

## Výsledky klinickej štúdie zameranej na komplexný manažment diabetických pacientov prostredníctvom telemedicínskych služieb

Lehocki Fedor · Informačné technológie, Medicína

02.12.2015



Zvýšenie kvality zdravotnej starostlivosti u chronicky chorých pacientov s poruchami látkovej premeny týkajúcej sa metabolizmu sacharidov (diabetes mellitus I. a II. typu) nadväzuje na aktuálnu celosvetovú potrebu zefektívňovania poskytovania zdravotnej starostlivosti súvisiacu s narastajúcou prevalenciou chronických ochorení a finančných požiadaviek na zdravotné systémy. Minimalizáciu výskytu nových pacientov, ako aj udržanie kvality života existujúcich pacientov s danou diagnózou je možné dosiahnuť prostredníctvom komplexného manažmentu ich zdravotného stavu.

Keďže je pri tomto chronickom ochorení veľký dôraz kladený na úlohu pacienta v starostlivosti o svoje zdravie biomedicínska informatika a moderné IKT môžu výrazne prispieť pri vývoji metód a riešení na zber, prenos, integráciu a analýzu vybraných zdravotných údajov o pacientovi. Výsledkom sú postupy na monitorovanie a udržiavanie hodnôt glykémie, tlaku, váhy, odporúčaní vhodného stravovacieho režimu a fyzickej aktivity pacienta. Udržiavať dobrú kompenzáciu pacienta je možné aj zavedením odporúčaní denných dávok inzulínu (alebo iných medikamentov) na základe predikcie vývoja jeho zdravotného stavu.

Prepojením mobilných zariadení, bluetoothových senzorov a klinických diagnostických systémov sa zabezpečil vývoj vhodných telemedicínskych služieb na sledovanie, prenos dát a vyhodnocovanie zdravotného stavu pacienta a informovanie o jeho aktuálnom zdravotnom stave jeho najbližších ako aj medicínskeho personálu.

### Ciele projektu

Zámerom projektu "Centrum výskumu závažných ochorení a ich komplikácií" bolo podporiť dlhodobejšiu existenciu špičkového výskumného centra zameraného na základný ako aj aplikovaný výskum a vývoj, vrátane silného prepojenia na vysokoškolské vzdelávanie a zapájanie študentov do výskumu. Prvá etapa výskumného centra bola v zmysle výzvy na predkladanie projektov zameraná na špičkový základný výskum, pričom ako téma výskumu bola identifikovaná diabetická retinopatia a prístup k výskumu tejto problematiky pozostával z epidemiologickej štúdie, z biomedicínskej časti, ako aj z časti zameranej na výskum za využitia moderných IKT prístupov.

Projekt bol realizovaný v rámci Operačného programu výskum a vývoj v období február 2014 až december 2015. Žiadateľom projektu bol Novartis Slovakia, s.r.o. a partnermi boli MEDIREX GROUP ACADEMY, n. o., Anext, a.s., Univerzita Komenského v Bratislave a Slovenská technická univerzita v Bratislave. V rámci daného projektu bol výskum v oblasti využitia moderných IKT prístupov realizovaný s nasledovnými cieľmi:

1. Vývoj metód a postupov na monitorovanie a hodnotenie zdravotného stavu diabetických pacientov prostredníctvom telemedicínskych služieb.
2. Vývoj analytických metód a systémov na podporu rozhodovania medicínskeho personálu z neštruktúrovaných a semištruktúrovaných dát.

Za účelom naplnenia vyššie spomenutých cieľov bola realizovaná neintervenčná štúdia zameraná na overenie významu monitorovania zdravotného stavu pacienta s diabetes mellitus pomocou inovatívnych telemedicínskych technológií s cieľom udržať a/alebo zlepšiť kompenzáciu ochorenia a redukovat' riziko zhoršenia stavu a vzniku komplikácií. Hlavnými cieľmi štúdie boli:

- vyhodnotiť dopad použitia telemedicínskych služieb na adhérenciu pacienta k liečbe a k režimovým opatreniam potrebným pri liečbe cukrovky v podmienkach každodennej diagnosticko-terapeutickej ambulantnej starostlivosti.
- posúdiť vplyv moderných informačných a komunikačných technológií na komplexný manažment zdravotného stavu pacienta s cieľom zlepšiť a/alebo udržať kompenzáciu ochorenia.

Štúdia prebiehala v čase od decembra 2014 do júna 2015. V tomto období bolo v zmysle inklúzy kritérií do štúdie zaradených 400 pacientov v 18 diabetologických centrách. Pacienti boli sledovaní po dobu 6 mesiacov, pričom absolvovali 1 vstupnú návštevu (v čase M0) a 2 kontrolné návštevy (v čase M3 a M6, t.j. po 3 a 6 mesiacoch od zaradenia do štúdie). Zber údajov bol ukončený v novembri 2015.

Pre účely tejto štúdie bol špeciálne vyvinutý denník diabetika formou aplikácie v mobilnom zariadení tak, aby bolo jeho vyplňanie čo najpohodlnejšie, čo má mnohé výhody v porovnaní s tradičnou tlačenou verziou denníka. Okrem užívateľsky pohodlného zadávania údajov slúžil aj na priebežné monitorovanie zdravotného stavu pacienta vďaka analytickým funkciám umožňujúcim sledovanie časových trendov a tiež umožňoval pohodlnú komunikáciu medzi pacientom a lekárom. V súlade s bežnou zdravotnou starostlivosťou bola frekvencia zapisovania údajov do elektronického denníka diabetika závislá od pacientovho zdravotného stavu, závažnosti ochorenia a typu liečby a bola nastavená v spolupráci so skúšajúcim lekárom. V prípade technických problémov s aplikáciou v mobilnom zariadení bola počas trvania štúdie k dispozícii technická podpora. Lekár mal zabezpečený prístup k údajom od pacienta prostredníctvom Centrálného systému pre manažment pacienta (CSMP), tento systém mu tiež umožňoval zadávať údaje počas 3 kontrolných návštev. Rovnako aj pacient mohol k svojim údajom pristupovať cez CSMP.

Prenos údajov z domácich meraní pacienta umožňoval lekárovi zhodnotiť zdravotný stav a zabezpečiť optimálnu liečbu pacienta v reálnom čase („on-line“). K stabilizácii ochorenia prispel aj systém upozornení (tzv. „alertov“) vybudovaný na základe

zhromažďovaných údajov. V prípade chýbajúcich domácich meraní alebo v prípade nameraných hodnôt prekračujúcich odporúčaný interval, dostal pacient aj lekár upozornenie prostredníctvom CSMP. V takýchto prípadoch lekár telefonicky alebo iným vopred dohodnutým spôsobom kontaktoval pacienta a upozornil ho na hraničné hodnoty jeho ukazovateľov alebo chýbajúce údaje, prípadne zistil príčinu notifikácie. V prípade, že zistil, že zdravotný stav si vyžaduje úpravu liečby alebo režimových opatrení, postupoval rovnako ako počas bežnej zdravotnej starostlivosti.

Diskontinuálny zber údajov o koncentrácii glukózy v krvi a vybraných fyziologických údajov u diabetických pacientov bol realizovaný pomocou sady eDiaSmart vyvinutej spoločnosťou ANEXT a.s. v spolupráci s FEI STU Bratislava a Národným centrom telemedicínskych služieb. V rámci priebežného vyhodnocovania zdravotného stavu pacienta boli generované reporty (obr. 1), ktoré sa na pravidelnej báze zasielali lekárom a poskytovali prehľad nameraných dát.



Obr.1: Príklad generovaných reportov pre lekárov indikujúci vývoj zdravotného stavu pacientov

Reporty obsahovali informácie o sledovanom období, identifikátore pacientovho setu, type diabetu (T1DM, T2DM), dátume registrácie pacienta do systému (začiatok monitorovania) a informáciu o najbližšom kontrolnom vyšetrení (M3 alebo M6). Grafické výstupy umožňovali sledovanie vývoja glykémie, príjem karbohydrátov a inzulínu počas 24h v sledovanom období. Report obsahoval grafy vývoja glykémie, systolického a diastolického tlaku počas sledovaného obdobia. Počas priebehu projektu realizačný tím identifikoval a zrealizoval nasledovné úpravy komplexného systému (mobilná aplikácia a portál):

- Upozornenia pacientom na pravidelné meranie - podľa chýbajúcich meraní,
- Úprava zadávania jedálnička a fyzickej aktivity pre zlepšenie prívětivosti používateľom,
- Generovanie alarmov a stavu pacienta na portáli,
- Motivačná schéma (bodovanie) - za účelom posúdenia vplyvu využitia moderných IKT pri manažmente diabetických pacientov vedúcich k zvýšeniu adherencie k terapii.

Tieto zmeny boli založené na požiadavkách lekárov a pacientov, ako aj potrebe zvýšiť mieru zadávania údajov (najmä manuálne zadávaných) do systému. Následkom aplikácie uvedených zmien sa zlepšilo zadávanie manuálnych dát z 20% až na 30% v

porovnaní pred úpravami systému.

## **Analytické metódy**

V súvislosti s vývojom analytických metód sa výskumný tím zamerlal na problematiku hĺbkovej analýzy údajov (data mining). Príkladom takýchto dát sú štruktúrované, semištruktúrované a neštruktúrované dáta z biochemických a genetických vyšetrení, dáta v EHR, dáta z telemedicínskych systémov umožňujúce on-line sledovanie zdrav. stavu pacienta, dáta zo špecializovaných oftalmologických vyšetrení. V zmysle cieľov popísaných vyššie sa analýza primárne týkala dát získaných z telemonitoringu. V ďalšom texte sa budeme prikláňať k výrazu data mining namiesto slovenského výrazu dolovanie dát. Je niekoľko uhlov pohľadu na samotný data mining. Niektorí ho považujú za objavovanie informácií v dátach iní ho považujú za akýsi medzikrok pri tomto objavovaní. Jednotlivé kroky pri data miningu môžeme rozdeliť nasledovne:

1. čistenie dát (data cleaning) - odstránenie šumu a nekonzistentných dát
2. integrácia dát (data integration) - používame tam, kde je možné získavať dáta z viacerých (heterogénnych) zdrojov
3. selekcia dát (data selection) - výber vhodných (relevantných) dát z databázy (dátového skladu)
4. transformácia dát (data transformation) - transformácia alebo ustálenie dát vo forme vhodnej pre data mining; dosahuje sa to napr. súhrnom alebo agregáčnymi operáciami
5. dolovanie dát (data mining) - základný proces, kde používame inteligentné metódy na získanie nejakých charakteristík dát
6. vyhodnotenie týchto charakteristík (pattern evaluation) - stanovenie zaujímavých charakteristík dát, ktoré predstavujú pre nás dôležité poznatky, založené na tzv. mierach atraktivity
7. prezentovanie získaných poznatkov (knowledge presentation) - vizualizácia a prezentovanie vydolovaných poznatkov používateľovi.

Klasifikácia alebo zadelenie do tried, roztriedenie je taký proces pri ktorom nájdeme model (alebo funkciu), ktorá priradí dátam nejakú kategóriu. Účel tohto modelu je stanovenie kategórie pre neodkategorizované dáta. Kým klasifikácia len zarad'uje, kategorizuje diskkrétne a neusporiadané údaje na predikciu využívame spojité funkcie. To znamená, že pomocou tejto funkcie predpovedáme chýbajúce resp. nedostupné numerické dáta a nie ich kategórie.

Predikčnú spojité funkciu získame regresnou analýzou. Tomuto všetkému predchádza ešte analýza relevantnosti, ktorá nám umožní odlíšiť ktoré dáta alebo kategórie týchto dát nie je potrebné do predikčných analýz zahrňať. Predikcia pomocou metódy najbližšieho suseda a predikcia pomocou zhľukovania dát sú metódami data miningu. Intuitívne môže byť metóda zhľukovania dát jasná - teda že dáta s podobnými vlastnosťami sú zhľukované dokopy. Metóda najbližšieho suseda je čosi podobné, jej princíp spočíva v tom, že hodnotu, ktorú chceme predpovedať hľadáme v aktuálnej databáze na základe jej najbližších susedov v histórii, t.j. v minulých databázach.

Zhľukovanie objektov je zjednodušené povedané hľadanie takých skupín objektov, kde objekty v rámci jednej skupiny sú si podobné (ale spolu nejako súvisia) a zároveň sú rozdielne od objektov v druhej skupine (alebo s nimi nijako nesúvisia). Metódy

zhlukovania objektov umožňujú lepšie porozumenie dátam. Dané metódy taktiež poskytujú lepší prehľad v dátach a sumarizáciu keďže zhlukovaním môžeme redukovať množstvo dát. Rozlišujeme niekoľko typov zhlukov, pre naše potreby sa budeme venovať zhlukom daných účelovou funkciou (objective function). Pre daný typ zhlukovania je charakteristické, že hľadáme zhluky, ktoré minimalizujú, resp. maximalizujú účelovú funkciu.

Zvažujeme všetky možné spôsoby podelenia objektov do zhlukov a vyhodnocujeme nakoľko dobre spĺňajú jednotlivé potenciálne zhluky účelovú funkciu (NP-zložitý problém). Môžeme mať globálne alebo lokálne účelové funkcie - algoritmy hierarchického zhlukovania majú väčšinou lokálnu účelovú funkciu kým segmentačné globálnu. Alternatívou k zostaveniu globálnej účelovej funkcie je napasovať dáta do parametrického modelu - parametre modelu sú určené na základe dát. Zmesové modely predpokladajú, že dáta sú realizáciami zmesi náhodných premenných.

Ak výsledkom klasifikácie je rozdelenie záznamov do skupín podľa podobnosti v nejakej črte a výsledkom predikcie je určenie príslušnosti jedného záznamu ku konkrétnej skupine, potom hľadanie podobných záznamov obsahuje spoločné prvky z oboch prístupov. Skupiny sa formujú za chodu a záznam ku ktorému hľadáme ďalšie podobné záznamy je vopred určený. Hľadáme teda najbližších susedov ku danému záznamu, pričom môžeme použiť metódy zhlukovania, napr. pomocou účelovej funkcie.

Hľadanie podobných záznamov je výhodné použiť v telemedicíne, napr. keď si pacient v domácom prostredí meria hodnoty glykémie, krvného tlaku, množstvo aplikovaného inzulínu a ďalšie relevantné veličiny (kalorický príjem, fyzickú aktivitu, náladu) a údaje manuálne či automaticky zaznamenáva cez aplikáciu v mobilnom telefóne do databázy. Hlavnou skúmanou veličinou je kolísajúca glykémia. Požiadavkou je jej udržanie v zodpovedajúcich medziach. Preto má pacient záujem poznať vzťah medzi glykémiou a ostatnými faktormi a výchylky v hodnotách niektorých faktorov kompenzovať nastavením úrovně iných faktorov. Keďže pacient je mnohokrát nedôverčivý voči matematickým modelom predpovedajúcim vývoj glykémie (za aktuálneho nastavenia faktorov), a radšej sa rozhoduje na základe vlastnej skúsenosti, je vhodným výstupom analýzy pripomenúť mu situácie čo najpodobnejšie tej, akú práve zažíva vrátane následkov (empirická predikcia). Na základe uvedeného boli vyvinuté algoritmy na hľadanie podobných záznamov v databáze údajov získaných z telemonitoringu diabetických pacientov typu 1 a typu 2.

Uvažujme diabetického pacienta, ktorý sa zapojil do projektu zberu údajov o svojom zdravotnom stave prostredníctvom telemedicínskeho systému a viac-menej pravidelne viedol svoje záznamy po dobu šiestich mesiacov. V prípade vzniku situácie kedy si pacient nie je istý, či svojim konaním si neprivodí kritické zvýšenie hladiny glykémie by sa rád pozrel do histórie svojich záznamov. Je jasné, že v tisíckach údajov by sa pravdepodobne "stratil", preto mu treba poskytnúť iba tie relevantné údaje - podobné situácie. Ak potom pacient v aktuálnom dni zadá nasledujúce hodnoty:

Glykemia	Syst.tlak	Jedlo	Aktivita	Inzulin1	Inzulin2	Nalada
10.2	155.0	NA	NA	NA	NA	NA

aplikácia mu zobrazí najpodobnejšie situácie:

1	Glyk.	S.tlak	Jedlo	Akt.	Inz.1	Inz.2	Nalada
hodnota	9.3	158.0	20.0	0	10.0	10.0	3.0
čas	160.5	160.2	159.3	NA	160.4	160.2	160.2
2	Glyk.	S.tlak	Jedlo	Akt.	Inz.1	Inz.2	Nalada
hodnota	8.8	161.0	40.0	0	12.0	12.0	2.0
čas	148.5	146.3	148.4	NA	148.4	148.2	148.4
3	Glyk.	S.tlak	Jedlo	Akt.	Inz.1	Inz.2	Nalada
hodnota	8.7	148.0	30.0	0	8.0	8.0	2.0
čas	122.4	122.2	122.2	NA	122.2	122.2	121.3

Základ úspechu tejto metódy sú dobré nastavené váhy parametrov popisujúcich zdravotný stav pacienta a kvalitné telemedicínske dáta (pacient je motivovaný k častejším meraniam). Čísla ktoré sú uvádzané pri čase indikujú koľko dní uplynulo od začiatku monitorovania (registrácie do systému) pre daného pacienta.

### Vyhodnotenie klinických výstupov

Analýzy výsledkov po troch a šiestich mesiacoch využívania telemedicínskeho systému poukazujú na redukciu glykovaného hemoglobínu (Hb1Ac) v oboch skupinách pacientov. Pôvodná priemerná hodnota Hb1Ac (pri M0) u T1DM pacientov bola  $7.73 \pm 1.62$  % DCCT a u skupiny T2DM bola táto hodnota  $7.1 \pm 1.54$  % DCCT. Počas prvých troch mesiacov využívania telemedicínskych služieb táto hodnota poklesla v prvej skupine pacientov na úroveň  $7.44 \pm 1.48$  % DCCT a v druhej skupine na úroveň  $6.86 \pm 1.48$  % DCCT (p hodnoty indikujúce zmenu medzi M0 a M3 rovné nule).

U pacientov trpiacich diabetom typu 1 nastali zmeny v lipidovom profile týkajúce sa zmien cholesterolu ( $4.65 \pm 0.81$  pri M0;  $4.33 \pm 1.19$  pri M3;  $p=0.012$ ) a LDL ( $2.79 \pm 0.8$  pri M0;  $2.53 \pm 0.89$  pri M3;  $p=0.002$ ). U pacientov trpiacich diabetom typu 2 sa počas prvých troch mesiacov znížil LDL ( $p=0.047$ ) a zvýšil HDL ( $p=0.03$ ). Počas daného periodu u tejto skupiny pacientov nastalo aj zníženie hmotnosti ( $p=0$ ) a BMI ( $p=0$ ). Počas druhého trojmesačného obdobia telemonitoringu (M6) v skupine T1DM pacientov pokračovalo znižovanie úrovne HbA1c aj keď nebolo také signifikantné ako počas prvých troch mesiacov. Počas daného obdobia klesol glykovaný hemoglobín na úroveň  $7.38 \pm 1.57$  % DCCT ( $p=0$  v porovnaní s hodnotami pri M0 a  $p=0.559$  v porovnaní s M3 hodnotami).

Rovnako ako v prvej skupine pacientov aj u T2DM pacientov počas druhého trojmesačného obdobia pokračoval pokles Hb1AC, ktorý bol však signifikatnejší v porovnaní s prvou skupinou (zmeny medzi M3 a M6 u T1DM  $p=0.559$  a u T2DM  $p=0.003$ ). Úroveň glykovaného hemoglobínu poklesla počas tohoto obdobia na  $6.77 \pm 1.45$  % DCCT ( $p=0$  v porovnaní pri M0 a  $p=0.003$  v porovnaní s M3 hodnotami).

### Diskusia

Telemedicínske programy majú vplyv na rôzne aspekty poskytovanej zdravotnej starostlivosti o pacientov z ktorých medzi najdôležitejšie patria aspekty informačného, behaviorálneho a klinického dopadu. Informačný aspekt podporuje zvýšenie kvality

informácií o zdravotnom stave pacienta v porovnaní s papierovými záznamami, ktoré môžu byť nekompletné alebo nemusia byť k dispozícii počas kontrolných návštev pacienta na klinike (napr. z dôvodu neprinesenia, zabudnutia diabetického denníka). Z pohľadu behaviorálneho aspektu bola vyvinutá motivačná schéma a algoritmy na podporu rozhodovania pacienta o ďalších aktivitách v závislosti na jeho aktuálnom zdravotnom stave.

Klinickým aspektom dosiahnutým zavedením telemedicínskeho systému je zlepšenie komunikácie medzi zdravotníckym personálom a pacientom a včasná výmena informácií a inštrukcií ohľadne manažmentu zdravotného stavu pacienta. Toto má za následok zlepšenie klinických výstupov (zníženie Hb1Ac) a zníženie počtu komplikácií zdravotného stavu zapríčineného diabetom. Telemedicínsky program, ktorý dlhodobo a konštantne prispieva k zníženiu (alebo aspoň k stabilizácii) hodnôt glykovaného hemoglobínu je považovaný diabetológmi ako lepší (alebo porovnateľný) s existujúcim štandardným spôsobom poskytovania zdravotnej starostlivosti pre danú skupinu pacientov z pohľadu manažmentu rizík vzniku mikrovaskulárnych komplikácií.

V rámci realizovanej neintervenčnej štúdie obe skupiny diabetických pacientov vykázali zlepšenie kompenzácie glykémii kvantifikované úrovňou Hb1Ac. Zmeny glykovaného hemoglobínu boli štatisticky aj klinicky významné. Úroveň Hb1Ac poklesla o 0.33-0.35% čo predstavuje významnú zmenu vedúcu k zníženiu výskytu diabetických komplikácií. Dôvodom dosiahnutia daného výsledku je zvýšenie a pravidelnosť sledovania glykémii, dodržiavanie terapie a zmena životosprávy týkajúca sa úprav stravovacích návykov. Tento posledný fakt je dôležitý najmä pre skupinu T2DM diabetikov. Na základe uvedeného možno konštatovať, že využitie telemedicíny za účelom zlepšenia SMBG (angl. "self management of blood glucose") môže predstavovať integrálny komponent pri manažmente diabetických pacientov a tvorí súčasť multifaktorovej starostlivosti o danú skupinu pacientov.

## **Záver**

Záver z rôznych štúdií popisujúcich využitie SMBG v T2DM skupine pacientov nepoužívajúcich inzulín nie sú konzistentné z dôvodu rozdielného návrhu štúdií, cieľovej populácie ako aj použitých intervencií. Podpora SMBG prostredníctvom telemedicíny však môže byť efektívnou cestou k manažmentu diabetických pacientov ak sú takto získané dáta analyzované zdravotníckymi pracovníkmi a pacientami za účelom aktívnej modifikácie správania a terapie. V rámci realizovanej štúdie v danom projekte bol demonštrovaný vplyv telemedicíny na redukciu úrovne glykovaného hemoglobínu. U pacientov s diabetom typu 2 je zaujímavé aj štatisticky signifikantné zníženie telesnej hmotnosti, BMI a krvného tlaku.

To môže indikovať, že využívanie telemedicínskeho systému motivovalo pacientov k zvýšenej adherencii k terapii a úpravy životosprávy (dodržiavanie diéty, fyzickej aktivity). Krátkodobé telemedicínske programy v trvaní 6-12 mesiacov vykazujú lepšie klinické výsledky v porovnaní so zdravotným stavom pacientov pred ich začlenením do programu. Je to z dôvodu iniciálneho entuziazmu pacientov, ktorý nemusí pretrvávajúť po ukončení daného krátkodobého programu. Na základe uvedeného sa vynára otázka zadefinovania faktorov vplývajúcich na dlhodobú udržateľnosť telemedicínskeho programu z pohľadu dosahovania pozitívnych klinických výsledkov. Toto bude možné

---

uskutočniť pokračovaním štúdie (angl. „follow-up“) a vytvorením vhodných podmienok na jej realizáciu.

### **Podakovanie**

Príspevok vznikol s podporou projektu „Centrum výskumu závažných ochorení a ich komplikácií“ ITMS 26240120038.

---

Spoluautorom článku je Oleksii Potapov

---