

## Válaszok Dr. Bari Ferenc egyetemi tanár bírálatában megfogalmazott kérdéseire

A dolgozat címe: New Methods for Computer based Blood Glucose Level Prediction

Tisztelt Dr. Bari Ferenc!

Szeretném megköszönni Professzor úr konstruktív bírálatát és az eredmények objektív értékelését. A bírálat kritikai megjegyzéseivel egyetértek, a bemutatott munkát természetesen sok ponton lehetne még javítani és továbbfejleszteni. A gondos szerkesztés ellenére a szövegben megmaradt formai hibákért ezúton elnézést kérek.

A bírálatban szereplő konkrét kérdésekre az alábbiakban szeretnék válaszolni.

- 1. A kívánatos vércukor szint szempontjából van-e különbség az egyes és a kettes típusú diabéteszes betegek estében (az 1. táblázat szerint igen, még ha minimális is), van-e ennek a különbségnek jelentősége, és ha igen, akkor az miként érinti a modellezési folyamatot?***

Az 1. táblázat forrása: [https://www.diabetes.co.uk/diabetes\\_care/blood-sugar-level-ranges.html](https://www.diabetes.co.uk/diabetes_care/blood-sugar-level-ranges.html)

*Table 1. Recommended target blood glucose level ranges for type 2 and type 1 diabetic.*

| DM Type         | Before meal   | 2 hours after a meal |
|-----------------|---------------|----------------------|
| Type 2 diabetes | 4 to 7 mmol/l | under 8.5 mmol/l     |
| Type 1 diabetes | 4 to 7 mmol/l | 5 to 9 mmol/l        |

Bár vannak átlagosan elvártnak tekintett határértékek, akár 1-es akár 2-es típusú cukorbeteg számára, a tényleges diabetológiai ellátási gyakorlatban nem elsősorban a cukorbetegség típusa határozza meg az ideális célértéket, hanem az sok egyéb tényezőtől (például társbetegségek stb.) függhet, ezért egyénenként eltérő lehet.

A táblázatban jelzett különbség nem érinti a modellezési folyamatot, mert munkámban a korábbi mérések alapján várható érték előrejelzése volt a cél személyre szabott modellek használatával, nem pedig inzulin-beadási ajánlást adni a táblázatban lévő, vagy bármilyen más kívánatos vércukorszint-érték eléréséhez.

**2. Továbbra is fennáll a vércukor mérők pontosságáról (pontatlanságáról) leírt állítás? Ha igen, akkor ez alapjaiban megkérdőjelez minden nagy populációt érintő elemzést, kérdésessé teszi a módszerek objektív értékelését. Mi az oka annak, hogy ennyire pontatlan a vércukor mérése? Mekkora heterogenitást mutat a vércukor szint az egyes szervek esetén a periférás vérben?**

A vércukormérő eszközök pontosságáról szóló állítás forrása a gyártók által közzétett specifikáció.

A vércukorszintet legpontosabban laboratóriumban intravénásan vett vérből lehet mérni és a vércukorszint mérő eszközök pontosságát ehhez az értékhez viszonyítva mérik. A laboratóriumi vizsgálat során a mintát jellemzően a kar vénájából veszik, majd a vörösvértestek eltávolítása után csak a plazmát vizsgálják. A személyi (ujjbegyes) mérők ezzel szemben az ujjbegyből származó teljes vérminta segítségével mérik a vércukorszintet, beleértve a vörösvértesteket és minden egyéb összetevőt, ami hatással van a pontosságra. Egyéb, hibát okozó tényezők lehetnek például a környezeti hőmérséklet, a helytelen kézmosás, megváltozott hematokrit vagy a természetben előforduló zavaró anyagok, de általában a laboratóriumi leolvasás 15-20% -án belüli mérő eredményét tekintik pontosnak. Az ujjbegyes mérések tényleges hibája a mérések 95 %-ában 1 mmol/l alatt van.

A folyamatos, valós idejű glükózmonitorozó készülék (CGM) az ujjbegyes mérésen alapuló kézi kalibráció után a szöveti glükóz-koncentráció alapján ad vércukorszint-becslést, a tényleges hibája a mérések 95 %-ában 3 mmol/l alatt van.

Természetesen a mérőeszközök, technológiák folyamatosan fejlődnek, de a dolgozat nem foglalkozik méréstechnikai kutatással. A munkám távlati célja járóbetegek életmód-támogatása, így az elfogadott nemzetközi kutatási módszertannal összhangban a lehető legkevésbé invazív, gyakori mintavételre alkalmas módszerre alapoztam a vizsgálati protokollt, amely a CGM, egyben a legpontatlanabb eszköz is. Gyakori invazív mérésre alapozott klinikai protokollt járóbetegekkel a gyakorlatban nehéz lenne kivitelezni.

A CGM által mért értékeket használtam a modell tanítására, tehát a kifejlesztett előrejelző modellek konkrét célja a CGM által mutatott érték megjósolása. A CGM fent említett hibája nem befolyásolja az előrejelzés, modell-tanítás módszerét. Mivel a CGM eszközök fejlődésével várhatóan a hibájuk is csökkenni fog, ezért ha a CGM-es értéket jól tudjuk becsülni, akkor a becslés intravénás értékhez képest számított abszolút hibája is csökken.

Az egyes szervek között, azok eltérő glükóz fogyasztása miatt, megfigyelhetők különbségek a vénás vér glükóz koncentrációjában. Azonban e különbségek mérése a klinikumban is nehézkes, nem beszélve a mindennapokról, így ennek vizsgálata nem volt része a jelen kutatásnak.

**3. *Mi volt az oka annak, hogy megbízhatatlannak minősítettek mért eredményeket 10. ábra? Mi volt a kizárási kritérium?***

A kizárási kritériumok között szerepelt többszöri sikertelen kalibrálás illetve az étkezés utáni 2 órában fellépő jelentős szenzorhiba, azaz ha nincs mért érték az idő több mint 20%-ában.

**4. *Kétségtelen, hogy a gyakori, kisebb dózisú inzulin adagolás stabilabb plazma inzulin koncentrációt eredményez, mit az egy-két nagyobb dózis naponta. Ismerve, hogy jelenleg is számos beteg van inzulin pumpán, milyen adagolási rezsim tűnik a leggyakoribbnak? Létezik-e valószínűsíthető inzulin-adagolási séma? ill. milyen perspektívát lát a személyre szabott, mesterséges intelligencián alapuló inzulin-adagoló programok fejlesztésének? Mik jelentik itt a legnagyobb kihívást és melyek a legfontosabb korlátok?***

A diabetológiai szakirodalom szerint a gyakori, kisebb dózisú inzulin beadás valóban stabilabb inzulin koncentrációt eredményez. A manuális inzulin pumpa használata azonban kényelmetlenségekkel, kockázatokkal és költségekkel jár, ezért várhatóan még sokáig nem fogja kiszorítani a manuális szubkután injekciót. A tényleges gyakorlat a pumpával is az étkezési bólusok beadása, viszont a pumpán beállítható a bázis inzulin adagolása egyenletesen elosztva, szemben az egyszeri (manuális) bázális injekcióval. A különböző pumpa-típusok között is nagy különbségek vannak, van, amelyik több kisebb dózissra tudja elosztani a bólus dózist is.

A kutatásomban egy étkezésre és egy bólus injekció hatásának modellezésére alkalmas modelleket vizsgáltam. Bár mindegy, hogy a bólus pumpával vagy szubkután módon lett beadva, viszont a modell-tanítás szempontjából lényeges az egyszeri szubkután bázis injekció, tehát az eredmények alkalmazhatósága nem terjeszthető ki a pumpás betegek támogatására.

Léteznek zárt hurkú, három elemből álló (CGM, szabályozó algoritmus, vezérelt inzulinpumpa) rendszerek is a mesterséges hasnyálmirigy kutatáshoz kötődően, de az ilyen jellegű szabályozási algoritmusokkal a kutatásban nem foglalkoztam. Sok lehetőség rejlik az ilyen jellegű kutatásokban és nagy jövő előtt áll.

**5. *A 15 ábra meglehetősen nagy hiba előfordulását valószínűsíti. Mikor kell elvetni ezt a módszert? Mi lehet a jóság kritériuma?***

Maga a használt (Palumbo-féle) vércukorszint-vezérlési modell elég nagy hibával működik, az egyszerűsége és a szerény paraméterezhetősége miatt nem rendelkezik elég nagy előrejelzési erővel. A harmadik tézispontban ez került javításra a vércukorszint-vezérlési modell teljes elhagyásával.

Ebben a tézispontban a vércukorszint-vezérlési modell javítása nem volt cél, a 15. ábrán csak az került bemutatásra, hogy a hiba függ a bázis inzulin profiltól. Véleményem szerint a bázis inzulin profil bármilyen kicsi, de szignifikáns (lásd 8. táblázat) javulás esetén is érdemes alkalmazni.

A jósági kritériummal kapcsolatban megjegyzem, hogy a cél az eddigi módszerek javítása volt, amit sikerült elérni, de a konkrét klinikai felhasználhatóság alkalmazásfüggő és a kiszámított vércukorszint-előrejelzés csak tájékoztató jellegű lehet.

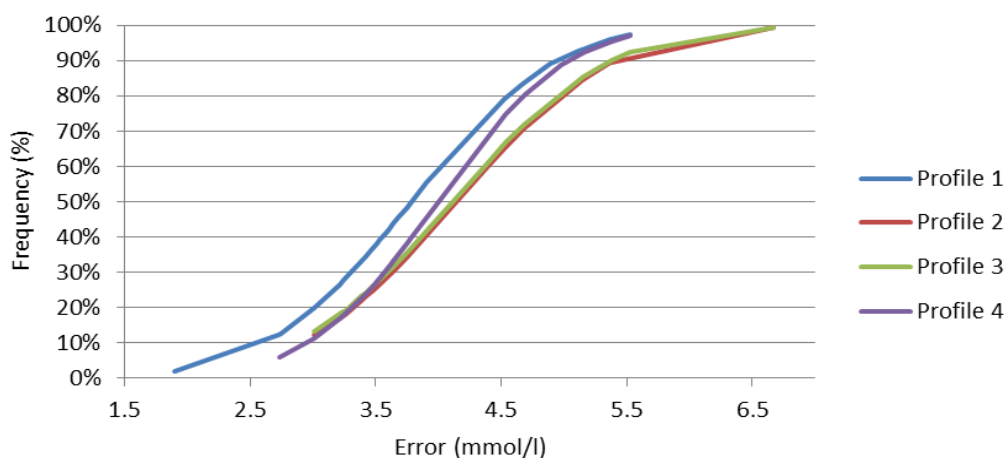


Figure 15. Normal cumulative prediction error distribution for the different 4 insulin profiles. Mean and Standard Deviation were (3.782, 0.908), (4.145, 0.980), (4.112, 0.986) and (3.998, 0.814) for Profile 1, Profile 2, Profile 3 and Profile 4 respectively.

Table 8. Paired t-test result for prediction errors of the original method and new method.

| Dataset | No. of measurements | p      |
|---------|---------------------|--------|
| P01     | 1524                | < 0.01 |
| P02     | 1456                | 0.093  |
| P03     | 1562                | < 0.01 |
| P04.1   | 1724                | < 0.01 |
| P04.2   | 1491                | < 0.01 |
| P06     | 947                 | < 0.01 |
| P07     | 1477                | < 0.01 |
| P09     | 1440                | < 0.01 |
| P10     | 1534                | < 0.01 |
| P11     | 1674                | < 0.01 |
| P12.1   | 590                 | < 0.01 |
| P12.2   | 1589                | < 0.01 |
| P14     | 1445                | < 0.05 |
| P15     | 433                 | < 0.01 |
| P16     | 1444                | 0.11   |
| P17     | 1695                | < 0.01 |
| P18     | 1473                | < 0.01 |
| P19     | 1487                | < 0.01 |

**6. A dolgozat meglehetősen sok témát érint, ugyanakkor szinte mindegyik elemzés mögött nagyon kevés mért adat állt a rendelkezésre. Történt-e az elmúlt években további adatgyűjtés és ennek fényében mit mutatnak a modell-elemzések?**

Az adatsorok száma valóban alacsony, ez azonban más, hasonló kutatásokban is meglévő jelenség. Ennek fő oka az, hogy a vizsgálat komplex kihívásokat teremt a résztvevők és a kivitelezők felé is. Nehéz olyan önkénteseket találni, akik végig betartják az elvárásokat (naplózás, kalibrálás), s így használható adatokat biztosítanak. A jó minőségű adatok érdekében a drága műszerek mellett (pl. CGM, szenzorok), szükség van további orvosi, ápolói munkára is, ami magas költségekkel járó klinikai kísérleteket eredményez. Újabb kísérletekre sajnos az ahhoz szükséges források hiánya miatt nem kerülhetett sor.

Azonban fontos megjegyezni, hogy habár populáció szintű elemzésre a kevés adatsor nem alkalmas, az egyes modellek egymástól függetlenül, egyénenként lettek betanítva, ami személyekre szabott előrejelzést tesz lehetővé. A személyes modell teljesítményét, taníthatóságát az egy személytől rendelkezésre álló mért adatsor hossza szabja meg, ez pedig a 2-3 hetes klinikai kísérletben elegendő volt a más irodalmi módszereket túlszárnyaló pontosság eléréséhez.

Még egyszer köszönöm Professzor úrnak a gondos bírálatot és a további kutatáshoz adott útmutatást!

Szulejmánijja, 2021. szeptember 12.

Tisztelettel:



Rebaz A. H. Karim