

# Organizační informace

Jan Mužík

[muzikj@gmail.com](mailto:muzikj@gmail.com)

Společné pracoviště biomedicínského inženýrství  
FBMI ČVUT a  
1. LF UK

Moderní technologie v diabetologii  
Zimní semestr 2020/21

# Organizační informace

- *Medicínský blok*
  - **prof. MUDr. Martin Prázný, 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 na na MS Teams
  - 14. 10. 2020
  - 4. 11. 2020 (místo svátku 28.10.)
  - 11. 11. 2020
  - 25. 11. 2020
  - 9. 12. 2020
  - 6. 1. 2021
- Medicínská, technická, praktická část
- Konkrétní obsah bude průběžně upřesňován
- Prezentace a další materiály  
<https://www.albertov.cz/vzdelavani/moderni-technologie-v-diabetologii/> (menu Výuka)
- Do 2020: Důraz na praktické ukázky a osobní zkušenost
- Od 2020: Důraz na telemedicíni

# 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 sdílení 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 <https://www.albertov.cz/vzdelavani/moderni-technologie-v-diabetologii/>

# Technologie pro měření glykémie

Jan Mužík

[muzikj@gmail.com](mailto:muzikj@gmail.com)

Společné pracoviště biomedicínského inženýrství

1. LF UK

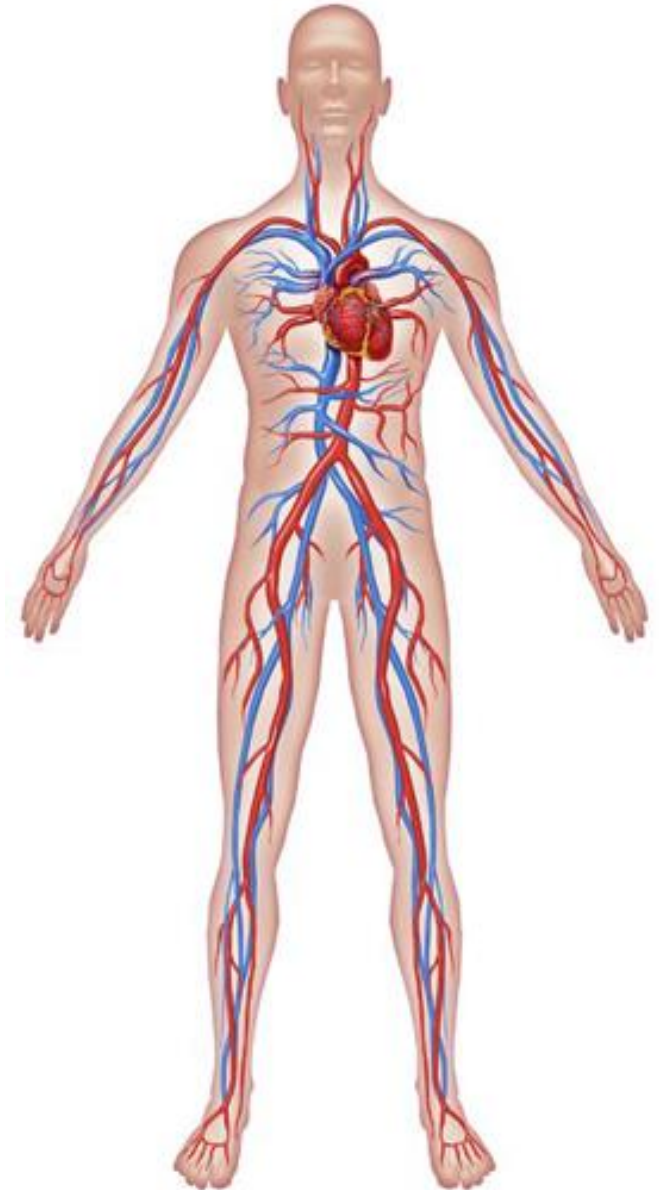
FBMI ČVUT

Moderní technologie v diabetologii

Zimní semestr 2020/21

# 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
- U zdravého dospělého člověka (70kg) kolují v krevním oběhu cca **4g** glukózy



# 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 do 39 mmol/mol (5,7%)
- U diabetiků do 53 mmol/mol (7%) je OK
- Jednotky:
  - DCCT (%) - starší
  - IFCC (mmol/mol) - novější
  - Přepočít přibližně IFCC = (% - 2) x 10
- Jedna z metod diagnózy diabetu v USA: IFCC  $\geq$  48 mmol/mol
- V ČR se IFCC začalo používat jako v jedné z prvních zemí



# Měření glykémie

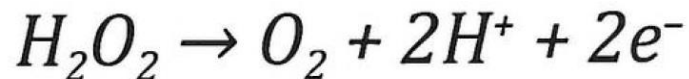
- Laboratorní
  - YSI 2300D STAT Plus Glucose & Lactate Analyzer
- Selfmonitoring
  - SMBG (Self-Monitoring of Blood Glucose)
    - Jednorázové měření glykémie
    - „měření z prstu“ – **osobní glukometr**
    - nRT CGM – FreeStyle Libre – „senzor s pamětí“
  - CGM (Continous Glucose Monitoring)
    - 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-oxidázy – proužky, malá kapka krve
- 3. milénium CGM
- Více v praktické části

# Princip elektrochemického měření s enzymy

- Oxidace glukózy katalizovaná enzymem glukóz-oxidázy za vzniku peroxidu vodíku
- Redukce peroxidu vodíku, elektrický proud je úměrný množství glukózy
- Amperometrická metoda (měření proudu)
- Coulometrická metoda (měření náboje)
- $C = I * t$
- Reakce generuje kyslík, který degeneruje elektrody, takže nověji se přechází na glukóz-dehydrogenázu



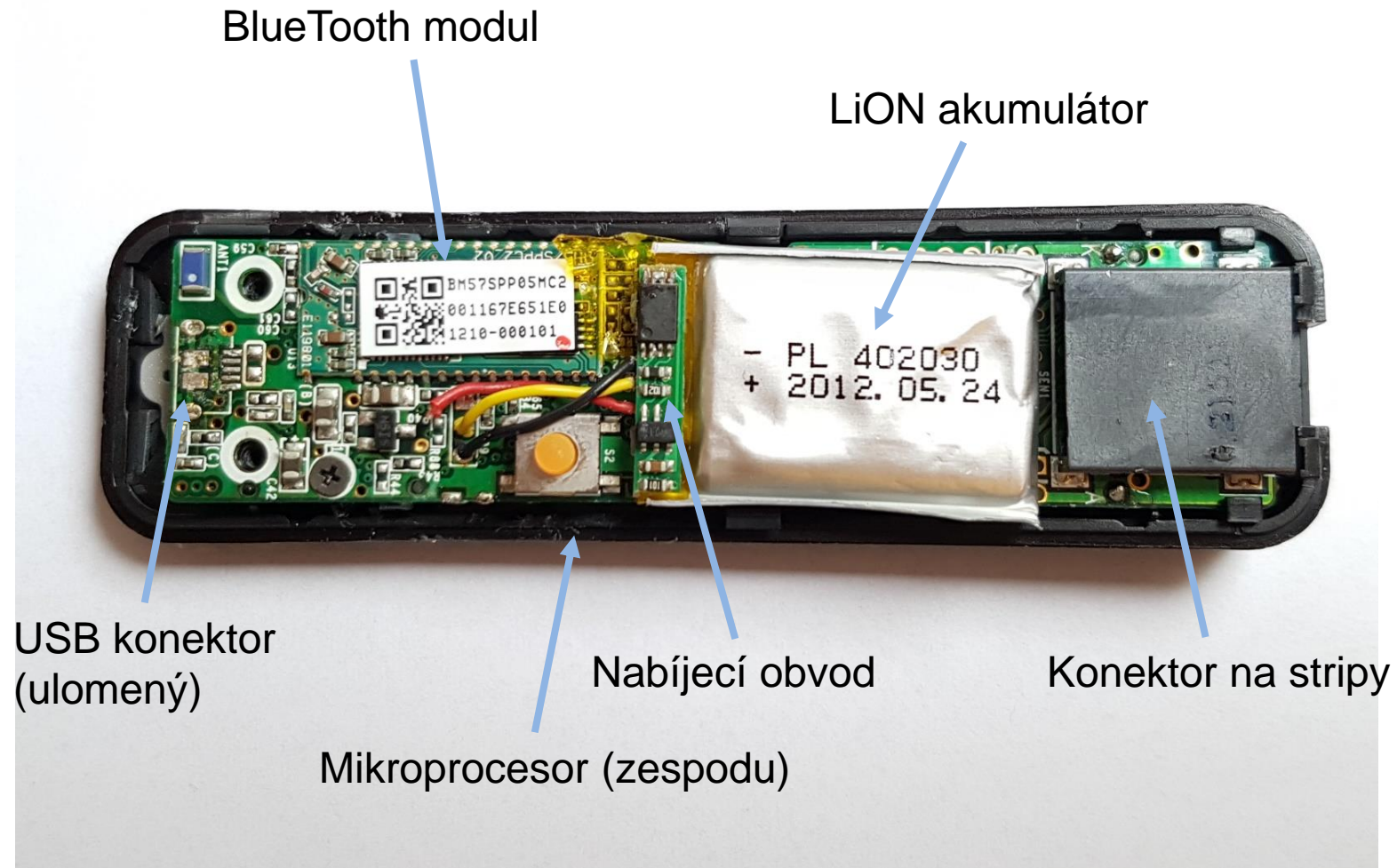
•When blood added, glucose is oxidized by enzyme coated on working electrode

•Voltage applied between working and reference electrode

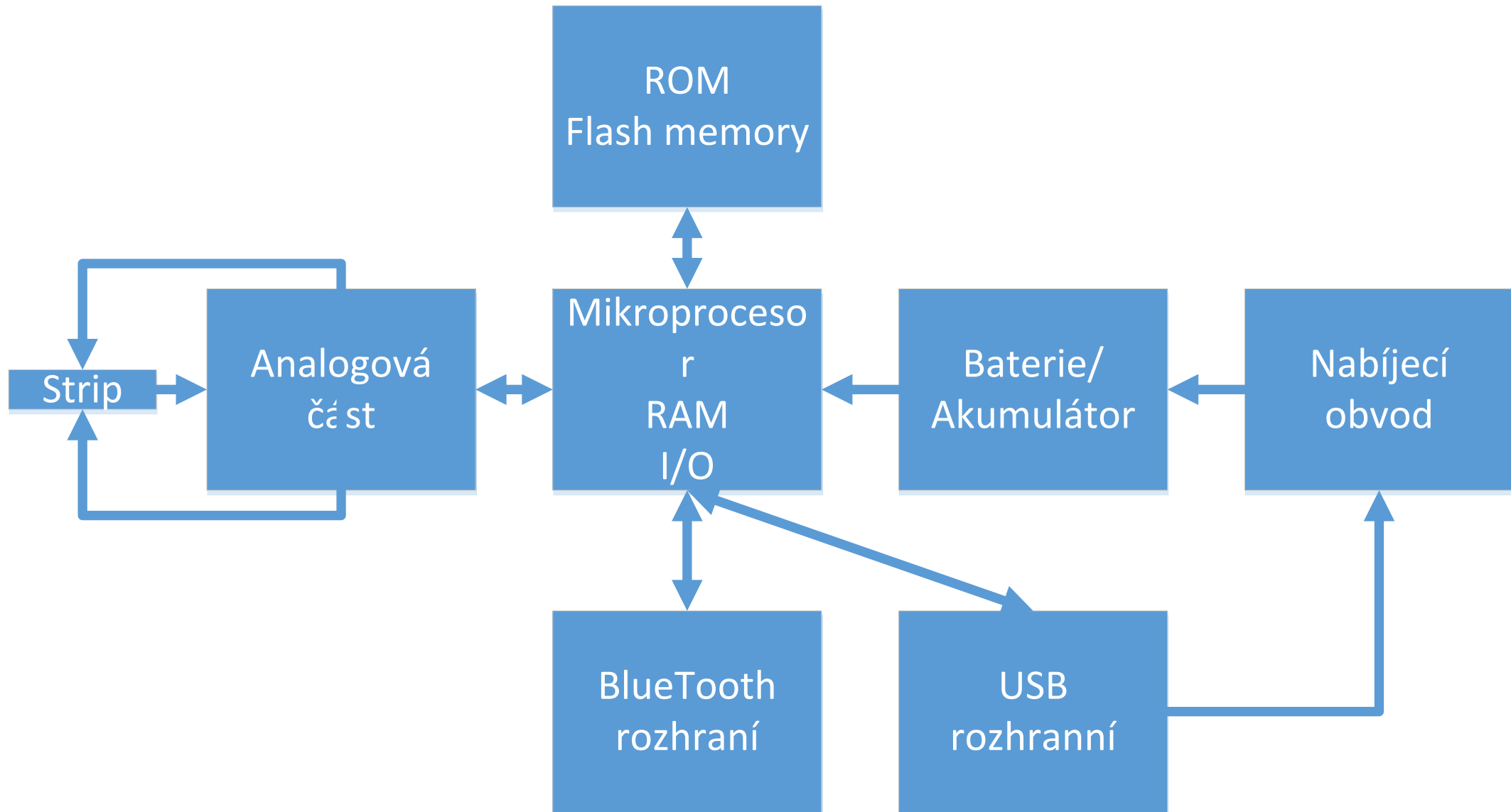
•Measure current between working and reference electrode



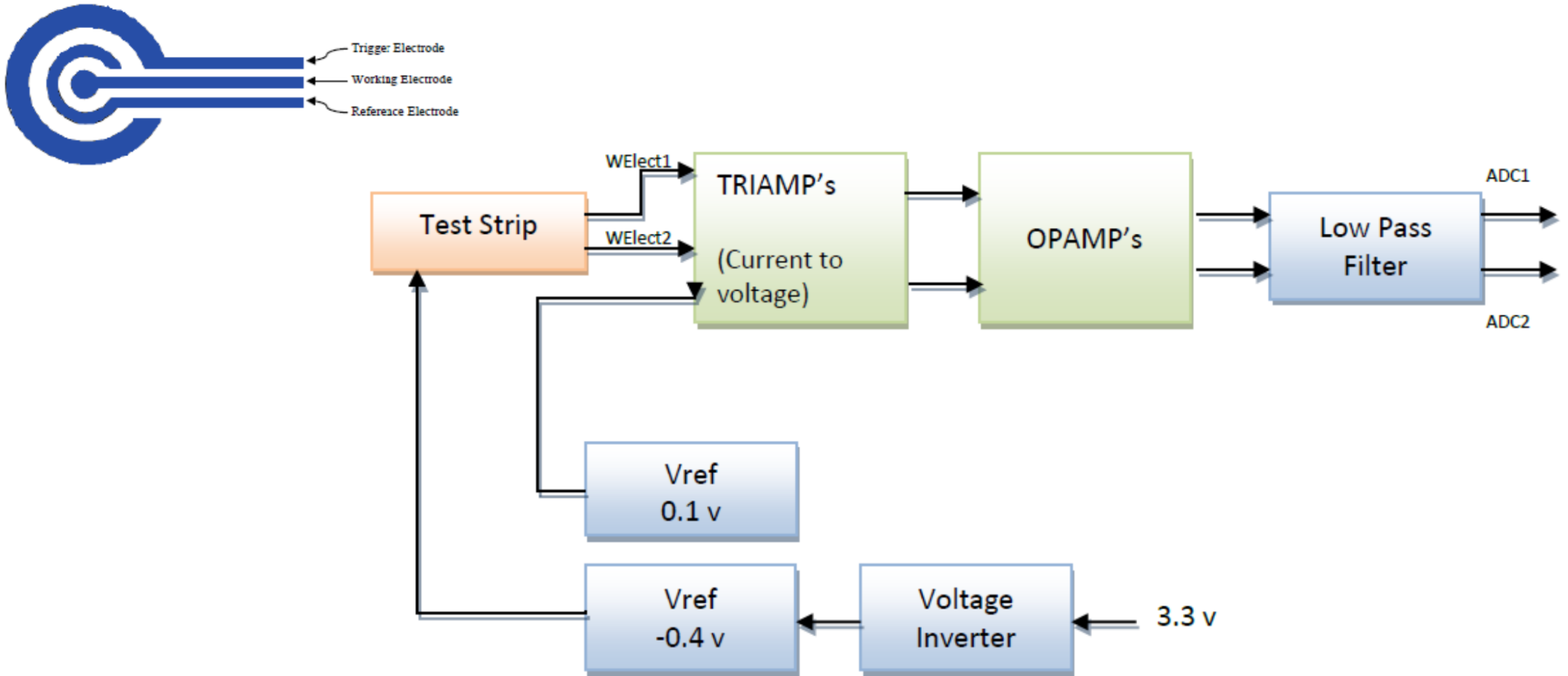
# Osobní glukometr (pro SMBG)



# Blokové schéma glukometru (SMBG)

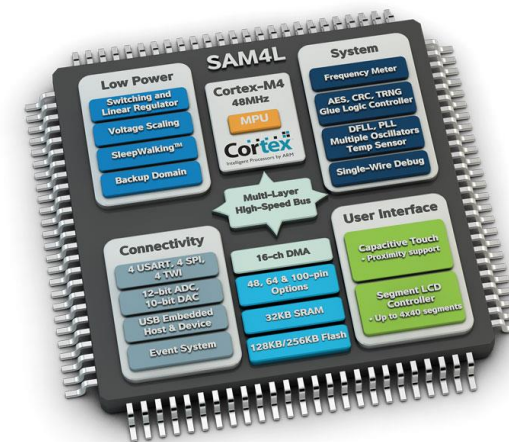


# Blokové schéma analogové části SMBG



# Konkrétní vnitřní uspořádání

- Návod na stavbu glukometru 33 stránek včetně SW  
[http://cache.freescale.com/files/microcontrollers/doc/ap\\_p\\_note/AN4364.pdf?aspl=1](http://cache.freescale.com/files/microcontrollers/doc/ap_p_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
  - Contour Plus One
  - Medisana Meditouch 2
- 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 multimedialní 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)
- NFC

# 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



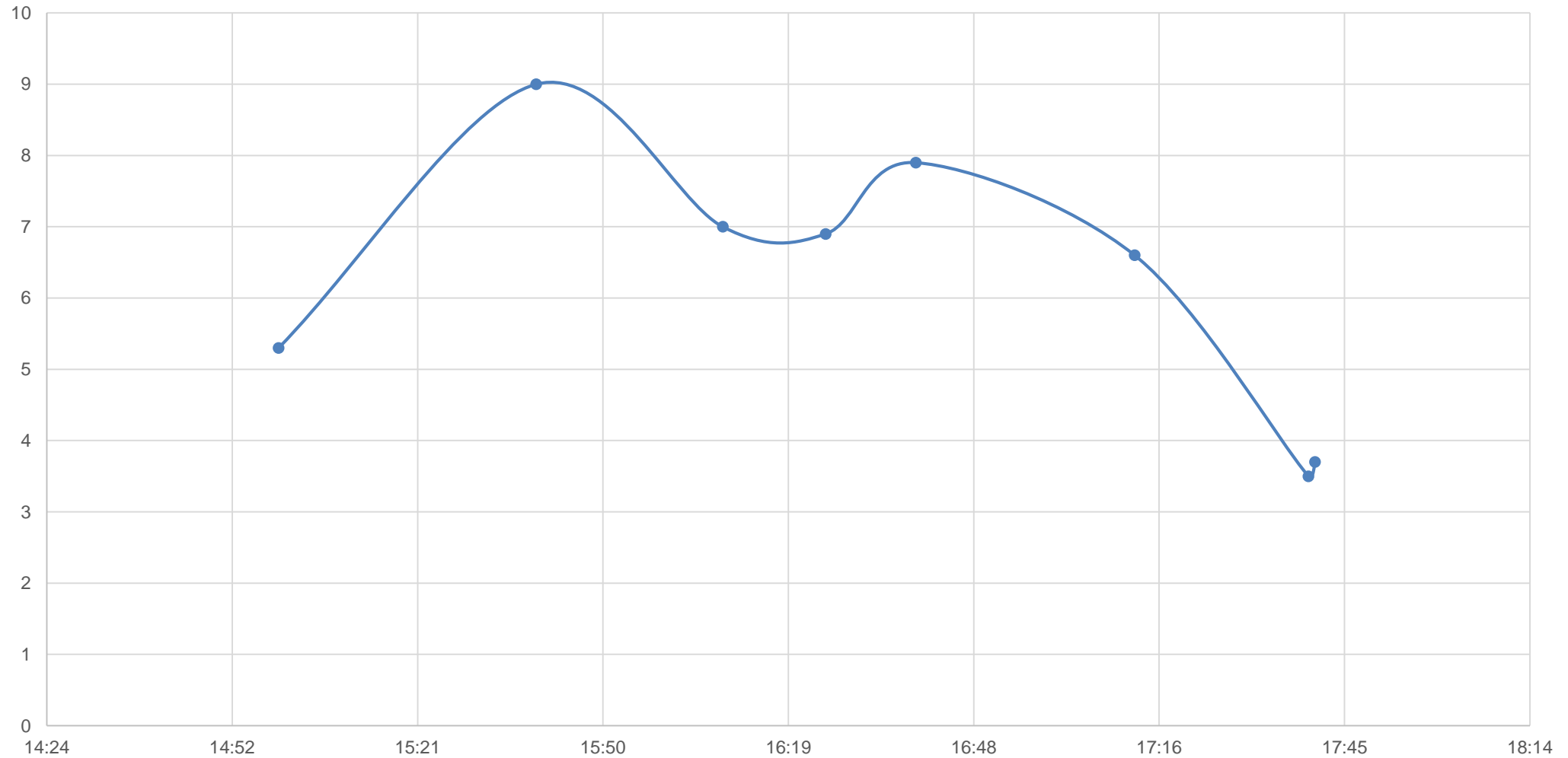
# Zajímavé konstrukce

- iHealth - miniaturní
- Dario – pouzdro na stripy
- xGlu



# Přesnost glukometrů

OGTT Muzik 2016-10-07

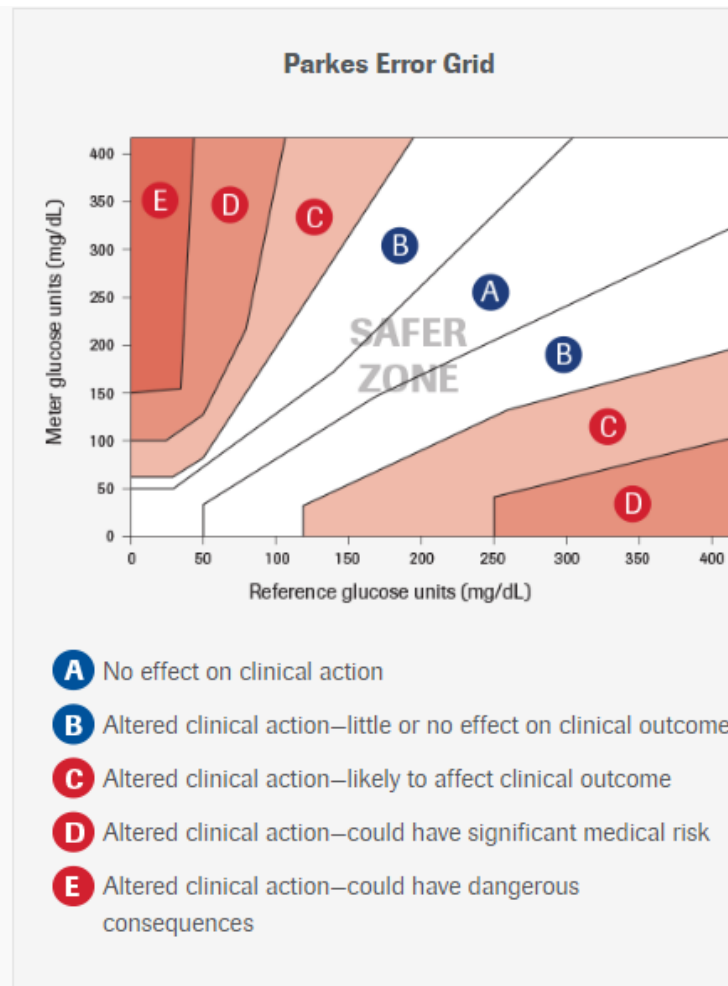
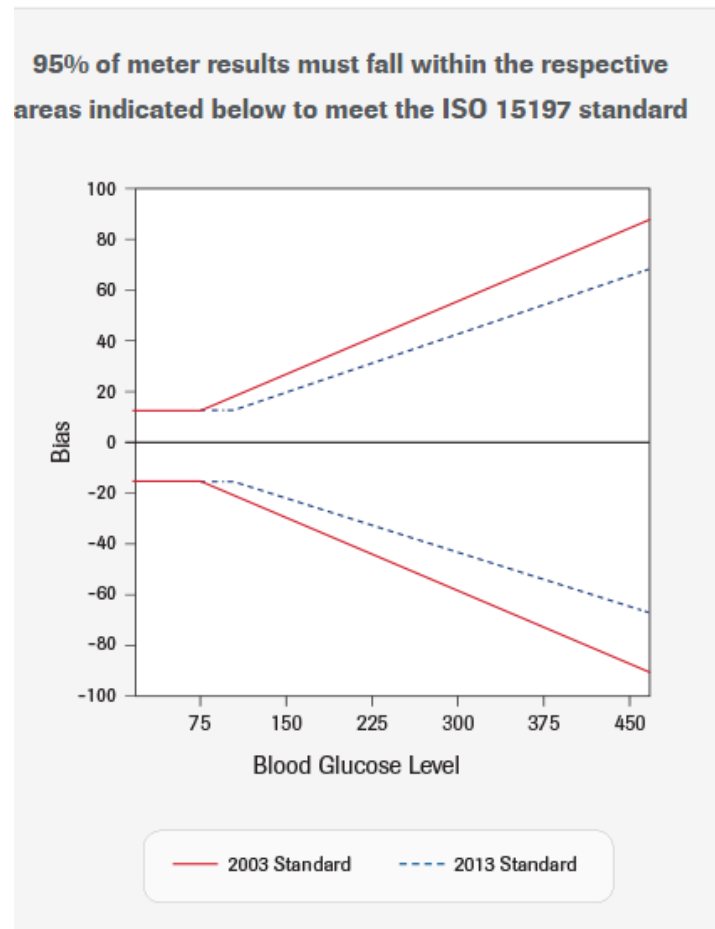


# Přesnost glukometrů

## ISO 15197:2013

povolená celková chyba měření nesmí v 95 % případů překročit:

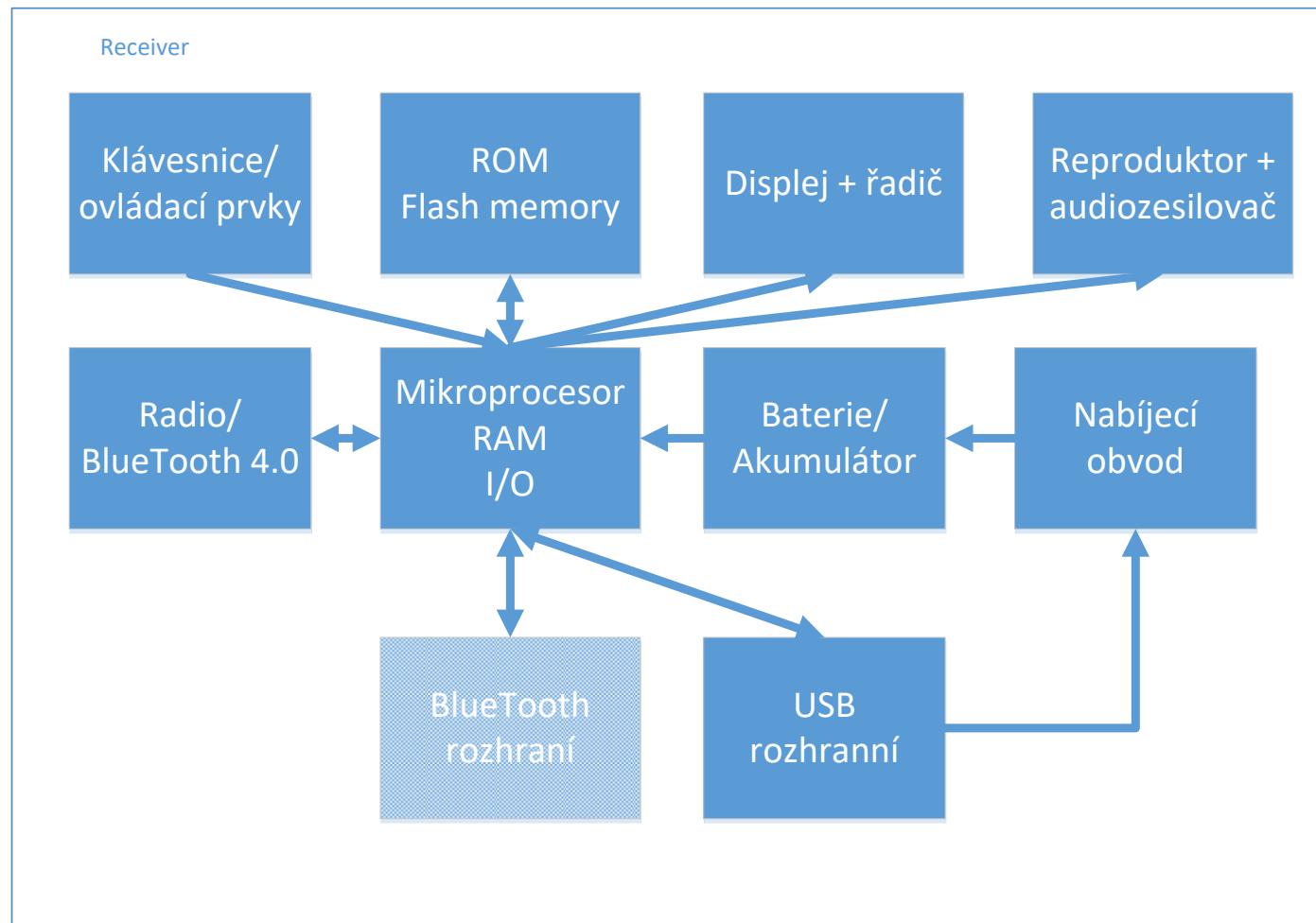
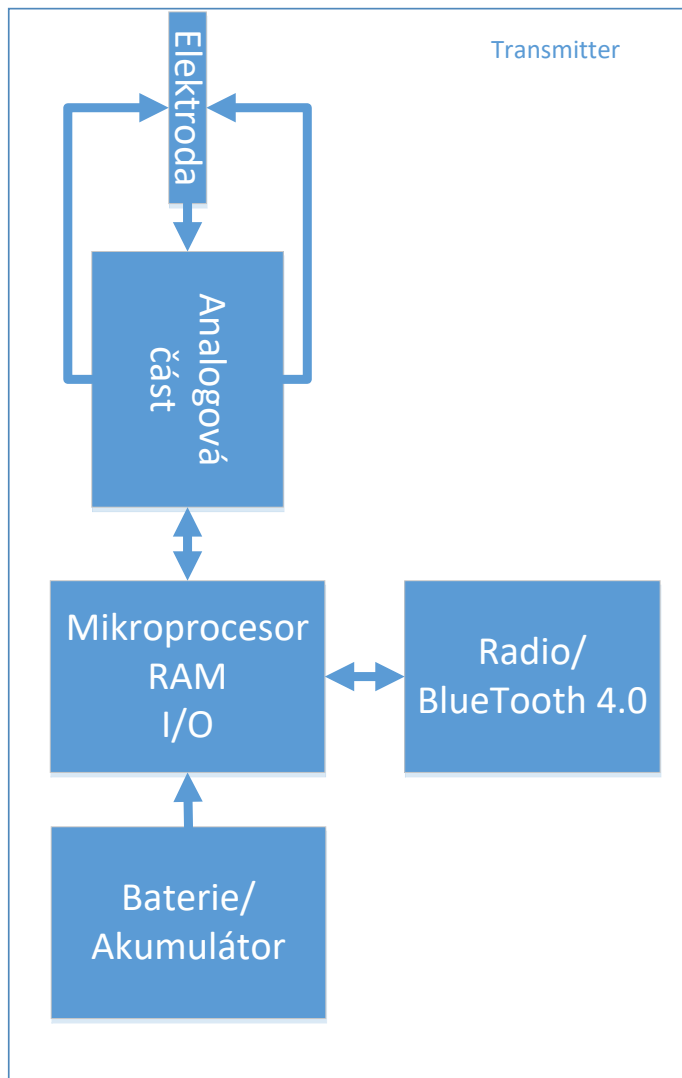
- $\pm 0,8$  mmol/l při glykemiích  $< 5,6$  mmol/l a
- $\pm 15$  % v rozsahu glykemií  $\geq 5,6$  mmol/l



# CGM – kontinuální monitory

- Označovány jako „senzor“
- Přínos pro pacienta: trend, průběžné sledování glykémie
- Elektroda je trvale zavedena v podkoží
  - Měření koncentrace glukózy v intersticiální 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 – 1000-1800Kč
- Standardní uspořádání:
  - Senzor
  - Transmitter (vysílač)
  - Receiver (přijímač)
- Nutnost kalibrace podle SMBG – nejlépe v momentě stabilní glykémie
- Pro starší senzory (mimo G5, G6) doplňková metoda – neslouží jako podklad pro rozhodování o léčbě – praxe je jiná

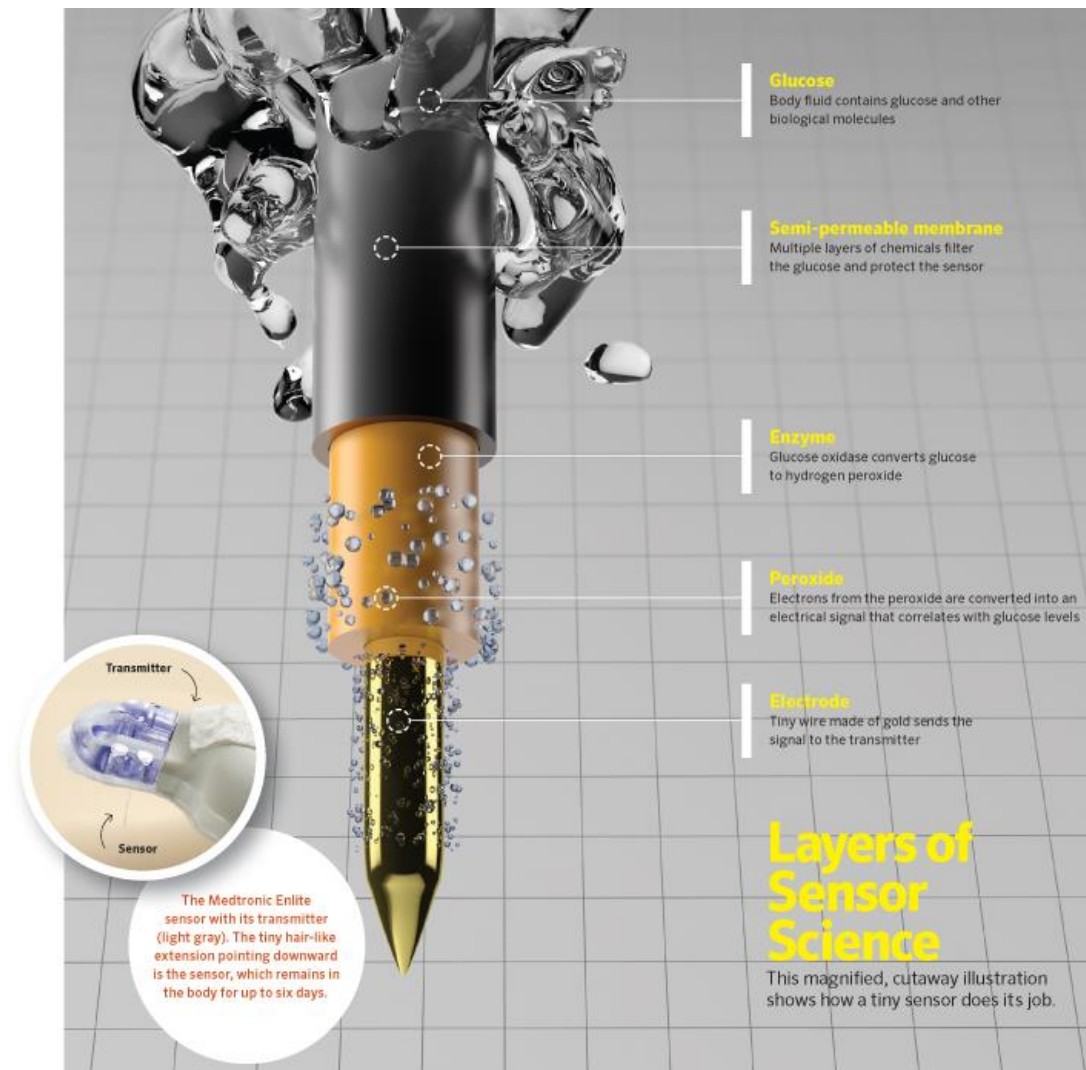
# Blokové schéma CGM





# 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°
- Dvouvodičové uspořádání bez ref.



# Aktuální CGM

- Medtronic
  - Možnost propojení s pumpou
  - Systém MiniMed 640G/670G
- Dexcom
  - Vyšší přesnost
  - Backdoor, možnost neautrizovaného vyčítání dat
  - Modely G4, G5, G6
- FreeStyle Libre (Abbott)
  - Výrobce ho neoznačuje jako CGM - vykazování
  - Senzor s pamětí
  - Vyčítání dat pomocí přiložení NCF čtečky/smartphone
  - Levnější řešení
- Eversense (Senseonics)
  - implantabilní senzor (fluorescence), 90 dní
  - Již dostupný v ČR, aktuálně používají první pacienti



*Vs.*



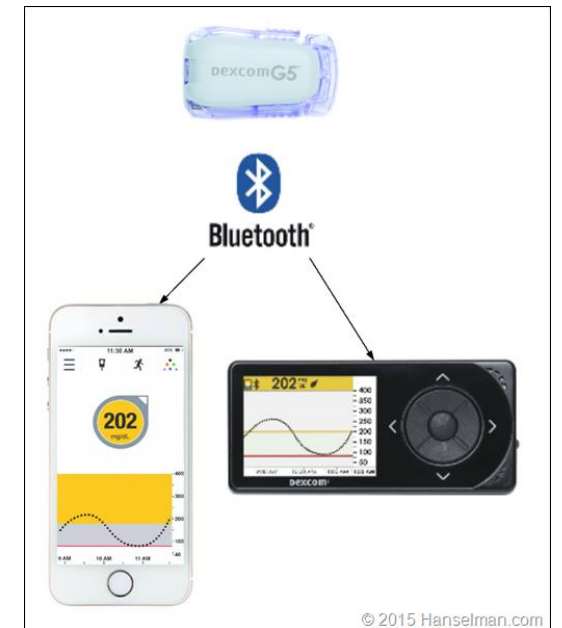
# Dexcom – Receiver, přijímač

- 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
- Existuje upravená verze software 505 s nižším MARD
- Dvojitá první kalibrace s rozestupem 2h



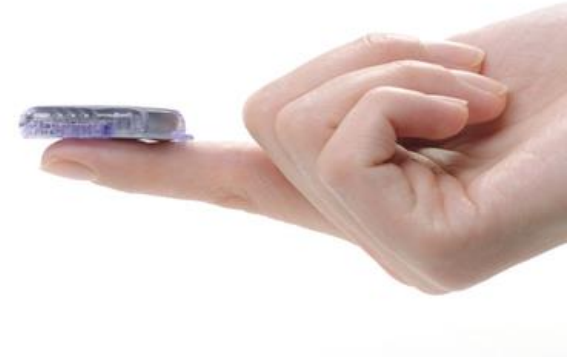
# Dexcom G5

- 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
  - MARD 9%



# Dexcom G6

- Stejně jako G5:
  - Umí fungovat bez receiveru
  - Receiver zastoupí mobilní telefon (iOS, Android)
  - Místo proprietárního rozhraní využívá Bluetooth
  - Vyšší spotřeba (než G4)
  - MARD 9%
- Oproti G5:
  - Tenčí než G5
  - Netřeba průběžně kalibrovat
  - Po aplikaci senzoru lze zkalibrovat zadáním kalibračního kódu
  - Nový aplikátor
  - Nový touch screen receiver
  - Predikce hypoglykémie (15min)
  - Odolnost vůči paracetamolu



# 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
  - Bude probráno v následujících přednáškách
- CareLink software
- Oproti Dexcom uzavřenější systém, komplikovanější možnosti integrace, exportů
- Senzor Medtronic Enlite: MARD: 13.8%
- Nový senzor Enlite 3: MARD: 9.1% ve spojení s pumpou 670



# Abbott Freestyle Libre

- Senzor s pamětí – FGM, flash glucose monitoring
- 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 cca (část hradí ZP)
  - Senzor 50 EUR
  - Čtečka 100 EUR
- Obtížně dostupný v ČR, pouze na poukaz



## Abbott Freestyle Libre 2

- MARD 9.3% (9.2% for adults and 9.7% for pediatrics)
- Kontinuálně odesílá data do čtečky - umožňuje generovat alarmy
- Pro načtení hodnoty nutno přiložit čtečku k senzoru

## Abbott Freestyle Libre 3

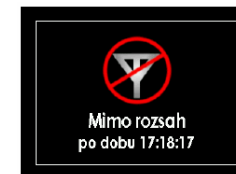
- Získal CE v září 2020
- Menší rozměry





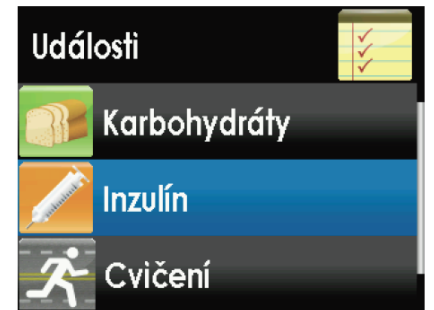
# Alarmy - Dexcom

- 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 insulinu
  - 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 – 22.2 mmol/l)
- Postupné zvyšování přesnosti výrobci
- Přesnost CGM s kalibrací se odvíjí od přesnosti kalibrací SMBG – pozor na překalibrování!
- MARD - mean absolute relative difference
- Přesnost CGM i SMBG je počítána vzhledem k YSI – laboratorní analyzátor 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 (sensor-augmented pump therapy)
  - 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.

# Děkuji za pozornost!

Jan Mužík

[muzikj@gmail.com](mailto:muzikj@gmail.com)

Společné pracoviště biomedicínského inženýrství

1. LF UK

FBMI ČVUT

Moderní technologie v diabetologii

Zimní semestr 2020/21