

Masterarbeit

Automatische Insulintherapieanpassung in Typ 2 Diabetes

Autor: Alexandra Barth

Betreuer: Univ.-Prof. DI Dr. Luigi del Re
Dr. Florian Reiterer

Fertiggestellt: April 2019

Kurzfassung

Die Insulintherapieanpassung bei Typ 2 Diabetikern ist - gerade bei Patienten mit mehreren Injektionen am Tag (MDI - multiple daily injection) - eine komplexe Aufgabe, bei welcher der behandelnde Arzt die Insulindosis individuell auf jeden einzelnen Patienten abstimmen muss. Jahrelange Erfahrung dient als Grundlage einer korrekten und sinnvollen Insulinanpassung, um die Lebensqualität des jeweiligen Patienten zu erhalten.

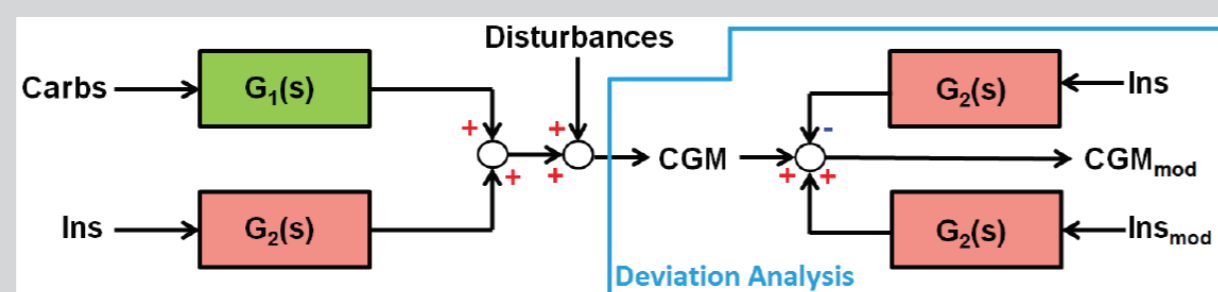
Diese Masterarbeit untersucht verschiedene Vorgehensweisen zur Insulinanpassung, analysiert Patientendaten, die vom Kepler Universitätsklinikum in Linz (in der Folge kurz KUK) zur Verfügung gestellt worden sind, und vergleicht dann die Ergebnisse mit anderen Anpassungsalgorithmen, wie zum Beispiel der Optimierung der Insulindosen in Simulationsstudien mit den Simulationsdatensatz des Hvidovre University Hospital (in der Folge kurz HUH).

Die wesentliche Hauptaussage dieser Arbeit ist, dass durch die Ergebnisse der Optimierung, in welcher die Insulindosen numerisch anhand von Simulationsstudien optimiert wurden, Regeln für die Schätzung der optimalen Insulinmengen, basierend auf einfach zu bestimmenden Größen (Nüchternblutglukose und prä- und postprandiale Blutglukosemesspunkte), extrahiert werden konnten. Zum Validieren dieser gefundenen Regeln wurden die dadurch berechneten optimalen Dosen mit den Anpassungen der Patientendaten des KUK verglichen und als plausibel befunden.

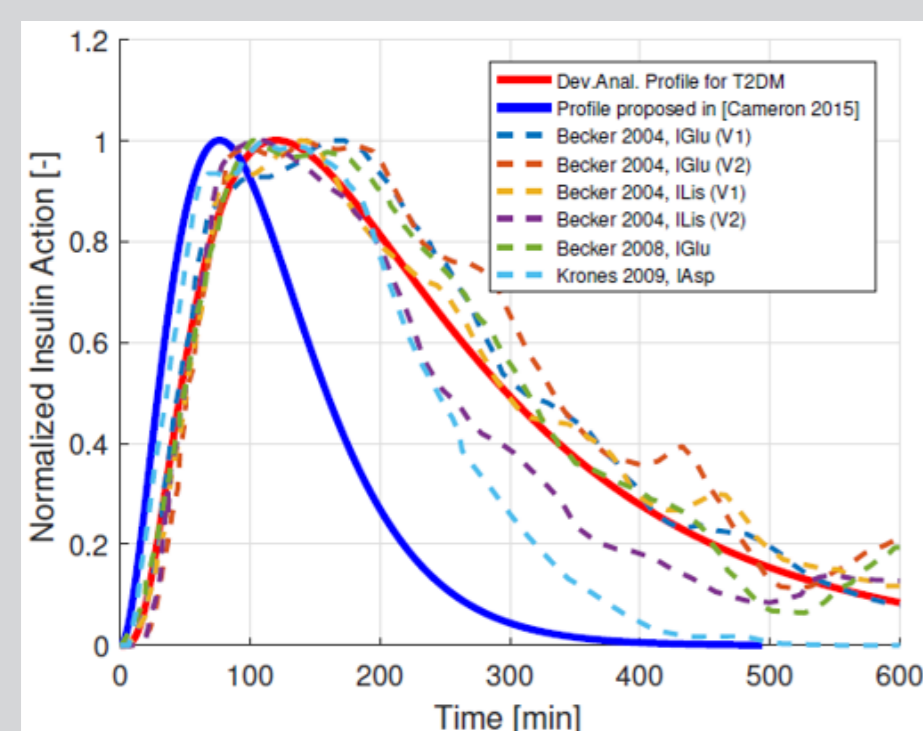
Optimierung

Die Optimierung der Insulindosen von Basal- und Bolusinsulin erfolgte mittels einer Zwei-Schritt-Optimierung. Das heißt, es wird im ersten Schritt das Basalinsulin und im zweiten Schritt das Bolusinsulin optimiert.

Die hierfür verwendete Simulationsumgebung ist die sogenannte Deviation Analysis. In der Grafik ist der Workflow dieser Methode abgebildet. Die Idee dahinter ist es, originale Messdaten mit einem linearen, mathematischen Modell für den Blutzucker zu kombinieren.



Als Modell hierfür wurde ein population mean pharmakodynamisches Profil von schnellwirkendem Insulin in Typ 2 Diabetes verwendet. Dieses Modell entspricht dem roten Verlauf in



nebenstehender Grafik. Die Kostenfunktion ist um 110 mg/dl zentriert und gewichtet Werte darunter exponentiell und Werte darüber quadratisch. So wird die Zeit in der Hypoglykämie mehr bestraft als die Zeit in der Hyperglykämie. Sie ist nachfolgend dargestellt:

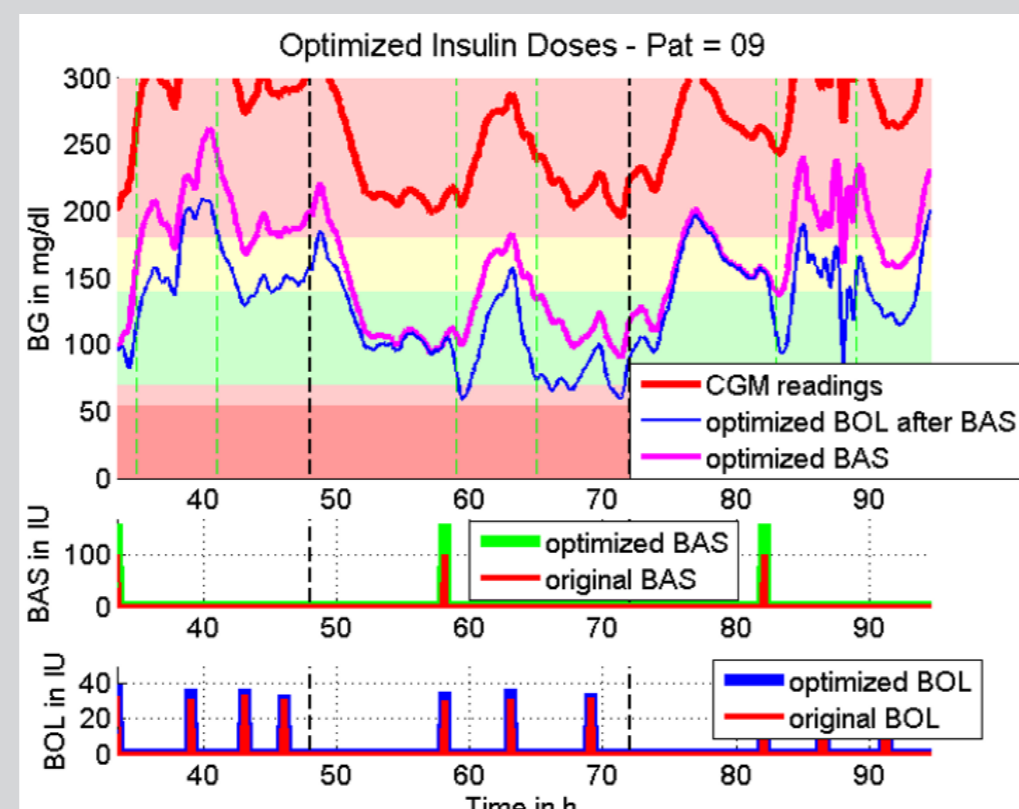
$$J = \sum_{i=1}^N \|G_+^e(i)\|^2 + \exp(0.18 \cdot \|G_-^e(i)\|) \quad (1)$$

$$G_+^e(i) = \max(\text{CGM}_{\text{mod}}(i) - 110 \text{ mg/dl}, 0 \text{ mg/dl}) \quad (2)$$

$$G_-^e(i) = \max(110 \text{ mg/dl} - \text{CGM}_{\text{mod}}(i), 0 \text{ mg/dl}) \quad (3)$$

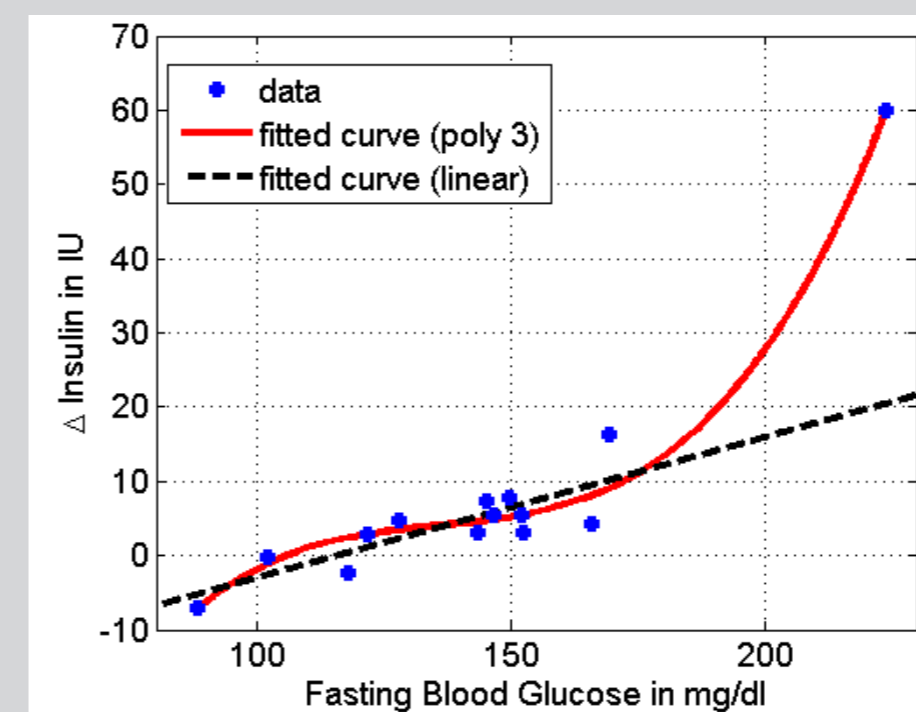
Im ersten Schritt wird das Basalinsulin optimiert. Diese Änderung wird mittels einer Parallelverschiebung der Glukosespur realisiert. Dies resultiert aus den Annahmen, dass das original eingespritzte und das modifizierte Insulin zu einem stationären Gleichgewichtszustand der jeweiligen Glukosespur führen und sich daraus die Verschiebung berechnen lässt.

Weiters wird vorausgesetzt, dass das Basalinsulin mit einer konstanten Rate während eines Tages metabolisiert wird. Das Bolusinsulin wird im zweiten Schritt optimiert. Die Bolusänderungen am Morgen, zu Mittag und am Abend werden mittels der Deviationanalysis realisiert. Die Ergebnisse sind in nebenstehender Grafik beispielhaft anhand eines Patienten (Patient 9) veranschaulicht. Wie zu sehen ist bräuchte dieser Patient doppelt so viel Basalinsulin, um in den euglykämischen Bereich zu kommen. Die Optimierung des Bolusinsulins senkt die Glukosewerte zusätzlich, jedoch wird der hypoglykämische Bereich nicht mehr vollends gemieden.



Extrahieren der Regeln

Aus den Ergebnissen der Optimierung wurde nun versucht Regeln für die Insulintherapieanpassung zu extrahieren. Diese wurden nach Basal- und Bolusinsulin unterteilt.

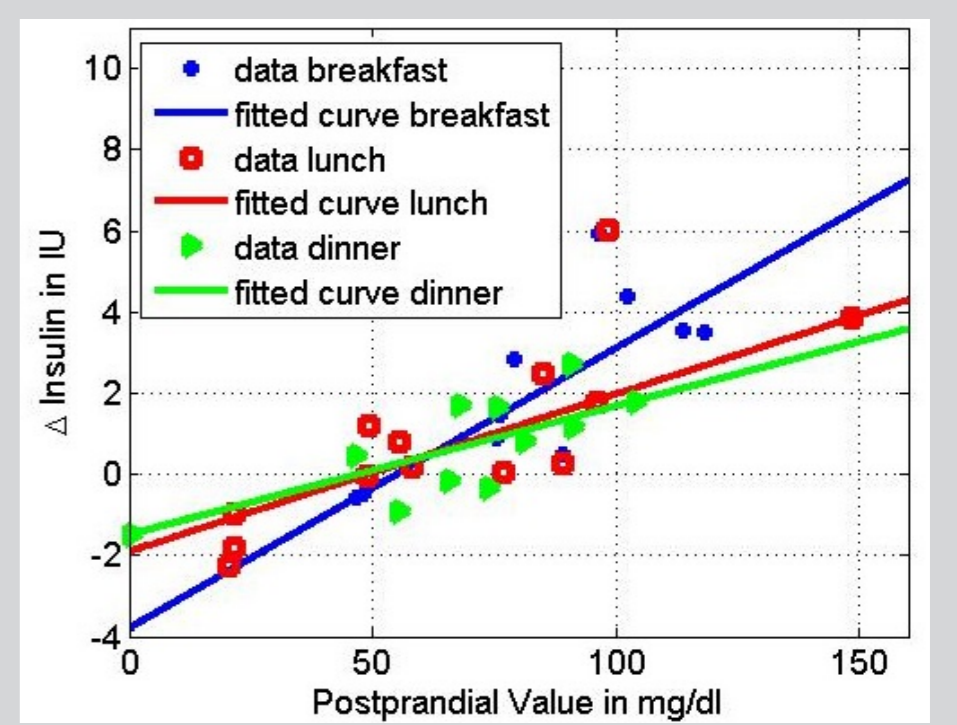


Für das langwirksame Insulin wurde die beste Korrelation zwischen der Nüchternblutglukose und der Insulindosisänderung gefunden. Diese Messwerte wurden am besten von einem Polynom 3. Ordnung gefittet. Da nur wenige hohe Nüchternblutglukosewerte zur Verfügung standen, wurde zusätzlich noch ein konservativeres Polynom 1. Ordnung gefittet. Nebenstehend sind diese Polynome zu sehen. Die verwendeten Polynome sind untenstehend aufgelistet. $\overline{BG}_{\text{fast.}}$ steht für den Nüchternblutglukosewert.

$$\Delta \text{TBD}_{\text{poly3}} = 7.3275e-05 \cdot \overline{BG}_{\text{fast.}}^3 - 0.0299 \cdot \overline{BG}_{\text{fast.}}^2 + 4.1342 \cdot \overline{BG}_{\text{fast.}} - 189.5261 \quad (4)$$

$$\Delta \text{TBD}_{\text{poly1}} = 0.1889 \cdot \overline{BG}_{\text{fast.}} - 21.9516 \quad (5)$$

Für das kurzwirksame Insulin wurde die beste Korrelation zwischen dem minimalen postprandialen Wert (also dem niedrigsten Wert zwischen zwei Mahlzeiten) und der Insulindosisänderung gefunden. Diese Messwerte wurden mit Polynomen 1. Ordnung gefittet und nach Frühstück, Mittagessen und Abendessen aufgeteilt. Dieser Sachverhalt ist nebenstehend abgebildet.



$$\Delta \text{BI}_{\text{Frühstück}} = 0.0690 \cdot \overline{BG}_{\text{postpr.,min}} - 3.7878 \quad (6)$$

$$\Delta \text{BI}_{\text{Mittag}} = 0.388 \cdot \overline{BG}_{\text{postpr.,min}} - 1.9253 \quad (7)$$

$$\Delta \text{BI}_{\text{Abend}} = 0.0317 \cdot \overline{BG}_{\text{postpr.,min}} - 1.5060 \quad (8)$$

Ergebnisse und Validation

Die extrahierten Regeln wurden nun auf die Patientendaten des KUK angewendet. In folgender Tabelle sind die Ergebnisse dargestellt. In den ersten drei Zeilen sind die Insulindosisänderungen nach Dr. Ebner, dem behandelnden Arzt des KUK, aufgelistet. In den nächsten Zeilen die Insulinänderungen nach den extrahierten Regeln. In den letzten beiden Zeilen befinden sich noch zusätzlich die HbA1c-Werte der Patienten einmal vor der Einstellung nach Dr. Ebner und einmal drei Monate nach dieser Änderung.

Es ist deutlich zu sehen, dass die vorgeschlagenen Basalinsulindosisänderungen nach den Regeln höher sind als die tatsächlichen. Dies resultiert aus der Tatsache, dass Dr. Ebner nur wenig Zeit hatte, um die Einstellungen vorzunehmen und zu kontrollieren. Daher steht die Sicherheit des Patienten an erster Stelle. Allerdings ist an den HbA1c-Werten nach der Einstellung zu erkennen, dass die Patienten zu wenig Insulin haben und daher die Anpassungen nach den extrahierten Regeln in die richtige Richtung weisen. Von den analysierten Patienten ist Patient 16 der einzige, welcher nach der Einstellung einen HbA1c-Wert von unter 7% erreicht. Bei diesem Patienten stimmen die Insulindosisänderungen nach Dr. Ebner und den Regeln ziemlich gut überein. Dies deutet darauf hin, dass die extrahierten Regeln von einem qualitativen Standpunkt aus plausibel sind.

Patient		5	6	16	17	28	30
Dr. Ebner [IE]	ΔTBD	6	12	5	4	4	6
	ΔBI	1/-3/-3	-8/-6/-8	4/4/4	-1/-2/-3	4/4/4	5/5/5
	ΔGesamt	1	-10	17	-2	16	21
Regeln [IE]	$\Delta \text{TBD}_{\text{poly1}}$	22	12	10	20	12	14
	$\Delta \text{TBD}_{\text{poly3}}$	71	13	8	55	14	20
	ΔBI	-1/-2/4	0/0/-	3/5/4	0/-2/-1	3/2/1	1/1/1
	ΔGesamt	23 / 72	12 / 13	22 / 20	17 / 52	18 / 20	17 / 23
HbA1c [%]	vor Einst.	7.6	7.6	7.2	7.2	8.5	9.3
	nach Einst.	7.3	7.2	6.6	7.2	8.4	7.5

Zusammenfassung und Ausblick

Es wurde eine Optimierung der Insulindosen durchgeführt. Diese wurde mit dem Simulationsdatensatz des HUH ausgeführt und anschließend an den Patientendaten des KUK validiert. In einem weiteren Schritt wurden Regeln für die Einstellung von Basal- und Bolusinsulin aus der Optimierung abgeleitet. Es hat sich herausgestellt, dass diese Regeln gut anwendbar sind. Allerdings können diese Regeln nicht unkontrolliert angewendet werden, da für hohe Nüchternblutglukosewerte eine sehr starke Erhöhung der Dosis an Basalinsulin vorgeschlagen wird. Dies resultiert daraus, dass die Patientengruppen des HUH und des KUK in Hinblick auf die demografischen Daten nicht optimal zusammengefasst haben (HUH-Patienten haben deutlich höhere Insulinresistenz). Diese Regeln müssen daher in der Praxis mit Vorsicht genossen werden und können viel mehr als Richtlinien für den Diabetiker angesehen werden, wie weit er oder sie theoretisch titrieren müsste, um optimale Ergebnisse zu erhalten.