****

##### Metody vyhledávání situací zvýšené fyzické aktivity u pacientů s diabetem

Semestrální práce

Studijní program:Biomedicínské inženýrství a informatika

Studijní obor: Biomedicínské inženýrství

Autor práce: Bc. Milan Poláček

Vedoucí práce: Ing. Anna Holubová

###### Zadání

Navrhněte algoritmy pro automatické vyhledávání situací zvýšené fyzické aktivity (počet kroků za minutu) spolu s poklesem glykémie (hodnoty v 5-ti minutových intervalech) u pacientů s onemocněním diabetes mellitus. Situace budou vyhledávány z již stávající databáze v rámci projektu Diani. Vytvořené algoritmy rovněž umožní sledovat, jaké má nastavení jednotlivých parametrů (práh pro počet kroků, velikost poklesu glykémie, minimální doba trvání poklesu) vliv na počet nalezených situací.

##### Abstrakt:

V současné době existuje řada softwarových řešení pro stahování a agregaci dat z mobilních zařízení pro podporu při léčbě pacientů s diabetem. Pro využití záznamů z různých přístrojů musí tedy mít pacient či lékař přístup i k různým aplikacím. Protože tyto aplikace nebývají mezi sebou kompatibilní, lze následně vyhodnocovat přenesená data pouze separovaně, tedy z každého zařízení zvlášť, což snižuje uživatelský komfort či dokonce brání jejich praktickému využití.

Mojí snahou tedy bylo vytvořit webový portál, kam by data z různých druhů přístrojů používaných pacienty byla automaticky přenášena a zároveň by zde pacient či jeho lékař měl možnost data v celistvosti prohlížet a analyzovat.

Tato diplomová práce se zabývá webovou aplikací Diani, která umožňuje automatický přesun, uložení a hodnocení dat z různých elektronických přístrojů, jakými jsou např. hodnoty glykémie, krevního tlaku, počtu nachozených kroků, tepové frekvence aj. Kromě zobrazení grafů je možné vést i osobní kartu pacienta s informacemi jako je váha, výška, HbA1c (glykovaný hemoglobin), hodnoty sacharidů v jídle, dávky inzulínu, spánek/bdění aj. Do systému lze v libovolném časovém rozmezí manuálně nahrávat i data z kontinuálních monitorů glykémie. Uvedená data jsou přehledně graficky zobrazena na časové ose. Uživatel může také generovat výpis záznamů do přehledné tabulky a využít jej během konzultace s lékařem.

Pomocí řídící logiky v jazyce C# a také JavaScriptu je v současnosti možné data zobrazovat v denním, týdenním a měsíčním náhledu, kde měsíční náhled je obohacen o trend glykémie. Pro další statistické zpracování dat lze data stáhnout ve formátu csv.

Systém Diani je postaven na architektuře ASP.NET MVC s podporou HTML a CSS. Aplikace je dále doplněna o opensource pluginy (jako např. Highcharts, Jquery, JavaScript apod.).

Vytvořili jsme funkční webové rozhraní pro přenos, sběr, analýzu a export dat z mobilních zařízení jako je aplikace diabetického deníku pro smartphone, krokoměr, glukometr, kontinuální monitor glykémie, váha a tlakoměr. Webovou aplikaci Diani používají v testovacím módu jak pacienti, tak lékaři.

Obsah

[1. Úvod 3](#_Toc472962993)

[2. Přehled současného stavu 4](#_Toc472962994)

[3. Metody 4](#_Toc472962995)

[3.1. Sběr dat 5](#_Toc472962996)

[3.2. Tvorba algoritmů a jejich implementace 5](#_Toc472962997)

[3.3. Testování a datová analýza 6](#_Toc472962998)

[4. Výsledky 7](#_Toc472962999)

[5. Diskuse 8](#_Toc472963000)

[6. Závěr 8](#_Toc472963001)

[7. Reference 10](#_Toc472963002)

##### Seznam užitých zkratek a slovních spojení

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| aktivity tracker | senzor pro měření aktivity a hloubky spánku (např. náramek Fitbit) |
| telemonitoringovací systém | soubor měřících technologií biologických výstupů s vizualizační aplikací |
| selfmonitoring | pravidelné měření (např. glykémie) a reakce měřené osoby na změřenou veličinu |
| ASP.NET MVC | aplikační webový framework (aplikační rámec) implementující návrhový vzor model-pohled-řadič (model-view-cotroller) |
| MS SQL | Microsoft standardizovaný strukturovaný dotazovací jazyk (Structured Query Language) |
| HTML | HyperText Markup Language, značkovací jazyk pro tvorbu webových stránek |
| CSS | kaskádové styly, jazyk pro popis způsobu zobrazení HTML značek |
| WHO | World Health Organisation, Světová zdravotnická organizace |
| MODY | Maturity-Onset Diabetes of the Young, volně přeloženo jako diabetes dospělého typu objevující se u mladých lidí |
| NDP | Národní diabetologický program |
| CGM | kontinuální monitor glykémie |
| GL | glykemická nálož (glycemic load) |
| ID | unikátní identifikátor |
| pdf | Přenosný formát dokumentů (Portable document format), formát dokumentu vyvíjený firmou Adobe |
| csv | data oddělená desetinou čárkou (comma separated value), formát dokumentu |
|  |  |

# Úvod

Fyzická aktivita je jedním z hlavních parametrů, který významně ovlivňuje hladinu cukru v krvi u pacientů s diabetem. Mechanismus využívání glukózy k získávání energie v průběhu vykonávání fyzické aktivity je velmi komplexní a v porovnání s bez onemocnění diabetem se u těchto pacientů liší.

Zatímco u zdravých jedinců je regulace inzulínu v průběhu zvýšené fyzické aktivity zcela automatická (u aerobního pohybu je to snížení sekrece inzulínu a zvýšení kontraregulačních hormonů, které podpoří vyplavování zásobního glykogenu), pacient zejména s diabetem 1. typu musí administraci inzulínu regulovat jeho subkutánním dodáním a to prostřednictvím tzv. pera či pumpy na základě vlastního uvážení a zkušeností z předešlých podobných situací. Příliš vysoká dávka inzulínu může zapříčinit velmi strmý pokles glykémie vedoucí často k závažné a život ohrožující hypoglykémii. Naopak nedostatek inzulínu v těle neumožní glukóze vstoupit do některých buněk a tělo si pak získává energii nefyziologickým způsobem za vzniku toxických látek, které mohou vézt k život ohrožující ketoacidóze, tedy překyselení organizmu. [1][2][3]

Znalost chování glykémie v průběhu různého druhu a intenzity fyzické aktivity jsou pro pacienty klíčovou informací pro správné nastavení inzulínových dávek v takovýchto situacích.

Dnešní možnosti sledování fyzické aktivity prostřednictvím mobilní a nositelné elektroniky spolu s kontinuální monitorací glykémie představují efektivní způsob, jak zpřístupnit pacientům s diabetem zpětnou vazbu o chování glykémie v období zvýšené fyzické aktivity.

Webová aplikace Diani tyto a některé další parametry (dávkování inzulínu a množství konzumovaných sacharidů) umožňuje monitorovat a zobrazovat v reálném čase. Intenzita fyzické aktivity ve formě počtu kroků za minutu spolu s hodnotami glykémie měřené v 5-ti minutových intervalech jsou velmi cenným nástrojem pro pochopení chování glykémie v různých situacích.

Vzhledem k velkému množství dat však ani samotní pacienti nejsou dosud schopni poučit se zcela ze všech situací, které se tímto způsobem podaří zaznamenat.

Cílem této práce bylo pomoci pacientům nalézt situace se zvýšenou fyzickou aktivitou, které zapříčinily pokles glykémie, a tím snadněji nalezli v datech místa, v nichž byla regulace glykémie problematická, a poučili se z takovýchto záznamů pro příští podobnou situaci.

Tato analýza dat může dále sloužit i pro vědecké účely v souvislosti se zkoumáním vlivu různé intenzity fyzické aktivity na velikost poklesu glykémie u pacientů s diabetem.

# Přehled současného stavu

Současná mobilní a nositelná elektronika umožňuje kontinuální sběr dat, jejich ukládání, zpracování, zobrazení a zejména pak komplexní analýzu. Pro pacienty s chronickým onemocněním jako je diabetes mellitus a potažmo jejich lékaře je právě analýza velkého množství dat získaných z těchto zařízení klíčovým prostředkem pro zvýšení podpory jejich rozhodovacích procesů a odhalení situací, v nichž má pacient s diabetem problém zvládnout své glykemické výkyvy.

V dnešní době existuje mnoho webových aplikací, které umožňují sběr, analýzu a zobrazení dat sbíraných z mobilních přístrojů jako jsou glukometry, inzulínové pumpy či kontinuální monitory glykémie. Z hlediska monitorace fyzické aktivity má v dnešní době pacient několik možností. V nejlepším případě již existují mobilní, webové či desktopové aplikace, které jsou schopny přijímat data naměřená komerčně dostupným aktivity trackerem, případně umožňují propojení například s jinou mobilní aplikací, která získává takováto data skrze funkce chytrého telefonu [4][5][6][7]. V případě takovýchto aplikací je pak jedinou komplexnější analýzou pouze vizuální porovnání uživatelem grafických či numerických výstupů z jednotlivých zařízení. Například porovnání křivky glykémie s grafem změn intenzity fyzické aktivity v určitém časovém intervalu.

Nalézt však mezi těmito typy dat závislosti, které by umožnily pacientům či lékařům efektivně a včasně reagovat na změny v léčbě, případně se poučit z jich proběhlých situací, vyžaduje adekvátní znalost dané problematiky, nehledě na časovou náročnost při detailním prohlížení velkého množství sbíraných dat.

V rámci vývoje telemonitoringovacího systému pro pacienty s chronickým onemocněním diabetes mellitus na Společném pracovišti FBMI ČVUT a 1. LF UK je vyvíjena i webová aplikace Diani, která umožňuje sběr, ukládání, zobrazení a analýzu dat z glukometru, kontinuálního monitoru glykémie, inzulínové pumpy a diabetického deníku. Tato data jsou přehledně zobrazena uživateli ve formě grafů a tabulek. Systém zobrazuje mj. i alarmy upozorňující na kritické hodnoty glykémie.

Dalším krokem je tedy vyhledání a identifikace stavů zvýšené fyzické aktivity, která zapříčiňuje pokles glykémie, díky čemuž se pak uživatel bude moci poučit o chování glykémie v různých situacích zvýšené fyzické aktivity a případně pak předejít nežádoucím glykemickým výkyvům v příští podobné situaci. Toto řešení by tedy vyplnilo nedostatky dosavadních podobných systémů, které se omezují pouze na zobrazení či manuální registraci jednotlivých dat.

# Metody

Tři následující fáze popisují proces, kterým bylo dosaženo výše popisovaných cílů. Jedná se o sběr dat, díky němuž bylo možné definovat podmínky pro nalezení požadovaných situací. Návrh a implementace vyhledávacích algoritmů a jejich následná implementace vizualizace do webové aplikace Diani. Posledním bodem procesu je testování vytvořených algoritmů na nasbíraných datech a následná analýza odborníkem (Ing. Holubovou) pro vyhodnocení kvality detekčního systému.

# Sběr dat

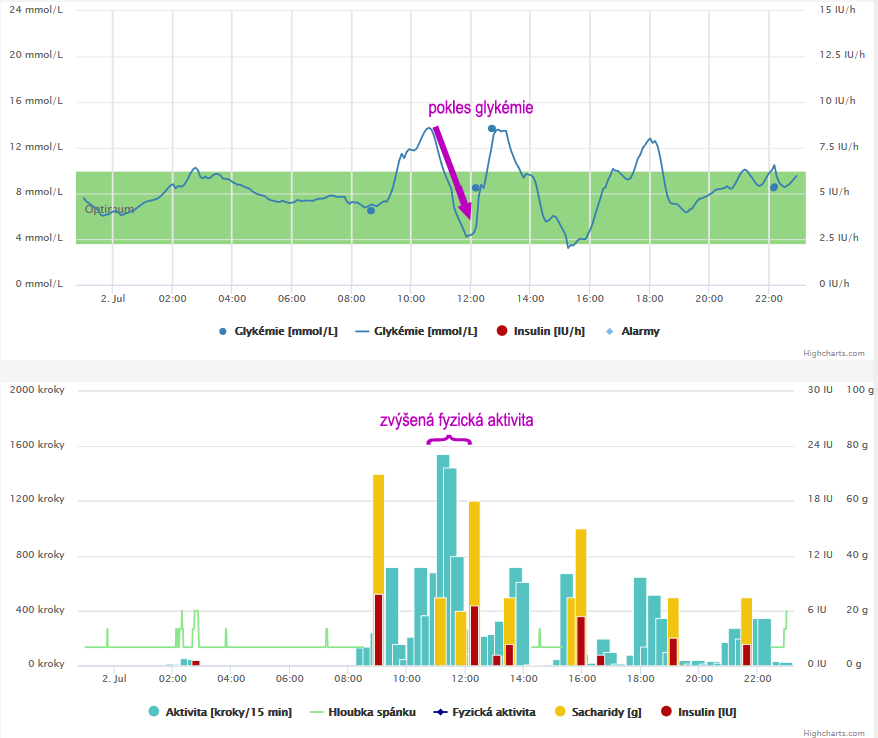
Sdílení dat bylo schváleno v rámci klinické studie ve Fakultní nemocnici Motol lékařskou etickou komisí. Data jsou sbírána od pacientů s diabetem vybavenými zařízeními pro selfmonitoring. Set zařízení obsahuje osobní glukometr přenášející automaticky hodnoty glykémie do mobilní aplikace diabetického deníku. Dále smartphone s aplikací diabetický deník pro manuální registrace glykémií, inzulínových dávek, konzumovaných sacharidů a fyzické aktivity. Do setu dále patří krokoměr pro automatický přenos dat určujících míru fyzické aktivity a kontinuální monitor glykémie, který zaznamenává hodnoty glykémie v 5-ti minutových intervalech.

Anonymizovaná nasbíraná data jsou automaticky přenášena do relační databáze. Tyto data je možné zobrazit prostřednictvím webové aplikace Diani ve formě grafů a tabulek.

# Tvorba algoritmů a jejich implementace

Pro nalezení správných a požadovaných segmentů ve sbíraných datech bylo třeba definovat charakter těchto dat a podmínky, které budou daný segment vymezovat.

Pro hledání segmentů obsahujících informace o zvýšené fyzické aktivitě spolu s poklesem glykémie byly vymezeny 2 monitorované veličiny, a to glykémie měřenou v 5-ti minutových intervalech a dále velikost intenzity fyzické aktivity, tj. počet kroků měřených v 1-minutových intervalech.



Obr. 1 Grafické znázornění naměřených dat (aplikace Diani) s popisky od Ing. Holubové

Na základě stanovených kritérií (viz Obr. 1) Ing. Holubovou jsem navrhl specifikaci, kterou jsem po konzultaci formuloval do následujících vstupních podmínek pro hledání:

* rozmezí velikosti poklesu glykémie, tj. rozdíl počáteční a koncové hodnoty glykémie v segmentu
* minimální dobou trvání poklesu glykémie v segmentu
* rozmezím intenzity fyzické aktivity, tj. počtem kroků/5 minut

Z těchto pravidel jsem vytvořil prvotní implementaci vyhledávacího algoritmu v jazyce C#.

Protože se jedná o dvě různé měřené veličiny, bylo třeba určit tzv. řídcí měřenou veličinu, podle níž budou vyhledávána data pro další zpravování. Na základě znalosti selfmonitoringu, byla řídící měřenou veličinou určena glykémie, protože tyto data jsou sbírána jen v krátkých časových úsecích (1-3 týdny) z důvodu vysoké ceny senzoru. Data z kontinuálního monitoru glykémie (dále jen CGM) jsou vybrána z databáze a zpracována na serverové straně aplikace Diani.

Po nalezení dat s poklesem glykémie jsou data rozdělena do segmentů resp. do seznamu obsahující datové struktury typu *DateTimeOffset* s informací o počátku a konci segmentu. Segmenty, které jsou vzájemně vzdáleny na časové ose v intervalu do 11 minut, jsou sloučeny. Tato konstanta byla určena na základě konzultace s Ing. Holubovou. Konstanta ošetřuje možné výpadky měření senzoru CGM nebo krátkodobého nárůstu glykémie.

Na základě segmentů s poklesem glykémie (řádově desítky minut) jsou vytvořeny širší segmenty pro výběr dat fyzické aktivity. Tyto širší segmenty (9 denní) byli zvoleny pro zrychlení dotazů do databáze (snížení počtu navazování spojení). Každý širší segment je po výběru z databáze kontrolován dle zadaných kritérií. Ze širšího segmentu jsou vybrána data pomocí dotazovacího jazyka LINQ na základě segmentů poklesu. Specifický segment fyzické aktivity je dále testován, zda vyhovuje zadaným kritériím. V datech se zpočátku zobrazovali kratší segmenty, než byli odborníkem určeny.

Algoritmus byl tedy doplněn o podmínku ošetřující, kdy v případě aktivity mimo kritéria je vzorek zařazen do hledané oblasti, je-li zvýšená aktivita dva vzorky nazpět (10 min). Tato konstanta byla určena na základě pomalé zpětné vazby glukagonu při snížení (ustání) fyzické aktivity. Data jsou v této části analýzy ukládána do struktury, která nese informaci o počátku a konci segmentu a počtu kroků (vykonané aktivy) v daném segmentu.

Na základě výše zmíněných segmentů fyzické aktivity vybraných dle kritérií jsou vybrána naměřená data glykémie a v případě, že pokles glykémie v daném segmentu splňují podmínky kritérií je daný segment zachován a u je uložena zde navíc informace o hodnotě poklesu glykémie.

Výsledná data jsou následně zobrazena v tabulkovém seznamu s odkazem přehledový graf v aplikaci Diani.

# Testování a datová analýza

V rámci testování vytvořených algoritmů bylo využito dat nasbíraných od 3 pacientů s diabetem 1. typu, kteří po čas nošení kontinuálního monitoru glykémie používali současně i krokoměr.

Bylo provedeno jednak individuální nastavení různých rozmezí intenzity fyzické aktivity, poklesu glykémie a doby trvání segmentu pro každého pacienta zvlášť, jednak využito stejného nastavení pro všechny tři pacienty.

Pro kontrolu, zda je algoritmus schopen vyhledat každý pokles glykémie v období zvýšené fyzické aktivity, bylo vybráno 5 dní od každého ze 3 pacientů, v nich bylo okometricky posouzeno, zda algoritmus označil všechna relevantní místa dle nastavených podmínek. Pro příklad můžeme posoudit poklesy na Obr. 2, kde jsou vidět 2 signifikantní poklesy glykémie (modrá křivka v horní části obrázku) v obdobích zvýšené fyzické aktivity (modrý sloupcový graf).

Obr. 2: Příklad jednodenních záznamů a v nich vyznačené poklesy spolu se zvýšenou fyzickou aktivitou.

Nastavením maximální šíře rozmezí pro počet kroků za 5 minut, rozdílu počáteční a koncové glykémie a doby trvání poklesu by mělo dojít k nalezení všech relevantních úseků, jak znázorňuje Obr. 3.

Obr. 3: Segmenty nalezené algoritmem při nastavení maximální šíře vstupních parametrů.

# Výsledky

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Pacient č. 1 | | | | |
| Den | Počet existujících poklesů | Počet nalezených segmentů | Z toho počet nalezených poklesů | Úspěšnost |
| 12.7.2016 |  |  |  |  |
| 13.7.2016 |  |  |  |  |
| 14.7.2016 |  |  |  |  |
| 15.7.2016 |  |  |  |  |
| 16.7.2016 |  |  |  |  |
| Pacient č. 2 | | | | |
| Den | Počet poklesů | Počet nalezených segmentů | Z toho počet nalezených poklesů | Úspěšnost |
| 11.8.2015 |  |  |  |  |
| 12.8.2015 |  |  |  |  |
| 13.8.2015 |  |  |  |  |
| 14.8.2015 |  |  |  |  |
| 15.8.2015 |  |  |  |  |
| Pacient č. 3 | | | | |
| Den | Počet poklesů | Počet nalezených segmentů | Z toho počet nalezených poklesů | Úspěšnost |
| 22.8.2015 |  |  |  |  |
| 23.8.2015 |  |  |  |  |
| 24.8.2015 |  |  |  |  |
| 25.8.2015 |  |  |  |  |
| 26.8.2015 |  |  |  |  |

# Diskuse

# Závěr

* info o celkovém množství dat pro každého ze 3 pacientů – kolik CGM záznamů v databázi bylo, aby bylo poměrově jasné, proč jednomu to našlo tolik a druhýmu tolik segmentů

*poznámky*

* vytvořené algoritmy mohou sloužit k:
  + rychlé orientaci v grafických záznamech v případě hledání míst zvýšené fyzické aktivity,
  + posuzování chování glykémie v úsecích s podobným charakterem pohybu (doba a intenzita zátěže)
  + hledání závislosti mezi rychlostí poklesu glykémie a intenzitou fyzické zátěže
* díky těmto informacím se může pacient poučit z předešlých podobných situací, při nichž došlo k nežádoucím výkyvům glykémie, a provést změny léčebného režimu tak, aby bylo takovýmto výkyvům v příští podobné situaci již zamezeno. Podpora znalosti chování glykémie v situacích zvýšené fyzické aktivity může navíc pozitivně ovlivnit přístup pacienta k vykonávání aktivit, kterým se dříve vyhýbal v důsledku špatného zvládání glykemických výkyvů v jejich průběhu.
* přes toto vyhledávání lze také rychle vyčíst, zda a jak je pacient schopen vypořádat se s různou intenzitou a dobou trvání fyzické aktivity v souvislosti s mírou poklesu glykémie v daném nalezeném segmentu.

# Reference

[1] RUŠAVÝ, Z., BROŽ,J., Diabetes a sport. 2012, Praha: Maxdorf. 183. ISBN: 978-80-7345-289-6

[2] NAGI, D.K., *Exercise and sport in diabetes*. 2nd ed. 2006: Wiley. 236. ISBN: 978-

0470022061

[3] REGENSTEINER, Judith G. Diabetes and exercise. New York, NY: Humana Press, c2009. ISBN 9781597452601.

[4] iPro 2 System, Medtronic, https://investor.fitbit.com/press/press-releases/press-release-details/2016/Medtronic-and-Fitbit-Partner-to-Integrate-Health-and-Activity-Data-into-New-CGM-Solution-for-Simplified-Type-2-Diabetes-Management/default.aspx

[5] Diasend, [online] 2016. Dostupné z: <https://www.diasend.com/cs/>

[6] Glooko, [online] 2016. Dostupné z: https://www.glooko.com/

[7] Cellnovo. Cellnovo System. [online] 2016. Dostupné z: http://www2.cellnovo.com/applications