



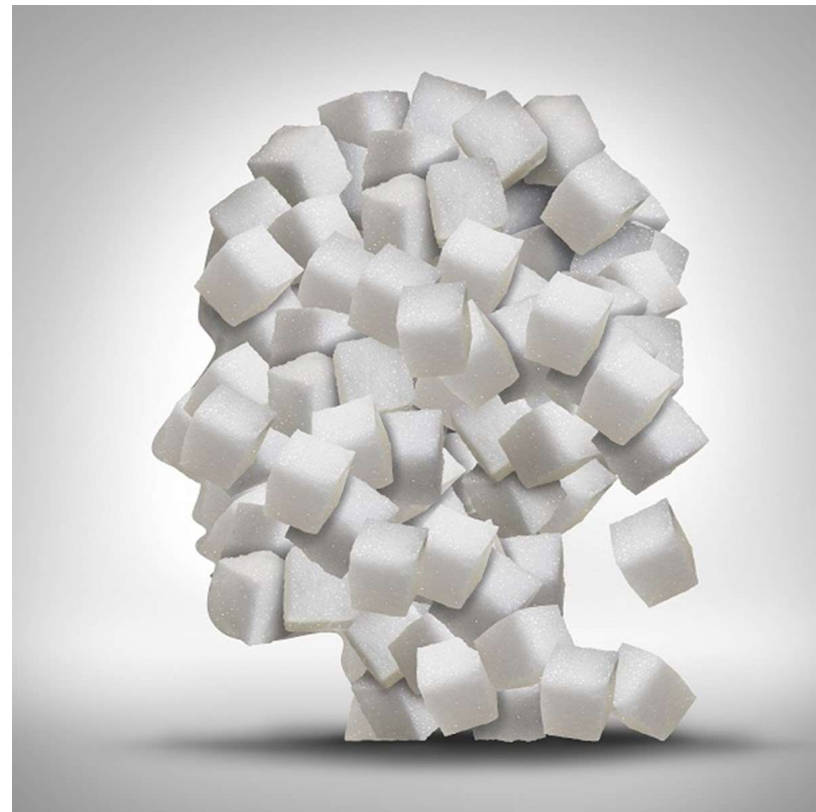
FAKULTA APLIKOVANÝCH VĚD
ZÁPADOČESKÉ UNIVERZITY
V PLZNI

Metabolické modelování v oblasti léčby cukrovky

Martin Úbl / 7. 6. 2023

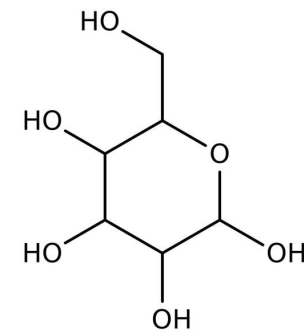
Úvod

- ▶ „Metabolické modelování v oblasti léčby cukrovky“
- ▶ Co si pod tím představit?
 - ▶ 1. metabolické
 - ▶ 2. modelování
 - ▶ 3. cukrovka
 - ▶ 4. léčba



Cukr, glukóza

- ▶ Cukr – známe všichni
- ▶ Každý živý organismus potřebuje zdroj energie
- ▶ Lidské tělo energii získává z mnoha zdrojů
 - ▶ Sacharidy (zahrnují cukry)
 - ▶ Tuky
 - ▶ Bílkoviny
- ▶ Nakonec stejně buňky zpracovávají „cukr“
 - ▶ Umí ale přímo zpracovat jen jeden druh – **glukózu**
- ▶ **Metabolismus** – zjednodušeně proces přeměny látek na „energii“ pro tělo

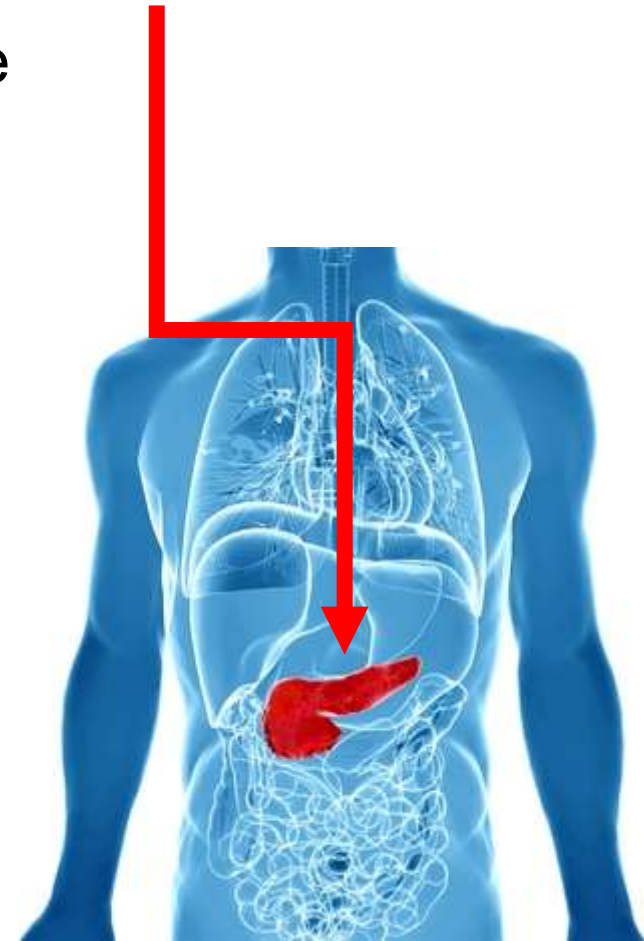


Glukóza

- ▶ Glukóza je potřeba pro správnou funkci celého těla
- ▶ Když je jí moc – **hyperglykémie**
 - ▶ Příliš mnoho glukózy
 - ▶ Zdravé tělo ji uloží „do zásoby“
- ▶ Když je jí málo – **hypoglykémie**
 - ▶ Příliš málo glukózy
 - ▶ Zdravé tělo ji umí „vyrobit“ ze zásob
- ▶ Zdravé tělo umí udržovat „rozumnou hladinu“ glukózy
 - ▶ tzv. homeostáza

Glukóza

- ▶ Udržování „rozumné hladiny“ řídí slinivka břišní
- ▶ Vytváří dva hormony podle toho, kolik je momentálně glukózy v těle
- ▶ Inzulín
 - ▶ Snižuje hladinu glukózy
- ▶ Glukagon
 - ▶ Zvyšuje hladinu glukózy



Cukrovka

- ▶ Cukrovka
 - ▶ Medicínsky „diabetes mellitus“
- ▶ Narušuje funkci těla při udržování „rozumné hladiny“ glukózy
 - ▶ Nedostatek inzulínu
 - ▶ V těle se pak nachází moc glukózy
 - ▶ To škodí orgánům
 - ▶ Zhoršuje se zrak
 - ▶ Selhávají játra
 - ▶ Ztrácí se cit v prstech
 - ▶ A další...

Cukrovka

- ▶ Cukrovka má více typů
- ▶ Typ 1 – vrozený
 - ▶ Geneticky podmíněný, dědičný
- ▶ Typ 2 – získaný
 - ▶ Obvykle výsledkem špatné životosprávy
 - ▶ Málo pohybu, špatná strava, obezita
 - ▶ Nebo získaný ve stáří
 - ▶ Občas mluvíme o „stařecké cukrovce“
- ▶ Další typy, některé spíše vzácné



Cukrovka

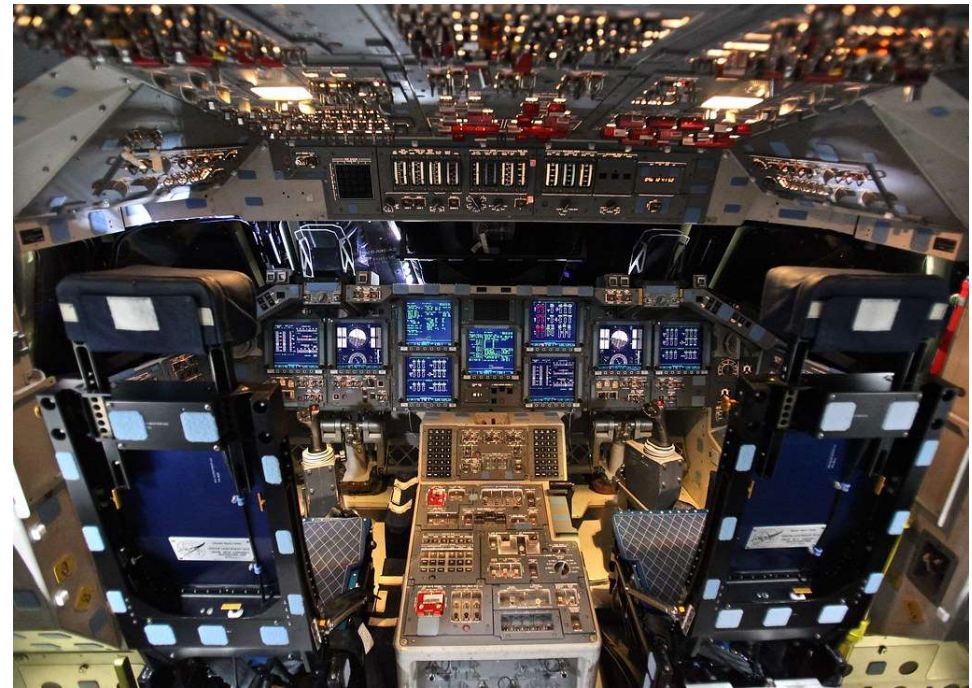
- ▶ Jak se léčí?
- ▶ „Cukrovkář“ si musí dávkovat inzulín sám
- ▶ Musí si vše pečlivě měřit a odhadovat
- ▶ Používá k tomu různé nástroje
 - ▶ Senzor
 - ▶ Říká, kolik glukózy teď v těle je
 - ▶ Inzulínové pero nebo inzulínová pumpa
 - ▶ Dávkuje inzulín do těla



Léčba cukrovky

- ▶ Náročné pro pacienta
 - ▶ Musí vždy kontrolovat a správně odhadovat
 - ▶ Ne vždy se povede
 - ▶ Může být nebezpečné

- ▶ Jak to vylepšit?



Léčba cukrovky

- ▶ Automatické dávkování inzulínu
 - ▶ Zařízení (inzulínová pumpa) se snaží nahradit slinivku břišní
 - ▶ Dávkuje inzulín automaticky podle naměřené glukózy
 - ▶ Pacient se vůbec nemusí starat o léčbu
- ▶ V teorii krásné, v praxi *zatím neexistuje*
- ▶ Algoritmus, který vše počítá: **regulátor**

Léčba cukrovky

- ▶ Když někdo navrhne regulátor, jak zjistit, že funguje dobře?
- ▶ Kdybychom ho zkusili na člověku, jaká jsou rizika?



Léčba cukrovky

- ▶ Zkoušet novou léčbu na člověku je nebezpečné
- ▶ Potřebujeme způsob, jak ověřit správnost a bezpečnost, aniž bychom někomu ublížili
 - ▶ Potřebujeme něco, co se chová stejně, jako „cukrovkář“
 - ▶ Zároveň nesmí vadit, když dojde k selhání
- ▶ **Model**

Modelování

▶ Modelování

- ▶ Nahrazení skutečného objektu něčím, co vykazuje stejné nebo významně podobné vlastnosti

▶ Obecné příklady:

- ▶ Pokusný králík
- ▶ Laboratorní myš
- ▶ Zmenšenina mostu / budovy
- ▶ Fyzikální „vzorečky“ (SŠ)
- ▶ „Nákres“ úlohy z matematiky
- ▶ Počasí



- ▶ Model je vždy zjednodušeným pohledem na skutečnost!

Modelování

- ▶ Pro potřeby léčby cukrovky – tzv. kompartmentové modelování
 - ▶ Kompartment = ohraničené látkové množství v jednom prostředí
 - ▶ Obecně např. léčivá látka v krvi, voda v ledvinách, krvi a močovém měchýři, ...
 - ▶ Modelujeme přenosy látek mezi prostředími
 - ▶ Jak se co vstřebává, jak rychle, co to ovlivňuje?
 - ▶ Modelujeme tzv. „dynamiku jevu“
 - ▶ Jak se chová systém a jeho části
 - ▶ Uplatňujeme znalosti z biologie, medicíny, ...

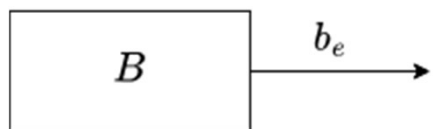
Modelování

- ▶ Kompartmentový model má
 - ▶ Kompartmenty
 - ▶ Přenosy (kanály)
 - ▶ Parametry (např. jak rychle se něco přenese)
 - ▶ Počáteční stav („začátek experimentu“)

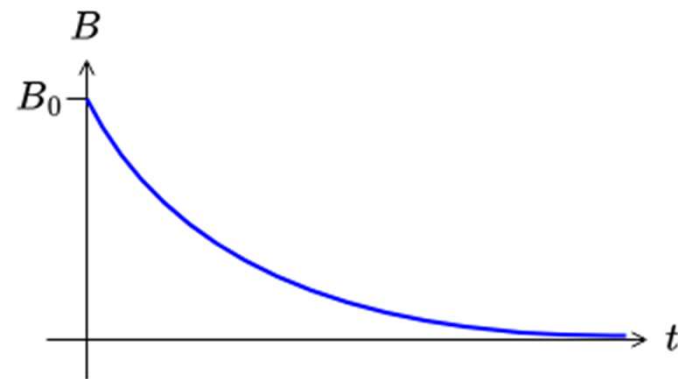
- ▶ Abychom viděli, jak se látkové množství mění, musíme provést **simulaci**
 - ▶ „krokovat“ po malých časových krůčcích
 - ▶ Např. po deseti sekundách, minutách, hodinách...
 - ▶ Záleží na rychlosti a dynamice jevu

Modelování

- ▶ Příklad jednoduchého modelu
 - ▶ Vstřebání léku z krve po nitrožilním podání injekcí
 - ▶ Kompartment: látka v krvi (B)
 - ▶ Přenos: eliminace látky z krve (vstřebání jinam)
 - ▶ Parametr: rychlost eliminace (vstřebání) (b_e)
 - ▶ Počáteční stav: množství látky v injekci (B_0)
- ▶ Simulujeme například s krokem 10 vteřin

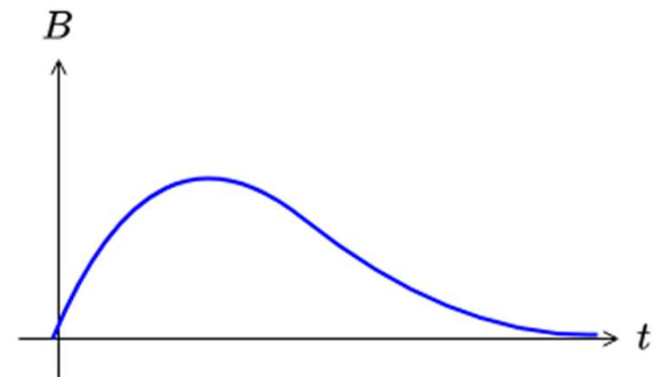
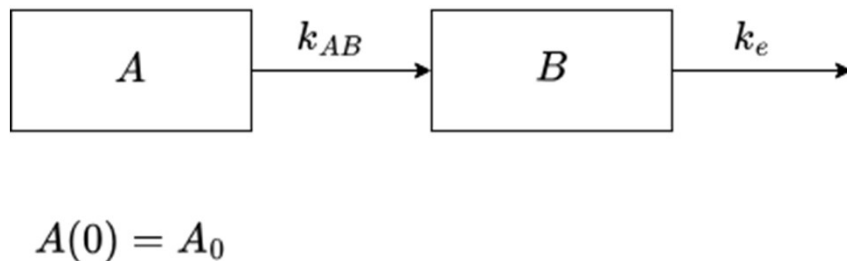


$$B(0) = B_0$$



Modelování

- ▶ Složitější model: vstřebání látky z pilulky
 - ▶ Kompartmenty: látka v žaludku (A), látka v krvi (B)
 - ▶ Přenos: přenos z žaludku do krve, eliminace z krve
 - ▶ Parametry: rychlost vstřebání ze žaludku (k_{AB}), rychlost eliminace (k_e)
 - ▶ Počáteční stav: množství látky v pilulce (A_0)



Modelování

- ▶ Cukrovka
- ▶ Standardní modely
 - ▶ Např. Bergmanův, Hovorkův, Sorensenův, ...
 - ▶ Dlouhodobá snaha přesně modelovat metabolismus
- ▶ V zásadě modelují totéž:
 - ▶ Chování vývoje glukózy v těle v průběhu experimentu / hodiny / týdne / života
 - ▶ Podněty: jídlo, dávka inzulínu, cvičení, spánek, stres, teplota, ...
 - ▶ Cíle: porozumět metabolismu, vývoj léčebných prostředků

Modelování v cukrovce

- ▶ K čemu je model?
 - ▶ Nevíme, jak nejlépe léčit
 - ▶ Nevíme, zda náš „nový chytrý algoritmus“ bude fungovat vždy správně
 - ▶ Nevíme, zda bychom neohrozili živého člověka
 - ▶ Nevíme, zda jsme domysleli všechny krajní situace
 - ▶ **Nevíme**



Modelování v cukrovce

- ▶ Jak model používáme?
- ▶ 1. ověření nových algoritmů léčby
 - ▶ Vymyslíme scénář
 - ▶ Např. 3 dny, pravidelně 5 jídel denně, 8 hodin spánku, mírná fyzická zátěž, běžné prostředí
 - ▶ Spustíme simulaci
 - ▶ Měříme úspěšnost léčby
 - ▶ Nastala nějaká nebezpečná situace?
 - ▶ Léčili jsme pacienta efektivně?
 - ▶ Neplýtváme inzulínem?

Modelování v cukrovce

- ▶ 2. vzdělávací účely
 - ▶ Pacient si sám může vyzkoušet, jak by se jeho tělo chovalo
 - ▶ Jak rychle ho „uzemní“ přehnaná dávka inzulínu?
 - ▶ Jak se bude tělo chovat při vysoké fyzické zátěži?
 - ▶ Jak se zachovat, když dojde k nebezpečné situaci?
 - ▶ Nově diagnostikovaný pacient se může seznámit s nástroji
 - ▶ Jak se ovládá senzor?
 - ▶ Jak se ovládá inzulínová pumpa?
 - ▶ Jak se chovat, když dojde k problému?

Modelování v cukrovce

- ▶ 3. poznávací účely
 - ▶ Model je vždy zjednodušená realita
 - ▶ Co je ještě akceptovatelné zjednodušení?
 - ▶ Liší se od situace
- ▶ Neumíme vysvětlit změnu glykémie aktuálním modelem
- ▶ Hledáme odpověď na otázku: Co způsobilo změnu glykémie?
 - ▶ Deduktivní přístup – z naměřených dat „odhadujeme“
 - ▶ Induktivní přístup – hledáme známý jev, který jsme nezahrnuli

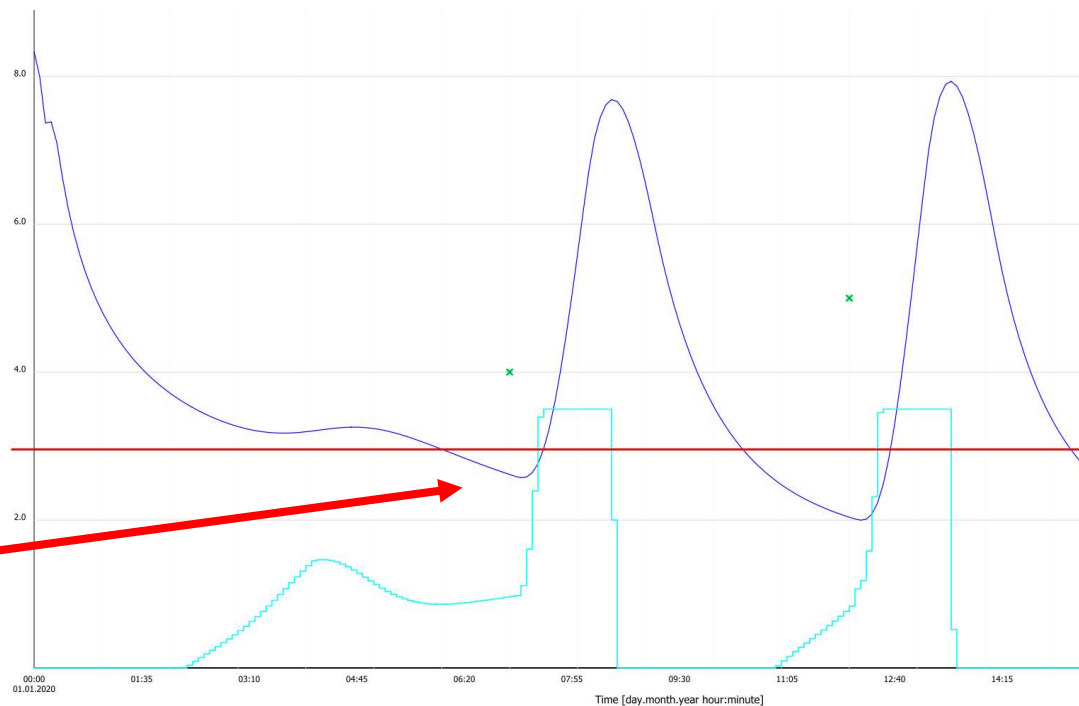
Modelování v cukrovce

- ▶ Ověření algoritmů léčby
 - ▶ Máme funkční model cukrovky
 - ▶ Vyvíjíme nový algoritmus pro dávkování inzulínu
 - ▶ Zkoušíme, zda bude za různých situací bezpečný
 - ▶ Tzv. pre-klinické testy (in silico)

Hranice
hypoglykémie



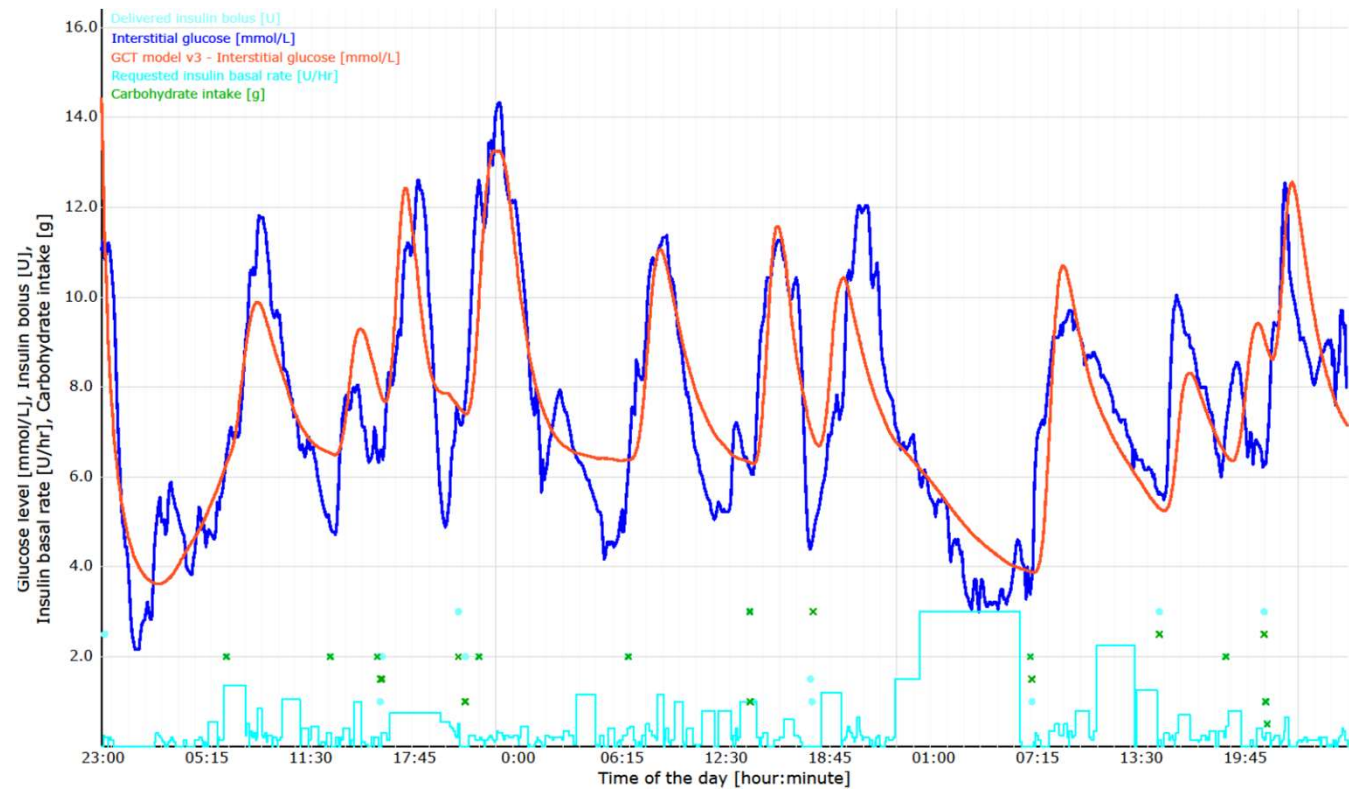
Problém



Současný stav modelů

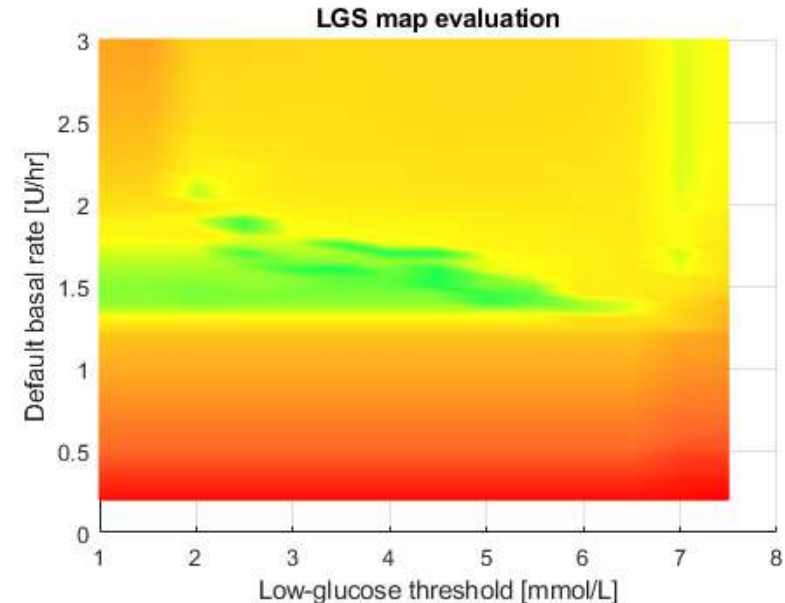
- ▶ Schválené FDA
 - ▶ T1DMS, nebo novější verze DMMS.R
 - ▶ Modeluje úspěšně až tři dny včetně příjmu potravy, inzulínu a částečně i fyzické zátěže
 - ▶ **Laboratorně odvozený**
 - ▶ Nelze ho odvodit z naměřených patientských dat
- ▶ Další, pokusné, akademické
 - ▶ Adaptace Sorensenova modelu
 - ▶ Samadi model
 - ▶ A jiné
- ▶ Náš vlastní
 - ▶ GCTv3

- ▶ Náš vlastní model
- ▶ Identifikace na reálných datech



Modelování v cukrovce

- ▶ Ověření algoritmů léčby
 - ▶ Samozřejmě to není jen ověření „pohledem“
 - ▶ Počítáme sadu hodnot kvality regulace (metrik)
 - ▶ Průměrná odchylka od cílové hladiny
 - ▶ Doba trvání rizikových situací
 - ▶ Proměnlivost hladiny glukózy
 - ▶ Reakční dobu na špatné situace
 - ▶ A další...



Modelování v cukrovce

- ▶ Vzdělávání pacientů
 - ▶ Několik základních situací
 1. Pacient je nově diagnostikovaný
 - Učí se o povaze cukrovky
 - Učí se s pumpou a senzorem
 - Může být dospělý nebo dítě – každý se učí jinak
 2. Pacient zná nemoc, ale mění způsob léčby
 - Učí se s pumpou a senzorem
 - Učí se s jinou pumpou, než měl doposud

Modelování v cukrovce

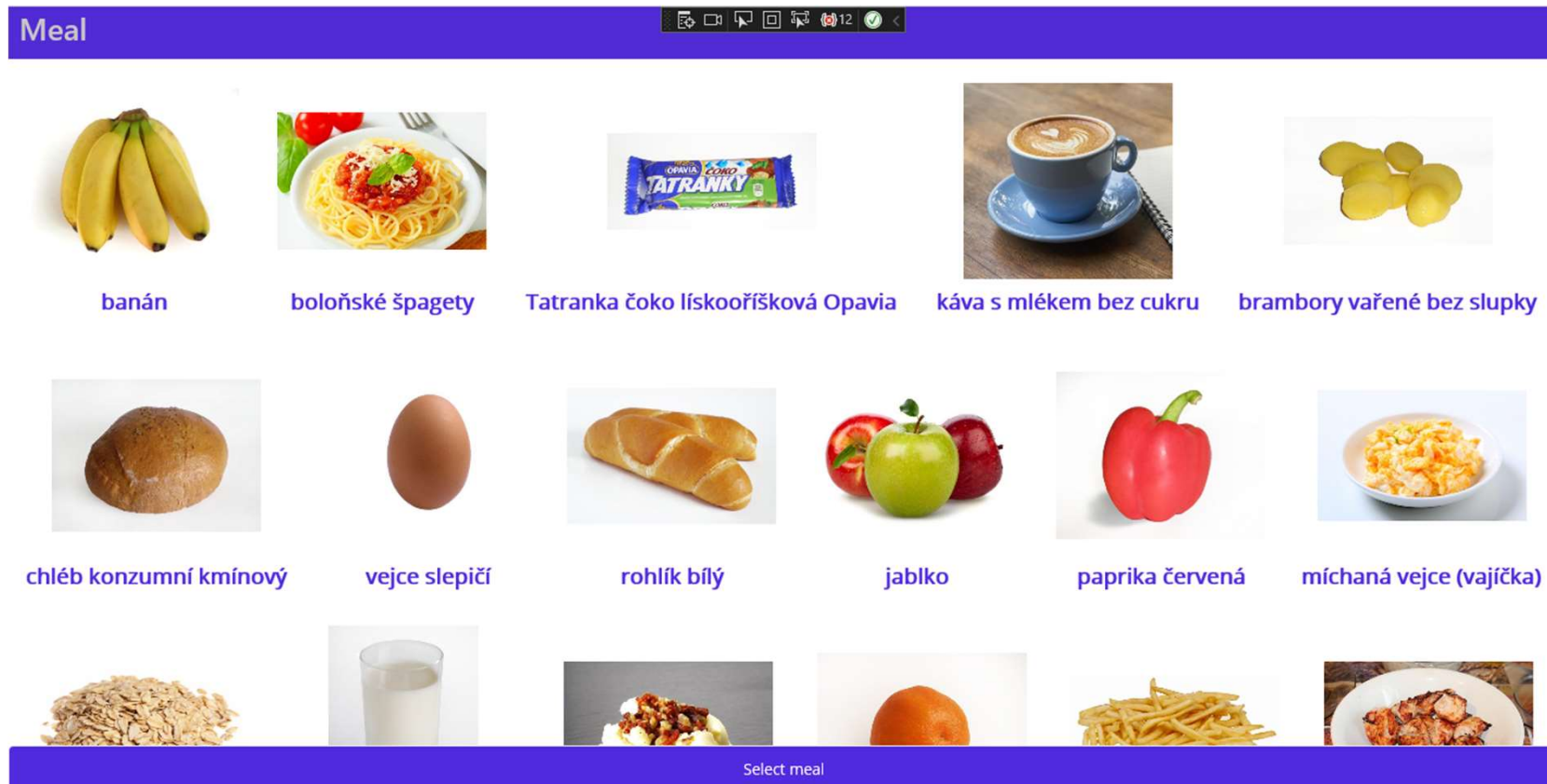
► Vzdělávání dospělých



Modelování v cukrovce

► Vzdělávání dospělých – výběr jídel

Meal



banán

boloňské špagety

Tatranka čoko lískooříšková Opavia

káva s mlékem bez cukru

brambory vařené bez slupky

chléb konzumní kmínový

vejce slepičí

rohlík bílý

jablko

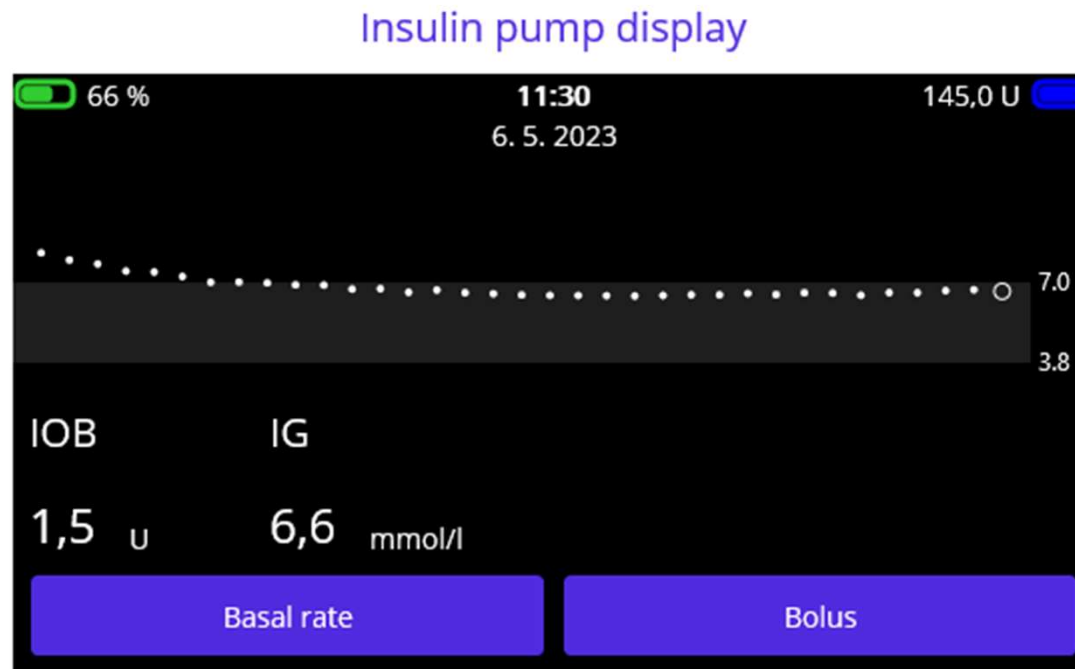
paprika červená

míchaná vejce (vajíčka)

Select meal

Modelování v cukrovce

- ▶ Vzdělávání dospělých – ovládání pumpy



Modelování v cukrovce

- ▶ Vzdělávání dětí – interaktivní hra
 - ▶ Dítě si projde procesem diagnostiky, zavedením senzoru a pumpy, edukací ohledně stravování, fyzické aktivity, apod.
 - ▶ To vše v klasickém režimu dne



Modelování v cukrovce

- ▶ Vzdělávání dětí – kvízy, rozhovor s diabetologem



Modelování v cukrovce

► Vzdělávání dětí – výběr jídla



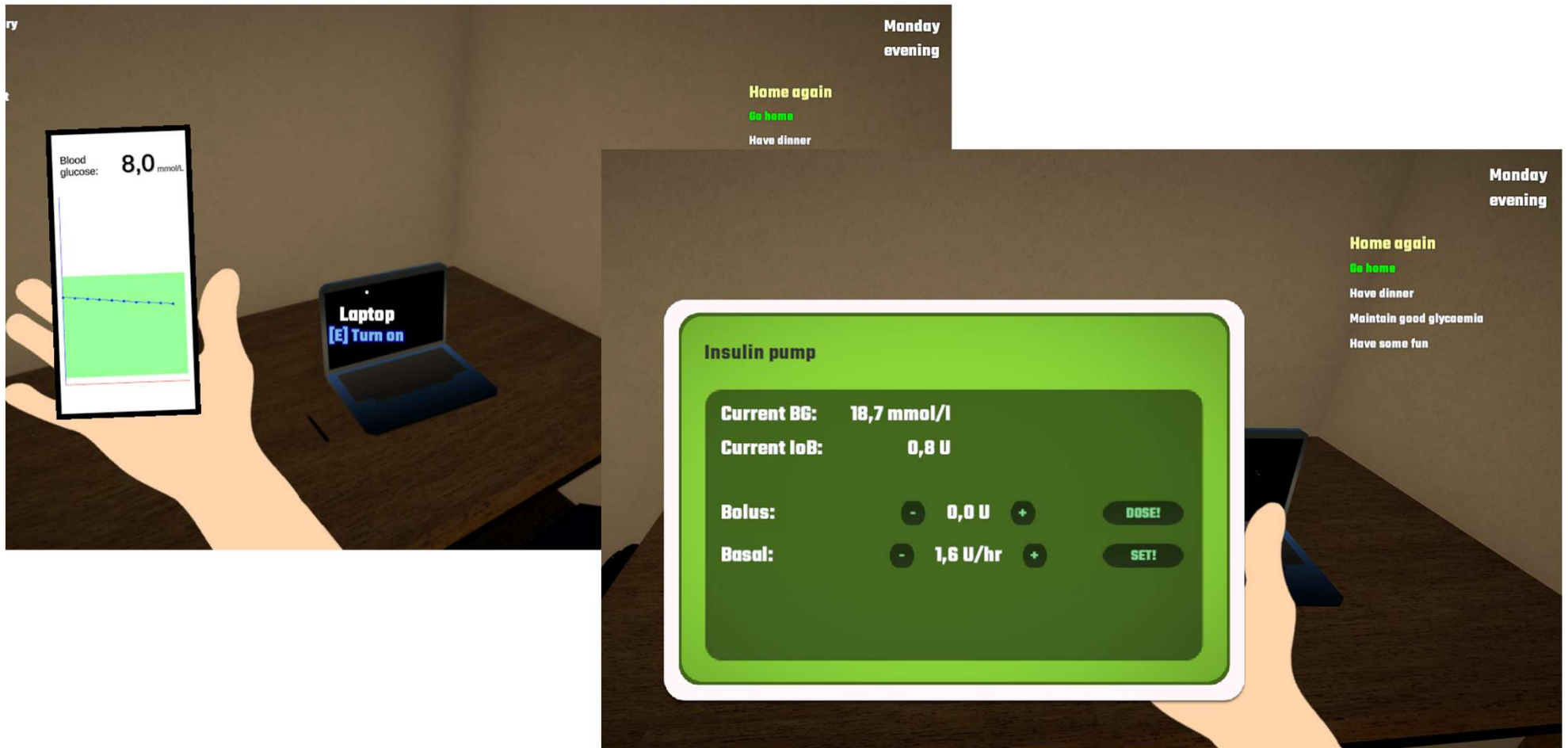
Modelování v cukrovce

- ▶ Vzdělávání dětí – fyzická aktivita



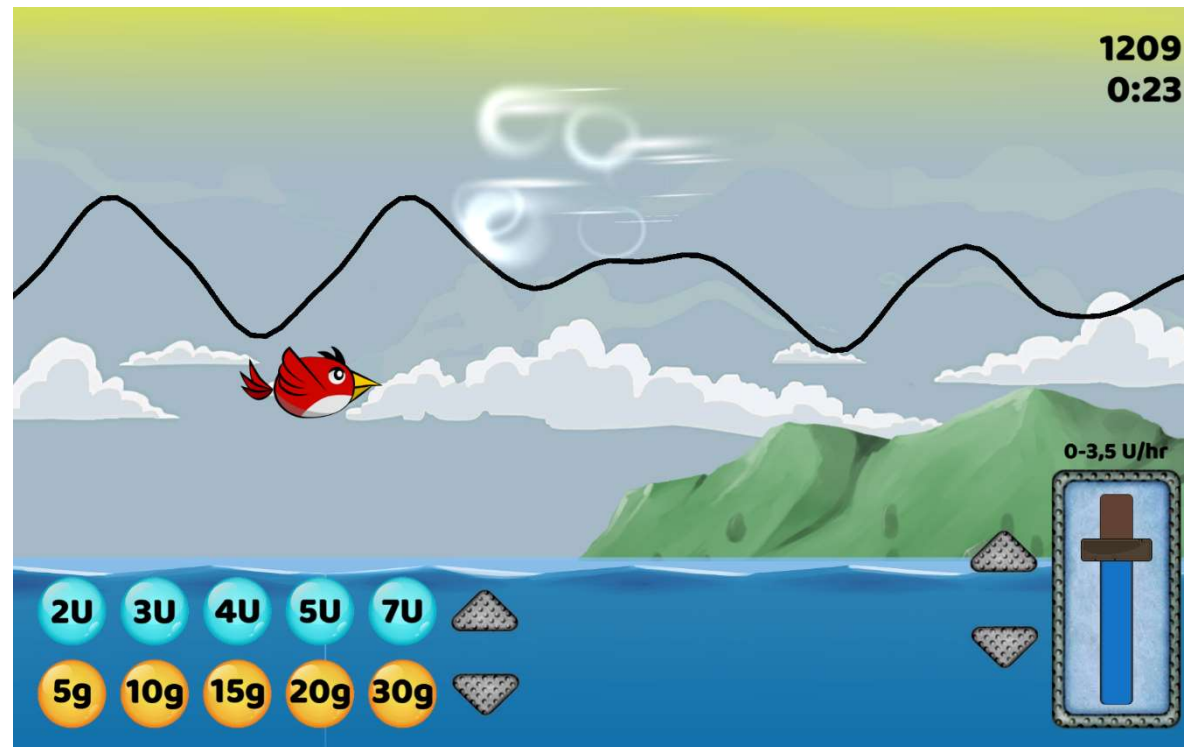
Modelování v cukrovce

► Vzdělávání dětí – senzor a pumpa



Íkaros má diabetes

- ▶ Aplikace primárně pro sběr dat
- ▶ Používá model diabetu pro „generování problémů“
- ▶ Hráč ovládá „inzulínovou pumpu“ a problémy řeší
- ▶ Co když hráč vymyslí taktiku, na kterou jsme my nepřišli?



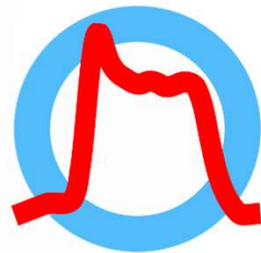
Co nás čeká?

- ▶ Zpřesňování modelů cukrovky (metabolismu)
- ▶ Léčebné modely
- ▶ Vzdělávací aplikace (hry)
- ▶ Software a hardware pro umožnění léčby
 - ▶ Různé nástroje pro vědce, lékaře a podpůrný personál



FAKULTA APLIKOVANÝCH VĚD
ZÁPADOČESKÉ UNIVERZITY
V PLZNI

Děkuji za pozornost



diabetes.zcu.cz

Martin Úbl / ublm@kiv.zcu.cz