

Západočeská univerzita v Plzni  
Fakulta aplikovaných věd  
Katedra informatiky a výpočetní techniky

## **Projekt 5**

# **Porovnávání křivek glykovaného hemoglobinu**

## Obsah

1 Úvod.....	3
2 Diabetes.....	3
2.1 Diabetes 1. typu.....	4
2.2 Diabetes 2. typu.....	4
3 Glykovaný Hemoglobin.....	4
4 Metody pro výpočet konvergence.....	5
4.1 Metoda nejmenších čtverců.....	6
4.2 Diference mezi hodnotami.....	7
5 Metody pro výpočet rozptylu.....	7
5.1 Směrodatná odchylka.....	7
6 Analýza.....	7
6.1 C++.....	7
6.2 Qt.....	8
6.3 Výběr knihovny pro načtení xlsx.....	8
6.4 Vzhled.....	9
6.5 Graf.....	10
6.5.1 Barvy grafu.....	10
6.6 Model/View architektura.....	11
7 Závěr.....	12
8 Zdroje.....	14

# 1 Úvod

Diabetes je jednou z nejrozšířenějších onemocnění a počet lidí s touto nemocí stále roste. Z tohoto důvodu je důležité neustále se snažit zlepšovat způsoby léčby. Diabetes nelze úplně vyléčit, ale lze jeho následky omezit.

Pro lidi s diabetem je důležité, aby jim byla naměřena hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA1c), test HbA1c je důležitý, protože udává dlouhodobý přehled o tom, jaká je průměrná hodnota HbA1c.

Při léčbě se snažíme, aby tato hodnota klesla co nejbližší k normální hranici nebo k hranici, kterou určí lékař. Z tohoto důvodu je důležité testovat, zda dlouhodobě pacientova hodnota HbA1c klesá. Pacientova hodnota HbA1c by také neměla být vysoce variabilní, tedy neměla by se náhle zvyšovat a snižovat. Z tohoto důvodu se testuje rozptyl hodnot HbA1c pacienta.

Tato práce se tedy bude touto problematikou zabývat a cílem je vývoj aplikace, která bude schopna vyhodnotit data jednotlivých pacientů a bude schopna je přehledně zobrazit.

V následujících kapitolách se nejprve seznámíme s tím co je diabetes a s jeho nejrozšířenější typy. Dále bude stručně popsáno co je glykovaný hemoglobin. A poté bude provedena analýza problému.

## 2 Diabetes

Podle statistik lidí s diabetem postupně přibývá, toto je možná způsobeno zlepšením diagnostiky diabetu a celkovému zlepšení lékařské péče.

Diabetes vzniká nedostatkem nebo nedostatečným využitím inzulínu. Inzulín je produkován ve slinivce břišní a umožňuje glukóze přesun z krve do buněk, pro které je glukóza hlavním zdrojem energie. Pokud je inzulínu nedostatek nebo není dostatečně využit dochází k hromadění glukózy (hyperglykémii). Pokud dojde z nedostatku množství potravin nebo je nedostatečný příjem potravin oproti tělesné aktivitě, může dojít ke snížení glukózy v krvi(hypoglykémii).

## 2.1 Diabetes 1. typu

Diabetes 1. typu obvykle začíná v dětství nebo během dospívání. Tímto type onemocnění trpí 7% diabetiků v České republice. Pro tento typ diabetu je charakteristická úplná absence inzulínu v těle. Tento typ diabetu se projeví až když je zničeno přibližně 90% buněk produkujících inzulin. Proto lidé s diabetem 1. typu musí inzulin do těla dodávat injekčně.

	DM 2. typu	DM 1. typu	Sekundární diabetes	DM celkem
2012	772 585	56 514	12 128	841 227
2011	758 719	55 542	11 121	825 382
2010	739 859	55 811	10 560	806 230
2009	717 365	55 414	10 542	783 321
2008	708 847	54 474	10 240	773 561
2007	692 074	52 813	10 074	755 000
2006	686 159	51 070	11 299	749 000
2000	599 868	46 446	8 504	654 164
1997	555 883	39 020	5 402	600 306
1975	–	–	–	234 071

Obr 1: Statistika lidí trpících diabetem

## 2.2 Diabetes 2. typu

Diabetem 2. typu u nás trpí 92% diabetiků. Tento typ postihuje spíše starší osoby a osoby s nadváhou. Genetické dispozice také přispívají ke vzniku tohoto onemocnění. Oproti 1. typu mají pacienti s diabetem 2. typu normální hladinu inzulínu nebo dokonce nadbytek.

## 3 Glykovaný Hemoglobin

Termín *HbA1c* značí glykovaný hemoglobin, který vzniká při spojení hemoglobinu a glukózy v krvi.

Měřením *HbA1c* je možné získat lepší přehled o stavu krevního cukru během uplynulých týdnů. Tato doba je rovna době života červených krvinek. Pro lidi s diabetem je důležité sledovat tuto hodnotu, protože čím vyšší hodnota, tím vyšší šance na vyvinutí problémů spojených s diabetem. Pro diabetiky je při léčbě dobrým

postupem přiblížit se hodnotě *HbA1c* 6,5% nebo 48mmol/mol. Tato hodnota je pouze orientační a záleží na lékaři, aby určil k jaké hodnotě *HbA1c* by měl člověk s diabetem směřovat.

<i>HbA1c</i>	IFCC mmol/mol	DCCT %
Normální	pod 42mmol/mol	pod 6.0%
Riziko diabetu	42 – 47 mmol/mol	6.0% - 6.4%
Diabetes	Nad 47 mmol/mol	Nad 6.4%

*Tab 1: Tabulka průměrných hodnot HbA1c*

Glykovaný hemoglobin je možný uvádět dle různých standardů, v České republice se používá standard IFCC, do 31. 12. 2011 byly hodnoty uváděny v procentech. V dnešní době se již užívají jednotky mmol/mol. Přepočet mezi těmito způsoby je jednoduchý procentuální výsledek stačí vynásobit deseti a dostaneme mmol/mol hodnotu, pokud chceme zjistit procentuální hodnotu postupujeme obráceně.

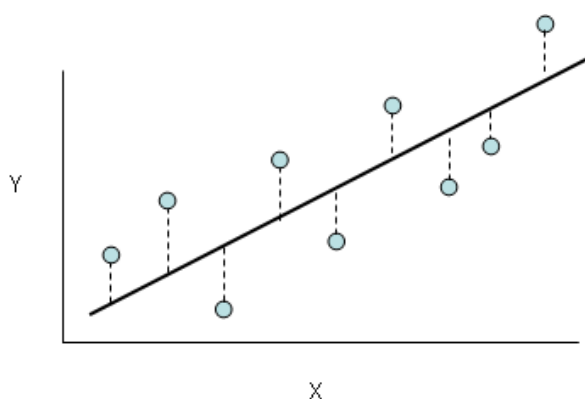
Je možné testovat i úroveň glukózy v krvi. Tento test poskytne současnou úroveň, ale je snadno ovlivnitelný. Pokud si testovaná osoba dá večer sladké jídlo, tak tento test ukáže vyšší hodnotu než normálně. Tyto hodnoty měří například domácí glukometr. Test *HbA1c* snadno ovlivnit nelze, to ale neznamená, že by byl úplně odolný. Například pokud by člověk často konzumoval alkohol a ve větším množství nebo měl problémy s ledvinami je možné že tato hodnota bude vyšší než normálně. Stejně tak existují způsoby, které ovlivní výsledek na druhou stranu.

## 4 Metody pro výpočet konvergence

Pro pacienty s diabetem je důležité, aby hodnota *HbA1c* nestoupala, ale naopak se snižovala někde k hranici 48 mmol/mol. Při zvyšování hodnoty je pravděpodobné, že zvolená léčba je neefektivní a je třeba ji změnit.

### 4.1 Metoda nejmenších čtverců

Metoda nejmenších čtverců je jedním ze způsobů řešení přeuroččených soustav rovnic, také se tato metoda používá v regresní analýze. Tato metoda se dá použít na aproximace libovolným polynomem, ale pro potřeby této práce bude použita aproximace přímkou, tedy  $f(x) = k_1x + k_0$ , kde  $k_1$  bude určovat zda metoda konverguje k přijatelné hodnotě *HbA1c*. Pro tuto práci je vhodné, aby přímka byla ostře klesající. To znamená, že pro tento případ jsou přijatelné všechny záporné  $k_1$ .



Obr 2: Metoda nejmenších čtverců

Tato metoda se snaží minimalizovat sumu obsahů čtverců. Pokud by body aproximované křivky byly  $y'$  a naměřené hodnoty  $y$ . Pak se snažíme minimalizovat sumu, kterou získáme vytvořením čtverců mezi jednotlivými body  $y'$  a  $y$ .

Existuje několik metod řešení metody nejmenších čtverců. Rozhodl jsem se pro řešení pomocí matic. Vytvoříme matici  $A$  a  $Y$ , kde 1. sloupec matice  $A$  obsahuje pouze číslo 1 a 2. sloupec obsahuje hodnoty  $x$ , pro tuto práci konkrétně čísla 1 ..  $n$ , podle počtu hodnot *HbA1c* pacienta. Matice  $Y$  obsahuje konkrétní hodnoty *HbA1c*. Poté vynásobíme  $Q = A^T A$  a  $B = A^T Y$ , dále už řešíme soustavu  $Qx = B$ . Tuto soustavu vyřešíme pomocí Cramerova pravidla. Pro potřeby semestrální práce není potřeba vypočítat  $k_0$ , takže stačí spočítat determinant  $D$  matice  $Q$  a determinant  $D_2$  matice  $Q$ , ve které

$$A = \begin{bmatrix} 1 & x_1 \\ 1 & x_2 \\ \vdots & \vdots \\ 1 & x_n \end{bmatrix}, Y = \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix}$$

Vz 1: Matice  $A$  a  $Y$  pro aproximace  $f(x) = k_1x + k_0$

nahradíme 2. sloupec maticí  $B$ . Potom  $k_1 = D_2/D$ .

Nevýhodou této metody je velký vliv extrémních hodnot.

## 4.2 Diference mezi hodnotami

Další způsob, který byl využit na zjištění konvergence je spočítat rozdíly mezi po sobě následujícími hodnotami. Pokud se hodnota snižuje mělo by být více hodnot záporných než kladných, a tedy medián by měl určit zda hodnoty klesají. U této metody je menší vliv extrémních hodnot, ale zase nelze určit jak rychle metoda klesá na rozdíl od

$$Var(x) = \frac{1}{N} \sum (x_i - \bar{x})^2$$

Vz 2: Výpočet rozptylu

metody nejmenších čtverců.

Medián je je hodnota jež rozděluje řadu hodnot seřazených vzestupně na dvě poloviny o stejném počtu prvků. V případě lichého počtu prvků se ze dvou nejbližších hodnot udělá aritmetický průměr a toto číslo je považováno za medián.

## 5 Metody pro výpočet rozptylu

Je dobré, aby hodnoty *HbA1c* neměly vysoce rozdílné hodnoty, proto je vhodné testovat, zda je rozptyl velký nebo ne.

### 5.1 Směrodatná odchylka

Směrodatná odchylka určuje jak moc jsou hodnoty rozptýleny od průměrné hodnoty. Směrodatná odchylka je odmocninou rozptylu. Směrodatná odchylka se často využívá ve statistice

Pro výpočet směrodatné odchylky je nejprve nutné vypočítat rozptyl, který je značen  $Var(x)$ . Směrodatná odchylka značená  $\sigma$  je potom vypočtena, jako odmocnina  $Var(x)$ .

## 6 Analýza

### 6.1 C++

Program bude napsán v programovacím jazyce C++, tento jazyk vznikl již na

počátku 80. let minulého století. Je to jazyk, který podporuje několik programovacích paradigmat. Podporuje procedurální, objektově orientované nebo generické programování. Nejedná se tedy o čitě objektový jazyk. Jazyk C++ vyvíjel Bjarne Stroustrup v Bellových laboratořích od roku 1979, jako rozšíření jazyka C. V současné době je platný ISO standard *C++14* nebo *ISO/IEC 14882:2014*, který byl vydán v roce 2014, další revize je plánována na rok 2017.

## 6.2 Qt

K vytvoření uživatelské rozhraní bude využit framework *Qt*. Tento framework je jedním z nejrozšířenějších v oblasti vytváření GUI a je to framework s otevřeným kódem (OSS-*Open-Source Software*). Je napsán v jazyce C++, ale existují i odnože např. *QtRuby*, *PyQt*, *PySide* atd. *Qt* je dnes vyvíjen společností Qt Company, která je dceřinou společností firmy Digia, které *Qt* patří od roku 2011 po převzetí od společnosti Nokia. Velkou výhodou tohoto frameworku je jeho multiplatformnost. V současné době verze 5.5. *Qt* umožňuje 2 rozdílné přístupy k vytváření grafického rozhraní QtQuick a Qt Widget.

*QtWidget* je sbírka komponent potřebných pro vytvoření GUI, tento způsob vytváření grafického rozhraní je hodně podobný například JavaFX. Třída *QtWidget* umožňuje základní schopnosti zobrazování na obrazovku a zpracování uživatelských vstupů.

*QtQuick* je novější než *QtWidget*. Využívá jazyka *QML* (Qt Modeling Language), který je založený na javascriptu, k popisu GUI. *QML* bylo vyvinuto pro snadnou tvorbu dynamického GUI. Je tedy velmi vhodný pro aplikace na tablety a mobilní telefony. Stejně jako *QtWidget* obsahuje sbírku komponent, a tedy nic nebrání tomu vyvíjet i aplikace pro desktop.

## 6.3 Výběr knihovny pro načtení xlsx

Na výběr bylo několik knihoven, ale některé nesplňovaly všechny požadavky, tedy čtení a zápis do *xlsx* a možnost vytvořit graf. Rozhodoval jsem se tedy mezi knihovnami *QtXlsx* a *SimpleXlsxWriter* nakonec jsem zvolil *QtXlsx*, protože je možné ho přidat, jako addon do *Qt*. *QtXlsx* je Open-Source projekt a podporuje veškeré



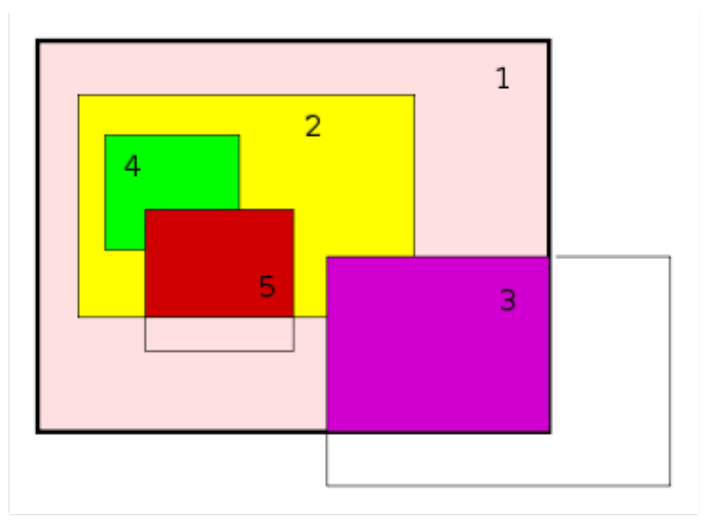
platformy, na kterých je možné použít *Qt*.

V souboru *xlsx*, který obsahuje data, obsahuje každý řádek hodnoty 1 pacienta. První sloupec obsahuje id pacienta. A následující sloupce už obsahují hodnoty *HbA1c*. Nejstarší hodnoty jsou vlevo a postupem vpravo se dostáváme k novějším hodnotám.

## 6.4 Vzhled

Aplikace se bude skládat ze tří hlavních částí. Pravý sloupec bude obsahovat tabulku zobrazující všechny pacienty a jejich hodnocení vybranou metodou. Tato tabulka bude read-only a bude mít povolenou možnost výběru více položek, z této tabulky se pak budou dát vybrat pacienti, ze kterých bude vykreslen graf.

Dolní část okna bude zaplňovat tabulka, která bude obsahovat všechny pacienty a k nim všechny vypočtené hodnoty konvergence a rozptylu.



Obr 3: Ukázka mdi okna

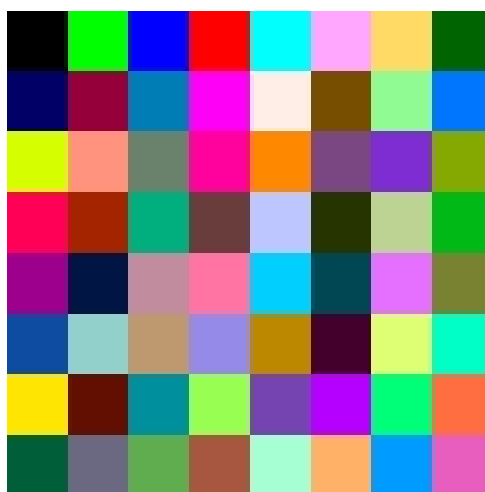
Hlavní část okna zabere mdi (*Multiple document interface*) oblast, ve které budou zobrazeny grafy zvolených pacientů. Tyto grafy pak půjdou dále exportovat do *svg*. Multiple document interface

Je grafické rozhraní, ve kterém několik oken má pouze 1 otcovské okno. Tato metoda vytváření grafického rozhraní tedy umožňuje, aby více oken bylo zapouzdřeno v jiném okně. V základu tento způsob připomíná ve svém chování klasickou plochu.

## 6.5 Graf

Každá linka v grafu bude reprezentovat jednoho pacienta. V grafu bude nutné ošetřit, aby jednotlivé linky byly dobře barevně odlišeny a graf byl dobře čitelný při rozumném počtu linek. Osa x bude reprezentovat jednotlivé naměřené údaje, zatímco osa y bude reprezentovat hodnotu *HbA1c* pacienta. Osy a linky budou reprezentovány, jako *QPainterPath* frameworku *QT*. Graf se bude schopný zmenšit, či zvětšit podle velikosti okna.

### 6.5.1 Barvy grafu



Obr 4: 64 různých barev

Existuje mnoho způsobů jak vytvořit různé barvy, rozhodoval jsem se mezi využitím algoritmu na vytvoření barev nebo vytvořením statického seznamu, který bude poté určovat barvy jednotlivých linek.

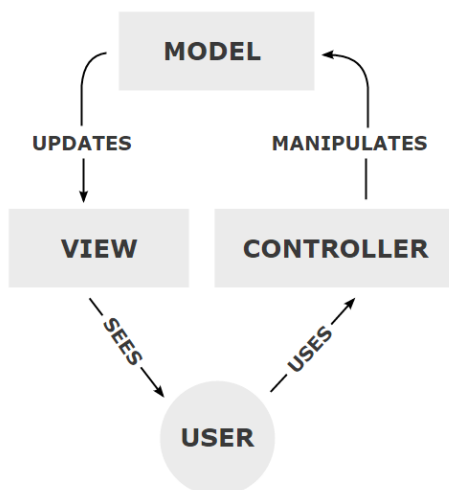
Jednou z prvních možností je generovat barvy náhodně, tato metoda vrací zajímavé výsledky, ale není dostatečně konzistentní na to, aby se dala použít při vytváření grafu.

Další možností bylo využít vlastností rgb a postupně generovat co nejodlišnější barvy. Nejprve se začne se třemi základními barvami. Po těchto barvách se hodnota vydělí 2 a vytvoří se všechny kombinace barev, kromě šedé. Tato metoda vracela celkem uspokojivé výsledky, ale zabírala čas.

Nakonec jsem tedy zvolil vhodné barvy a z nich vytvořil statický seznam 63 barev. Pokud by v grafu bylo více než 63 linek začnou se barvy opakovat. U tohoto způsobu na rozdíl od předchozích se budou barvy opakovat, ale při takto vysokém počtu čar se graf stává nepřehledným a barvy už nemá moc velký vliv na čitelnost grafu. Proto byla zvolena tato metoda.

## 6.6 Model/View architektura

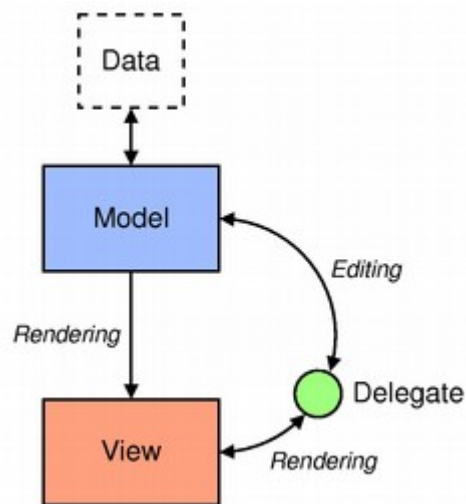
*Qt* obsahuje množinu view tříd, které používají model/view architekturu ke správě dat a způsobu jejich zobrazení. Toto rozdělení dává vývojáři větší možnosti upravení prezentace položek.



Obr 5: MVC model

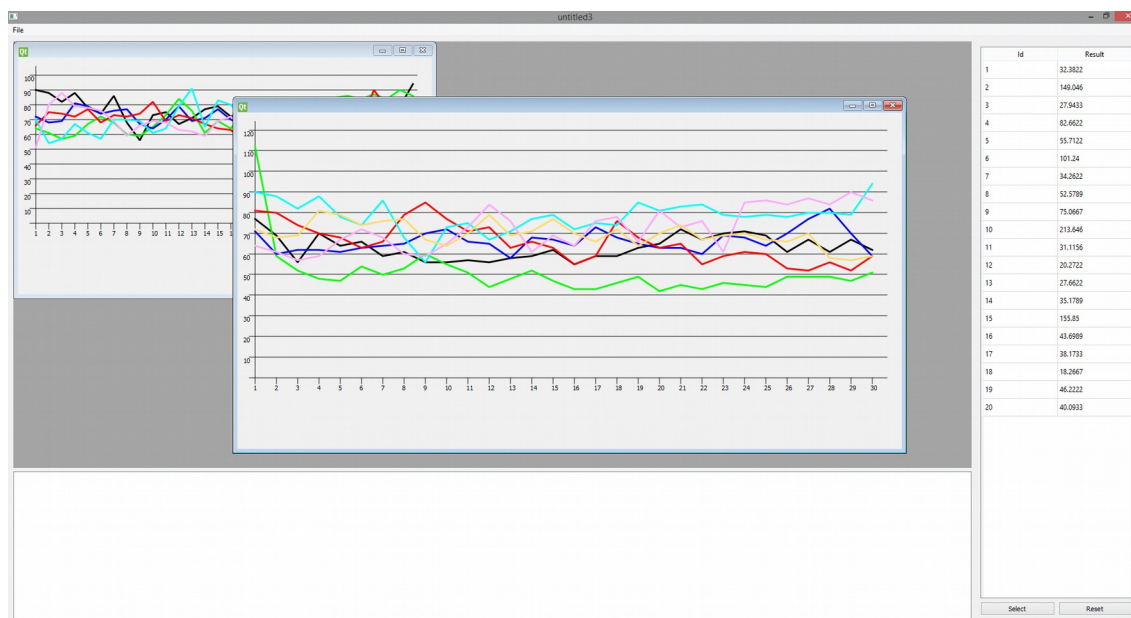
*Model-View-Controller* (MVC) je návrhový vzor, který byl poprvé použit v jazyce *Smalltalk*. Je často používán pro vytváření uživatelských rozhraní. MVC se skládá ze 3 částí.

- Model – obsahuje data a výknný kód pro práci s daty
- View – vizuální stránka aplikace
- Controller – zpracovává vstupy uživatele



Obr 6: Model/view architektura

Qt spojil *view* a *controller* do jednoho objektu, ale nechal model, který spravuje data, proto model/view architektura. Tato metoda stále umožňuje zobrazit stejná data různými způsoby, podle zvoleného view. Ke snazšímu zpracování uživatelského vstupu slouží delegát. Výhodou delegáta je možnost jiného zobrazení položky při editaci.



Obr 7: Současný vzhled aplikace, bez spodní tabulky a testovacími daty v pravé tabulce

## 7 Závěr

Při vypracovávání práce jsem se seznámil s problematikou lidí, kteří mají diabetes. Seznámil jsem se s metodami, kterými se měří glykovaný hemoglobin a v jakých hodnotách se uvádí. Dále jsem zjistil nebezpečí, kterým by se lidé trpící diabetem měli vyhnout a jaké hodnoty glykovaného hemoglobinu jsou v mezích, a kdy už hodnoty vypovídají o diabetu.

Dále jsem se seznámil s prací v jednom z nejrozšířenějších frameworků pro vytváření uživatelských rozhraní Qt..

Na základě těchto informací jsem implementoval uživatelské rozhraní, které je v současné době téměř hotové.

V práci se bude dále pracovat na implementování zbývajících metod konvergence a rozptylu. Dále je nutno dodělat export do svg a ukládání/využití konfiguračního souboru.

## 8 Zdroje

1. What is HbA1c? - Definition, Units, Conversion, Testing & Control, [Online], Dostupné: <http://www.diabetes.co.uk/what-is-hba1c.html> [Přístup: 18-12-2015]
2. Melissa Conrad Stöppler, MD, HbA1c Test (Hemoglobin A1c) Causes, Symptoms, Treatment - When should HbA1c levels be tested?, 17-4-2012, [Online], Dostupné: [http://www.emedicinehealth.com/hemoglobin\\_a1c\\_hba1c/page3\\_em.htm#when\\_should\\_hba1c\\_levels\\_be\\_tested](http://www.emedicinehealth.com/hemoglobin_a1c_hba1c/page3_em.htm#when_should_hba1c_levels_be_tested) [Přístup: 18-12-2015]
3. Co je diabetes mellitus (cukrovka)?, [Online], Dostupné: <http://www.mte.cz/cukrovka-diabetes.htm> [Přístup: 18-12-2015]
4. Diabetes mellitus typu 1, [Online], Dostupné: <http://www.mte.cz/diabetes-typu-1.htm> [Přístup: 18-12-2015]
5. Diabetes mellus typu 2, [Online], Dostupné: <http://www.mte.cz/diabetes-typu-2.htm> [Přístup: 18-12-2015]
6. Diabetická asociace ČR, [Online], Dostupné: <http://www.diabetickaasociace.cz/> [Přístup: 18-12-2015]
7. Data o diabetu v ČR, [Online], Dostupné: <http://www.diabetickaasociace.cz/co-je-diabetes/data-o-diabetu-v-cr/> [Přístup: 18-12-2015]
8. NGSP, [Online], Dostupné: <http://www.ngsp.org/index.asp> [Přístup: 18-12-2015]
9. Metoda nejmenších čtverců, [Online], Dostupné: <https://www.spcforexcel.com/files/images/leastsquare.gif> [Přístup: 18-12-2015]
10. C++, [Online], Dostupné: <https://en.wikipedia.org/wiki/C%2B%2B> [Přístup: 18-12-2015]
11. Qt, [Online], 2015, Dostupné: <http://www.qt.io/> [Přístup: 18-12-2015]
12. Qt Widgets 5.5, 2015, [Online], Dostupné: <http://doc.qt.io/qt-5/qtwidgets-index.html> [Přístup: 18-12-2015]
13. Qt Quick 5.5, 2015, [Online], Dostupné: <http://doc.qt.io/qt-5/qtquick-index.html>

[Přístup: 18-12-2015]

14. Qt Xlsx,[Online], Dostupné: <http://qtxlsx.debao.me/> [Přístup: 18-12-2015]
15. SimpleXlsx, [Online], Dostupné: <http://simplexlsx.sourceforge.net/> [Přístup: 18-12-2015]
16. Multiple document interface, [Online], Dostupné: [https://en.wikipedia.org/wiki/Multiple\\_document\\_interface](https://en.wikipedia.org/wiki/Multiple_document_interface) [Přístup: 18-12-2015]
17. Model/View Programming | Qt Widgets 5.5, 2015, [Online], Dostupné: <http://doc.qt.io/qt-5.5/model-view-programming.html> [Přístup: 18-12-2015]
18. Model-view-controller, [Online], Dostupné: <https://en.wikipedia.org/wiki/Model%E2%80%93view%E2%80%93controller> [Přístup: 18-12-2015]