

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Student: Bc. Jan Vlasatý

Studijní program: Biomedicínské inženýrství a informatika (magisterský)

Obor: Biomedicínské inženýrství

Název tématu: Návrh inzulinó-glykemického výukového modulu

Pokyny pro vypracování:

1. Seznamte se s problematikou modelování průběhu glykémie při chronickém onemocnění diabetes mellitus, proveďte rešerši.
2. Naimplementujte model založený na aida simulátoru v programovacím jazyce Open Modelica.
3. Propojte model s webovým rozhraním a aplikací v OS Android.
4. Model validujte vzhledem k modelu na www.2aida.net.
5. Proveďte zhodnocení výsledků.

Seznam odborné literatury:

- [1] Berger, M. and Rodbard, D. (1989). Computer Simulation of Plasma Insulin and Glucose Dynamics After Subcutaneous Insulin Injection , Diabetes Care 12 : 725-736
- [2] Lehmann, E. and Deutsch, T. (1998). Compartmental models for glycaemic prediction and decision-support in clinical diabetes care: Promise and reality , Computer Methods and Programs in Biomedicine 56 : 193-204
- [3] Lehmann, E. and Deutsch, T.: AidaTechnicalguide,<http://www.2aida.net/aida/technical.htm>

Vedoucí diplomové práce: Ing. Daniel Novák, Ph.D.

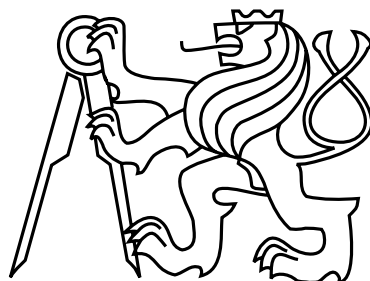
Platnost zadání: do konce letního semestru 2015/2016

L.S.

doc. Dr. Ing. Jan Kybic
vedoucí katedry

prof. Ing. Pavel Ripka, CSc.
děkan

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta elektrotechnická
Katedra kybernetiky



Diplomová práce

Návrh inzulinoglykemického výukového modelu

Bc. Jan Vlasatý

Vedoucí práce: Ing. Daniel Novák, Ph.D.

Studijní program: Biomedicínské inženýrství a informatika, Magisterský

Obor: Biomedicínské inženýrství a informatika

11. ledna 2016

Poděkování

Chci poděkovat vedoucímu mé diplomové práce, Ing. Danielu Novákovi, Ph.D., za odbornou pomoc, dále kolegovi pracujícím na projektu Mobiab Václavovi Burdovi za cenné rady.

Děkuji též své rodině a své přítelkyni Denise za shovívavost při mém nedostatku volného času.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracoval samostatně a že jsem uvedl veškeré použité informační zdroje v souladu s Metodickým pokynem o dodržování etických principů při přípravě vysokoškolských závěrečných prací.

V Praze dne 11. 1. 2016

.....

Abstract

The aim of this work is to implement minimal model of insulin-glucose interaction with Diabetes mellitus disease of type 1. The main goal is to create web application interface which will be used as part of mobile application called Mobiab. This application is smart tool for diabetic patients to help to handle this disease.

Model is supposed to be an educative tool for new patients with this disease. It should be first step to understand how to optimal compensate insufficient production of insulin in their body.

Abstrakt

Práce se zabývá implementací minimálního modelu inzulin-glukózové interakce při onemocnění Diabetes mellitus 1. typu. Jejím cílem je vytvořit na základě modelu webové uživatelské rozhraní, které bude posléze možné využít jako součást aplikace Mobiab ve stejnojmenném projektu. Jde o podpůrnou aplikaci pro diabetiky, která jim pomáhá zvládat onemocnění.

Model má být edukativním nástrojem pro nové pacienty s tímto onemocněním a má být jedním z prvních kroků, jak se naučit optimálně kompenzovat nedostatečnou tvorbu inzulinu.

Obsah

1	Úvod	1
2	Popis onemocnění diabetes mellitus	3
2.1	Fyziologie	3
2.2	Fyziologické stavy	3
2.3	Typy primárního diabetu	4
2.4	Nároky na změnu životního stylu	4
2.5	Terapie	5
2.5.1	Modely plánování léčby	5
2.5.2	Edukační část	5
2.5.3	Databáze a telemedicína	5
2.5.4	Insulinové pumpy a glukometry	6
2.5.5	Schéma využití IT v léčbě diabetu	6
3	Analýza a návrh řešení	7
3.1	Shrnutí požadavků řešení	7
3.2	Rešerše dostupných řešení	7
3.2.1	Model AIDA	7
3.2.2	Diplomová práce Jiřího Majera	9
3.2.3	Semestrální projekt Johannese Ebnera	9
3.3	Numerické řešení soustavy diferenciálních rovnic modelu	11
3.3.1	Simulace ODE v rešeršovaných modelech	11
3.4	Analýza požadavků grafického uživatelského prostředí	11
3.4.1	Přehled stavu systému	11
3.4.2	Srozumitelně oddělit mezi systémem a reálnou skutečností	12
3.4.3	Svoboda a persistence nastavení	12
3.4.4	Konzistence a standardní ovládání	12
3.4.5	Prevence chybových hlášek	12
3.4.6	Nápověda a dokumentace	12
3.5	Prezentace simulovaných výsledků	13
4	Realizace	15
4.1	Cíle uživatelského prostředí	15
4.2	Cíle inzulín-glukózového model	16
4.3	Implementace modelu	16

4.3.1	PHP aplikace	17
4.3.1.1	Rozdělení inzulínu podle původu	17
4.3.1.2	Rozdělení typů inzulínu podle délky účinku	18
4.3.1.3	Režimy aplikace	18
4.3.1.4	Implementace aplikace dávek inzulínu	18
4.3.1.5	NHGB	20
4.3.1.6	Funkce ledvin	21
4.3.1.7	Příjem potravy	21
4.3.1.8	Spotřeba glukózy v buňkách	22
4.3.1.9	Glykémie	22
4.3.1.10	Definice diferenciálních rovnic	23
4.3.1.11	Numerické řešení soustavy diferenciálních rovnic	23
4.3.1.12	Implementace metody Runge Kutta	23
4.3.2	API	24
4.4	Grafické webové rozhraní	25
4.4.1	Předpoklady a cíle	25
4.4.2	Náčrty a koncepce	26
4.4.3	Využití existujících knihoven a technologií	27
4.4.4	Výsledné zpracování	28
5	Testování	35
5.1	Metodika	35
5.1.1	Důvody pro odhad chyb	35
5.1.2	Zvolené statistické metody	35
5.1.3	Validace na typovém příkladu	36
6	Závěr	39
6.1	Řešené problémy	39
6.1.1	Numerické řešení	39
6.1.2	Jednotky a vyčíslování rovnic	39
6.1.3	ScalableChart.js a Chart.js knihovny pro kreslení grafů	40
6.1.4	API	40
6.1.5	Přizpůsobení mobilům a dalším dotykovým zařízením	40
6.2	Vylepšení stávajících řešení	41
6.2.1	Pohybová aktivita	41
6.2.2	Inerpretace simulace	41
6.3	Zhodnocení splnění úkolů ze zadání	41
6.3.1	Seznámení se s problematikou diabetu	41
6.3.2	Implementace modelu	41
6.3.3	Propojení s webovým rozhraním a aplikací v OS Android	42
6.3.4	Validace modelu vzhledem k AIDA	42
6.4	Další vylepšení	42
	Literatura	43
	A Obsah příloženého CD	45

Seznam obrázků

2.1	Schéma využití IT v léčbě diabetu a jeho míra akceptance pro terapii	6
3.1	Webové rozhraní online simulátoru AIDA	8
3.2	Grafické rozhraní simulátoru v aplikaci Diabetes Diary	9
3.3	Grafické rozhraní OpenModelica Editoru	10
3.4	Úprava vstupních dat v prostředí OpenModelica Editoru	11
3.5	Příklad výstupu simulátoru AIDA - glykémie predikovaná po 24 hodin	13
4.1	Simulace glykémie v modelu v programovacím jazyce Modelica	17
4.2	Interpolovaný průběh závislosti NHGB na hladině inzulínu v plasmě a glykémii	21
4.3	Ukázka webové stránky dokumentace API - struktura vstupních dat	25
4.4	Ukázka přístupu k API - předání vstupních dat a zachycení dat výstupních	26
4.5	Ukázka webové stránky dokumentace API - struktura výstupních dat	26
4.6	Ukázka webové stránky dokumentace API - struktura výstupních dat	27
4.7	Náčrtek animace výsledků simulace	27
4.8	Náčrtek animace výsledků simulace	28
4.9	Startovní šablona nástroje Bootstrap pro tvorbu webových stránek	29
4.10	Příklady automaticky generovaných grafů knihovny Chart.js	30
4.11	Úvodní strana webového rozhraní	30
4.12	Proces spuštění simulace s nenápadným blokem parametrizace pacienta	30
4.13	Nastavení dávky inzulínu	31
4.14	Přehledné možnosti exportu dat každé funkce modelu	31
4.15	Ukázka animace výsledků modelu	32
4.16	Ukázka výsledků simulace - grafy průběhů hladiny inzulínu v plasmě a hladina glykémie	33
5.1	Srovnání průběhu hladiny inzulínu v plasmě - problém počátečních podmínek	37
5.2	Srovnání průběhu hladiny inzulínu v plasmě - srovnatelná simulace	38
6.1	Implementace objektu Constants zahrnující všechny konstanty modelu společně s jejich jednotkami	40
A.1	Seznam přiloženého CD	45

Seznam tabulek

4.1	Experimentálně zjištěné parametry základních typů inzulínu[2]	19
4.2	Naměřené hodnoty NHGB pro různé hodnoty glykémie a efektivní hodnoty inzulínu[2]	20

Kapitola 1

Úvod

V průběhu seznamování se s projektem Mobiab v rámci mé diplomové práce a oblasti problematiky diabetu jsem měl jako naprostý laik jen povrchní informace o tomto onemocnění. Věděl jsem, že moje babička měla cukrovku, vzpomínám si, že měla totiž místo cukru plastovou lahvičku s náhradními sladidly, které jsem zvědav jak chutnají potajmu užíval. O pacientech, kteří si musí denně aplikovat inzulín, jsem však věděl jen z televize. Jako mladý divák jsem se zájmem sledoval seriál Když se Slunci nedaří, kde můj jmenovec byl právě pacient s diabetem 1. typu. Naposledy jsem se setkal s tímto onemocněním na kurzu první pomoci pořádaným Červeným křížem. Učil jsem se jak pomoci člověku s hypoglykemickým šokem. Tím však také skončila má zkušenost a povědomí o této nemoci až do této doby. Ze zprávy Činnost oboru diabetologie, péče o diabetiky v roce 2013 Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR[11] jsem však velmi rychle zjistil, že má povědomost o onemocnění je malá a že onemocnění je o poznání vážnější.

Dozvěděl jsem se, že diabetes v každodenním životě pacienta je závažný problém, který se v roce 2013 týkal 861.647 pacientů v ČR. Z tohoto počtu mělo 58.901 pacientů diagnostikován diabetes I. typu. Diabetes I. typu (dále jen DM1) přitom začíná obvykle v mladším věku a je při něm větší náchylnost k akutním komplikacím. V ČR (opět s údaji z roku 2013) bylo provozováno 536 diabetologických ordinací, kde bylo provedeno na 2.254.757 vyšetření. Důležitou statistickým ukazatelem byl pro mne ale trend onemocnění - každý rok přibývá počet nových pacientů cca o 20 tisíc. Opět, přepočteno na DM1 jde o zhruba 1.600 nových pacientů s tímto onemocněním.

Položil jsem si otázku: Co s tím můžeme udělat dnes? Vždyť každý den se najdou v ČR více než 4 noví pacienti s onemocněním DM1. Každému se ten den obrátí život vzhůru nohama, musí se naučit svou nemoc zvládat, pochopit její podstatu a naučit se ji vhodně kompenzovat.

Kapitola 2

Popis onemocnění diabetes mellitus

2.1 Fyziologie

Koncentrace glukózy v krvi (dále jen glykemie) je udržována v relativně stálém rozměru od 3,3 mmol/l do 6,6 mmol/l. Výjimečně po jídle může dosáhnout přechodně až 7,5 mmol/l. Glykémii zvyšují několik hormonů, kterými jsou katecholaminy, glukagon, kortizol a růstový hormon. Snižování glykemie zajišťuje hormon inzulin.

Inzulin je tvořen v B-buňkách Langerhansových ostrůvků, které tvoří endokrinní část slinivky břišní. Sekrece inzulinu se rozděluje na bazální (trvalou) a stimulovanou. Stimulovaná sekrece je vyvolána vzestupem glykemie např. po jídle. Inzulin se váže na inzulinoreceptory, kterými ovlivňuje vstřebávání glukózy do buněk - množství inzulinu tedy přímo ovlivňuje využití glukózy a tedy i hodnotu glykemie[7].

2.2 Fyziologické stavy

Hypoglykémie - stav, kdy glykémie nedosahuje 3,3 mmol/l, je doprovázen sníženou psychickou výkonností, slabostí, bolestí hlavy, studeným potem, pocitem hladu, poruchou jemné motoriky a později křečemi až bezvědomím[14]. Vzniká při předávkování inzulinu nebo specifických perorálních antidiabetik. Předávkování ale může být i pouze relativní, když se po podání pacient méně nají nebo nárazově zvýší fyzickou námahu. V lehčích případech stačí podání sladkého nápoje či jiného zdroje glukózy perorálně[3]. Hyperglykémie - stav, kdy glykémie přesáhne 5,6 mmol/l[12]. Nejčastěji při dekompenzaci inzulinu, nepředpokládaných změnách dietního režimu aj. Glykosurie - označuje přítomnost glukózy v moči, nastává při glykémii vyšší jak 9 mmol/l. Je spojena s dehydratací organismu[10]. Diabetická ketoacidóza - je charakterizována hyperglykemií a nahromaděním tzv. ketolátek. Hyperglykemie vede ke glykosurii, následně se krev zahustí a přítomností ketolátek se pH krve snižuje. Příznaky jsou nauzea, zvracení, bolesti břicha, hyperventilace, suchá kůže, hypotenze, tachykardie a dehydratace[7].

2.3 Typy primárního diabetu

Diabetes I. typu je onemocnění při kterém se vyskytuje absolutní nedostatek endogenního inzulínu. Dochází k němu na základě autoimunitní destrukce B-buněk pankreatu. Manifestuje obvykle v dětství nebo v dospívání[7]. Vzácněji manifestuje až v dospělosti - takto se označuje jako latent autoimmune diabetes of adults (LADA).

Terapie se zpravidla sestává z celoživotní kompenzace inzulínem a dodržování diety. Kompenzace inzulínem tvoří schéma MDI (multiple dose insulin - několika-dávkové podávání inzulínu), kdy napodobuje normální rytmus endogenní sekrece inzulínu - bazální sekreci nahrazuje dlouho působící dávky inzulínu podávané zpravidla večer. Režim je pak intenzifikovaný rychle působícími preparáty inzulínu, který nahrazuje stimulovanou endogenní sekreci závislou na aktuální glykémii pacienta. Dieta představuje doporučení složení jídelníčku tak, aby sacharidy představovaly 50-60% celkové energie přijaté potravy.

Doporučuje se i pravidelná fyzická aktivita, ale bez extrémních zátěží. Jelikož fyzická aktivita velmi ovlivňuje množství glukózy v krvi a ovlivňuje též citlivost buněk na inzulín, je třeba, aby se pacient postupně naučil odhadovat míru ovlivnění fyzické aktivity a případně kompenzovat tyto výkyvy. Diabetes 2. typu je nejčastější forma diabetu. U této nemoci se rozvíjí inzulínorezistence, spolu s funkční poruchou B-buněk a zřejmě i dalšími poruchami. Je často dlouhodobě nediagnostikována. Hlavní riziko představuje hyperglykémie.

Volba terapie spočívá v dietním režimu složení potravy s nízkým glykemickým indexem. Pouze u těžších případů pak může dojít k volbě kompenzace některými dlouho působícími inzulíny.

2.4 Nároky na změnu životního stylu

Kompenzace inzulínu v těle je problém, který vyžaduje velmi zodpovědné řešení ze strany pacienta. Představu laika vymezuje jakási nutnost pacienta si aplikovat dávky inzulínu. Nedá se to však srovnat s bráním pilulek léků ráno, v poledne a večer. Aplikace inzulínu je komplexní problém, při kterém sám pacient musí v průběhu času umět vyhodnocovat, v jaký čas a jakou dávku inzulínu sobě aplikovat.

Komplexita tohoto úkolu tkví ve správném odhadu času, objemu dávky, jeho typu, předpokládaného příjmu potravy, předpokládané fyzické aktivity a samozřejmě srovnání s naměřenou hodnotou glykémie.

Schopnost správně kompenzovat hladinu inzulínu by se tak dala přirovnat ke střelbě šípem na vzdálený terč. Představte si však, že onen terč se sám pohybuje, povětrnostní podmínky se stále mění, vaše šípy jsou různě těžké a vy jako lučišník stojíte v loďce na moři.

Pro malé dítě, ale i staršího pacienta s nově diagnostikovaným diabetem 1. typu, je tato popsaná situace každodenním chlebem.

Vyžaduje úpravu denního režimu pacienta. Pro příklad můžeme uvést diabetika - dítě navštěvující základní školu. Kromě pravidelných dlouhotrvajících dávek inzulínu podávaných často za dohledu rodičů večer a ráno musí zvládnout i kompenzaci stimulovaných dávek inzulínu. Tedy pravidelným měřením pak zvolit optimální dávku před jídlem, popř. upravit jídelníček před fyzickou aktivitou.

Samotné měření glukometrem vyžaduje vhodné prostředí a jistou intimitu, je třeba zajistit takové prostředí, aby pacient mohl v klidu vyhodnotit situaci a rozhodnout se pro správné dávkování[4].

2.5 Terapie

Kromě samotného návrhu léčby v případě DM1 nejčastěji kompenzací inzulinem hledáme možnosti, jakým způsobem terapii zefektivnit, a to jak z hlediska nákladů, tak především komfortu pacienta. S rozvojem IT technologií se pomoc výpočetních nástrojů v lékařské péči stala neoddelitelnou součástí rozhodování při volbě způsobu terapie. Z hlediska použití IT v léčbě diabetu můžeme použití technických prostředků shrnout do následujících oblastí[5].

2.5.1 Modely plánování léčby

Na základě znalostí o pacientovi a jeho diabetickém deníku je možné predikovat hodnoty glykémie. Využívá se modelování skutečných procesů metabolismu glukózy, inzulínu a jejich utilizace v jednotlivých orgánech. Modely mohou být různé podstaty, např. různé algoritmy pro rozhodování o vhodnosti té a té léčby, modelování vhodných typů inzulínů pro specifické pacienty, neurální sítě aj. Obecně tyto modely mají ve své podstatě podpořit volbu terapie lékaře.

2.5.2 Edukační část

Pro snazší pochopení příslušných metabolických dějů a rychlejší osvojení problematiky dávkování inzulínu je nutné pacienta, u kterého byl nově diagnostikován DM1, vzdělat. Jelikož je právě DM1 indikován zpravidla v dětství popř. u dospívajících je na edukaci potřeba brát speciální ohledy. Je přirozené, že zvládnutí léčby je v počátcích zcela na zodpovědnost rodičů, nicméně během školní docházky a dalších aktivit mladšího pacienta se postupně zodpovědnost přenesou na dítě samotné. Projekt Mobiab, ve kterém bude tato práce moduluárně zapojena, na edukativní část v podpoře léčbě diabetu dává velký důraz a potřebnou pečlivost.

2.5.3 Databáze a telemedicína

Jde o systém shromažďování údajů diabetiků. Naměřené hodnoty, vyšetření a další informace lze pak jednoduše využít pro lepší naplánování kompenzace. Nabízí se též možnost anonymního využití pro statistické účely a další analýzy pro zkvalitnění lékařské péče o diabetiky. Významnou oblastí je rozvíjející se obor telemedicíny. Díky těmto technologiím je možné zefektivnit možnosti sledování a vyhodnocování naměřených sledovaných hodnot u pacienta. V případě technologicky rozvinutějších kompenzací diabetu např. pomocí inzulínové pumpy lze případně v reálném čase předejít následkům nastalé poruchy přístroje apod.

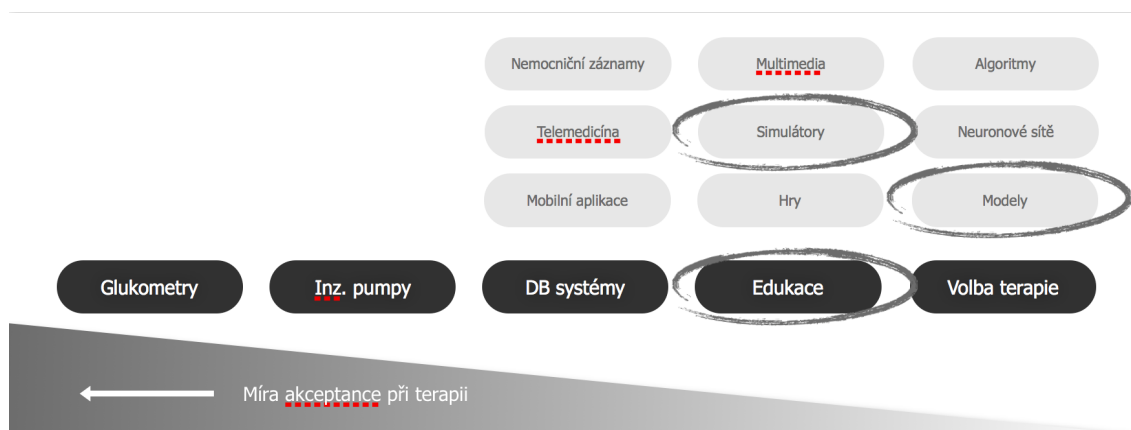
2.5.4 Insulinové pumpy a glukometry

Jednodušší a v současné době ekonomicky nejméně náročný způsob měření glykémie představuje řada glukometrů měřící na základě analýzy kapičky krve z prstu. Pacient pak musí vyhodnotit dle svých zkušeností nutnost aplikace a správné dávkování.

Naproti tomu insulinové pumpy jsou speciální zařízení, které jsou zavedeny pod kůži a aplikují inzulín ve tkáni nepřetržitě. Tyto sety však nevyhnikají svou životností, která se pohybuje v jednotkách dní. Pumpy musí mít pacientem nastavenou optimální míru kompenzace inzulínem a definovány i požadované množství případné intenzifikované dávky inzulínu pro čas před přijetím potravy. Výhodou je odpadnutí nutnosti inzulín aplikovat injekční jehlou.

V poslední době se rozvíjí i další možná řešení léčby diabetu. V experimentální fázi jsou například pokusy transplantace umělého pankreatu. Šlo by o voperování insulinové pumpy s autonomním řídicím systémem se senzorem aktuální glykémie. Tento systém by automaticky vyhodnocoval a nastavoval optimální aplikaci inzulínu.

2.5.5 Schéma využití IT v léčbě diabetu



Obrázek 2.1: Schéma využití IT v léčbě diabetu a jeho míra akceptance pro terapii

Kapitola 3

Analýza a návrh řešení

3.1 Shrnutí požadavků řešení

Vlastní téma diplomové práce jsem rozdělil do tří částí - vytvoření minimálního modelu glukózo-inzulinového metabolismu, webové rozhraní pro snadné nastavování modelu a jeho simulaci a API rozhraní pro využití simulátoru modelu v mobilních aplikacích, popř. dalším využití kdekoliv jinde.

V 2.1 předchozí kapitole jsem vyznačil oblast problematiky, kterou mé řešení má napomoci zlepšit. Z obrázku je hned jasné, že péče o diabetického pacienta je komplexní řešení, které zahrnuje mnoho dalších úkolů, jak pro pacienta, tak jeho lékaře. Pacient potřebuje být k dobrému zvládnutí terapie řádně ponaučen, vzdělán o podstatě problému. Teprve poté může být schopen správně sobě ordinovat dávky inzulínu. Pravidelné měření a kontrola a úspěch terapie jde ruku v ruce se správným užíváním glukometru a vhodným dávkováním na základě zkušeností pacienta. Je snad myslím jasné, že edukace, povědomí o principech interakce glukózy a inzulínu a dobrá schopnost odhadu dávek je základním kamenem k úspěšné terapii kompenzací inzulínem.

Cílem diplomové práce je tedy navrhnout po kompletní stránce takový nástroj, který umožní pacientovi simulovat různé situace pro různá dávkování, příjem potravy a fyzickou zátěž, aby se co nejrychleji naučil optimální dávkování sám odhadnout.

3.2 Rešerše dostupných řešení

3.2.1 Model AIDA

Model AIDA[6] je freewarový edukativní simulátor glukózo-inzulinové interakce v těle pacienta. Tento simulátor predikuje hodnoty glykémie pro předem definovaného pacienta na základě příjmu potravy a aplikovaných dávek inzulínu.

Byl spuštěn v roce 1996 dvojicí lékařů Dr. Eldon a D. Lehmann z nemocnice Royal Brompton v Londýně[5]. Jde o minimální glukózo-inzulinový model považovaný za standard v této oblasti. Návrh modelu zahrnuje vstupní parametry pro specifikaci pacienta včetně parametrů citlivosti na inzulín popř. funkci jater a ledvin. Model byl validován na skupině 30 pacientů, pro které byla simulována na základě jejich deníku hodnota glykémie po dobu

5-6 dní se skutečnými naměřenými hodnotami. Na webu AIDA simulátoru je zveřejněna i podrobná technická dokumentace celého simulátoru, která je výborným průvodcem k pochopení principu kompenzace inzulínu a vůbec fungování interakce glukózy a inzulínu v těle.

AIDA disponuje třemi verzemi, dvě z nich jsou desktop programy jako simulátory instalovatelné na platformy Windows a Linux a třetí je webové rozhraní. V mém řešení tvoří právě webové rozhraní hlavní část zadání. Proto jsem v rešerši hodnotil i právě uživatelské prostředí, jakým simulátory modelů disponují.

Name: Joy Wilson **Weight:** 70.0 Kg **Case Number:** 0001

Description of patient:
This woman is on three injections of short and/or intermediate acting insulin each day, with a split-evening dose. She wants to start a family, but consistently has had quite high blood glucose levels in the early afternoon, despite numerous attempts to normalise her control in anticipation of becoming pregnant. Clearly she could decrease the amount that she eats, but this would not be ideal during pregnancy. See if you can adjust her insulin doses to improve her glycaemic control.

Meals:	Breakfast:	Snack:	Lunch:	Snack:	Supper:	Snack:
Time (hhmm):	0800	1000	1200	1550	1800	
Carbohydrate (grams):	30	20	40	10	30	

Insulin Injections:

Preparations:	Time (hhmm):	0745	1730	2230	
Humulin S (SHORT ACTING)	Dose (units):	3	4	0	
Humulin I (INTERMEDIATE & LONG ACTING)	Dose (units):	12	0	18	

Kidney Function:
Renal Threshold of Glucose: Normal Renal Function: Normal

Insulin Sensitivities:
Liver: Reduced Peripheral: Reduced

Glucose Limits / Bounds: (SELECTED) Upper Limit: 10 mmol/l Lower Limit: 4 mmol/l

Run Simulation

Obrázek 3.1: Webové rozhraní online simulátoru AIDA

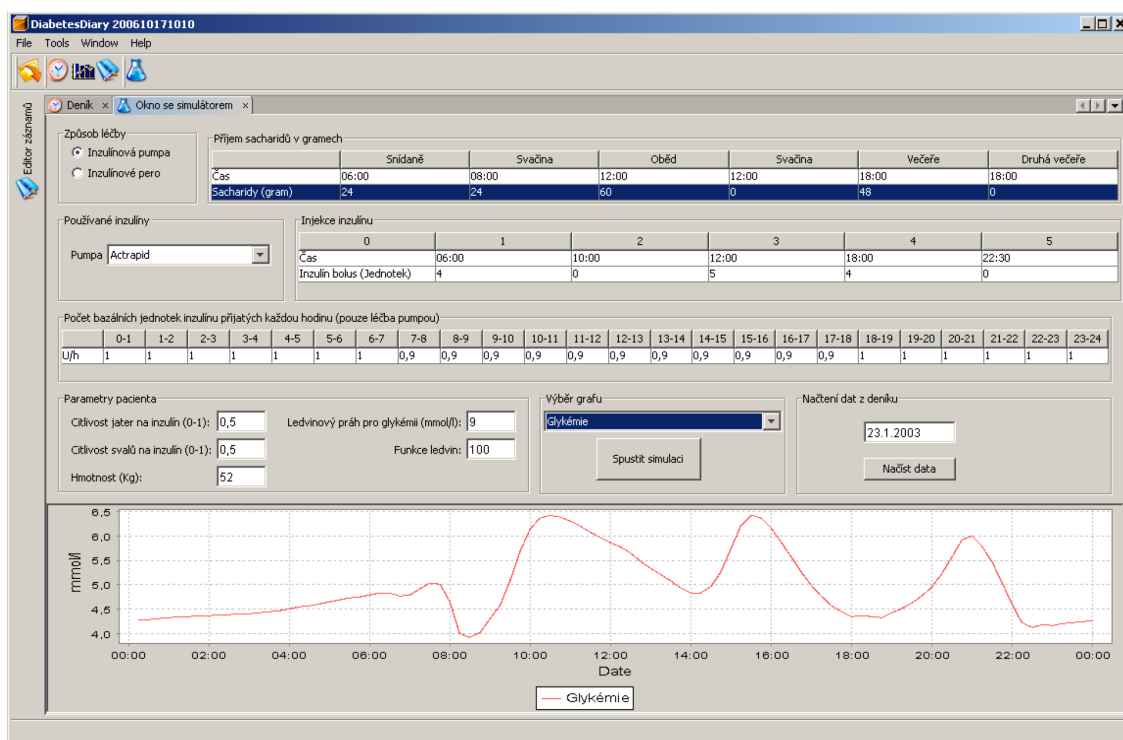
Jak je uvedeno v úvodu, model AIDA vznikl již v roce 1996, simulátor od té doby neprošel významnějšími úpravami. Není to tak výtkou samotným autorům, neboť jednoduše k další úpravě nedošlo. Cílem mé práce je ale navrhnout uživatelsky přívětivé prostředí s využitím moderních postupů webu a současných standardů. Nejde mi o snahu kritizovat, ale najít možnosti vylepšení modelu tak, aby ho bez problému využívali i pacienti, kteří jsou dnes zvyklí ovládat aplikace na dotykových displejích mobilů, tabletů a jsou tak zvyklí na odlišnou interaktivitu programu. Zároveň je třeba říci, že současná podoba webového rozhraní AIDA je výhodná pro ty, kteří ji třeba denně používají, jsou zvyklí na její strukturu a strohost tak může být pro ně výhodou. V mém řešení je však nutné sledovat cíle a sice interaktivní formou poučit především děti a dospívající pacienty, pro které by mohlo být rozhraní AIDA cizí a nepřívětivé. Není od věci připomenout, že současný trend veškerých vyvíjených aplikací je snaha gamifikovat procesy tak, aby se nestaly nudnými a pro uživatele otravnými.

Technické požadavky simulátoru představují v případě stažitelných aplikací vlastní hardware s vhodným OS (Lze použít rozšířené Windows popř. Linux). Jak je již zmíněno, druhou variantou je použití online simulátoru ve webovém rozhraní. Samotný výpočet je proveden na straně serveru a nijak nezatěžuje klientský hardware. Bližší technické informace, kromě specifikace serveru, nejsou známy.

3.2.2 Diplomová práce Jiřího Majera

Téma diplomové práce Jiřího Majera bylo „Simulátor interakce glukózy a inzulínu u pacientů s nemocí diabetes mellitus v kontextu diabetického deníku“ [8]. Hlavním cílem této práce bylo vytvořit nadstavbu nad aplikací, která shromažďovala data diabetiků. Těmi byly například naměřené hodnoty glykémie, zaznamenané příjmy jídla, výsledky testů moči a další. Funkcionalita predikce glykémie pro specifického pacienta byla logickým krokem dalšího vývoje aplikace. Jiří Majer vytvořil analogické řešení k modelu AIDA. Je však součástí diabetického deníku, který je omezen na platformu Windows a jeho další vývoj je neznámý. Nevýhodou tohoto simulátoru je jeho zakomponování do aplikace diabetického deníku.

Jeho použití je omezeno nutností instalovat aplikaci určenou dvě platformy (Windows a Linux). Uživatelské rozhraní odpovídá stylu samotné aplikace, zadávání je vhodnější pro odbornější nastavení, vyžaduje jistou zkušenost. Interpretace výsledků je pouze na uživateli, což může být ze začátku na uživatele náročný přístup, pokud se má prvně seznámit s problematikou.

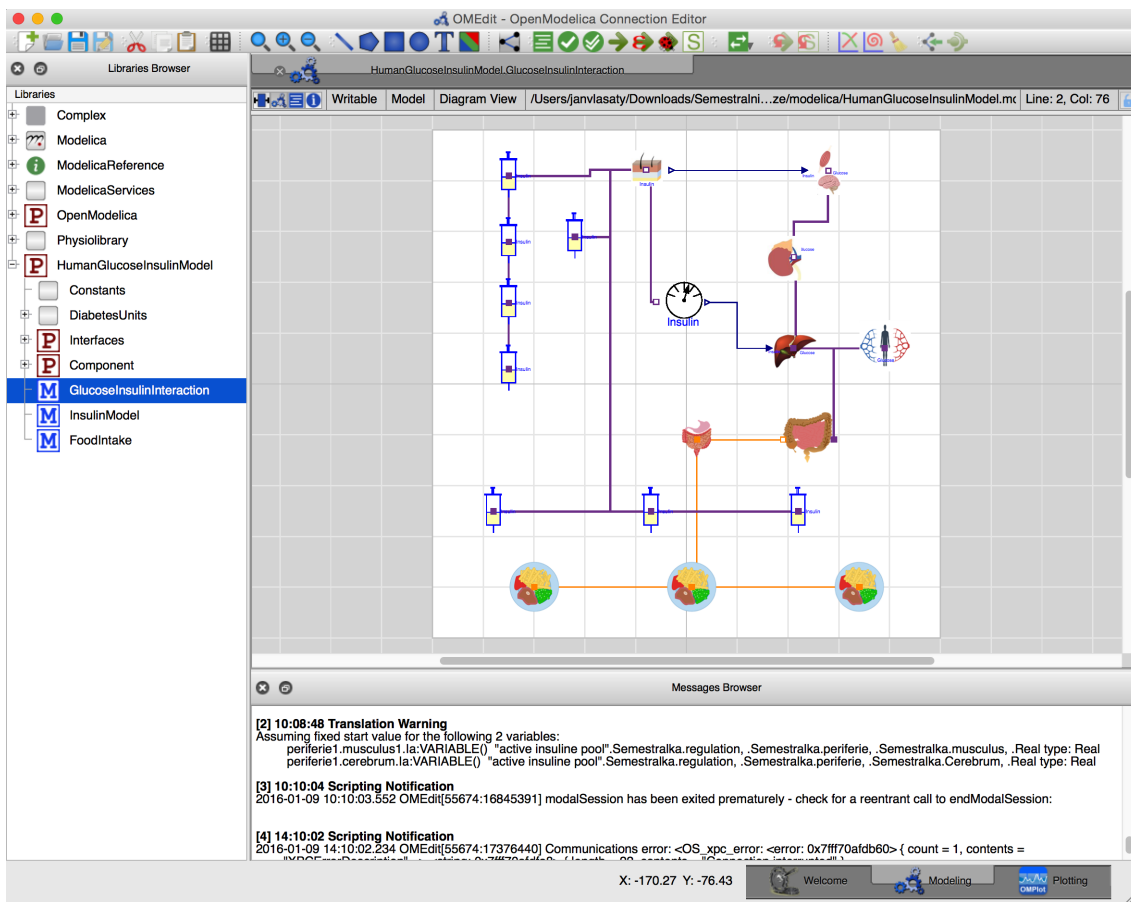


Obrázek 3.2: Grafické rozhraní simulátoru v aplikaci Diabetes Diary

3.2.3 Semestrální projekt Johannesse Ebnera

V rámci předmětu Modelování a simulace byl analogický model k modelu AIDA implementován v jazyce Modelica studentem Johannessem Ebnerem. Tento programovací jazyk podobný

C++ či Javě je vhodný pro simulování kompartmentových systémů. Mezi jednotlivými komponenty systémů lze definovat vazby a rovnice, které lze pak jednoduše simulovat. Modelica je tak speciálně vyvinutým modelovacím programovacím jazykem. Lze v něm implementovat modely snad ve všech oborech ať už jde o mechanické systémy, termodynamiku, elektrické systémy a také metabolické děje v organismech. J. Ebner na základě modelu popsaném v AIDA vytvořil model v tomto jazyce. V jeho modelu jsou navrženy všechny kompartmenty tak, jak to odpovídá skutečnému principu. Jazyk Modelica však nenabízí sám o sobě grafické prostředí, popisuje pouze stavy a soustavy rovnic. Jejich numerické řešení a grafické zobrazení modelu musí obstarat nějaké vývojové prostředí, které je na Modelice založené.



Obrázek 3.3: Grafické rozhraní OpenModelica Editoru

Takovým prostředím je např. OpenModelica Connection Editor, které je schopno model graficky reprezentovat v blocích a jejich propojeníh. Ukázkou modelu v prostředí OpenModelica je zobrazeno na 3.3.

Toto řešení nabízí zcela jiný přístup zadávání vstupních hodnot, uživatel získává dobré povědomí o principech metabolismu inzulínu a glukózy v těle. Samotné grafické znázornění modelu je velmi užitečné a názorné. Nevýhodou je způsob editace vstupních parametrů i samotná simulace a zobrazení hodnot. Nastavování parametrů vstupů (např. inzulínu) je pro

začátečníka náročně pochopit. Proces simulace vyžaduje odborné nastavení iteračního kroku numerického výpočtu soustavy rovnic systému a zobrazení výsledků zůstává bez interpretace.

3.3 Numerické řešení soustavy diferenciálních rovnic modelu

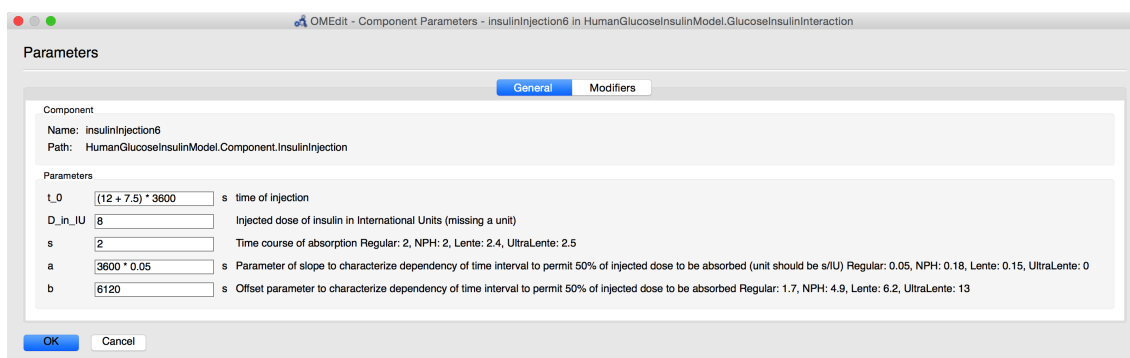
3.3.1 Simulace ODE v rešeršovaných modelech

Model AIDA metodu numerického řešení diferenciálních rovnic nezmiňuje, model v jazyce Modelica samotný numerický výpočet neposkytuje, tuto funkcionalitu přebírá vývojové prostředí OpenModelica.

Model Jiřího Majera, jelikož je obsažen ve vlastní aplikaci, používá vlastní numerické řešení soustavy diferenciálních rovnic - metodou Runge-Kutta čtvrtého řádu.

3.4 Analýza požadavků grafického uživatelského prostředí

Všechny rešeršní modely měly společný problém – problematické uživatelské prostředí. Pod problematikou GUI však nezahrnuji pouze samotnou grafickou podobu, která je samozřejmě velmi důležitým aspektem jakékoliv aplikace.



Obrázek 3.4: Úprava vstupních dat v prostředí OpenModelica Editoru

Uživatelské prostředí musí splňovat komplexnější nároky, než jen grafickou přitažlivost. Požadavky GUI jsem shrnul následovně[9]:

3.4.1 Přehled stavu systému

Uživatel musí mít stále k dispozici stav systému, aby měl přehled o tom, co aplikace právě dělá popř. na co čeká. V mé práci je nutné zaměřit se na úvodní seznámení s prostředím a posléze na zpětnou vazbu o změnách simulace na základě změn vstupů. V prostředí musí být jasně vyznačeny vstupy a výstupy – simulace.

3.4.2 Srozumitelně oddělit mezi systémem a reálnou skutečností

Prostředí musí mluvit jazykem pacienta, který třeba nikdy žádný model nenastavoval, neumí převádět mezi fyzikálními jednotkami a neovládá technické či lékařské termíny. Zadávání musí být jasné a srozumitelné. Seznam vstupů musí být přehledný a chronologický. Zároveň by uživatel neměl být zavalen množstvím vstupů, vždy by měl mít k dispozici jen tolik informací, které předpokládáme, že si opravdu vyžádal, nebo nutně souvisí s daným vstupem.

3.4.3 Svoboda a persistence nastavení

Uživatelé se snaží v začátcích systém ovládat intuitivně a často způsobem pokus – omyl. Pokud uživatel spustí nějaké dialogové okno musí mít rychlou možnost se vrátit zpět, aby se v prostředí neztratil. Může nastat i zavření celého okna aplikace, což v případě webové aplikace není vůbec ojedinělý jev – neúmyslné zavření panelu při přepínání mezi webovými stránkami se stalo již asi každému. Prostředí musí v mezipaměti uchovávat aktuální nastavení modelu.

3.4.4 Konzistence a standardní ovládání

Dialogové okna pro potvrzení změny, či úpravu vstupů musí být standardizovány z hlediska rozložení ovládacích prvků. Je dobré využívat dobré praxe i z ostatních prostředí, na které je uživatel navyklý.

3.4.5 Prevence chybových hlášek

Předvídané chyby je vhodné ošetřit hned na začátku, nikoli až při spuštění simulace. Do toho spadá především nutnost validace vstupu časových údajů. V okamžiku spuštění simulace by neměl v ideálním případě nastavit žádný problém. Pokud však nastane, je nutné uživatele zpravit o možnostech jeho řešení. Toto sdělení pak musí přijít v co nejsrozumitelnější formě psaného textu, nikoliv čísel chybových hlášek a systémových reportů.

3.4.6 Náповěda a dokumentace

Uživatel se v novém prostředí pohybuje intuitivně, teprve posléze, pokud nedokáže přijít na správné fungování určité funkce, se obrací na možnosti nápovědy. V případě složitější interakce s modelem, jako je právě strojový přístup k simulaci pomocí veřejného API, je dokonce nápověda, přesněji řečeno dokumentace tohoto nástroje, nutností.

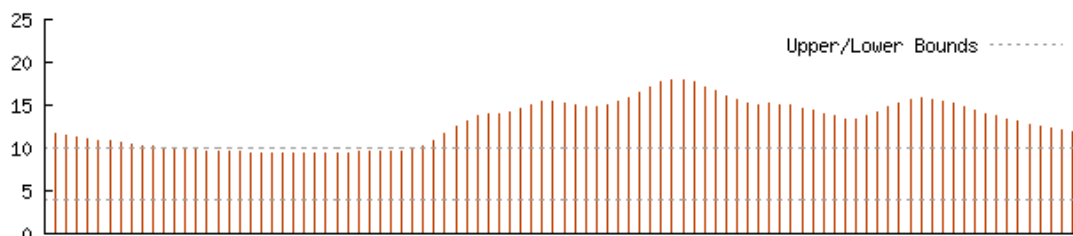
Výborným nástrojem jsou příklady použití s postupným vysvětlením kroků nastavené popř. možnosti automatického přednastavení výchozích hodnot.

Dokumentace API je pak průvodním dokumentem, který naopak je stavěn na využití předpokládaných zkušeností a schopností programátora – uživatele, který chce využít nástroj pro strojový přístup. Předpokládá sice odbornou znalost programovacích jazyků, nicméně i zde je nutné se držet základních standardů jak při návrhu dokumentace tak implementace nástroje samotného.

3.5 Presentace simulovaných výsledků

Grafické zobrazení predikce glykémie tvoří možná nejdůležitější část samotného simulátoru. Ve své podstatě předurčuje, zda zaujme uživatele a ten zkusí vstupní hodnoty upravit. Není náhodou, že nejlepší formou učení je vlastní zvědavost a vůle experimentovat. Vyvolání pocitu zájmu o další interakci je hlavním úkolem formy prezentace výsledků simulace.

Jedině poutavým přístupem lze uživatele zaujmout. Výstupem modelu je vždy jen a pouze hladina glykémie. Nic jiného se po samotném modelu ani nechce. Jaká je však vypovídající hodnota pro uživatele, který se potřebuje nejprve orientovat, co to znamená aplikovat dávku inzulínu, co se stane po příjmu jídla? Pojmy hyperglykémie, hypoglykémie, ketoacidóza jsou cizí pojmy napsané na papíře, ale jejich reálnou představu o pozadí jejich metabolických příčin uživatel získá z křivky grafu těžko. Vždyť pomalu neví ani v jakých jednotkách se může glykémie vyjadřovat.



Obrázek 3.5: Příklad výstupu simulátoru AIDA - glykémie predikovaná po 24 hodin

Kapitola 4

Realizace

Model, které se snaží predikovat hodnoty glykémie bez srovnání s jejich skutečně naměřenými hodnotami, tedy pouze na základě informací o pacientovi (hmotnost, věk aj.), příjmu potravy a dávkách inzulínu nejsou akceptovatelné jako závazné pro plánování samotné terapie.

To však není cíl těchto modelů. Na obr. X je informační schéma rozdělení spektra využití technologií v klinické léčbě diabetu. Péče o pacienta a způsob jeho terapie má čtyři základní kroky. Prvním krokem je správná diagnóza a volba terapie. Pokud je u pacienta diagnostikován DM1 je nutné ho vzdělat v principech dysfunkce vstřebávání glukózy do buněk a možnosti kompenzace právě správnými mírami dávek inzulínu.

Teprve potom je pacient naučen sledovat glykémii, zapisovat příjmy jídla a jinak sledovat svůj zdravotní stav. Samotná terapie je pak důsledně kontrolována měřením glykémie glukometrem a případně dalšími testy.

Práce je umístěna na webové adrese <http://janvlasaty.name/dp>

4.1 Cíle uživatelského prostředí

- Snadné zadávání vstupních dat
- Rychlé a snadné nastavení specifických parametrů pacienta
- Možnost přednastavení několika typových případů pacientů
- Grafické znázornění kompartmentového minimálního modelu člověka
- Názorná simulace hodnot glykémie
- Interpretace dat a upozornění na potenciální vznik komplikací
- Přizpůsobení pro zobrazení na různých zařízeních (mobily, tablety, desktop)

4.2 Cíle inzulín-glukózového modelu

- Parametrizace pacienta
 - Tělesné hmotnosti
 - Citlivost jater na inzulín
 - Citlivost tkání na inzulín
 - Funkce ledvin
 - Funkce jater
- Vstupní data modelu
 - Dávky inzulínu
 - Příjem potravy
 - Fyzická aktivita
- Dostupné API ve standardizovaném formátu dat
- Validace dat oproti modelu AIDA

Shrnuli výčtem jednotlivé vlastnosti na modelu bude možné simulovat reálné situace s možností si nastavovat všechny různé parametry, aby pacient získal představu, jaký dopad mají na změnu glykémie. Model musí zachovávat maximální interaktivitu.

Rozhraní nesmí vyžadovat znalosti, se kterými pacient nebude ve svém životě při kompenzaci inzulínu pracovat – důraz na analogii s reálným prostředím.

Ačkoliv je pacient upozorněn, že jde pouze o simulaci modelu, která bez informací o skutečných naměřených hodnotách nemusí zcela odpovídat skutečnosti a má tak své omezení použití, model musí dávat věrohodné simulace vzhledem ke svým vstupům a musí zobrazit věrně trendy a průběhy, které odpovídají skutečným principům metabolismu v těle. Model musí být věrohodný.

Možnosti vstupních hodnot a parametrizace modelu by měla být v co největší možné míře, aby každý pacient mohl ověřit a otestovat všechny možné situace - model by měl být v tomto ohledu univerzální.

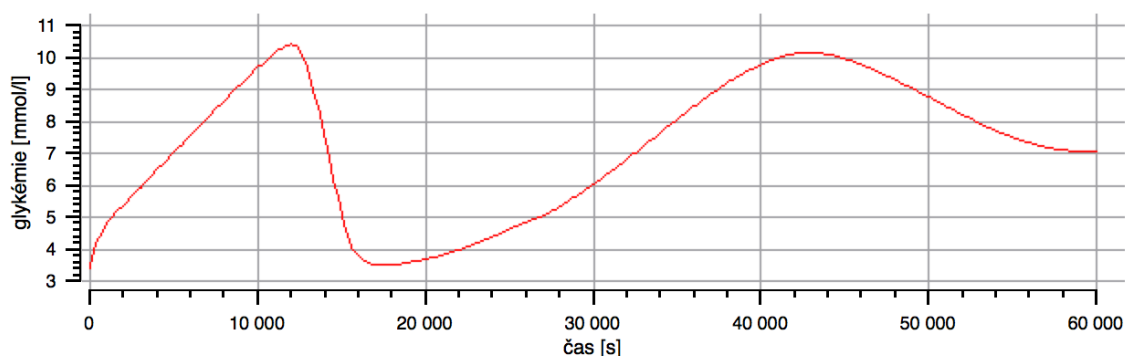
4.3 Implementace modelu

Model je implementován jako PHP aplikace. Grafické rozhraní je vytvořeno jako interaktivní webová stránka v HTML a jQuery.

Model nabízí API, tedy strojový přístup k aplikaci pro možnost dalšího použití ve vzdáleném přístupu. Oproti stávajícím řešením je model schopen širší parametrizace a změny vstupů oproti stávajícím řešením. V následujících kapitolách osvětlím výhody tohoto rozšíření.

4.3.1 PHP aplikace

Model inzulino-glukózové interakce jsem nejprve implementoval v jazyce Modelica v prostředí OpenModelica. Odzkoušel jsem průběhy simulací na několika případech pacienta viz 4.1. Možnosti prostředí však nejsou vhodné pro použití ve webových aplikacích pro svou potřebu spustit server se simulátorem modelu. Nakonec i samotné zadávání vstupních dat není vyřešeno zrovna šťastným způsobem a pro nového uživatele by bylo stejně nutné vytvořit další uživatelské rozhraní jako nadstavbu nad tímto řešením.



Obrázek 4.1: Simulace glykémie v modelu v programovacím jazyce Modelica

Jako univerzální řešení tohoto problému jsem se rozhodl implementovat rozhraní v nejrozšířenějším jazyce v HTML a simulátor Pro webové účely a využití mých dosavadních zkušeností jsem nakonec tento model implementoval v PHP a model využívá právě tohoto simulátoru.

Jde o jazyk, který se hojně používá ve webových aplikacích (redakční systémy, sociální sítě aj.). Dostupnost serverů (webhostingů) je v tomto případě rozšířenější a především já osobně mám více zkušeností právě s touto technologií.

Edukativní model je určen pro pacienty, kterým byla určena inzulinoterapie. Jejím základním přístupem je substituce inzulinu, která je doplněna dalšími opatřeními jako jsou diety aj. Pacient s DM1 má sníženou či úplně potlačenou endogenní produkci inzulinu, z tohoto důvodu je tedy substituován exogenními dávkami. Exogenní inzuliny se z krevního řečiště rychle vážou se na inzulinoreceptory, které ovlivňují vstřebávání glukózy do buněk.

Degradace inzulinu z 60% probíhá v ledvinách, zbytek pak v játrech a pouze malá část je pak vyloučena močí. Tím se liší od endogenního inzulinu, který je z větší části degradován v játrech.

Simulace aplikace dávek inzulinu je v modelu připravena pro současně dostupné typy inzulinu.

4.3.1.1 Rozdělení inzulinu podle původu

Analogické inzuliny – biosyntetizované inzuliny liší se pořadím aminokyselin a farmakokinetikou

Zvířecí inzuliny – inzuliny izolované z vepřových pankreatů

Humánní inzuliny – vyrobené rekombinantními technologiemi přenosu DNA do *Escherichia coli*

4.3.1.2 Rozdělení typů inzulínu podle délky účinku

- Krátkodobě působící inzuliny
 - slouží pro zvládnutí akutních situací hypoglykémie.
 - účinkuje do 15-30 minut (po dobu 4-6 hodin) a vrchol účinku nastává za 1-3 hodiny
 - Příklady: LISPRO, ASPART
- Středně dlouho působící inzuliny
 - Příklady: amorfni inzulín, supenze zink-inzulínu, isophan inzulín (např. NPH)
 - Jsou to stabilizované směsi inzulínů.
- Dlouhodobě působící inzuliny
 - obsahují velké krystaly zink-inzulínu, proto je jejich účinek 26-28 hodin
 - Příklad: inzulín GLARGIN

4.3.1.3 Režimy aplikace

Snaha při substituci inzulínu je kopírovat ideální sekreci inzulínu z pankreatu u zdravých lidí. Je nutné i počítat s tím, že pacient může mít zachován určitý stupeň endogenní sekrece inzulínu.

Pro tyto případy je typický dvou až třídávkový režim aplikace inzulínu. Konkrétní dávkování a typy inzulínu jsou však vždy specifické pro každého pacienta.

4.3.1.4 Implementace aplikace dávek inzulínu

Aplikace dávky inzulínu je založena na modelové funkci, která reprezentuje hladinu aplikovaného inzulínu v krvi v čase. Základem je superpozice jednotlivých průběhů insulínových koncentrací – jednotlivých aplikovaných dávek.

Dle [2] byla vytvořena modelovací funkce odpovídající aktuální koncentraci inzulínu v plasmě.

$$I_{abs} = \frac{s * t^s * T_{50}^s * D}{t * (t^s + D^s)^2} \quad (4.1)$$

Časový údaj T_{50} je doba od aplikace, která odpovídá času 50% absorbované dávky inzulínu v plasmě. T_{50} vypočítáme následovně:

Typ inzulínu	Parametr a	Parametr b	Parametr s
Analog Rapid	0,04	1,0	1,5
Analog Long	0,0	14,0	1,5
Lente	0,15	16,2	2,0
NPH	0,18	4,9	2,0
Regular	0,05	1,7	2,4
UltraLente	0,0	13,0	2,5

Tabulka 4.1: Experimentálně zjištěné parametry základních typů inzulínu[2]

$$T_{50} = a * D + b \quad (4.2)$$

D je samotná velikost dávky a parametry a a b jsou pak získány z experimenty, [2]

Superpozicí všech $I_i(t)$ v čase dostáváme hladinu exogenního inzulínu v krevní plasmě

$$I(t) = I_1(t) + I_2(t) + \dots + I_n(t) \quad (4.3)$$

Změny koncentrací pak dostaneme diferenciální rovnicí:

$$\frac{\Delta I}{\Delta t} = \frac{I_{abs}}{V_i * m} - k_e * I(t) \quad (4.4)$$

Množství inzulínu, které je degradováno v určitém okamžiku vyjádříme součinem s konstantou k_e .

Aktivní inzulín I_a popisuje druhá diferenciální rovnice

$$\frac{\Delta I_a}{\Delta t} = k_1 * I(t) - k_2 * I_a(t) \quad (4.5)$$

Platí, že k_1 a k_2 jsou konstanty farmakodynamiky popisující zpoždění působení aktivního inzulínu v plasmě.

Při funkci jater a svalů je hladina inzulínu v rovnováze s hladinou aktivního inzulínu, proto ji vypočteme následovně:

$$I_{eq}(t) = \frac{k_2}{k_1} * I_a(t) \quad (4.6)$$

Hladina rovnovážného stavu inzulínu je zásadní pro výpočet schopnosti jater ovlivňovat glykémii. Tato schopnost (hladina NHGB), je dána experimentálním modelem vyrovnávacího mechanismu jater.

	G ≤ 1,1	G = 3,3	G = 4,4
ShI/Ibasal	mmol/l	mmol/l	mmol/l
0	291,6	160,0	78,3
1	194,6	114,6	53,3
2	129,3	66,0	-1,7
3	95,7	46,3	-54,3
4	85,0	22,6	-76,0
5	76,3	4,3	-85,0
6	69,0	-10,0	-92,0
7	62,0	-25,3	-97,3
8	52,0	-43,3	-101,0
9	48,0	-47,3	-104,0
10	41,7	-49,3	-106,7

Tabulka 4.2: Naměřené hodnoty NHGB pro různé hodnoty glykémie a efektivní hodnoty inzulinu[2]

4.3.1.5 NHGB

Vyrovňovací mechanismus je založen na schopnosti regulovat glykémii. Vstupními hodnotami pro tento mechanismus je stávající hodnota glykémie a množství inzulinu v plasmě. Svou roli zde uplatňuje i specifický parametr pacienta – citlivost pacienta na inzulin v játrech – Sh. Dalším parametrem je pak bazální hladinu inzulinu – tedy hodnota ...

V práci [2] byly experimentálně ověřeny hodnoty NHGB pro dané hodnoty glykémie a míry inzulinu v plasmě. V modelech AIDA i dalších se data interpolují lineárně. Jiří Majer pak prokládá průběh hodnot pro různé hladiny inzulinu exponenciální funkcí pro tři hodnoty glykémie. Nicméně hodnoty glykémie v rozmezí těch naměřených pak opět interpoluje, tentokrát lineárně.

Přesnost této převodní funkce je velmi důležitá, neboť v reálném čase významně ovlivňuje hodnoty glykémie.

Mé řešení zakládá na kompletní interpolaci polynomem čtvrtého řádu. Pro optimalizaci polynomu jsem použil prostředí MATLAB.

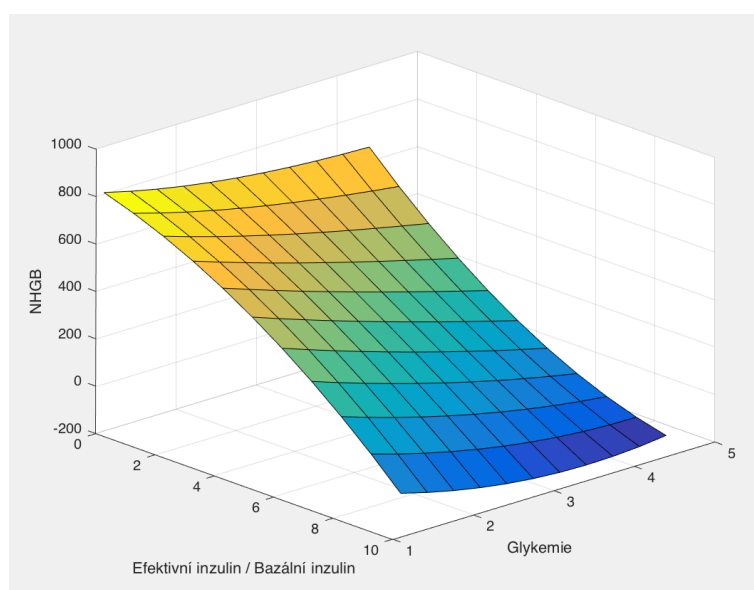
Experimentální hodnoty jsem zadal jako hodnoty funkce a našel polynom čtvrtého řádu, který se optimálně přibližuje této funkční závislosti.

Konkrétní hodnota NHGB pro zadanou glykémii a hladinu inzulinu se tak vypočte z polynomu a další interpolací již simulaci nezatěžují.

Z tabulky 4.2 lze vyvodit, že kladná hodnota NHGB zvyšuje hodnotu glykémie v plasmě, naproti tomu záporná ji snižuje. Tuto balanční vlastnost významně ovlivňuje hladina inzulinu v plasmě.

Hodnota NHGB má tedy funkční závislost na dvou vstupních hodnotách:

$$NHGB(t) = f(G(t), I_e(t)) \quad (4.7)$$



Obrázek 4.2: Interpolovaný průběh závislosti NHGB na hladině inzulinu v plasmě a glykémii

4.3.1.6 Funkce ledvin

Funkce ledvin v modelu spočívá v filtrování glukózy obsažené v plasmě. Ledviny se v tomto případě chovají jako hráz, která do určitého prahu (míra glykémie) glukózu nevyučuje – zadržuje, resp. ve sběrném kanálku cca 98% vstřebává zpět do krve.

Při zvýšené glykémii, která je specifická pro každého pacienta, pak glukózu vylučuje rychlostí vylučování, která je opět specifická pro daného pacienta.

Oba parametry je samozřejmě možné nastavit v grafickém prostředí.

Rovnice pro vylučování glukózy v případě, že $G(t) > R_{tg}$ platí:

$$G_{ren}(t) = G_{fr} * (G(t) - R_{tg}) \quad (4.8)$$

Pokud platí $G(t) \leq R_{tg}$ je $G_{ren}(t) = 0$

4.3.1.7 Příjem potravy

Dalšími vstupními daty je příjem potravy. Ten se definuje jako množství glukózy přijaté v potravě v gramech a čase přijetí. V modelu se předpokládá, že potrava se nejdříve dostává ze žaludku do střev, kde pak probíhá absorpce glukózy. Vyprazdňování žaludku však neprobíhá nárazově, ale má jistou dobu náběhu - rostoucí, maximální a klesající fáze.

Uvažujeme, že žaludek má maximální limit míry vyprazdňování a ta tak není vstřebaná okamžitě, ale s určitým časovým posunem.

$$\frac{\Delta G_{gut}}{\Delta t} = G_{empt}(t) - k_{gabs} * G_{gut}(t) \quad (4.9)$$

Konstanta k_{gabs} je míra vstřebávání glukózy ze střev, $G_{empt}(t)$ představuje sumu všech přijatých množství jídel, nikoli pouze jedno. Opět se tak uplatňuje princip superpozice, tedy se v určitém časovém okamžiku se sčítají jednotlivé příspěvky příjmu potravy.

Pro pozdější výpočet s utilizací glukózy je vhodné si definovat množství absorbované glukózy, která přichází do plasmy samostatně:

$$G_{in}(t) = k_{gabs} * G_{gut}(t) \quad (4.10)$$

4.3.1.8 Spotřeba glukózy v buňkách

Glukóza je nezbytná pro fungování lidského těla. Je základním a nejrychlejším zdrojem energie pro všechny tělesné tkáně. Pro některé lidské buňky, zejména pro buňky mozku a červené krvinky, je glukóza jediným zdrojem energie, bez kterého se neobejdou. Tyto tkáně spotřebují za 24 hodin přibližně 150 g glukózy[13].

Ve skutečnosti je její využití v buňkách přímo závislé na hladině inzulínu v plasmě, který aktivuje inzulínoreceptory a umožňuje tak transmembránový přenos glukózy.

Množství využití glukózy v buňkách je možné vypočítat následující rovnicí:

$$G_{out}(G, I_e) = \frac{G(t) \cdot (c \cdot S_p(t) \cdot I_e + G_i) \cdot (K_m + G_x)}{G_x \cdot (K_m + G(t))} \cdot m \quad (4.11)$$

Pro složitost této rovnice ji rozdělím na části a ty popíšu.

Výraz $c \cdot S_p(t) \cdot I_e$ obsahuje dvě konstanty, c představuje množství glukózy v mmol vstřebatelné při hladině $I_e = 1mU$, $S_p(t)$ je funkce citlivosti na inzulín, která se pohybuje v rozmezí [0-1] vzhledem k zadané pohybové aktivitě. Konstanta G_i je množství vstřebané glukózy nezávisle na množství inzulínu. K_m představuje využití inzulínu zprostředkované enzymy a G_x je referenční hodnota využití glukózy v těle.

Poslední proměnou v rovnici je $G(t)$, kterou je hladina glykémie v plasmě.

4.3.1.9 Glykémie

Samotná glykémie je hladina glukózy v krvi. Změny glykémie lze popsat diferenciální rovnicí zahrnující všechny vstupy a výstupy zmíněných funkcí organismu v orgánech, které její hodnotu ovlivňují.

$$\frac{\Delta G}{\Delta t} = \frac{G_{in}(t) + NHGB(G, I_e) - G_{out}(G, I_e) - G_{ren}(G)}{V_g \cdot m} \quad (4.12)$$

Hladina glukózy je tedy součtem vstupů - vstřebané glukózy ze střev, produkce glukózy v játrech a rozdíl glukózy spotřebované v buňkách a případně též glukózy vyloučené močí.

Protože jsou všechny funkce glukózy vyjádřeny jako koncentrace v mmol / l, pro stanovení změny množství glukózy je nutné množství vydělit mírou distribuce glukózy v těle pro skutečnou hmotnost pacienta. To provedeme vydělením součinu $V_g \cdot m$.

4.3.1.10 Definice diferenciálních rovnic

Model obsahuje čtyři diferenciální rovnice, které mají své řešení pouze numerickým postupem. Pro přehlednost je uvádím zde pohromadě:

$$\frac{\Delta I}{\Delta t} = \frac{I_{abs}}{V_i * m} - k_e * I(t) \quad (4.13)$$

$$\frac{\Delta I_a}{\Delta t} = k_1 * I(t) - k_2 * I_a(t) \quad (4.14)$$

$$\frac{\Delta G_{gut}}{\Delta t} = G_{empt}(t) - k_{gabs} * G_{gut}(t) \quad (4.15)$$

$$\frac{\Delta G}{\Delta t} = \frac{G_{in}(t) + NHGB(G, I_e) - G_{out}(G, I_e) - G_{ren}(G)}{V_g * m} \quad (4.16)$$

Výpočet aktivního inzulínu I_a a posléze vyčíslení I_e je vypočteno prvně, neboť funkce $G(t)$ v prvních dvou diferenciálních rovnicích nefiguruje. Vyčíslení I_e je nutné právě pro výpočet diferenciální rovnice 4.16.

4.3.1.11 Numerické řešení soustavy diferenciálních rovnic

Vzhledem k tomu, že jsem programoval nejprve uživatelské rozhraní v HTML a JavaScriptu (a jQuery), mne napadla myšlenka řešit numerický výpočet soustavy diferenciálních rovnic (dále jen *ODE - ordinary differential equations*) přímo v JavaScriptu.

Na internetu byla k nalezení knihovna *numerical.js*. Ta nabízela kromě dalších funkcí právě *ODE Solver*.

Důvody pro zvolení jiného jazyka pro řešení ODE byly nakonec dva. První byl náročnost výpočtu na klientské straně, konkrétně jádru prohlížeče. Vzhledem k tomu, že webové rozhraní má být přístupné i pro mobilní telefony, tak jsem se snažil javascriptový kód zcela zjednodušit a minimalizovat. Druhým důvodem byl složitý proces spuštění API. Pro API se předpokládá, že veškeré výpočty provádí server a klient pouze předává a dostává strojově čitelná data.

Mám zkušenosti s programováním aplikací v PHP a proto jsem se zaměřil tímto směrem. Jde o interpretový jazyk, který je ale zpracován na straně serveru a klient pouze dostává výsledky toho skriptu.

Nenalezl jsem však žádnou vhodnou knihovnu pro numerické řešení ODE. Proto jsem se rozhodl implementovat metodu Runge-Kutta čtvrtého řádu.

4.3.1.12 Implementace metody Runge Kutta

Runge-Kutta je numerická analýza, která pomocí iterativních metod aproximuje řešení diferenciálních rovnic. Tato metoda byla popsána okolo roku 1900 dvojicí německých matematiků C. Runge a M. W. Kutta[15].

Předpis metody Runge-Kutta čtvrtého řádu (dále jen RK4) je následující

$$y(x + h) = y(x) + \frac{h}{6} * (a + 2 * b + 2 * c + d) \quad (4.17)$$

$$a = h * f(x, y) \quad (4.18)$$

$$b = h * f\left(x + \frac{h}{2}, y + \frac{a}{2}\right) \quad (4.19)$$

$$c = h * f\left(x + \frac{h}{2}, y + \frac{b}{2}\right) \quad (4.20)$$

$$d = h * f(x + h, y + c) \quad (4.21)$$

Metoda vychází z Taylorova rozvoje a bere do úvahy i členy vyšších řádů.

Diskretizační chyba metody je $O(h^5)$, tedy pro krok $h = 0,1$ je chyba řádu 10^{-5} . V mém modelu jsem chybu minimalizoval na třetí řád, což představuje diskretizační krok $h = 0,25$ (čtvrt hodiny – 15 minut), což je pro použití ideální.

Ve čtyřech krocích se vypočtou parametry a, b, c a d , které slouží k predikci následující hodnoty funkce $y(x + h)$

4.3.2 API

Jeden ze základních úkolů tématu mé diplomové práce je pak umožnit využití modelu pro mobilní aplikaci Mobiab ve stejnojmenném projektu. Do budoucna se počítá s webovým portálem analogickým k této aplikaci. Proto jsem model od začátku navrhoval tak, aby k němu mohly přistupovat různé třetí strany, které budou v rámci své aplikace chtít využít data simulace pro své účely.

API je vzdálený přístup k mému modelu, kam se strojově odešlou vstupní data a výsledky – sledování glykémie, popř. jiné výstupy – budou opět ve strojové formě posílány zpět. Odpadá tedy nutnost implementovat řešení modelu v různých programovacích jazycích a stačí pouze data správně naformulovat, odeslat a následně výsledky zpracovat – např. zobrazit do grafů.

Model je tedy možné použít v mobilní aplikaci Mobiab okamžitě a nejen v ní. Další částí projektu Mobiab v oblasti edukace diabetiků jsou různé hry, které mají osvětlit původ a dopady této nemoci. Grafické prostředí tedy lze vytvořit na sto jiných způsobů v mnoha jiných elektronických nástrojích, ať už je to PC, mobil či tablet). Jádrem simulace zůstává vždy stejné.

Jelikož je API rozhraní čistě technická věc, je nutné k ní vytvořit dokumentaci. Na začátku definuji přístupový bod k API. Jde o hypertextový odkaz.

Přístup je prováděn skrze POST request, což je technologie jazyka HTML. Vstupní data jsou pevně definována. Vytvořil jsem tedy k nim náležitou dokumentaci viz obrázek 4.3.

Klient využívající API se o simulaci a výpočet vůbec nestará, hardwarově ho nijak nezatěžuje. Případná implementace jiných grafických rozhraní je tedy otázkou pouze formulací vstupních dat a zpracování dat výsledných.

Právě zpracování výstupních dat probíhá opět podobně. V dokumentaci je uvedena přesná struktura odpovědi API rozhraní.

Názorné struktury vstupních a výstupních dat doplňuji o podrobný technický seznam proměnných s definicí jejich typů a výchozích či očekávaných hodnot viz obrázek 4.6.

Formát vstupních dat

```
var inputData = {
  Parameters: {
    Name: "Jane Doe",
    BodyWeight: 80,
    SensitivityHepatic: 1,
    SensitivityPeripheral: 1,
    RenalThreshold: 10,
    GlomerularFiltration: 6,
    Duration: 24,
    Step: .25
  },
  InsulinDoses: [
    {
      Type: "UltraLente",
      a: 0,
      b: 1,
      s: 2,
      Time: 4
    },
    ... // zde přidejte další vstupy
  ],
  MealIntakes: [
    {
      Weight: 10,
      Time: 4
    },
    ... // zde přidejte další vstupy
  ],
  PhysicalActivity: [
```

Obrázek 4.3: Ukázka webové stránky dokumentace API - struktura vstupních dat

4.4 Grafické webové rozhraní

4.4.1 Předpoklady a cíle

Podle mého názoru je to právě grafické uživatelské rozhraní, ve kterém právě tkví problematika edukace nových pacientů. Nikdo nebude s chutí ovládat rozhraní z 90. let, popř. stahovat a instalovat další programy do počítače.

Chceme-li usnadnit použití modelu a opravdu ho dostat mezi nové pacienty, je nutné vytvořit takové rozhraní, které si nikdo nemusí nikam instalovat, může ho použít s prostředky, které dokonale zná a každodenně používá.

Webový prohlížeč umí používat každý, ať už je to na mobilu či na PC. Jeho grafické ztvárnění musí být přitažlivé a na první pohled srozumitelné.

Na uživatele nesmíme klást velké nároky, při prvním pohledu musí správně určit co se od něj očekává za interakci.

Volání API

```
$.post("http://janvlasaty.name/api/simulate.php", outputData, function(outputData) {  
    console.log("Output data:"+outputData);  
    ... // vaše implementace zpracování dat  
});
```

Obrázek 4.4: Ukázka přístupu k API - předání vstupních dat a zachycení dat výstupních

Formát výstupních dat

```
var outputData = {  
  InsulinPlasma: {  
    Unit: "mmol/l",  
    Values: [ ... // výstupní data ]  
  },  
  InsulinActive: {  
    Unit: "mmol/l",  
    Values: [ ... // výstupní data ]  
  },  
  InsulinEffective: {  
    Unit: "mmol/l",  
    Values: [ ... // výstupní data ]  
  },  
}
```

Obrázek 4.5: Ukázka webové stránky dokumentace API - struktura výstupních dat

4.4.2 Náčrty a koncepce

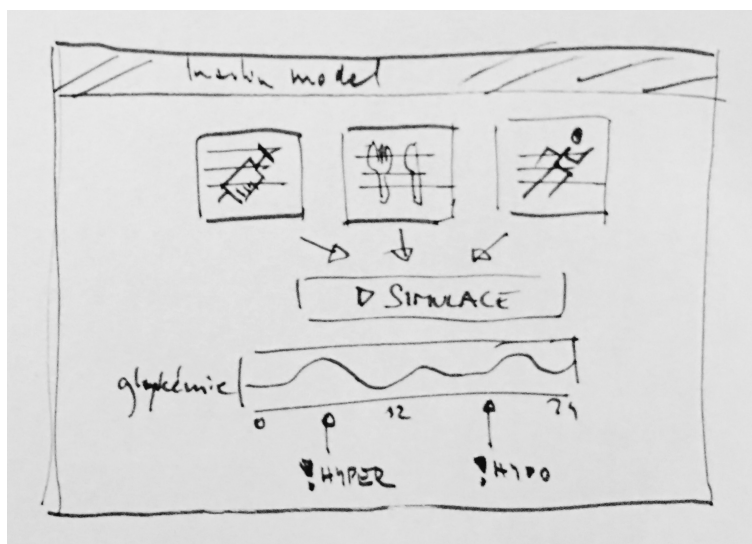
Pacient, který chce pochopit princip interakce inzulínu a glukózy v první řadě potřebuje vědět, co jsou hlavní vstupy systému, které glykémii ovlivňují. Nejde o to, že by sám nevěděl, že bude muset sledovat hladinu glykémie pravidelným měřením glukometrem nebo že bude kompenzovat hladinu inzulínu dávkami připravených typů inzulínu. Aby se však naučil předpokládat různé situace a možné komplikace onemocnění DM1, je nutné si osahat jaký účinek například má vysazení určitého typu inzulínu, popř. zpoždění vlivu příjmu potravy na hladinu glykémie v reálném čase.

Při návrhu grafického rozhraní jsem začal s tužkou a papírem. Hned na první stránce je uživateli jasné, že hlavní vstupy systému jsou tři. Dávky inzulínu, příjem potravy a fyzická aktivita.

To, že existuje např. parametr vyjadřující funkčnost jeho ledvin, nebo senzitivita jater na inzulín ho nemusí v první řadě zajímat. V případě, že má onemocnění komplikované například odlišnou senzitivitou jater na inzulín, to pacient zpravidla už ví, a sám si vzpomene, že model bude ještě třeba nastavit.

Název	Typ	Popis	Výchozí hodnota
Name	String	Celé jméno pacienta	"Jane Doe"
BodyWeight	Double	Hmotnost pacienta. Uvedeno v kilogramech.	80
SensitivityHepatic	Double	Citlivost jater na inzulin	0.5
SensitivityPeripheral	Double	Citlivost periferní tkáně	0.5
InsulinThreshold	Double	Lednicové práh výskoků glukózy do módu. Uvedeno v % ¹⁰⁰ .	10
GlucoseSensitivity	Double	Rychlost rytmování glukózy inzulinem. Uvedeno v % ¹⁰⁰ .	5

Obrázek 4.6: Ukázka webové stránky dokumentace API - struktura výstupních dat

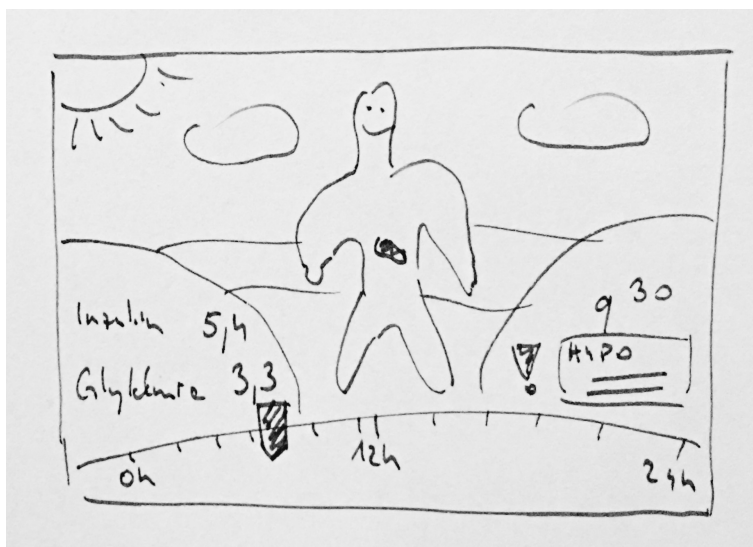


Obrázek 4.7: Náčrtek animace výsledků simulace

Toto nastavení není nijak skryto, ani mu není dána stejná pozice jako třem základním vstupům systému. U tlačítka Simulace je tak přehledně uvedeno, o jakého pacienta jde společně s jeho základními parametry.

4.4.3 Využití existujících knihoven a technologií

- Bootstrap framework** - Bootstrap představuje front-end framework, který byl vyvinut pro firmu Twitter a její sociální síť. Jde o sadu připravených nástrojů stylů a prvků webu. Nabízí standardizované zpracování webových formulářů. Použití tohoto volně šířeného nástroje významně usnadňuje startovní pozici tvorby webového rozhraní. Odpadá navíc i problémy kompatibility napříč operačními systémy a prohlížeči. Je stavěn tak, aby se všechna zobrazení na různých zařízeních dala vyřešit co nejrychleji. Skvělou funkcí je i systém strukturování obsahu webu do mřížkového systému dělení šířky zobrazení na zlomky šířky. Více na www.bootstrap.com.
- Chart.js knihovna grafů** - Javascriptová knihovna je velmi populárním nástrojem kreslení grafů na webové stránce. Oproti starším řešením využívá naplno možností HTML5. Alternativní knihovny často vykreslují grafy do statických rastrových obrázků. Chart.js naproti tomu využívá SVG vektorovou grafiku. Výhodou na první pohled je živost takových grafů. Graf lze libovolně animovat, v reálném čase měnit jeho



Obrázek 4.8: Náčrtek animace výsledků simulace

hodnoty. Podporuje interakci s grafem, např. zobrazení legend přímo nad datovými body, možnost datové body upravovat pomocí drag n' drop atd.

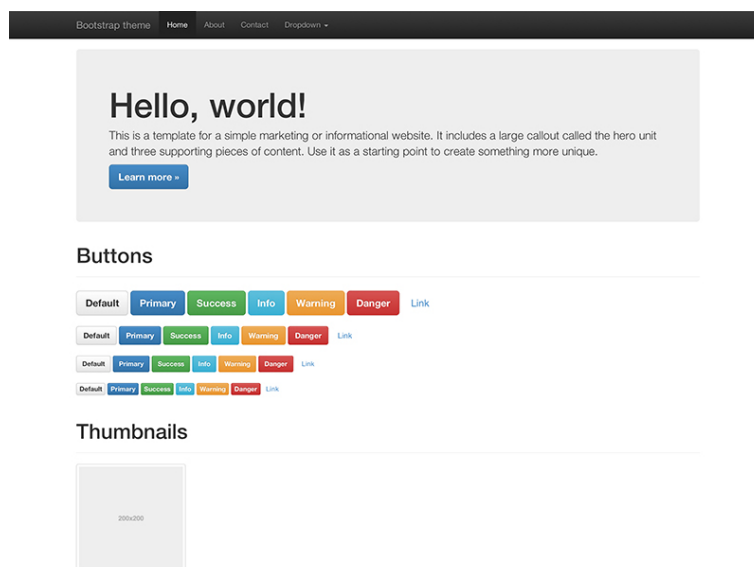
- **Technologie serveru** - V tomto odstavci se chci věnovat zvolení serveru a dalších technologií pro běh simulátoru. Vzhledem ke svým zkušenostem s programováním aplikací v PHP a tvorbou webových stránek jsem se rozhodl k využití snad nejběžnějšího řešení webové aplikace. Jde o server placeného hostingu. Nabízí Apache server, který umí zpracovávat PHP skripty.

4.4.4 Výsledné zpracování

Jak je uvedeno v úvodu, je nutné pamatovat na možné použití na různých zařízeních včetně mobilních přístrojů. Současný trend v návrhu webových stránek je její stavba tzv mobile-first. Nepostupuje se tedy návrhem pro desktopové prohlížeče s předpokládaným rozlišením přes 1000 pixelů, ale postup je obrácený. Nejprve se navrhuje tak, aby byla zobrazitelná na mobilních zařízeních. Ty dnes často nabízejí i Full HD displeje, které se svým rozlišením přibližují monitorům na PC. Úhlopříčka těchto obrazovek však stále zůstává zpravidla okolo 5 palců. Navíc jsou v naprosté většině ovládány dotyky prstů. Návrh webového rozhraní tak musí zvládnout nejen zobrazení na mnoha různých rozlišeních a velikostech displejů. Zásadní je možnost ovládání nejen myší, ale i dotykem prstu. Ovládací prvky tak musí být navrhovány s tímto dvojitým přístupem.

Ve své práci jsem využil šablony webové stránky jménem Bootstrap. Jde o HTML + jQuery framework, nebo-li připravené prostředí pro návrh webových prezentací a aplikací. Jasně definuje strukturu stránky i její stavbu, sjednocuje grafické ztvárnění ovládacích prvků a definuje základní třídy objektů ve své struktuře.

Prostředí navíc graficky připomíná design webových aplikací od společnosti Google. Nezapře se i podobnost s designem posledních verzí mobilního operačního systému Android.



Obrázek 4.9: Startovní šablona nástroje Bootstrap pro tvorbu webových stránek

Mimochodem aplikace Mobiab je vyvíjena v současné době na této platformě.

Předpřipravené šablony napomáhají sjednocení ovládání a tak zvýšení přehlednosti pro uživatele.

Zvláštní kapitolou jsou dialogová okna, kde je nutné aby byly ošetřeny vstupní hodnoty. Uživatel má jasný přehled o tom, co edituje. V jednom okamžiku ovládá jen několik parametrů a snižuje se tím možnost ztracení se v ovládání. Přítomnost tlačítka zpět, popř křížku v horním rohu navádí uživatele, aby věděl jak se vrátit zpět poté, co by toto okno vyvolal nechtěně.

Samostatnou částí je zobrazení výsledků simulace. tu je uživatel zpracovávat syrovém datovém formátu pomocí záložky export viz obrázek .

Zpracoval jsem i edukativní část animace, kdy uživatel posuvníkem upravuje čas a na základě aktuálních hodnot mu program nabídne popis možné situace hypoglykémie či hyperglykémie.

Posledním typem zobrazení simulace je prosté vykreslení do grafů. V přehledu je graf průběhu hladin inzulínu a glykémie.



Obrázek 4.10: Příklady automaticky generovaných grafů knihovny Chart.js

Inzulín-glukózný model [API dokumentace](#) [O projektu](#) Projekt Mobiab

Inzulín-glukózný model

Edukativní model pro diabetiky I. typu

📌 Dávky inzulínu

Čas	Typ	Dávka [IU]	
7:30	Regular	3	✖
7:30	NPH	12	✖
17:30	Regular	4	✖
22:30	NPH	18	✖

+ PŘIDAT

🍽️ Příjem potravy

Čas	Obsah glukózy	
8:00	30g	✖
10:00	20g	✖
12:00	40g	✖
16:00	10g	✖
18:00	30g	✖

+ PŘIDAT

🚴 Pohybová aktivita

Čas	Typ	Doba	
8:00	0.8	1	✖

+ PŘIDAT


Obrázek 4.11: Úvodní strana webového rozhraní

Jméno Hmotnost [kg] ⚙️ NASTAVENÍ

Jane Doe 80

⚙️ SIMULOVAT

Obrázek 4.12: Proces spuštění simulace s nenápadným blokem parametrizace pacienta

 Nastavení ✕

Upravit dávku inzulínu

Čas

Typ inzulínu

Dávka [IU]

Obrázek 4.13: Nastavení dávky inzulínu

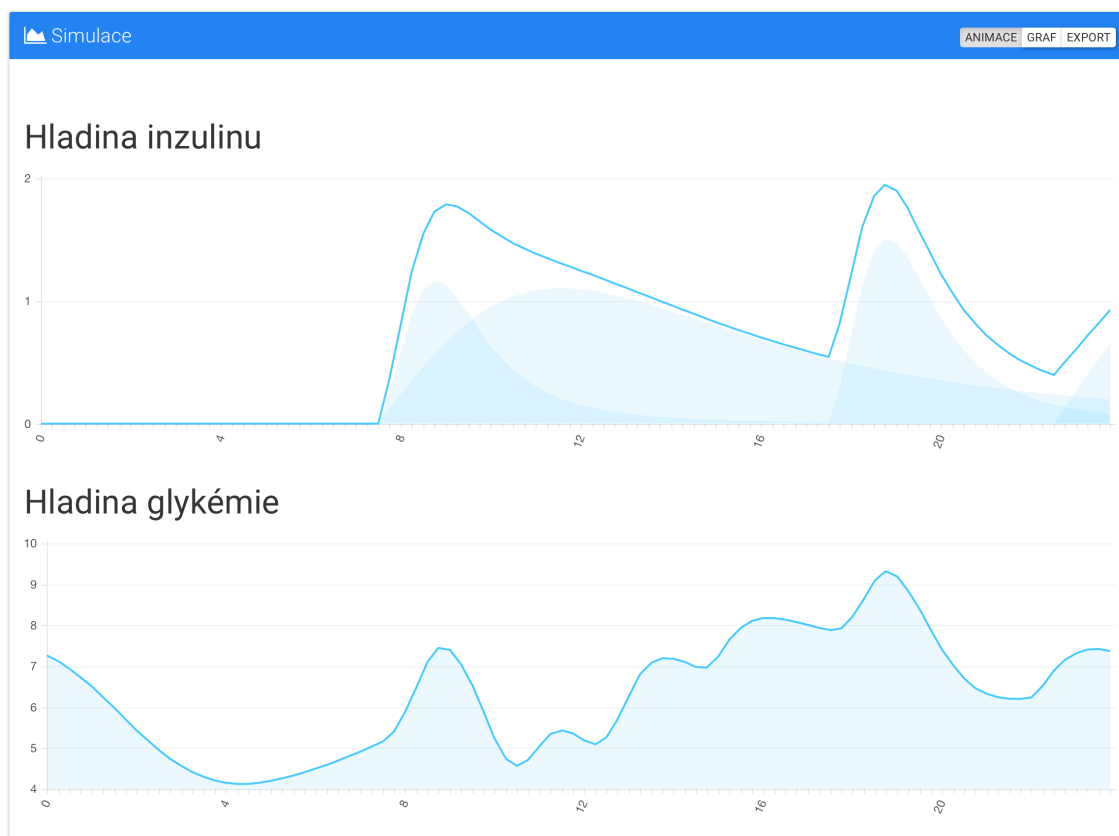
Simulace ANIMACE GRAF EXPORT

Název funkce	Popis	Akce
$I(t)$	Funkce hladiny inzulínu v plasmě	<input type="button" value="EXPORT"/>
$I_a(t)$	Funkce hladiny aktivního inzulínu v plasmě	<input type="button" value="EXPORT"/>
$I_e(t)$	Funkce hladiny efektivního inzulínu v plasmě	<input type="button" value="EXPORT"/>
$G_{\text{emp}}(t)$	Funkce vyprazdňování potravy z žaludku do střev	<input type="button" value="EXPORT"/>
$G_{\text{ex}}(t)$	Funkce vylučování glukózy močí	<input type="button" value="EXPORT"/>
$G_{\text{cell}}(t)$	Funkce spotřeby glukózy v buňkách	<input type="button" value="EXPORT"/>
$NHGB(t)$	Funkce produkce glukózy v játrech	<input type="button" value="EXPORT"/>
$G_p(t)$	Funkce hladiny glykémie v plasmě	<input type="button" value="EXPORT"/>

Obrázek 4.14: Přehledné možnosti exportu dat každé funkce modelu



Obrázek 4.15: Ukázka animace výsledků modelu



Obrázek 4.16: Ukázka výsledků simulace - grafy průběhů hladiny inzulínu v plasmě a hladina glykémie

Kapitola 5

Testování

Validaci modelu jsem dle zadání provedl vůči modelu AIDA. Ten samotný byl validován na výběru 30 pacientů s daty během 5-6 dní. Porovnávaly se naměřené a model predikované hodnoty glykémie. Vzhledem k tomu, že model AIDA se považuje za jistý standard mezi modely, použiji ho jako referenční model a své simulace budu validovat oproti těmto datům.

5.1 Metodika

5.1.1 Důvody pro odhad chyb

Model nikdy nebude popisovat ve 100% realitu. Vždy nějakým způsobem realitu zkresluje. Dobrou analýzou jeho chyb však lze odhalit nesprávnou koncepci, špatně nastavené parametry a další. Dle [1] lze chyby rozdělit na následující typy:

- **Přírozená variabilita systému** - chyby tohoto původu vznikají chybou měření, která je zapříčiněná jednak nedokonalými metodami měření, ale realitou přírizenosti variability reality a její nestabilita. Je tedy pošetilé dosahovat nulové odchylky od naměřených parametrů použitých pro sestavení modelu. Ať už by byl model jakkoliv přesný, neodpovídal by realitě do takové míry, jako jí neodpovídají naměřené hodnoty.
- **Zanedbání faktorů v modelu** - model popisuje vždy část reality, volba sledovaných faktorů je základním krokem, který vnáší do systému chybu. Některé faktory zanedbáváme pro jejich minimální ší nulový dopad na modelované veličiny, popř. faktory z různých důvodů modelovat nedokážeme. Důvodem může být přílišná složitost jejich případné implementace.
- **Špatný návrh modelu** - tato chyba spočívá zpravidla v opomenutí důležitých součástí modelu, nebo špatnou parametrizací. Chyba lze minimalizovat přesnějším měřením a estimací parametrů, popř. lepší analýzou koncepce modelu.

5.1.2 Zvolené statistické metody

Pro hledání nesrovnalostí mezi daty mého modelu a referenčního modelu AIDA jsem zvolil následující statistické metody:

Průměrná chyba vyjádřená následující rovnicí

$$B = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^N (P_i - O_i) \quad (5.1)$$

Standardní odchylka zkráceně SD (Standard Deviation)

$$SD = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^N (P_i - O_i - B)^2} \quad (5.2)$$

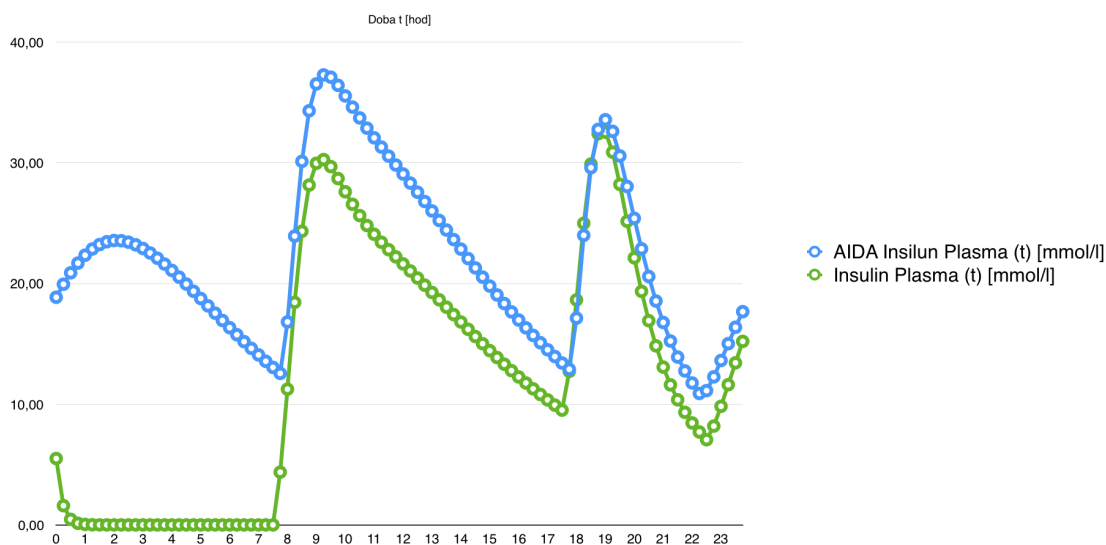
5.1.3 Validace na typovém příkladu

Pro validaci jsem vybral tři typové příklady pacientů s DM1. Nechal jsem pro stejné parametry modelu a stejná vstupní data simulovat hladinu inzulínu v krvi. Následně jsem statisticky vyhodnotil chybu mého modelu a shrnul výsledky do tabulky.

Typový příklad - Muži, který oslavil již 45. narozeniny, byl DM1 diagnostikován ve 14 letech. V současné době má naordinován režim krátce a středně dlouho působících inzulínů podávaných 4x denně.

- **Příjem jídla** - 7.30, 20g
- **Příjem jídla** - 10.00, 20g
- **Příjem jídla** - 12.00, 20g
- **Příjem jídla** - 14.30, 10g
- **Příjem jídla** - 17.30, 20g
- **Příjem jídla** - 22.00, 5g
- **Aplikace inzulínu** - 7.30, Regular, 3IU
- **Aplikace inzulínu** - 17.30, Regular, 4IU
- **Aplikace inzulínu** - 7.30, NPH, 12IU
- **Aplikace inzulínu** - 22.00, NPH, 12IU
- **Pohybová aktivita** - žádná

Po tomto srovnání jsem výpočet chyby neprováděl, jelikož bylo zřejmé, že rozdíl průběhu hladiny inzulínu v plasmě je značný. Úplně jiný průběh je především v úvodních 7 hodinách simulace. AIDA totiž jako výsledek reprezentuje několikátý den simulace, kdy každý den byla prováděno stejné dávkování inzulínu a příjem potravy. Slouží to ke stabilizaci průběhů veličin, aby nebylo nutné definovat počáteční podmínky.



Obrázek 5.1: Srovnání průběhu hladiny inzulinu v plasmě - problém počátečních podmínek

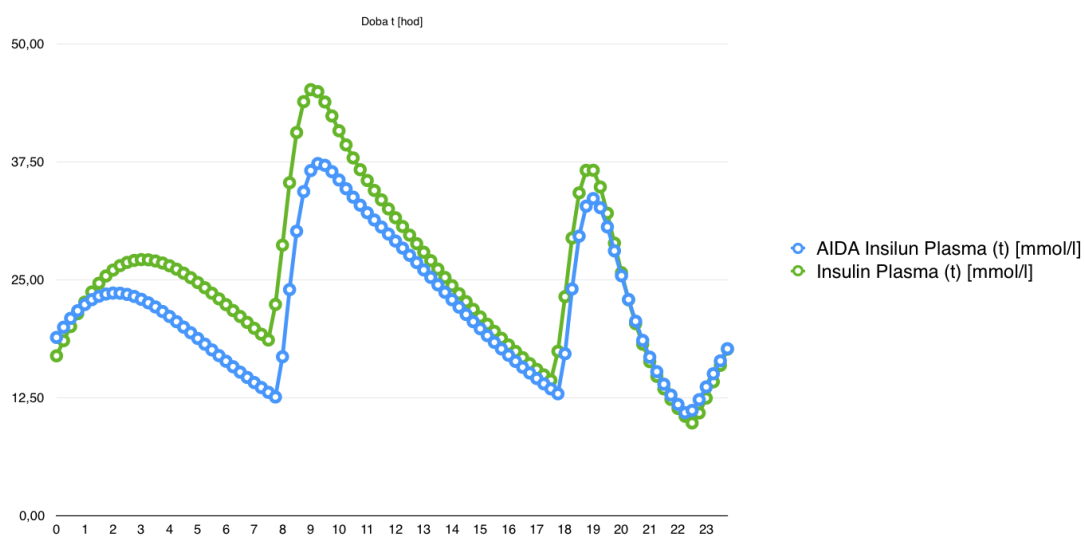
Ty jsou v mém případě i v případě AIDA zpravidla nulové. Abych hodnoty mohl porovnávat provedl jsem simulaci ještě jednou, tentokrát podobně jako AIDA dvakrát za sebou a výsledek porovnal viz obrázek 5.2.

Průměrná chyba mého modelu oproti modelu AIDA byla v tomto případě $B = 4,01 \frac{mmol}{l}$ se směrodatnou odchylkou $SD = \pm 3,21 \frac{mmol}{l}$.

Je na místě zmínit i výsledky validace samotného modelu AIDA na reálných datech pacientů. Tam model AIDA vykazoval průměrnou chybu $B = 1,93 \pm 0,86 mmol/l$.

Chyba mého modelu je dvojnásobná, což nelze označit za ideální výsledek a je třeba model dále ověřit na větším rozsahu dat, případně upravit parametrizaci modelu.

Simulaci by bylo nutné provést na větším měřítku případů a po delší časový úsek. Je důležité ovšem podotknout, že model má sloužit především pro edukativní účely a pacient se z něj má naučit odhadovat účinky jednotlivých dávek inzulinu. **Model nesmí ani nemá sloužit pro plánování dávek kompenzace inzulinem.**



Obrázek 5.2: Srovnání průběhu hladiny inzulinu v plasmě - srovnatelná simulace

Kapitola 6

Závěr

6.1 Řešené problémy

V této části uvádím některé z problémů, se kterými jsem se setkal při implementaci modelu a jeho grafického prostředí. Zmiňuji pochopitelně ty, které jsem řešil já osobně s nějakými problémy, ale myslím, že mohou být případně dobrým pomocníkem při dalším rozšiřování tohoto modelu.

6.1.1 Numerické řešení

Zvolená metoda Runge-Kutta je osvědčenou metodou pro řešení diferenciálních rovnic. Osvědčilo se mi vytvořit generický objekt diferenciální rovnice, kterou pak objektu numerického výpočtu předáváme jako parametr. Odpadá tak nutnost implementovat numerickou metodu ke každé diferenciální rovnici ze soustavy.

Osobně jsem strávil velké množství času právě předáváním funkce jako parametru pro estimaci jednotlivých koeficientů metody Runge-Kutta. Je vhodné si nejprve vyzkoušet vlastní implementaci Runge-Kutta na jednodušší funkci. Já jsem použil nejprve diferenciální rovnici se sinem, posléze jednoduchou kvadratickou funkci.

Použití této metody mě naopak překvapilo ve své malé míře chyby v řádu $< 10^{-3}$, který platí pro diskretizační krok $h = 0,25$.

6.1.2 Jednotky a vyčíslování rovnic

V medicíně jsou fyzikální jednotky kapitolou samy o sobě. Dlouhodobě zažitá měření a zároveň rychlé pronikání IT technologií možná tvoří jistý chaos v dosud zažitých jednotkách, které často nemusí odpovídat standardním jednotkám soustavy SI. Různě definované konstanty vnášejí do sestavování modelu zmatek.

Je tedy nanejvýš vhodné všude, kde to jen jde, definovat společně s hodnotou i jednotku. Platí to i v samotné implementaci simulátoru, ačkoliv se zdá, že zapouzdření konstant je natolik konzistentní, že již nemůže způsobit zmatky. Z hlediska objektového programování je však zapotřebí udržovat v objektové vrstvě všechny informace o datech souhrnně. Na obr ukazuji systém, který se mi velmi osvědčil při implementaci rovnic. Uvedení jednotky u každé konstanty či parametru usnadňovalo kontrolu jednotkového vyčíslení každé rovnice.

```

1 <?php
2
3 class Constants {
4
5     public $k_e = array(
6         "value" => 5.4,
7         "unit" => array(
8             "cz" => "<sup>1</sup></sub>h</sub>",
9             "en" => "<sup>1</sup></sub>hr</sub>"
10        ),
11        "desc" => array(
12            "cz" => "Míra eliminace inzulinu",
13            "en" => "Constant of insulin elimination"
14        ));
15     public $k_1 = array(
16         "value" => 0.025,
17         "unit" => array(
18             "cz" => "<sup>1</sup></sub>h</sub>",
19             "en" => "<sup>1</sup></sub>hr</sub>"
20        ),
21        "desc" => array(
22            "cz" => "Parametr pro inzulinová farmakodynamika 1",
23            "en" => "Parameter of insulin farmacodynamics 1"
24        ));
25     public $k_2 = array(
26         "value" => 1.25,
27         "unit" => array(
28             "cz" => "<sup>1</sup></sub>h</sub>",
29             "en" => "<sup>1</sup></sub>hr</sub>"
30        ),
31        "desc" => array(
32            "cz" => "Parametr pro inzulinová farmakodynamika 2",
33            "en" => "Parameter of insulin farmacodynamics 2"
34        ));

```

Obrázek 6.1: Implementace objektu Constants zahrnující všechny konstanty modelu společně s jejich jednotkami

6.1.3 ScalableChart.js a Chart.js knihovny pro kreslení grafů

Pro vykreslování grafů se mi osvědčila knihovna Chart.js s jejím malým, ale velmi hodnotným rozšířením ScalableChart.js. O knihovně Chart.js jsem se již zmínil v předchozí kapitole, druhá knihovna přidává významnou funkcionalitu pro škálování grafu při zvětšení a zmenšení okna prohlížeče.

Vlastní implementace škálování by zabrala dost času a tato knihovna tento problém řeší třemi řádkami kódu.

6.1.4 API

Pro tvorbu API, resp. definování struktury JSON formátu dat jsem použil šikovný nástroj JSON Editor Online. Na webu www.jsoneditoronline.org lze jednoduše editovat a validovat strukturu vašeho JSON objektu. Kontrolou kódu v reálném čase pomáhá odhalit syntaktické chyby a šetří tak čas.

6.1.5 Přizpůsobení mobilům a dalším dotykovým zařízením

Musím opět zmínit front-end framework Bootstrap, který nabízí pokročilý mřížkový systém rozdělení obsahu do struktur s jasně daným flexibilním podílem z celkové šířky. Toto řešení velmi usnadňuje přizpůsobení zobrazení na různá rozlišení přístrojů.

Framework obsahuje předdefinované CSS třídy pro určení podílu vlastní šířky na celkové šířce. Zároveň umožňuje definici pro každý ze čtyř typů - velikostí displeje.

6.2 Vylepšení stávajících řešení

6.2.1 Pohybová aktivita

V modelu jsem oproti stávajícím řešením zahrnul jako vstupní parametr kromě dávek inzulínu a příjmu potravy také pohybovou aktivitu. Jde o další krok lépe predikovat hladinu glykémie v plasmě. Na základě zadaných aktivit - definicí náročnosti aktivity, čase začátku a době trvání jsem upravoval hodnotu senzitivity na inzulín ve tkáních[3].

6.2.2 Interpretace simulace

Jelikož je hlavní zaměření použití modelu pro edukaci pacientů, stanovil jsem si i cíl interpretovat jistým způsobem simulovaná data a vysvětlovat komplikace, které mohou nastat.

V simulaci je při hraničních hodnotách glykémie zobrazována informační schémata pro upozornění na možné vznikly komplikací a nabízí jejich možné řešení.

6.3 Zhodnocení splnění úkolů ze zadání

6.3.1 Seznámení se s problematikou diabetu

Provedl jsem důkladnou rešerši již existujících modelů predikce glykémie u onemocnění DM1. Snažil jsem se vypíchnout vlastnosti modelů a jejich uživatelských rozhraní. Přitom jsem kladl důraz na hlavní účel a oblast působnosti těchto modelů v problematice léčby diabetu. Tím je podle mne hlavně edukace nových pacientů a osvojení si metabolických principů, které v těle nastávají.

Jako hlavní myšlenku a správný směr mého vylepšení stávajících řešení považuji důraz na interaktivitu grafického prostředí a jeho grafickou přívětivost spojenou s dobře navrhnutým uživatelským prostředím.

6.3.2 Implementace modelu

Dle zadání jsem implementoval model v programovacím jazyce Open Modelica, zdrojové kódy modelu a jeho funkční verze je přiložena na CD. Důležitost tohoto kroku oceňuji především v dobré názornosti modelu a nutností opravdu se ponořit do této problematiky.

Nicméně jsem se nakonec rozhodl pro implementaci v PHP pro použití ve webovém rozhraní. Export modelu v jazyce Modelica se zdál být moc složitým s nejistým výsledkem. Proto jsem nakonec zvolil PHP.

Není to tak, že bych starý model zahodil, naopak. Provedl jsem v něm validaci systému a následně pouze rovnice přepsal do jazyka PHP. Model v jazyce Modelica tak byl naprosto zásadním krokem pro vytvoření webového rozhraní.

6.3.3 Propojení s webovým rozhraním a aplikací v OS Android

Pro tyto účely jsem vytvořil univerzální API. Jakékoliv další použití ať už v aplikaci mobilní či případně desktopové je možné přes poslání HTTP požadavku na konkrétní URL adresu simulátoru. To usnadňuje tvorbu dalších grafických rozhraní a využití v aplikacích na různých platformách. Klientská strana simulátoru musí dle svých specifickým možností editovat vstupní data a pak výsledná data přijmout a posléze zpracovat. Nemusí se však znovu implementovat stejný model do různých platforem a programovacích jazyků. Je neustále v provozu na jedinečné internetové adrese.

Napojení do stávající aplikace je otázkou několika desítek minut. V aplikaci Mobiab model nahradí nešikovné využití AIDA modelu a aplikace se tak stane samostatnou.

Nešikovnost tohoto řešení tkví v absenci jakéhokoliv přístupového bodu strojové komunikace k AIDA modelu.

6.3.4 Validace modelu vzhledem k AIDA

Vybral jsem tři typové příklady pacientů, které jsem zároveň přidal jako možné šablony do samotného modelu pro ilustraci. Pro tyto tři pacienty jsem nechal simulovat průběh - predikci glykemie a hladiny inzulínu v plasmě. Pomocí stanovení průměrné chyby a střední kvadratické chyby jsem zhodnotil přesnost mého modelu.

6.4 Další vylepšení

- Rozšířit funkcionalitu interpretace výsledků simulátoru.
- Rozšířit možnosti nahrání různých případů pacientů s komentářem.
- Zavést do modelu vliv menstruačního cyklu u žen - je prokázáno, že má vliv na senzitivitu buněk na inzulín.

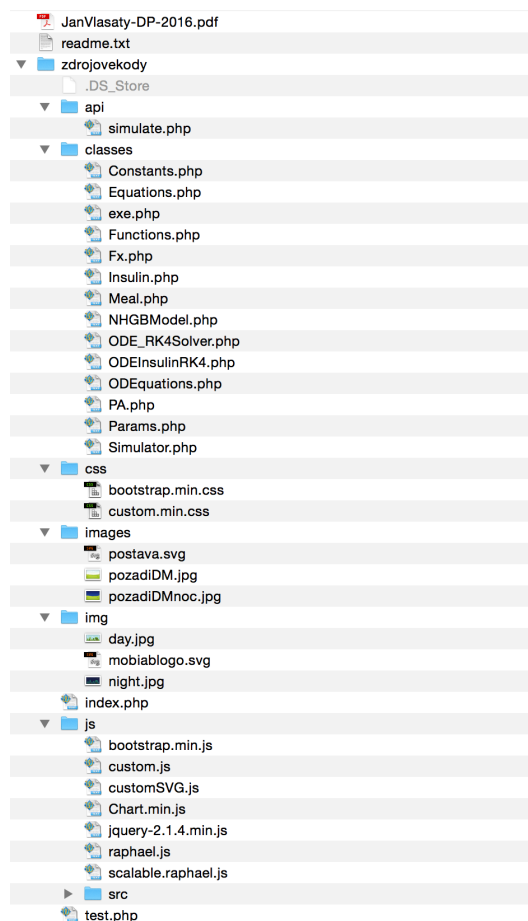
Literatura

- [1] H. J. a Škrdla M. *Úvod do matematického modelování*. Masarykova univerzita, Brno, 2006. In Czech.
- [2] D. Berger, M. a Rodbard. Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection. *The American Diabetes Association, Diabetes Care*, 12(10), 1989.
- [3] A. Derouich, M. a Boutayeb. The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin. *Journal of Biomechanics*, 2002.
- [4] Diasvět.cz. Diabetické dítě ve škole.
<http://www.diasvet.cz/diabeticke-dite-ve-skole/>, stav z 10. 1. 2016.
- [5] E. D. Lehmann. *Application of information technology in clinical diabetes care Part 2*. Models and education, Medical Informatics, 1997. anglicky.
- [6] E. D. Lehmann. Model aida, 1998.
<http://www.2aida.net/>, stav z 10. 1. 2016.
- [7] k. Leoš Navrátil. *Vnitřní lékařství*. Grada publishing, a.s., 2008. česky.
- [8] J. Majer. Simulátor interakce glukózy a inzulínu u pacientů s nemocí diabetes mellitus v kontextu diabetického deníku. *Diplomová práce*, 2008.
- [9] J. Nielsen. Ten usability heuristics. ISSN 1548-5552, 2005.
<https://www.nngroup.com/articles/ten-usability-heuristics/>, stav z 10. 1. 2016.
- [10] S. Trojan. *Lékařská fyziologie*. Grada publishing, a.s., 2003. česky.
- [11] ÚZIS. Činnost oboru diabetologie, péče o diabetiky v roce 2013, 2013.
<http://goo.gl/tAu8vP>, stav z 10. 1. 2016.
- [12] Wikipedia. Diabetes mellitus.
https://cs.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus#cite_note-11, stav z 10. 1. 2016.
- [13] Wikipedia. Glukóza.
<https://cs.wikipedia.org/wiki/Gluk{\'o}za>, stav z 10. 1. 2016.

- [14] Wikipedia. Hypoglykemie.
<https://cs.wikipedia.org/wiki/Hypoglykemie>, stav z 10. 1. 2016.
- [15] Wikipedia. Numerical methods for ordinary differential equations.
<https://goo.gl/QTJodt>, stav z 10. 1. 2016.

Příloha A

Obsah přiloženého CD



Obrázek A.1: Seznam přiloženého CD