



FIRST FACULTY OF MEDICINE
CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

Organizační informace

Jan Mužík

jan.muzik@lf1.cuni.cz

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

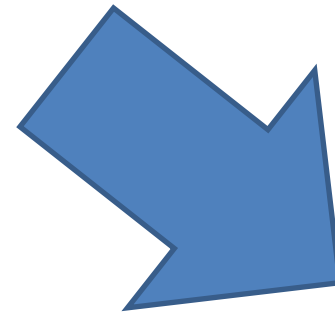
Pokročilé technologie v diabetologii
Zimní semestr 2016/17





Obsah přednášky

- Organizační informace
- Medicínský blok - as. MUDr. Jan Brož
- Technický blok - Ing. Jan Mužík, Ph.D.
- Praktická část - Ing. Anna Holubová



11.8 ↗
+0.3 mmol/L
5 hours ago



Organizační informace

- Plán přednášek
- Ob týden v pěti blocích od 15:00 do 18:00
 - 2.10. - CHE1P1 (Kateřinská 32)
 - 26.10. - HYGEP1 (Studničkova 7, Albertov, Epidemiologie)
 - 9.11. - DEKP1 (Albertov 4)
 - 23.11. - HYGEP1
 - 7.12. - HYGEP1
- Medicínská, technická, praktická část
- Konkrétní obsah bude průběžně upřesňován
- Prezentace a další materiály
<http://www.albertov.cz/pokrocile-technologiei-v-diabetologii>
- Důraz na praktické ukázky a osobní zkušenost



Plánovaný obsah přednášek

1. Glykémie a její měření
 - Obecně o diabetu
 - SMBG, CGM – konstrukce, funkce, výhody a problémy při měření
2. Inzulinoterapie
 - Inzulinové pumpy a pera
 - Antidiabetika
3. Práce s daty
 - Přenos, mobilní a webové aplikace
 - Vyzkoušení si role pacienta – týden registrací
4. Psychologické aspekty, telemedicína
 - Nightscout, sociální média, serious games
 - Vyzkoušení si role lékaře na dálku
5. Výzkum a technologie budoucnosti
 - Closed-loop, dual hormon, léčba diabetu



Požadavky na zápočet

- Vytvoření stránky pro projekt **Wikiskripta** věnované tématu technologií v diabetologii
- Část posledního bloku - úvod do WS
- Stránka by měla mít rozsah alespoň 400 slov a měla by odpovídat standardům Wikiskript, neboli:
 - obsahovat alespoň dvě úrovně nadpisu
 - obsahovat v textu alespoň 10 odkazu na minimálně 5 různých souvisejících stránek
 - na stránku by mělo odkazovat alespoň 5 odkazu z jiných odkazujících stránek (budete muset upravit související stránky)
 - obsahovat odkaz na použitou literaturu odkaz na související články
- Pro vytváření článků si musíte vytvořit účet
- Před začátkem práce mi pošlete váš login
- Link na Vaši stránku a stránky, které ji odkazují zašlete mailem na adresu muzikj@gmail.com do 1.2.2017



Představení týmu

- As. MUDr. Jan Brož
 - Interní klinika, 2. LF UK, FN Motol
- Ing. Anna Holubová
 - Ph.D. studentka oboru Biomedicínská informatika (1. LF UK)
 - Ing. Na FBMI ČVUT
- Ing. Jan Mužík, Ph.D.
 - Centrum podpory aplikačních výstupů a spin-off firem 1. LF UK, FBMI ČVUT
 - FEL ČVUT



Představení týmu

- Spolupráce od r. 2012
- Zaměření na využití telemedicíny v péči o pacienty s diabetem, možností snímání fyzické aktivity
- Projekt SeniorInspect (Protectu), Fitbit
- Spolupráce na systému Diani – ekosystém
- Spolupracujeme s NSE, Tromsø
- Zájemci o spolupráci vítáni!





FIRST FACULTY OF MEDICINE
CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

Technologie pro měření glykémie

Jan Mužík

jan.muzik@lf1.cuni.cz

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

Pokročilé technologie v diabetologii
Zimní semestr 2016/17





Glykémie

- BG (blood glucose level) – 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
 - $1 \text{ mmol/l} = 18 \text{ mg/dL}$



Glykovaný hemoglobin

- Značí se A1c, HbA_{1c}, A1C, or Hb_{1c}
- 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 [%]
 - Přepočet 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



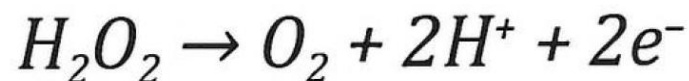
Historie měření glykémie

- 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

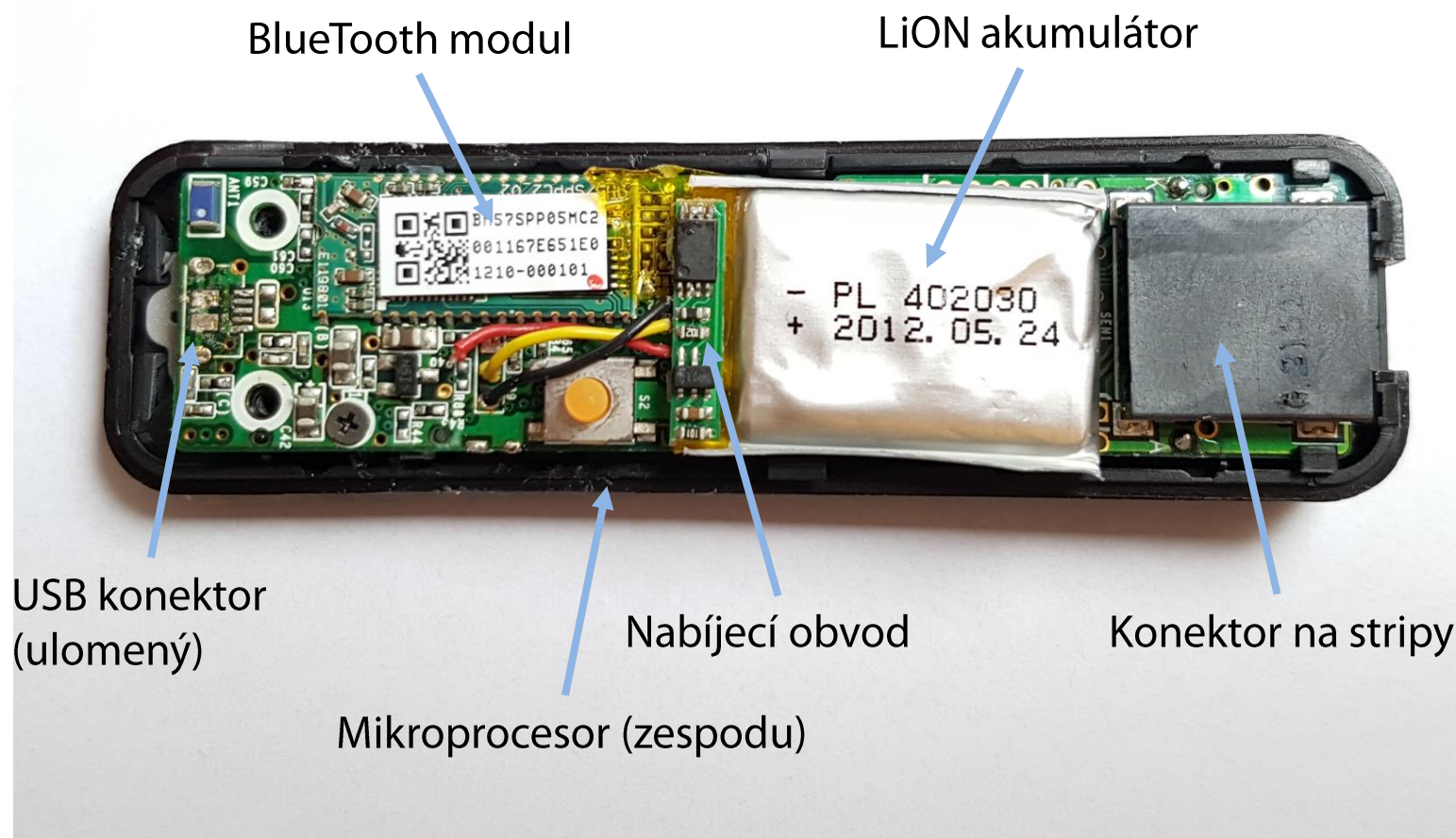
- Oxydace glukózy katalizovaná enzymem glukóz-oxydázy za vzniku peroxidu vodíku
- Redukce peroxidu vodíku, elektrický proud je úměrný množství glukózy



- Amperometrická metoda (měření proudu)
- Coulometrická metoda (měření náboje)
- $C = I \cdot t$
- Další možností je použít glukóz-dehydrogenázu

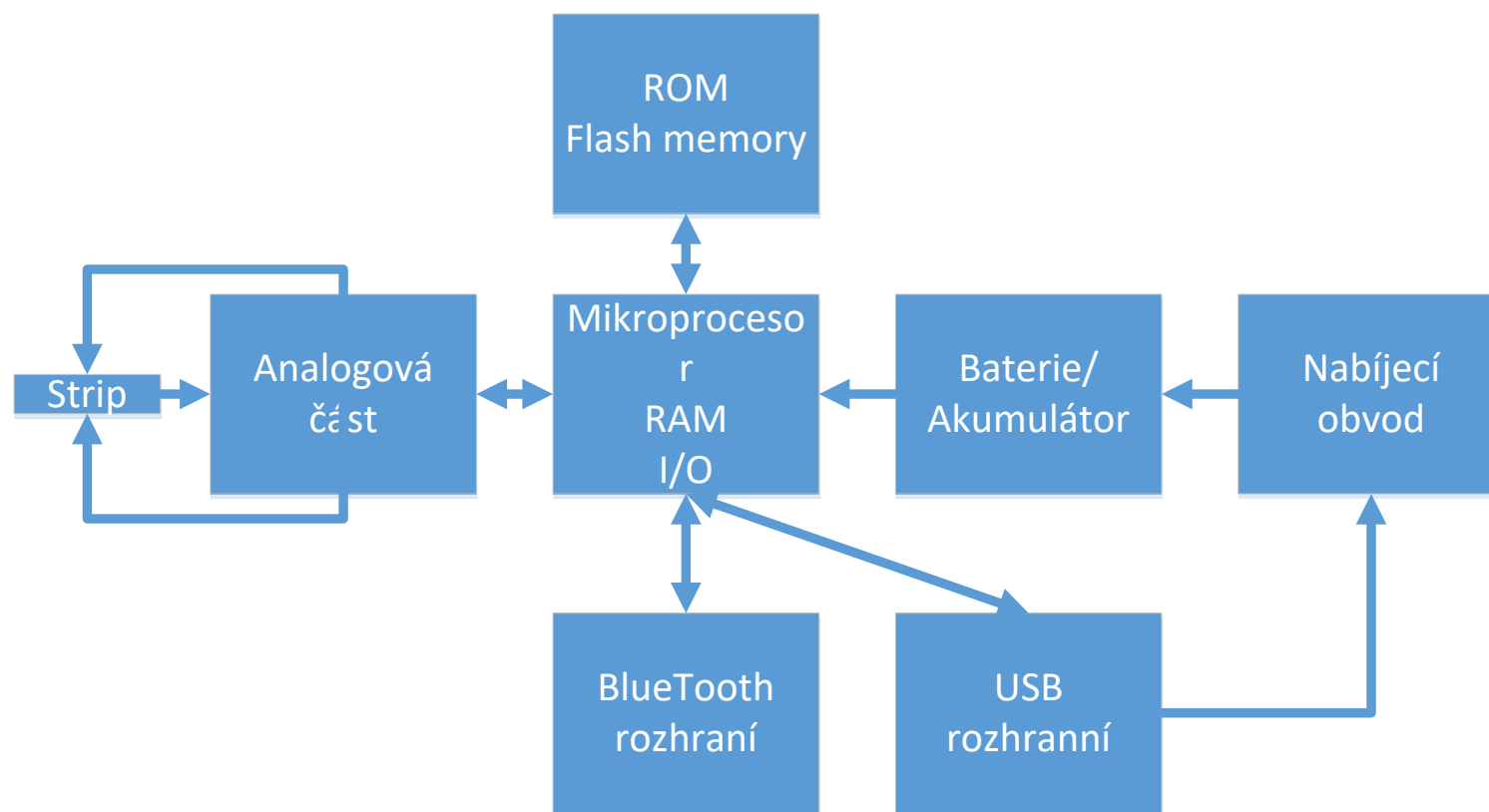


Glukometr (pro SMBG)



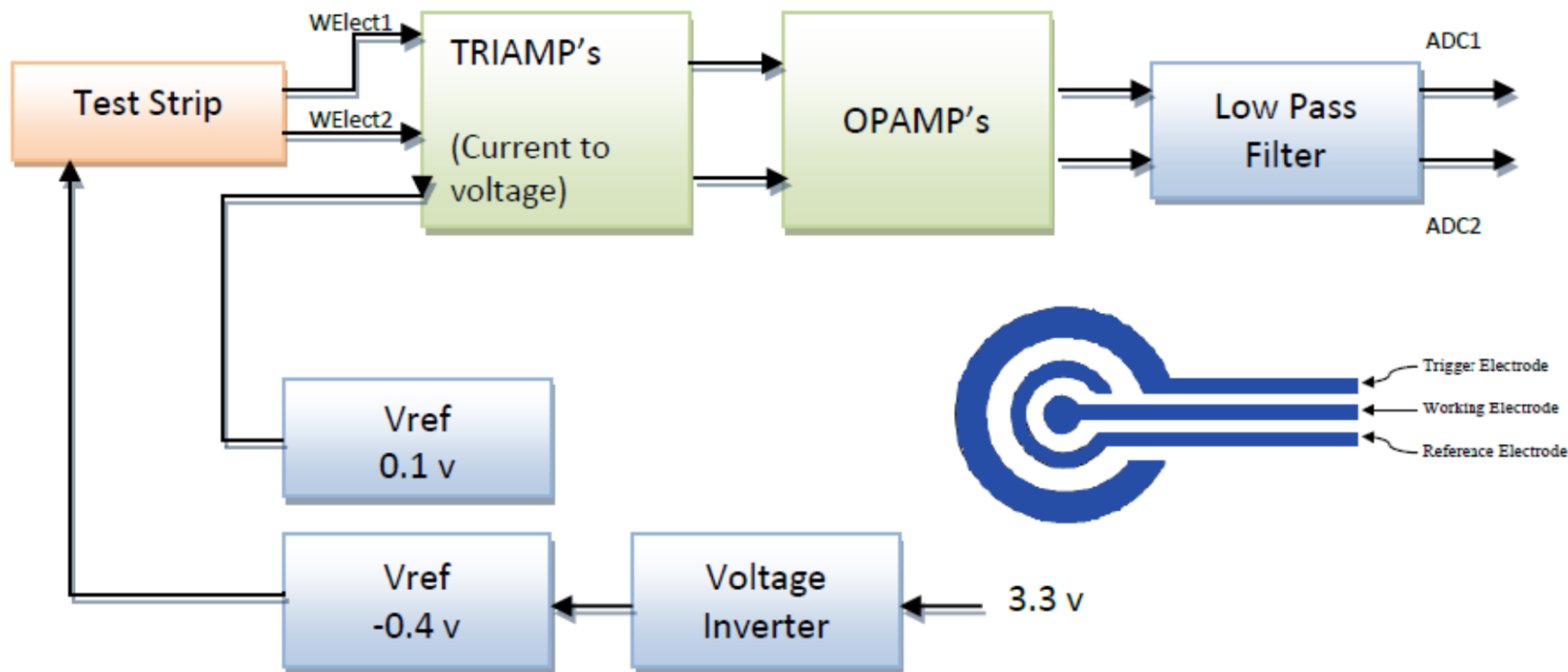


Blokové schéma glukometru (SMBG)





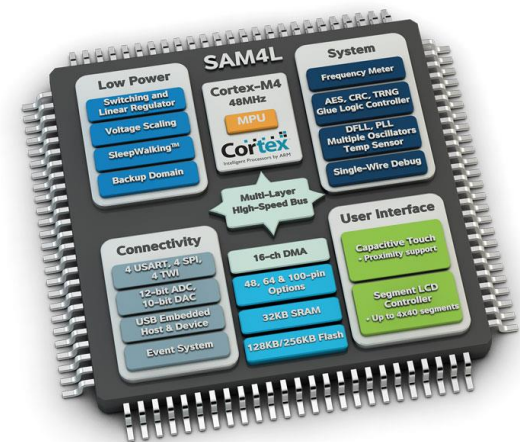
Blokové schéma analogové části SMBG





Konkrétní vnitřní uspořádání

- Návod na stavbu glukometru 33 stránek včetně SW
http://cache.freescale.com/files/microcontrollers/doc/app_note/AN4364.pdf?aspl=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
- Standardní rozsah cca 2 – 33mmol/l
- Proč se nevyrábí mobilní telefony s konektorem na strip?



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

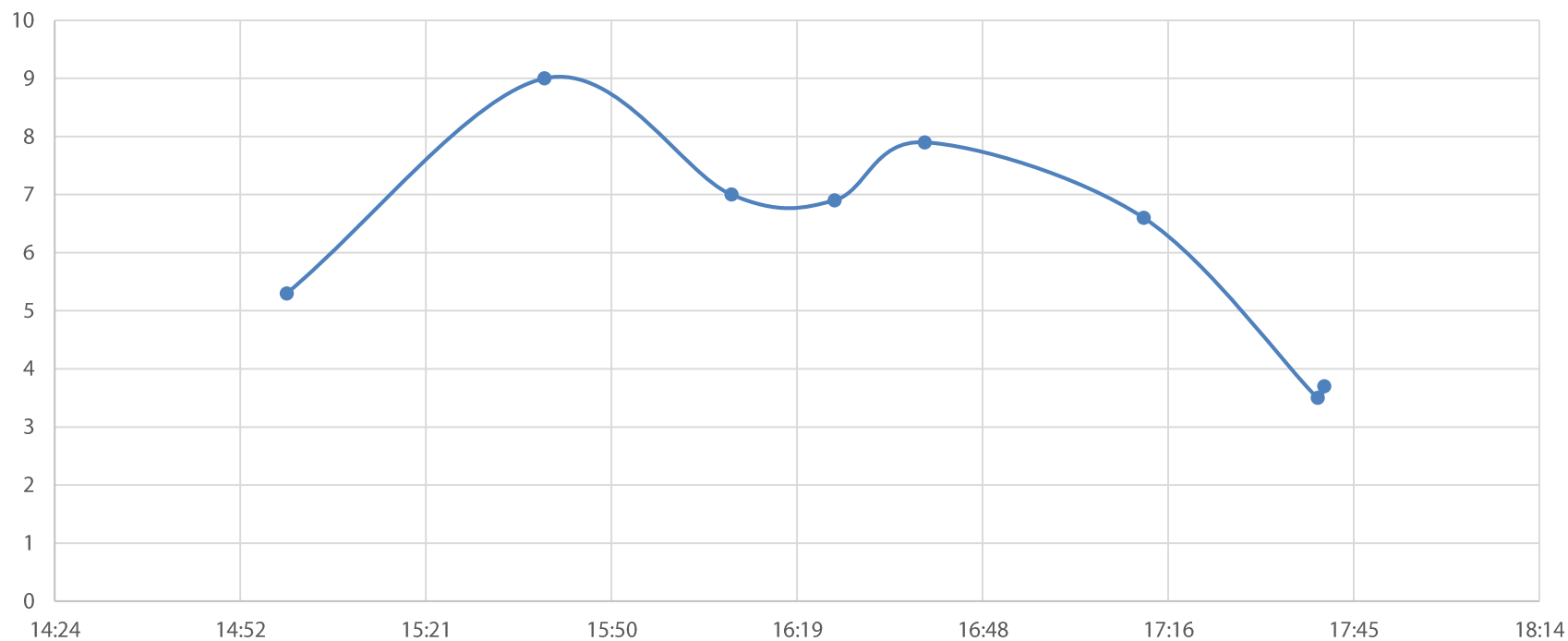
- Dario – pouzdro na stripy
- iHealth - miniaturní





Přesnost glukometrů

OGTT Muzik 2016-10-07



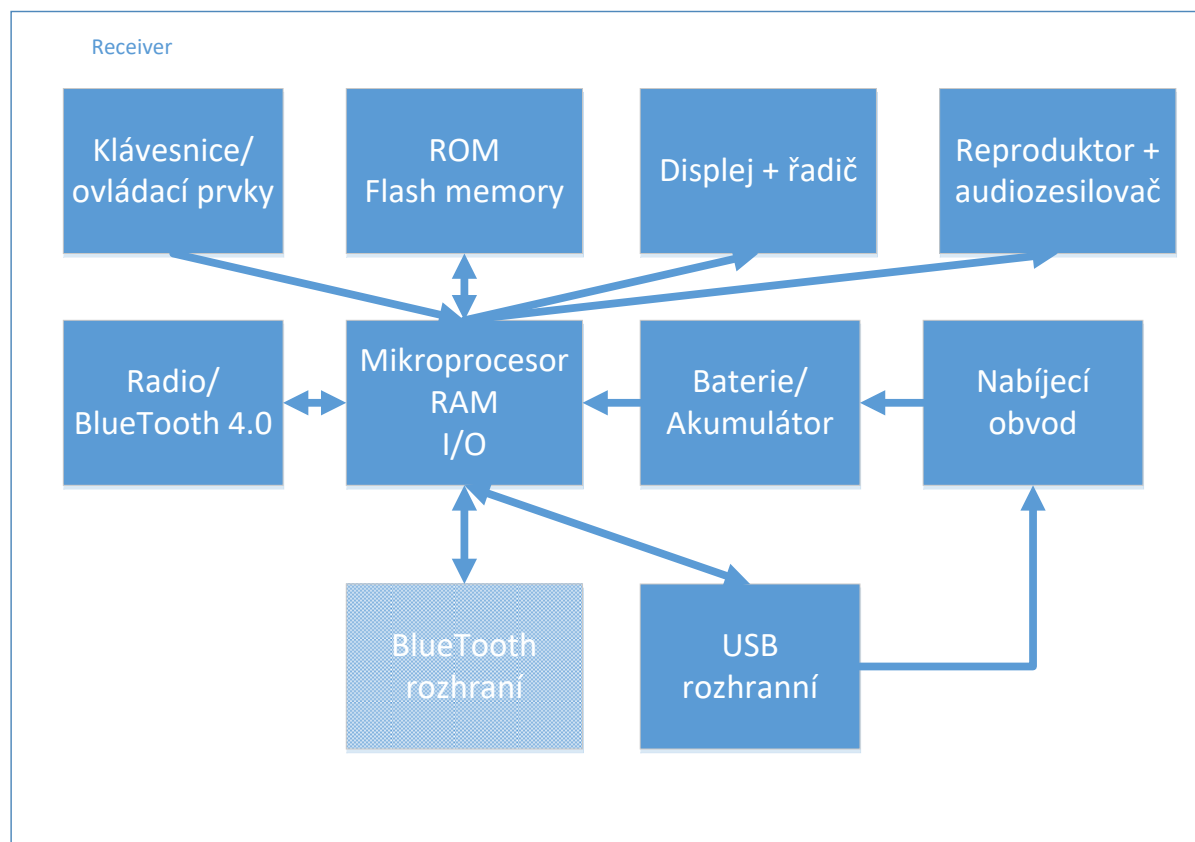
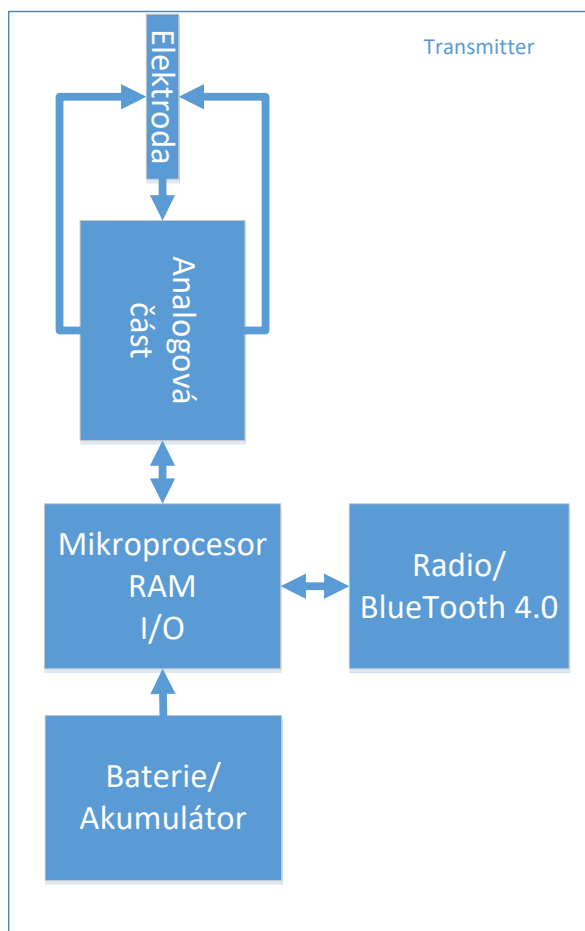


CGM – kontinuální monitory

- Označovány jako „senzor“
- Přínos 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



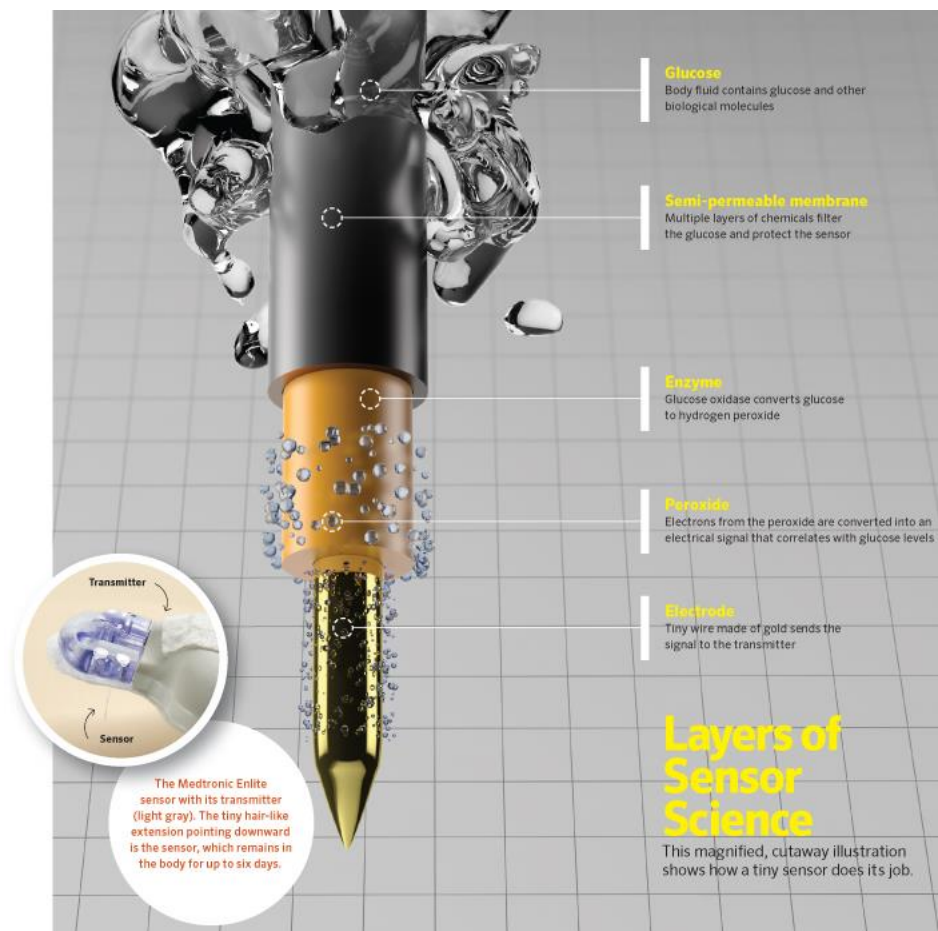
Blokové schéma CGM





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 neautrizovaného vyčítání dat
 - Modely Seven Plus, G4, G5
- FreeStyle Navigator
 - Není dostupný v ČR, nejrozměrnější transmitter
- FreeStyle Libre
 - Výrobce ho neoznačuje jako CGM - vykazování
 - Senzor s pamětí
 - Vyčítání dat pomocí přiložení NCF čtečky
 - Levnější řešení



Vs.





Dexcom G4

- Aktuálně nejrozšířenější model Dexcomu
- Transmitter
 - Zalitý v plastu, obsahuje 2 knoflíkové baterie
 - Možnost „repase“
 - Cena cca 10tis. 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

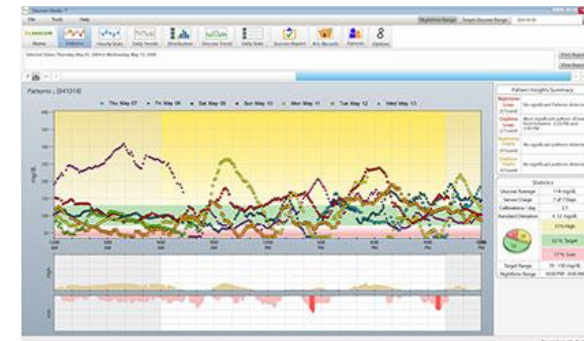
- Přijímá data z transmitteru
- Uživatelské rozhraní pro ovládání senzoru
- Technická specifikace:
 - Barevný grafický displej
 - LiION akumulátor, životnost na jedno nabití cca 2 týdny, dobíjení z USB
 - Akustické alarmy
 - Přenos dat do PC přes USB
- Existuje varianta G4 AP s BT
 - Dexcom poskytuje pro výzkumné účely
 - Když je třeba přístup k datům v RT
 - Artificial pankreas, closed loop – 4. předn.
- Existuje upravená verze software 505 s nižším MARD





Dexcom Studio

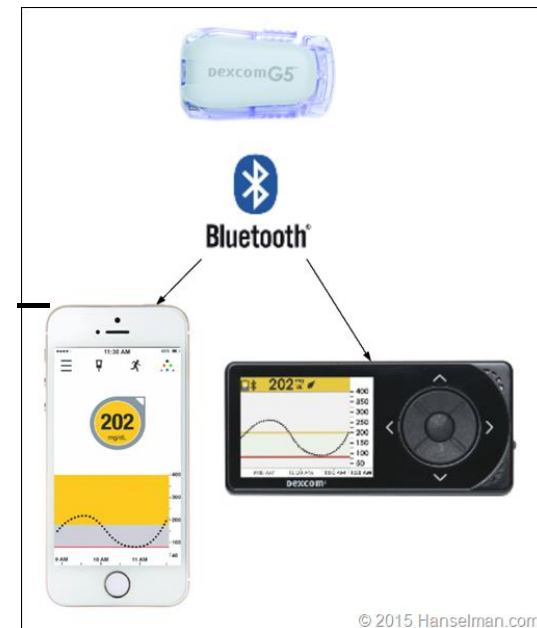
- Software pro Windows pro vyčítání a zobrazení dat z receiveru
- Implementováno v .NET
 - Bez obfuskace
 - Možnost dekompilace a reverse engineeringu -> project NightScout
- Zobrazení průběhu a statistik
- Export dat ve formátu XML
- Prakticky a podrobněji na 3. předn.



Dexcom G5



- Umí fungovat bez receiveru
- Receiver zastoupí mobilní telefon (iOS)
- 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

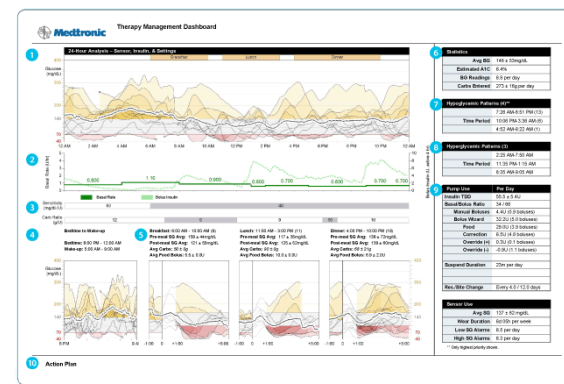
- Varinaty propojení:
 - Guardian RT + Senzor Medtronic Enlite
 - Inzulínová pumpa 640G + volitelně SMBG (datamanager, ovladač pumpy) + Medtronic Enlite
- Rozšířené možnosti řízení pumpy
 - Senzor augmented pump therapy
 - Funkce (predictive) low suspension
- CareLink software
- Oproti Dexcom uzavřenější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





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 kalibraci SMBG – pozor na překalibrování!
- MARD - mean absolute relative difference



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

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

Pokročilé technologie v diabetologii
Zimní semestr 2016/17