

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

Diplomová práce

Detekce vybraných aktivit diabetického pacienta 1. typu

Místo této strany bude
zadání práce.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracoval samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů.

V Plzni dne 12. dubna 2021

David Pivovar

Abstract

The text of the abstract (in English). It contains the English translation of the thesis title and a short description of the thesis.

Abstrakt

Text abstraktu (česky). Obsahuje krátkou anotaci (cca 10 řádek) v češtině. Budete ji potřebovat i při vyplňování údajů o bakalářské práci ve STAGu. Český i anglický abstrakt by měly být na stejné stránce a měly by si obsahem co možná nejvíce odpovídat (samozřejmě není možný doslovný překlad!).

Obsah

1	Diabetes mellitus	6
1.1	Dělení diabetu	6
1.2	Léčba	8
1.2.1	Inzulinové režimy	9
1.2.2	Inzulinová pumpa	10
1.3	Monitorace glukózy	11
1.3.1	CGMS	11
2	Analýza metod detekce příjmu karbohydrátů	13
2.1	Bergmanův minimální model	13
2.2	Metody založené na porovnání měřených hodnot vůči modelu	13
	Literatura	14

1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je chronické metabolické onemocnění, které se vyznačuje zvýšenou hladinou cukru v krvi, která se nazývá hyperglykémie. V normálu je hladina glykémie (koncentrace glukózy v krvi) mezi 3,8 a 5,6 mmol/l. Po jídle může glykémie stoupnout, neměla by však přesáhnout 7,8 mmol/l. O diabetes se jedná pokud jsou hodnoty vyšší než 11,1 mmol/l.

Hyperglykémie vzniká z nedostatku inzulínu nebo jeho nedostatečným účinkem. Inzulin je hormon, který se tvoří v beta buňkách Langerhansových ostrůvků ve tkáni slinivky břišní. Tento hormon slouží k transportu glukózy z krve do tkáně, kde je využita k tvorbě energie nebo se zde ukládá ve formě glykogenu (v játrech) a tuků. Snižuje tak hladinu cukru v krevním řečišti. Pokud je hladina cukru nízká, produkce inzulínu se okamžitě zastaví a hormony glukagon a adrenalin uvolní glukózu ze zásobních zdrojů pro zajištění fungování důležitých orgánů, především mozku, nervů a svalů.

Nedostatek inzulínu vede k nedostatečné utilizaci glukózy, která se hromadí v krvi. Dochází k poruše tvorby bílkovin, zvýšené tvorbě ketolátů, které se hromadí a způsobují překyselení organismu, a celkovému metabolickému rozvratu. Při hladině glykémie vyšší než 10-12 mmol/l začnou ledviny uvolňovat glukózu do moči spolu s dalšími látkami a vodou. To vše vyvolává dehydrataci, nevolnost, pokles krevního tlaku, poruchy vědomí.

Dlouhodobě přetrvávající hyperglykémie vede k poškození orgánů, především cév, nervového systému, ledvin a očí. Poškozením velkých cév může dojít k srdečnímu infarktu, mozkové příhodě nebo uzavření tepen v oblasti dolních končetin (ischemická choroba dolních končetin). U diabetických pacientů mají tato onemocnění komplikovanější průběh a vyšší úmrtnost. Nervové poškození je označováno jako diabetická neuropatie. Nejčastěji se objevuje v oblasti dolních končetin. končetina ztrácí citlivost, kůže vysychá a tvoří se defekt do kterého se snadno dostane infekce. Pokud není včas léčen, rozvíjí se syndrom diabetické nohy, který může vést k amputaci končetiny. poškození ledvin může vést k dialýze až k transplantaci ledvin. Poškození očí je příčinou vzniku šedého zákalu.

Bez léčby inzulínem může toto onemocnění vést k smrti. [2, 6, 7, 9]

1.1 Dělení diabetu

Diabetes se dělí do čtyř základních skupin: diabetes 1. typu, diabetes 2. typu, gestační (těhotenský) diabetes, jiné specifické typy diabetu.

Diabetes mellitus 1. typu je autoimunitní onemocnění kdy vlastní imunitní systém zničí beta buňky Langerhansových ostrůvků produkující inzulín. Při zničení 75-85% je absolutní nedostatek inzulínu a objevují se zvýšené hodnoty glykémie. Diabetes 1. typu se nejčastěji projeví již v dětském věku, ale může dlouho probíhat v latentní formě a projevit se až v pozdějším věku (LADA - latentní autoimunitní diabetes u dospělých). Že se jedná o LADA a ne diabetes 2. typu se určí detekcí autoprotilátek, které vznikají při poškozování beta buněk. Nemoc se projevuje častým močením, hubnutím a celkovou slabostí. Příčina vzniku diabetu 1. typu není známá a vlohly jsou často dědičné. Protože příčina vzniku není známa, není žádná účinná prevence.

Diabetes mellitus 2. typu je metabolickou poruchou kdy jsou buňky rezistentní vůči vlastnímu inzulínu, tj. buňky nejsou schopny vylákat inzulín v krevním oběhu, který by použili ke zpracování glukózy a úpravě hladiny glykémie. V počátcích beta buňky slinivky břišní reagují zvýšenou produkcí inzulínu (bezpríznaková inzulínová rezistence). Postupem času ale nejsou schopny dodávat potřebné množství inzulínu, nastává relativní nedostatek inzulínu a vzniká prediabetes a diabetes 2. typu. Příznaky jsou únava, žízeň, časté močení, pocit hladovění, hubnutí, infekce, špatné hojení a zhoršení zraku. Diabetes mellitus 2. typu vzniká v dospělosti na základě genetických předpokladů (inzulínová rezistence, nízká produkce inzulínu), rizikových faktorů a špatného životního stylu. Mezi ty patří nedostatek pohybu, nezdravá strava, nadváha a obezita (90% diabetiků 2. typu trpí nadváhou nebo je obézních), kouření, vysoká hladina cholesterolu a vysoký krevní tlak (hypertenze).

Gestační diabetes se objevuje v druhé polovině těhotenství a končí po porodu. Postihuje 17% těhotných žen, které k ní mají vrozenou dispozici. Neléčený diabetes má negativní dopad na vývoj plodu, který se musí vyrovnat se zvýšeným přísunem glukózy. Plod, který má produkci inzulínu v pořádku, pak výrazně rychleji roste. To může vést k předčasnému porodu, vrozeným vývojovým vadám, dechovým obtížím, poruchám srdečního rytmu, poruchám vývoje mozku, sklon k obezitě a rozvoje diabetu 2. typu.

Jiné specifické typy diabetu se označují jako sekundární diabetes, protože k rozvoji diabetu dochází v důsledku jiného onemocnění (např. zánět slinivky břišní).

V České republice je evidováno více než 900 000 pacientů s diabetem. 92% připadá na diabetes 2. typu, 7% na diabetes 1. typu. Ročně přibude 60 tisíc nových diabetických pacientů a 22 tisíc umírá. Náklady na léčbu jednoho pacienta jsou okolo 26 000 Kč za rok. Ročně se tak vydá na léčbu diabetu 23 miliard Kč. [6, 7, 9]

Celosvětově je Světovou zdravotnickou organizací evidováno více než 422 milionů lidí s diabetem [1].

V této práci se budu zabývat detekcí karbohydrátů a fyzické aktivity u pacientů s diabetem 1. typu.

1.2 Léčba

Diabetes mellitus 1. typu je onemocnění z nedostatečné produkce inzulínu slinivkou a vždy se léčí podáváním inzulínu. Způsob léčby a množství podávaného inzulínu je rozebráno v kapitole 1.2.1, způsoby podání v kapitole 1.2.2. Další možností pro pacienty diabetu 1. typu je transplantace slinivky břišní nebo transplantace samotných Langerhansových ostrůvků.

Při léčbě inzulínem se musí dbát na to, aby nenastala hypoglykémie. Hypoglykémie je stav, kdy dochází k poklesu cukru v krvi pod 3,9 mmol/l. Příznaky jsou pocení, třes, bušení srdce, slabost. Při těžké hypoglykémii dochází k poruchám vědomí a je nutná pomoc jiné osoby. Může nastat i smrt. K hypoglykémii často dochází při podání příliš velké dávky inzulínu snahou regulovat hladinu glukózy co nejvíce k normálním hodnotám. Z toho důvodu by pacient měl mít u sebe menší množství rychlých cukrů pro doplnění při zpozorování prvních příznaků.

Zvýšené riziko těžké hypoglykémie je při poruše tvorby adrenalinu v nadledvinách. Adrenalin se uvolňuje při nízké hladině cukru v krvi a je zodpovědný za příznaky hypoglykémie. Pacient pak není schopen rozpoznat rozvíjející se hypoglykémii. Tato porucha se označuje jako syndrom porušeného vnímání hypoglykémie.

Diabetes mellitus 2. typu se nejprve léčí úpravou životosprávy a kombinací perorálně podávaných antidiabetik (léky zvyšující produkci inzulínu a/nebo citlivost buněk k inzulínu). Pokud se těmito prostředky nedaří regulovat hladina cukru v krvi, přidá se k podávaným antidiabetikám léčba inzulínem.

Společnými režimovými opatřeními pro oba typy diabetu je monitorace glukózy (viz kapitola 1.3), dieta a fyzická aktivita.

Glykémie je závislá na jídle, druhu a frekvenci stravy, proto patří dieta mezi základní opatření při léčbě cukrovky. Pacient by měl znát složení jídla, především množství zkonsumovaných sacharidů. Strava by měla být vyvážená a v pravidelných intervalech.

Pohyb je důležitý protože napomáhá účinnosti inzulínu. Při pohybu se také využije více glukózy na energii, je prevencí proti nadváze a obezitě a celkově prospívá organismu. Ideální hodnota glykémie před fyzickou aktivitou

je 6-7 mmol/l. Při nižších hodnotách hrozí riziko hypoglykémie. Naopak při hodnotách >15 mmol/l se postupuje jako při hyperglykémii.. Před aktivitou je vhodné snížit množství inzulínu.

Cílem léčby je udržení doporučených hodnot vybraných ukazatelů popsaných v tabulce 1.1. V závorkách jsou uvedeny přijatelné hodnoty rizikových pacientů. Pakliže se pacientovi dlouhodobě daří udržovat tyto doporučené hodnoty, sníží riziko komplikací spojených s diabetem. [6, 7]

Tabulka 1.1: Doporučené hodnoty vybraných ukazatelů

Ukazatel	Doporučené hodnoty
glykovaný hemoglobin	pod 45 (60) mmol/l
glykémie naměřená před jídlem	4-6 (pod 8) mmol/l
glykémie naměřená po jídlem	5-7,5 (pod 9) mmol/l
krevní tlak	pod 130/80 (pod 140/90) mmHg
celkový cholesterol	pod 4,5 mmol/l
LDL-cholesterol	pod 2,5 mmol/l
HDL-cholesterol (muži/ženy)	nad 1/1,2 mmol/l
Celková denní dávka inzulínu	pod 0,6 j./kg

Zdroj: www.cukrovka.cz

1.2.1 Inzulinové režimy

Schéma léčby inzulínem se volí individuálně. Cílem je korigovat deficit inzulínu a co nejpřesněji simulovat fyziologickou sekreci inzulínu. Pro každého diabetického pacienta je toto jiné z důvodu vlastního metabolismu, životního stylu a aktivit.

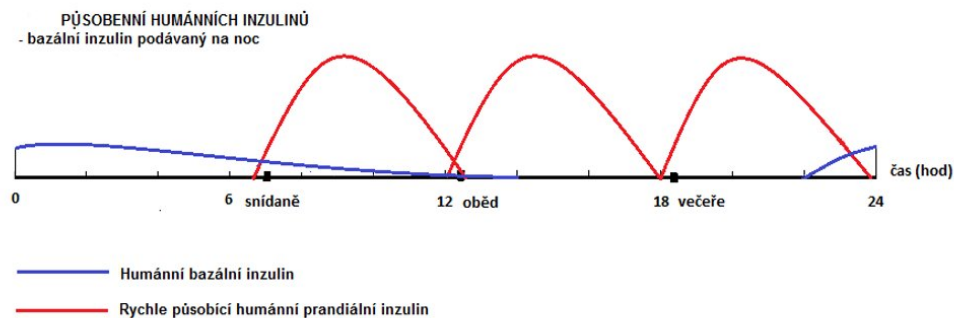
Zpravidla dělíme dávkování inzulínu na bazální hladinu inzulínu a bolusy. Bazální hladina inzulínu zajišťuje správnou hladinu glykémie mezi 5-9 mmol/l během noci. Dávka podaného inzulínu musí být nastavena tak, aby nedošlo k hypoglykémii. Inzulin se podává buď v jedné dávce na noc, nebo ve dvou menších dávkách ráno a večer. Účinnost podání bazálního inzulínu v jedné dávce večer je vidět na obrázku 1.1 modře. Používají se středně nebo dlouho působící inzuliny.

Před jídlem se podává rychle působící prandiální inzulin, bolus. Podává se 30 minut před jídlem a vrchol působení je mezi 1-2 hodinami. Jeho množství by mělo odpovídat velikosti jídla. Pro výpočet množství sacharidů pokrytých 1 jednotkou inzulínu aplikovaného před jídlem vydělíme číslo 500 celkovou denní dávkou inzulínu. Pro výpočet bolusu pak vydělíme množství přijatých

sacharidů vypočtenou hodnotou. Podání bolusu před jídlem je znázorněno na obrázku 1.1 červeně.

Bolus se může aplikovat i pokud se naměří zvýšená hladina glykémie (opravný bolus). Odhad poklesu glykémie po podání jedné jednotky inzulinu se vypočte 83 děleno celkovou denní dávkou inzulinu. [3, 6, 8]

Obrázek 1.1: Působení inzulinu



Zdroj: www.cukrovka.cz

Další možností je postupné dávkování inzulinu v malých dávkách během celého dne pomocí inzulinové pumpy (viz kapitola 1.2.2).

1.2.2 Inzulinová pumpa

Inzulin se podává injekčně do podkoží. Jednou z možností jsou inzulinové pera (aktuálně nejrozšířenější způsob podání inzulinu). Jedná se o lepší variantu klasické injekční stříkačky schopné dávkovat inzulin s přesností na 0,5 jednotky inzulinu.

Další možností aplikace inzulinu je inzulinová pumpa. Ta umožňuje kontinuální podání bazální dávky rychle působícího inzulinu. Simuluje tak reálnou funkci zdravé slinivky, která by za normálních okolností produkovala malé množství inzulinu pro udržení glykémie. Příjem jídla se vykřeje nastavením požadovaného bolusu.

Na některých pumpách lze nastavit více bazálních dávek inzulinu přizpůsobených režimu daného dne (například víkendové aktivity nebo sport). Některé lze také propojit se systémem kontinuální monitorace glukózy, viz kapitola 1.3. [5, 8]

1.3 Monitorace glukózy

Součástí monitorace je měření hladiny glukózy a ketolátek v krvi a moči. Dále se kontroluje krevní tlak, hmotnost (BMI). Zaznamenávat by se měli denní dávky inzulínu, příjem karbohydrátů, hypo- a hyperglykémie a situace vyžadující úpravu dávkování inzulínu jako je zvýšená fyzická aktivita nebo nemoc. Při pravidelné kontrole u lékaře se vyšetřuje množství glykovaného hemoglobinu, cholesterolu, činnost ledvin a neuropatie.

Frekvence monitoringu je individuální a závislá na mnoha faktorech a potřebách daného pacienta. Selfmonitoring by se měl provádět denně před aplikací inzulínu, zhruba 3-4x denně, v noci v případě rizika hypoglykémie a v době nástupu dawn fenoménu (ranní hyperglykémie). Častější monitoring je třeba v případě zvláštních situací vyžadujících úpravu dávkování inzulínu a v těhotenství.

Nejčastěji se hladina glukózy měří glukometrem z kapky krve nanesené na diagnostický proužek. Tato metoda, která zahrnuje vpich do konečku prstu může být pro pacienta bolestivá a odradit ho od častějších měření. [4]

1.3.1 CGMS

Alternativou k jednorázovým měřením je kontinuální monitorace glukózy (CGMS - Continuous Glucose Monitoring System). Pro měření se zavede elektrochemický glukózový senzor do podkoží, kde se měří hladina glukózy v plazmě v intersticiální (mezibuněčné) tekutině. Tento systém umožňuje měření hladiny glukózy po celý den v minutových nebo pětiminutových intervalech (na českém trhu jsou dostupné přístroje měřící v pětiminutových intervalech). To umožňuje sledovat vývoj glykémie během dne.

Hodnoty ze senzoru a hodnoty naměřené z krve se mohou lišit, protože měření probíhá v intersticiální tekutině, kam se glukóza dostává z krve s menším zpožděním, jsou naměřené hodnoty také se zpožděním vůči reálné hodnotě v krvi. Také v některých případech jsou koncentrace v intersticiální tekutině nižší než v krvi, zejména v noci. Senzor se také musí pro správnou funkci denně kalibrovat (alespoň 2x) hodnotami naměřenými z krve při stabilní glykémii. [5]

Přístroje disponují alarmem signalizujícím vzestup či pokles glykémie. Některé přístroje umožňují integraci s kompatibilní inzulinovou pumpou a zadání požadované bazální hladiny inzulínu a bolusů. Zadává se také počet přijatých karbohydrátů z jídla a fyzická aktivita. Aktuální hybridní systémy jsou schopny upravovat hladinu bazálu podle naměřených hodnot. Takovým systémem je například systém OpenAPS, který ale není oficiálně schválený

jako zdravotnický prostředek a tudíž není zaručena jeho správná funkcionality. Plně autonomní systém ale zatím neexistuje. Je to z důvodu, že hladinu glukózy ovlivňuje mnoho faktorů, které přístroje na trhu nejsou schopny spolehlivě rozeznat. Jedná se především o rychlé zvýšení glykémie po jídle a podání odpovídajícího bolusu. Ten je navíc doporučen aplikovat půl hodiny před jídlem.

Rizikem autonomních systémů je podání příliš velkého množství inzulínu a stavu hypoglykémie, která je mnohonásobně horší než riziko hyperglykémie. Řešením by mohl být dávkovač glukagonu, který by při poklesu glykémie hladinu opět vyrovnal. [6]

2 Analýza metod detekce příjmu karbohydrátů

Metody detekce karbohydrátů mohou být model-based nebo data-driven.

Většina studií je založená na implementaci fyzického modelu (většinou Bergmanův minimální model) a aplikaci predikčního algoritmu jako je například Kalmanův filtr pro predikci jednotlivých stavů (glykémie a karbohydráty). Detekce karbohydrátů je pak porovnáním pozorovaných stavů a modelu vůči definovanému thresholdu, výpočtu cross-covariance nebo aplikováním rozhodovacích pravidel.

U data-driven metod je extrakce vlastností kvantitativní nebo kvalitativní. Kvantitativní metoda je například analýza hlavních komponent. V kvalitativních modelech jsou časová data převedena na sekvenci kvalitativních proměnných k vytvoření kvalitativní reprezentace dat. Data-driven metody jsou méně závislé na přesnosti fyzického modelu, ale je potřeba pro jejich natrénování velkého množství vzorků. Mezi data-driven metody patří i neuronové sítě.

2.1 Bergmanův minimální model

2.2 Metody založené na porovnání měřených hodnot vůči modelu

Literatura

- [1] *Diabetes* [online]. World Health Organization. [cit. 2021/04/11]. Dostupné z: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1.
- [2] *Diabetes mellitus* [online]. WikiSkripta, 2021. [cit. 2021/04/11]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Diabetes_mellitus.
- [3] MUDR. PAVLÍNA PÍŤHOVÁ. Inzulinové režimy z klinického pohledu. *Interní medicína pro praxi*. 2010, 12, 11, s. 531–534. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/11/02.pdf>.
- [4] PELIKÁNOVÁ TEREZIE A BARTOŠ VLADIMÍR. *Praktická diabetologie*. Maxdorf, 2010. ISBN 978-80-7345-216-2.
- [5] PERUŠIČOVÁ JINDRA. *Diabetes mellitus 1. typu*. Geum, 2007. ISBN 978-80-86256-49-8.
- [6] PROF. MUDR. FRANTIŠEK SAUDEK, DRSC. *Cukrovka* [online]. PANAX Co, s.r.o. a Diabetická asociace České republiky, z.s., 2017. [cit. 2021/04/11]. Dostupné z: <https://www.cukrovka.cz/>.
- [7] PSOTTOVÁ JANA. *Praktický průvodce cukrovkou III*. Maxdorf s. r. o, 2019. ISBN 978-80-7345-630-6.
- [8] RYBKA JAROSLAV. *Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění: diagnostické a léčebné postupy*. Grada, 2007. ISBN 9788024716718.
- [9] TAI N., WONG F.S. & WEN, L. . The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015, 16, s. 55–65. doi: 10.1007/s11154-015-9309-0. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-015-9309-0>.