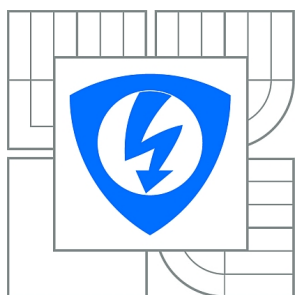


VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



**FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH
TECHNOLOGIÍ**

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

SYSTEM AUTOMATICKÉHO ŘÍZENÍ GLYKEMIE

AUTOMATIC CONTROL SYSTEM OF GLYCAEMIA

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. MICHAL HRBÁČEK

VEDOUcí PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. VRATISLAV HARABIŠ, Ph.D.

BRNO 2015



VYSOKÉ UČENÍ
TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

Ústav biomedicínského inženýrství

Diplomová práce

magisterský navazující studijní obor
Biomedicínské inženýrství a bioinformatika

Student: Bc. Michal Hrbáček

ID: 127202

Ročník: 2

Akademický rok: 2014/2015

NÁZEV TÉMATU:

System automatického řízení glykemie

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Prostudujte a popište systém automatického řízení glykemie pacienta pomocí ovládání dávkování inzulínu v závislosti na aktuální glykemii a v závislosti na podávané parenterální popřípadě enterální výživě. 2) Popište zpětnovazební smyčku pro řízení glykemie. 3) Podle požadavků pracoviště FN Bohunice porovnejte rychlost dosažení normoglykemie u využívaného systému oproti standardně používaným schémátům. 4) Zjistěte přesnost dodávaného trvale připojeného senzoru pro měření glykemie oproti laboratorním výsledkům. 5) Zjištěné výsledky dostatečně statisticky vyhodnoťte. Projekt bude realizován ve spolupráci s fakultní nemocnicí Bohunice.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] HOVORKA, Roman, et. al. Blood Glucose Control by a Model Predictive Control Algorithm with Variable Sampling Rate Versus a Routine Glucose Management Protocol in Cardiac Surgery Patients: A Randomized Controlled Trial. The Journal of Clinical Endocrinology. 2007, vol. 92, issue 8, s. 2960-2964.

[2] VAN DEN BERGHE, Greet, et. al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. New England Journal of Medicine. 2006-02-02, vol. 354, issue 5, s. 449-461.

Termín zadání: 9.2.2015

Termín odevzdání: 22.5.2015

Vedoucí práce: Ing. Vratislav Harabiš, Ph.D.

Konzultanti diplomové práce: MUDr. Ing. Miroslav Fupšo

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.

Předseda oborové rady

UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

ABSTRAKT

Tato práce se zabývá významem glykemie v lidském těle. Stanovení glykemie a následným udržováním ve fyziologickém rozmezí.

KLÍČOVÁ SLOVA

Glykemie, Diabetes mellitus, kontrola glykemie,

ABSTRACT

This work discusses the mean of blood glucose in human body. Determination of glucose and held it in the physiological range.

KEYWORDS

Glycemic, Diabetes mellitus, glucose control

HRBÁČEK, Michal *SYSTÉM AUTOMATICKÉHO ŘÍZENÍ GLYKEMIE*: diplomová práce. : Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, , . 64 s. Vedoucí práce byl Ing. Vratislav Harabiš, Ph.D.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma „SYSTEM AUTOMATICKÉHO ŘÍZENÍ GLYKEMIE“ jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této diplomové práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

.....

.....

(podpis autora)

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval vedoucím diplomové práce pánům Ing. Vratislavu Harabišovi, Ph.D. a MUDr. Ing. Fupšovi za odborné vedení, konzultace, trpělivost a podnětné návrhy k práci.

.....

.....

(podpis autora)

OBSAH

1	Úvod	10
2	Biochemie krve	11
2.1	Pojem glukosa	11
2.2	Hormony inzulín a glukagon	11
2.3	Diabetes mellitus	12
2.3.1	Diabetes I. typu	12
2.3.2	Diabetes II. typu	12
2.3.3	Gestační diabetes	13
2.4	Číselné hodnoty glykemie	13
2.5	Vyšetření glykemie	14
2.6	Příčiny zvýšené hodnoty glykemie	15
2.7	Těsné řízení glykemie	15
2.7.1	Význam těsného řízení glykemie	15
3	Standardní kontrola glykemie v krvi	17
3.1	Kontinuální systém pro monitorování glykemie	18
3.2	Zpětnovazebná smyčka	19
3.3	Model prediktivní kontroly	20
3.4	eMPC algoritmus	21
3.5	CLINICIP	21
3.5.1	Výsledky projektu	23
4	B. Braun Space GlucoseControl	24
4.1	Využití eMPC v SGC systému	25
4.2	Efektivita B. Braun Space GlucoseControl	25
4.3	Výsledky testování SGC	26
5	Testování SGC ve FN Bohunice	28
5.1	Grafické výsledky testování SGC	29
5.2	Program pro práci s SGC daty	36
6	Statistická data jednotlivých vyšetření	43
6.1	Dosažené výsledky každého vyšetření	45
6.2	Celkové statistické zhodnocení SGC systému	48

7 Závěr	50
Literatura	52
A Záznamy jednotlivých pacientů	55
A.1 Pacient I.	55
A.2 Pacient II.	56
A.3 Pacient III.	57
A.4 Pacient IV.	58
A.5 Pacient V.	59
A.6 Pacient VI.	60
A.7 Pacient VII.	61
A.8 Pacient VIII.	62
A.9 Pacient IX.	63
B Obsah přiloženého CD	64

SEZNAM OBRÁZKŮ

2.1	Ukázka změn glykemie pacienta během 48 hodin, převzato z [5].	14
3.1	Ukázka změn glykemie pacientů během 48 hodin při standardní kontrole glykemie, převzato z [5].	18
3.2	Ukázka křivky kontinuálního systému pro měření glykemie, [11].	19
3.3	Blokové schéma zpětnovazebné smyčky, [12].	20
3.4	Princip CLINICIP systému, [4].	23
4.1	SGC systém s parenterální a enterální výživou, inzulinovou pumpou, SGC modulem a ovládacím panelem, [5].	24
4.2	Princip eMPC algoritmu, [5].	25
4.3	Ukázka řízení glykemie s použitím SCG a bez něj, [5].	27
5.1	Ukázka grafu chování glykemie pacienta VII.	30
5.2	Graf závislostí glykemie a inzulinu na čase, vyšetření bez využití výživ.	31
5.3	Výřez části grafu regulace glykemie pacienta I.	32
5.4	Grafy znázorňující chování a regulaci glykemie s využitím enterální výživy.	33
5.5	Grafy znázorňující chování a regulaci glykemie s využitím parenterální výživy.	34
5.6	Grafy znázorňující chování a regulaci glykemie s využitím enterální a parenterální výživy.	35
5.7	Výřez grafů pacienta III.	36
5.8	Uživatelské rozhraní pro práci s SGC daty.	37
5.9	Příklad načtení dat pomocí uživatelského rozhraní.	39
5.10	Příklad zvětšení části vyšetření pomocí uživatelského rozhraní.	40
5.11	Příklad uloženého souboru.	42
A.1	Graf závislostí glykemie a inzulinu na čase pacienta I.	55
A.2	Graf závislostí enterální a parenterální výživy na čase pacienta I.	55
A.3	Graf závislostí glykemie a inzulinu na čase pacienta II.	56
A.4	Graf závislostí enterální a parenterální výživy na čase pacienta II.	56
A.5	Graf závislostí glykemie a inzulinu na čase pacienta III.	57
A.6	Graf závislostí enterální a parenterální výživy na čase pacienta III.	57
A.7	Graf závislostí glykemie a inzulinu na čase pacienta IV.	58
A.8	Graf závislostí enterální a parenterální výživy na čase pacienta IV.	58
A.9	Graf závislostí glykemie a inzulinu na čase pacienta V.	59
A.10	Graf závislostí enterální a parenterální výživy na čase pacienta V.	59

A.11 Graf závislostí glykemie a inzulínu na čase pacienta VI.	60
A.12 Graf závislostí enterální a parenterální výživy na čase pacienta VI. . .	60
A.13 Graf závislostí glykemie a inzulínu na čase pacienta VII.	61
A.14 Graf závislostí enterální a parenterální výživy na čase pacienta VII. . .	61
A.15 Graf závislostí glykemie a inzulínu na čase pacienta VIII.	62
A.16 Graf závislostí enterální a parenterální výživy na čase pacienta VIII. .	62
A.17 Graf závislostí glykemie a inzulínu na čase pacienta IX.	63
A.18 Graf závislostí enterální a parenterální výživy na čase pacienta IX. . .	63

1 ÚVOD

Hladina cukru v krvi je proměnlivá, za fyziologických podmínek udržována v normoglykemickém rozmezí jak při hladovění, tak i v případě přebytku glukosy v krvi. Hlavními příčinami nesprávných hodnot glykemie je onemocnění diabetes mellitus a postoperační stavy pacienta. Pokles koncentrace glukosy v krvi má za následek snížení zásobování mozkové tkáně glukosou. Naopak vysoká glykemie způsobuje narušení funkce tělesných struktur, jako například poškození cév, ledvin, nebo senzoryckých nervů.

Nesprávná koncentrace glukosy v krvi je velkou komplikací při rekonvalescenci pacientů, a proto je nutno udržet hladinu glykemie v potřebném rozmezí pomocí podávání přesného množství hormonů, čímž se zvyšuje jejich pravděpodobnost přežití.

Cílem této práce je seznámení se s fyziologickou funkcí glukosy v lidské těle, její měření a příčiny výskytu nefyziologických hodnot. Práce se zabývá vysvětlením standardního postupu udržování glykemie, který je využíván v nemocničních zařízeních. Dále objasňuje vývoj a detailní funkce nejnovějšího systému pro automatickou kontrolu glykemie, včetně výrobcem udávanými statistickými parametry tohoto systému.

Praktická část této práce obsahuje sběr dat z FN Bohunice a následné zpracování těchto vyšetření. Pro zjištění přesnosti využívaného systému je nutno vytvořit uživatelské rozhraní, které zároveň umožní statistické vyhodnocení jednotlivých vyšetření. Zjištěnou přesnost systému je nutno porovnat s účinností uváděnou výrobcem a také se standardně využívajícím schématem.

2 BIOCHEMIE KRVE

Objem krve u člověka se pohybuje okolo 6-8 % tělesné hmotnosti a cirkuluje v uzavřeném cévním systému. Skládá se z buněčných komponentů, jimiž jsou bílé, červené krvinky a krevní destičky. Erytrocyty, neboli červené krvinky, vznikají diferenciací a proliferací progenitorových buněk v kostní dřeni. Hormon, který je zodpovědný za regulaci tvorby erytrocytů je erythropoetin. Leukocyty, které se také označují jako bílé krvinky, lze rozdělit na granulocyty, monocyty a lymfocyty. Všechny tyto formy leukocytů se podílí na obraně organismu, mají důležitou roli při odstraňování mikroorganismů, účastní se eliminace látek, likvidace mikroorganismů a tvorbě protilátek. Trombocyty, známé také jako krevní destičky, jsou bezjaderné buňky, obsahující granuly a mitochondrie, a mají významnou funkci při procesu srážení krve. Hlavní funkce krve lze rozdělit na transportní a obranné. Transportní funkcí se myslí přenos kyslíku z plic do tkání a CO_2 z tkání do plic. Dále je to transport živin, odpadních látek a hormonů. Mezi obranné funkce patří obrana proti infekci, [1].

2.1 Pojem glukosa

Glukosa se sama o sobě nachází v potravě ve formě monosacharidů, disacharidů a polysacharidů. Dostává se do buněk pomocí bílkovinných přenašečů. Pro vstup glukosy do tukových buněk a svalů je nutný účinek hormonu inzulínu, který je zodpovědný za zvýšený počet transportérů pro glukosu v buněčné membráně. Hormon inzulín bude objasněn v další kapitole Hormony inzulín a glukagon. Hlavní cestou odbourávání glukosy je glykolýza. Tento proces probíhá v cytoplazmě téměř všech buněk a slouží jako zdroj energie. Erytrocyty jsou bezpodmínečně závislé jen na glukose, protože je to jejich jediný zdroj energie. Pro nervové buňky je glukosa téměř výhradní živinou a jen z části může být nahrazena ketonovými látkami, [1].

2.2 Hormony inzulín a glukagon

Inzulín produkují β -buňky Langerhansových ostrůvků pankreasu při zvýšené hladině glukosy v krvi. Hlavním úkolem je snižovat hladinu glukosy v krvi. Inzulín například usnadňuje transport glukosy do svalových a tukových buněk, inhibuje glukoneogenesi, stimuluje glykolýzu a zvyšuje syntézu glykogenu v játrech a ve sva-
lech. Nedostatek inzulínu vyvolává onemocnění zvané diabetes mellitus, také známé

jako cukrovka, [1].

Glukagon je antagonist inzulínu. Je produkován α – buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu. Sekrece obou protichůdných hormonů je ve vzájemné vazbě: snížení hladiny glukosy v krvi, byť velmi nepatrně, je účinným stimulem pro sekreci glukagonu, zvýšení hladiny glukagonu je současně provázeno snížením sekrece inzulínu. Glukagon je zodpovědný za zvýšení odbourávání glykogenu v játrech a podporuje glukoneogenezi, [1].

2.3 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je nemoc postihující všechny orgány, tkáně i tělesné funkce. Jedná se o metabolickou poruchu, což znamená poruchu chemických procesů v našem těle. Diabetes mellitus může vést k poruše zraku, sluchu, čichu, hmatu a chuti. Při diabetu ta část potravy, kterou tvoří cukr, nemůže být vychytána buňkami a to buď proto, že je inzulínu nedostatek, nebo proto, že tělní buňky jsou jen částečně schopné jej využívat. Toto má za následek nadbytečné množství cukru v krvi. Existují dvě hlavní formy diabetu. První se nazývá inzulindependentní, nebo též známý jako diabetes I. typu a druhá je noninzulindependentní nebo také nazývaný diabetes II. typu, [3]. Diabetes mellitus je označován jako pandemie 21. století. Dle studie [16] je globální prevalence pro diabetiky až 7%. To znamená, že 1 ze 14 lidí je diabetik, z čehož lze odvodit, že diabetes mellitus všech forem je celosvětově velmi rozšířená nemoc.

2.3.1 Diabetes I. typu

Buňky pankreatu, které produkují inzulín, jsou při tomto typu diabetu nefunkční. V tomto stavu je produkce inzulínu velmi nízká, až nulová a buňky těla nemohou vychytat sacharidy z krve a glykemie (koncentrace glukosy v krvi) je trvale vysoká. Je nutno aplikovat inzulín. Diabetes závislý na inzulínu se ve většině případů vyskytuje u mladších osob, nebo u dětí. V tomto případě neexistuje způsob, jak by se daly inzulín produkující buňky „oživit“. Celý život diabetika bude nutná léčba dietou a inzulínem, [3].

2.3.2 Diabetes II. typu

Při tomto typu diabetu buňky slinivky břišní nejsou úplně zničeny. Hlavní příčina vysoké glykemie je porucha v místech, kde inzulín působí. Jsou to například svalové buňky a tukové buňky. Tyto buňky jsou jen částečně schopné používat inzulín, který

pankreas tvoří. Buňky vychytávají jen velmi málo cukru z krve. Tento jev se nazývá „inzulínová rezistence“. Výsledkem je diabetes, i když příznaky jsou daleko méně zřetelné. Tento typ se považuje za „mírnější“ než u inzulindependentního diabetu. Tento typ diabetu většinou vzniká u dospělých a starších osob. V mnoha případech dieta a snížení tělesné hmotnosti postačují, aby se glykemie snížila téměř na normální hladinu, [3].

2.3.3 Gestační diabetes

Tento typ diabetu se vyskytuje u gravidních pacientek. Jedná se o metabolickou změnu a tou je rostoucí inzulínová rezistence. Na počátku gravidity dochází k mírnému zlepšení senzitivity vůči inzulinu, zatímco v druhém a třetím trimestru inzulinová rezistence roste paralelně s placentou a plodem. Gestační diabetes ovlivňují zejména placentární hormony a cytokiny. Dalšími faktory ovlivňující výskyt gestačního diabetu jsou nadváha a obezita, [15].

2.4 Číselné hodnoty glykemie

Aby mohl lékař určit, zdali se jedná o pacienta s diabetem, potřebuje určit přesnou hodnotu hladiny cukru v krvi. Množství glukosy v krvi se měří v milimolech na litr, což určuje počet molekul glukosy. Hodnoty krevní glukosy se dají také vyjádřit v miligramech cukru na decilitr, avšak v České republice se nejčastěji používají výše zmíněné milimoly na litr (mmol/l), [3]. U zdravých osob je hodnota glukosy v krvi okolo 5 mmol/l, po jídle se zvýší na 7 mmol/l. Po několika hodinách bez jídla se glykemie snižuje, avšak zřídka se dostane na hladinu menší než 3,5 mmol/l. Tomuto rozsahu hodnot se také říká normoglykemický rozsah, [3].



Obr. 2.1: Ukázka změn glykemie pacienta během 48 hodin, převzato z [5].

2.5 Vyšetření glykemie

Určení hodnoty glukosy lze provádět pomocí vyšetření moči pacienta, ovšem tato vyšetření jsou nepřesná, protože pacientovy ledviny začnou vylučovat cukr do moče až tehdy, bude-li cukru v krvi více, než 9 – 10 mmol/l. Nevyskytuje-li se v moči cukr, znamená to pouze, že hladina cukru je pod touto hranicí, [3].

Mnohem přesnější je vyšetření hladiny cukru z krve, které je mnohem důležitější zmínit, protože tento způsob se u systémů automatického řízení glykemie využívá. Nejprve je třeba pacienta opatrně píchnout, nejčastěji do prstu speciální lancetou, nebo speciální jehlou na jedno použití, pro získání kapky krve. Stlačením prstu se po vpichu získá kapka krve. K dispozici jsou speciální proužky, na které se nanese kapka odebrané krve. Pásek se zabarví specifickou barvou a barva se srovnává s barvami na obalu. Existují také i systémy, které po vložení proužku s kapkou krve vyhodnotí množství cukru v krvi, [3].

Nejpřesnější měření je laboratorní měření glykemie. Existuje mnoho různých laboratorních metod. Nejčastější jsou metody enzymové, kde se glykemie stanoví pomocí každého enzymu, který jí metabolizuje. Jedná se například o glukózaoxidázovou reakci, kde se využívá spřažení enzymových reakcí glukózaoxidázy a peroxidázy, [3].

Pro tuto problematiku není stěžejní měřit glykémii s přesností na tisíce, avšak je důležité měřit tento parametr stále na stejném přístroji po celou dobu zotavování pacienta. V případě, že se na přístroji vyskytuje případná nepřesnost měření, tato nepřesnost setrvává i v dalších měřeních. Pro lékaře je hlavně důležité vědět, jak se glykémie změnila v daném časovém úseku. Informace o desetinné nepřesnosti nejsou pro lékaře relevantní, [3].

2.6 Příčiny zvýšené hodnoty glykemie

Zvýšení hodnoty glykemie se často objevují u kritických onemocnění. Nejčastěji se vyskytují u pacientů s diabetem a představují obrovská rizika pro pacienta. U onemocnění diabetu prvního nebo druhého typu má zvýšená úroveň glykemie patofyziologické následky. Vysoká koncentrace glykemie v krvi, neboli hyperglykemie, je u pacientů v kritických stavech způsobená uvolňováním stresového hormonu, jako například kortizolu, glukagonu a katecholaminu. U hyperglykemických pacientů se vyskytují nežádoucí účinky jako například poruchy imunity, porucha kardiovaskulárního systému, snížení funkce ledvin a další, [2]

2.7 Těsné řízení glykemie

Jedná se o kontinuální intravenózní infuze inzulínu, kontrolou glykemie v časových intervalech a podávání dávek inzulínu, popřípadě změny rychlosti aplikace inzulínu. Hlavním úkolem je udržení rozmezí krevní glukosy mezi 4,4 až 6,7 mmol/l. Nejčastěji se těsné řízení glykemie využívá u postoperačních pacientů a pacientů v kritických stavech, [2].

2.7.1 Význam těsného řízení glykemie

Řízená kontrola glykemie klinicky prokázala pokles komplikací při zotavování pacientů, například při postoperační rekonvalescence. Těsné řízení glykemie snižuje úmrtnost a také možnost disfunkce orgánů srovnatelně s konvenční skupinou, která měla střední hyperglykémii (6,1 – 11,1 mmol/litr). Při testování na smíšené populaci implementování těsného řízení glykemie znatelně snížilo úmrtnost, onemocnění a délku zotavení pacientů. Mnoho studií se proto shoduje, že těsné řízené glykemie je velice důležitý předpoklad pro zvětšení přežití a snížení onemocnění u závažných

nemocí. Avšak řízení hodnoty glykemie není jednoduché. Je ovlivněno aktuální hodnotou hladiny inzulínu a přívodem sacharidů a jejich metabolismem. Je zapotřebí opakovaně měřit glykemii v intervalu 2-4 hodiny a to přináší zvýšené nároky na práci zdravotního personálu. Problematické je, že těsné řízení glykemie může zvýšit riziko hypoglykemie, která může potenciálně uškodit pacientovi. Proto použití těsného řízení glykemie na jednotkách intenzivní péče vyžaduje nejen bezpečnou a efektivní kontrolu glykemie, ale také profesionální vzdělání a poučení zdravotního personálu, [2].

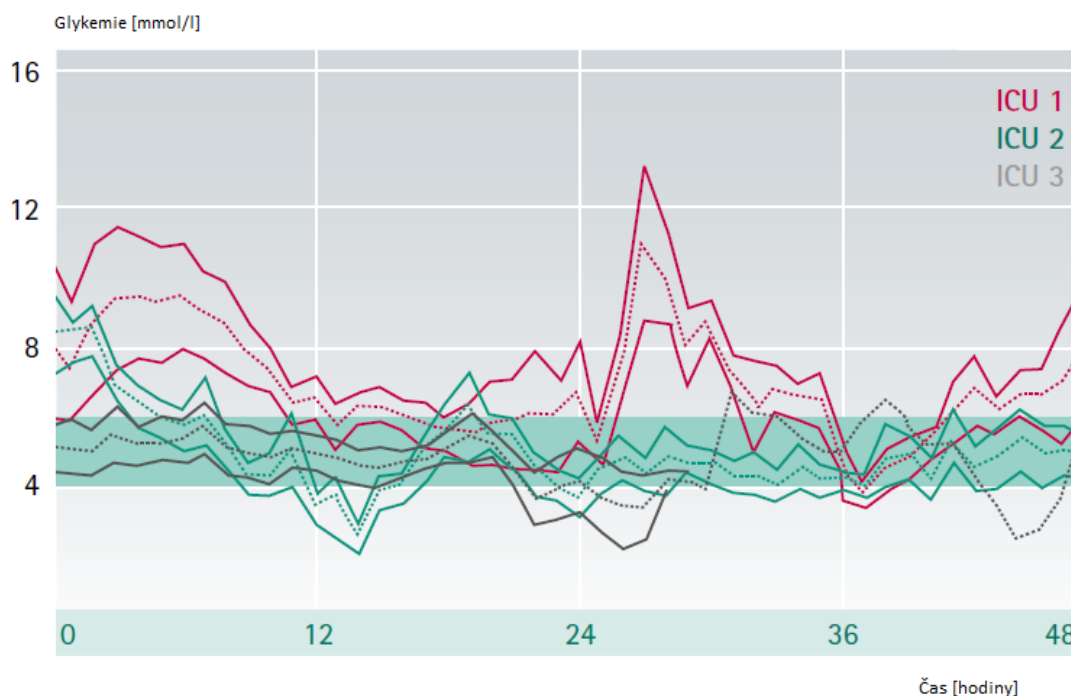
Některé studie, [9], [10], začaly zpochybňovat bezpečnost a přínosy těsného řízení glykemie. Zjistily, že těsné řízení glykemie nepracuje korektně v některých případech kriticky onemocněných pacientů, což vedlo k méně častému využívání těsného řízení glykemie na jednotkách intenzivní péče, [2].

3 STANDARDNÍ KONTROLA GLYKEMIE V KRVÍ

Pro udržování glykemie v normoglykemickém rozmezí se standardně využívaly experimentálně vytvořené tabulky. Tyto tabulky určovaly množství inzulínu, které musí lékař pacientovy podat v závislosti na aktuální hodnotě glykemie. Jak již bylo zmíněno, každý pacient je rozdílně rezistentní na inzulín, a proto je z praktického hlediska neefektivní určovat množství podaného inzulínu na základě tabulkových hodnot. V kapitole Číselné hodnoty glykemie je uvedeno, že by se měla hodnota normoglykemie pohybovat v rozmezí 3,3 – 7 mmol/l. Avšak v případech, kdy pacient má hodnoty glykemie například okolo 40 mmol/l je pro jeho organismus vhodnější držet hladinu normoglykemie v rozmezí 8 - 10 mmol/l. Dle tabulkových hodnot by měl dostat velké množství inzulínu, aby se dostal na normoglykemickou hodnotu co nejrychleji, což je ovšem pro organismus obrovský šok a takováto léčba by měla opačný efekt.

O množství podaného inzulínu, i v případě, že se hodnota glykemie bude držet na hodnotě 10 - 12 mmol/l, rozhodoval lékař. Musel brát v potaz nejen hodnotu glykemie, ale také parenterální i enterální výživu, protože se v těchto výživách vyskytuje určité množství glukosy. Další parametry, které musel brát v potaz, byly intravenózně podávané léky, protože některé typy jsou ředěny glukosou. Ovšem takto vyšetřovaný pacient se dostával do normoglykemického stavu poměrně dlouhou dobu. Odebírání vzorků krve probíhalo každých 4 - 6 hodin a záleželo jen na zkušenostech lékaře, zda a jak bude efektivní udržování normoglykemie.

Po odborné konzultaci bylo zjištěno, že při standardní regulaci glykemie byla rychlost dosažení normoglykemického rozmezí 2 až více dní. Udržování glykemie bylo těsně na hranici 10 - 14 mmol/l.



Obr. 3.1: Ukázka změn glykemie pacientů během 48 hodin při standardní kontrole glykemie, převzato z [5].

3.1 Kontinuální systém pro monitorování glykemie

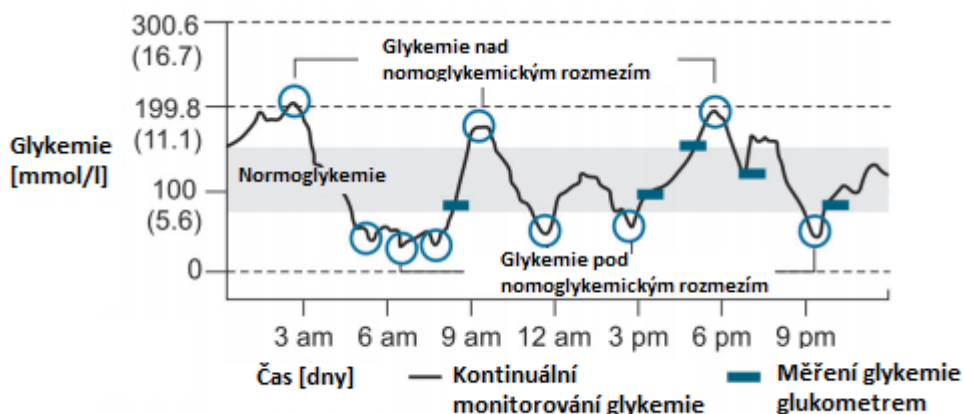
Jak již bylo zmíněno, glykemie v krvi pacienta je velice variabilní. Tento systém byl vyvinut pro pacienty s onemocněním jedné z forem diabetů. Glykemie se může měnit dokonce každou minutu, a proto osobní kontrola glykemie pomocí krevních glukometrů nemusí být relevantní, [11].

Kontinuální systém pro monitorování glykemie (CGMS) pomáhá při tvorbě kompletního obrazu krevní glykemické kontroly. Jedná se o efektivní způsob monitorování hodnot glykemie pro pochopení změn glykemie během dne pacienta. Zaznamenávají se hodnoty glykemie každých 5 minut, z čehož systém získá 288 záznamů za den. Toto měření mají za úkol tenké, flexibilní elektrody, které jsou zavedeny pod kůži pacienta a měří glukosu v intersticiální tekutině. Data jsou následně posílána do počítačového rozhraní, kde se vytvoří graf, [11].

Senzor je umístěn podkožně a měří glykemii v tekutině mezi cévami a buňkami.

Glukometr měří glykémii v krevních kapilárách. Glukosa prochází z cév, skrz intersticiální tekutinu do buněk, což znamená, že hladiny glykémie lze rozpoznat v intersticiální tekutině s mírným zpožděním, [11].

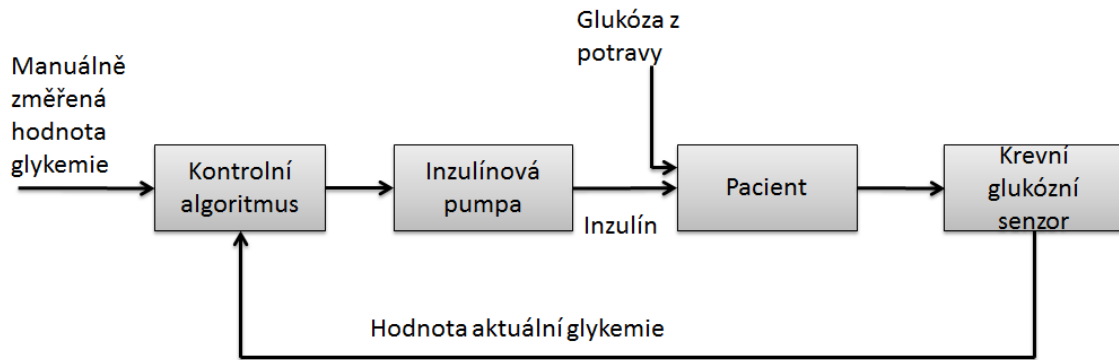
Glukosa v intersticiální tekutině proniká semipermeabilní membránou umístěnou v senzoru a reaguje s glukó - oxydázou, které nalezneme v senzoru. Tato reakce vytváří elektrony, které jsou měřitelné a jsou vstupním signál glukometru. Tento signál je poté převeden na hodnotu krevní glykémie, [11].



Obr. 3.2: Ukázka křivky kontinuálního systému pro měření glykémie, [11].

3.2 Zpětnovazebná smyčka

Zpětnovazebný systém byl konstruován k využití CGMS v reálném čase pro automatické intravenózní infúze inzulínu. Jedná se o zpětnovazebný systém pro dávkování inzulínu. Skládá se z kontrolního algoritmu, mechanické pumpy a krevního glukosního senzoru. Funkce tohoto senzory byla zmíněná výše. Prvním vstupním parametrem je aktuální, manuálně změřená, hladina glykémie v krvi pacienta. Tyto data jsou zpracovávána kontrolním algoritmem. Tento algoritmus rozhodne, jaké množství inzulínu bude podáno inzulínovou pumpou. Pacientovi je podáno určité množství inzulínu a následně krevní glukozní sensor poskytne hodnoty aktuální glykémie, hodnoty pošle zpět kontrolnímu algoritmu a tím je zpětnovazebná smyčka uzavřena. Funkce zpětnovazebné smyčky je zobrazena na obrázku 3.2, [12].



Obr. 3.3: Blokové schéma zpětnovazebné smyčky, [12].

fig2)

3.3 Model prediktivní kontroly

Model prediktivní kontroly je počítačový algoritmus pro udržování těsného řízení glykemie. Označuje se také jako lineární model prediktivní kontroly. Jedná se o lineární systém s diskretním časem, [2].

Model prediktivní kontroly (MPC) je počítačový algoritmus pro těsné řízení glykemie, vyvinutý Dr. Romanem Hovorkou na Univerzitě v Cambridge. Tento algoritmus je schopen vypořádat se s dlouhodobě trvajících procesy, jako například systémy pro kontrolu glukosy, [2], [7].

MPC má mnoho výhodných charakteristik, které lze využít k regulaci krevní glykemie. Jsou to tyto charakteristiky:

- Schopnost regulovat nelineární systém využitím lineárních algoritmů.
- Manipulace s vlastními vstupními informacemi.
- Predikce budoucího chování systému na základě předchozích akčních veličin.
- Jednoduché začlenění nových parametrů do systému.

Neomezená kontrola garantuje optimální dodávání léků v jednotlivých časových úsecích. Klíčovou výhodou využívání prediktivní kontroly je určení budoucího chování glukosy, čímž myslíme rychlost vstřebávání glukosy organismem, založené na dávkách inzulínu, v jakém byly v minulosti podány. Tento model může samostatně upravovat dávky inzulínu a predikovat hypoglykemické nebo hyperglykemické stavy ještě předtím, než nastanou. Glykemie je v tomto modelu brána jako zpětná vazba pro predikci odchylek, [13].

I pro všechny výhody tohoto modelu je hlavní nevýhodou obrovská variabilita chování vnitřního prostředí pacientů. Jsou zde obrovské rozdíly mezi pacienty s diabetem v kritických stavech, nebo s postoperačními komplikacemi, [13].

3.4 eMPC algoritmus

Jak již je zmíněno v předešlé kapitole, nevýhodou MPC je jeho linearita, v případě, že je potřeba tento model aplikovat na nelineární systém. V některých případech tento model nemůže pracovat korektně, což je třeba eliminovat. Proto byl MPC upraven na model prediktivní kontroly s variabilitou vzorků, také znám jako nelineární model prediktivní kontroly, označován eMPC, [14].

Model prediktivní kontroly s variabilitou vzorků obsahuje zpětnovazebnou smyčku, která se sama adaptuje na vstupně – výstupní vztah během těsného řízení glykemie. Toto přicházející měření je využito modelem k aktualizování parametrů systému, jakým je inzulínová senzitivita organismu, přičemž se berou v úvahu dřívější dávky inzulínu včetně dávek parenterální a enterální výživy. eMPC model stanoví optimální dávku inzulínu, která ustanoví hladinu glykemie na požadovanou hodnotu. Toto stanovení se provádí využitím simulovaných experimentálních dat glukoregulačním modelem. Výstupem této optimalizace je sekvence inzulínových infuzí, založené na modelu predikce se zadáváním aktuální hodnoty glykemie s periodou 4 hodiny. Interval měření glykemie zdravotním personálem určuje eMPC v závislosti na tom, jak dokáže předvídat hodnoty glykemie. Přesnost rozsahu se bude lišit v čase, například díky změnám citlivosti organismu na inzulín. Využitím predikce eMPC vykreslí křivku, která udává rozsah možné koncentrace glukosy, [14].

3.5 CLINICIP

Hlavním cílem CLINICIP(closed loop insulin infusion for critically ill patiente) projektu bylo navrhnout algoritmus, který kontroluje krevní glukosu pacienta a snaží se tuto hodnotu dostat do normoglykemického pásma, [4].

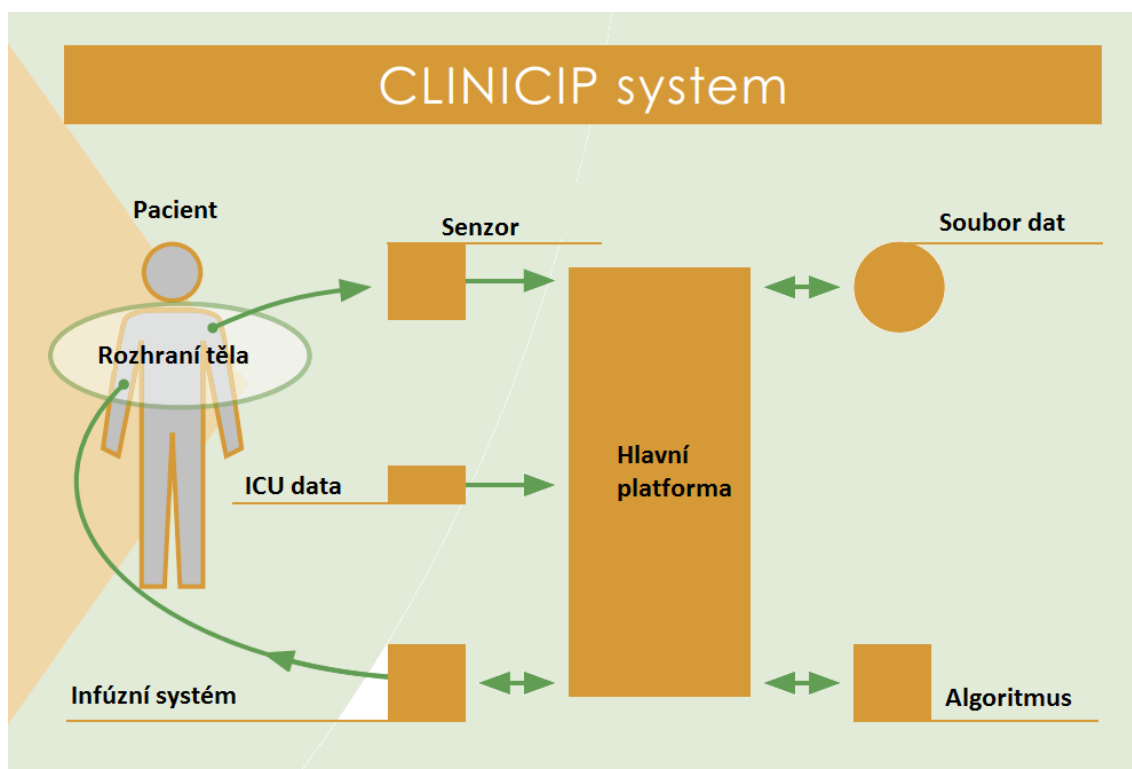
Misí CLINICIPu bylo zvýšení šance pro přežití pacientů na jednotkách intenzivní péče. U zdravých jedinců se mohou vyskytovat atypické fyziologické symptomy. Šok a trauma z operace může zvýšit hodnoty glukosy a toto může vést k vytvoření symptomů podobnými jako u pacientů s diabetem mellitus. Léčba vysokých hodnot glukosy inzulínem vede k dramatickému zvýšení šance pro přežití těchto pacientů. Avšak léčba glykemie s cílenou manipulací glukosy je velice pracná, a proto nemocniční zařízení váhají k aplikaci řízené kontroly glykemie, [4].

Jádrem systému je počítačový algoritmus aplikovaný v jednotkách intenzivní péče, který vypočítává hodnoty dávkovaného inzulínu. Tyto hodnoty jsou počítány

z metabolických parametrů pro poskytnutí podpory pro systém kontroly řízení glykemie, [4].

Do projektu CLINICIP se zapojilo 13 firem, univerzity a neuniverzitní výzkumné organizace z celé Evropy, za účelem vynalezení inteligentního monitorovacího systému glukosy, [4].

Systém obsahuje 4 rozdílné senzory. První k měření koncentrace glukosy v krvi a intersticiální tekutinou poskytnutou z těla pacienta, protože tělo pacienta hraje klíčovou roli při měření glukosy. Další metabolické senzory měří hodnoty laktátu, oxid uhličitý, kyslík a pH. Data poskytnutá z těchto senzorů jsou přenesená k hlavní platformě, která se chová jako hlavní „mozek“ CLINICIP systému. Ten spolupracuje s kontrolním algoritmem, který vypočítává hodnotu injektovaného inzulínu. Hlavní platforma vytvoří postup, z počátku po manuálním vložení hodnot glykemie, a poté pracuje jako systém s kontrolním řízením glukosy. Infuzní systém se chová jako druhé tělo a snaží se nastavit kontrolu řízení glukosy. Hlavní platforma komunikuje s infuzním systémem a aktivně reguluje intravenózní infuzi inzulínu, [4].



Obr. 3.4: Princip CLINICIP systému, [4].

3.5.1 Výsledky projektu

CLINICIP podpůrný systém byl úspěšně testován ve zdravotnických zařízeních.

- Více než o 50% větší účinnost udržování hladin glukosy v požadované limitě glukosy.
- Systém se obejde bez intuitivního rozhodování zdravotnického personálu.
- Snížila se zátěž pro zdravotní personál s průměrným odebíráním vzorků každých 2,5 až 3 hodiny, dokonce i u pacientů s těžkými poraněními.
- Snadná implementace po pouze jednohodinovém zaškolení.
- Bezpečná glykemická kontrola s 1 hypoglykemickou událostí ze 434 dní používání na jednotkách intenzivní péče.

4 B. BRAUN SPACE GLUCOSECONTROL

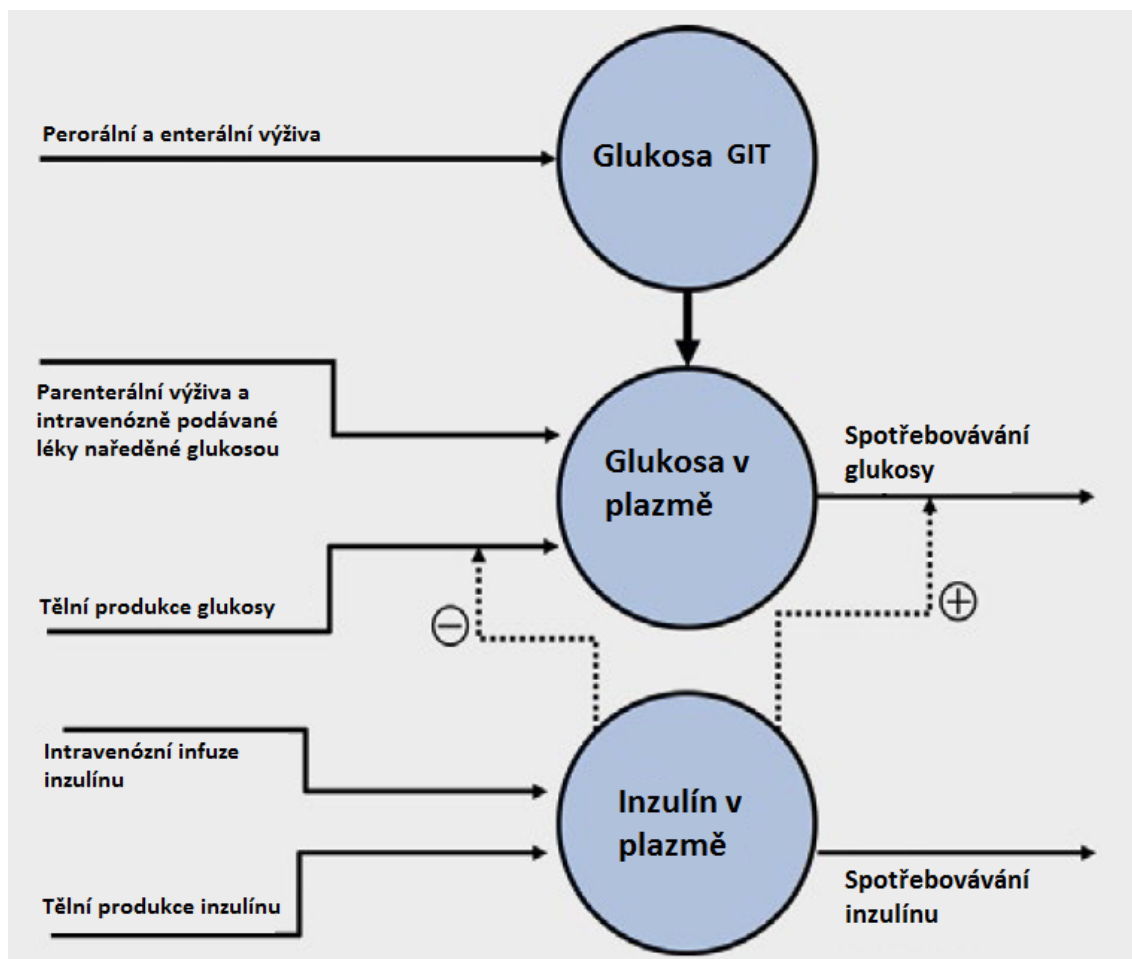
Firma B. Braun převzala algoritmus vyvinutý v projektu CLINICP a aplikoval ho do svého produktu pro kontrolu glykemie, [5].

B. Braun Space GlucoseControl (SGC) je jediný počítačově rozhodující systém pro inzulínovou terapii. Jedná se o integrovaný systém, který bere v úvahu předchozí léčbu, aktuální hodnoty glykemie, insulinové rezistence pacienta, parenterální a enterální výživu. Navrhuje optimální dávkování a vypočítává, kdy by měla být pacientovi zkontrolována hladina glukosy v krvi. V případě jakékoliv změny během procedury, například v aktuálně podávané výživě, jsou hodnoty podávaného inzulínu automaticky přepočteny. Když se tyto podstatné parametry nezmění, čas dalšího měření glykemie se postupně prodlužuje. Interval může být mezi 1 až 4 hodinami. V čase nutného měření glukosy je zdravotní personál upozorněn alarmem, [5].

Po změření krevní glukosy je hodnota zadaná jako jeden ze vstupních parametrů pro SGC systém. Systém přepočítá novou hodnotu rychlosti podávání inzulínu a také nový čas pro další měření glukosy, [5].



Obr. 4.1: SGC systém s parenterální a enterální výživou, inzulínovou pumpou, SGC modulem a ovládacím panelem, [5].



Obr. 4.2: Princip eMPC algoritmu, [5].

4.1 Využití eMPC v SGC systému

Vstupními prvky jsou koncentrace glukosy, předešlá zadaná hodnota inzulínu, množství sacharidů v parenterální a enterální výživě a hmotnost pacienta. Systém eMPC má za úkol vyhodnotit absorpci inzulínu, trávicího traktu a regulaci glukosy. Výstupem tohoto systému je nejvhodnější rychlost podávání inzulínu a další čas, kdy bude potřeba manuálně změřit glukosu a tu zadat do přístroje, [5].

4.2 Efektivita B. Braun Space GlucoseControl

Pravděpodobnost hypoglykemie pod 1%. Pouze dva pacienti z 290 pacientů měli velmi krátkou příhodu hypoglykemie. Porovnáním se standardem, u kterého je tato pravděpodobnost 6,4%, rapidně vzrostla pacientova bezpečnost s využitím SGC, [5].

Menší potřebná doba pro rekonvalescenci pacienta. Průměrný čas, který musel

pacient strávit v nemocnici, byl 3,6 dne. S využitím SGC tato průměrná hodnota klesla na 2,5 dne, [5]

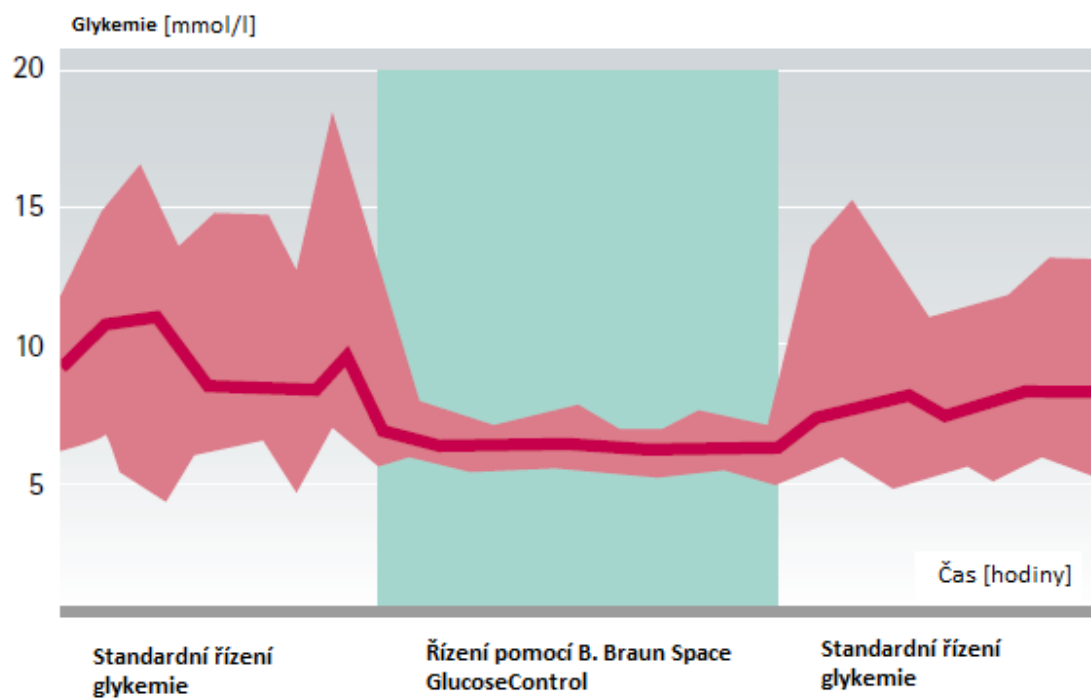
SGC prokázalo, že nejen snižuje pravděpodobnost výskytu hypoglykemie, ale také pravděpodobnost výskytu hyperglykemie, [5]

4.3 Výsledky testování SGC

Všichni pacienti byli testováni s nastavenými parametry normoglykemie s rozhraním 4,4 - 8,3 mmol/l. 300 pacientů (59%) mělo počáteční glykémii vyšší než 8,3 mmol/l. 40,2 % pacientů mělo krevní glykémii v daném normoglykemickém rozhraním na začátku inzulínové terapie. Čtyři pacienti měli glykémii pod 4,4 mmol/l. V 7 případech nebyla uchována data o hladině glykemie před začátkem terapie , [5].

Tab. 4.1: Charakteristika kontroly krevní glykemie,[5].

Charakteristika kontroly krevní glykemie (průměr ± směrodatná odchylka)	
Celkový čas testování [dny]	4,9 ±5, 4
Počáteční hladina glykemie [mmol/l]	10,6 ±13, 1
Čas potřebný k dosažení stanovené normoglykemie [hodiny]	7,4 ±1, 8
Hypoglykemie < 2.2 mmol/l [počet pacientů / počet příhod]	4(0,8)/4(0,01)
Riziko výskytu hypoglykemie (2,2 - 4,3 mmol/l) [% v čase]	1,2 ±3, 0
Hyperglykemie >8,3 mmol/l [% v čase]	21,2±20, 8
Průměrné hodnoty podávaného inzulínu [IU/h]	4.1 ±3.2



Obr. 4.3: Ukázka řízení glykemie s použitím SCG a bez něj, [5].

5 TESTOVÁNÍ SGC VE FN BOHUNICE

SGC byl testován ve FN Bohunice odborně proškoleným personálem. Poskytnutá data k účelům diplomové práce byla anonymizována a rovněž nebyl znám postoperační stav jednotlivých pacientů.

Do jednoho injekčního pole byla vložena speciální dávkovací injekce s inzulínem a v případě, že byl využit jeden nebo oba druhy výživy, byly do dalších polí vloženy dávkovače výživ. Do systému se manuálně zadala hmotnost pacienta, pohlaví a věk. Tyto parametry jsou velmi důležité pro SGC systém hlavně na začátku vyšetření. Systém v tuto chvíli nemá žádné informace o inzulínové rezistenci pacienta, avšak díky těmto parametrům může předvídat reakce krevní glykemie na inzulín. Nejdůležitější parametr, který se do přístroje zadává před jeho spuštěním, je aktuální hodnota krevní glykemie. Poslední parametr, který je potřeba nastavit, je požadované normoglykemické rozmezí. SGC systém má na výběr ze tří rozmezí. Volbu normoglykemického rozmezí volí lékař podle zdravotního stavu pacienta.

Ve většině postoperačních případech je hodnota glykemie velice vysoká, což znamená, že systém okamžitě po spuštění podává určité množství inzulínu, aby docílil snížení glykemie na požadovanou mez. Hodinu po prvním spuštění systém zvukovým signálem zahlásí potřebu manuálního měření glykemie a následně zadání této hodnoty do systému. Až SGC docílí požadované regulace glykemie, intervaly potřebné pro manuální měření glykemie se prodlužují, kde nejdelší interval je 4 hodiny. V případě nutnosti přístroj na určitou dobu od pacienta odpojit lze manuálně pozastavit vyšetření a následně v něm pokračovat. Avšak po tomto přerušení řízení kontroly glykemie se intervaly, manuálního měření glykemie, nastaví na počáteční dobu, tedy jednu hodinu. Po ukončení vyšetření se zaznamenané data uloží do paměti systému. Další vyšetření, které na systému proběhne se uloží pod jiným názvem, což zabrání přepsání předešlého záznamu. Takto uložená data se pomocí The Reporting Tool (RT) softwaru, vytvořeného firmou B.Braun, exportují do souboru s příponou ".csv".

Jednotlivá vyšetření vyskytující se v této práci jsou velmi variabilní. Hlavními faktory, kterými se tyto vyšetření liší, jsou například délka vyšetření, rozmezí normoglykemie a využití parenterální, enterální nebo obou výživ během záznamu.

Jelikož po dobu vypracovávání diplomové práce byly ve FN Brno správně naměřeni pouze 4 pacienti, dalších 5 vyšetření bylo dodáno z jiných nemocnic, které tento SGC přístroj také využívají.

5.1 Grafické výsledky testování SGC

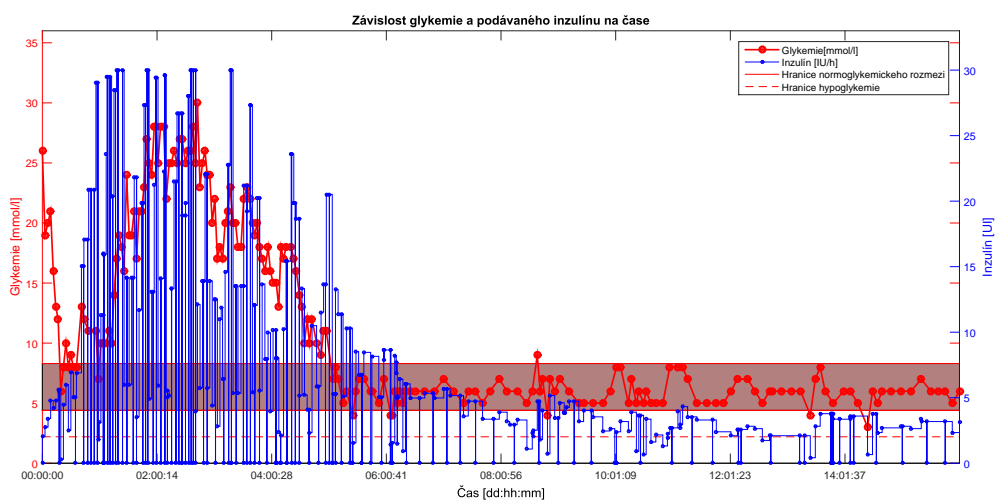
V této kapitole je graficky znázorněno chování glykemie jednotlivých pacientů. U každého vyšetření je v prvním grafu znázorněna glykemická a inzulínová závislost v čase. V případě podávání enterální či parenterální výživa, byl u vyšetření vytvořen druhý graf závislostí enterální a parenterální výživy na čase.

Každý graf závislostí glykemie a podávaného inzulínu má na ose x zobrazen čas vyšetření. Tento čas je uváděn od času 00:00:00, kdy první dvě číslice představují dny, druhé dvě hodiny a poslední dvě minuty, tedy ve formátu [dd:hh:mm]. Jednotlivá manuální měření glykemie, které reprezentují zpětnovazebnou smyčku tohoto systému, jsou zobrazena v grafu červenými body a tyto jednotlivá měření jsou proložena přímkami. Jednotky glykemie jsou zobrazeny na červené ose y v levé části grafu. Podávaný inzulín je zobrazen modrou křivkou a jednotlivé změny, nebo rozhodování, zdali je změna potřeba, jsou zobrazeny modrými body. Jelikož se inzulín podává kontinuálně ve stejném množství až do dalšího rozhodovacího cyklu, je přímka spojující dva body horizontální. Jednotky inzulínu jsou zobrazeny na modré ose y, která je umístěna na pravé straně grafu. Obě osy y mají rozdílné jednotky, tedy také rozdílné hodnoty. Dále je v grafu vyznačeno normoglykemické rozmezí (růžovou barvou) určující cílovou oblast, ve které je požadováno glykemií udržovat. Normoglykemické rozmezí se u pacientů liší. Při každém vyšetření si lékař může zvolit cílovou mez normoglykemie podle závažnosti stavu pacienta. U vyšetření pojmenovaných pacient I až pacient III bylo rozmezí stanoveno na 5,6 - 8,9 mmol/l, u vyšetření označeno pacient IV - pacient IX bylo rozmezí zvoleno na 4,4 - 8,3 mmol/l. Poslední, vodorovná, červená, čárkovaná přímka určuje hypoglykemickou hranici, pevně nastavenou na 2,2 mmol/l.

Grafy závislostí enterální a parenterální výživy mají rovněž na ose x zobrazen čas vyšetření. Červená barva reprezentuje enterální výživu a jednotlivé body označují změny podávání výživy. Výživa se pacientovi podávala kontinuálně a hodnoty enterální výživy jsou zobrazeny v levé části grafu na ose y. Parenterální výživa je označena černou barvou a její osa y je zobrazena v pravé části grafu. Tato výživa byla také podávána kontinuálně, kdy body, stejně jako u enterální výživy, reprezentují změny podávání výživy. V některých případech výživa kolísá k nulovým hodnotám. Tento jev byl způsoben například výměnou zásobníků výživ, nebo její vypnutí.

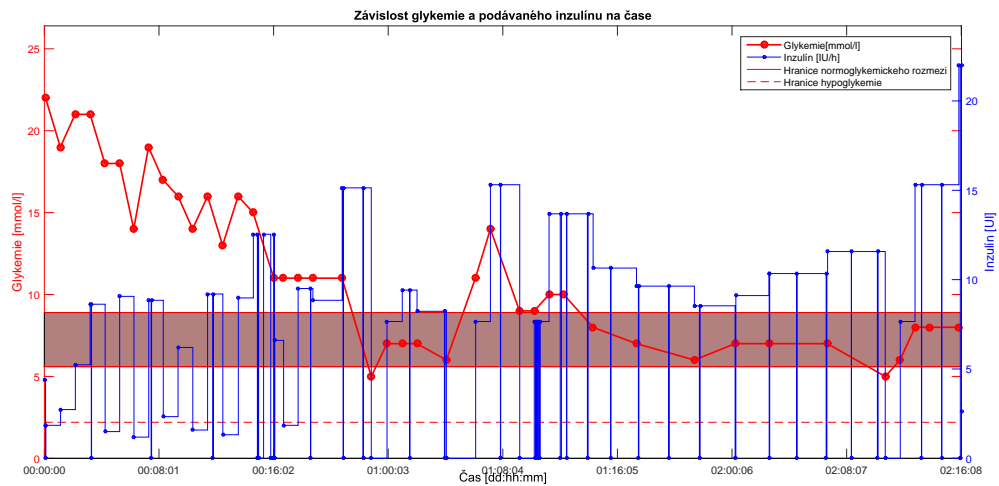
Na následující obrázku 5.1 je zobrazen graf chování glykemie pacienta VII. Pacientova glykemie sice hned po začátku vyšetření začne klesat, ale po několika hodinách začne prudce stoupat. Tato komplikace byla způsobena zhoršením zdra-

votního stavu pacienta a zapříčinila zvýšení jeho glykemie, až na hodnotu nad 30 mmol/l. SGC systém se snaží glykemií snižovat velkými dávkami inzulínu. Je nutno podotknout, že při standardním vyšetření by zdravotní personál nikdy nepodával pacientovi tak velké dávky inzulínu, avšak přístroj dávkování neustále ovládá a kontroluje, což způsobí, že se pacient dostane do normoglykemie zhruba za 5 dní bez jakýchkoliv nežádoucích komplikací. Po zbytek vyšetření systém SGC korektně udržuje glykemie v požadovaném rozsahu.



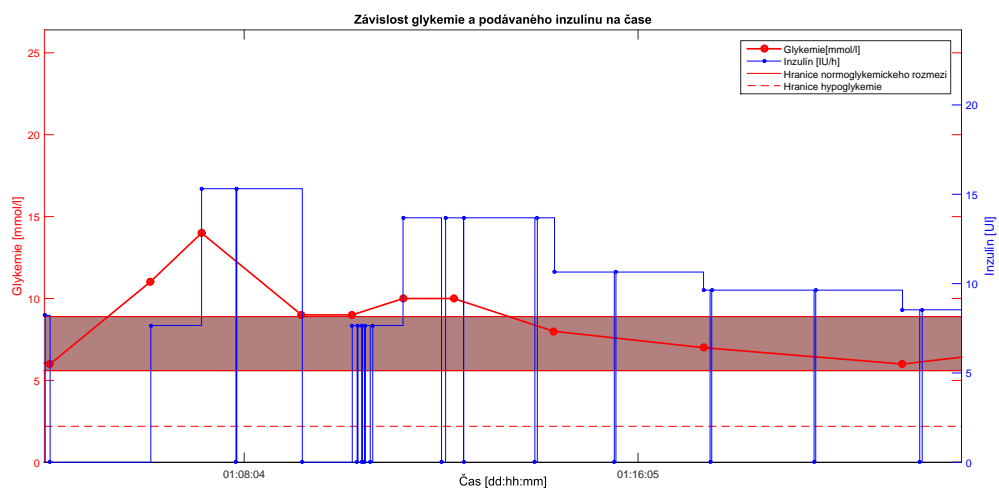
Obr. 5.1: Ukázka grafu chování glykemie pacienta VII.

Na dalším obrázku 5.2 je příklad vyšetření SGC systémem bez podávání enterální a parenterální výživy. Vyšetření trvalo 2 dny, 16 hodin a 9 minut. Glykemie, z počáteční hodnoty 22 mmol/l, se za 20 hodin a 49 minut dostala do normoglykemického rozmezí. Systém zde bere pouze v potaz manuálně naměřenou hodnotu glykemie a její předešlé chování. Tuto glykemie koriguje úměrnými dávkami inzulínu. Až na jednu zdravotní komplikaci, která měla za následek zvýšení glykemie z normoglykemického rozmezí, byla glykemie udržovaná korektně.



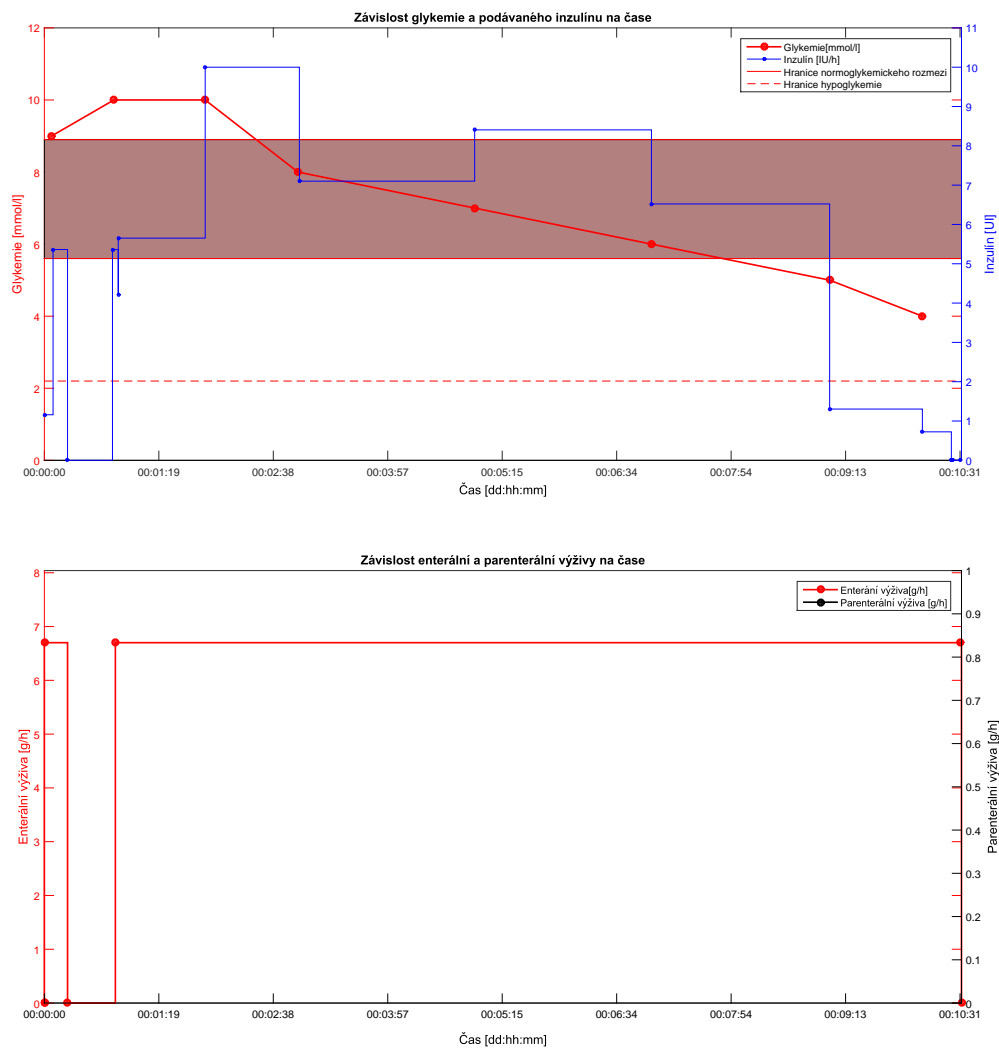
Obr. 5.2: Graf závislostí glykemie a inzulínu na čase, vyšetření bez využití výživ.

Na obrázku 5.3 je přibližná část regulace glykemie pacienta I. Glykemie z normoglykemického rozmezí začíná stoupat. Systém již při prvním zaznamenání zvýšené glykemie začal podávat inzulín za účelem snížení glykemie na požadované rozmezí. Avšak při dalším manuálním měření dosahovala glykemie 14 mmol/l, a proto systém podává dvakrát větší dávky inzulínu. Při čtvrtém měření se glykemie snížila, což způsobilo, že SGC přestal podávat inzulín úplně. Jelikož se přístroj snaží předejít hyperglykemickým stavům, podává jen nejnutnější dávky inzulínu. Při šestém měření začala glykemie znovu narůstat, systém podává potřebné množství inzulínu, aby znovu zamezil nárůstu glykemie. V tomto případě si SGC pamatuje předešlé chování glykemie a nepřestává podávat inzulín úplně, ale snižuje jeho množství postupně. Při dalších měření je již glykemie v normoglykemickém rozmezí, tedy regulovaná korektně.



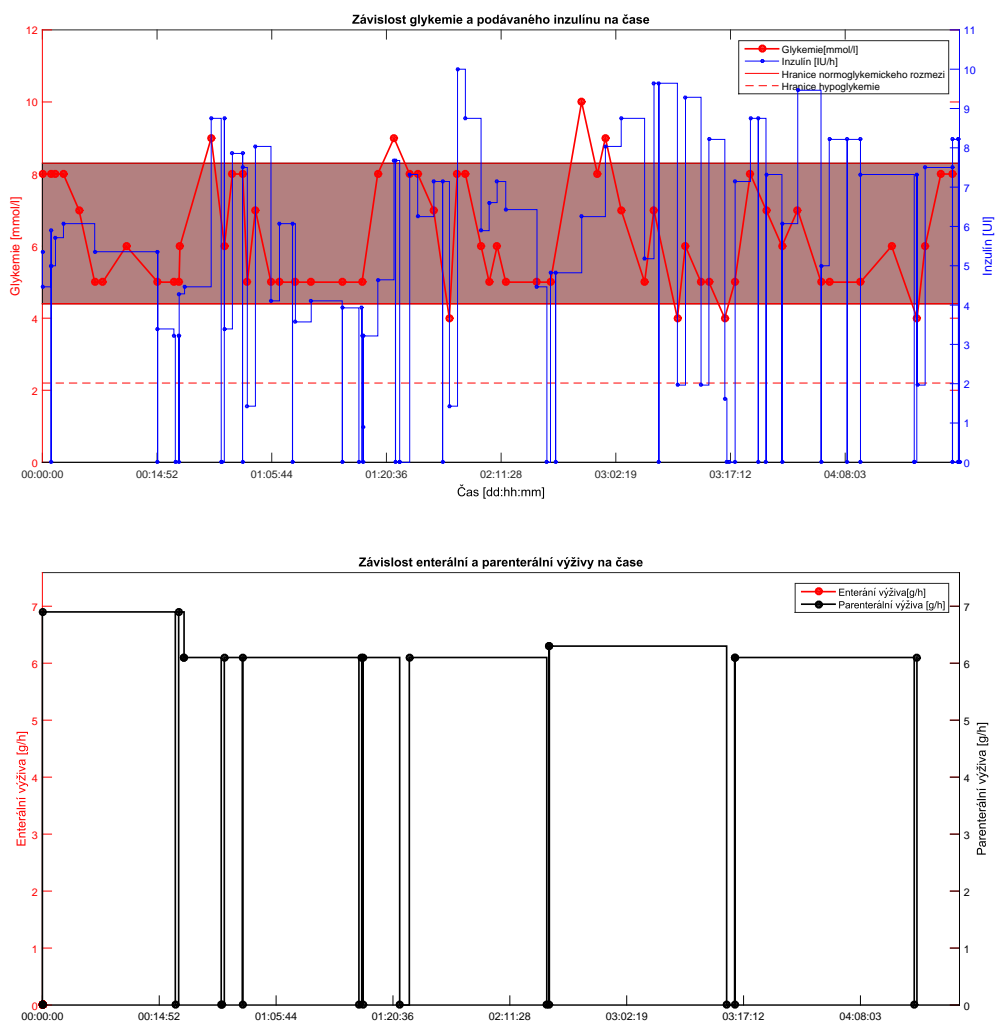
Obr. 5.3: Výřez části grafu regulace glykemie pacienta I.

Obrázek 5.4 znázorňuje chování a ovládání glykemie pacienta II při podávání enterální výživy. V tomto případě byla enterální výživa podávána skoro po celou dobu vyšetření, až na jedno pozastavení podávání výživy. Při této pauze systém okamžitě přestal podávat inzulín, aby předešel hyperglykemickému stavu a zjišťoval, jak se glykemie bude chovat. Při dalším podávání výživy dodal systém požadované množství inzulínu a toto množství začal posupně snižovat, až když glykemie dosáhla normoglykemického rozmezí.



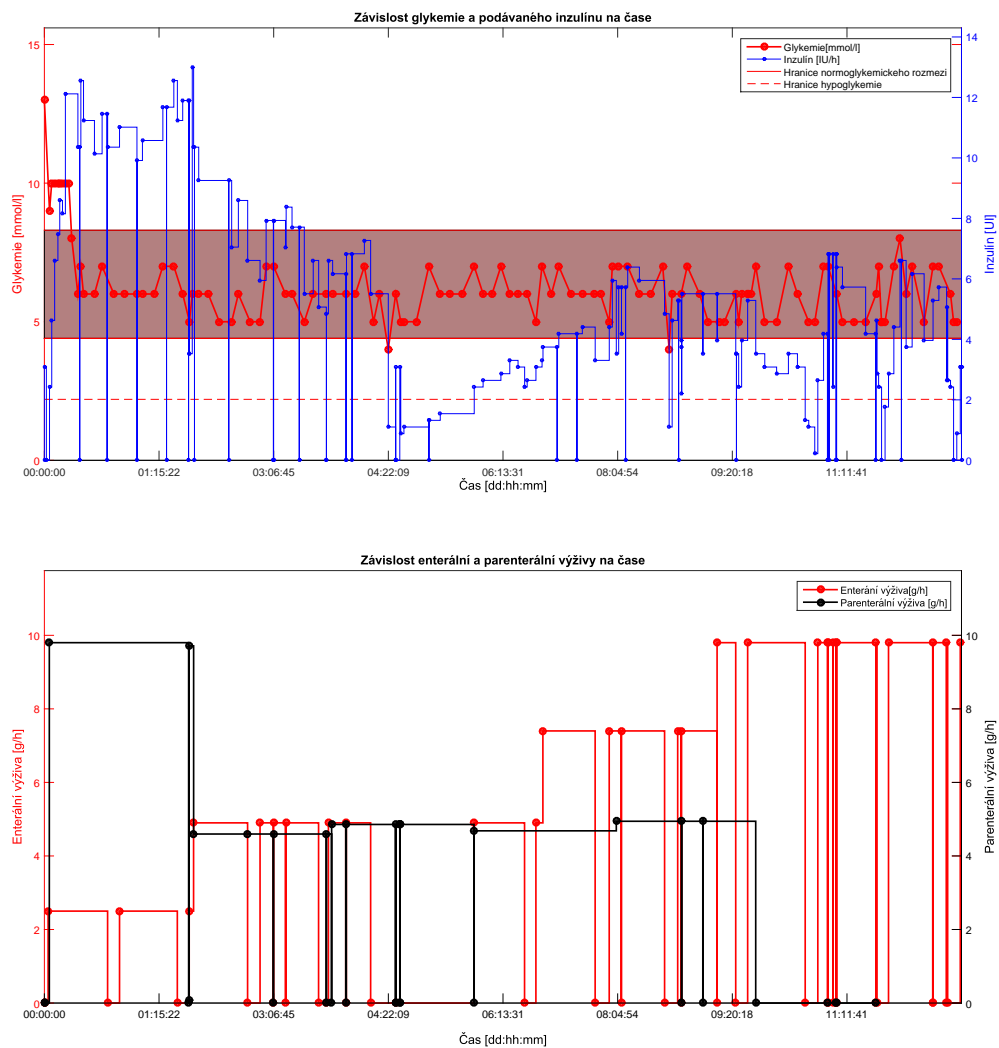
Obr. 5.4: Grafy znázorňující chování a regulaci glykemie s využitím enterální výživy.

Při testování SGC systému nastaly případy, kdy se při vyšetření používala pouze parenterální výživa, viz. obrázek 5.5. Jedna se například o vyšetření označeno "pacient IV". V tomto případě systém pouze udržoval glykemie v normoglykemickém rozmezí, protože již na začátku vyšetření se pacientova glykemie v požadovaném rozmezí vyskytovala. Parenterální výživa byla podávána po celou dobu vyšetření.



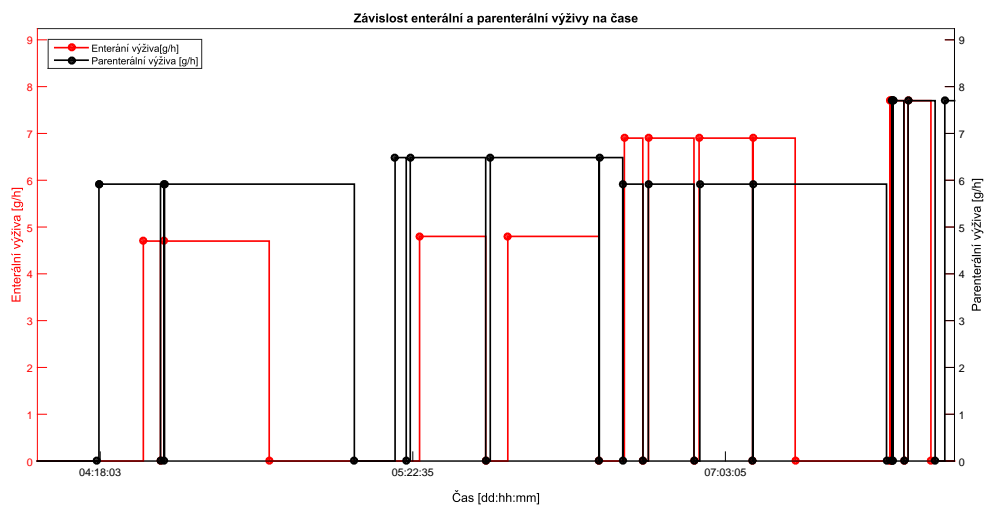
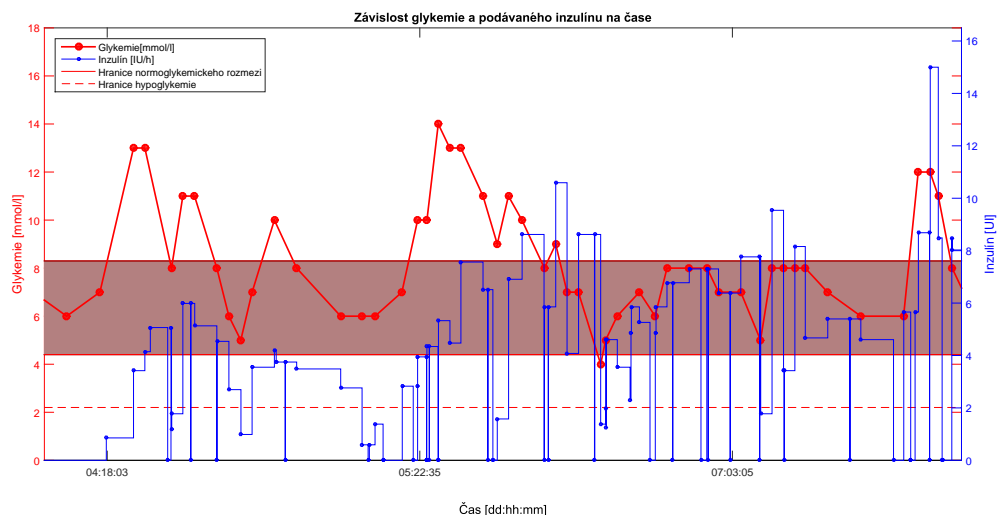
Obr. 5.5: Grafy znázorňující chování a regulaci glykémie s využitím parenterální výživy.

Při vyšetřeních, které trvaly až desítky dnů, byly ve většině případů využity oba druhy výživ, tedy parenterální i enterální. Tento případ je zobrazen na obrázku 5.6. Na začátku vyšetření byly podávány velké dávky parenterální výživy, což mělo za následek vysoké hodnoty krevní glykémie a velké dávky inzulínu. Při snížení dávek parenterální výživy se také snižují dávky inzulínu. Jak lze vidět v druhé části grafu, byly aplikované dokonce dvou - násobné dávky enterální výživy, avšak systémem SGC korektně koriguje tuto situaci dostatečnými dávkami inzulínu, což nezpůsobí zvýšení pacientovy glykémie.



Obr. 5.6: Grafy znázorňující chování a regulaci glykemie s využitím enterální a parenterální výživy.

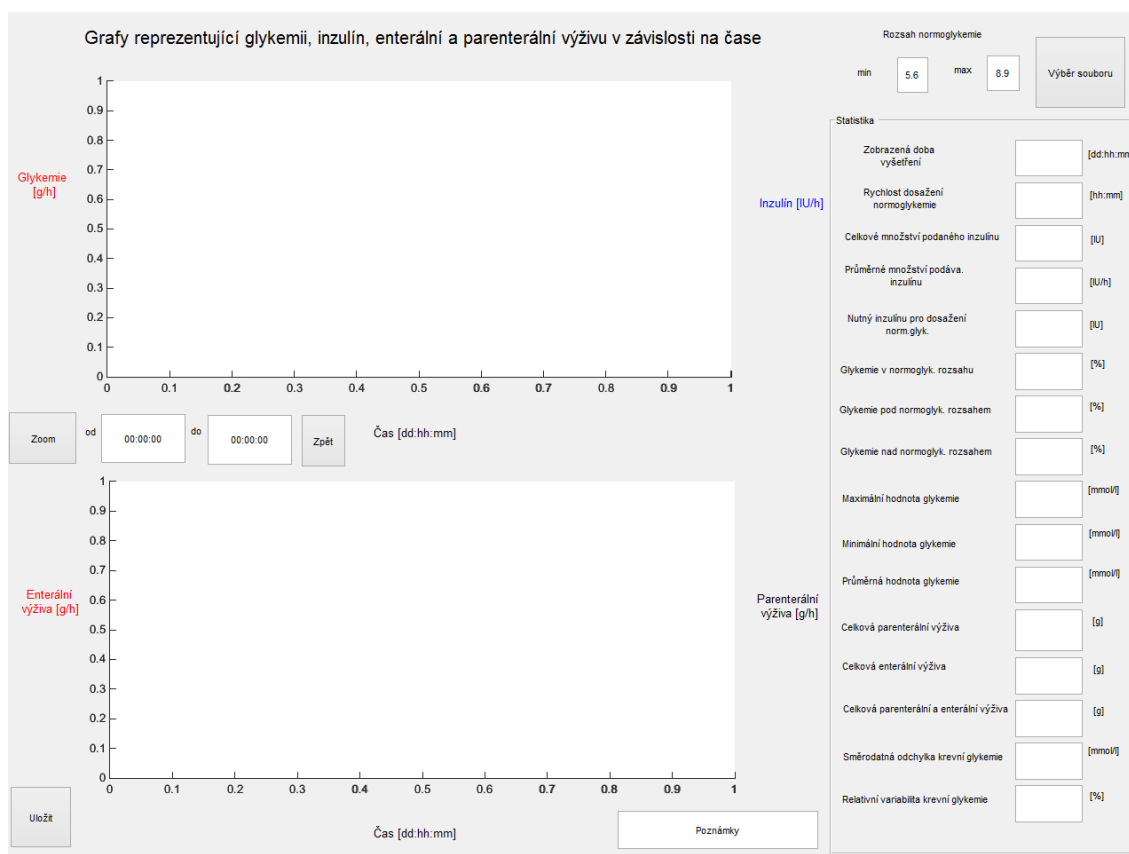
Následující graf, zobrazen na obrázku 5.7, reprezentuje podrobnější část vyšetření závislost enterální a parenterální výživy na podávaném inzulínu a chování glykemie pacienta III. Do doby 04:18:03 byla podávaná pouze parenterální výživa. Poté byla také aplikovaná výživa enterální. V grafu závislostí glykemie a podávaného inzulínu se glykemie v tomto čase prudce zvýšila, což mělo za následek postupný nárůst dávek inzulínu. Systém v tomto případě neudržel glykemie v požadovaném rozmezí, avšak po delší době, když měl systém dostatek informací o reakci těla pacienta na podávanou výživu přizpůsobil dávky inzulínu, což mělo za následek korektní snížení glykemie do požadovaného rozmezí.



Obr. 5.7: Výřez grafů pacienta III.

5.2 Program pro práci s SGC daty

Pro tvorbu programu bylo zvoleno programové prostředí Matlab a uživatelské rozhraní bylo navrženo pomocí GUIDE. Výsledný program je zobrazen na obrázku 5.8.



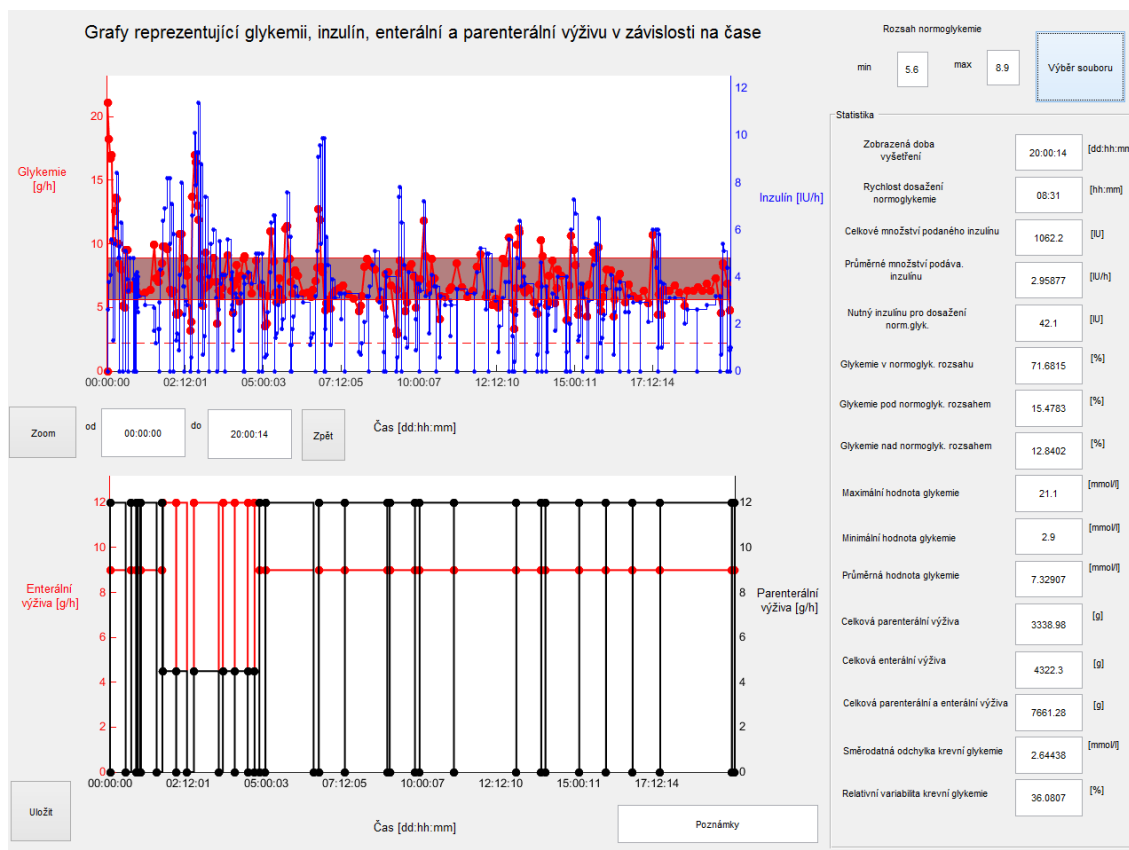
Obr. 5.8: Uživatelské rozhraní pro práci s SGC daty.

První tlačítko s názvem "Výběr souboru" načítá data vyšetření ve formátu ".csv" ze zvolené složky, viz tabulka 5.1. Načtená data jsou rozdělená do 7 sloupců. První sloupec uvádí čas určité operace, kterou systém provedl. Druhý sloupec uvádí naměřené hodnoty glykemie. Třetí sloupec reprezentuje navrhovanou dobu, do které by se měly podávat navrhované dávky inzulínu, které jsou uvedeny ve sloupci 4. Sloupec 5 obsahuje přesné reálné množství inzulínu, které systém podával. Sloupec 6 reprezentuje množství podávané enterální výživy a sloupec 7 množství parenterální výživy.

Tab. 5.1: Ukázka části načítaných dat ve formátu .csv

2014-12-10 11:43,	,	,	,	0.0,	,	,
2014-12-10 11:44,	14.4,	,	,	,	,	,
2014-12-10 11:44,	,	,	,	,	,	,
2014-12-10 11:44,	,	2014-12-10 12:43,	1.3,	,	,	,
2014-12-10 11:44,	,	,	,	,	,	6.7,
2014-12-10 11:44,	,	2014-12-10 12:43,	2.2,	,	,	,
2014-12-10 11:44,	,	,	,	1.3,	,	,
2014-12-10 11:45,	,	,	,	2.2,	,	,
2014-12-10 12:45,	15.6,	,	,	,	,	,
2014-12-10 12:45,	,	2014-12-10 13:45,	6.7,	,	,	,
2014-12-10 12:46,	,	,	,	6.7,	,	,

Po výběru pacienta se do prvního grafu vykreslí graf závislosti glykemie a inzulínu na čase a do druhého grafu enterální a parenterální výživy závislé na čase. Současně se vypočítají statistiky vyšetření a vypíší se do 16 prázdných polí umístěna v panelu Statistika. Poslední výkon tohoto tlačítka je vypsání celkové doby vyšetření, kterou graf zobrazuje, do polí "od" a "do". Příklad načtení dat je zobrazen na obrázku 5.9.



Obr. 5.9: Příklad načtení dat pomocí uživatelského rozhraní.

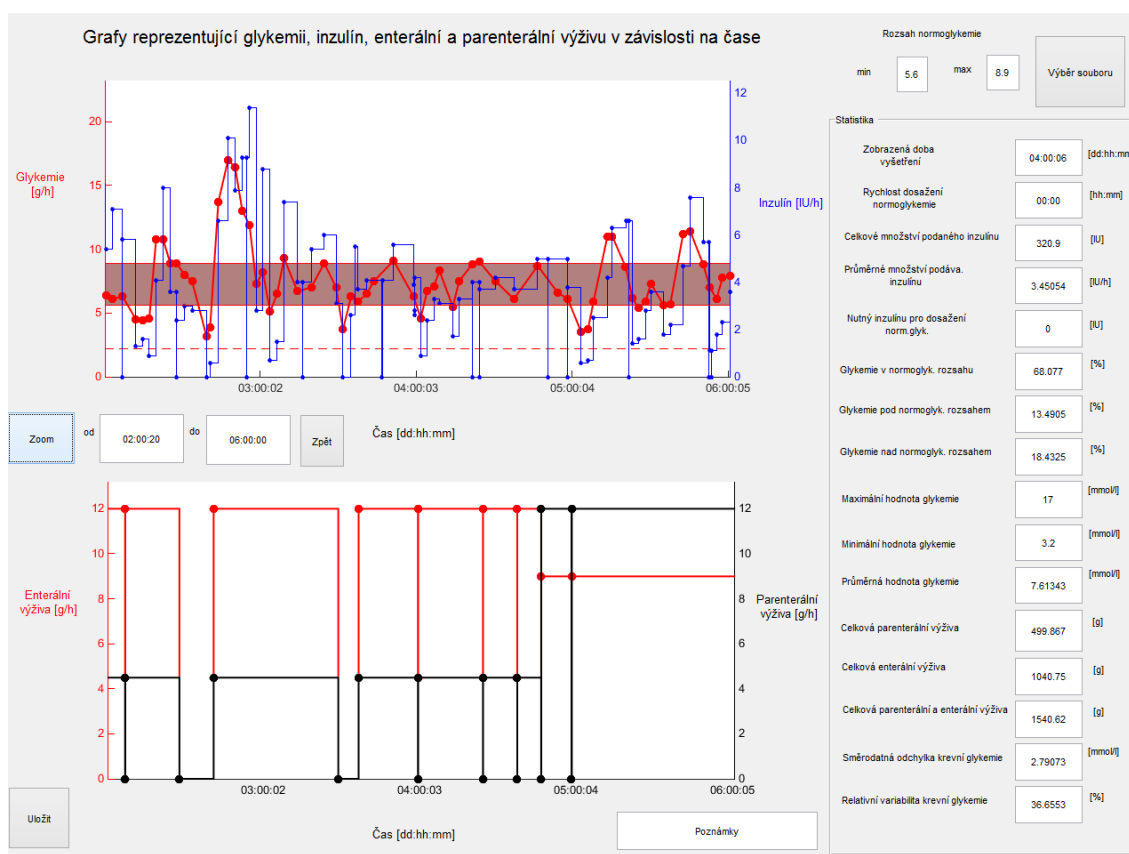
Uživatelské rozhraní vypočítává tyto statistické parametry:

- Zobrazená doba vyšetření.
- Rychlost dosažení normoglykemie.
- Celkové množství podávaného inzulínu.
- Průměrné množství podávaného inzulínu.
- Nutný dodaný inzulín pro dosažení normoglykemie.
- Procentuelní výskyt glykemie v normoglykemickém rozsahu.
- Procentuelní výskyt glykemie pod normoglykemickým rozsahem.
- Procentuelní výskyt glykemie nad normoglykemickým rozsahem.
- Maximální hodnota glykemie.
- Minimální hodnota glykemie.
- Průměrná hodnota glykemie.
- Celková podávaná parenterální výživa.
- Celková podávaná enterální výživa.
- Celková parenterální a enterální výživa.
- Směrodatná odchylka krevní glykemie.

- Relativní variabilita krevní glykemie.

V případě, že chce uživatel změnit rozsah normoglykemie, musí do editovatelných polí s názvem "Rozsah normoglykemie" vložit jinou požadovanou minimální a maximální hodnotu a poté musí znovu vybrat vyšetření. Pokud tyto pole budou smazány a nechány prázdné, bude systémem zobrazeno chybového hlášení, které upozorní uživatele na prázdné pole rozmezí normoglykemie. Zadání požadovaného rozmezí budou všechny statistické parametry přepočítány s ohledem na zvolenou mez, která se také korektně vyznačí do grafu závislosti glykemie a inzulínu na čase.

Jelikož některá vyšetření trvají dokonce desítky dnů, bylo vytvořeno funkční tlačítko "Zoom", které umožňuje zobrazit určitý, manuálně zvolený, úsek zkoumaného vyšetření. Délka tohoto úseku se volí do dvou editovatelných polí, která jsou umístěna vedle tlačítka "Zoom". Zadávání rozsahu zvětšení musí být ve formátu dd:hh:mm, není - li tomu tak, je uživatel upozorněn chybovým hlášením. Po aktivaci tohoto tlačítka se do obou grafů vykreslí zvětšená plocha a vypočítají se statistické parametry dané oblasti, viz obrázek 5.10.



Obr. 5.10: Příklad zvětšení části vyšetření pomocí uživatelského rozhraní.

Při analýze dat vyšetření může nastat situace, že je potřeba zvětšenou oblast vrátit do původního stavu. Pro tuto akci slouží tlačítko "Zpět", které zobrazí grafy a statistiky v původním formátu, tedy od začátku do konce celého vyšetření.

Poslední funkční tlačítko, které se v GUI vyskytuje se nazývá "Uložit". Slouží k ukládání jednotlivých statistických dat vyšetření do formátu ".txt". Po zvolení tohoto tlačítka musí uživatel zadat cestu, kde chce, aby byl soubor uložen a také musí zvolit název ukládaného souboru. Vytvořený soubor se skládá ze tří částí:

- Název načteného souboru.
- Statistická data zobrazené oblasti.
- Poznámky.

První část obsahuje název daného vyšetření, které bylo do GUI vloženo a také zobrazovanou oblast, která reprezentuje celé, či zvětšené vyšetření. Druhá část obsahuje vypočítané statistické parametry dané oblasti. Poslední část textového souboru obsahuje poznámky, které si uživatel zapsal během analýzy do editovatelného pole "Poznámky". Příklad uloženého souboru je na obrázku 5.11.

Název vyšetření : PAC_3.csv

Zoom od: 00:00:00

Zoom do: 09:12:11

Délka záznamu : 09:12:11 [dd:hh:mm]

Rychlost dosažení glykemie : 05:09 [hh:mm]

Celkové množství podaného inzulínu : 1021.4 [IU]

Průměrné množství podávaného inzulínu : 4.49956 [IU/h]

Nutný inzulín pro dosažení normoglykemie : 23.6 [IU]

Glykemie v normoglykemickém rozsahu : 75.9178 [%]

Glykemie pod normoglykemickým rozsahem : 1.67238 [%]

Glykemie nad normoglykemickým rozsahem : 22.4099 [%]

Maximální hodnota glykemie : 15.6 [mmol/l]

Minimální hodnota glykemie : 4.3 [mmol/l]

Průměrná hodnota glykemie : 8.31429 [mmol/l]

Celková parenterální výživa : 1297.3 [g]

Celková enterální výživa : 295.233 [g]

Celková enterální a parenterální výživa : 1592.53 [g]

Směrodatná odchylka krevní glykemie : 2.47052 [mmol/l]

Relativní variabilita krevní glykemie : 29.7142 [%]

Poznámky: Poznámky

Obr. 5.11: Příklad uloženého souboru.

6 STATISTICKÁ DATA JEDNOTLIVÝCH VYŠETŘENÍ

V této podkapitole jsou popsána statistická data jednotlivých pacientů. Pro výpočet statistických parametrů jednotlivých vyšetření bylo použito uživatelské rozhraní pro práci s SGC daty. Je potřeba vysvětlit několik pojmů, které se v statistické analýze pacientů vyskytují.

Celková doba vyšetření

Pod tímto pojmem je uvedena doba aktivity systému SGC. V některých případech může nastat situace, že je již pacient odpojen od dodávání inzulínu a kontroly glykemie, avšak podávání výživy ještě určitou krátkou dobu probíhá. V jiných případech může nastat situace, že po celou dobu vyšetření byly podávány obě formy výživ, avšak ke konci vyšetření byly výživy odpojeny a systém koriguje pouze dávky podávaného inzulínu. Jako celková doba se v těchto případech považuje úplné ukončení práce přístroje, tedy ukončení podávání jak inzulín, tak enterální a parenterální výživy.

Rychlost dosažení normoglykemie

Rychlost dosažení normoglykemie je definován jako nejkratší čas, za který glykemie pacienta dosáhne požadovaného normoglykemického rozmezí.

Celkové množství podávaného inzulínu

Celkové množství podávaného inzulínu udává globální pohled na množství aplikovaného inzulínu během vyšetření. Toto množství je proměnlivé. Je závislé jak na množství podávané výživy a jejich hodnotách, tak na inzulínové rezistenci pacienta.

Průměrné množství podávaného inzulínu

Přesnější parametr reprezentující inzulínovou rezistenci pacienta na inzulín jsou jeho průměrné dávky během celého vyšetření.

Nutný dodaný inzulín pro dosažení normoglykemie

Tento parametr je velice závislý na rychlosti dosažení normoglykemie. Je vypočítán jako suma dávek inzulínu do doby prvního dosažení normoglykemického rozmezí.

Procentuální výskyt glykemie

Pro určení správnosti udržování glykemie v požadovaném rozsahu jsou vypočteny procentuální výskyty tohoto parametru v rozmezí, nad tímto rozsahem a také pod ním. Pro zjištění účinnosti udržování glykemie v požadovaném rozmezí se mezi jednotlivými body, které reprezentují manuální naměření glykemie, vytvoří přímka, která se skládá z určitého počtu bodů. Počet bodů na dané přímce je určen vzdáleností mezi dvěma manuálně zadávanými body. Hodnoty na přímce mezi dvěma body se mezi sebou interpolují. Z těchto všech bodů se naleznou ty, které se vyskytují v normoglykemickém rozmezí. Takto nalezené body jsou poděleny celkovým počtem hodnot a vynásobeny 100, z čehož je získána procentuální úspěšnost udržování normoglykemie. Princip tohoto algoritmu je využit pro výpočet procentuálního výskytu glykemie nad a pod požadovaným rozmezím.

Maximální hodnota glykemie

Maximální hodnota glykemie udává nejvyšší hodnotu glykemie během celého vyšetření. Při vysoké hodnotě glykemie během vyšetření se zvyšuje riziko vzniku hyperglykemických stavů. Jak již bylo zmíněno v teoretickém úvodu, hyperglykemie zvyšuje riziko vzniku komplikací během zotavování pacienta.

Minimální hodnota glykemie

Nízké hodnoty glykemie zvyšují riziko vzniku hypoglykemických stavů, které, stejně jako hyperglykemické stavy, zhoršují zdravotní stav pacienta a také prodlužují dobu jeho rekonvalescence. Pokud je hodnota glykemie pod 2,2 mmol/l jedná se o velice rizikový stav, na který se musí okamžitě reagovat.

Průměrná hodnota glykemie

Průměrná hodnota glykemie podává globální informaci o variabilitě glykemie během vyšetření.

Celková parenterální a enterální výživa

Pro výpočet parenterální výživy je mezi dvěma body proložena přímka. Počet hodnot na interpolované přímce je roven vzdálenosti mezi těmito body. Jelikož je podávání výživy kontinuální, jsou hodnoty na interpolované přímce nastaveny na identickou hodnotu, jakou měl bod předešlý. Součet těchto bodů udává množství podané parenterální výživy. Stejný postup je aplikován na enterální výživu. Součet parenterální a enterální výživy udává celkové množství podávané výživy.

Směrodatná odchylka krevní glykemie

Směrodatná odchylka krevní glykemie určuje nestálost krevní glykemie. Při definování směrodatné odchylky je třeba zmínit také pojem rozptyl. Jedná se o aritmetický průměr čtverců odchylek jednotlivých hodnot sledované proměnné od průměru celého souboru.

$$\sigma^2 = \sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2 / N \quad (6.1)$$

Kde:

- N je zkoumaná řada
- x_i je sledovaná proměnná
- μ je vážený průměr

Směrodatnou odchylku lze po té definovat jako druhou odmocninu z rozptylu.

$$\sigma = \sqrt{\sigma^2} \quad (6.2)$$

Relativní variabilita krevní glykemie

Relativní variabilita krevní glykemie určuje procentuální změny glykemie během celého vyšetření. Používá se k porovnání variability mezi soubory dat s odlišnými průměry. Je dána poměrem směrodatné odchylky a průměru.

6.1 Dosažené výsledky každého vyšetření

Tato kapitola obsahuje 4 tabulky statistických dat jednotlivých vyšetření.

- Časová statistická data jednotlivých vyšetření.
- Hodnoty krevní glykemie jednotlivých vyšetření.
- Spotřebované uhlohydráty.
- Spotřebovaný inzulin a další statistické parametry.

Tab. 6.1: Časová statistická data jednotlivých vyšetření

Pacient	Celkový čas testování [dd:hh:mm]	Rychlost dosažení normoglykemie [hh:mm]	Udržování glykemie v požadovaném rozmezí [%]	Výskyt glykemie nad rozsahem [%]	Výskyt glykemie pod rozsahem [%]
I.	02:16:09	20:49	50	48	2
II.	00:10:32	01:51	57	26	17
III.	09:12:11	05:09	76	22	2
IV.	04:22:52	02:43	82	18	0
V.	22:19:39	00:00	96	3,8	0,2
VI.	20:00:14	09:33	78	20	2
VII.	16:01:48	06:38	68	31	1
VIII.	13:03:01	08:24	97	3	0
IX.	05:19:10	08:46	85	14	1

Tab. 6.2: Hodnoty krevní glykemie jednotlivých vyšetření

Pacient	Maximální hodnota glykemie [mmol/l]	Minimální hodnota glykemie [mmol/l]	Průměrná hodnota glykemie [mmol/l]
I.	22,3	5,0	11,7
II.	10,4	4,8	6,9
III.	15,6	4,3	8,3
IV.	10,4	4,5	6,7
V.	10,0	3,6	6,6
VI.	21,1	2,9	7,3
VII.	30,2	3,9	12,6
VIII.	13,5	4,7	6,7
IX.	21,8	3,8	7,8

Tab. 6.3: Spotřebované uhlohydráty jednotlivých vyšetření

Pacient	Celková spotřeba parenterální výživy [g]	Celková spotřeba enterální výživy [g]	Celkem spotřebování paren. a enterální výživy [g]
I.	0,0	0,0	0,0
II.	0,0	70,0	70,0
III.	1297,3	295,2	1592,5
IV.	673,1	0,0	673,1
V.	5335,0	1713,3	7048,3
VI.	3339,0	4322,0	7661,0
VII.	599,0	752,0	1351,0
VIII.	1594,5	1504,5	3099,0
IX.	454,3	0,0	454,3

Tab. 6.4: Spotřebovaný inzulín a další statistické parametry vyšetření.

Pacient	Celkové množství podávaného inzulínu [IU]	Průměrné množství podávaného inzulínu [IU/h]	Směrodatná odchylka krevní glykemie [mmol/l]	Relativní variabilita krevní glykemie [%]	Nutný inzulín pro dosažení normoglykemie [IU]
I.	1500,8	13,2	5,2	44	207,4
II.	38,5	2,4	3,3	47	8,2
III.	1021,4	4,5	2,5	30	23,6
IV.	267,7	2,3	1,7	25	11,6
V.	857,6	2,3	1,1	17	0,6
VI.	1062,2	3,0	2,6	36	46
VII.	599,0	12,0	7,6	60	46,0
VIII.	368,9	2,0	1,5	23	24,1
IX.	380,7	3,7	4,0	51	80,5

6.2 Celkové statistické zhodnocení SGC systému

Pro výpočet celkové účinnosti systému SGC je nutno brát v potaz délku jednotlivých vyšetření. Každé procentuální udržování glykemie v normoglykemickém rozmezí je vynásobeno délkou záznamu. Tento váhovaný čas je sumarizován a dělen počtem jednotlivých procent. Výsledkem je celková účinnost systému SGC. Tento postup byl aplikován na další parametry, které jsou zobrazeny v tabulce 6.5

Tab. 6.5: Celkové statistické zhodnocení přístroje SGC.

Celkové statistické zhodnocení přístroje SGC	
Průměrný čas testování [dd]	10
Průměrná počáteční glykemie [mmol/l]	15,9
Účinnost udržování glykemie v požadovaném rozmezí [%]	82,8
Výskyt glykemie nad požadované rozmezí [%]	16,2
Výskyt glykemie pod požadované rozmezí [%]	1,0
Průměrná rychlost dosažení normoglykemie [hh:mm]	07:06
Hypoglykemie < 2,2 [%]	0,0
Riziko výskytu hypoglykemie (2,2 - 4,3 mmol/l) [%]	0,5
Hyperglykemie > 8,3 mmol/l [%]	2,8
Průměrné hodnoty podávaného inzulínu [IU/h]	5.0
Průměrné množství podávaného inzulínu [IU]	677,4

Při porovnání účinnosti SGC systému, zobrazen v tabulce 6.5, s tabulkou 4.1 je zjištěno, že všechny parametry zjištěny a vypočteny v této práci spadají do rozmezí uváděné výrobcem. Hodnoty uváděné výrobcem jsou přesnější z důvodu testování systému na 300 pacientů. Jediný parametr v této práci, který vychází lépe než u statistik uváděné firmou B.Braun, je hypoglykemie nižší než 2,2 mmol/l. Tento fakt je způsoben malým počtem vyšetřených pacientů.

7 ZÁVĚR

Udržování glykemie v normoglykemickém rozmezí je velmi důležité pro snížení úmrtnosti, onemocnění a délky zotavení pacientů. Jelikož se pacientům při pooperační rekonvalescenci hladina glykemie velmi často mění, zvyšuje se riziko vzniku nežádoucích komplikací.

Tato práce se zabývá problematikou regulace glykemie v lidském těle. V první části práce je vysvětlena funkce glukosy, její hodnoty, fyziologická regulace a onemocnění diabetes mellitus. Dále je v tomto textu popsán systém standardní kontroly glykemie a její regulace. Je zde také vysvětlen princip zpětnovazební smyčky, která je nedílnou součástí systémů pro regulaci glykemie. V druhé kapitole je zmíněn projekt CLINICIP, který byl jedním ze základních kamenů pro vytvoření moderního systému pro kontrolu glykemie. V poslední kapitole teoretické části je popsán nejnovější systém pro kontrolu glykemie, využíván v nemocničních zařízeních, včetně jeho součástí a efektivity.

Praktická část diplomové práce zahrnuje sběr dat z přístroje SGC, který slouží k regulaci glykemie u pacientů s pooperačními stavy. Je zde popsán postup nastavování přístroje před zahájením vyšetření a také jeho ukončování. V podkapitole pojmenované Grafické výsledky testování SGC pacientů jsou detailně uvedeny vzorové příklady chování glykemie jednotlivých pacientů. Je zde uveden příklad vyšetření bez podávání enterální či parenterální výživy. Následuje přiblížení části úseků a detailnější popsání regulace glykemie. Poté je v této práci uveden příklad vyšetření při použití enterální výživy, příklad využití parenterální výživy a také grafický případ regulace glykemie při využití obou druhů výživ. Poslední část této podkapitoly obsahuje zvětšený úsek vyšetření používající oba druhy výživy a jeho podrobnější vysvětlení.

Další částí této diplomové práce bylo vytvoření uživatelského rozhraní pro zobrazování a zpracovávání dat generovaných SGC systémem. Jsou zde vysvětleny jednotlivé vlastnosti zobrazených polí a funkce reakčních a editovatelných objektů. Jedním z výstupů tohoto uživatelského rozhraní jsou grafické znázornění chování glykemie, podávaného inzulínu, enterální a parenterální výživy. Dalším výstupem je propočítání statistických parametrů vybraného vyšetření s možností zobrazení určité části procesu. Poslední výstup tohoto uživatelského rozhraní je uložení zobrazené, či zpracovávané oblasti vyšetření do textového souboru, který může dále sloužit k podrobnějším statistickým analýzám tohoto přístroje.

Při využívání standardního systému udržování glykemie byla rychlost dosažení

normoglykemie 2 až více dnů od začátku regulace. Jak je v této práci dokázáno, při využití SGC systému je průměrné dosažení normoglykemie 7 hodin a 6 minut, což je výrazně rychlejší než u standardního systému. Další výhodou tohoto systému je nejen velmi rychlé a efektivní snížení glykemie do požadovaného rozmezí, ale také její následné udržování, které se pohybuje v rozmezí 7 - 10 mmol/l, kdežto při standardním řízení glykemie se tato hodnota pohybovala nad hranicí 10 - 14 mmol/l.

Po dobu vypracovávání této práce bylo nashromážděno pouze 9 vyšetření, která jsou následně zpracovávána. Statistická analýza by byla přesnější s využitím většího množství vyšetření, které ovšem nebyla k dispozici.

Systém SGC by se dal vylepšit využitím automatického měření glykemie. Zdravotní personál musí stále po určitých časových intervalech manuálně měřit a zadávat SGC systému hladiny pacientovy glykemie, což je velice časově náročné. Velmi efektivní řešení by bylo integrování automatické sondy, která bude nabírat vzorek pacientovy krve a vyhodnocovat hladinu glykemie, kterou následně zadá SGC systému.

LITERATURA

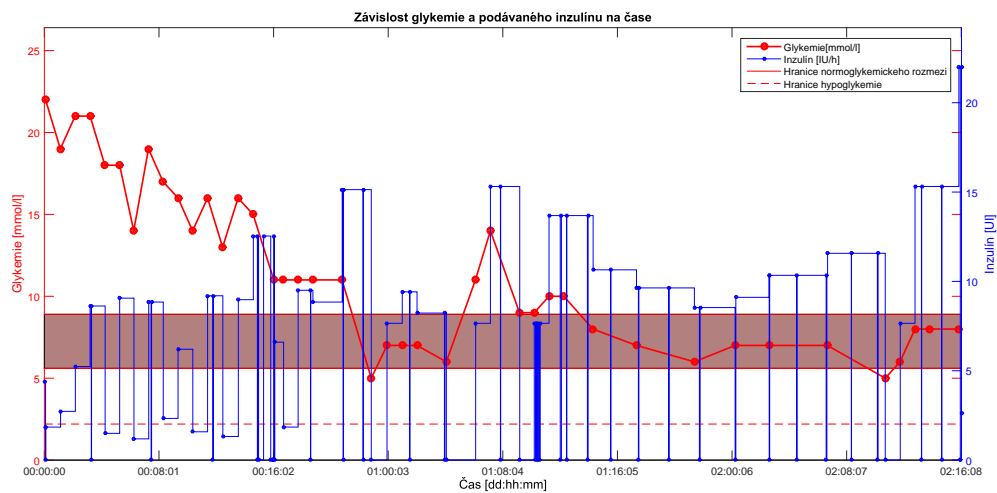
- [1] DOSTÁL, Jiří, Hana PAULOVÁ, Jiří SLANINA a Eva TÁBORSKÁ. *Biochemie: pro posluchače bakalářských oborů*. Brno: Masarykova univerzita, 2009, 158 s. ISBN 978-80-210-5020-4.
- [2] HOVORKA, Roman, Jaromir KREMEN, Jan BLAHA, Michal MATIAS, Katerina ANDERLOVA, Lenka BOSANSKA, Tomas ROUBICEK, Malgorzata E. WILINSKA, Ludovic J. CHASSIN, et al. Blood Glucose Control by a Model Predictive Control Algorithm with Variable Sampling Rate Versus a Routine Glucose Management Protocol in Cardiac Surgery Patients: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2007, 92(8): 2960-2964. DOI: 10.1210/jc.2007-0434
- [3] Diabetes mellitus: Vysvětlení a rady. 1. vyd. v NCPZ. Praha: Národní centrum podpory zdraví, 1994, 26 s.
- [4] REHATSCHEK, Karin a Martin ELLMERER. CLINICIP: closed loop insulin infusion of critically ill patient. CLINICIP CONSORTIUM. [online]. 2007. vyd. [cit. 2014-10-28]. Dostupné z: <http://www.clinicip.org/>
- [5] B BRAUN SHARING EXPERTISE, Sebastian Wittenzellner. Dostupné z: <http://www.space.bb Braun.com/cps/rde/xchg/hc-space-en-int/hs.xsl/space-glucose-control-7211.html>
- [6] PLANK J, BLAHA J, CORDINGLEY J, Wilinska ME, Chassin LJ, Morgan C, Squire S, Haluzik M, Kremen J, Svacina S, Toller W, Plasnik A, Ellmerer M, Hovorka R, Pieber TR 2006. DMulticentric, randomized, controlled trial to evaluate blood glucose control by the model predictive control algorithm versus routine glucose management protocols in intensive care unit patients. *Diabetes Care*
- [7] HOVORKA R, Canonico V, Chassin LJ, Haueter U, Massi-Benedetti M, Federici MO, Pieber TR, Schaller HC, Schaupp L, Vering T, Wilinska ME: Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with diabetes type 1. *Physiol Meas* 25:905–920, 2004
- [8] *Diabetic Medicine*. 2006. ISSN 0742-3071. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.2005.01672.x>

- [9] PREISER, Jean-Charles, Philippe DEVOS, Sergio RUIZ-SANTANA, Christian MÉLOT, Djillali ANNANE, Johan GROENEVELD, Gaetano IAPICHINO, Xavier LEVERVE, Gérard NITENBERG, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Medicine*. 2009, 35(10): 1738-1748. DOI: 10.1186/isrctn79705768.
- [10] VISEP, K. Reinhart, T. Deufel, and M. Löffler, “Efficacy of volume substitution and insulin therapy in severe sepsis (VISEP Trial),” *ClinicalTrials.gov*, NCT00135473, 2003
- [11] KANNAMPILLY, Johny Jose. “Continuous Glucose Monitoring System”. Dostupné z: http://apiindia.org/medicine_update_2013/chap43.pdf
- [12] CHEE, F., T. FERNANDO a P.V. van HEERDEN. Closed-loop glucose control in critically ill patients using continuous glucose monitoring system (CGMS) in real time. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*. 2003, 7(1): 43-53. DOI: 10.1109/titb.2003.808509.
- [13] PARKER, R.S., F.J. DOYLE a N.A. PEPPAS. The intravenous route to blood glucose control. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 2001, 20(1): 65-73. DOI: 10.1109/51.897829.
- [14] KOPECKÝ, Petr Miloš MRÁZ, Jan BLÁHA, Jaroslav LINDNER, Stěpán SVAČINA, Roman HOVORKA a Martin HALUZÍK. The Use of Continuous Glucose Monitoring Combined with Computer-Based eMPC Algorithm for Tight Glucose Control in Cardiosurgical ICU. *BioMed Research International*. 2013, 2013(3): 1-8. DOI: 10.1155/2013/186439. ISSN 2314-6133. Dostupné také z: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/186439/>.
- [15] KVAPIL, Milan. *Diabetologie*. Praha: TRITON, 2014. ISBN 978-80-7387-755-2.
- [16] DAWKA, Sushil. Diabetes mellitus: the weight of the problem.(Editorial). *Internet Journal of Medical Update* [online]. Dr. Arun Kumar Agnihotri, 2012, vol. 7, issue 2, s. 1 [cit. 2014-12-22]
- [17] *Hyperglycemia: New Insights for the Healthcare Professional: 2013 Edition*. ScholarlyEditions, 2013. ISBN 978-1-481-65326-8.

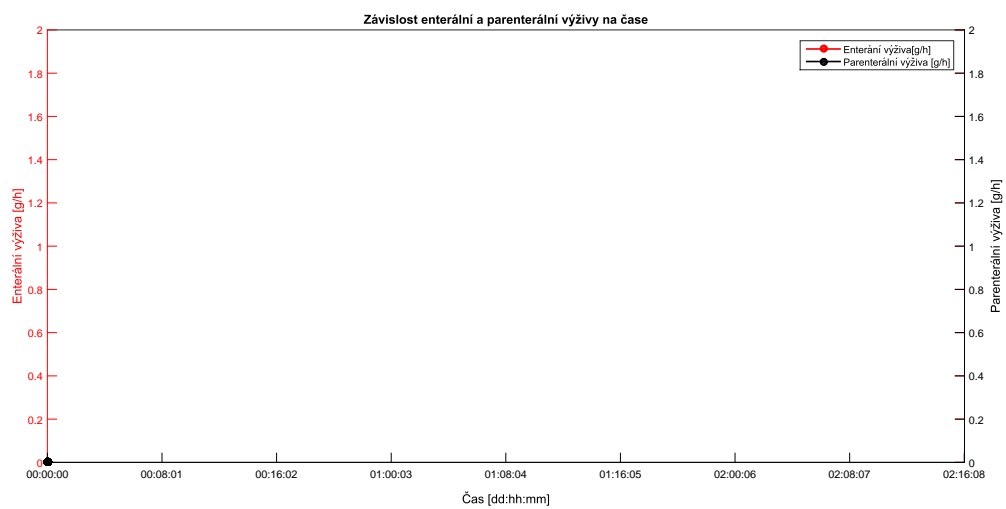
- [18] Mathijs Vogelzang; Iwan CC van der Horst; Maarten WN Nijsten; (2011): Calculation of the hyperglycaemic index (HGI); Figshare. <http://dx.doi.org/10.6084/M9.FIGSHARE.2289> RIS BibTeX.
- [19] VOGELZANG, Mathijs, Iwan CC VAN DER HORST a Maarten WN NIJSTEN. Critical Care. 8(3): R122-. DOI: 10.1186/cc2840. ISSN 13648535. Dostupné také z: <http://ccforum.com/content/8/3/R122>.

A ZÁZNAMY JEDNOTLIVÝCH PACIENTŮ

A.1 Pacient I.

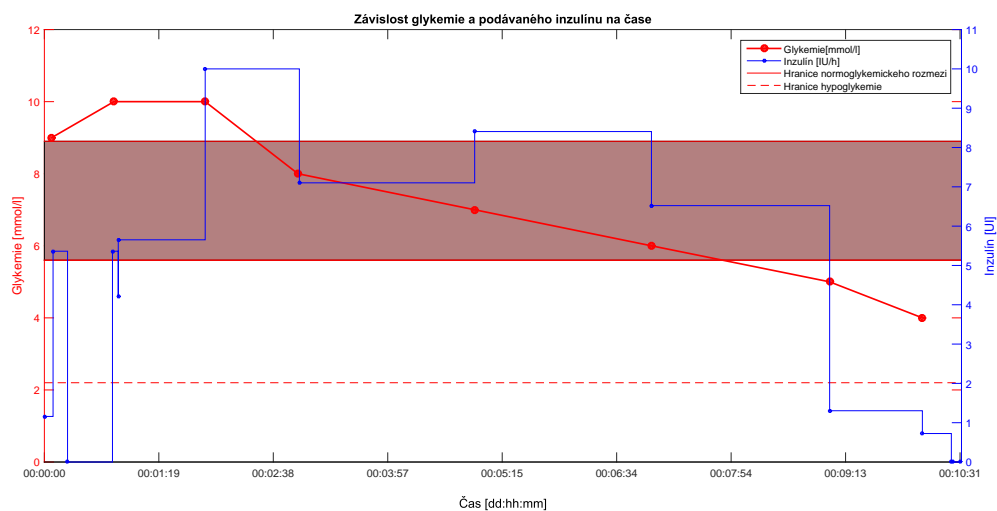


Obr. A.1: Graf závislostí glykemie a inzulínu na čase pacienta I.

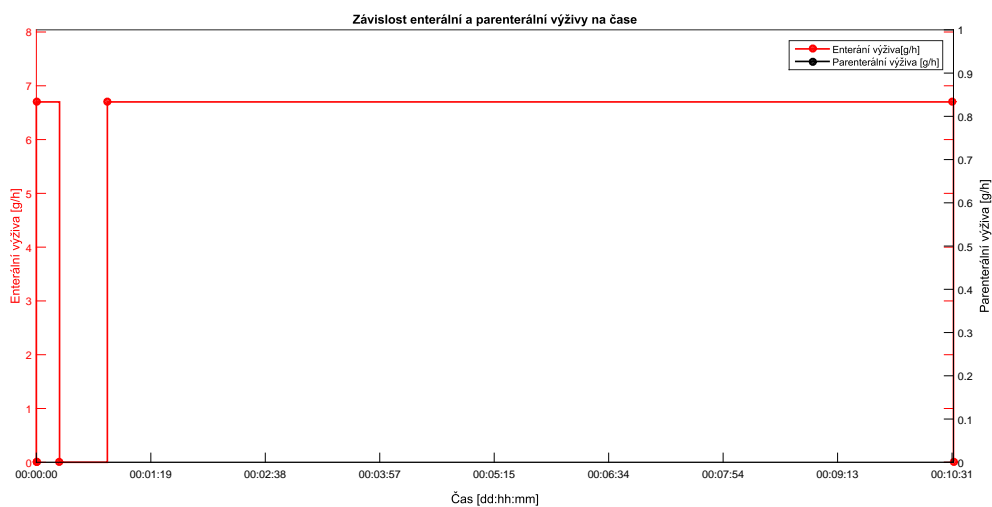


Obr. A.2: Graf závislostí enterální a parenterální výživy na čase pacienta I.

A.2 Pacient II.

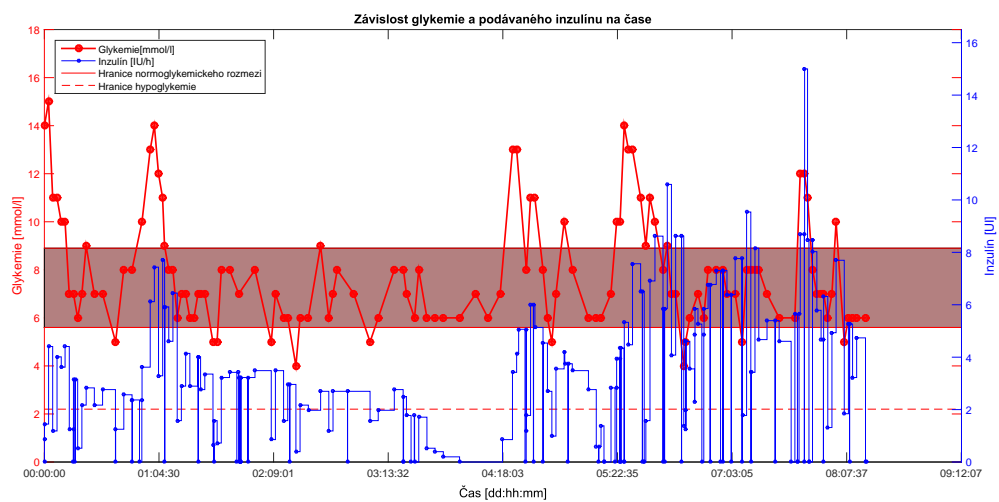


Obr. A.3: Graf závislosti glykemie a inzulínu na čase pacienta II.

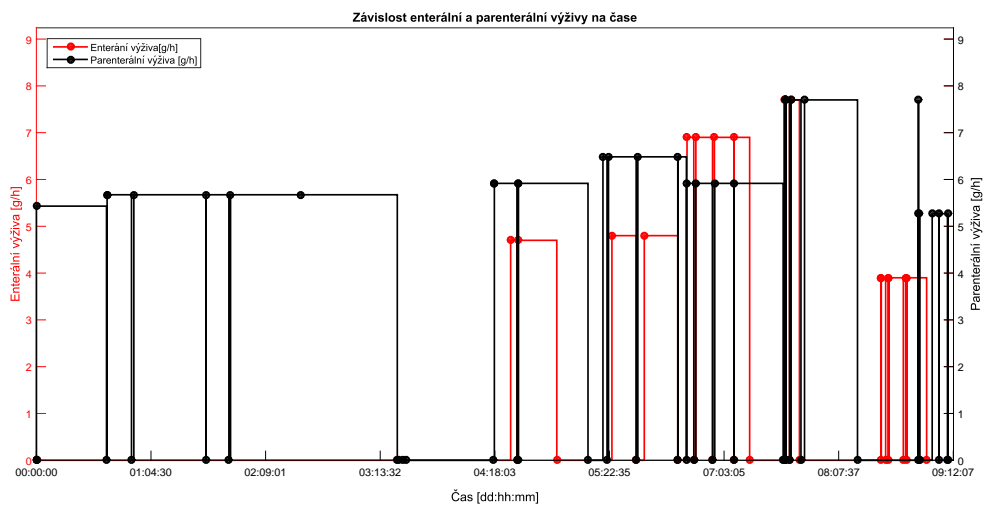


Obr. A.4: Graf závislosti enterální a parenterální výživy na čase pacienta II.

A.3 Pacient III.

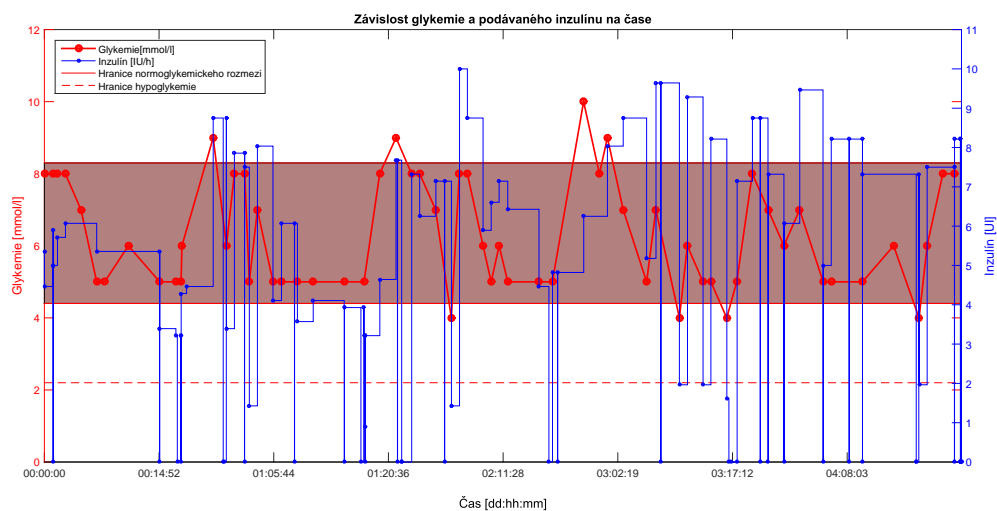


Obr. A.5: Graf závislostí glykemie a inzulínu na čase pacienta III.

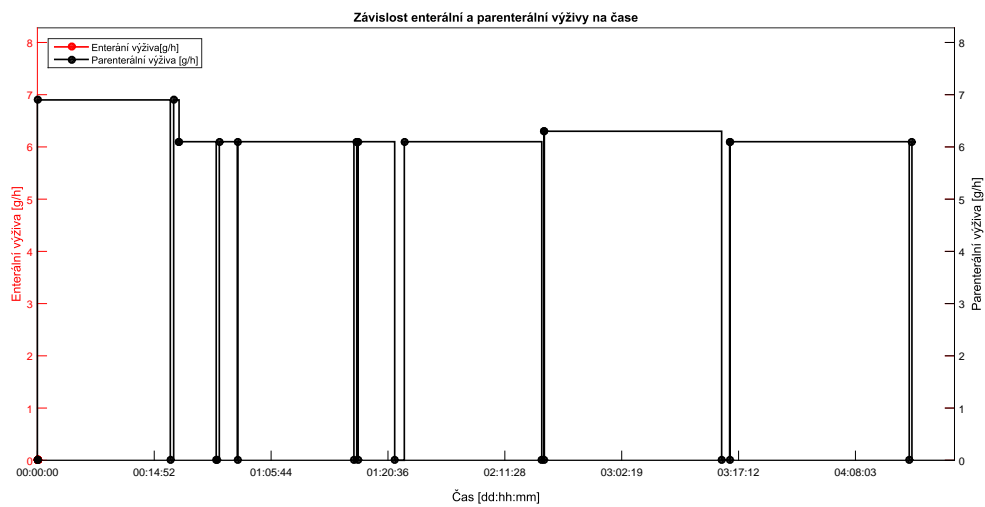


Obr. A.6: Graf závislostí enterální a parenterální výživy na čase pacienta III.

A.4 Pacient IV.

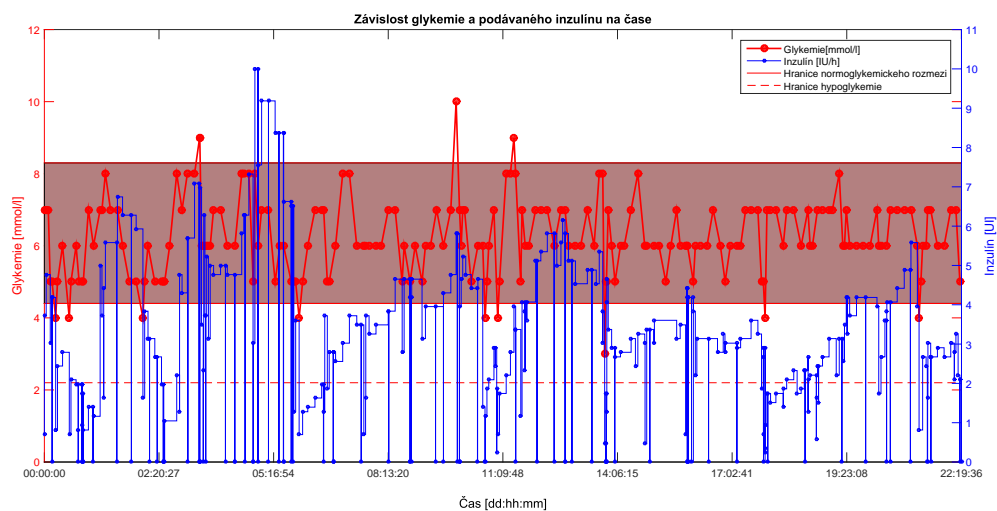


Obr. A.7: Graf závislosti glykemie a inzulínu na čase pacienta IV.



Obr. A.8: Graf závislosti enterální a parenterální výživy na čase pacienta IV.

A.5 Pacient V.

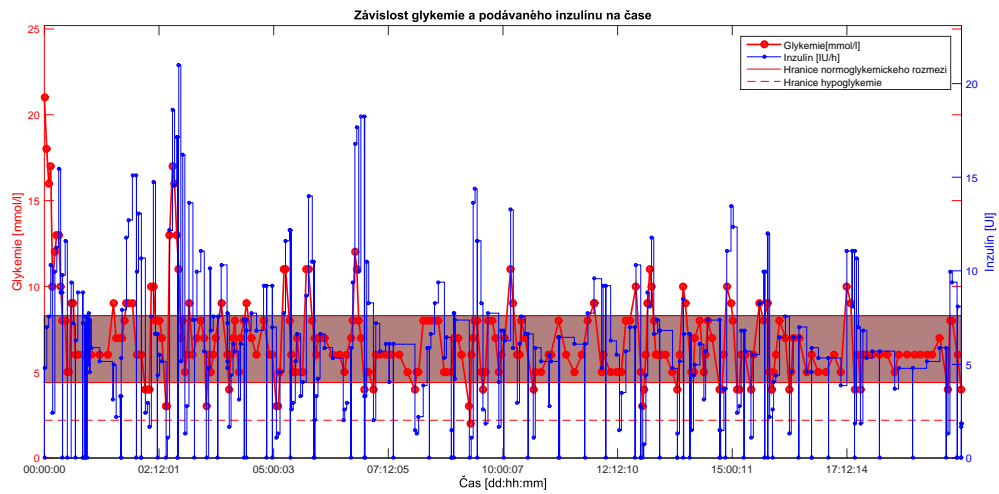


Obr. A.9: Graf závislosti glykemie a inzulínu na čase pacienta V.

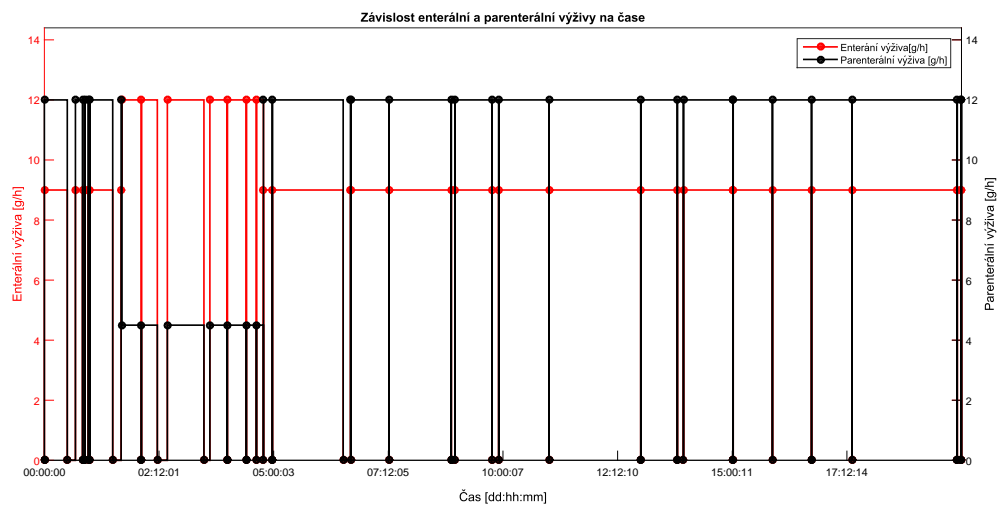


Obr. A.10: Graf závislosti enterální a parenterální výživy na čase pacienta V.

A.6 Pacient VI.

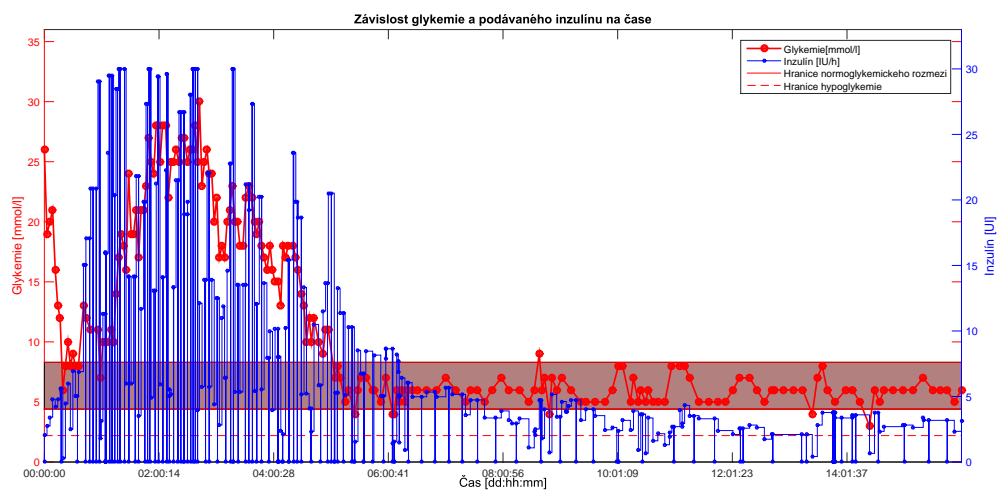


Obr. A.11: Graf závislosti glykemie a inzulínu na čase pacienta VI.

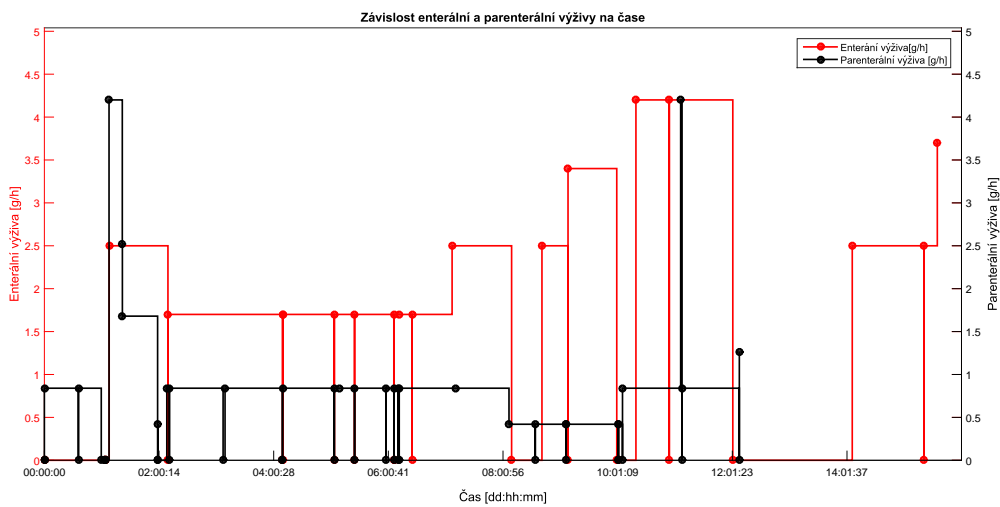


Obr. A.12: Graf závislosti enterální a parenterální výživy na čase pacienta VI.

A.7 Pacient VII.

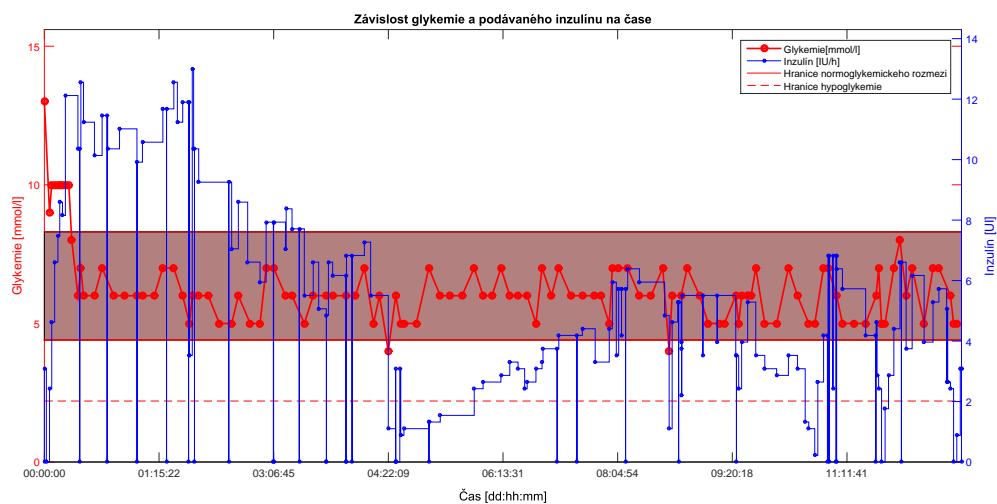


Obr. A.13: Graf závislostí glykemie a inzulínu na čase pacienta VII.

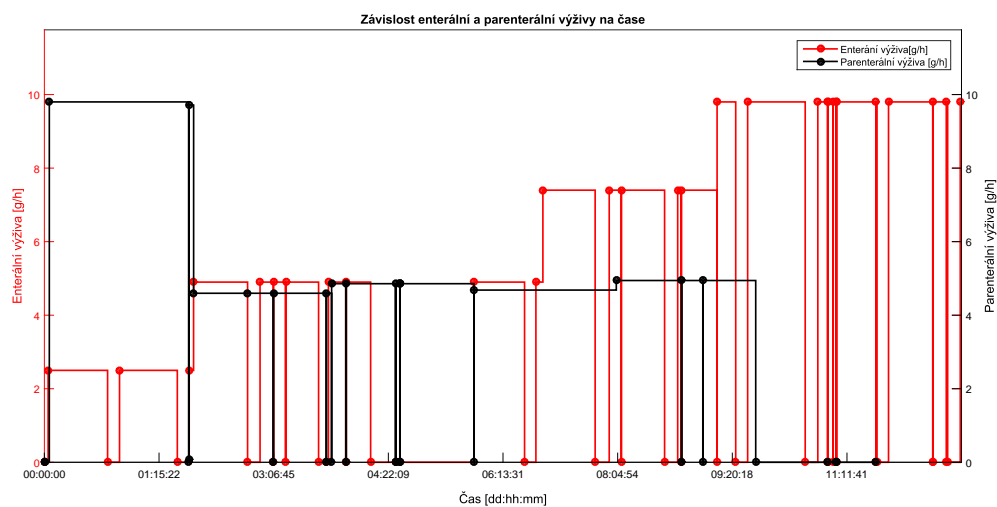


Obr. A.14: Graf závislostí enterální a parenterální výživy na čase pacienta VII.

A.8 Pacient VIII.

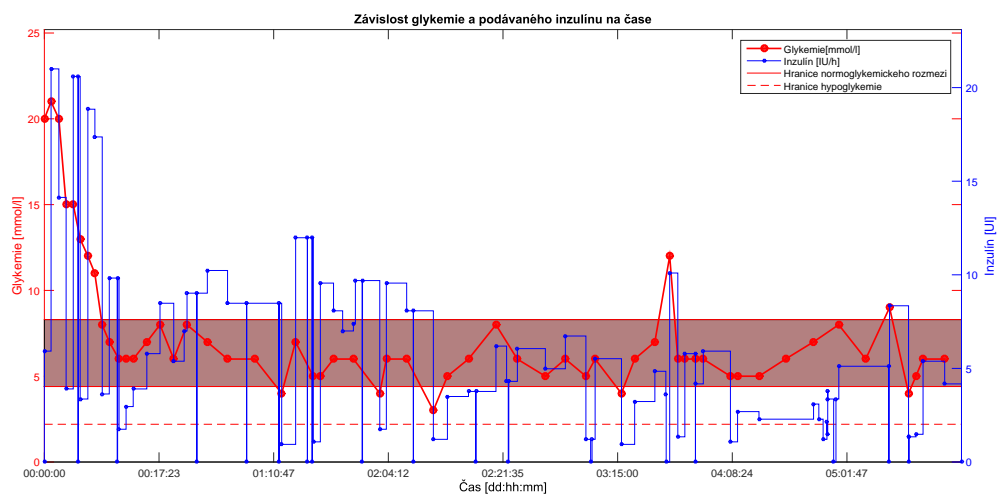


Obr. A.15: Graf závislostí glykemie a inzulínu na čase pacienta VIII.

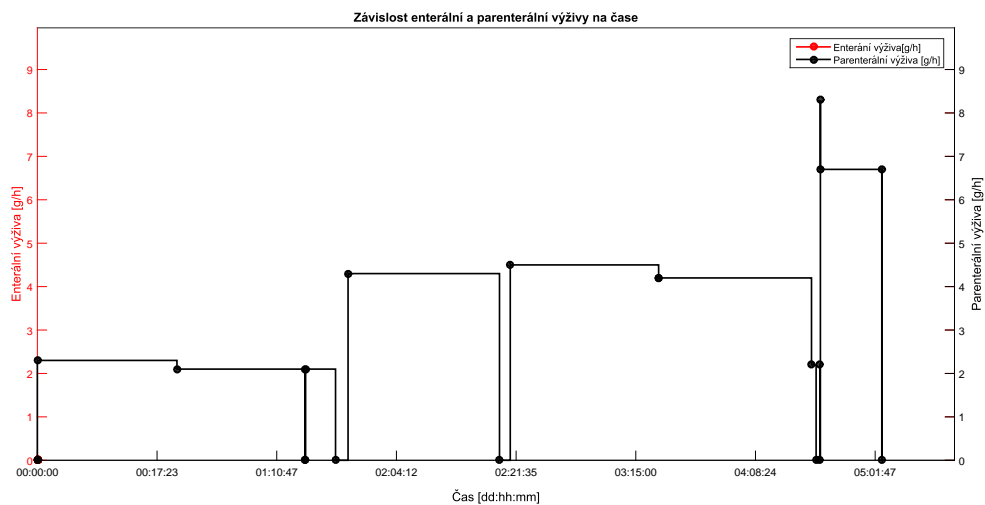


Obr. A.16: Graf závislostí enterální a parenterální výživy na čase pacienta VIII.

A.9 Pacient IX.



Obr. A.17: Graf závislosti glykemie a inzulínu na čase pacienta IX.



Obr. A.18: Graf závislosti enterální a parenterální výživy na čase pacienta IX.

B OBSAH PŘILOŽENÉHO CD

Ve složce obrázky jsou obsaženy veškeré použité obrázky v této práci. Složka skripty obsahuje veškeré funkce potřebné k spuštění GUI, které se spouští skriptem s názvem "gui_glyk.m". Složka skripty obsahuje také 9 vyšetření. Poslední složka s názvem vyšetření obsahuje jednotlivá vyšetření. Kód byl vytvářen v softwaru MATLAB verze 2014b.