog, Novorapid, Apidra)

Bolusový kalkulátor

výstupní glykémie
(predikovaná)

o kolik mmol mi sníží
glykémii plánovaná dávka
inzulínu + **aktivní inzulín**

$$BG_{out} = BG_{in} - BG_{inz} + BG_{carb} [mmol/l]$$

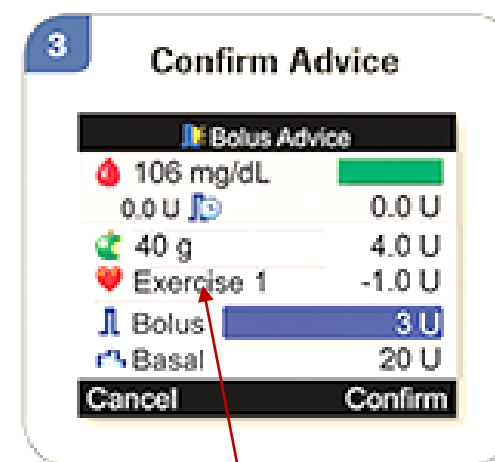
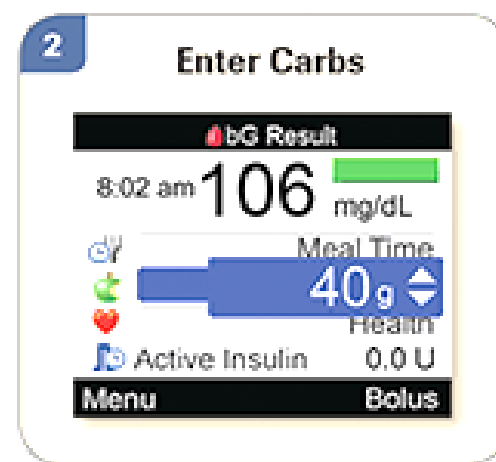
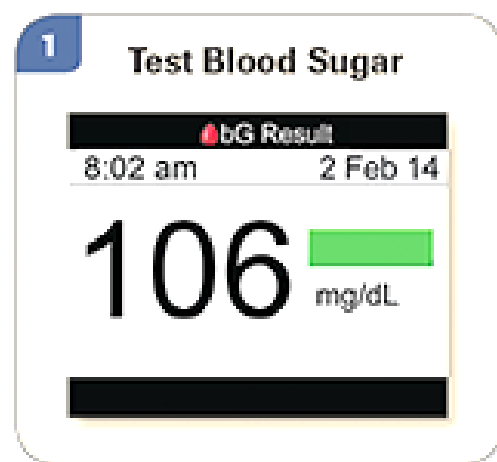
vstupní glykémie

o kolik mmol mi zvýší glykémii
plánovaný příjem sacharidů

The diagram shows the formula $BG_{out} = BG_{in} - BG_{inz} + BG_{carb} [mmol/l]$ enclosed in a blue rectangular box. Four red arrows point from descriptive text to the variables in the formula: a downward arrow from 'výstupní glykémie (predikovaná)' to BG_{out} , a downward arrow from 'o kolik mmol mi sníží glykémii plánovaná dávka inzulínu + aktivní inzulín' to BG_{inz} , an upward arrow from 'vstupní glykémie' to BG_{in} , and an upward arrow from 'o kolik mmol mi zvýší glykémii plánovaný příjem sacharidů' to BG_{carb} .

Bolusový kalkulátor

Accu-chek Aviva Expert meter

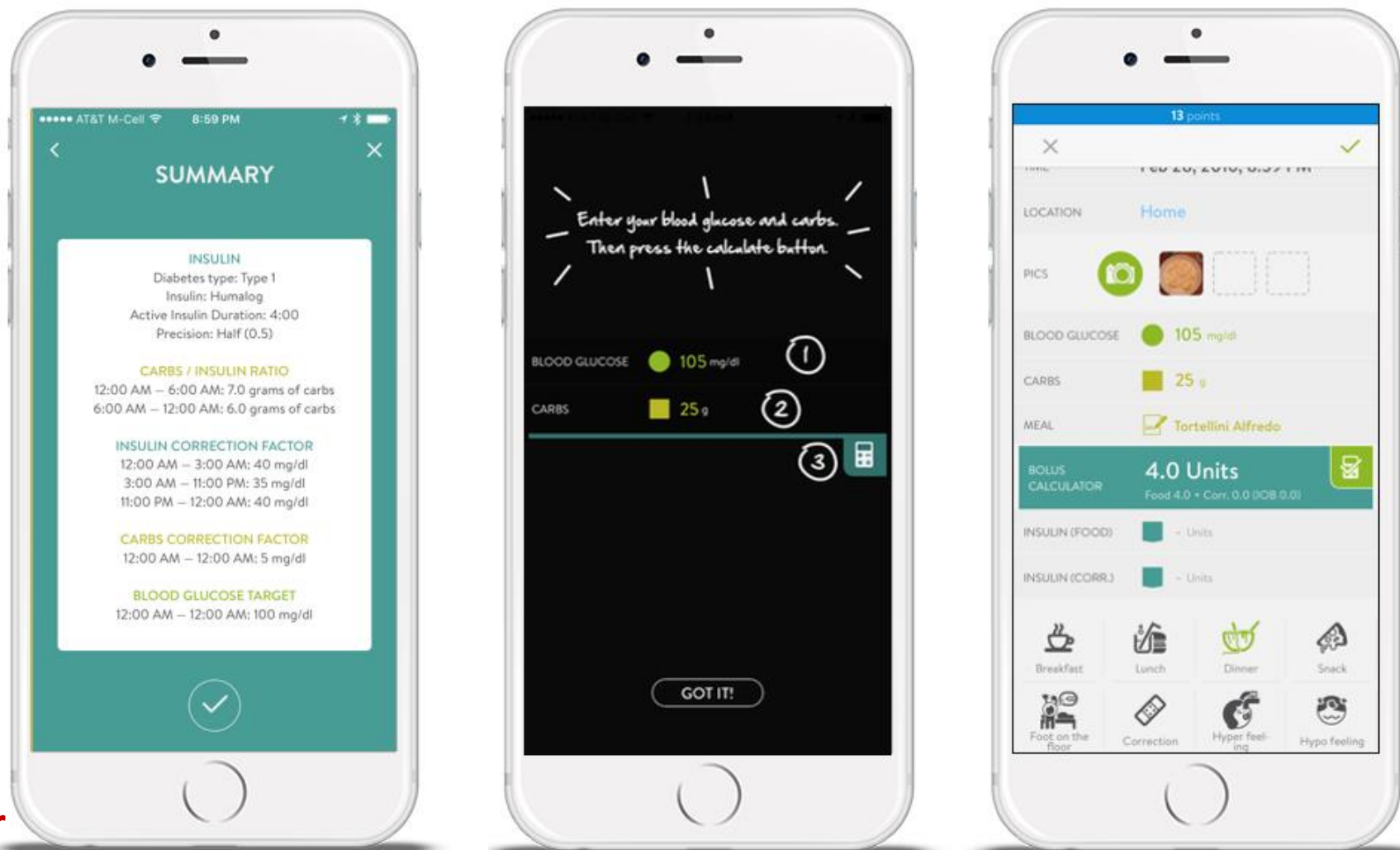


Health Events

Exercise 1	-10%
Exercise 2	-20%
Stress	0%
Illness	+20%
Premenstrual	0%

Bolusový kalkulátor

- mobilní aplikace – vhodné pro pacienty s MDI

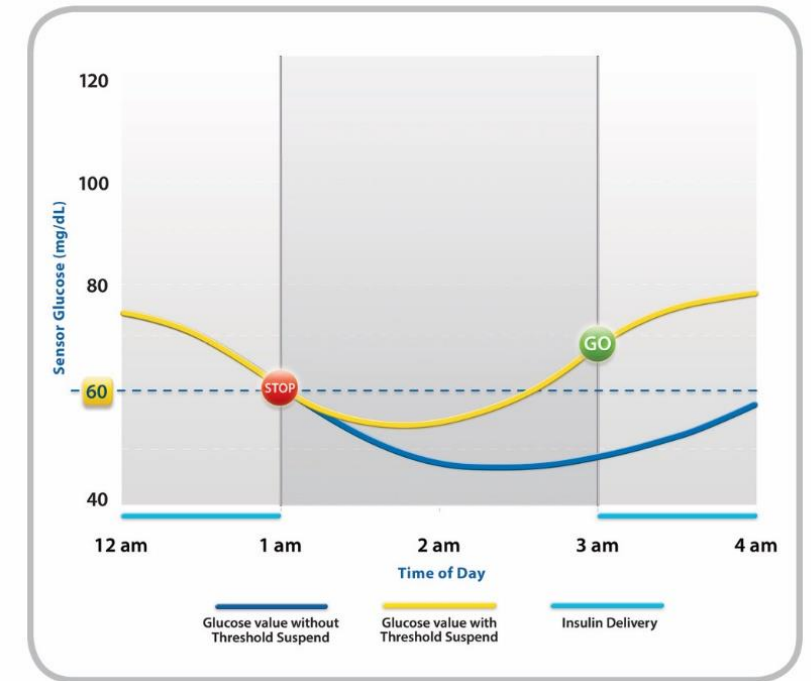


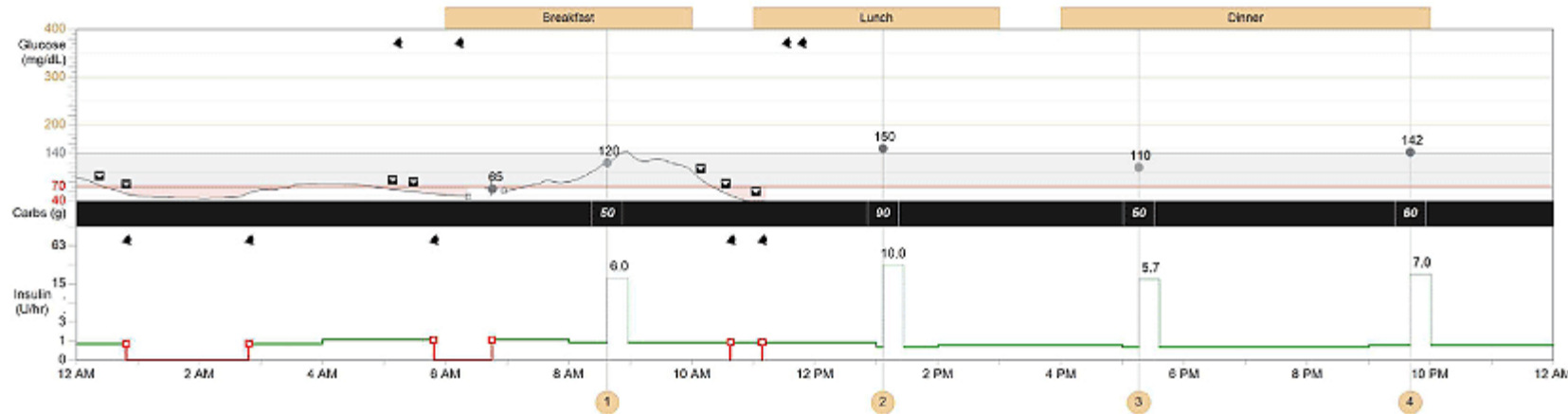
Propojení pumpy a CGM

- SAT – sensor augmented therapy
- Aktuální trend – krok k uzavřené smyčce
- Řízení bazální dávky insulinu podle aktuální glykémie z CGM
- Ideální pro udržení stabilní glykémie během spánku – není pohyb, není příjem sacharidů
- Kombinace výrobců pumpa x CGM dostupné v ČR
 - Accu-chek Insight: -
 - Animas Vibe: Dexcom G4
 - Dana Diabecare R: -
 - Medtronic MiniMed 640G: senzor Enlite

Low Glucose Suspend

- Zásadní komplikace - zpoždění
 - Zpoždění CGM
 - Zpoždění akce insulínu
- Aktuálně používané režimy:
 - Pouze ochrana před hypoglykemií
 - Insulin lze pouze dodat nebo dodávku zastavit
- Low Glucose Suspend
 - Dávkování insulínu je zastaveno (suspend) až na 2h, pokud aktuální glykémie klesne na předem nastavený nízký práh glykémie
 - Po nárůstu glykémie zpět je dodávka insulínu obnovena





Bolus Events									
Bolus Event	①	②	③	④					
Time	8:37 AM	1:06 PM	5:15 PM	9:40 PM					
Bolus Type	Normal	Normal	Normal	Normal					
Delivered Bolus Norm (U)	6.00	10.0	5.70	7.00					
+ Square Portion (U, h:mm)	--	--	--	--					
Recommended Bolus (U)	6.00	11.2	5.70	7.00					
Difference (U)	--	-1.200	--	--					
Carbs (g)	50	90	50	60					
Carb Ratio Setting (g/U)	9.0	9.0	9.0	10.0					
Food Bolus (U)	5.50	10.0	5.50	6.00					
BG (mg/dL)	120	150	110	142					
BG Target Setting (mg/dL)	90 - 100	90 - 100	90 - 100	90 - 100					
Insulin Sensitivity Setting (mg/dL per U)	40	40	40	40					
Correction Bolus (U)	0.500	1.20	0.200	1.00					
Active Insulin (U)	--	--	--	--					

Statistics	11/23	11/18 - 11/29
Avg BG (mg/dL)	117	148 ± 53
BG Readings	5	83 6.9/day
Readings Above Target	2	40% 37 45%
Readings Below Target	1	
Sensor Avg (mg/dL)	72 ± 26	
Avg AUC > 140 (mg/dL)	0.0	
Avg AUC < 70 (mg/dL)	8.6	
Daily Carbs (g)	250	
Carbs/Bolus Insulin (g/U)	8.7	
Total Daily Insulin (U)	45.4	
Daily Basal (U)	16.7	
Daily Bolus (U)	28.7	
Fills	--	

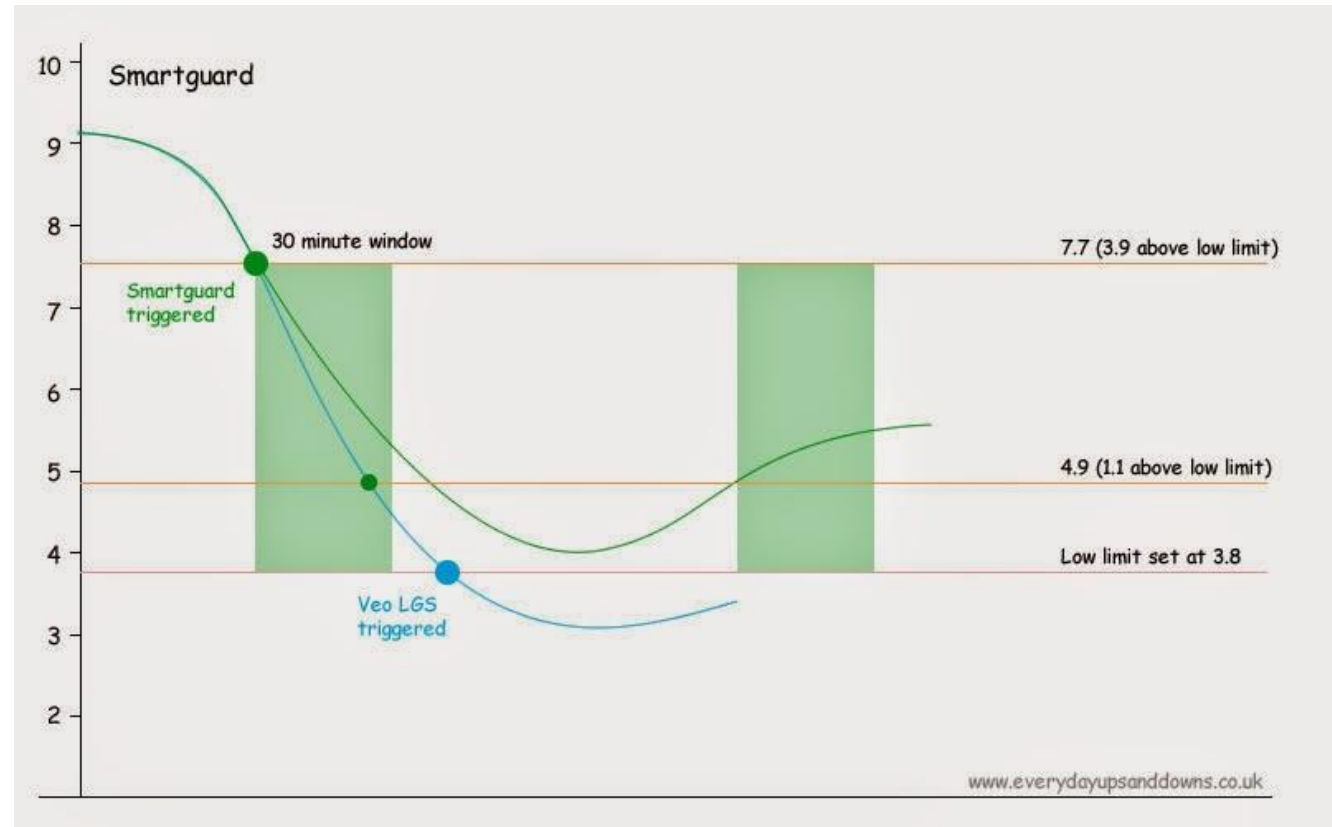
~ Sensor trace ● BG reading ○ Linked BG — Basal --- Bolus ⬆ Suspend ⌚ Time change ❤ Exercise
~ Interrupted ▼ Off chart + Calibration BG Temp basal 🔄 Pump rewind ⚠ Threshold Suspend 🟢 Injected insulin (U) 🟡 Other

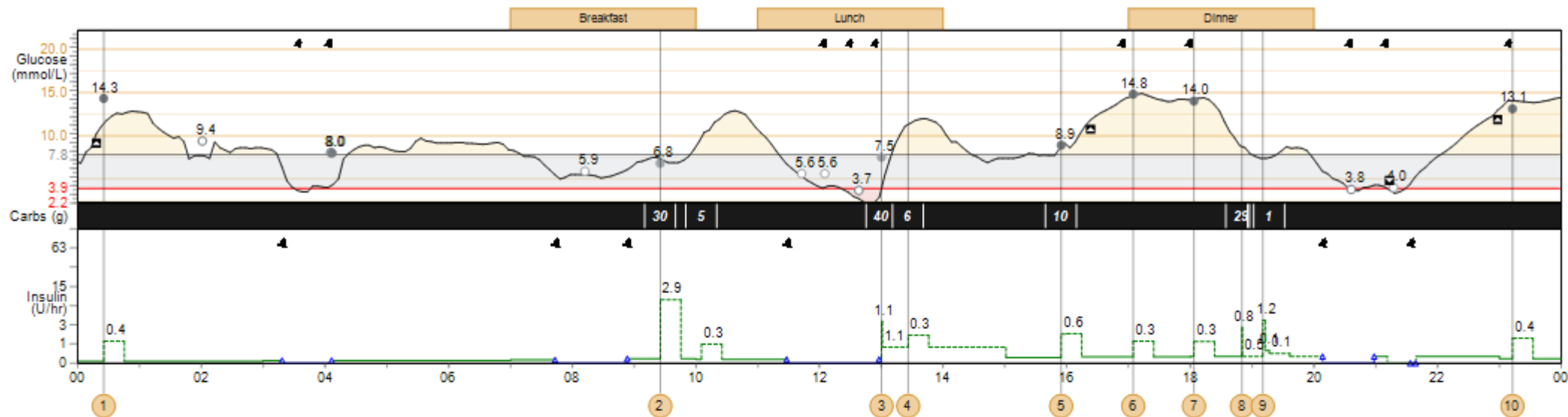
hranice klinicky významné
hypoglykémie: **3mmol/l**
(Stephanie Amiel, EASD Prague
2017)



Predictive Low Glucose Management

- Snaha, aby hypoglykemického prahu vůbec nebylo dosaženo
- Dodávka inzulínu je zastavena pokud je glykémie:
 - ≤ 3.9 mmol/L nad limitem nízké glykémie
 - pokud je predikováno, že dosáhne nízkého limitu do 30 minut

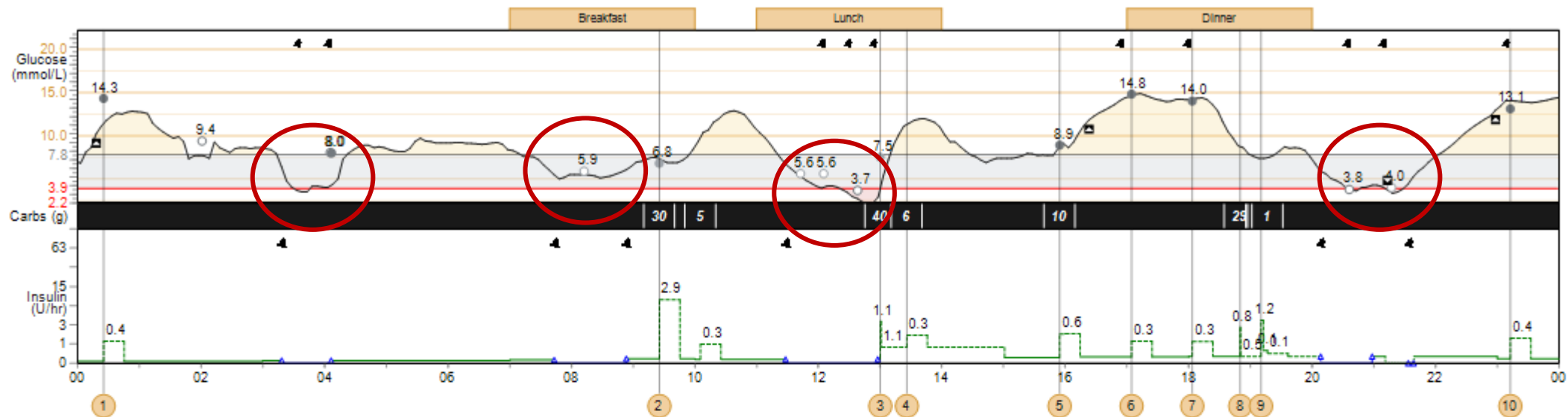




Bolus Events										
Bolus Event	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Time	00:25	09:25	13:00	13:26	15:54	17:04	18:03	18:50	19:10	23:12
Bolus Type	Normal	Normal	Dual	Normal	Normal	Normal	Normal	Dual	Normal	Normal
Delivered Bolus Norm (U)	0.375	2.93	1.10	0.325	0.550	0.325	0.300	0.800	1.15	0.425
+ Square Portion (U, h:mm)	--	--	1.10, 2:00	--	--	--	--	0.525, 2:00	--	--
Recommended Bolus (U)	0.375	2.93	2.20	0.325	0.550	0.325	0.300	1.60	1.15	0.425
Difference (U)	--	--	--	--	--	--	--	-0.275	--	--
Carbs (g)	--	30	40	6	10	--	--	29	21	--
Carb Ratio Setting (g/U)	20.0	10.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	20.0
Food Bolus (U)	--	3.00	2.20	0.325	0.550	--	--	1.60	1.15	--
BG (mmol/L)	14.3	6.8	7.5	--	8.9	14.8	14.0	--	--	13.1
BG Target Setting (mmol/L)	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
Insulin Sensitivity Setting (mmol/L per U)	13.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	13.0
Correction Bolus (U)	0.500	-0.075	--	--	0.125	0.725	0.650	--	--	0.425
Active Insulin (U)	0.125	--	0.025	1.25	0.400	0.400	0.350	0.400	1.15	--

*Note: More than 10 boluses occurred. The 10 largest boluses are shown.

Statistics	24/04	24/04 - 01/05
Avg BG (mmol/L)	8.3	7.9 ± 3.9
BG Readings	16	105 12.7/day
Readings Above Target	8 50%	42 40%
Readings Below Target	2 12%	12 11%
Sensor Avg (mmol/L)	8.6 ± 3.2	9.0 ± 3.4
Avg AUC > 7.8 (mmol/L)	1.70 1d 0h	1.96 7d 16h
Avg AUC < 3.9 (mmol/L)	0.04 1d 0h	0.01 7d 16h
Daily Carbs (g)	144	151 ± 25
Carbs/Bolus Insulin (g/U)	13.9	15.3
Total Daily Insulin (U)	13.75	13.55 ± 2.1
Daily Basal (U)	3.43 25%	3.65 27%
Daily Bolus (U)	10.33 75%	9.91 73%
Fills	--	4 16.827U



Bolus Events										
Bolus Event	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Time	00:25	09:25	13:00	13:26	15:54	17:04	18:03	18:50	19:10	23:12
Bolus Type	Normal	Normal	Dual	Normal	Normal	Normal	Normal	Dual	Normal	Normal
Delivered Bolus Norm (U)	0.375	2.93	1.10	0.325	0.550	0.325	0.300	0.800	1.15	0.425
+ Square Portion (U, h:mm)	--	--	1.10, 2:00	--	--	--	--	0.525, 2:00	--	--
Recommended Bolus (U)	0.375	2.93	2.20	0.325	0.550	0.325	0.300	1.60	1.15	0.425
Difference (U)	--	--	--	--	--	--	--	-0.275	--	--
Carbs (g)	--	30	40	6	10	--	--	29	21	--
Carb Ratio Setting (g/U)	20.0	10.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	20.0
Food Bolus (U)	--	3.00	2.20	0.325	0.550	--	--	1.60	1.15	--
BG (mmol/L)	14.3	6.8	7.5	--	8.9	14.8	14.0	--	--	13.1
BG Target Setting (mmol/L)	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
Insulin Sensitivity Setting (mmol/L per U)	13.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	13.0
Correction Bolus (U)	0.500	-0.075	--	--	0.125	0.725	0.650	--	--	0.425
Active Insulin (U)	0.125	--	0.025	1.25	0.400	0.400	0.350	0.400	1.15	--

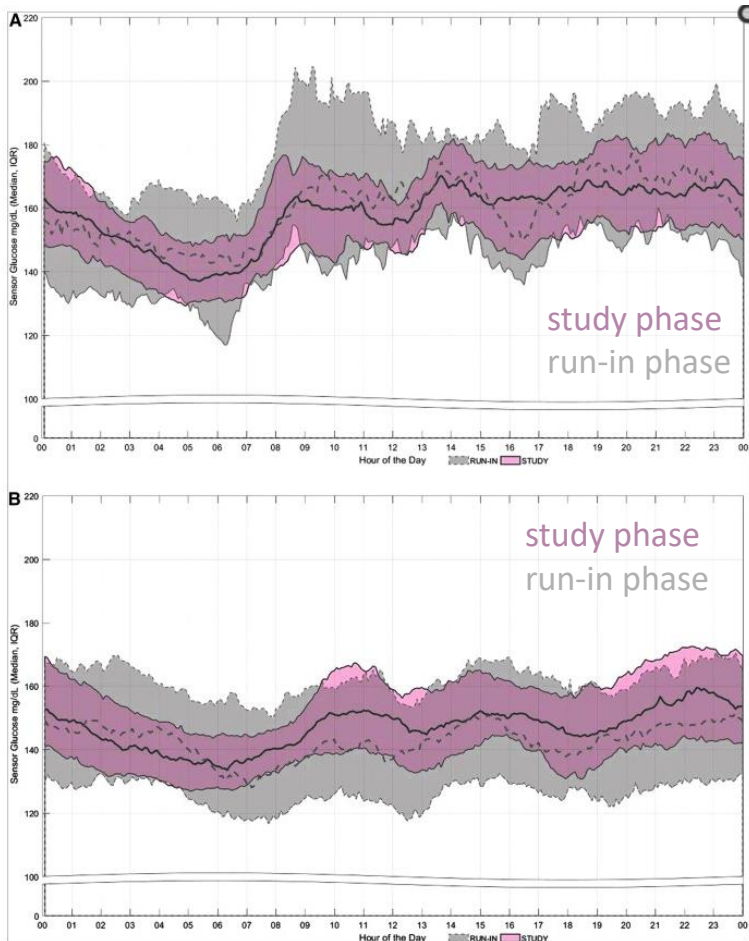
*Note: More than 10 boluses occurred. The 10 largest boluses are shown.

Statistics	24/04	24/04 - 01/05
Avg BG (mmol/L)	8.3	7.9 ± 3.9
BG Readings	16	105 12.7/day
Readings Above Target	8 50%	42 40%
Readings Below Target	2 12%	12 11%
Sensor Avg (mmol/L)	8.6 ± 3.2	9.0 ± 3.4
Avg AUC > 7.8 (mmol/L)	1.70 1d 0h	1.96 7d 16h
Avg AUC < 3.9 (mmol/L)	0.04 1d 0h	0.01 7d 16h
Daily Carbs (g)	144	151 ± 25
Carbs/Bolus Insulin (g/U)	13.9	15.3
Total Daily Insulin (U)	13.75	13.55 ± 2.1
Daily Basal (U)	3.43 25%	3.65 27%
Daily Bolus (U)	10.33 75%	9.91 73%
Fills	--	4 16.827U

Hybrid closed-loop (HCL)

run-in phase: 2 týdny open-loop

study phase: 3 měsíce hybrid closed-loop



Adolescents

The range of glucose values was much narrower overall at all time of day, particularly after breakfast. Unlike the adults, the adolescents saw a lower average glucose on the 670G at many times of day.

Adults

Adults saw a slightly higher average glucose on the 670G during the day, but a narrower range overall.



- Automatická změna bazálního inzulínu na základě hodnot z CGM
- PID-IFB algorithm (IFB = Insulin Feedback)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085208/>

Hybrid closed-loop (HCL)

- defaultně nastavená cílová glykémie na 120 mg/dL (6,7 mmol/L)
- cílové rozmezí glykémie 70 – 180 mg/dL (3.9 – 10 mmol/L)



Test-Driving the Medtronic 670G, 'Future of Diabetes Technology'



Everything about Medtronic's new [Minimed 670G](#) hybrid closed loop insulin pump is so different that it requires a substantial shift in mindset. Like one of those teams building overpasses where you cross a valley.

„In my first week using the automatic delivery functions of the pump, I had fewer and shorter excursions than I typically saw using [MDI](#)—which was great—but the pump only succeeded in consistently keeping me at the top end of the range—which wasn't great. After downloading my data to Medtronic's [CareLink](#) software, I could see my blood sugar average for the first week+ was 170 mg/dl, which would equate to an A1C of 7.6—not exactly horrible, but hardly stellar.“

„Once I was able to accept that I was no longer in charge, and just let the pump do its thing, I found that much of the time it actually does as well as, or better, than I do on my own—and with a lot less effort on my part.“

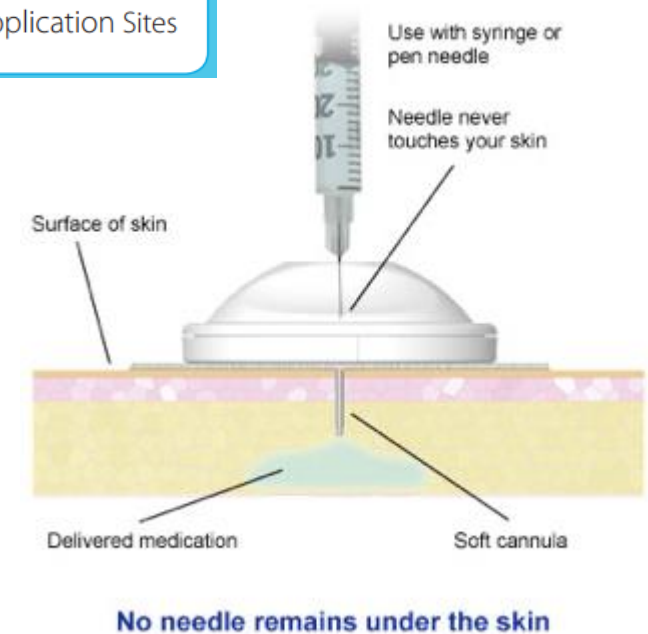
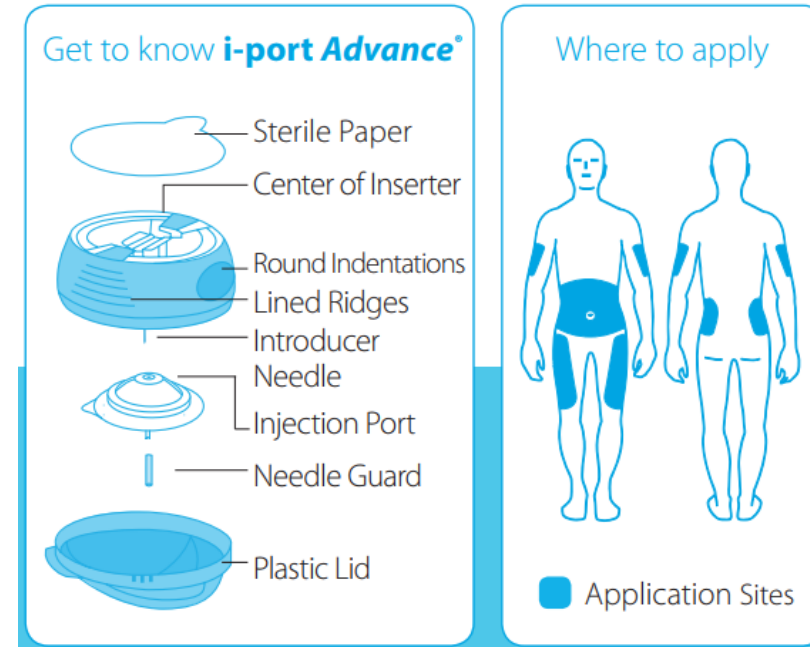
<https://www.healthline.com/diabetesmine/first-impressions-medtronic-670G-hybrid-closed-loop#1>

na displeji zobrazení
pouze hodnoty s
trendovou šipkou (chybí
graf s vývojem
glykémie)



I-port (Medtronic)

- port pro MDI režim
- redukce počtu injekcí
- obdoba kanyly pro pumpy
- doba nošení až 3 dny



Software pro stahování/sdílení dat

Data-management software

- stahování dat z CGM, pump, glukometrů
- vizualizace formou grafů, tabulek
- statistická analýza
- identifikace glykemických výkyvů (extrémů)

.
. .
.

CareLink^{Pro}
THERAPY MANAGEMENT SOFTWARE FOR DIABETES

 **Dexcom**TM
THE GLUCOSE SENSOR COMPANY

glooko + **diasend.**

Carelink

Carelink Professional – pro lékaře

Carelink Personal – pro pacienty



GUARDIAN™ CONNECT APP

It displays sensor glucose data, glucose trends and alerts directly on your patient's mobile phone.



ENLITE™ GLUCOSE SENSOR

It continuously measures glucose levels in the interstitial fluid and is connected to the transmitter.



CARELINK™ PERSONAL DATA INSIGHTS REPORTS

A set of easy reports is available for your patient on Carelink Personal, enabling you to understand patterns and discuss therapy changes.

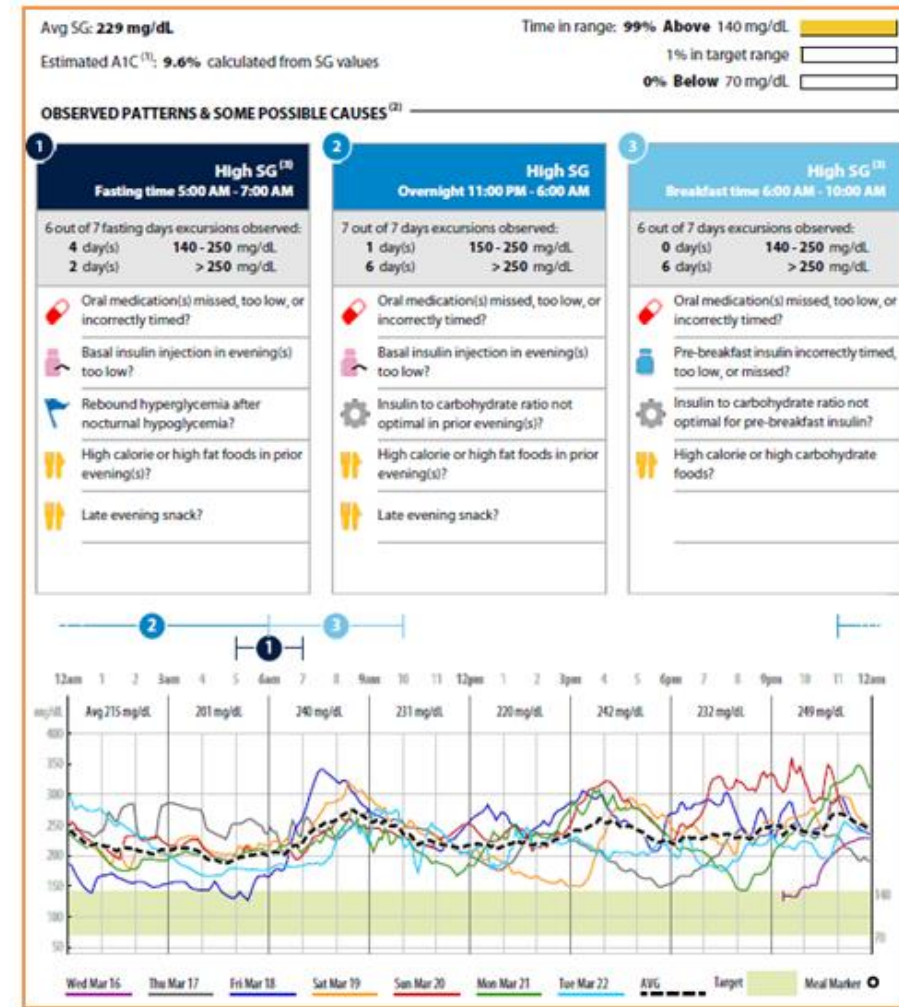


GUARDIAN™ CONNECT TRANSMITTER

It connects to the glucose sensor and sends glucose readings approximately every 5 minutes to the phone app via Bluetooth.

iPro (Medtronic)

- zaslepený senzor
- monitorace 6-7 dní
- pacient v průběhu nevidí glykemické křivky ani nedostává alarmy
- stažení a analýza dat při další kontrole
- iPro2 myLog app
 - pacient si může evidovat záznamy
 - integrace krokoměru fitbit



Dexcom Studio



- připojení k PC přes microUSB kabel
- automatické rozpoznání přijímače a stažení dat k danému pacientovi

<https://clarity.dexcom.com>

Dexcom Clarity



- připojení k PC přes microUSB kabel
- automatické rozpoznání přijímače a upload dat k danému pacientovi



Diasend



Děkujeme za pozornost!

Jan Mužík

jan.muzik@lf1.cuni.cz

Anna Holubová

holubann@gmail.com

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

Moderní technologie v diabetologii

Zimní semestr 2017/18