

**Hubert Jan HAWŁAS, Krzysztof LEWENSTEIN**

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

ul. Św. Andrzeja Boboli 8, 02-525 Warszawa

## Analiza wpływu wymuszenia posiłek - dawka insuliny na przebieg krzywych cukrowych komputerowych modeli pacjentów

Mgr inż. Hubert Jan HAWŁAS

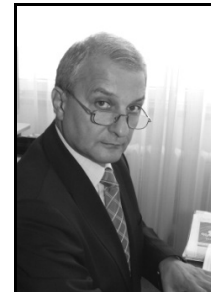
Uzyskał dwa dyplomy HND w dyscyplinie Elektroniki i Telekomunikacji w Fife College UK. Potem kontynuował naukę na Wydziale Mechatroniki Politechniki Warszawskiej zdobywając tytuł magistra inżyniera Mikromechaniki. Następnie rozpoczął studia doktoranckie i został zatrudniony w charakterze asystenta w Instytucie Metrologii i Inżynierii Biomedycznej na Wydziale Mechatroniki PW. Prowadzi zajęcia dydaktyczne z projektowania urządzeń elektronicznych i mechatronicznych oraz programowania mikrokontrolerów.



e-mail: h.hawlas@mchtr.pw.edu.pl

Prof. nzw. dr hab. inż. Krzysztof LEWENSTEIN

Ukończył studia na Wydziale Elektroniki PW. Dziś jest profesorem macierzystej Uczelni, zatrudnionym na Wydziale Mechatroniki, specjalistą z zakresu inżynierii biomedycznej. Zajmuje się zastosowaniem metod sztucznej inteligencji we wspomaganiu diagnostyki i analizy sygnałów medycznych. Od lat prowadzi wykłady z zakresu wymienionej specjalności naukowej a także z podstaw elektroniki i techniki telewizyjnej. Aktualnie pełni funkcję dziekana Wydziału.



e-mail: k.lewenstein@mchtr.pw.edu.pl

### Streszczenie

Końcowym celem badań, których fragment zaprezentowano w niniejszej pracy jest opracowanie inteligentnego algorytmu pozwalającego na automatyczne sterowanie osobistą pompą insulinową na podstawie sygnałów otrzymywanych z urządzenia do ciągłego pomiaru stężenia glukozy. Wstępne badania przeprowadzone zostały w formule *in silico* czyli przy użyciu modelu komputerowego odzwierciedlającego funkcjonowanie żywego organizmu. W rozpatrywanym przypadku zastosowano model opracowany przez zespół dr. Boris Kovatchev'a z University of Virginia, USA. Analizowano przebiegi odpowiedzi modelu – krzywe cukrowe BG, na zmieniane wymuszenia w postaci zróżnicowanych posiłków i dawek insuliny. W efekcie stwierdzono silne zindywidualizowanie odpowiedzi a ponadto konkretny jakościowy wpływ czasu posiłku i wielkości dawki insuliny (w tym także podziału tej dawki na części), na możliwość utrzymania poziomu glukozy w przedziale pożądanym - pomiędzy 70mg/dl a 180 mg/dl, umożliwiające uniknięcie występowania groźnych dla pacjenta stanów hipoglikemii i hiperglikemii. Zakładamy, że otrzymane rezultaty pomogą przy późniejszym wdrażaniu gotowego systemu sterowania pompy insulinowej kontrolującego poziom stężenia glukozy we krwi chorego.

**Słowa kluczowe:** hiperglikemia, krzywe cukrowe, model komputerowy pacjenta, hipoglikemia, sterowanie pompy insulinowej.

### Analysis of impact of meal insulin dose excitation on glucose traces in silico subjects

#### Abstract

The material presented in this paper describes one of the steps in design of our control algorithm for Closed Loop Insulin Delivery. Such a system would consist of Insulin Pump with Continuous Glucose Monitoring Device and Control Algorithm. The presented work gives information about the qualitative influence of treatment parameters on blood glucose (BG) traces. The study utilises computer model tests (*in-silico*) for obtaining the BG level information. The great advantage of such computer tests is possibility to conduct several similar examinations leading to the family of traces that are different by a single parameter, while the other parameters are constant. The used computer simulator was delivered by the University of Virginia [3, 4]. Fig. 1 shows interspecies differences for subjects, which proves the need for control algorithm individualisation. Fig. 2 presents the impact of the bolus delivery time regarding the meal delivery time for an adult subject. Delivering the insulin in advance to meal reduces the BG. In Fig. 3 the influence of the meal duration time on the BG response is shown. Extending the meal duration slightly lowers the BG, but does not influence noticeably the fall ratio. Fig. 4 depicts the changes due to the bolus value, a higher bolus causes the lower BG and faster fall rate of change. Fig. 5 illustrates the test result of bolus distribution into 3 doses delivered within some period. Scheme 10/20/70 every 60min means that a single bolus is split into 10%, then 20% and 70% doses within the period of 60 minutes. There can be noted the response similarity between 10/20/70 every 15min and 70/20/10 every 60min, in spite of the fact that the drug delivery schemes are significantly different. This proves the possibility of long term BG regulation. None of the above tests show noticeable changes of the BG rise ratio, thus it cannot be easily controlled by insulin or meal delivery. The main purpose of the control algorithm is

to avoid harmful extreme values of the BG. The presented study allows the better algorithm planning because the influence of a different type of meal and insulin scenario on the BG trace is known.

**Keywords:** glucose trace, hyperglycaemia, hypoglycaemia, *in-silico* model, insulin pump control.

### 1. Wstęp

W pewnym uproszczeniu można przyjąć, że cukrzyca typu 1 (T1DM) jest chorobą, w której organizm nie jest w stanie samodzielnie regulować poziomu glukozy we krwi z powodu niedoboru insuliny. Insulina jest hormonem, który wpływa na obniżenie poziomu cukru we krwi. Cukrzyca jest chorobą przewlekłą, a nielечzona prowadzi do ciężkich powikłań i śmierci. Według Światowej Organizacji Zdrowia Arkuusz N°312 [1] cukrzyca staje się coraz bardziej istotną kwestią odnośnie zdrowia ludzi na całym świecie.

Główne fakty odnośnie cukrzycy to:

- Ponad 220 milionów ludzi na świecie choruje na cukrzycę.
- W 2004 r. około 3,4 mln osób zmarło z powodu skutków wysokiego cukru we krwi.
- Ponad 80% zgonów osób z cukrzycą występują w niskich i średnich dochodach.
- WHO przewiduje, że liczba zgonów z powodu cukrzycy podwoi się między 2005 a 2030.

Tematem pracy są rozpoczęte badania nad technologią, która ułatwi i poprawi jakość życia chorych z T1DM. Prowadzone badania mają na celu opracowanie algorytmu pozwalającego na automatyczne sterowanie osobistą pompą insulinową na podstawie sygnałów otrzymywanych z urządzenia do ciągłego pomiaru glikemii (CGM). System taki docelowo umożliwi opracowanie urządzenia, które może być postrzegane jako sztuczna trzustka, czyli które w pełni autonomicznie lub przy minimalnym udziale pacjenta kontrolowałoby poziom stężenia glukozy we krwi chorego. Wymaganie dla takiego systemu zostały zdefiniowane we wcześniejszej pracy [2]

Przedstawiony w niniejszej pracy fragment tych badań ma na celu uzyskanie informacji o możliwościach wpływu na odpowiedź organizmu na wymuszenie w postaci insuliny + posiłek. Informacje uzyskane z przedstawionych badań dostarczą wniosków pozwalających właściwie kształtować działanie docelowego algorytmu.

Projekt każdego złożonego urządzenia musi zostać poddany weryfikacji potwierdzającej prawidłowość jego działania. Opracowanie urządzenia i jego weryfikacja jest dość prosta gdy mechanizmy występujące w kontrolowanym zjawisku są w pełni znane, a proces jest stabilny, powtarzalny i nie zawiera zmiennych losowych. W przypadku urządzeń wspomagających pracę organizmów żywych zagadnienie się komplikuje, ponieważ procesy nie są w pełni powtarzalne, zawierają wiele danych wejściowych, a część z nich ma charakter losowy. Weryfikacja takiego urządze-

nia jest jeszcze ważniejsza gdy od jego działania zależy zdrowie, a nawet życie ludzkie.

Postawiony problem nie jest trywialny ze względu na złożoność procesów zachodzących w organizmie oraz duży wpływ cech indywidualnych każdego pacjenta. Nie bez znaczenia jest też wpływ czynników w pewnym stopniu losowych jak posiłki (ilość, czas trwania, godziny przyjęcia) czy zapotrzebowanie organizmu na glukozę (wysiłek, pobudzenie). Jest to bardzo ważne ponieważ konsekwencją przekroczenia dopuszczalnego zakresu stężenia glukozy we krwi w którąkolwiek ze stron, jest narażenie życia.

Z powyższych powodów czysto teoretyczne koncepcje steroowania nie umożliwiają uwzględnienia wszystkich danych. W związku z tym opracowanie algorytmu i jego sprawdzenie wymaga przeprowadzenia badań.

## 2. Możliwości przeprowadzania badań

Ze względu na wysokie ryzyko wstępne eksperymenty nie mogą być prowadzone na ludziach. Badania mogą być przeprowadzone tradycyjnie jako *in vivo* czyli na żywym organizmie. W tym przypadku obiektem badań najprawdopodobniej były by psy z operacyjnie usuniętą trzustką. Testy takie wymagają odpowiednich zezwoleń, zapewnienia opieki medycznej zwierząt podczas badań oraz ich odpowiedniego przygotowania do samych testów. Podsumowując badania tego typu byłyby długotrwałe oraz kosztowne. Na wyniki należałoby czekać kilka lat, a różnice międzygatunkowe w pewnym stopniu zafałszowałyby rezultaty.

Badania mogą być również realizowane jako *in silico*, czyli przy użyciu modelu komputerowego odzwierciedlającego funkcjonowanie żywego organizmu lub jego części. W skrócie do przeprowadzenia takich badań jest potrzebny komputer z właściwym oprogramowaniem.

Badania *in silico* w związku z tym są szybkie, tanie i co równie istotne nie niosą ryzyka dla żywych stworzeń, przy założeniu że model jest już dostępny. Testy w warunkach ekstremalnych, często przy maksymalnych, prowadzących do śmierci wirtualnego pacjenta dawkach nie budzą wątpliwości etycznych. Wyniki takich badań są dostępne natychmiast. Można wielokrotnie badać jak dany pacjent reaguje na nawet niewielkie zmiany w leczeniu. Wirtualny pacjent jest zawsze w takich samych „warunkach początkowych” niezależnych od swojej medycznej przeszłości czy samopoczucia. Ponadto badanie jest wolne od błędów lub niedokładności spowodowanych czynnikiem ludzkim jak np. niedokładność odmierzenia dawki czy jej pominięcie.

Symulacje *in silico* w sposób tani i szybki umożliwiają odrzucenie metod leczenia które są skazane na niepowodzenie lub są mało skuteczne.

Użycie do testów komputera umożliwia przeprowadzenia wielu eksperymentów pokrywających zmienność występującą w całej populacji zamiast przeprowadzania testów na zwierzętach w małej skali (kilka osobników).

Głównym problemem towarzyszącym badaniom *in silico* jest stworzenie właściwego adekwatnego do planowanych badań modelu komputerowego. Wiąże się to głównie z opracowaniem modelu numerycznego opisującego zachowanie obiektu oraz następnie wyznaczeniu wartości parametrów wykorzystanych w tym opisie.

Mimo wielu zalet należy zauważyć, że dane pochodzące z symulacji *in silico* będą obarczone błędem, który wynika z przybliżenia modelu. Jednak nawet badania *in vivo* na zwierzętach są obarczone analogicznym błędem przybliżenia związanym z różnicami międzygatunkowymi. Różnice międzygatunkowe nie kiedy mają wręcz dramatyczny wpływ na wyniki badań. Przykładem tego może być historia testów pierwszego z antybiotyków jakim jest penicylina. Gdyby penicylina została przetestowana na świnkach morskich zamiast na myszach, to najprawdopodobniej nie doczekałaby się wdrożenia. Niewątpliwie dalsze badania zostałyby zaniechane ze względu na silną toksyczność penicyliny dla świnek morskich.

Dlatego model stworzony na bazie odpowiedzi organizmu ludzkiego na stymulację danym czynnikiem można traktować jako bardzo wiarygodny lub porównywalny z testami na zwierzętach. Jednocześnie testy mogą być wielokrotnie powtarzane bez uszczerbku dla ludzi lub zwierząt.

## 3. Cechy modelu *in silico*

Typowy model komputerowy stosowany np. w budowie maszyn wyznacza się poprzez uśrednienie parametrów pochodzących z badania pewnej populacji. W efekcie uzyskujemy odpowiedź modelu, która jest najbardziej prawdopodobną wartością czy spodziewaną reakcją w całej badanej populacji. Czyli w wyniku symulacji uzyskujemy odpowiedź uśrednioną.

Model *in silico* do wyznaczenia reakcji organizmu na pewien typ oddziaływania musi być zrealizowany w inny sposób. Nie możemy uzyskiwać odpowiedzi uśrednionej ale taką, która uwzględnia cechy specyficzne badanego osobnika. W tym przypadku wymagane jest uzyskanie oddzielnej odpowiedzi dla każdego osobnika. Przeprowadzamy *n* symulacji dla wszystkich *n* osobników na podstawie których model został stworzony i otrzymujemy *n* odpowiedzi. Takie podejście pozwala uwzględnić w wynikach cechy osobnicze każdego pacjenta. Dzięki temu możemy sprawdzić czy rezultaty dla wszystkich osobników są odpowiednie – mieszczą się w przewidzianym zakresie, a nie tylko czy statystycznie rzecz biorąc wyniki są prawidłowe.

Ma to kluczowe znaczenie w przypadku testów odpowiedzi organizmu na dawkę insuliny, ponieważ umożliwia wychwylenie cech, które istotnie wpływają na badania oraz zwiększa wiarygodność testów, a tym samym późniejsze bezpieczeństwo pacjenta. Uwzględnienie odpowiedzi specyficznych dla każdego osobnika umożliwia lepsze dopasowanie algorytmów kontrolowania stężenia glukozy we krwi.

Podsumowując: badania *in silico* udostępniają wiarygodne wyniki badań przedklinicznych, zastępujące testy na zwierzętach oraz umożliwiając ich wykonanie w wielokrotnie krótszym czasie.

## 4. Parametry używanego modelu *in-silico*

Używany do badań model został opracowany przez zespół dr. Boris Kovatchev'a z University of Virginia, USA. Środowiskiem pracy oprogramowania jest pakiet Matlab-Simulink. Symulator posiada interfejs graficzny do konfiguracji i uruchomienia badań.

Model został stworzony specjalnie w celu umożliwienia prowadzenia badań nad metodami kontroli glikemii w układzie z zamkniętą pętlą sprzężenia zwrotnego. Model reprezentuje układ który składa się z urządzenia do ciągłego pomiaru glikemii, pompy insulinowej oraz sterownika dobierającego dawkę insuliny dostarczaną przez pompę insulinową. W przypadku wyłączenia kontrolera otrzymujemy obwód otwartej pętli. Symulator z racji na to, że jego głównym przeznaczeniem są testy układów steroowania uwzględnia specyfikę rzeczywistych układów do ciągłego pomiaru glikemii oraz pompy insulinowej.

### Wirtualny pacjent

Model gospodarki insulinowej został oparty na pracy przedstawionej przez Dalla Man and Cobelli [3]. Model pacjenta jest wielocłonowy i zakłada kontrolowanie insuliny zużycia glukozy i jej wewnętrznego wydzielania. Członcy te reprezentują istotne z punktu widzenia gospodarki glukozowo-insulinowej narządy oraz główne zależności pomiędzy nimi. Elementy modelu to: żołądek, surowica, jelita, wątroba, nerki, mózg, czerwone krwinki czy tkanki obwodowe zużywające glukozę.

Dane wirtualnego pacjenta zostały wyznaczone na podstawie badań przeprowadzonych na populacji 300 osób w której w skład wchodziło 100 osób dorosłych, 100 dzieci oraz 100 osób w wieku młodzieńczym. Model ten używa około 30 parametrów do określenia zachowania każdego z 300 wirtualnych pacjentów. Parame-

try te zostały wyznaczone na podstawie badań ang. triple tracer meal studies [4, 5].

### Wirtualny pomiar glukozy

Układy pomiaru glikemii zamodelowane w systemie uwzględniają takie parametry jak opóźnienia towarzyszące podskórnemu pomiarowi, niedokładność pomiaru czy szumy pomiarowe i wierne odtwarzają rozkład błędów pomiarowych rzeczywistego czujnika glikemii. Oprogramowanie umożliwia wybór jednego z trzech komercyjnych układów pomiarowych. Freestyle Navigator™ (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA), Guardian RT (Medtronic, Northridge, CA), and Dexcom™ STS™, 7-day sensor (Dexcom, Inc., San Diego, CA).

### Wirtualna pompa insulinowa

Od strony pompy insulinowej oprogramowanie uwzględnia takie parametry jak opóźnienie związane z podskórnym dostarczeniem insuliny oraz dyskretyzację dawki insuliny co do ilości jak i co do czasu. Dane odpowiadają parametrom rzeczywistych dwóch urządzeń: OmniPod Insulin Management System (Insulet Corp., Bedford, MA) and Deltec Cozmo® (Smiths Medical MD, Inc., St. Paul, MN).

### Wersje oprogramowania

Symulator jest stworzony w dwóch wersjach. W wersji o ograniczonej liczbie pacjentów do 30, który może być używany lokalnie przez zainteresowanych badaczy, oraz w wersji pełnej 300 osobowej na której testy są wykonywane tylko bezpośrednio u twórców oprogramowania. Wyniki z pełnej wersji symulatora mogą być stosowane zamiennie z testami na zwierzętach co zatwierdziła Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (FDA) w 2008 roku [4].

### Przebieg badania

Scenariusz badania zapisuje się w pliku tekstowym, a podłączenie i budowę regulatora definiuje się na schemacie Simulink. Danymi wejściowymi do modelu jest lista zawierająca dane o posiłkach. W przypadku testów w otwartej pętli stosowana lista zawiera również dane o dostarczeniu insuliny, po przejściu w tryb pracy z zamkniętą pętlą to kontroler steruje pracą pompy insulinowej.

Danymi uzyskiwanymi z modelu są przebiegi stężenia glukozy we krwi oraz dane statystyczne ułatwiające ocenę jakości kontroli glikemii.

## 5. Cechy osobnicze

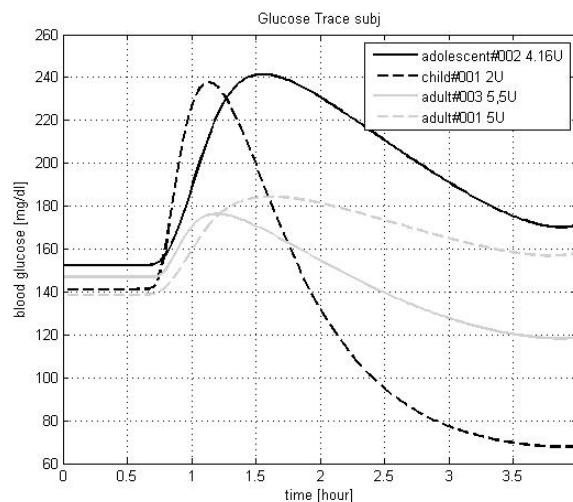
Przedstawione na rys. 1 stężenie glukozy we krwi (BG - ang. Blood Glucose) odczytywane przez system ciągłego pomiaru glikemii po posiłku zawierającym 50g węglowodanów (CHO) i trwającym 15minut. Jednocześnie z rozpoczęciem posiłku została podana przy pomocy pompy insulinowej dawka insuliny. Posiłek oraz insulina zostały podane 30 minut po rozpoczęciu pomiarów, początkowy poziom glukozy odpowiada indywidualnej wartości na czczo dla każdego z pacjentów. Stężenia zostały pokazane dla czterech różnych pacjentów: dwóch osób dorosłych oraz dziecka i osoby w wieku młodzieńczym.

Każdy pacjent otrzymywał Bolus Optymalny (OB), czyli dawkę insuliny która jest wyliczana jako stosunek węglowodanów zawartych w posiłku (CHO) do współczynnika CR (ang. Carbohydrates Ratio). CR jest współczynnikiem wyznaczonym dla każdego z pacjentów podczas opracowania modelu przez grupę UVA [5, 6]. Współczynnik CR wyznaczono poprzez optymalizację dawki insuliny gdzie kryterium była minimalizacja czasu przez jaki pacjent przebywał poza obszarem wartości bezpiecznych glukozy.

Ponadto podczas testów każdy z pacjentów otrzymuje dawkę podstawową (Basal) typową dla niego.

Wszystkie testy są wykonywane przy założeniu, że pacjent nie wydatkuje dodatkowej energii np. na ćwiczenia fizyczne.

Należy zwrócić uwagę na znaczne różnice dynamiki reakcji organizmu na zadane wymuszenie oraz stosowane wartości dawki insuliny, przy czym charakter krzywej pozostaje ten sam.



Rys. 1. Krzywe cukrowe dla różnych pacjentów  
Fig. 1. Glucose traces for different subjects

Wartość BG powyżej 180 mg/dl jest uznawana za hiperglikemię, a poniżej 70 mg/dl za hipoglikemię. Wartość pomiędzy są na ogół przyjmowane jako bezpieczny docelowy obszar regulacji [7].

Pacjenci dorośli adult#001 i adult#003 otrzymali zbliżoną dawkę insuliny (odpowiednio 5U i 5,5U). Do czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia tempo zmian jest u nich bardzo podobne jednak w drugiej części wykresu gdzie występuje spadek BG różnice są wyraźnie widoczne, stężenie dla pacjenta adult#003 spada w szybszym tempie. W przypadku pacjenta młodocianego adolescent#001 zarówno wchłanianie glukozy jak i spadek wartości są dużo szybsze niż u pacjentów dorosłych.

Należy zwrócić uwagę że w przypadku najmłodszego pacjenta child#001 odpowiedź organizmu na bodźce jest najbardziej dynamiczna. Dawka insuliny w początkowej fazie zaczyna działać szybciej i intensywniej niż u innych przedstawionych pacjentów jednocześnie szybkość wzrostu BG jest większa niż u pozostałych osobników. Pacjent ten reaguje najintensywniej zarówno na insulinę jak i dawkę węglowodanów.

Podsumowując, pomiędzy poszczególnymi osobnikami są istotne różnice w reakcji ich organizmów na zadane wymuszenie w postaci dawki węglowodanów i insuliny. Szybkość odpowiedzi organizmu zależy w dużym stopniu od wieku pacjenta. Różnice między osobnikami mają znaczenie na późniejszą możliwość regulacji poziomu stężenia glukozy we krwi.

## 6. Kształtowanie krzywych cukrowych – możliwości regulacji

W rozpatrywanym przypadku krzywa cukrowa może być kształtowana od strony pacjenta poprzez kontrolowane spożywanie pokarmu i od strony pompy insulinowej poprzez dawkowanie hormonu. Przedstawiony w testach wpływ jest oceniany jako jakościowy dla populacji, nie są wyznaczane wskaźniki ilościowe. Wskaźniki ilościowe w mniemaniu autora nie wniosły by istotnej wiedzy do najbliższych badań ze względu na spodziewany duży rozrzut wartości.

Z powodu zróżnicowania pomiędzy osobnikami, a nawet dla tego samego osobnika w związku zależnością od wymienionych wcześniej czynników traktowanych jako losowe.

Przeprowadzone eksperymenty umożliwiają wyciągnięcie wniosków o tym jak zmiana parametrów podania wymuszenia wpływa na charakterystyczne odcinki krzywej glikemicznej.

Wykonano następujące testy wpływu czynnika na kształt krzywej cukrowej.

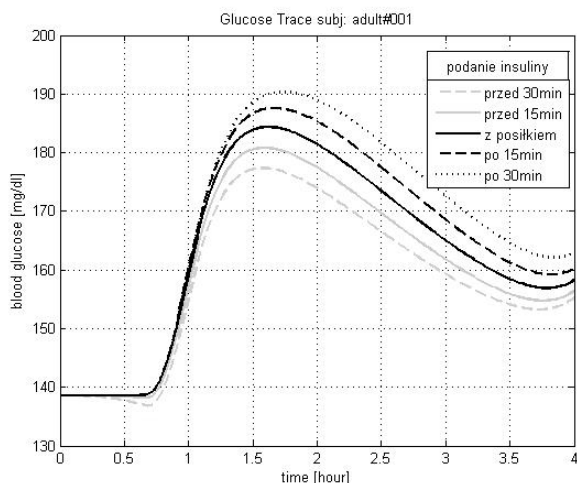
1. Wpływ czasu podania bolusa względem rozpoczęcia posiłku,
2. Wpływ długości trwania posiłku,
3. Wpływ wielkości dawki,
4. Wpływ podziału dawki bolusa na kilka mniejszych,
5. Wpływ czasu pomiędzy kolejnymi dawkami podzielonego bolusa.

Na potrzeby testu obserwowano 3 charakterystyczne fragmenty krzywej odpowiedzi organizmu.

- BGmax – maksymalna osiągnięta podczas testu wartość stężenia glukozy;
- Szybkość zmian BG przed osiągnięciem wartości maksymalnej;
- Szybkość zmian BG po osiągnięciu maksimum.

Testy zostały wykonane dla wszystkich posiadanych w modelu pacjentów wirtualnych, przedstawiono tylko część wyników. Testy wykorzystują główną zaletę modelu in silico która jest możliwość wykonywania serii podobnych testów różniących się nieznacznie pomiędzy sobą tylko jednym parametrem.

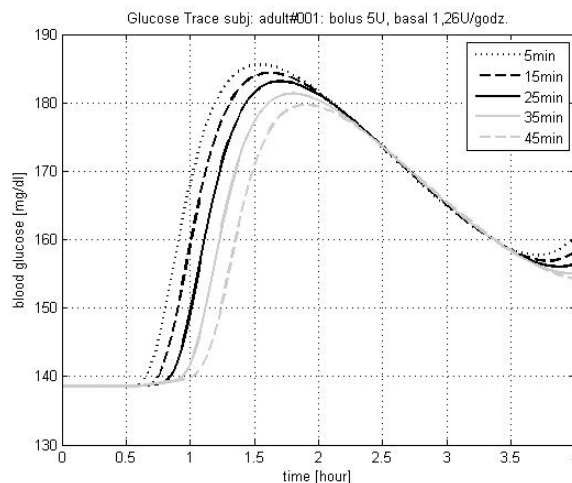
Na rys. 2 Przedstawiono eksperyment polegający na zmianie czasu podania dawki insuliny względem czasu rozpoczęcia posiłku. Sposób podania insuliny i posiłku jak dla rys. 1 z tym, że czas podania posiłku był regulowany względem podania insuliny. Podanie posiłku z wyprzedzeniem przed dawką insuliny obniża wartość maksymalną BG oraz można przyjąć że wpływ jest znikomy na szybkość narastania. Zmiana szybkość opadania BG dla pacjentów starszych była wolniejsza w porównaniu do zmian dla pacjentów młodszych. Można zauważyć że podanie dawki insuliny na 30 minut przed posiłkiem u przedstawionego pacjenta zaczyna powodować niewielki spadek BG przed rozpoczęciem narastania BG. Pokazuje to różnicę w długości czasu reakcji organizmu na działanie insuliny oraz wchłaniania glukozy z pokarmu.



Rys. 2. Wpływ podania insuliny wyprzedzeniem / opóźnieniem względem posiłku

Fig. 2. Influence of bolus to meal timing

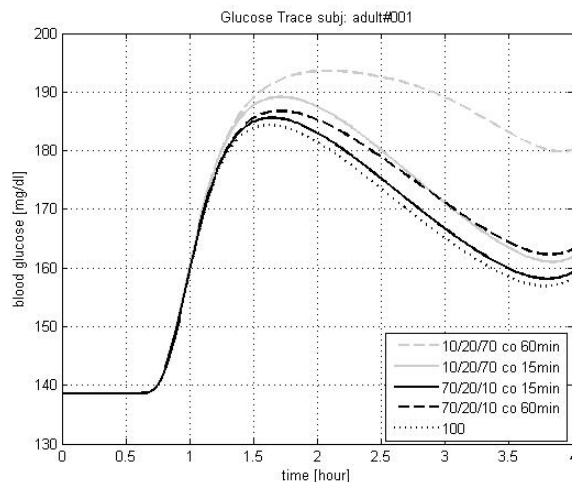
Rys. 3 przedstawia wpływ zmiany czasu trwania posiłku na przebieg krzywej glikemicznej. Wydłużenie posiłku powoduje spadek maksymalnego stężenia glukozy we krwi, wpływ na inne obserwowane parametry jest u większości pacjentów pomijalny.



Rys. 3. Wpływ czasu trwania posiłku

Fig. 3. Influence of meal duration

Wpływ zmiany dawki bolusa przedstawia rys. 4. Krzywe zostały wyznaczone jak dla rys. 1 gdzie 100% stanowi bolus optymalny. Zarówno w tym przypadku zmiany nie wpływają na zarejestrowaną szybkość narastania stężenia glukozy we krwi. Wpływ na wartość maksymalną jest dużo mniejszy niż na wartość odczytaną po kilku godzinach.



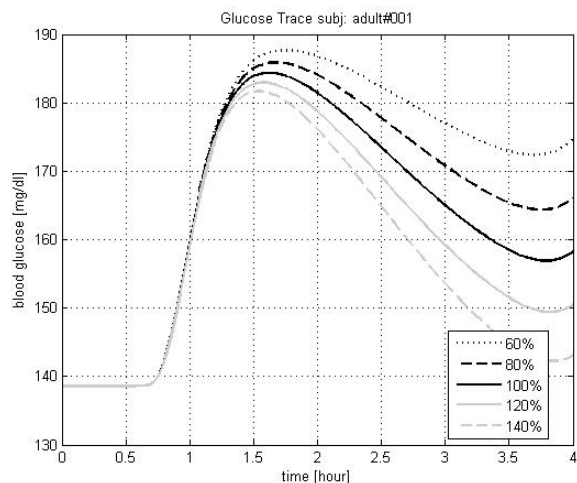
Rys. 4. Wpływ podziału dawki insuliny

Fig. 4. Influence of bolus distribution along the time

Widoczny jest wpływ na szybkość opadania wartości BG jednak rezultat tutaj nie jest jednoznaczny ponieważ u części populacji wpływ jest mniejszy niż dla adult#001 lub nawet nie zauważalny.

Na rys. 5 zebrano dane z kilku testów mających na celu określenie wpływu rozdzielenia dawki insuliny na przebieg krzywej cukrowej. Test został przeprowadzony według zasad jak dla rys. 1. Zapis np. 70/20/10 co 15min oznacza schemat podania insuliny jako odpowiednio po sobie 70%, 20% i 10% wartości optymalnego bolusa.

Pierwsza doza została podana jednocześnie z posiłkiem a kolejne co 15 minut. W tym teście jak i w pozostałych nie zauważono wpływu na szybkość narastania BG. Jakikolwiek rozdzielenie dawki powoduje zwiększenie wartości maksymalnej. Podział dawki najsilniej wpływa na szybkość opadania stężenia glukozy we krwi.



Rys. 5. Wpływ zmiany dawki insuliny  
Fig. 5. Influence of insulin dose amount

Krzywe w obszarze spadku dla różnego schematu dawki ale tego samego okresu podawania zachowują zbliżoną szybkość opadania. Natomiast kształt opadania zaczyna być inny w przypadku zmiany czasu podawania dawek zachowując ten sam schemat. Test wykazał również, że największy wpływ ma zawsze pierwsza dawka, oraz czas pomiędzy dawkami. Jest to zauważalne w przypadku 70/20/10 co 60min oraz 10/20/70 co 15 min mimo skrajnie różnego podziału dawki i okresu przebiegu są w skutkach bardzo zbliżone mimo, że przebiegają pod innym nachyleniem.

Wyniki wykonanych testów in silico zestawiono w tab. 1. Do opisu przyjęto następujące oznaczenia „+”, „-”, „x” oznacza, że wzrost czynnika powoduje odpowiednio wzrost lub spadek obserwowanej cechy krzywej cukrowej. Natomiast symbol „x” oznacza, że wpływ nie jest zauważalny. Przy przeprowadzonych testach odpowiedzi dla różnych modeli pomp insulinowych i czujników stężenia glukozy nie wykazały zauważalnych różnic.

Tab. 1. Zestawienie wyników testów  
Tab. 1. Summary of test results

		cecha		
		Wartość BG max	Szybkość przed maksimum	Szybkość po maksimum
c z y n i k	Zwiększenie czasu podania insuliny przed posiłkiem	-	x	- / x
	Wydłużenie czasu trwania posiłku	-	x	x
	Zwiększenie dawki insuliny	-	x	+ / x
	Rozdzielenie dawki bolusa	+	x	x
	Zwiększanie czasu pomiędzy dawkami rozdzielonego bolusa	+	x	-

## 7. Wnioski

Badania pokazują kluczowe znaczenie czasu podania leku względem przyjęcia posiłku, to z kolei wskazuje korzyści płynące z uwzględnienia informacji o planowanym posiłku w algorytmie sterującym. Podanie insuliny przed posiłkiem redukuje ilość wymaganego leku i ma najwyraźniejszy wpływ na obniżenie maksymalnej wartości BG. Wydaje się też istotne aby użytkownik pompy insulinowej mógł poinformować układ sterowania o tym że jego posiłek przedłuża się.

Testy pokazują, że szybkość narastania stężenia glukozy w krwi nie podlega zmianą związanym dawkowaniem insuliny.

Zmiany dawki insuliny powodują największe różnice w wartości stężenia glukozy w dłuższym czasie po podaniu tej dawki, niż w osiąganym maksimum stężenia glukozy w krwi.

Rozbicie dawki insuliny na kilka mniejszych i podanie ich w różnych odstępach czasu wpływa na szybkość opadania krzywej cukrowej i umożliwia jej kształtowanie. Możliwe jest uzyskanie zbliżonych poziomów BG w pewnym momencie po wystąpieniu maksimum poprzez rozdzielenie dawki insuliny według różnych schematów i regulację czasu pomiędzy dozami. Umożliwi to zmianę kształtu krzywej gdy już zostanie podana część dawki. Należy podkreślić że największy wpływ na kształt krzywej glikemicznej ma czas i wartość podania pierwszej dawki.

Przeprowadzanie testów in silico przyspiesza i ułatwia wykonanie badań medycznych. Ponadto umożliwia przeprowadzenie powtarzalnych badań przy niewielkich zmianach parametrów oraz eksperymentów które były by niebezpieczne dla pacjentów rzeczywistych (klinicznych).

## 8. Dalsze badania

Przeprowadzone badania in silico istotnie ułatwią późniejsze wdrożenie rzeczywistego systemu. Można przewidywać następującą realizację docelowego układu dostarczania insuliny w zamkniętej pętli. Pacjent początkowo używałby pompy insulinowej i systemu ciągłego pomiaru glikemii w otwartej pętli. System poza realizacją swoich podstawowych funkcji służyłby na tym etapie do zbierania danych o pacjencie. Dane te posłużą następnie do stworzenia modelu in silico pacjenta na podstawie którego w sposób bezpieczny zostanie dostrojony algorytm sterujący przeznaczony do pracy w zamkniętej pętli sprzężenia zwrotnego. Takie postępowanie wydaje się być słusznym kierunkiem prac ze względu na bardzo duże zróżnicowanie pomiędzy zachowaniem poszczególnych osobników.

Docelowy algorytm przede wszystkim ma za zadanie unikanie występowania stanów hipoglikemii i hiperglikemii. Planowane jest aby kontroler był oparty o sztuczne sieci neuronowe które w trakcie pracy całego układu będą douczyły się dostrajając parametry regulacji, a także rozpoznawały typowe zachowania i nawyki żywieniowe pacjenta jak godziny i ilości przyjmowanych posiłków oraz zapotrzebowanie na glukozę i insulinę.

Dalszym kierunkiem badań było by ocenie wpływu intensywnego wysiłku fizycznego na kształt krzywej glikemicznej, co umożliwiłoby rozszerzenie stosowania algorytmu w przypadku osób uprawiających sporty.

## 9. Literatura

- [1] WHO Fact sheet N°312, WHO Word Wide Web <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
- [2] Hawlas H.J., Lewenstein K.: The Design of an Insulin Pump – Preliminary Requirement, Recent Advances in Mechatronics, Part 4, 2010, Pages 329-334.
- [3] Dalla Man, Cobelli C.: Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System.
- [4] Kovatchev B., Breton M., Chiara Dalla Man, Cobelli C.: In Silico Preclinical Trials A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes, Journal of Diabetes Science and Technology, Volume 3, Issue 1, January 2009, Pages 44-55.
- [5] Frequently Asked Questions about the UVa Type1 Metabolic Simulator.
- [6] Uva T1DM simulator user guide.
- [7] Clarke W., Kovatchev B.: Statistical Tools to Analyze Continuous Glucose Monitor Data. Diabetes Technology & Therapeutics, Volume 11, Supplement 1, 2009.