

TDK dolgozat

Gyuk Péter, Lőrincz Tamás

Modell alapú vércukorszint-előrejelzés

Gyuk Péter, Lőrincz Tamás

III. évfolyam

Témavezető:

Dr. Vassányi István

Pannon Egyetem, egyetemi docens

Pannon Egyetem

Műszaki Informatikai Kar

Villamosmérnöki és Információs Rendszerek Tanszék

2014

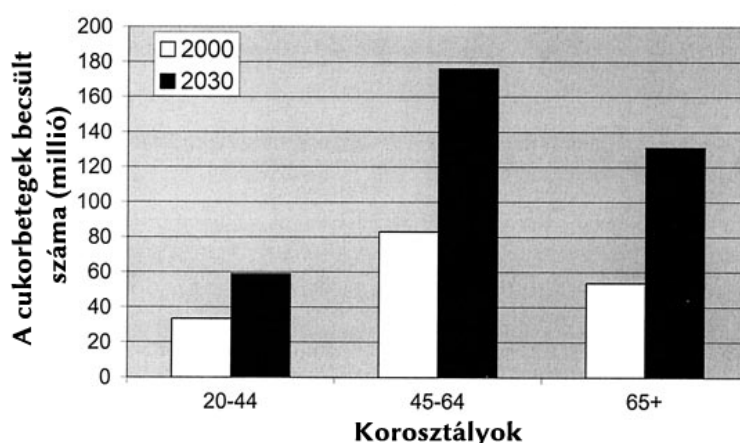
Tartalomjegyzék

1. Bevezető	2
1.1. Motiváció	4
1.2. Irodalmi áttekintés	4
1.3. Lavinia életmód-tükör alkalmazás	6
1.4. A dolgozat felépítése	7
2. A módszer	8
2.1. Glükózfelszívódási modell	9
2.2. Inzulinfelszívódási modell	14
2.3. Modell tanítás	16
3. Modell validáció	18
3.1. Adatsorok	19
3.2. Tesztek a virtuális beteg paramétereivel	22
3.3. Paraméter identifikációs teszt	25
3.4. Valós teszt	28
3.5. Eredmények értelmezése	29
4. Szoftver	33
4.1. Technológia	35
4.2. Rendszerterv	36
4.3. Kompatibilitás	39
5. Összefoglalás	40
6. Köszönetnyilvánítás	42

1. fejezet

Bevezető

A cukorbetegség, más néven diabétesz vagy diabetes mellitus, egyike a modern kori népbetegségeknek. Jelenleg a társadalom mintegy 3%-át érinti közvetlenül, de ez az arány néhány évtizeden belül megközelítheti az 5%-ot is [1]. Az erre vonatkozó konkrét adatok az 1.1. ábrán láthatóak. Míg az előző adatok az összes korosztályra vonatkoznak, más forrásokból az derül ki, hogy 2013-ban a felnőttek (20-79 éves korig) több, mint 8%-a volt cukorbeteg világszerte [2]. Az említett felmérések a betegséggel rendelkező páciensekre vonatkoznak, emellett azonban rengeteg embert érint közvetetten is a cukorbetegség. Ide értjük például az olyan, diabéteszre hajlamos egyéneket, akik szüleiktől örököelve a betegséget veszélyeztetettnek számítanak. A megfigyelések tehát alátámasztják, hogy a diabétesz az egész népet érintő probléma, mely növekvő tendenciájával a modern orvostudomány egy kardinális problématerületét alkotja.



1.1. ábra. *A cukorbetegségek becsült száma a világban 2000-ben és 2030-ban [1]*

A páciensek nem kedvelik a betegség elnevezést, inkább állapotként tekintenek a diabetes mellitusra. Ennek az az oka, hogy egyelőre nem létezik a cukorbetegséget egyértelműen megszüntető gyógymód, így a diabéteszeseknek együtt kell élniük ezzel az

állapottal. Ez az együttélés azonban megkönnyíthető a megfelelő kezeléssel és odafigyeléssel, ezáltal a diabéteszesek teljes életet élhetnek. A kezelés esetenként eltérő lehet; a beteg stádiuma határozza meg, hogy az állapot kezelhető-e egyszerű életmódváltással, diétával, vagy esetleg gyógyszeres, illetve inzulinos kezelésre van szükség. A cukorbetegeknek több alcsoportját különböztetjük meg aszerint, hogy az anyagcsere mely funkciójában lépett fel károsodás [3]:

- Az 1-es típusú diabetes mellitus egy autoimmun betegség, melynek oka a szervezet inzulinhiánya. Az anyagcsere folyamatában a hasnyálmirigy felelős az inzulin termeléséért, azonban az 1-es típusú betegeknek az inzulintermelő béta-sejtek pusztulása folytán a szerv nem képes ellátni feladatát. A rendellenesség idővel teljes inzulinhiányt okoz, ezért a betegek inzulinos kezelésre szorulnak. Ez jelenthet szubkután, azaz bőr alatti inzulin injekciót, vagy inzulin pumpát.
- A 2-es típusú cukorbetegség ezzel szemben nem feltétlenül igényel inzulinos kezelést. A betegség korai felismerése esetén elegendő lehet különböző tabletták szedése vagy akár az életmódváltás, hiszen ennél a típusnál nem az inzulintermelés hiánya, hanem a sejtek inzulinnal szembeni túlzott ellenállása okozza a problémát. A sejtek ezen védekezési mechanizmusát inzulinrezisztenciának nevezzük, mely a 2-es típusú diabetes mellitus első jelének tekinthető. Nem megfelelő kezelés esetén a hasnyálmirigy növekvő inzulinkibocsátással próbálja kompenzálni a rendellenességet, mely végül teljes inzulinhiányhoz vezethet. Ekkor már nem elegendő a diéta és a tablettás kezelés, a páciensek külső inzulinbevitelre szorulnak.
- Léteznek egyéb kategóriái is a cukorbetegségnek, de a különbség ezek között főleg a kiváltó okban mutatkozik meg, a kezelésük hasonló az előbb leírtakhoz. Ilyen típus például a terhességi diabétesz, a hasnyálmirigy gyulladásával kialakuló diabétesz és a vírus, illetve a gyógyszerek okozta cukorbetegség.

Az 1-es típusú diabétesz a cukorbetegség körülbelül 10%-át teszi ki, ami főleg a fiatalabb korosztályt jelenti, míg a 2-es típus a páciensek közel 90%-át érinti és főleg a 40 év feletiekre jellemző [4]. A cukorbetegség kiváltó okai között, más népbetegségekhez hasonlóan, megtalálható a helytelen táplálkozás, az elhízás, a stressz és a mozgás hiánya. Érdeemes megemlíteni azonban a genetikai okokat is, hiszen a cukorbetegség jelenléte a családban kockázatonövelő tényezőnek számít. A cukorbetegeknek gondolniuk kell a szövődményekre is. A nem megfelelő vércukorértékek idővel érrendszeri problémákhoz, veseelégtelenséghez, vaksághoz, az agyi érrendszer megbetegedéséhez és végtag-amputációhoz vezethetnek [5].

A fenti számok és a betegséget megszüntető gyógymód hiánya alátámasztják, hogy egyre nagyobb szükség van egy, a cukorbetegség életmódját támogató megoldásra. Jelen tanulmány egy ilyen támogatás kivitelezésével és tesztelésével foglalkozik.

1.1. Motiváció

Munkánk során a szubkután inzulin injekcióval kezelt cukorbetegekre koncentrálnak, ami a betegek 28%-át jelenti a legfrissebb felmérések szerint [4]. A cél egy olyan algoritmus megalkotása, mely egyszerre képes kezelni 1-es és 2-es típusú diabéteszes pácienseket. Ez a modell alkalmazhatóságának szempontjából lényeges, hiszen az inzulinnal kezelt cukorbetegek között jelentős számmal fordulnak elő 1-es és 2-es típusú páciensek is.

A Hemoglobin-A1c (HbA1c) teszt kiválóan alkalmas arra, hogy nyomon kövesse a páciensek állapotát [6]. A 3 havonta mérendő, vérből kimutatható érték visszajelzést ad az elmúlt 3 hónap átlagos vércukorszintjéről. Az orvosi gyakorlatban ez az aktuálisan elfogadott legjobb érték arra, hogy reális képet adjon a vércukorszint alakulásáról, hiszen így kiküszöbölhető a vércukorértékek naplózásánál jelentkező emberi gyarlóság és az esetleges szakorvossal szembeni bizalomhiány. A felmérések azt mutatják, hogy a HbA1c értékek a betegek körülbelül felénél a magas, kezelendő tartományban helyezkednek el [7]. Habár az eltérés kicsinek tűnhet (néhány mmol/l), ne feledkezzünk meg róla, hogy ez egy átlagérték, és ennek magas szintje hosszútávon növeli a szövődmények kialakulásának valószínűségét. A magas értékek mellett veszélyes a túl alacsony vércukorszint is, mely rövid távon veszélyezteti a cukorbeteg életét, hiszen kezelés nélkül ez úgynevezett diabéteszes kómához, néhány esetben pedig akár halálhoz is vezethet.

A cukorbetegek mindennapi feladata az inzulinigény becslése az elfogyasztandó étel és egyéb hatások (mozgás, stressz, stb.) alapján. Jelenleg a páciensek tapasztalatra és találgatásra alapozzák az inzulinmennyiség számítását, ami hibákhoz vezet. A túl alacsony értékek (hipoglikémia) veszélyeztetik a cukorbeteg életét, a túl magas értékek (hiperglikémia) pedig növelik a HbA1c szintet, ezáltal a szövődmények kialakulásának esélyét. Ezen megfigyelések alapozzák meg azt a gondolatot, miszerint szükség van olyan algoritmusokra, melyek a vércukorérték és az inzulinigény precízebb számítására képesek. Az interdiszciplináris tudományterületek fejlődésével lehetőségünk nyílik arra, hogy ötvözzük a számítástechnika eszközeit más tudományok innovációival. Az egészségügyi informatika egyesíti az orvosbiológia eredményeit informatikai megoldásokkal, így a fejlett algoritmusok felhasználóbarát felülettel párosulva nagy segítséget jelenthetnek a járóbeteg-ellátásban.

1.2. Irodalmi áttekintés

A szakirodalomban számos modell, illetve modellek kombinációja létezik a vércukorszint becslésére. Ezek közül a validációval rendelkező megoldásokat tárgyaljuk a következő bekezdésekben.

Stahl és társai [8] három részből építették fel a modelljüket: a glükóz almodellből,

az inzulin almodellből és a glükóz-inzulin kölcsönhatást leíró almodellből. E három részt külön-külön modellezték kompartment modellek és lineáris fekete doboz modellek segítségével [9, 10]. A bemeneti adatok egy 1-es típusú cukorbetegtől származnak, aki a 6 hónapos mérési ciklus során az ételadagokat, a beadott inzulin adagokat és a vércukorszint méréseket naplózta. Célként az esetek 95%-ában az 1 mmol/l-es hibatartományon belül maradást jelölték meg a 2 órás vércukorszint-becslés során. A validáció tanulsága az, hogy a kitűzött számok elérése nehezen kivitelezhető.

Robertson és társai [11] Elman hálózatot használtak és az előbb említett munkához hasonlóan a mért vércukorértékeket, a beadott inzulin adagokat és az elfogyasztott ételeket vették figyelembe. A 28 napos adatsor egy ingyenes matematikai diabétesz szimulátorból (AIDA) származott. A legnagyobb hiba a becsült és a mért vércukorszint értékek között 0,27 mmol/l volt a rövidtávú előrejelzést (15-60 perc) illetően, és 0,36 mmol/l a hosszútávú előrejelzés (8 óra) esetében. Az eredmények figyelemre méltóak, azonban nem szabad elfelejteni, hogy a validációs adathalmaz nem valós naplókat tartalmazott.

Egy egyszerű, tanított neurális hálón alapuló modell található Shanthi és társainak [12] munkájában. A teszteléshez használt adatok kórházi kezelés alatt álló cukorbetegektől származnak, akik a Medtronic folyamatos glükózmonitorozó készüléket használták (lásd a 3.1. fejezetben). A becslési hibák szórása 0,55 mmol/l volt a 30 perces vércukorszint előrejelzés során és 1.11 mmol/l volt az 1 órás előrejelzésnél. Fontos megjegyezni, hogy a validációs adatsor szigorúan ellenőrzött volt és a tanító minta az adatok 50%-át jelentette.

Plis és társainak [13] célja a hipoglikémia előrejelzés volt, melyhez egy SVR modellt használtak, a modelltanítás Kalman-szűrővel történt. Az öt 1-es típusú cukorbeteg végzett validáció során a szórás 1.25 mmol/l volt a 30 perces és 1.99 mmol/l volt az 1 órás becslésnél.

Mások kifejezetten a rövid távú előrejelzésre helyezték a hangsúlyt. Khaled és társai [14] 30 perces vércukorszint-becslést végeztek Genetikus Algoritmus segítségével. A tanító minta 1 órás volt, ami az adatok kétharmadát jelentette. A tesztek az AIDA szimulátor adatsorain és néhány önkéntesen végzett folyamatos vércukormérő által szolgáltatott adatokon végezték el. A használt modell rendkívül egyszerű módon kezeli az étkezéseket, így használata meglehetősen nehézkes lenne a gyakorlatban. A szórást sikerült 1 mmol/l-en belülre szorítani, azonban nem szabad elfelejteni, hogy rövid távú előrejelzésről van szó, kis méretű valós adatsoron, az ételadagok megfelelő kezelése nélkül.

Sok egyéb módszer is megjelent a közelmúltban, de ezek már távolabb állnak a tanulmányunk témájától. Chuan és társai [15] például kevésbé megbízható glükózsztint méréseket folytattak egészséges önkénteseken. Seizaburou és társai [16] biztató eredményeket értek el valós adatsoron, de nem számoltak az étkezésekkel. Liszka és társai [17] a hibrid mesterséges intelligencia és a neurális hálók technológiáját használták, de

mindössze napi két vércukorszint-becslést végeztek.

A mérőeszközök hibatartománya és a mások által elért eredmények alapján végső célként az 1-2 mmol/l-es hibatartományon belül maradást jelöltük meg a rövid távú (1-2 órás) vércukorszint-becslés során. Ha az eltérés a becsült értékek és a valós mérések között 80-90%-ban kevesebb, mint 1 mmol/l egy 2 órás becslés során, akkor a modell már bátran átültethető a gyakorlatba. Emellett azonban az is fontos, hogy a hiba ne lépje át a 3 mmol/l-t, hiszen ez már veszélyes tévedésnek számít. Ha ennél nagyobb mértékben tévedünk pozitív irányban, akkor az már komoly hipoglikémiát okozhat (például a becslés 5 mmol/l-t jósol, de valójában 2 mmol/l a vércukorszint).

1.3. *Lavinia életmód-tükör alkalmazás*

A fő célkitűzésünk egy olyan életmód-tanácsadó szolgáltatás megalkotása, melyet a cukorbetegség mindennapjaik során használhatnak. Egy mobilalkalmazás képes lehet javítani a diabéteszesek öngondoskodásán, ezáltal jobb vércukorértékeket eredményezve. A Pannon Egyetemen fejlesztett Lavinia életmód-tükör szolgáltatás egy telemedicinális mobil applikáció [18, 19], melynek céljai között szerepel a cukorbetegség inzulinigényének felmérése. Ha a klinikai vizsgálatok során kellően megbízhatónak bizonyul, akkor ezen szoftver részeként valósul majd meg a jelen dolgozatban tárgyalt vércukorszint-modellezési algoritmus.

Ahhoz, hogy megértsük, miért alkalmas egy mobil alkalmazás arra, hogy megkönnyítse a cukorbetegség életét, érdemes áttekinteni a cukorbetegség általános kezelését.

- A pácienseknek személyre szabott, kiegyensúlyozott étrendet kell biztosítani. Fontos a diéta támogatása, mely a Lavinia alkalmazás egyik fő alkotórésze. A felhasználóknak lehetőségük van naplózni az elfogyasztott ételeket, a programban pedig nyomon követhető a napi tápanyagkeretek betartása, illetve személyre szabottan figyelmeztetést adhat a szoftver, ha az adott étel a nem javasolt kategóriába esik.
- Emellett fontos az aktív életmód, a sok mozgás, melyre a folyamatos tanácsadó szolgáltatás és fizikai aktivitás naplózása jelenti a megoldást.
- Sokszor megfeledkezünk a pozitív magatartásról és a stressz kerüléséről, pedig sok esetben ez a fő kiváltó oka a cukorbetegségnek és az állapot romlásához, más betegségek kialakulásához is vezet. Összekapcsolva a naplózó szolgáltatást külső eszközökkel (pl.: szívfrekvencia mérő mellpánt), az alkalmazás visszajelzést ad az aktuális izgalomszintről, majd később képes lehet ezt figyelembe venni a vércukorszint számításánál.
- Lényeges pont természetesen a gyógyszerelés naplózása; a beadott inzulin adagok

és a mért vércukorértékek feljegyzése. Erre is teljes körű támogatást ad a naplózó szolgáltatás.

Léteznek még további szempontok is, de azért ezt a 4 pontot soroltuk fel, mert a vércukorszint becselő modelleknek ezen szempontokat kell figyelembe venniük, hogy teljes támogatást nyújthassanak a pácienseknek. Fontos megjegyezni, hogy kutatásaink első, jelenlegi fázisában csak az elfogyasztott ételt és a beadott inzulin mennyiségét vesszük figyelembe a vércukorszint becslése során.

1.4. A dolgozat felépítése

A következőkben bemutatásra kerül az általunk használt módszer, a validációs folyamat és a tesztek eredményei. A 2. fejezet bemutatja a megoldásunk logikáját, illetve az általunk érintett problémaköröket, melyekre a szakirodalomban több megoldás is található. Részletesen bemutatjuk az alkalmazott modelleket, ezek összekapcsolását és a különböző modelltanító eljárásokat. Ezután a *Modell validáció* című részben (3. fejezet) az adatsorok, az elvégzett tesztek és azok eredményeinek ismertetése következik, részletesen kitérve ezek értelmezésére. A 4. fejezet tartalmazza az elkészített szoftver leírását, mellyel a tesztelést, illetve a későbbi gyakorlati megvalósítást segítjük elő. Végül az összefoglalás és a jövőbeli munkánkra való kitekintés zárja a dolgozatot.

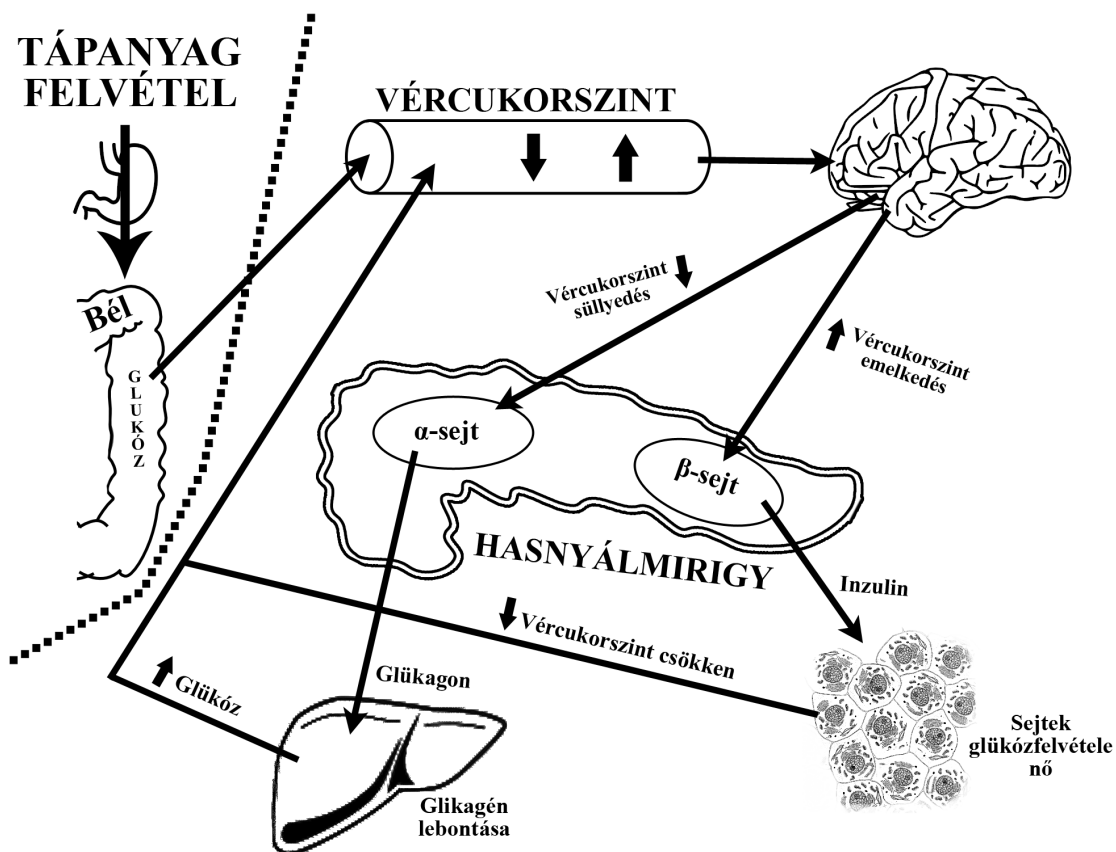
2. fejezet

A módszer

A feladat a vércukorszint előrejelzése az induló vércukorszintérték, az elfogyasztott étel, illetve a beadott inzulin figyelembevételével. A problémakör nem ismeretlen, számos glükózsztint becselő és tápanyag felszívódást modellező megoldás található a szakirodalomban. Egy részük a gyakorlatban is alkalmazott megoldás; az inzulinpumpákban újonnan előszeretettel használnak rövid távú előrejelző algoritmusokat [20]. Ennek ellenére, egy a terület minden lehetőségét és igényét magába foglaló, komplex modell máig hiányzik a gyakorlatban.

A modellünket a valósághoz lehető legjobban közelítve alkottuk meg. Az egészségügyi informatikában fontos az olyan módszerek használata, melyek valamilyen szinten követik a valós biológiai folyamatokat, hiszen az ilyen algoritmusokban rejlik a legnagyobb erő, ezek fejleszthetőek a leginkább a legújabb orvostudományi megfigyeléseknek megfelelően. E gondolatmenetet követve választottuk ki a modelleket és használtuk a Genetikus Algoritmust, mint paraméter identifikációs eljárást.

A teljes anyagcsere folyamat két fő részre osztható, ahogy az a 2.1. ábrán látszik. Az első rész a táplálék, a monoszacharidok felszívódása. Az elfogyasztott étel először a gyomorba kerül, ahol megkezdődik a tápanyagok átalakulása és felszívódása. Ezután az étel továbbhalad a bélrendszerbe, ahol lezajlik a felszívódási folyamat nagy része, köztük a számunkra fontos, vércukorszint emelő hatással járó glükózfelszívódás. A szabályozás másik része a teljes inzulintermelést és a glükóz kibocsátást vezérlő rendszer. Ide tartoznak az agy, a máj, a hasnyálmirigy és a sejtek. A glikémiát, azaz a vér glükózsztintjének változását, az agy érzékeli, mely az ingadozásnak megfelelően impulzust küld a hasnyálmirigy számára. A hasnyálmirigy magas vércukorszint hatására a sejtek cukorfelvételét serkentő inzulint (béta-sejtek segítségével), alacsony vércukorszint hatására pedig a máj glükóztermelését ösztönző glükagont (alfa-sejtek segítségével) bocsát ki. A leírt folyamat természetesen egy egészséges ember szervezetére igaz, azonban a helytelenül működő szervezetekben ezen folyamatok lezajlása egyénenként változó. Éppen ezért a feladat nem



2.1. ábra. Az anyagcsere folyamata

csak egy olyan modell keresése, mely ezt a folyamatot szimulálja, hanem fontos, hogy a bő paraméterezés segítségével egyénre szabottan végezhesünk számításokat, illetve kezel-nünk kell a kívülről érkező, mesterséges inzulint is.

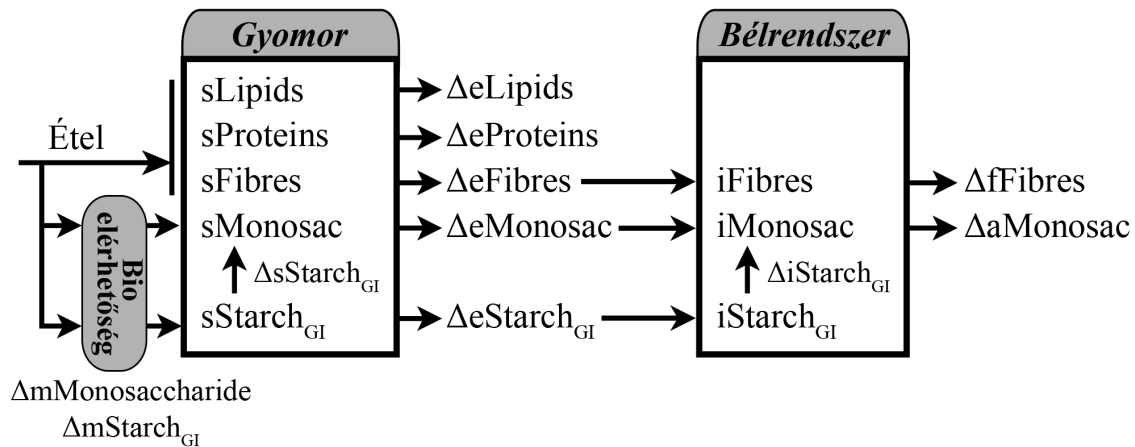
A módszerünk megalkotása során igyekeztünk követni az előbb leírt felosztást. A szakirodalomban található modellek kombinálásával a teljes anyagcserét szimuláló algo-ritmus készíthető, így ennek megfelelően két state-of-the-art módszert választottunk ki, melyeket a következő alfejezetekben tárgyalunk.

2.1. Glükózfelszívódási modell

A tápanyagfelszívódás modellezésére sok módszer található a szakirodalomban. A legismertebb modell a Diabetes Advisory System (DIAS) által használt glükózfelszívódási algoritmus, amely S. Andreassen és társai nevéhez köthető [21]. A DIAS modell, mely egy-ben tartalmaz inzulint kezelő egyenleteket is, egy egyszerű egy-kompartmentes¹ módszer, mely számunkra nem bizonyul elég pontosnak a otthoni betegellátásban való hatékony al-kalmazásra. Sok másik algoritmus is épül erre a megoldásra, de ezen modellek hátránya,

¹Kompartment: független biológiai rendszer

hogy általános szénhidrát mennyiséggel számolnak, nem kezelik a kevert étkezést, illetve bizonyos tápanyagokat is figyelmen kívül hagynak. Ezzel szemben a két-kompartmentes modellek már pontosabban ábrázolják a valóságban lejátszódó folyamatokat [22]. Ezen fejlettebb modellek bővebb paraméterezésűek, a bélrendszer mellett a gyomor komponenst is figyelembe veszik, illetve többféle tápanyagot kezelnek megengedve a kevert étkezéseket is.



2.2. ábra. A glükózfelszívódási modell felépítése

Munkánk során egy fejlett, state-of-the-art, két-kompartmentes modellt választottunk [23], melynek felépítése a 2.2. ábrán látható. A módszernek számos olyan attribútuma van, mely más, a szakirodalomban található modellt nem jellemez. Az egyik legfontosabb a kevert étkezések, azaz a különböző felszívódási tulajdonsággal rendelkező ételek egyidejű fogyasztásának támogatása a glikémiás index (GI) bevezetésével [24]. A glikémiás index megmutatja az egyes élelmiszerek vércukorérték emelő hatását az idő függvényében. Az egyes ételösszetevőkhöz más-más értéket rendelve meg lehet őket különböztetni a felszívódás szempontjából, és gyakorlatilag külön, egy időpontban történő étkezéseként lehet őket kezelni. Ezzel a módszerrel rendkívül élethű tápanyag-felszívódási modell készíthető, mely lehetővé teszi az ételek akár különböző komponensekre való felbontását is. A választott modell a 0-tól 140-ig terjedő skálázással kezeli a glikémiás indexeket, ahol a 140-es érték tartozik a szőlőcukorhoz, hiszen a glükóz bír a legmagasabb, legintenzívebb vércukoremelő hatással. Fontos megjegyezni, hogy léteznek 0-tól 100-ig tartó skálázások is, azonban ez csak egy egyszerű tartományszűkítést jelent.

Az átlapolódó étkezések kezelése szintén sajátos jellemzője a modellnek, mely egyben elvárás is a glikémiás indexek megfelelő alkalmazásához. Átlapolódó étkezésről akkor beszélünk, amikor két étkezés között olyan rövid idő telik el, hogy az előző táplálékbevitel okozta felszívódás még folyamatban van az éppen aktuális étkezésnél.

A módszer további egyedi funkciókkal is bír, melyeket az egyenletek elemzése közben fogunk bővebben kifejteni. Alkalmazásunk e modell használatával egyedivé válik, hiszen jelenleg nincs megfelelő program, amely képes kevert és átlapolódó étkezéseket kezelni, mindezt a glikémiás index segítségével.

A modell fő bemeneti paraméterei (2.2. ábra) a fehérje (Proteins), a zsír (Lipids), a rost (Fibres), a monoszacharid (Monosac) és a keményítő (Starch) mennyisége. Az algoritmus egyszerű anyagmérleg egyenleteket használ, melyeket a következőkben ismertetünk a táplálék haladásának megfelelő sorrendben. Az egyenletekben található konstansok értékeit a [23] hivatkozás tartalmazza.

$$sProteins(t_{i+1}) = sProteins(t_i) + \Delta mProteins(t_i) - \Delta eProteins(t_i) \quad (2.1)$$

$$sLipids(t_{i+1}) = sLipids(t_i) + \Delta mLipids(t_i) - \Delta eLipids(t_i) \quad (2.2)$$

$$sFibres(t_{i+1}) = sFibres(t_i) + \Delta mFibres(t_i) - \Delta eFibres(t_i) \quad (2.3)$$

$$sMonosac(t_{i+1}) = sMonosac(t_i) + \Delta mMonosac(t_i) * CHOAvail - \Delta eMonosac(t_i) + \sum_{GI} \Delta sStarch_{GI}(t_i) \quad (2.4)$$

$$sStarch_{GI}(t_{i+1}) = sStarch_{GI}(t_i) + \Delta mMonosac_{GI}(t_i) * CHOAvail - \Delta eStarch_{GI}(t_i) - \Delta sStarch_{GI}(t_i) \quad (2.5)$$

A 2.1. - 2.5. egyenletek a gyomor kompartmentre vonatkoznak és analóg módon a jelen lévő anyagmennyiséget ('s' prefix), az elfogyasztott táplálékot ('m' prefix) és a kiürülő mennyiséget ('e' prefix) veszik figyelembe. E három tag közül, egyedülként a kiürülő mennyiség számítására kell további egyenleteket felírni, ezt a következőkben tárgyaljuk. A *CHOAvail* konstans jelöli a gyomor monoszacharid és keményítő felvételi arányát az elfogyasztott ételből, ennek értéke 0,76 [23]. A keményítő monoszachariddá bomlását a 2.4. egyenletben megjelenő $\Delta sStarch_{GI}(t_i)$ tag jelzi.

Ahhoz, hogy minden ismeretlen eltűnjön a gyomorra vonatkozó egyenletekből, szükség van a táplálékösszetevők bélrendszerbe való távozásának és azok energiáinak kiszámolására. Emellett még meg kell adni a keményítő le bomlási arányát, amely a fejezet végén kerül kifejtésre.

$$\Delta eStateVar_i = \Delta t * sTateVar_i * \frac{GER}{sTotalEnergy} \quad (2.6)$$

$$sTotalEnergy = \sum_j sEnergy_j \quad (2.7)$$

$$sEnergy_j = sStateVar_j * EnergyDensity_j \quad (2.8)$$

A $\Delta eStateVar_i$ változó mutatja az i -edik tápanyag távozási mennyiségét a bélrendszerbe. Ennek meghatározásához szükség van a $sStateVar_j$ változóban tárolt j -edik tápanyag mennyiségére a gyomorban, a gyomorürülési arányra (GER - lásd később) és ezen kívül a gyomor teljes energiatartalmára ($sTotalEnergy$). Ennek számolására a 2.7. egyenlet ad magyarázatot, ahol az $sEnergy_j$ jelöli az adott tápanyag összenergiáját, mely a 2.8. egyenletben leírtaknak megfelelően kapható meg a tápanyag mennyiségének ($sStateVar_j$) és egységnyi energiájának ($EnergyDensity_j$) szorzataként. Az utóbbi érték a fehérje, a monoszacharid és a rost esetében 17kJ/g, a rost esetében 0kJ/g és 39kJ/g a zsírra vonatkozóan.

A gyomorból való kiürülés mértékét a gyomorürülési ráta (GER [kJ/min]) jelzi.

$$GER = SER * BM * \left(\frac{BM}{70} \right)^{0,425} * (1 - e^{sVol/sVol_0}) \quad (2.9)$$

$$sVol = \left(sProteins + sLipids + sFibres + \sum_{GI} sStarch_{GI} \right) * 3 + sMonosac * 18 \quad (2.10)$$

A gyomor kiürülési arányát befolyásolja a speciális ürülési arány (SER), melynek értéke 0.161, a testtömeg (BM [kg]) és a gyomorban lévő étel mennyisége ($sVol$ [ml]). Az $sVol_0$ konstans értéke 225 ml. A 2.10. egyenlet adja meg a gyomor tartalmának kiszámolási módját.

Ismerve a gyomorra vonatkozó összes egyenletet, áttérhetünk a bélrendszer komponentsre. A gyomorból a tápanyagok a bélrendszerbe jutnak a zsír és a protein kivételével, hiszen ezek a tápanyagok nem játszanak szerepet az emésztés következő szakaszában. A rost mennyiségének alakulását a 2.11. és a 2.12. egyenlet írja le. Az 'i' előtag jelöli a bélrendszerben lévő mennyiséget, az 'e' előtag jelöli a gyomorból érkező tápanyagot, míg az 'f' jelölés a bélrendszerből salakanyagként távozó mennyiségre vonatkozik. A kiválasztásra vonatkozó τ_{fibres} exponenciális konstans értéke 180 perc.

$$iFibr(t_{i+1}) = iFibr(t_i) + \Delta eFibr(t_i) - \Delta fFibr(t_i) \quad (2.11)$$

$$\Delta fFibr(t_i) = iFibr(t_i) * (1 - e^{-\Delta t / \tau_{fibres}}) \quad (2.12)$$

A bélrendszerben lévő keményítő anyagmérleg egyenlete (2.13.) tartalmazza a keményítő lebomlási függvényt ($\Delta iStarch_{GI}(t_i)$), amely később kerül kifejtésre.

$$iStarch_{GI}(t_{i+1}) = iStarch_{GI}(t_i) + \Delta eStarch_{GI}(t_i) - \Delta iStarch_{GI}(t_i) \quad (2.13)$$

A monoszacharid alakulásának leírása (2.14.) már bonyolultnak számít az előbbi egyenletekhez képest. Az aktuálisan jelen lévő ($iMonosac(t_i)$) és a gyomorból érkező ($\Delta eMonosac(t_i)$) mennyiség, illetve a keményítő lebomlása ($\sum_{GI} \Delta iStarch_{GI}(t_i)$) mellett figyelembe kell venni a bélfalon keresztül történő felszívódást ($\Delta aMonosac(t_i)$) is. Ez utóbbi leírására a 2.15. - 2.18. egyenletek szolgálnak.

$$iMonosac(t_{i+1}) = iMonosac(t_i) + \Delta eMonosac(t_i) - \Delta aMonosac(t_i) + \sum_{GI} \Delta iStarch_{GI}(t_i) \quad (2.14)$$

$$\Delta aMonosac(t_i) = \min \left\{ iMonosac(t_i) * \left(1 - e^{-\frac{\Delta t}{\tau_{wall}}} \right), (IAR * \Delta t) \right\} \quad (2.15)$$

$$\tau_{wall} = \tau_{wall_0} * iFibres / iMass \quad (2.16)$$

$$iMass(t_i) = iMonosac(t_i) + \sum_{GI} \Delta iStarch_{GI}(t_i) + iWater(t_i) + iFibres \quad (2.17)$$

$$iWater(t_i) = iMonosac(t_i) * 37 \quad (2.18)$$

A monoszacharid felszívódásához kapcsolódik a maximális felszívódási ráta (IAR), melynek értéke 2 g/perc. Ennek megfelelően a 2.15. egyenlet egy minimum kiválasztáson alapul, melynek másik részében szereplő τ_{wall} jelöli azt az átlagos időt, ami alatt az étel eléri a bélfalat és a felszívódás megkezdődik. Ennek számolásához kell a τ_{wall_0} konstans, melynek értéke 1000 perc, a gyomorban lévő rost mennyisége, illetve a bélben lévő tápanyagok tömege ($iMass$), melynek egyenlete a 2.17. pontban látható. Az össztömeg meghatározásához a bélrendszerben az adott időpillanatban lévő víz mennyisége ($iWater(t_i)$) szükséges a korábban kiszámolt értékeken kívül, melynek számolási módját a 2.18. egyenlet adja meg. Ezzel teljes a bélrendszert leíró egyenletek sora.

Az alfejezetben korábban említett keményítő lebomlását modellező egyenletek a 2.19. - 2.21. pontokban láthatók. Az első egyenlet írja le a gyomorra jellemző keményítő lebomlását, míg a második egyenlet jelenti a bélrendszerben lezajló folyamatot. Ezek megoldásához szükség van az adott glikémiás indexű keményítő lebomlási idejére (τ_{GI}

[min]). A referenciaként használt fehér kenyér konstans lebomlási ideje $\tau_{100} = 28$ perc, az α konstans értéke pedig 0,0125. GI jelenti az adott glikémiás indexet.

$$\Delta sStarch_{GI}(t_i) = sStarch_{GI}(t_i) * (1 - e^{-\Delta t/\tau_{GI}}) \quad (2.19)$$

$$\Delta iStarch_{GI}(t_i) = iStarch_{GI}(t_i) * (1 - e^{-\Delta t/\tau_{GI}}) \quad (2.20)$$

$$\tau_{GI} = \tau_{100} * [1 + \alpha * (100 - GI)] \quad (2.21)$$

A bevitt táplálék vércukoremelő hatása a 2.15. egyenletből kapható meg. A modell további leírását a [23] hivatkozás tartalmazza.

2.2. Inzulinfelszívódási modell

A glükózfelszívódás mellett az inzulinfelszívódás (evolúció) kezelése a másik összetevője a glikémia nyomon követésének. Ezen a területen a glükózfelszívódás modellezésénél lényegesen több módszer található [25]. A legelső és máig a gyakorlatban alkalmazott

2.1. táblázat. Az inzulinfelszívódási modellre vonatkozó paraméterek

Név	Leírás	Mértékegység
K_{xgi}	Inzulin függő szövetek glükóz felvétele	1/(min*pM)
T_{GH}	A máj glükóztermelésének és az inzulin-független szövetek glükóz felvételi aránya	mmol/(min*kgBW)
V_G	Glükóz látszólagos eloszlása	L/kgBW
K_{xi}	Elsőrendű inzulin eltűnési ráta	1/min
T_{iGmax}	Második fázisú inzulin felszabadítás maximuma	pmol/(min*kgBW)
V_I	Inzulin látszólagos eloszlása	L/kgBW
τ_g	A hasnyálmirigy másodlagos inzulinkibocsátásának késleltetése	min
$t_{max,I}$	A beadott inzulin felszívódási maximumának ideje (inzulintípusonként ismert)	min
G^*	A vércukorszint, amelyen az inzulinkibocsátás fele a maximális értéknek	mmol/l
γ	A hasnyálmirigy reagálását kifejező konstans a glükóz koncentrációra	-

modell a Minimal Model [26]. Az azóta megjelenő megoldások közül több is ezt a módszert veszi alapul és próbálja meg tökéletesíteni, kibővíteni az alap egyenleteket. A Minimal Model hátránya, hogy az egyszerűsége és a kevés paraméter miatt nem rendelkezik elég nagy előrejelzési potenciállal. Az előbb említett algoritmusok közönséges differenciál egyenleteken alapulnak, de léteznek integro-differenciál egyenleteken [27], parciális differenciál egyenleteken [28] és diszkrét-késleltetésű differenciál egyenleteken (DDE) alapuló [29] megoldások is. Ezen kívül megemlítendő a becslésen és különböző heurisztikákon alapuló módszerek, de ezek tárgyalásával ez a dolgozat nem foglalkozik.

Módszerünkben egy DDE alapú modellt választottunk P. Palumbo és társaitól [30], amelynek egyenletei a késleltetés nélküli, nemlineáris közönséges differenciálegyenleteken alapulnak. A modell a bő paraméterezés révén képes kezelni 1-es és 2-es típusú cukorbetegségeket is. A paramétereket a 2.1. táblázat foglalja össze. A modell lehetőséget ad inzulin injekció és inzulin pumpa kezelésére is. A modell 4 fő egyenlete a 2.22. - 2.25. pontokban látható. Az első sor a glükózsztint számolására vonatkozik (G [mmol/l]), míg a második egyenlet az inzulin evolúció vagy inzulinémia (I [pmol/l]) alakulását számolja. A 2.24. és a 2.25. egyenlet két szubkután inzulin raktár (elérhető S_2 [pmol/kg] és nem elérhető S_1 [pmol/kg]) kiszámolási módját tartalmazza, ahol $u(t)$ jelöli a beadott inzulin mennyiségét pmol-ban. A bőr alatti raktárak bevezetésével a módszer a valósághoz közelebbi, több lépcsős ábrázolását adja az inzulin felszívódásának.

$$\frac{dG}{dt} = -K_{xgi}G(t)I(t) + \frac{T_{GH}}{V_G} \quad (2.22)$$

$$\frac{dI}{dt} = -K_{xi}I(t) + \frac{T_{iGmax}}{V_I}f(G(t - \tau_G)) + \frac{1}{V_I t_{max,I}}S_2(t) \quad (2.23)$$

$$\frac{dS_2}{dt} = \frac{1}{t_{max,I}}S_1(t) - \frac{1}{t_{max,I}}S_2(t) \quad (2.24)$$

$$\frac{dS_1}{dt} = -\frac{1}{t_{max,I}}S_1(t) - u(t) \quad (2.25)$$

Az inzulinémia számításához használt $f(G)$ függvény a belső inzulin termelést modellezi.

$$f(G) = \frac{\left(\frac{G}{G^*}\right)^\gamma}{1 + \left(\frac{G}{G^*}\right)^\gamma} \quad (2.26)$$

Az említett két modell összekapcsolásához a 2.22. egyenlet apró módosítására van szükség. Az egyenletet a monoszacharid bélfalon való felszívódását leíró egyenlettel (2.15.) összekapcsolva az alábbi összefüggést kapjuk:

$$\frac{dG}{dt} = -K_{xgi}G(t)I(t) + \frac{T_{GH}}{V_G} + \Delta a Monosac(t) \quad (2.27)$$

2.3. Modell tanítás

A glükózfelszívódási modell paraméterezése általánosítható az összes páciensre. Nyilván nem jelenthető ki, hogy minden egyes beteg ugyanolyan módon reagál a bevitt táplálékra, de mivel feltételezzük, hogy az étel emésztésében nincsen rendellenesség, ezért a jelenlegi állapotban közel azonos módon kezeljük a pácienseket. Ezzel ellentétben az inzulin felszívódása cukorbetegenként eltérő. A választott módszer bő paraméterezése lehetőséget ad arra, hogy egy egyén saját anyagcsere jellemzőit ültessük a modellbe. Ezen paraméterek egy részének meghatározására alkalmas az intravénás glükóztolerancia teszt [31], amely a gyakorlatban nehezen kivitelezhető, kényelmetlenségekkel járó vizsgálat. Ennél fogva a modell személyre szabásához paraméterbecslő algoritmusokra van szükség. Az ilyen algoritmusok hosszú futási ideje miatt meg kell találni az egyensúlyt ezen futási idő és a modell pontossága között. Hiába lesz pontos a modell, ha a felhasználónak több órát kell várnia a megoldásra, hiszen ez a gyakorlatban teljesen elfogadhatatlan. Ezzel szemben a gyors, de pontatlan megoldás sem visz előrébb, éppen ezért mély elemzésre van szükség. Jelen fázisban arra vagyunk kíváncsiak, hogy egyáltalán kivitelezhető-e egy ilyen paraméter becslés ezen a területen és hogy milyen mértékű eredmény javulást várhatunk az algoritmusoktól.

A paraméterter szűkítésre szorul, hiszen a paraméterek nagy száma rendkívül hosszú futási időt eredményezne. Bizonyos paramétereknek kicsi, míg másoknak nagy az egyéni

2.2. táblázat. *Modell érzékenységi teszt*

Paraméter	Az eredmény eltérése adott paraméter változtatásánál			Sorrend
	5 %	50 %	200 %	
K_{xgi}	5,27 %	37,45 %	71,46 %	2.
T_{GH}	0,27 %	2,71 %	10,92 %	4.
V_G	0,26 %	1,80 %	3,61 %	5.
K_{xi}	2,25 %	22,38 %	82,57 %	3.
T_{iGmax}	0,07 %	0,74 %	2,91 %	6./7.
V_I	5,46 %	50,23 %	145,09 %	1.
τ_g	0,01 %	0,08 %	0,33 %	8./9.
G^*	0,08 %	0,67 %	1,37 %	6./7.
γ	0,01 %	0,11 %	0,27 %	8./9.

variabilitása, melyet az általunk készített érzékenységi teszt támaszt alá (2.2. táblázat). A kevés számú paraméter lehetővé teszi, hogy az algoritmusok ugyanannyi idő alatt nagyobb keresési térben, illetve kisebb lépésközzel dolgozzanak, ezért ideálisnak a mindössze néhány ismeretlen változó mondható. A probléma megoldására készült modellérzékenységi teszt során a paramétereket egy kezdeti értékről kezdtük el változtatni különböző mértékben. Minden egyes teszt hasonló eredményt hozott, az egyes kísérleteknél ugyanazokra a paraméterekre reagált legérzékenyebben a modell. A teszt elvégzése után leszűkíthető a keresendő paraméterek száma 3 tagra: V_I , K_{xgi} és K_{xi} .

Ahhoz, hogy az optimálishoz az eszközök által megengedett legközelebbi megoldást kapjuk, az egyik legegyszerűbb alkalmazható módszer az egy tartományon belül minden, a megadott feltételnek megfelelő lehetőséget megvizsgáló algoritmus. A Brute Force algoritmus a beállított keresési térben a megadott lépésköznek megfelelően az összes paraméterkombinációt sorra veszi és kiválasztja a legjobb készletet. A módszer előnye, hogy minden lehetőséget elemez, hátránya a hosszú futási idő.

A másik általunk vizsgált eljárás a Genetikus (evolúciós) Algoritmus [32]. A genetika eszközeivel tarkított megoldás egy viszonylag gyors futási idejű, ugyanakkor célravezető algoritmust eredményez. Ezen evolúciós algoritmusok a keresztezés és mutáció eszközét alkalmazva hoznak létre új populációkat, melyeknek egy-egy egyede jelenti a probléma egy megoldását. Egy egyed tulajdonságait a gének határozzák meg, ami jelen esetben a modell 3 legérzékenyebb paraméterét jelenti. Fontos megjegyezni, hogy a genetikus algoritmusok esetében nem tudjuk, hogy a kapott megoldás milyen messze van az optimálistól. Munkánk során a GAlib nevű, Matthew Wall által a Massachusetts Institute of Technology egyetemen fejlesztett függvénykönyvtár² használtuk, mely C++ nyelven alkalmazható genetikus algoritmusokat biztosít. A Pannon Egyetemen más projektek által is használt [33] könyvtárból a probléma megoldásához az alap "egyszerű" Genetikus Algoritmust választottuk, mely nem átlapolódó populációkat használ. Az algoritmus fitness függvényeként a vércukorszint modell által becsült és a valóságban mért értékei közötti eltérések összege szolgált. A kiválasztás során a legjobb eredmény elérésére törekedtünk, rulett szelekciót használtunk. Az algoritmus a kiválasztás során mindig tovább viszi a legjobb egyedet, ezt elitizmusnak nevezzük. A populáció méretéről, a generációk számáról, a mutáció, illetve a keresztezés értékéről és a paraméterek keresési teréről a validációs részben lesz szó.

²<http://lancet.mit.edu/ga/GAlib.html>

3. fejezet

Modell validáció

A modell implementálása C++ nyelven történt. A prototípus a szakirodalomban megjelentetett eredményekkel [23, 30] került összehasonlításra, hogy meggyőződjünk a megvalósítás helyességéről. A glükóz-inzulin rendszermodell paraméterei a [34] cikkből származnak, ezek egy elhízott betegen végzett intravénás glükóztolerancia teszt eredményei. A paramétereken végzett apró módosítások [30] egy előrehaladott állapotú, 2-es típusú cukorbeteg virtuális profilját eredményezik. Ezen paraméter készletet foglalja össze a 3.1. táblázat.

Miután meggyőződünk az implementálás helyességéről, a modell validálásához a Pannon Egyetem Egészségügyi Informatikai Kutató-Fejlesztő Központja által vezetett életmód-támogatási kutatások keretében folyamatos vércukormérő berendezésre alapozott, többnapos méréseket végeztünk klinikai rehabilitáción részt vevő, illetve mindennapi életét élő járóbeteg diabéteszesek bevonásával. A 7 adatsoron (bővebben: 3.1. fejezet) a

3.1. táblázat. *A virtuális beteg paraméterei*

Paraméter	Érték
K_{xgi}	$3,11 * 10^{-5}$
T_{GH}	0,003
V_G	0,187
K_{xi}	$1,211 * 10^{-2}$
V_I	0,25
T_{iGmax}	0,236
τ_g	24
G^*	9
γ	3,205

2.3. fejezetben említett módszerek szerint végeztük a tesztelést. A validáció több fázisban zajlott le:

- Első fázisban nem történt paraméter becslés, az adatsorok a korábban említett virtuális beteg paramétereivel (3.1. táblázat) kerültek futtatásra. Megfigyeltük a modell viselkedését étkezésenkénti futtatás esetén, egész napos futtatásnál és megvizsgáltuk az étkezésenkénti újraindítás jelentőségét is egész napos tesztnél (3.2. fejezet).
- A validáció második körében a Brute Force módszer, illetve a Genetikus Algoritmus felhasználásával az adott beteg személyes mért adatsora alapján testre szabtuk a glükóz-vezérlési modell 3 legfontosabb paraméterét (3.3. fejezet).
- Ezután egy valóságon alapuló szimulációt futtattunk (3.4. fejezet), mely során egy tanító mintán történt paraméter becslés után a kapott értékekkel futtattunk különböző típusú tesztek az adatsorok fennmaradó részén. Ez a fázis azt hivatott tükrözni, hogy terveink szerint a gyakorlatban a vércukorszint becslése egy néhány napos kalibrációs mérés után történhet meg, mely a paraméterek egyénre szabott beállítására szolgál.

Vizsgáltuk az egyes teszteken belül a hosszútávú és a rövidtávú előrejelzések hatékonyságát. Végeztünk egész napos szimulációkat, melyek során a modell zérus kezdő inzulin szintről indítva egy egész napi prognózist hajtott végre. Ezen tesztek előnye az átlapolódó étkezések és az új táplálékbevitelnél még jelenlévő inzulin felszívódás kezelése. Emellett futtatásra kerültek étkezésenkénti tesztek is, ahol az algoritmus csak egy adott étkezés és a hozzá beadott inzulin rövidtávú hatásait vizsgálta.

Értékelési szempontunk szintén több részre osztható. Figyeltük a valós vércukorszint mérések modell becsléstől való összes és átlagos eltérését, ezen felül megvizsgáltuk azt, hogy a becsült értékek hány százaléka maradt az 1mmol/l-es, illetve a 3mmol/l-es hibatarományon belül. A szakirodalomban a mi modellünkhöz hasonló modellek értékelésére a szórás a legelterjedtebb mérőszám, ezért természetesen ezt a változót is számításba vettük.

A következő alfejezetekben ismertetjük az adatsorokat és az egyes validációs fázisok eredményeit.

3.1. Adatsorok

A program tesztelésére 7 adatsor állt rendelkezésre (A, B, C, D, E, F, G), melyek 5 inzulinnal kezelt cukorbeteg adatait és életmód naplóit tartalmazták. Az A, B és C adatsorok egy beteghez tartoznak, míg a többi adatsor mind külön járóbetegét jelent. Habár a Lavinia alkalmazás alkalmas ezen életmód naplók bevitelére, jelen tesztek során a páciensek papír alapon rögzítették étkezéseiket és az adagok lemérésével biztosították a

lehető legpontosabb bemenetet. Az 5 diabetes mellitusos személy adatait a 3.2 táblázat foglalja össze. Leolvasható, hogy a modell bemeneteként szolgáló egységenkénti inzulin mennyiség a gyors hatású, ún. bólus inzulinoknál mind az öt beteg esetében azonosan 6000 pmol. Annak ellenére, hogy a valóságban több különböző típusú inzulinról van szó, a modell szempontjából egységre vonatkoztatott mennyiségben azonos bemenetet jelennek, amely a kimenetek megbízható összehasonlítását biztosítja. A rövidtávú inzulinok mellett az adatsorok tartalmaztak hosszú távú, ún. bázis inzulin adagokat is, melyeket szintén betápláltunk a modellbe. Mivel a modell csak egy típusú inzulin görbét tartalmaz, egyes hosszú távú inzulinok modellezéséhez a jövőben más módszerek szükségesek a tapasztalatok alapján, hiszen ezen inzulinok egyedi felszívódási mechanizmussal rendelkeznek.

A rendelkezésre álló adatok között adatsoronként legalább 3 napi naplózás állt rendelkezésre, így összesen 24 nap és 101 étkezés alkotta a bemenetet. A páciensek naplózták az elfogyasztott ételt, a beadott inzulin mennyiségét és a mért vércukorszint értékeit. A D-G adatsorok a balatonfüredi MH Honvédkorházban kezelt betegek naplóját tartalmazzák, akik nem tekinthetők fekvőbetegeknek, hiszen csupán az ingadozó vércukorszintjük beállításának céljából szorultak orvosi felügyeletre. Az adatsorok tartalmazhatnak hibás értékeket, ha például a beteg nem ette meg a teljes adag ételt, vagy éppen mozgást, tornát végzett. Ezeket az eseteket a modellünk egyelőre nem képes megfelelően kezelni. Az A, B és C adatsor esetében ezzel szemben egy ellenőrzött kísérletről beszélhetünk. Ebben az esetben a beteg naplója nem tartalmaz intenzív mozgásokat, sportot és a stresszes

3.2. táblázat. *A testben szereplő, inzulinnal kezelt járóbetegek adatai adatsorok szerint*

	A, B és C	D	E	F	G
Életkor	21	62	78	61	65
Nem	Férfi	Nő	Nő	Nő	Férfi
Magasság	196 cm	156 cm	163 cm	168 cm	182 cm
Testtömeg	83 kg	78 kg	73 kg	85 kg	91 kg
Diab. típus	T1	T2	T2	T2	T2
Étk. száma	44	15	14	12	16
Napok száma	9	6	3	3	3
Inzulin	Apidra	Humulin R	Humalog	Humulin R	Humulin R
$t_{max,I}$	60 perc	180 perc	60 perc	180 perc	180 perc
Hatóanyag/E	6000 pmol	6000 pmol	6000 pmol	6000 pmol	6000 pmol

helyzetek is kerülve lettek. E három teszt során az inzulin adagok precízen voltak feljegyezve a beadás helyével együtt, az ételadagok pontosan voltak mérlegelve, hogy a hibás értékeket minimálisra szorítsuk. Az étkezések idejét mind az öt cukorbeteg esetében egységesen 5 percre állítottuk.

A D adatsor kivételével a vércukorszint mérés a Medtronic cég által fejlesztett Guardian folyamatos, valós idejű glükózmonitorozó készülékkel¹ zajlott, amely 5 percenkénti szöveti vércukorszintmérést tesz lehetővé, így folyamatos glükózsztint napló állt rendelkezésünkre. A D páciens esetében a mérés egy átlagos ujjbegyes vércukorszintmérő eszközzel történt az étkezések előtt és után, tehát ebben az esetben nem állt rendelkezésünkre folyamatos, valós idejű glükózsztint napló. Utóbbi mérőeszköz hibatarományja 1 mmol/l alatt található, míg a folyamatos mérő olykor nagyobb hibákat eredményezhet, de a 2-3 mmol/l-t semmiképpen sem lépi túl. A 3.1. ábrán látható az ujjbegyes, illetve a folyamatos mérés gyakorlati megvalósítása. A glükózmonitorozó készülék egy kellemetlenebb viseletet jelent, azonban a páciensek mozgását és szabadságát nem befolyásolja. A vércukorszint becslése során a gyakorlatban erre a mérésre csak 3 napig van szükség, utána elegendő az ujjbegyes mérés, amit a cukorbeteg már megszoktak.



3.1. ábra. *Ujjbegyes vércukorszint mérés és Medtronic Guardian folyamatos glükóz monitorozó készülék*

¹<http://www.medtronic-diabetes.hu/product-information/guardian-real-time/index.html>

3.3. táblázat. A 'D' páciens egy napi példa bemenete

Időpont	Étkezés					Vércukorérték		Inzulin
	Étel neve	Szénhidr.	Fehérje	Zsír	GI	előtte	utána	
8:00	Kockasajt	0,68 g	5,68 g	8,5 g	55	5,1 mM	2,2 mM	10 E
	Margarin	0,06 g	0,09 g	23,7 g	0			
	Dzsem	13,45 g	0,14 g	0,1 g	30			
	Zsemle	46,17 g	7,61 g	0,57 g	80			
12:00	Csontleves	7,15 g	1,89 g	1,42 g	40	5,5 mM	10,2 mM	8 E
	Pulykacomb	0,6 g	31,7 g	18,8 g	0			
	Burgonya	23,74 g	2,99 g	4,96 g	95			
	Csalamádé	1,2 g	0,4 g	0,05 g	15			
18:00	Csikóstok.	6,96 g	17,3 g	15,5 g	10	8,5 mM	10,9 mM	6 E
	Rizs	30,27 g	2,89 g	4,13 g	90			
	Zsemle	46,17 g	7,61 g	0,57 g	80			

3.2. Tesztek a virtuális beteg paramétereivel

A validáció folyamatának első lépéseként az egyes adatsorokat közös paraméterezéssel futtattuk, mely paraméterkészlet megegyezik a 3.1. táblázatban látottakkal, kivéve a T_{iGmax} konstans, melyet 0,1-re állítottunk, hogy egy előrehaladott állapotú 2-es és 1-es típusú cukorbeteghez jobban illő profilt kapjunk. A betegekhez tartozó naplófájlok közül látható egy példa a 3.3. táblázatban, ami a modell bemeneteként szolgál. A 2-es típusú cukorbeteghez tartozó táblázat első oszlopában az étkezés időpontja, másodiktól a hatodik oszlopában az ételek és az azokhoz tartozó tápanyagértékek, utána az étkezés előtti és az étkezés után 2 órával mért vércukorérték mM=mmol/l mértékegységben, végül pedig a beadott inzulin mennyisége látható.

Az étkezésenként végzett felbontás során minden táplálékbevitel külön tesztként volt futtatva zérus induló inzulin szinttel. Ebben az esetben a modell nem képes kezelni az átlapolódó étkezéseket, azonban egy rövid távú számításnál az előzmények gyakran ismeretlenek. Ezzel szemben az egész napos tesztnél egy egész napi profil futtatásra került, így a program már számolt ezekkel az átlapolódásokkal. Természetesen ez utóbbi a valósághoz közelebbi modellezést jelent, azonban a hosszú távú futás miatt nagyobb hibák keletkezhetnek, hiszen a vércukorszint értékek az étkezéseknél nincsenek korrigálva a valóságban mért értékeknek megfelelően. Ennek kiküszöbölésére modell újraindítást vezettünk be, amely azt jelenti, hogy az egész napos teszt során az egyes étkezéseknél a becsült vércukorszintet visszaállítottuk az étkezés előtt közvetlenül mért vércukorszint

3.4. táblázat. *Eredmények a 'D' adatsoron a virtuális beteg paramétereivel végzett étkezésenkénti teszt szerint*

Időpont		Abszolút eltérés mért és becsült érték között (mmol/l)			
Nap	Étkezés	Étkezés után 2 órával		Étkezés után 4 órával	
		Étkezé- ses felbontás	Napi felbontás	Étkezé- ses felbontás	Napi felbontás
1.	vacsora	0,35	0,50	3,20	2,09
	pótvacsora	11,12	1,04	1,13	2,48
2.	reggeli	1,60	1,55	1,01	3,64
	ebéd	14,73	3,51	8,55	5,06
	uzsonna	5,79	3,89	2,99	4,33
	uzsonna 2	13,84	2,68	16,12	8,34
	vacsora	4,46	5,55	6,17	3,47
	pótvacsora 1	15,87	3,02	19,75	1,82
	pótvacsora 2	13,98	1,31	15,76	1,34
3.	reggeli	1,32	1,16	3,08	3,75
	ebéd	3,04	1,69	3,04	0,99
	uzsonna	20,94	1,10	2,81	3,14
	vacsora	1,01	2,20	2,65	2,23

értékre és innen folytatódott a modell futása. Az inzulin és a tápanyagfelszívódás értékein viszont nem történt állítás, így a hosszú távú futtatás előnyei (átlapolódások kezelése) megmaradtak. A teszt során kapott eredményekből egy minta látható a 3.4. táblázatban a 'D' adatsorra vonatkozóan. Az oszlopokban összehasonlításra kerül az étkezésenként újraindított teszt és az egész napos teszt, félkövér stílussal szerepel a páronkénti jobb eredmény. Összességében kijelenthető, hogy az egész napos teszt hozott jobb eredményt. Jól megvizsgálva az eltéréseket látszik, hogy abban az esetben, amikor a napi felbontás hozott jobb eredményt, a másik módszer nagyot hibázott. Ezzel ellentétben az étkezésenként futtatott szimuláció helyessége esetén az egész napos teszt ugyan rosszabb eredményt ad, de az eltérés a két módszer között nem olyan kimagasló.

A validáció következő szakaszaiban az eredményeket két kategóriába osztottuk; ezek az összes eredmény és az ellenőrzött kísérletekből származó értékek. Az előbbi egy valósághoz közelebbi szimulációt jelent, míg utóbbival az egyes tesztfázisok és tanító eljárások eredményekre gyakorolt hatása mutatkozik meg a bemenetből származó hibák csökkentésével. Az első fázisban elvégzett tesztek eredményei a 3.5. és a 3.6. táblázatokban láthatóak az

3.5. táblázat. A validáció első fázisa az összes adatsorra, az értékek mmol/l-ben

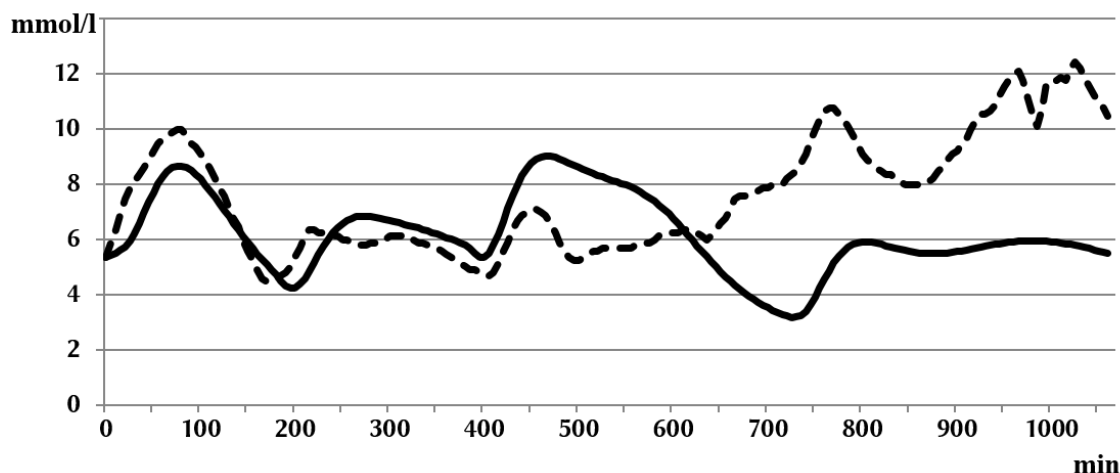
Összes adatsor		Étkezésenkénti felosztás			Napi bontás	
		2h	4h	6h	Ø Újraindítás	Újraindítás
Eltérések összege		116,285	364,82	634,41	593,88	461,69
Átlagos eltérés		5,05	7,92	9,28	4,20	3,30
Szórás		1,37	1,53	1,59	1,35	1,24
Maximális eltérés		10,62	14,93	17,25	10,34	7,31
Hiba	< 1 mmol/l	34%	24%	21%	22%	32%
mértéke	< 3 mmol/l	52%	43%	40%	50%	62%

3.6. táblázat. A validáció első fázisa az ellenőrzött adatsorokra, az értékek mmol/l-ben

Ellenőrzött kísérlet		Étkezésenkénti felosztás			Napi bontás	
		2h	4h	6h	Ø Újraindítás	Újraindítás
Eltérések összege		106,43	256,66	395,96	427,16	326,94
Átlagos eltérés		4,26	5,26	5,45	2,5	1,88
Szórás		1,33	1,40	1,40	1,20	1,11
Maximális eltérés		8,1	10,04	11,08	6,94	5,45
Hiba	< 1 mmol/l	34%	26%	23%	29%	37%
mértéke	< 3 mmol/l	56%	51%	52%	65%	76%

összes páciensre és a kontrollált adatsorra vonatkozóan egyaránt. Megfigyelhető, hogy az ellenőrzött kísérletek esetében az átlagos eltérésekben **20%-os javulás** tapasztalható az összes adatsoron végzett számításokhoz képest, mely a precízebb naplózásnak köszönhető. Az eredmények azt is megmutatják, hogy minél hosszabb időre hagytuk magára a modellt az egyes étkezések után, annál nagyobb lett a hiba a mért és a becsült vércukorszint értékek között. Ezt a megfigyelést a 3.2. - 3.3. ábrák is alátámasztják. Az egész napos teszt során az újraindítás jelentős javulást hozott, hiszen a maximális hiba legalább 3 mmol/l-el csökkent. Az eltérések 62%-a a 3mmol/l-es hibatartományon belülre esett, ami biztató eredmény egy egész napos becslés során. Az ellenőrzött kísérletek esetében ez a szám eléri a **76%-ot**.

Az előző táblázatok további elemzése a 3.5. fejezetben olvasható.



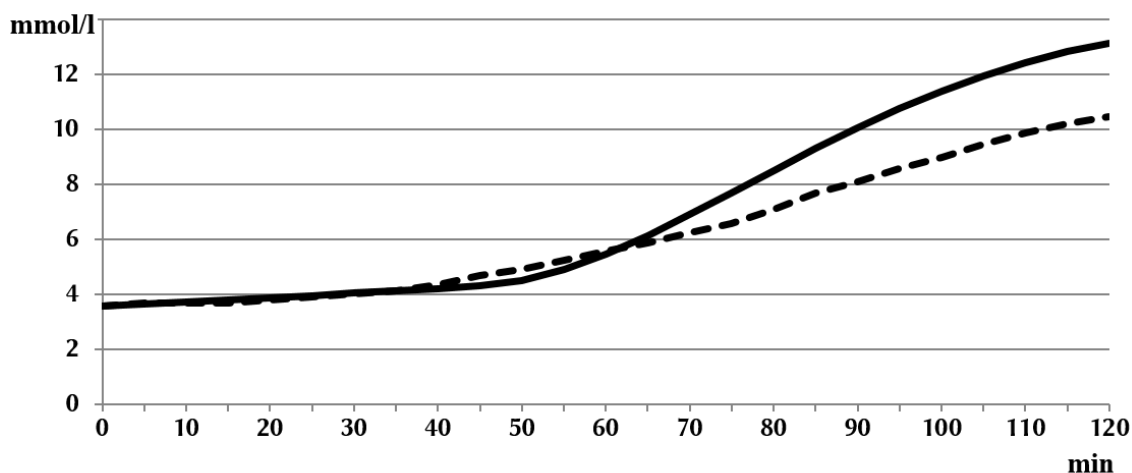
3.2. ábra. 'A' adatsor 3. nap hosszú távú előrejelzés (folytonos vonal - modell becslése, szaggatott vonal - valós mérés)

3.3. Paraméter identifikációs teszt

A modelltanító algoritmusokat csak egész napos, újraindítást alkalmazó tesztekkel futtattuk, hiszen az előző validációs fázisban már kiderült, hogy ez a felbontás a legcélravezetőbb. Az egyes tanító eljárások paraméterezésének megállapításához egyszerű tesztek hajtottunk végre, melyek lényege, hogy algoritmusonként 8 különböző paraméterezéssel vizsgáltuk meg az eredmények javulását. Ezek közül a legjobb módszert kiválasztva végeztük el a modell paraméterek tanítását. A módszer pusztán sejtésre épült, nem egy kész séma szerint lettek módosítva az algoritmus paraméterei.

A Brute Force (BF) algoritmusnak két fő paramétere van: a keresési tér nagysága és a lépésköz. Az egyes futtatásokat és ezek összehasonlítását a 3.7. táblázat tartalmazza. Ez alapján látszik, hogy a BF-8 típusú paraméterezés a legmegfelelőbb, ami 50%-os lépésközt és a tartomány 3-ra állítását jelenti. Ekkor a BF algoritmus a 3 legérzékenyebb paraméter 3 sugarú környezetét vizsgálja 50%-os lépésközzel mind a $(3 * 2)^3 = 216$ kombinációban. A páratlan számmal jelzett brute force paraméterezések 3 másodperc alatt, míg a páros számmal jelzett megoldások 35 másodperc alatt futottak le. Tehát a BF-8-as algoritmus futási ideje 35 másodperc, ami lassú futásnak számít, de ezen módszer célja az, hogy minél több esetet vizsgáljon meg, a futási idő csak másodlagos. Természetesen az algoritmus javítható egy alapvető mesterséges intelligencia felépítésével, de ezzel a jelenlegi dolgozatban nem foglalkozunk.

A Genetikus Algoritmus (GA) esetében a populáció mérete, a generációk száma, illetve a mutáció és a keresztezés valószínűsége kerültek beállításra. A BF módszeréhez hasonlóan 8 különböző paraméterezés került tesztelésre, az eredményeket a 3.8. táblázat tartalmazza.



3.3. ábra. 'B' adatsor 2. nap reggeli rövid távú előrejelzés (folytonos vonal - modell becslése, szaggatott vonal - valós mérés)

A vizsgálat során a GA-7 típusú paraméterezés bizonyult a legjobbnak, ahol a populáció mérete 40, a generáció száma 20, a mutáció esélye 50%, a keresztezés valószínűsége pedig 90%-ra lett állítva. A nagy mutációs valószínűség növeli az algoritmus sztochasztikus jellegét, így elősegítve a paraméterkészlet szélesebb körű változtatását. A GA-7 futási ideje átlagosan 79 másodperc volt. Mivel a Genetikus Algoritmus előnye pont a gyors futási idő lenne, ezért választottunk egy másik paraméterezést is, a GA-1 változatot,

3.7. táblázat. A Brute Force algoritmus különböző paraméterezéseinek összehasonlítása az összes hiba alapján, az értékek mmol/l-ben

	Alap	BF-1	BF-2	BF-3	BF-4	BF-5	BF-6	BF-7	BF-8
'D1'	13,505	9,545	9,329	13,324	10,822	13,007	11,96	11,68	9,329
'A1'	177,937	171,65	161,804	155,406	155,406	177,126	175,665	159,093	146,258
'B1'	799,937	417,772	372,761	459,489	375,455	749,763	653,503	375,289	375,289

3.8. táblázat. A Genetikus Algoritmus különböző paraméterezéseinek összehasonlítása az összes hiba alapján, az értékek mmol/l-ben

	Alap	GA-1	GA-2	GA-3	GA-4	GA-5	GA-6	GA-7	GA-8
'D2'	13,969	10,186	9,647	9,672	9,323	9,309	9,278	9,182	9,488
'A2'	552,895	430,369	430,992	419,862	417,714	417,525	415,565	415,657	416,638
'B2'	600,342	197,842	210,488	208,379	200,369	201,609	198,288	196,411	197,527

melynek futási ideje átlagosan 9 másodperc volt.

Miután megtaláltuk a legjobb paraméterezéseket a tanító algoritmusokhoz, lefuttattuk a tesztek az összes és az ellenőrzött adatsorokra is, melyet a 3.9. táblázat foglal össze. Az eredményekből kiderül, hogy a modelltanításokkal **20-25%-os javulás** érhető el az átlagos hibát illetően. Érdekes megfigyelés, hogy a maximális hibáknál a Genetikus Algoritmus nem jelentett komolyabb változást, miközben a százalékos értékeknél sokkal jobban megközelítette a Brute Force módszert. A BF-8 algoritmus segítségével az esetek közel 50%-ában a hiba nagysága kisebb volt, mint 1 mmol/l. Ez azt jelenti, hogy egy egész napos teszt során a becsült értékek fele a mérőeszközök hibatartományán belül képes megjósolni a vércukorszintet, így ezek az értékek 50%-ban tökéletesnek nevezhetők. A GA-1 módszer a gyors futási idő ellenére közel olyan jó megoldást ad, mint a GA-7 paraméter-identifikáció. Ez fontos, hiszen így a gyakorlatban egy gyors becslést adhatunk, amelyet később pontosítani lehet a hosszabb futási idejű módszerekkel.

3.9. táblázat. *Modelltanítás Brute Force és Genetikus Algoritmus módszerekkel az eredeti paraméterekkel való futtatáshoz képest az összes és az ellenőrzött adatsorokra, az értékek mmol/l-ben*

Modelltanítás		BF-8	GA-1	GA-7	Eredeti
<i>Összes adatsor</i>					
Eltérések összege		280,20	369,58	328,12	461,69
Átlagos eltérés		1,81	2,54	2,18	3,30
Szórás		1,06	1,15	1,11	1,24
Maximális eltérés		5,83	7,82	6,8	7,31
Hiba	< 1 mmol/l	48%	40%	42%	32%
mértéke	< 3 mmol/l	79%	71%	73%	62%
<i>Ellenőrzött kísérletek</i>					
Eltérések összege		257,48	288,40	280,30	326,94
Átlagos eltérés		1,51	1,68	1,64	1,88
Szórás		1,04	1,07	1,06	1,11
Maximális eltérés		5,24	5,64	5,49	5,45
Hiba	< 1 mmol/l	49%	43%	44%	37%
mértéke	< 3 mmol/l	86%	83%	83%	76 %

3.4. Valós teszt

A valós teszt során arra törekedtünk, hogy a modell gyakorlati használatát szimuláljuk, ezért az étkezésenkénti futtatást választottuk. A valóságban cukorbetegként egy három napos folyamatos mérési napló a cél a paraméterek betanításához, de a kis számú rendelkezésre álló adat miatt most az adatsorok 1/3-a szolgált tanító mintául, ami általában 1 napot jelentett. Ez kis mintát jelent, de így is megfigyelhető a javulás az eredményekben (3.10. táblázat). Természetesen nem tudjuk előre, hogy mi az a tanító minta, ami hatékonyan működik, éppen ezért az A, B és C adatsorokon elvégeztünk egy 7 napos tanítást is (3.11. táblázat), ahol a tanító minta az adatok közel 90%-a volt. Ezt azért tehettük meg, mert ez a három adatsor egy beteghez tartozott. A paraméterek tanítására a BF-8 és a GA-7 algoritmusokat használtuk. A 3.10. táblázatban az látszik, hogy az eredmények 5%-kal javultak GA-7 tanítással és 10%-kal javultak BF-8 tanítással a hibák összegét tekintve.

3.10. táblázat. Valós teszt az ellenőrzött adatsorokra 1 napos tanító mintával, az értékek mmol/l-ben

Étkezésenkénti teszt		Irodalmi param.			BF-8 param.			GA-7 param.		
		1h	2h	4h	1h	2h	4h	1h	2h	4h
Eltérések összege		25,2	96,8	231,3	23,1	44,3	221,3	23,9	93,6	229,5
Átlagos eltérés		1,9	3,9	4,7	1,8	2,4	4,5	1,8	3,7	4,7
Szórás		1,09	1,3	1,37	1,07	1,15	1,36	1,07	1,29	1,37
Maximális eltérés		4,7	7,4	8,8	4,2	5,1	8,3	4,4	7,3	8,6
Hiba	< 1 mmol/l	53%	37%	28%	54%	46%	25%	55%	34%	26%
mértéke	< 3 mmol/l	79%	58%	51%	80%	71%	53%	80%	58%	52%

A 7 napos tanító mintával végzett teszteknel nem volt egyértelmű a javulás. A 3.11. táblázatban a becsült paraméterekkel a fennmaradó 2 napon futtatott validáció eredménye látható. Míg a 8. napon látszik a várt fejlődés, miszerint a Brute Force módszer hozza a legjobb eredményt, a Genetikus Algoritmus pedig a második legjobbat, ezzel szemben a 9. napon ennek pont az ellentettje látható, az eredeti, irodalmi paraméterek szolgáltatják a legjobb eredményeket. Ennek oka az lehet, hogy a 7 napos tanító mintában sok éjszakai periódus is volt, ahol a hosszú hatású inzulin helytelen kezelése és a hibák halmozódása rossz tanítást eredményezhet. Átlagolva az eredményeket azonban összességében látszik a javulás, amely a klinikai tesztek számának növelésével még jobban körvonalazódhat. Étkezésenként is vizsgáltuk a 7 napos teszt becsült paramétereit, de minden esetben rosszabb megoldást kaptunk. Ennek a rendellenes működésnek szintén a tanító minta

minőségi hibája az oka.

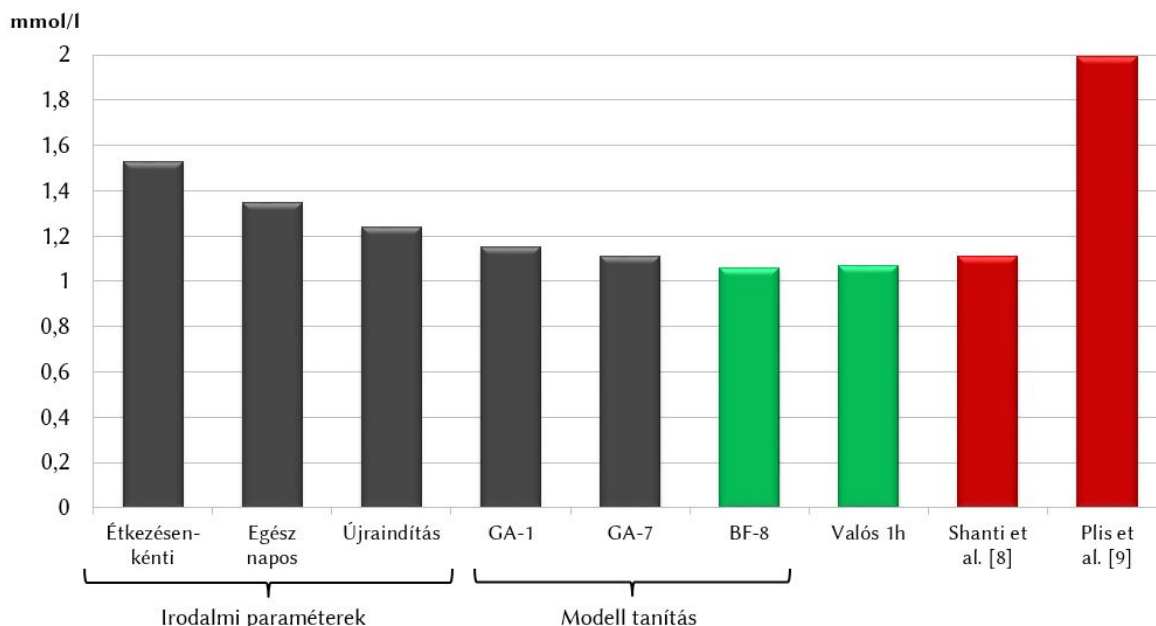
3.11. táblázat. *Valós teszt az ellenőrzött adatsorokra 7 napos tanító mintával, az értékek mmol/l-ben*

Egész napos teszt		Irodalmi param.		BF-8 param.		GA-7 param.	
		8. nap	9. nap	8. nap	9. nap	8. nap	9. nap
Eltérések összege		478,5	397,3	345,0	558,5	434,6	440,1
Átlagos eltérés		2,8	2,3	2,0	3,2	2,6	2,5
Szórás		1,24	1,17	1,13	1,26	1,20	1,20
Maximális eltérés		8,1	9,7	6,7	14,0	7,6	10,9
Hiba	< 1 mmol/l	21%	24%	35%	19%	24%	23%
mértéke	< 3 mmol/l	59%	83%	77%	79%	66%	82%

3.5. Eredmények értelmezése

A validáció során elért - az előző fejezetekben tárgyalt - eredményeket a 3.4. ábra szemlélteti a hibák szórásának szempontjából. Az első három oszlop a paraméter identifikáció nélküli teszteket ábrázolja kezdve az étkezésenkénti újraindítással egészen az egész napos, újraindításos fázisig. Ezután következnek a modell tanítással elért eredmények. A grafikonon zöld színnel szemléltetjük a legjobb eredményeinket, pirossal pedig a szakirodalomban található validációs eredményeket a hibák szórása szerint.

A következtetések levonásában először vizsgáljuk meg az első tesztfázist, a virtuális beteg paramétereivel futtatott szimulációt. Ha összehasonlítjuk az ellenőrzött adatsorokhoz tartozó kimenetet (3.6. táblázat) az összes adatsorhoz tartozó kimenettel (3.5. táblázat), akkor látható, hogy utóbbi esetben kisebb volt az átlagos eltérés a napi bontás esetében, az átlagos hibáknál körülbelül **20%-os csökkenés** figyelhető meg. Ennek oka, hogy a kontrollált beteg esetében sokkal pontosabb naplózás zajlott, felügyelt kísérlet keretében. Ezen észrevétel megmutatja, hogy szükség van egy megbízható étel adatbázis felhasználására és a betegek naplózásának támogatására a jobb eredmények érdekében. Az étkezésenként futtatott tesztekben kiderült, hogy az időtartomány növelésével a hibák összes mérőszáma romlik. Ez jól követhető a 3.5. ábrán, mely az A,B,E és F adatsorokon (tehát ellenőrzött és nem ellenőrzött kísérleteken egyaránt) futtatott különböző módszerek becsült vércukorszintjeinek valós adatoktól való eltérését mutatja. Innen leolvasható, hogy az első 2 órában rendkívül gyors a hibák növekedése, azonban utána beáll a 10 mmol/l körüli hiba szintjére. Ez alátámasztja azt a megfigyelésünket, miszerint az egész napos teszt során egy idő után nem feltétlenül nő a hiba nagysága, így egy stabil

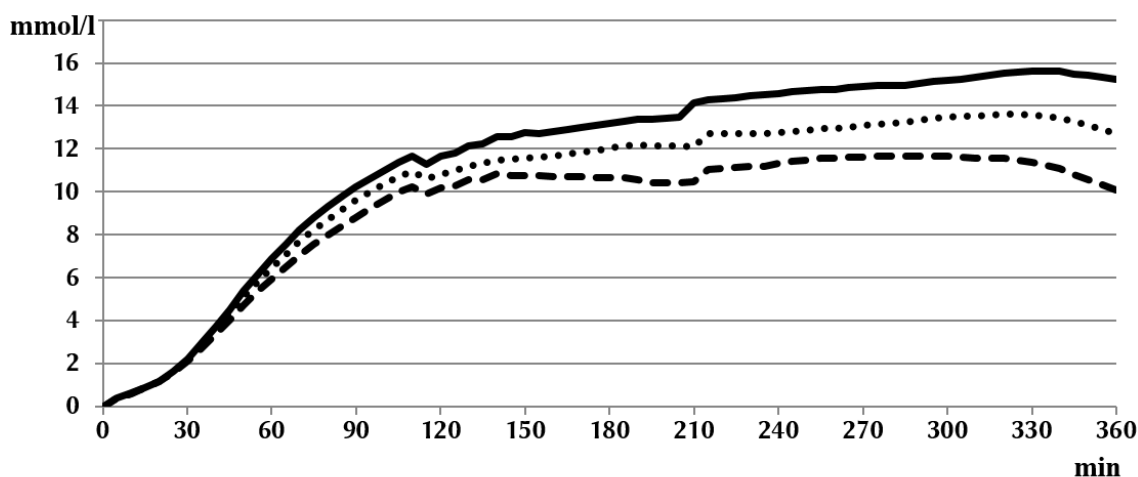


3.4. ábra. A mért és becsült értékek közötti hibák szórásának javulása a validáció során

hosszú távú vércukorszint becslést kapunk. Természetesen a 10 mmol/l érték önmagában túl nagy eltérés, hiszen kezdeti célként az 5 mmol/l alatti hiba elérését tűztük ki ebben az időtartományban.

Összehasonlítva az étkezésenkénti tesztet és a napi felbontást, a napi felbontás esetében nagy javulás tapasztalható, egyedül a 2 órás étkezés utáni tesztelésnél nem hozott jobb eredményt, ha azt nézzük, hogy az értékek hány százaléka esett az 1mmol/l-es hibatarományon belül (3.5. táblázat). Továbbá észrevehető, hogy a kontrollált teszteknel sokkal inkább érvényesül az egész napos teszt előnye (3.6. táblázat). Ez annak köszönhető, hogy ezeknél az adatsoroknál az étkezések közelebb voltak egymáshoz, így nagyobb jelentősége van az átlapolódások kezelésének. Látható továbbá az is, hogy a modell újraindítása az étkezések időpontjában közel **10%-os javulást** hozott szinte minden mérőszámot illetően. Így végül elmondhatjuk, hogy egy egész napos teszt során az átlagos hiba 1,88 mmol/l-re, a maximális hiba pedig 5,45 mmol/l-re csökkent megfelelő (ellenőrzött) adat-sor esetében. Emellett az értékek 76%-a esett a 3 mmol/l-es hibatarományon belül. A következtetés tehát az, hogy az átlapolódások kezelése és a folyamatos korrigálás rendkívül fontos, hiszen az újraindításos, egész napos teszt hozta a legjobb eredményt. Az általunk választott modell extra funkciói (kevert étkezések, átlapolódások kezelése) tehát valóban az eredmények javulását hozták.

A modelltanítások markáns javulást hoztak az eredményekben (3.9. táblázat). A hosszú futási idővel rendelkező Brute Force módszer és a hatékonyabbnak nevezhető Genetikus Algoritmus az átlagos hibát tekintve **20%-os javulást** hozott, ami biztató



3.5. ábra. Átlagos hiba a mért és becsült értékek között az idő függvényében (folytonos vonal - irodalmi paraméterek, pontozott vonal - GA-7 tanított paraméterek, szaggatott vonal - BF-8 tanított paraméterek)

eredmény. Kiemelendő, hogy a 7 másodperc alatt lefutó GA-1 algoritmus is körülbelül **15%-os javulást** jelnetett. Tehát viszonylag rövid idő alatt nagy javulást lehet elérni a modelltanítással, azonban az is megfigyelhető, hogy a módszerek finomításra és felülvizsgálatra szorulnak, hiszen végső célunk a 3 mmol/l-es hibatartományon belül maradás. Jelenleg ezt körülbelül **80%-ban sikerült** teljesíteni, ami rendkívül jó eredménynek számít egy egész napos vércukorszint előrejelzés során. Közel azonos futási idő mellett összességében a BF-8 módszer bizonyult jobbnak, de a GA-7 sem hoz lényegesen rosszabb eredményt. A Brute Force módszer esetében az látszik, hogy egy alacsony szintű mesterséges intelligencia bevezetésével igen jelentős javulást lehetne elérni, hiszen ha már megtaláltunk egy viszonylag jó megoldást, akkor környezetének finomításával tovább lehetne javítani az eredményen. A Genetikus Algoritmus esetében további elemzés lehetséges a keresési tér, populáció, generáció, mutáció és keresztezés még korrektebb beállításához. Az eredmények azt mutatják, hogy a jelentős javuláshoz nem feltétlenül szükséges az algoritmusok hosszú futtatási ideje, a megfelelő beállítás, paraméterezés ugyanolyan fontos.

Az irodalmi paraméterekkel, a Brute Force módszerrel és a Genetikus Algoritmussal történt modell futtatások során nyert átlagos hibák különbségének szignifikanciáját párosított kétmintás T-próbával vizsgáltuk. A szórások eltérését előzőleg kétmintás F-próbával, a normalitást pedig Anderson-Darling teszttel ellenőriztük. A T-próba eredményeképpen megállapítottuk, hogy az átlagos hibák $p < 10^{-10}$ szignifikanciaszinten különböznek a 3.5. ábrán látható grafikonnak megfelelő módon.

A valós teszt során az adatok 1/3-a szolgált tanító mintaként, mely az irodalomban talált mintáknál kisebb számot jelent. Ennek ellenére sikerült javulást elérni (3.10.

táblázat), így a becsült és a mért értékek közti hibák szórása végül 1,07 mmol/l-re csökkent az 1 órás becslés során, mely **5-10%-os** javulást jelentett az átlagos hibát tekintve.

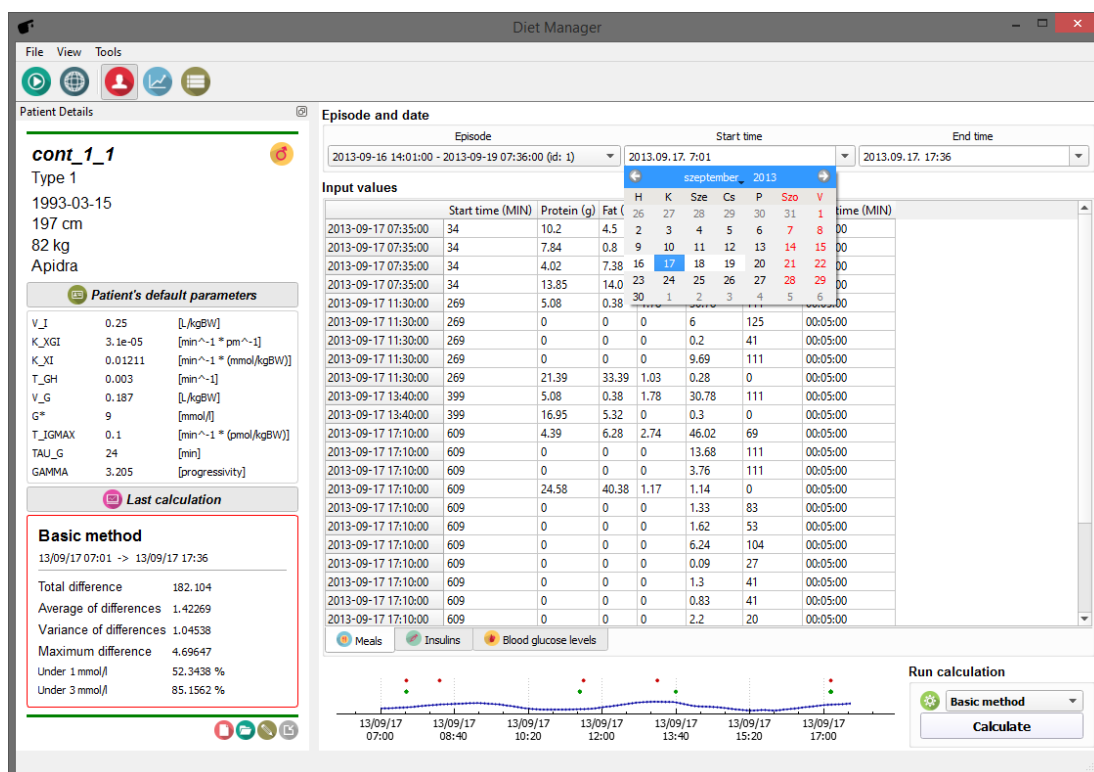
Az eredményeink közel állnak és sok esetben jobb számokat jelentenek a szakirodalomban publikált többi eredményhez képest (3.4. ábra), melyeket az 1.2. fejezetben ismertettünk. Stahl és társainak nem sikerült elérniük céljukat, az 1mmol/l-es hibahatárt a 2 órás becslésnél. Az általunk elért legjobb eredmény szerint az esetek 46%-ában maradtunk az 1 mmol/l hibahatáron belül ezen időtartományban. Ezt azonban egy valós adatsoron elvégzett, mindössze 1 napos tanítómintával sikerült elérni. Az ellenőrzött kísérletek során a hosszú hatású inzulinként Lantust használt a páciens, mely egyedi felszívódási görbével rendelkezik, így további javulást várunk ezen bazális inzulinok megfelelő kezelésével. Egy-napos tanítást alkalmazva, az 1 órás előrejelzést tekintve **1,07 mmol/l-es szórást** értünk el mind a Brute Force módszerrel, mind a Genetikus Algoritmussal. Ebben az időintervallumban Shanthi és társai 1,11 mmol/l, míg Plis és társai 1,99 mmol/l szórást értek el, melyekhez képest a mi eredményeink egyértelmű javulást jelentenek, figyelembe véve a kis tanító mintát és az adatsorok pontatlanságát. Habár vannak olyan eredmények, melyeknél a hiba szórása 1 mmol/l alá szorult [14], de nem szabad elfelejteni, hogy ez egy 30 perces előrejelzést jelentett közel 70%-os tanító mintával, nem valódi páciensen mért, hanem szimulátorból vett validációs vércukor-adatsorral.

4. fejezet

Szoftver

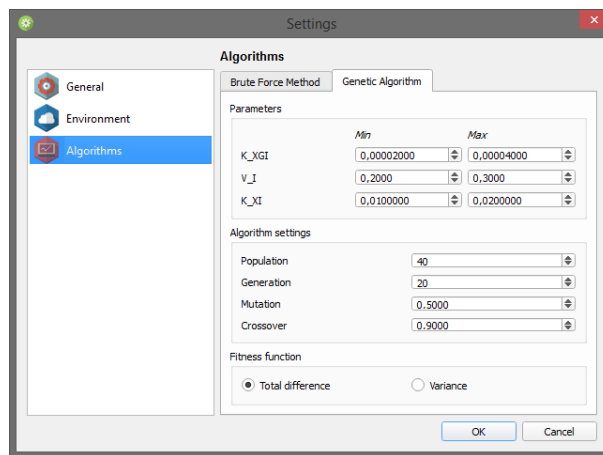
Célunk az volt, hogy egy desktop alkalmazást - keretrendszert - hozzunk létre, amely végigkíséri az egész kutatási életciklust, funkcionalitásával hozzájárul a tesztek futtatásához és az eredmények kiértékeléséhez. A Diet Manager szoftver 3 fő részből áll:

- Input: A bemeneti adatok megadása
- Graph: Az eredmények grafikonos szemléltetése
- Results: Az eredmények táblázatos megjelenítése



4.1. ábra. A szoftver Input blokkja

Az első felületen (4.1. ábra) lehetőség van kiválasztani azt az időszakot, amelyen a számításokat futtatni szeretnénk. Bal oldalon látható a páciens anamnézise, alapértelmezett paramétereit és a legutolsó futtatás eredményeit. Az ezek alatt található gombok segítségével új beteget vihetünk fel az adatbázisba, módosíthatjuk, menthetjük a paramétereiket, illetve másik páciensre tölthetjük be. Az időintervallum kiválasztása után megjelennek az elfogyasztott ételek, a bevitt inzulin mennyiségek, illetve a mért vércukor értékek. A jobb alsó sarokban beállíthatjuk, hogy melyik tanító algoritmust szeretnénk alkalmazni, és elvégezhetjük az algoritmus paramétereinek beállítását a  gombra kattintva. Brute Force algoritmus esetén megadhatjuk a 3 paraméter keresési sugarát és lépésközét, míg a genetikus módszernél a keresési terek mellett a populáció, generáció, mutáció, keresztezés és fitness függvény paraméterezésére van lehetőség (4.2. ábra).



4.2. ábra. A modelltanító algoritmusok beállításai

A második felületen (4.3. ábra) a vérhez, gyomorhoz és bélrendszerhez tartozó eredményeket grafikus formában jeleníti meg a szoftver. Az értékekhez igazodva a skálázás automatikus. Az ablakméretet nagyítva a grafikonok is nagyobbak lesznek, így nagyobb pontossággal tudják ábrázolni a görbéket.

Ezen adatokat exportálhatjuk PDF formátumba és menthetjük az adatbázisba is, amely a futások későbbi feldolgozásának szempontjából elengedhetetlen.

A „Model-real” diagram ábrázolja a vércukorszint mérések és a modell becslése közötti kapcsolatot. Az „Insulin evolution” jelenti a véráramban lévő inzulin mennyiségét, az „Insulin input” pedig a bőr alá adott inzulin bemenetét mutatja. A két állapot közötti folyamatot tükrözik az „Insulin S1” és „Insulin S2” grafikonok, melyek a szubkután inzulinraktárok ábrázolásai.

A 4.4. ábra a gyomor és a bélrendszer kompartmentet mutatja. Itt található a gyomorban lévő protein, zsír, monoszacharid, rost és keményítő mennyiségének alakulása. A keményítő diagramjainál lehetőségünk van kiválasztani, hogy hányas glikémiás in-



4.3. ábra. A program kimeneti grafikonjai

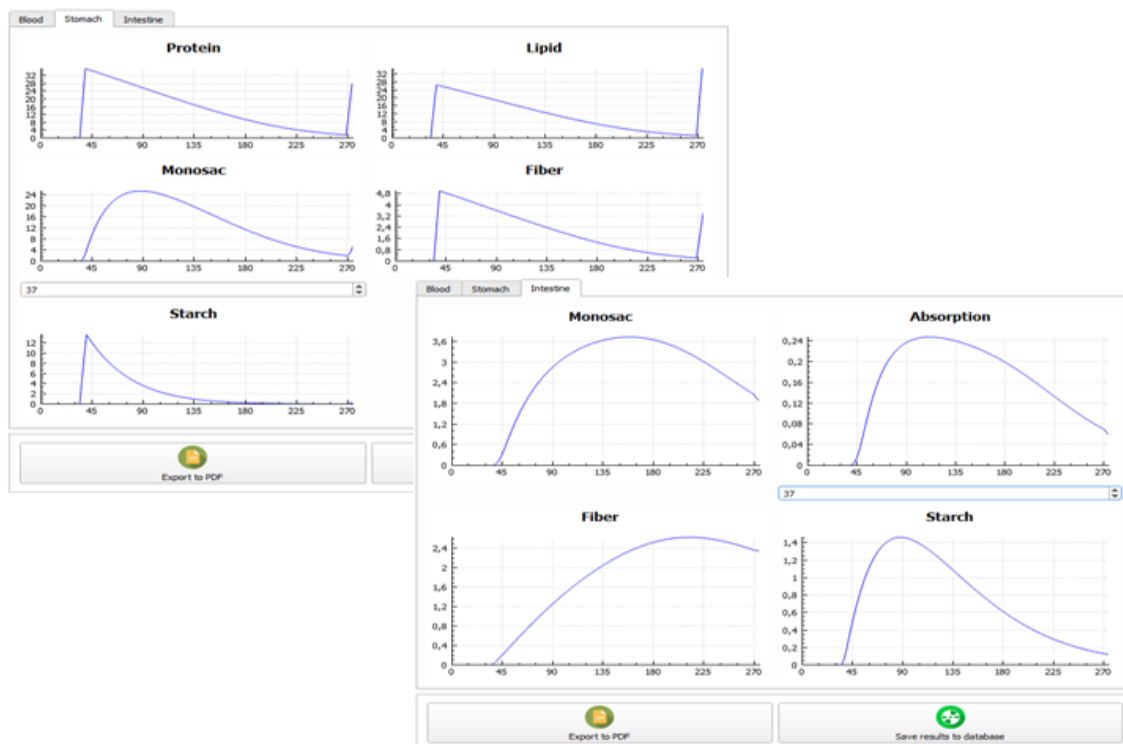
dexú szénhidrátot szeretnénk látni. A második képen látható a bélrendszerben lévő monoszacharid, rost és keményítő, illetve a bélfalon keresztül történő monoszacharid felszívódása. A mértékegység minden esetben megegyezik a 2. fejezetben leírtakkal.

Lehetőség van továbbá az adatok táblázatos formában történő megjelenítésére is, mely táblázatokat külön-külön CSV fájlokba lehet exportálni, így megkönnyítve az együttműködést más rendszerekkel.

4.1. Technológia

A program elkészítésére a Qt Creator fejlesztőkörnyezetet használtuk C++ programnyelvvel, amely beépített függvénykönyvtáraival, az adatbázishoz való csatlakozási lehetőségeivel mindvégig megfelelő választásnak bizonyult, illetve biztosította az algoritmusok gyors futását. A projekt során nagy segítséget nyújtottak a C++11 adta lehetőségek, például a nyers stringek, illetve az auto kulcsszó és a foreach.

Központi adatbázis nélkül megoldhatatlan az adatok konzisztens elérése, illetve az eredmények későbbi feldolgozás céljából való mentése. A fejlesztés során a PostgreSQL nyílt forráskódú adatbázis-kezelő rendszert használtuk, melyhez a QPSQL meghajtót találtuk a legegyszerűbbnek a szerver felé való kapcsolat kiépítésének és a lekérdezések



4.4. ábra. A gyomor és a bélrendszer kompartment grafikonos megjelenítése

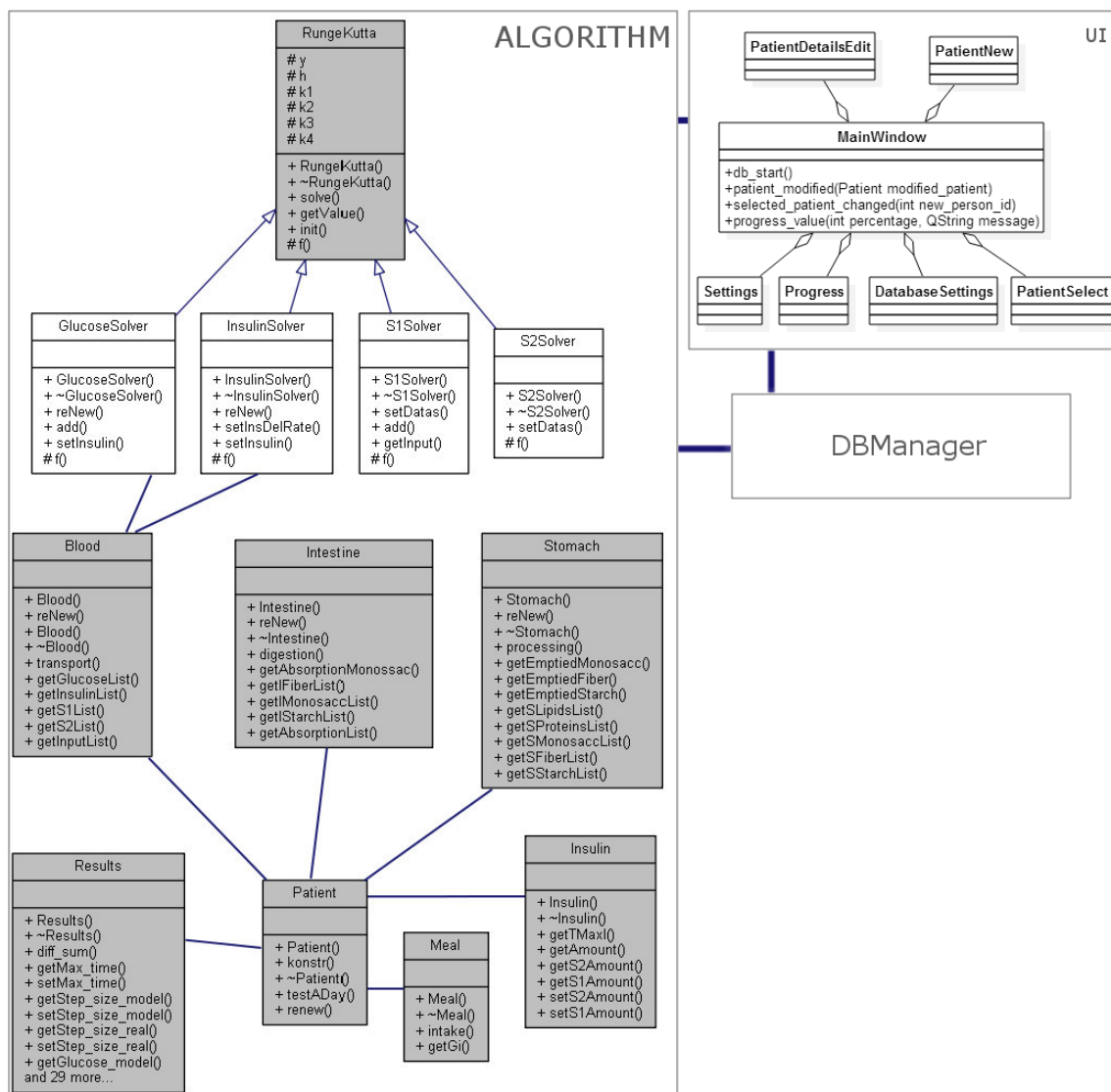
végrehajtásának szempontjából. A csatlakozáshoz és lekérésekhez szükséges könyvtárak rendre: `QSqlDatabase`, `QSqlQuery` és a hibakezeléshez pedig `QSqlError`. Statikus változóval biztosítottuk, hogy mindig egyetlen adatbázis-kiszolgáló objektum példány létezhessen.

A grafikonok kirajzolásához a `QCustomPlot` nevű, ingyenesen elérhető, GPL licenzű könyvtárat vettük igénybe. Az eldöntendő kérdések feltevéséhez, mint például a kilépés előtti mentés, a `QDialog` felugró ablakot használtuk.

4.2. Rendszerterv

A projekt során igyekeztünk előtérbe helyezni az egyszerű kezelhetőséget és az átláthatóságot. Az „UI” csoportba tartozó osztályok jellemzően kapcsolatban állnak az összes többi - működést befolyásoló - osztállyal.

A páciensek számítások szempontjából lényeges szervei külön osztályokat képviselnek, ezzel megkönnyítve az egyes szervek könnyebb modellezését, leképezését. Ezen osztályok metódusain keresztül a végeredményt befolyásoló paraméterek ellenőrzött körülmények között módosíthatók. A konstruktorokon keresztül már az objektum létrehozásának pillanatában megadhatók az alapértékek. Az inzulin-felszívódási modell megvalósításához a Runge-Kutta módszert [35] választottuk, amely egy könnyen kezelhető, széles körben



4.5. ábra. *Rendszerterv*

alkalmazott eljárása a differenciálegyenletek numerikus analízisének.

Célszerűnek tartottuk külön osztályt létrehozni az eredmények tárolására. Ezen osztályból példányosított objektum konzisztensen tartalmazza az egyes számítások eredményeit, így megkönnyítve az adatok későbbi feldolgozását a grafikonok kirajzolásához, illetve a táblázatok megfelelő feltöltéséhez.

A bevitt (bemenet) ételek és inzulin számára is érdemes volt osztályt létrehozni, hiszen ezáltal az egymáshoz tartozó - a bemenetre vonatkozó, az eredményt befolyásoló - adatok egy helyen tárolhatók az adatbázisból való beolvasás után. Természetesen a páciens leképező osztályt is megalkottuk, mely összekapcsolja az egyes szerveket és bemeneti értékeket, szükség esetén biztosítja köztük az információ áramlását. Ezenfelül elindítja és kontrollálja a számítási folyama-

alapján).

A „person_type” táblában eltárolhatjuk, hogy milyen típusú betegségben szenved a páciens (pl. Type 1, Pregnancy diabetes, stb.). Ezen két tábla azért nem vonható be a „person” táblába, mert a csoportokra és típusokra jellemző egyéb mezők nem függnének a páciens mezőitől.

Az „episode” tábla egy páciens logikailag és kronológiailag összetartozó adatait fogja össze. Jellemzően két mérőeszköz tartozik hozzá: ujjbegyes, folyamatos. Az epizódok rendkívül fontosak, mert ezek mentén lehet elvégezni a számításokat. Természetesen egy páciensnek több epizódja is lehet.

A „device” tábla egy mérőeszközt tárol, annak minden tulajdonságával.

Az „insulin_admin” tábla tartalmazza a beadott inzulin adagokat. Az algoritmus szempontjából elengedhetetlen a pontos idő tárolása.

A „glucose_meas” tábla egy-egy valós vércukorszint mérés eredményét tárolja. Ezek a bemeneti teszt értékek.

A „meal” tábla egy étkezést tárol, amelyhez több „meal_item” táblabeli rekord kapcsolódhat. Gyakorlatban ez azt jelenti, hogy egy-egy étkezéshez több különböző étel tartozik.

A „parameter” tábla tartalmazza a projekt során felmerülő be- és kimeneti paramétereket, illetve ezek rövid leírását, mértékegységét, típusát, alapértelmezett értékét. Itt konkrét ki- és bemeneti értékek nem kerülnek tárolásra. Így a paraméterek listája bővíthető a séma megváltoztatása nélkül.

A „parameter_set” tábla összefogja az egy epizódhoz, egy modellhez tartozó paramétereket. Jellemzően új rekord kerül beszúrásra minden egyes futás mentésekor.

A „param_opt” tábla tárolja az eredeti - futás előtti - és az optimalizált paraméter értékeket.

A „model_run” táblába minden futás után új rekord kerül, amely tartalmazza, hogy melyik epizódon, milyen időintervallumban, milyen paraméterekkel futtattunk számításokat.

A „run_result” pedig a kalkulált vércukorszint értékeket tárolja.

4.3. *Kompatibilitás*

A Lavinia projekt¹ adatbázisában megtalálhatóak a páciensek tápláléknaplói, bevitt inzulinjai és a betegek által - jellemzően ujjbegyes mérővel - mért vércukor értékek. Ezen adatbázishoz a megfelelő interfészen keresztül csatlakozva a mi rendszerünkbe importálható CSV fájlokat kapunk. A folyamatos (CGMS) mérőtől származó mért értékek importálása külön programozott, CSV alapú interfészt igényelt.

¹<http://www.lavinia.hu>

5. fejezet

Összefoglalás

A dolgozat röviden áttekintette a cukorbetegség mai helyzetét és rámutatott az otthoni betegellátás területének fontosságára. Ezután ismertettük az általunk megalkotott módszert és a szakirodalomban található modellekről egy rövid leírást adtunk. A vércukorbecslés megvalósítására egy glükózfelszívódási modell és egy inzulin-glükóz vezérlő algoritmus kombinációját választottuk. A tanulmány részletesen ismertette az általunk választott modellek felépítését és ezen modellek tanításának módszerét. A modellek adaptálása során egy komplex, gyakorlati alkalmazásra is érdemes megoldást alkottunk, mely kezeli az 1-es és 2-es típusú, inzulinnal kezelt cukorbetegség étel és inzulin adagjait.

A megvalósítás után elvégeztük a modell validációját, melyhez 5 cukorbeteg összesen 7 adatsora állt rendelkezésre, mely összesen több, mint 100 étkezést jelent. A Medtronic Guardian folyamatos glükózmonitorozó készüléket használtuk, mely a mérések jó alapjának bizonyult. Ezt alátámasztja az a tény, hogy más kutatások is előszeretettel használták ezt az eszközt. Az adatsorok először egy virtuális beteg paraméterein lettek futtatva, majd utána a Brute Force módszer és a Genetikus Algoritmus segítségével végeztünk paraméter-identifikációt. Végül egy valós tesztet készítettünk, mely a gyakorlati felhasználást hivatott szimulálni. Az eredmények a paraméter-identifikáció nélkül is elfogadhatónak bizonyultak, de ezen eljárások képesek a hibákat közel **25%-kal csökkenteni**. Az eltérések szórása a modell becslése és a mért értékek között szintén biztató eredményeket hozott a valós teszt során, hiszen az általunk elért **1,07 mmol/l-es szórás** 1 órás előrejelzésnél megelőzi a Shanthi és társai által elért 1,11 mmol/l-es [12] és a Plis és társai által elért 1,99 mmol/l-es értéket [13].

A tesztelés és a jövőbeli gyakorlati alkalmazás megkönnyítése érdekében egy keretrendszer fejlesztettünk, mely a teszteléshez szükséges összes beállítási lehetőséget tartalmazza és grafikusán, illetve táblázatos formában is képes az eredményközlésre. Emellett a Diet Manager alkalmazás a jövőben megfelelő lehet a gyakorlatban való alkalmazásra és a Pannon Egyetemen fejlesztett életmód-tanácsadó szolgáltatás (Lavinia) rendszerébe való

integrálás alapjául szolgálhat.

A dolgozat fő eredménye, hogy két, eddig csak a fekvőbeteg ellátásban alkalmazott modellt kapcsolunk össze a járóbeteg ellátásban való felhasználás céljából. A módszer mögé egy komplex étel adatbázis került dietetikusok segítségével, mellyel a területen egyedülálló vércukorszint-becslést valósítottunk meg. A klinikai modellek paramétereinek beállítása céljából a megvalósított modellt a mérési eredmények alapján testreszabtuk. A modell betanításhoz két, egyszerű heurisztikus módszert alkalmaztunk, melyekkel valós teszteket is elvégeztünk. Az ilyen módon személyre szabott modell alkalmas lehet 1-es és 2-es típusú cukorbetegség mindennapi életvitelének támogatására.

A jelenlegi becslő módszer hibájának további csökkenése várható mesterséges intelligencián alapuló algoritmusoktól (általánosított LS módszer, neurális hálók, stb.). Ezekkel a paraméterbecslő eljárásokkal a jövőben tervezünk foglalkozni. Tervezzük a több szempontú Genetikus Algoritmus bevezetését, hiszen az abszolút hiba mellett a kiugró hibák száma, illetve a meg nem jósolt alacsony értékek is fontos mérőszámok. Ezen kívül megvizsgálunk más típusú keresztezéseket, illetve kiválasztási rendszert. A becslés további javulása várható, ha beépítjük a modellbe a fizikai aktivitást, a stressz és az időjárás faktort is. Fontos továbbá a hosszú hatású inzulinok (pl. Lantus) helyes kezelése, így ezt mindenképpen a közeljövőben tervezzük megvalósítani. Emellett klinikai kísérletek keretében további adatsorokon végzünk vizsgálatot és a modell különböző változatait összehasonlítjuk, így kibővítve a jelenleg kevés pácienset tartalmazó validációs adathalmazt. Szükség lehet a jövőben egy pár napos kalibrálási időszakra, mely során valós idejű glükózmonitorozással állítjuk be a cukorbeteg paramétereit, így nagyobb tanító mintát érhetünk el. Ez jelenthet egy háromnapos mérést a folyamatos glükózmonitorozó készülékkel, hiszen az eszközhöz tartozó szenzor ezen időtartományban képes a pontos működésre.

Az egész paraméterbecslésnek a végső célja a rövid távon 1-2 mmol/l hibahatáron belül maradás, mert ez a mérőeszközök hibatarománya. Ha elérjük ezt az értéket, akkor az előrejelző módszerrel ellátott, intelligens életmódnaplót használó cukorbetegség komoly segítséget kaphatnak mindennapjaikhoz.

6. fejezet

Köszönetnyilvánítás

A dolgozatban bemutatott munkát a „Telemedicina fókuszú kutatások Orvosi, Matematikai és Informatikai tudományterületeken” című, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0073 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Irodalomjegyzék

- [1] S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree, and H. King. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27:1047–1053, 2004.
- [2] L. Guariguata, D.R. Whiting, I. Hambleton, J. Beagley, and U. Linnenkamp. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2):137–149, 2014.
- [3] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37:81–90, 2014.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report. *U.S. Department of Health and Human Services*, pages 1–12, 2014.
- [5] Dr. Halmos Tamás. Cukorbeteg a családban. *ISBN 963 865 952 1*, 2004.
- [6] U.S. Department of Health and Human Services. The a1c test and diabetes. pages 1–12, 2011.
- [7] J. Nicholas, J. Charlton, A. Dregan, and M.C. Gulliford. Recent hba1c values and mortality risk in type 2 diabetes. population-based case-control study. *PLoS ONE*, 8(7):e68008, 2013.
- [8] F. Stahl and R. Johansson. Mathematical biosciences diabetes mellitus modeling and short-term prediction based on blood glucose measurements. *Mathematical Biosciences*, 217:101–117, 2009.
- [9] F. Kajiya, S. Kodama, and H. Abe. Compartmental analysis: "medical application and theoretical background". 1984.
- [10] R. Johansson. System modeling and identification. 1993.
- [11] G. Robertson, E. Lehmann, W. Sandham, and D. Hamilton. Blood glucose prediction using artificial neural networks trained with aida diabetes simulator: A proof-of-

- concept pilot study. *Journal of Electrical and Computer Engineering*, Article ID 681786, 2011.
- [12] S. Shanthi and D. Kumar. Prediction of blood glucose concentration ahead of time with feature based neural network. *Malaysian Journal of Computer Science*, 25(3):136–148, 2012.
 - [13] K. Plis, R. Bunescu, C. Marling, J. Shubrook, and F. Schwartz. A machine learning approach to predicting blood glucose levels for diabetes management. *AAAI Workshop on Modern Artificial Intelligence for Health Analytics*, 2014.
 - [14] E. Khaled, T. Ritchings, and O. Bedawy. Online prediction of blood glucose levels using genetic algorithm. *Biologically-Inspired Techniques for Knowledge Discovery and Data Mining*, pages 299–310, 2014.
 - [15] Z.M. Chuan, R. Paramesran, K. Thambiratnam, and S.C. Poh. A two-level partial least squares system for non-invasive blood glucose concentration prediction. *Chemo-metrics and Intelligent Laboratory Systems*, 104:347–351, 2010.
 - [16] A. Seizaburou, Y. Masaya, and I. Tadashi. System and method for predicting blood glucose level. 1999.
 - [17] J.J. Liszka-Hackzell. Prediction of blood glucose levels in diabetic patients using hybrid ai technique. *Computers and Biomedical Research*, 32:132–144, 1999.
 - [18] I. Kósa, I. Vassányi, B. Pintér, M. Nemes, K. Kálmánné, and L. Kohut. Preclinical tests of an android based dietary logging application. *Cross-Border Challenges in Informatics with a Focus on Disease Surveillance and Utilising Big Data*, pages 53–57, 2014.
 - [19] I. Kósa, I. Vassányi, M. Nemes, K.H. Kálmánné, B. Pintér, and L. Kohut. A fast, android based dietary logging application to support the life change of cardio-metabolic patients. *Global Telemedicine and eHealth Updates: Knowledge Resources*, 7:553–556, 2014.
 - [20] C. Cobelli, E. Renard, and B.P. Kovatchev. Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes*, 60(11):2672–82, 2011.
 - [21] S. Andreassen, O.K. Hejlesen, R. Hovorka, and D.A. Cavan. The diabetes advisory system – an it approach to the management of insulin dependent diabetes. (*Eds.*) *Medical Informatics Europe '96, IOS Press, Netherlands*, pages 1079–1083, 1996.

- [22] T. Arleth, S. Andreassen, M. Orsini-Federiri, A. Timi, and M. Massi-Benedetti. A model of glucose absorption from mixed meals. *4th IFAC Modelling and control in biomedical systems*, pages 307–312, 2000.
- [23] T. Arleth, S. Andreassen, M. Orsini-Federici, A. Timi, and M. Massi-Benedetti. Optimisation of a model of glucose absorption from mixed meals. pages 1–28, 2005.
- [24] D.J.A. Jenkins, C.W.C. Kendall, L.S.A. Augustin, S. Franceschi, M. Hamidi, A. Marchie, A.L. Jenkins, and M. Axelsen. Glycemic index: overview of implications in health and disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 76(1):266s–273s, 2002.
- [25] P. Palumbo, S. Ditlevsen, A. Bertuzzi, and A. De Gaetano. Mathematical modeling of the glucose-insulin system: a review. *Mathematical Biosciences*, 244(2):69–81, 2013.
- [26] R.N. Bergman, Y.Z. Ider, C.R. Bowden, and C. Cobelli. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology*, 236(6):E667–E677, 1979.
- [27] A. De Gaetano and O. Arino. Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test. *Journal of Mathematical Biology*, 40(2):136–168, 2000.
- [28] P. Wach, Z. Trajanoski, P. Kotanko, and F. Skrabal. Numerical approximation of mathematical model for absorption of subcutaneously injected insulin. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 33(1):18–23, 1995.
- [29] P. Palumbo, P. Pepe, S. Panunzi, and A. De Gaetano. Glucose control by subcutaneous insulin administration: a dde modelling approach. in *Proc. 18th IFAC World Congress, Milan, Italy*, 244(2):1471–1476, 2011.
- [30] P. Palumbo, P. Pepe, S. Panunzi, and A. De Gaetano. Observer-based glucose control via subcutaneous insulin administration. *8th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems*, 8:107–112, 2012.
- [31] S. Panunzi, A. De Gaetano, and G. Mingrone. Advantages of the single delay model for the assessment of insulin sensitivity from the intravenous glucose tolerance test. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 7:1–20, 2011.
- [32] S.N. Sivanandam and S.N. Deepa. Introduction to genetic algorithms. *Springer*, 2008.

- [33] B.Gaál, A. Endrődi, K. Fülöp, A.Király, I. Vassányi, and Gy. Kozmann. Evolutionary algorithms for cardiovascular decision support. *Proc. of the 7th Int. Conf. on Measurement*, pages 120–123, 2009.
- [34] S. Panunzi, A. De Gaetano, and G. Mingrone. Advantages of the single delay model for the assessment of insulin sensitivity from the intravenous glucose tolerance test. *Theoretical biology & medical modelling*, 7:1–20, 2010.
- [35] H. Ernst, L. Christion, and R. Michael. The numerical solution of differential-algebraic systems by runge-kutta methods. 1989.