



FAKULTA APLIKOVANÝCH VĚD  
ZÁPADOČESKÉ UNIVERZITY  
V PLZNI

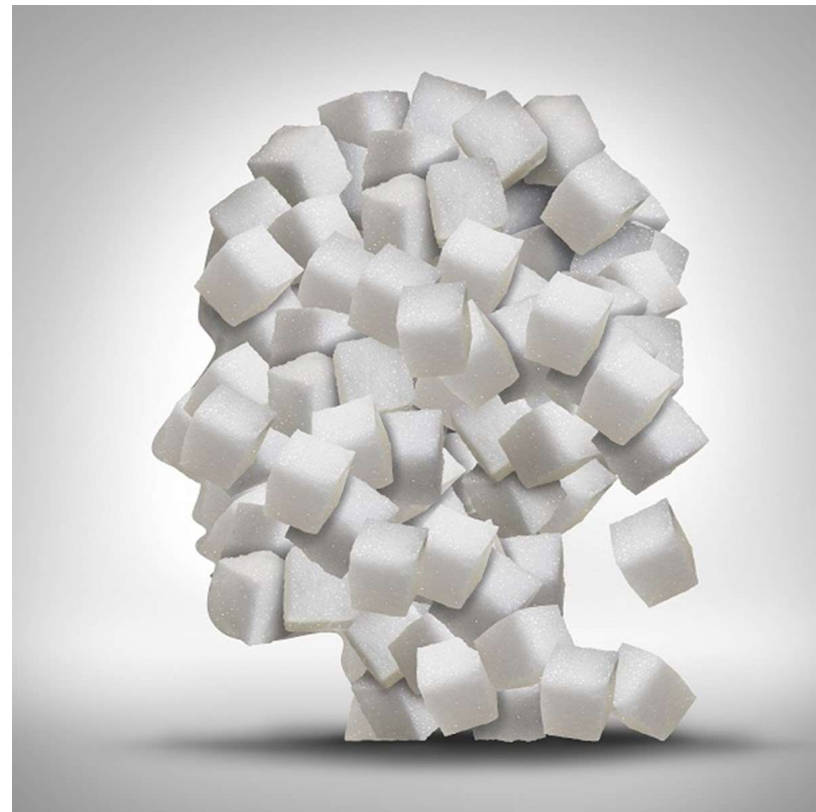
# Metabolické modelování v oblasti léčby cukrovky

---

**Martin Úbl / 8. 12. 2023**

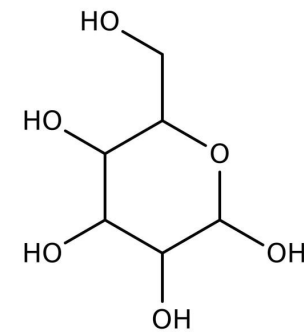
# Úvod

- ▶ „Metabolické modelování v oblasti léčby cukrovky“
- ▶ Co si pod tím představít?
  - ▶ 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

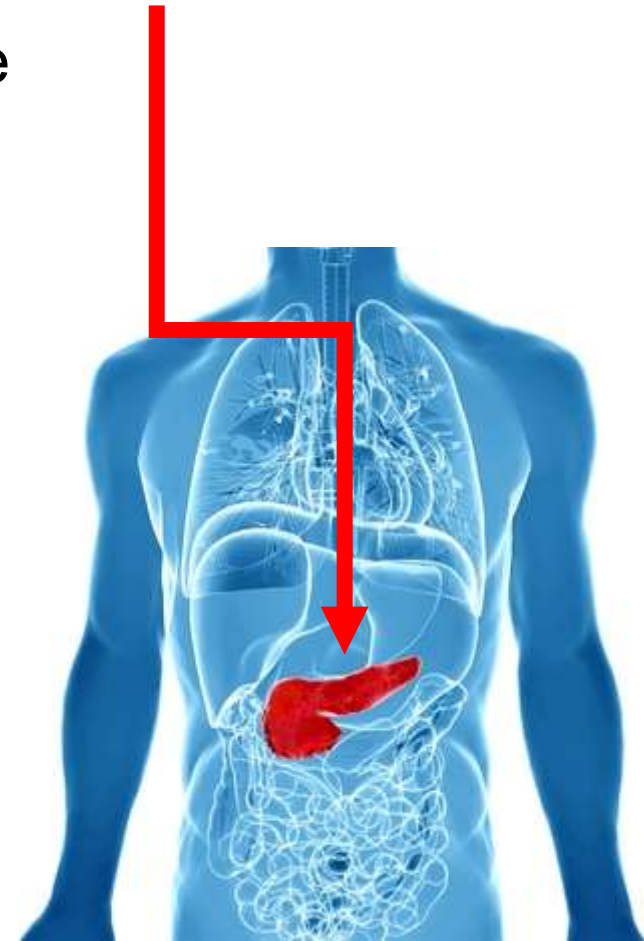


# Glukóza

- ▶ 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

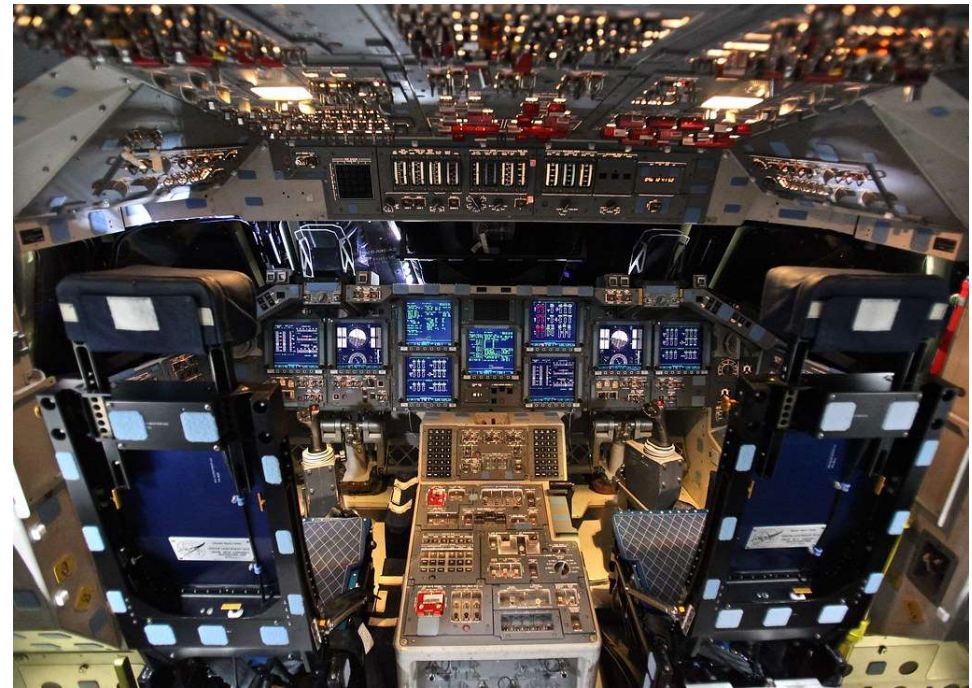
- ▶ Jak se léčí?
- ▶ „Cukrovkář“ si musí dávkovat inzulín sám
- ▶ Musí si vše pečlivě měřit a odhadovat
- ▶ Používá k tomu různé nástroje
  - ▶ Senzor
    - ▶ Říká, kolik glukózy teď v těle je
  - ▶ Inzulínové pero nebo inzulínová pumpa
    - ▶ Dávkuje inzulín do těla





# 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

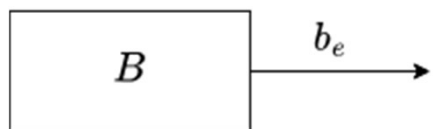
- ▶ Pro potřeby léčby cukrovky – tzv. kompartmentové modelování
  - ▶ Kompartiment = ohraničené látkové množství v jednom prostředí
    - ▶ Obecně např. léčivá látka v krvi, voda v ledvinách, krvi a močovém měchýři, ...
  - ▶ Modelujeme přenosy látek mezi prostředími
    - ▶ Jak se co vstřebává, jak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

# Modelování

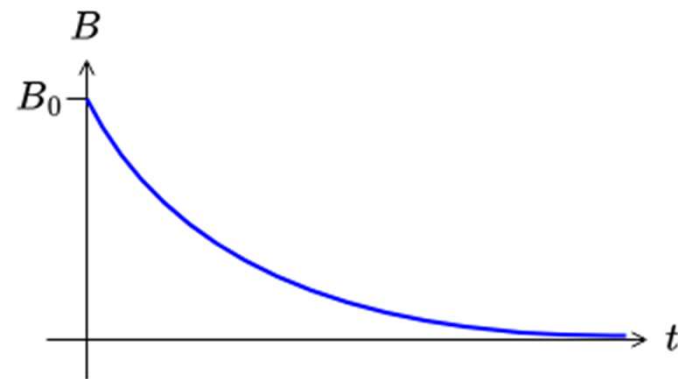
- ▶ Kompartmentový model má
  - ▶ Kompartmenty
  - ▶ Přenosy (kanály)
  - ▶ Parametry (např. jak rychle se něco přenese)
  - ▶ Počáteční stav („začátek experimentu“)
  
- ▶ Abychom viděli, jak se látkové množství mění, musíme provést **simulaci**
  - ▶ „krokovat“ po malých časových krůčcích
  - ▶ Např. 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



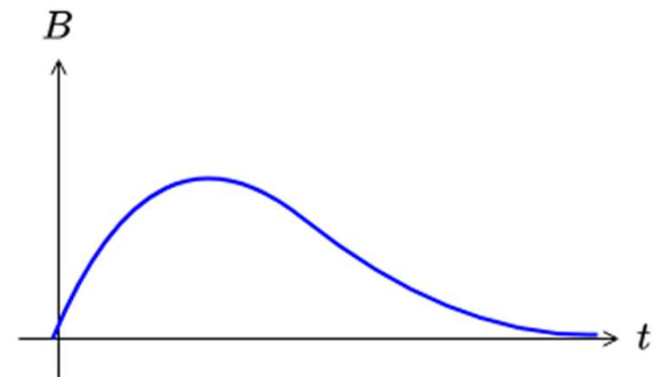
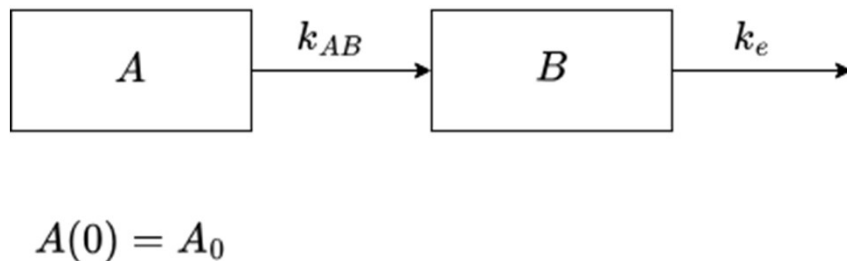
$$B(0) = B_0$$





# 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

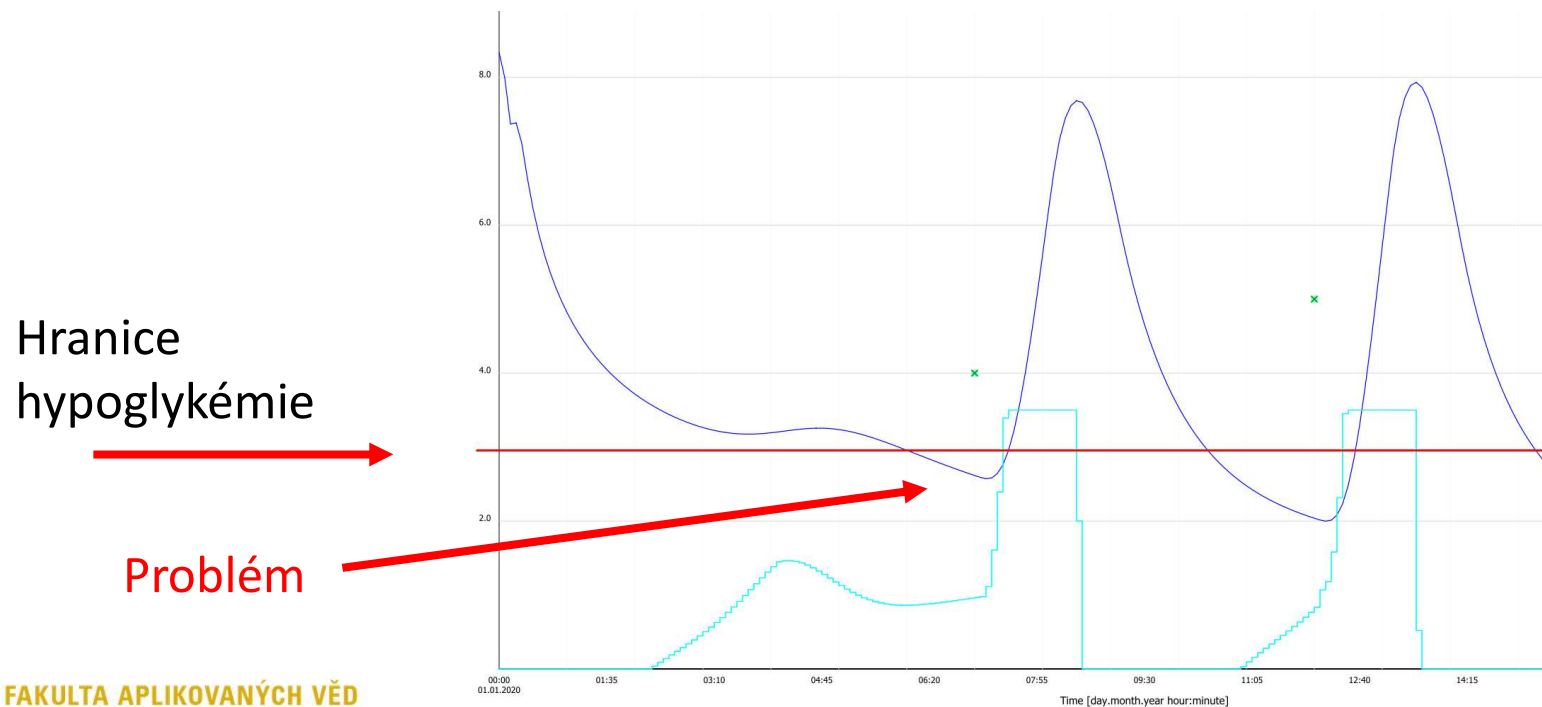
- ▶ 2. vzdělávací účely
  - ▶ Pacient si sám může vyzkoušet, jak by se jeho tělo chovalo
    - ▶ Jak rychle ho „uzemní“ přehnaná dávka inzulínu?
    - ▶ Jak se bude tělo chovat při vysoké fyzické zátěži?
    - ▶ Jak se zachovat, když dojde k nebezpečné situaci?
  - ▶ Nově diagnostikovaný pacient se může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

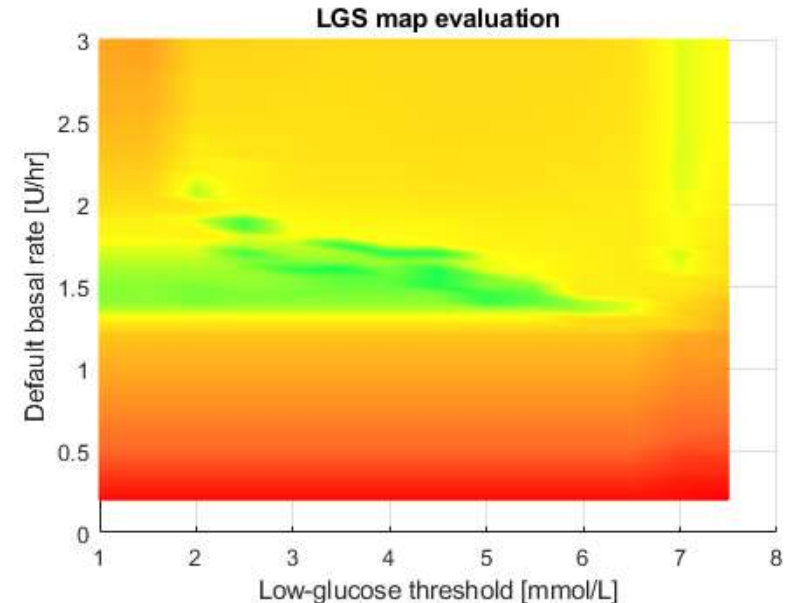
# Modelování v cukrovce

- ▶ 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)



# 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

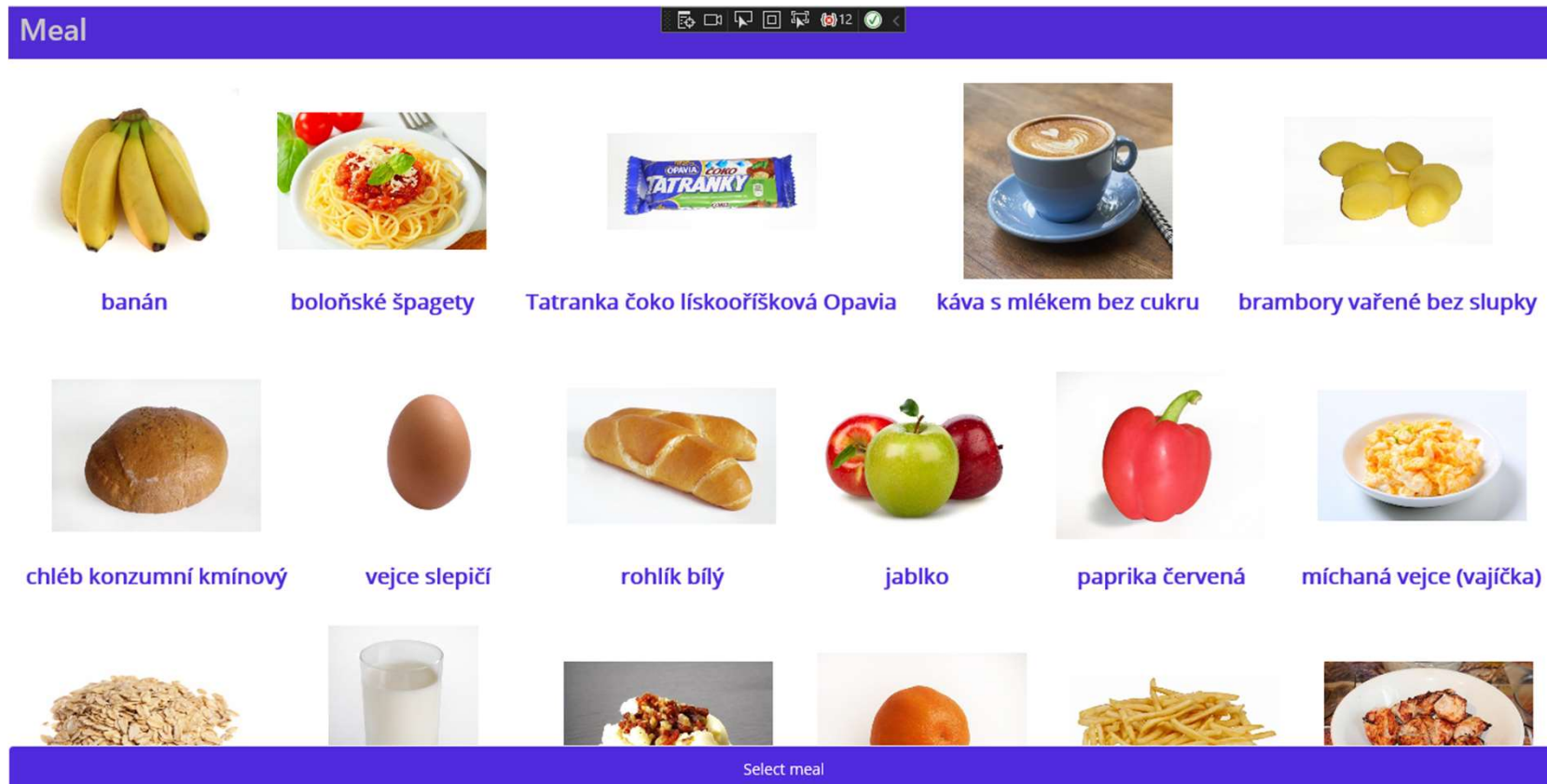
## ► Vzdělávání dospělých




















# Modelování v cukrovce

## ► Vzdělávání dospělých – výběr jídel

Meal

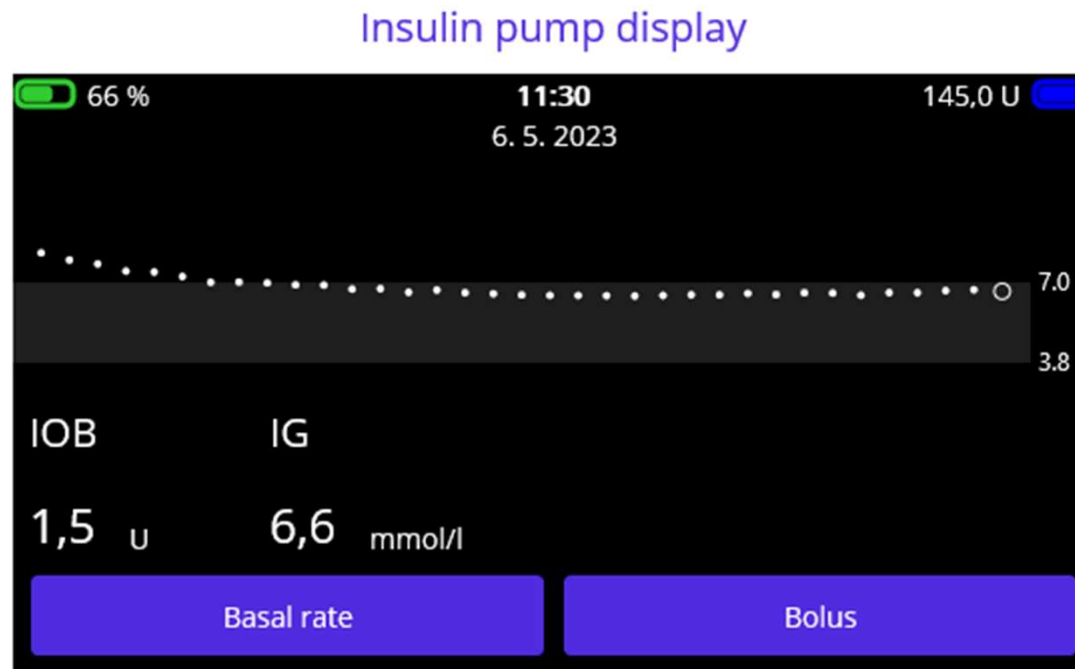


					
banán	boloňské špagety	Tatranka čoko lískooříšková Opavia	káva s mlékem bez cukru	brambory vařené bez slupky	
					
chléb konzumní kmínový	vejce slepičí	rohlík bílý	jablko	paprika červená	míchaná vejce (vajíčka)
					

Select meal

# Modelování v cukrovce

- ▶ Vzdělávání dospělých – ovládání pumpy



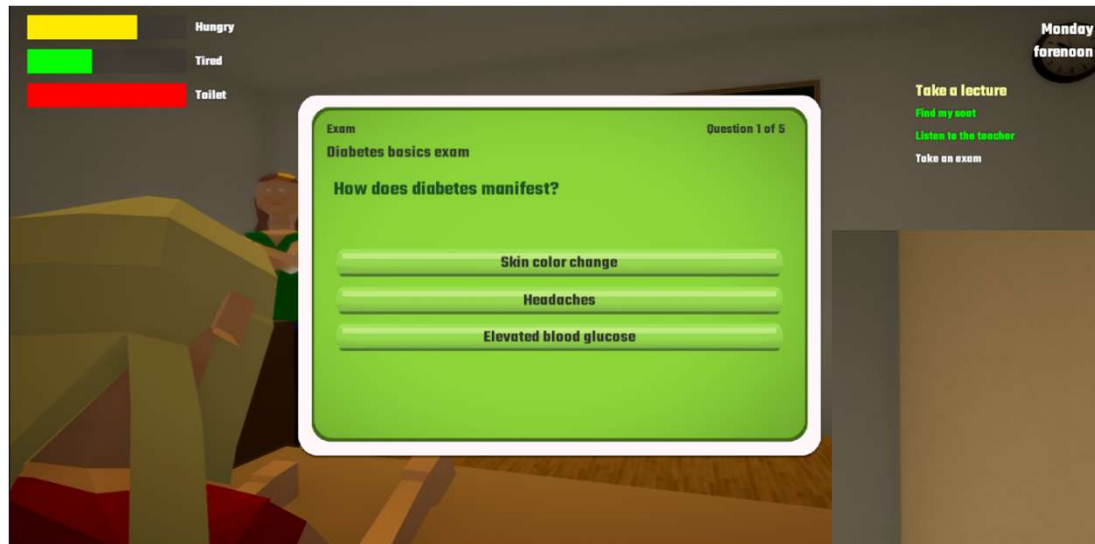
# Modelování v cukrovce

- ▶ 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

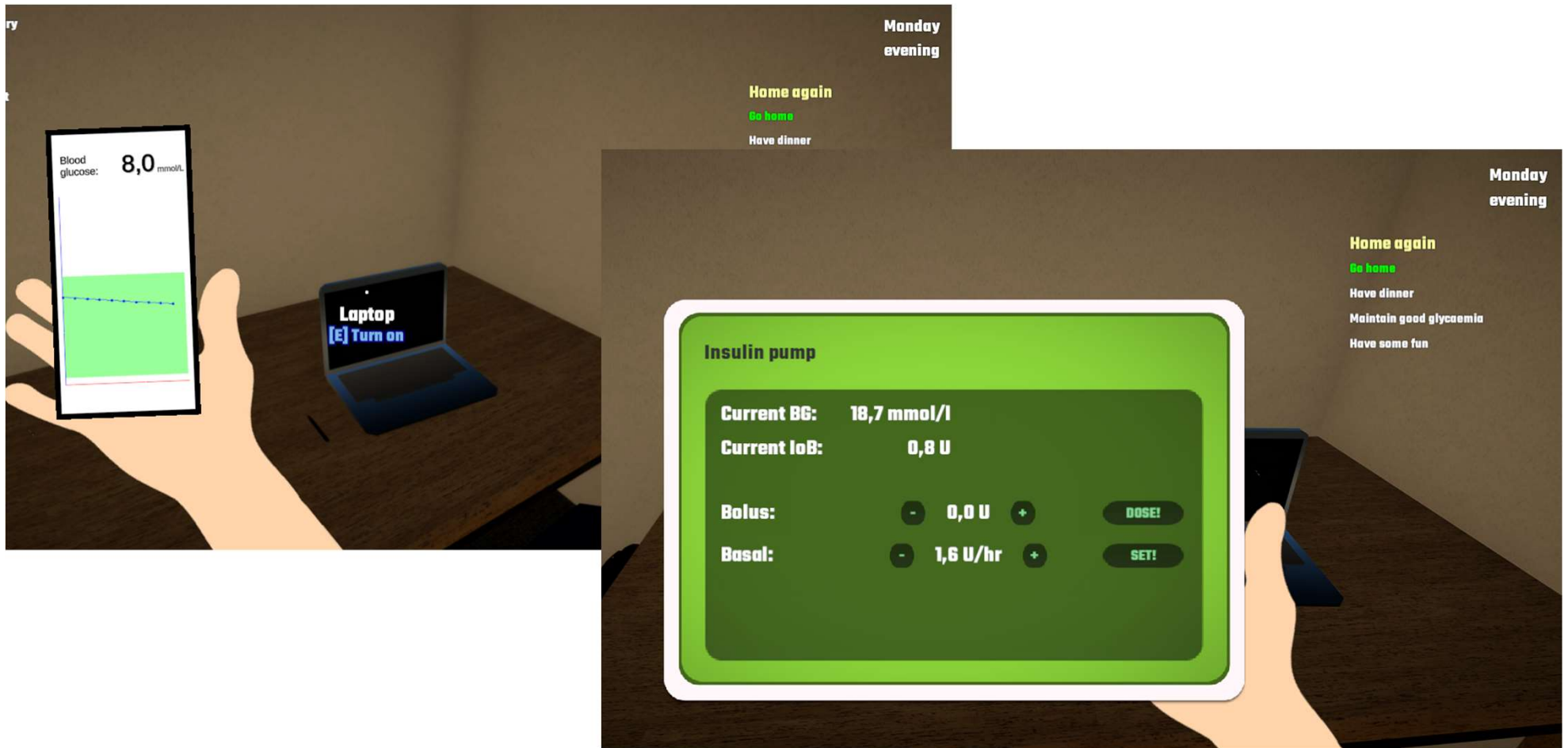
- ▶ Vzdělávání dětí – fyzická aktivita





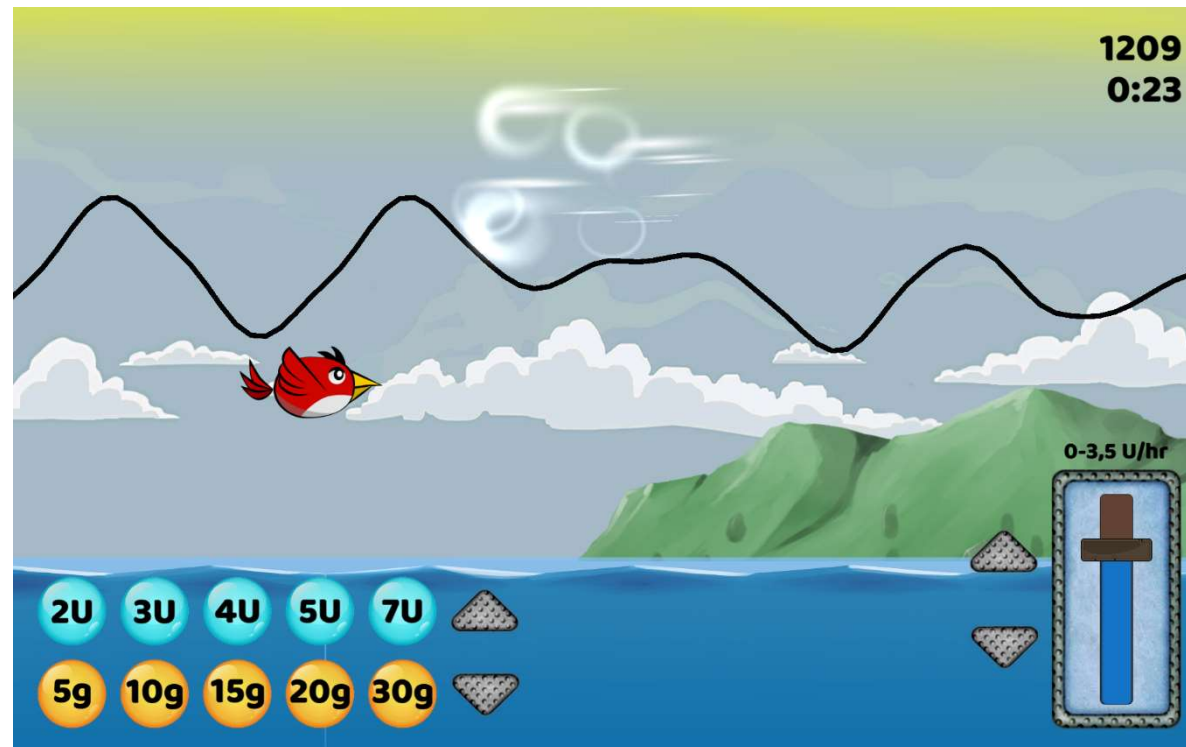
# Modelování v cukrovce

## ► 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?



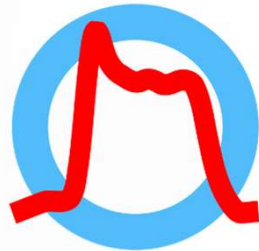
# Co dál na FAV?

- ▶ 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