

Diabétesz életmód-támogatás vércukorszint-előrejelzéssel

Gyuk Péter¹, Vassányi István¹, Kósa István^{1,2}

¹ Pannon Egyetem, Műszaki Informatikai Kar, Egészségügyi Informatikai Kutató-Fejlesztő Központ, Veszprém

² MH Honvédkórház, Balatonfüredi Kardiológiai Rehabilitációs Intézet, Balatonfüred

A mobil informatikai eszközök jól használhatók a krónikus betegségben szenvedők, különösen a diabéteszes betegek életmód-támogatására. A cikkben bemutatott munka alap gondolata a felszívódási folyamat és a vércukorszint-szabályozás matematikai modellezése, és megbízható, adatbázis alapú táplálkozási napló alapján, járóbeteg környezetben a vércukorszint rövid távú előrejelzése. A megvalósított modell kezelni tudja a szubkután inzulin felszívódást, a különböző glikémiás indexű élelmiszerek keverékeit és az átlapolódó étkezéseket, és figyelembe veszi a táplálék rost-tartalmát is. A modell pontosságának növelése érdekében a kombinált modell paramétereit vércukor-méréssel követett életmódnaplók alapján szabtuk testre. Egy 1-es és egy 2-es típusú diabéteszes betegen végzett kísérletben a betanított modellel 2 mmol/l alatti átlagos hibát értünk el az első 3-4 óra során. A módszer klinikai validációjára 2014-ben kerül sor 20 betegen, rehabilitációs és járóbeteg környezetben.

Mobile information technology offers efficient methods for lifestyle support for diabetic patients. This paper offers a new approach to predict the glucose by combining two efficient models of the literature: one for nutrient absorption and one for glucose control, driven by a detailed nutrition log. The combined model tracks the blood sugar level considering nutrition composition, applied insulin and initial glucose level. Compared to already existing mixed meal models, the current version takes into account a more detailed nutrition composition (protein, lipid, monosaccharide, fibre and starch) supported by our expert dietary systems. The results can be significantly improved by parameter training for the individual patients based on controlled glucose measurements. In a test with a type 1 and a type 2 diabetic patient, we got an average error below 2 mmol/l in the first 3-4 hours of the prediction. The method will be further tested in clinical trials in 2014 with 20 patients in rehabilitation and outpatient setting.

BEVEZETÉS

A diabétesz olyan anyagcsere-betegség, mely hazánkban körülbelül 600 000 embert érint, a diagnosztizált betegek száma pedig folyamatosan évente 5-10%-al növekszik. A betegek nagy része járóbeteg, körülbelül 90%-a 2-es típusú [1]. A betegség ellátása nagy terhet jelent a betegek, családtagjaik és a társadalom számára. A betegséggel, bár nem

gyógyítható, az egészséges állapothoz közeli szinten együtt lehet élni megfelelő (inzulinos és/vagy tablettás) kezelés és életmód mellett. A helyes életmód kialakítása és fenntartása döntő jelentőségű a betegség progressziójának lassítása és a szövődmények elkerülése szempontjából. Az életmódi intervenció alapvető célja egyrészt a szövődményekért javarészt felelős tartósan magas (>10 mmol/l) vércukorszint, másrészt a veszélyesen alacsony (<3 mmol/l) elkerülése.

A cikkben bemutatott munka motivációját az adja, hogy a mobil informatikai eszközök elterjedése lehetővé teszi az életmód, különösen a táplálkozás és a fizikai aktivitás naplózását és folyamatos, személyre szabott értékelését és visszajelzését, ezáltal segítheti a krónikus betegek számára a helyes életmód elsajátítását. Különösen igaz ez az olyan betegségek esetén, mint a diabétesz, ahol az esetleges hibáknak szinte azonnal, órákon belül is megjelenhetnek a negatív következményei. A munka szakmai előzményeül a Pannon Egyetem Egészségügyi Informatikai K+F Központjában kifejlesztett MenuGene táplálkozási adatbázis, szakértői rendszer illetve az ezt használó, androidos okostelefonokon futó Lavinia életmód-tükör alkalmazás [2] szolgált, a célunk az életmód-napló alapján a vércukorszint várható alakulásának rövid távú előrejelzése volt.

MÓDSZER

A táplálék felhasználásának és energiává alakításának két fő tényezője a felszívódási folyamat és a vércukor-szabályozás, mindkettő igen bonyolult és jelentős egyéni variációt mutatnak. Mivel a vércukor-szabályozás modellezése az inzulinnal kezelt betegek esetén több sikerrel kecsegtet, ezért a célkitűzésünkben elsősorban az inzulinnal kezelt, 1-es és 2-es típusú diabéteszes betegek segítése szerepelt. Bár a vércukor-szabályozás modellezésére számos validált matematikai modell létezik, ezeket általában intenzív osztályok számára, klinikai körülményekre fejlesztették ki, és céljuk – a mesterséges táplálás mellett – a megfelelő inzulin-dózis meghatározása a vércukorszint elvárt tartományban tartása céljából [3,4]. Munkánk alap gondolata az volt, hogy egy ilyen modell bemenetét összekötve egy szintén validált, modern felszívódási modellel és egy megbízható, adatbázis alapú táplálkozási naplóval, járóbeteg környezetben vizsgáljuk meg a vércukorszint-előrejelzések megbízhatóságát. Inzulin-dózissal vonatkozó, vagy más terápiás javaslatot tehát nem kívánunk adni a betegnek, csak előre jelezzük, hogy a naplózott vagy mért táplálkozás, fizikai aktivitás és inzulin-dózis mellett és a korábbi mért vércukorszint-értékek ismeretében milyen vércukorszint-lefutásra számíthat a követke-

ző néhány órán belül. Ezzel orvosi jelenlét nélkül is megértheti az életmódja és a betegség közötti közvetlen összefüggést. Tudomásunk szerint ehhez hasonló, kombinált modell és táplálkozási adatbázis alapú szolgáltatás jelenleg nem létezik.

A táplálkozási napló

A MenuGene adatbázisának alapját az USDA National Nutrient Database [5], illetve az OÉTI Tápanyagtáblázat [6] által szolgáltatott élelmiszer-táértékek, valamint az élelmiszerekre épülő receptek adják. Az adatbázis jelenleg kb. 9500 élelmiszert és 1300 ételt tartalmaz, de a felhasználói felületeken a keresés könnyítése érdekében csak a magyar kultúra számára legfontosabb 300 ételt és 360 élelmiszert kínáljuk fel. Az adatbázisban nemcsak az energia- és egyéb tápanyagok, hanem a modellezés szempontjából lényeges rost-tartalom és glikémiás index adatok is rendelkezésre állnak. A glikémiás index az élelmiszerek vércukoremelő képességére jellemző viszonyszám. Az adatbázis-alapú táplálkozási naplókkal a gyakorlatban elérhető pontosságot és a naplózás által igényelt idő-ráfordítást korábban kis létszámú kísérletekben vizsgáltuk meg [2, 7].

A felszívódási modell

A kiválasztott felszívódási modell [8] előnye, hogy kezelni tudja a különböző glikémiás indexű élelmiszerekből összeállított ételeket, illetve az étel rost-tartalmának a felszívódást befolyásoló hatását is. A modell két ún. kompartmentet használ a gyomor, illetve a bélrendszer számára, és külön kezeli a fehérjék, zsírok, monoszacharidok és keményítő lebomlási és átalakulási folyamatait. Külön előnye, hogy nem csak üres állapotból indítható, tehát lehetőség van az egymás utáni étkezésekhez tartozó felszívódási folyamatok átlapolódó hatásának a figyelembe vételére is. Az egyéni felszívódási különbségeket számos modell-paraméter segítségével lehet beállítani.

A vércukorszint-szabályozási modell

A kiválasztott modell nemlineáris diszkrét késleltetésű differenciál-egyenleteket használ a vércukorszint kialakulásának, az inzulin felszívódásának és a két bőr alatti (szubkután) raktár kiürülésének leírására [9]. Erőssége, hogy 1-es és 2-es típusú diabétesz esetén is alkalmazható és képes kezelni a szubkután inzulin injekciót. A szabályozási rendszer egyéni különbségeit itt is számos modell-paraméter segítségével lehet beállítani.

A kombinált modell tanítása

A kombinált modell számos paraméterrel rendelkezik, melyeknek ugyan léteznek átlagos, irodalmi értékeik, azonban jelentős egyéni variabilitást mutatnak. Ezen különbségek miatt az előrejelzés pontosságát jelentősen javíthatja a paraméter-készlet személyre szabása. A paraméterek egy részét orvosi vizsgálatokkal (pl. glükóz-tolerancia teszttel) le lehet mérni, azonban az általunk célba vett járóbeteg felhasználói környezetben ez a megoldás nehézkes. Ehelyett

az alábbi lépésekben végeztük el a modellparaméterek személyre szabását:

- Numerikus módszerekkel meghatározzuk, hogy melyek azok a paraméterek, melyektől a modell kimenete, tehát a becsült vércukorszint a legérzékenyebben függ.
- A modellezni kívánt beteg táplálkozásáról és inzulin-adozolásáról néhány napos életmód-naplót készítünk a vércukorszint napi többszöri vagy folyamatos mérése mellett.
- A három legérzékenyebb modellparamétert kimerítő kereséssel (az összes lehetséges kombináció adott pontosságú kipróbálásával) vagy irányított (evolúciós) kereséssel úgy állítjuk be, hogy a modell a lehető legkisebb hibával produkálja (magyarázza) a ténylegesen mért vércukor-értékeket. A kimerítő keresést a nyers erő (brute force) módszerének is nevezik. Előnye, hogy pontos megoldást szolgáltat, de lényegesen lassabb, mint az irányított keresés.
- A továbbiakban a személyre szabott (identifikált) modellt használjuk az előrejelzésekhez, a kevésbé érzékeny paraméterek esetén az irodalmi értékekkel.

A teszt-környezet

Az alább közölt eredmények forrása két beteg életmód-naplója. A betegek fiziológiai adatait az 1. táblázat mutatja.

	„A” beteg	„B” beteg
Születési év	1952	1993
Nem	nő	férfi
Magasság	156 cm	196 cm
Testtömeg	78 kg	83 kg
Inzulin típusa	Lispro	Glulisine
Mennyiség/egység	6000 pmol	6000 pmol
Adatsor mérete	6 nap (15 étkezés)	2x3 nap (13 étkezés)

1 táblázat
A részt vevő betegek adatai

Az A páciens egy hagyományos, ujjbegyes mérőt használt, míg a B páciens egy folyamatos glükóz monitorozó készüléket, mely minden 5. percben mérte a vércukorszintet. Mindkét eszköz hibahatára körülbelül 1 mmol/l (1. ábra).



1. ábra
Accu-Chek ujjbegyes vércukormérő (A páciens), illetve Medtronic Guardian valós idejű, folyamatos glükóz monitorozó rendszer, 5 perces felbontással (B páciens)

Az A páciens naplója kórházi rehabilitációs körülmények között készült, a B páciensé normál mindennapi életvitel mellett, de a sport kerülésével. Az A páciens esetén a táplálkozási napló a felszolgált kórházi menüt tartalmazta, ami vélhetőleg sokkal távolabb áll a ténylegesen megtörtént táplálék-beviteltől, mint a B páciens lelkiismeretesen vezetett naplója.

EREDMÉNYEK

Kísérleteink során megvizsgáltuk a testre szabás nélküli, illetve a betanított modellek pontosságát mindkét páciens esetén. Külön teszteket végeztünk az egyes étkezéseket külön-külön véve (kezdetben üres emésztőrendszert feltételezve), illetve az egész napot egybevéve (átlapolódó emésztési folyamatokat feltételezve). A 2. táblázat a B páciensre az irodalmi paraméterekkel futtatott modell eredményeit veti össze a betanított modell eredményeivel.

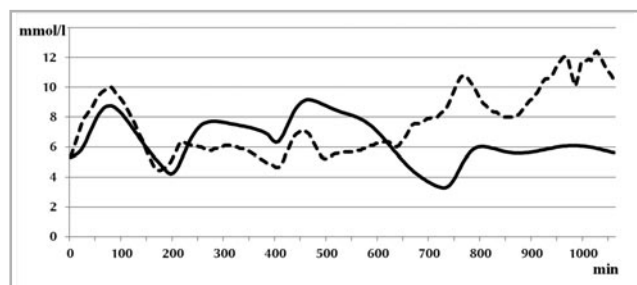
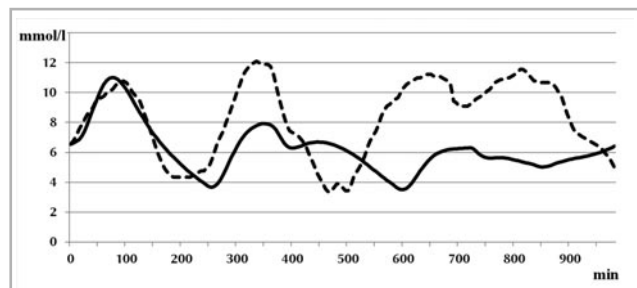
	Irodalmi paraméterek	Kimerítő keresés	Evolúciós keresés
1. adatsor (3 nap)	1325.9 mmol/l	1069.1 mmol/l	1106.1 mmol/l
2. adatsor (3 nap)	4728.6 mmol/l	1594.1 mmol/l	1639.3 mmol/l

2. táblázat

Abszolút eltérések összege az összes mérési ponton a B páciens adataira, kétféle tanítási módszer esetén

A modell-identifikáció előnye nyilvánvaló. Az is figyelemre méltó, hogy a jelentősen nagyobb számításigényű kimerítő keresés nem hozott lényegesen jobb eredményt, mint a gyors evolúciós algoritmus.

A 2. ábra a B páciens egy tipikus egész napos modellezési eredményeit mutatja irodalmi (nem testre szabott) modellparaméterekkel, a reggel mért vércukorszintről indítva.



2. ábra

A B páciens két napjának modellezési eredményei betanítás nélkül. A folyamatos vonal jelzi a modell által szolgáltatott előrejelzést, a szaggatott pedig a valós mérési eredményt. Az időtengely felbontása 5 perc.

Szembeötlő a kezdeti nagy pontosság után a hiba fokozatos növekedése 300 perc (5 óra) után. Ennek természetes oka az, hogy a különböző eredetű hibák (pl. stressz) az időben összeadódnak. Azonban fontos megjegyezni, hogy ha a páciens naponta többször (pl. 5 óránként) méri a vércukorszintjét, és ezáltal lehetőség nyílna a modell napi többszöri újraindítására, akkor mindig a kezdeti nagy pontosságú szakaszon tudnánk maradni. A továbbiakban között eredmények nem használják ki ezt a javítási lehetőséget.

A 3. táblázat az átlapolódó emésztési folyamat figyelembe vételének előnyös hatását mutatja be mindkét páciens összesített, átlagolt eredményeivel.

	Étkezésenként	Egész napra
Eltérések abszolút összege	126.5 mmol/l	77.2 mmol/l
Átlagos eltérés	4.84 mmol/l	2.94 mmol/l
Eltérés mértéke		
< 1 mmol/l	15 %	19 %
< 3 mmol/l	51 %	59 %
< 5 mmol/l	64 %	82 %

3. táblázat

Összesített, átlagolt eredmények mindkét páciensre étkezésenkénti illetve egész napos modellfuttatással (az átlapolódó emésztési folyamatokat is figyelembe véve)

Mint látható, közel 40%-os javulás tapasztalható az eltérések összegében és az átlagos eltérésben. Az átlagos eltérés így 3 mmol/l alá csökkent, azzal együtt, hogy az egész napos modell pontosságán nap közbeni újraindításokkal még jelentősen javítani is lehetne. Megjegyezzük, hogy a két páciens között is volt különbség, az átlagos eltérés a B páciensnél jelentősebb mértékben csökkent, ami a pontosabb táplálkozási naplónak tudható be.

ÖSSZEFOGLALÁS

A munka alap gondolata klinikai környezetre fejlesztett modellek összekapcsolása és adaptálása diabéteszes járóbeteg számára, pontos táplálkozási napló alapján, glikémiás indexek és rost-tartalom kezelésével, étkezések közötti átlapolódások figyelembe vételével. Az eredmények biztatóak: a megvizsgált két, inzulinnal kezelt páciens esetén a személyre szabott (betanított) modellel 2 mmol/l átlagos hiba alatti eredményt értünk el a megfigyelés első 3-4 órájában. A B páciensre kapott jobb eredmény a pontosabb tápláléknaplózás (jobb együttműködés) következménye lehet. További tervünk a modell pontosságának növelése elsősorban a fizikai aktivitás és a stresszes állapot figyelembe vételével, lehetőleg az 1 mmol/l átlagos hiba alá, amely már a mérőeszközök hibatarományába esik. A betanított modellek előrejelző képességét 2014-ben 20 fős klinikai kísérletek során a MH Honvédkórház, Balatonfüredi Kardiológiai Rehabilitációs Intézete és a Vanderlich Egészségcentrum (Veszprém) bevonásával teszteljük. Megfelelő pontosság és megbízhatóság esetén az előrejelzést beépítjük a Lavinia életmód-tükör androidos alkalmazásba.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A cikkben közölt eredmények megjelenését a „Telemedicina fókuszú kutatások Orvosi, Matematikai és Informatikai tudományterületeken” című, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0073 számú projekt támogatja. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] A Magyar Diabetes Társaság honlapja: <http://www.diabet.hu/betegtajekoztato.aspx> (2014. május)
- [2] Kósa István, Tamás Réka, Vassányi István, Nemes Márta, Kozmann György: Életmód-változtatást támogató mobil informatikai alkalmazások, IME XII. évfolyam 8. szám, 2013. október, 58-62. o.
- [3] A. Makroglou, J. Li, Y. Kuang: Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: An overview, *Applied Num. Math.*, 56(3-4) (2006), 559-573.
- [4] P. Palumbo, S. Ditlevsen, A. Bertuzzi, A. De Gaetano: Mathematical modeling of the glucose-insulin system: a review, *Mathematical Biosciences*, 244 (2013), 69-81.
- [5] USDA National Nutrient Database: <http://www.ars.usda.gov/main/main.htm> (2014. május)
- [6] Rodler Imre (szerk.): Új tápanyagtáblázat, *Medicina*, 2006.
- [7] I. Vassanyi, I. Kosa, B. Pinter: Challenges and limits in personalized dietary logging and analysis. *Proc. 17th Int. Conf. on Biomedical Engineering*, 28-29 November 2013, Kaunas, Lithuania, ISSN 2029-3380 pp 22-25.
- [8] T. Arleth, S. Andreassen, M. Orsini-Federici, A. Timi, M. Massi-Benedetti: A model of glucose absorption from mixed meals, In *Proc. 4th IFAC Modelling and Control in Biomedical Systems Symposium* (2000), pp. 307-312.
- [9] P. Palumbo, P. Pepe, S. Panunzi, A. De Gaetano: Glucose control by subcutaneous insulin administration: a DDE modelling approach, In *Proc. 18th IFAC World Congress*, Milan, Italy, 2011, pp. 1471-1476.

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Gyuk Péter jelenleg a Pannon Egyetem mérnök-informatikus alapszakos hallgatója. 2013 áprilisától a Pannon Egyetem Egészségügyi Informatikai

Kutató-fejlesztő Intézetében folyó, életmód-monitorozást segítő telemedicinális kutatási projektben vesz részt. Kutatási témája a vércukorszint- és inzulinszint-modellek vizsgálata.



Dr. Vassányi István PhD, informatikus. 1993-ban szerzett villamosmérnöki oklevelet a Budapesti Műszaki Egyetemen. 1993-97 között a KFKI Mérés- és Számítástechnikai Kutató Intézet képfeldolgozó csoportjában programozható logikákkal dolgozott. 2000-

ben szerzett informatikai PhD-fokozatot a BME-n. 1997-től dolgozik a Pannon Egyetem Információs Rendszerek Tanácsán, jelenleg docens. Számos kutatási projekt vezetője illetve résztvevője. Kutatási területe: adatbázis-kezelés, adatmodellezés, adattárházak, rendszertervezés. 2011-től az IME Szerkesztőbizottságának a tagja.



Dr. Kósa István általános orvosi diplomáját 1986-ban Szegeden szerezte. Előbb az egyetem Izotópdiaosztikai Laborjának, 1992-től Kardiológiai Központjának munkatársa. 1994-től belgyógyász, 1997-től kardiológus szakorvos. Egészségügyi menedzser másoddiplomát 2003-ban szerzett Szegeden. Két évet töltött nukleáris kardiológiai kutatással Münchenben, mely témából 2003-ban védte PhD

fokozatát. 2005-2008 között a Csolnoky Ferenc Veszprém megyei Kórház II. számú Belgyógyászati osztályának osztályvezető főorvosa. 2011-től dolgozik a MH Honvédkórház Kardiológia Rehabilitációs Intézetében, ahol 2012-től vezeti az I. sz. Rehabilitációs osztály működését. 2005-től előbb külső munkatársként, 2008-tól egyetemi docensként foglalkozik egészségügyi informatikai kutatással a Pannon Egyetem Egészségügyi Informatikai Kutató-Fejlesztő Központjában. 2011 januárjától az NJSZT-OBSZ titkára, májusától az IME Szerkesztőbizottságának tagja.