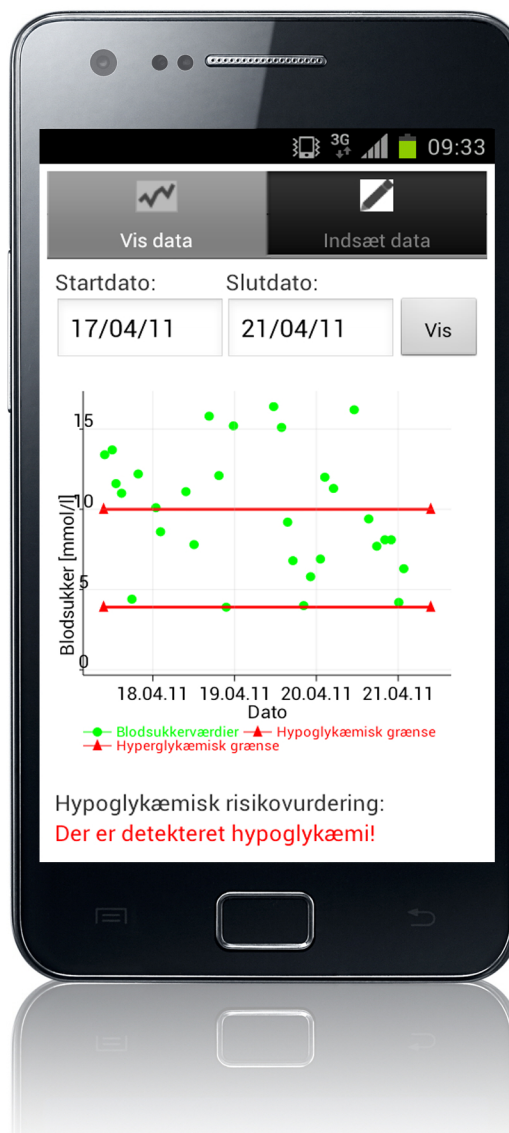


HypoDetect

- Algoritme til detektion af hypoglykæmi



Jens Henrik Rauff Hansen og Lasse Lefevre Samson
4. semester, kandidat - 2012
Sundhedsteknologi

Institut for Medicin og Sundhedsteknologi



Institut for Medicin og Sundhedsteknologi

<http://www.hst.aau.dk/>

Titel: HypoDetect - Algoritme til detektion af hypoglykæmi

Tema: Anvendt sundhedsteknologi og informatik

Projektperiode:
4. semester, kandidat
1. februar til 1. juni 2012

Projektgruppe: 12gr1075

Gruppemedlemmer:
Lasse Lefevre Samson
Jens Henrik Rauff Hansen

Vejledere:
Ole Hejlesen
Morten Hasselstrøm Jensen

Kopier: 5

Rapport sideantal: 95

SYNOPSIS:

På verdensplan udgør diabetes en voksende sundhedstrussel. Det er estimeret, at der er 366 mio. mennesker med sygdommen.

Diabetes medfører en nedsat livskvalitet hos de der rammes af sygdommen, hvilket især skyldes de senkomplikationer, som diabetes kan medføre.

For at kontrollere blodsukkerniveauet samt forebygge senkomplikationer modtager diabetespatienter ofte insulinbehandling. Dette medfører dog en risiko for hypoglykæmi, der kan sænke livskvaliteten.

I dette projekt er der udviklet en algoritme til retrospektiv detektion af hypoglykæmi baseret på fire daglige blodsuktermålinger. Algoritmen er efterfølgende implementeret i en Android smartphone-applikation kaldet HypoDetect.

Resultaterne for algoritmen viste en sensitivitet på 86 % og en specificitet på 67 %.

Den udviklede algoritme skal testes på andre datasæt for at påvise dens pålidelighed forud for test i klinisk praksis.

HypoDetect applikationen blev testet med en usability test, der viste gode resultater, men klarlagde behov for forbedringer, før applikationen var anvendelig i dagligdagen.

Abstract

On a global scale diabetes is a growing health hazard. Diabetes was the main cause of approximately 4.6 million deaths in 2011. It has been estimated, that there are 366 million people with the disease, which is expected to grow to 552 million people by 2030. This development is mainly caused by life style changes, which lead to less physical activity and an increase in obesity.

Diabetes is the cause of large health care expenditures and for 2011 it has been estimated, that globally the health care expenses caused by diabetes amounts to 465 billion USD.

Diabetes leads to reduced quality-of-life in those affected by the disease, which is mainly due to the long-term complications diabetes causes. The risk of developing long-term complications is related to hyperglycemia.

To control the blood sugar levels and prevent hyperglycemia, and thereby lower the risk of long-term complications, diabetes patients often receive insulin treatment. A successful diabetes treatment has been shown to lead to increases in the quality-of-life for diabetes patients. However, insulin treatment is associated with an increased risk of hypoglycemia, which increases mortality and morbidity while reducing quality-of-life for diabetes patients.

In this project an algorithm was developed for retrospective detection of hypoglycemia. This allows diabetes patients to analyze their blood glucose measurements over a period of time and identify possible hyperglycemia episodes. This may aid diabetes patients in optimizing their diabetes treatment.

For developing and testing the algorithm, a dataset with blood glucose measurements from 37 Type 1 diabetes patients was used. The dataset contained on average 21 daily blood glucose measurements pr. patient recorded in a period of 4-5 days. The developed algorithm was constructed using a linear discriminant function based on two features. The features used were based on the analysis of four daily blood glucose measurements spread throughout the day. The result obtained from testing the algorithm gave a sensitivity of 86 % and a specificity of 67 %. The algorithm needs to be tested on other datasets to validate its reliability prior to testing in clinical practice.

To make the algorithm easily accessible for diabetes patients, it was implemented in a smartphone application named HypoDetect. A prototype of the application was developed, which allows users to enter data into the application such as blood glucose measurements. The user can visualize blood glucose measurements on a graph and analyze the entered data for hypoglycemic events using the algorithm.

The HypoDetect application was tested in a usability test, where a Type 1

diabetes patient tested the application in a daily life scenario throughout a period of two days. Overall the usability test resulted in positive feedback from the test subject. However, the test clarified that some aspects of the application has to be improved before it is ready for use in daily life.

Forord

Dette speciale er udarbejdet af gruppe 12gr1075 i forbindelse med fjerde semester af kandidatuddannelsen i sundhedsteknologi med speciale i medicinsk informatik ved Aalborg Universitet. Projektet forløb i perioden d. 01-02-2012 til d. 01-06-2012.

Projektgruppen ønsker at takke Nasjonalt senter for samhandling og telemedisin, Tromsø, Norge, som har bidraget med viden og sparring til projektet. Der gives en særlig tak til:

- Eirik Årsand
- Gunnar Hartvigsen
- Stein Olav Skrøvseth

Læsevejledning

Denne rapport henvender sig til forskere og udviklere indenfor algoritmer og software til diabetesområdet, samt personer der arbejder med diabetes, medstuderende og andre, der måtte have interesse indenfor diabetesområdet.

En kildehenvisning anført efter punktum retter sig mod hele det foregående afsnit, mens kildehenvisninger før et punktum retter sig mod den pågældende sætning. Litteraturlisten er placeret bagerst i rapporten. Kilderne er listet efter deres anvendelse i rapporten.

I rapporten benyttes termen diabetes om diabetes mellitus.

På vedlagte CD findes en PDF-udgave af rapporten, kildekode for Hypo-Detect applikationen og kildekode for Matlab scripts og funktioner, der er anvendt til udvikling af algoritmen.

Aalborg Universitet, 1. juni 2012

Jens Henrik Rauff Hansen

Lasse Lefevre Samson

Indholdsfortegnelse

1	Indledning	1
I Problemanalyse		
2	Blodsukkerregulering	5
3	Diabetes	9
3.1	Type 1 diabetes	10
3.2	Type 2 diabetes	12
3.3	Følgesygdomme	12
3.4	Hyperglykæmi	13
3.5	Hypoglykæmi	14
3.6	Livskvalitet	19
3.7	Samfundsomkostning	19
3.8	Diagnosticeringsforløb og behandling	20
4	Diabetesapplikationer	23
4.1	Few Touch	24
4.2	DiasNet	24
5	Opsummering	27
5.1	Problemformulering	28
II Problemløsning		
6	Løsningsstrategi	31
7	Metode	33
7.1	Unified Process og Unified Modeling Language	33
8	Systemvision	37
9	Udvikling af algoritme	41
9.1	Datasæt	42
9.2	Præprocessering af data	44
9.3	Beskrivelse af features	47
9.4	Konstruktion af classifier	50
9.5	Insulinindtag	56
9.6	Insulinsensitivitet	57
9.7	Fejlkilder	58
10	Udvikling af HypoDetect	63
10.1	Krav	63
10.2	Analyse og design	68

10.3 Implementering	70
10.4 Brugergrænseflade	72
10.5 Test	74

III Syntese

11 Diskussion	79
11.1 Datasæt	79
11.2 Algoritme	80
11.3 Applikation	82

12 Konklusion	83
----------------------	-----------

13 Perspektivering	85
---------------------------	-----------

Litteratur	87
-------------------	-----------

Appendiks

A Forsøgsprotokol	95
--------------------------	-----------

Indledning

På globalt plan udgør diabetes en voksende sundhedsmæssig trussel. I 2011 var diabetes årsagen bag 4,6 mio. dødstilfælde. Det anslås, at der i 2011 var i alt 366 millioner mennesker med diabetes, hvilket er svarende til en prævalens på ca. 5,2 %. Antallet af personer med diabetes er estimeret til at stige til 552 millioner mennesker i 2030, hvorved der vil være en prævalens af diabetes på ca. 6,7 %. Denne udvikling skyldes primært livsstilsændringer, der medfører mindre fysisk aktivitet samt en stigende overvægt. [1]

Diabetes medfører ligeledes store økonomiske udgifter. For 2011 er det estimeret, at de samlede udgifter på verdensplan var på 465 mia. USD, hvilket er svarende til ca. 2.600 mia. kr. [1]

I Danmark var der i 2010 ca. 286.500 personer, der var diagnosticeret med diabetes. Til sammenligning var der i 1996 ca. 113.500 personer, som var diagnosticeret med diabetes i Danmark. Det er estimeret, at der i 2025 vil være 600.000 danskere, der er diagnosticeret med diabetes. Den voksende prævalens af diabetes i Danmark skyldes bl.a. livsstilsændringer, men også en voksende ældrebefolkning, da der er en øget risiko for at udvikle type 2 diabetes ved stigende alder. I Danmark er ca. 10 % af diabetespatienterne diagnosticeret med type 1 diabetes og ca. 90 % er diagnosticeret med type 2 diabetes. Endvidere rammes ca. 1.800 danske kvinder årligt af gestationel diabetes. [2–4]

Diabetes medfører en overdødelighed, der i 2010 var på 57 % ved sammenligning med den generelle befolkning. Endvidere medfører diabetes en øget risiko for at udvikle kardiovaskulære sygdomme samt skader på nervesystemet, nyrerne og øjnene. [3]

Studier har vist, at livskvaliteten for diabetespatienter er dårligere end for den generelle befolkning. Dette skyldes især de senkomplikationer, der kan opstå som følge af diabetes, da disse har den største indvirkning på en diabetespatients livskvalitet. De diabetespatienter der opnår en god glykæmisk kontrol oplever den bedste livskvalitet. [5]

Diabetes medfører store samfundsmæssige omkostninger. I 2008 var der en samlet udgift på 6,6 mia. kr. for sygehusene i Danmark som følge af diabetes. Dette beløb udgør ikke de totale samfundsudgifter forbundet med diabetes i 2008, da tallet ikke inkluderer udgifter fra plejesektoren samt udgifter i form af produktionstab [6]. En opgørelse for 2006 estimerede, at de totale samfundsomkostninger til diabetes udgjorde ca. 31,5 mia. kr., hvilket på daværende tidspunkt svarede til 1,9 % af Danmarks bruttonationalpro-

dukt. [7].

Det er gennem studier vist, at hvis man igennem en intensiv diabetesbehandling holder blodsukkerkoncentrationen indenfor normalniveauet hos type 1 diabetespatienter kan hyppigheden af senkomplikationer reduceres. Denne form for intensiv diabetesbehandling er baseret på flere daglige insulininjektioner samt minimum fire daglige blodsuktermålinger. Dog medfører denne form for behandling en øget risiko for hypoglykæmi. [8, 9]

For at støtte diabetespatienterne med at styre deres blodsukker udvikles der mange værktøjer, som kan hjælpe dem i dagligdagen. Et eksempel på dette er Few Touch, som er en mobilapplikation, der gør det muligt at logge blodsuktermålinger, insulinindtag samt registrere måltider og motion. Andre værktøjer, såsom DiasNet, gør det muligt at simulere blodsukkerniveauet, hvilket kan hjælpe diabetespatienter med at tilpasse deres insulinindtag. [10, 11]

Initierende problem

Hvordan kan behandlingsforløbet for diabetespatienter forbedres?

Komposition for problemanalysen

I dette afsnit beskrives de kapitler, der vil indgå i den følgende problemanalyse:

- Blodsukkerregulering: Baggrundsviden for at opnå forståelse for diabetes.
- Diabetes: Viden om sygdommen.
 - Type 1 og type 2 diabetes samt følgesygdomme.
 - Effekt af diabetesbehandling.
 - Hvordan påvirkes livskvaliteten for diabetespatienter og, hvordan påvirker diabetes samfundsøkonomien.
 - Diagnosticeringsforløb og behandling af diabetes.
- Diabetesapplikationer: Viden om selvhjælpsværktøjer som diabetespatienter kan anvende i dagligdagen.

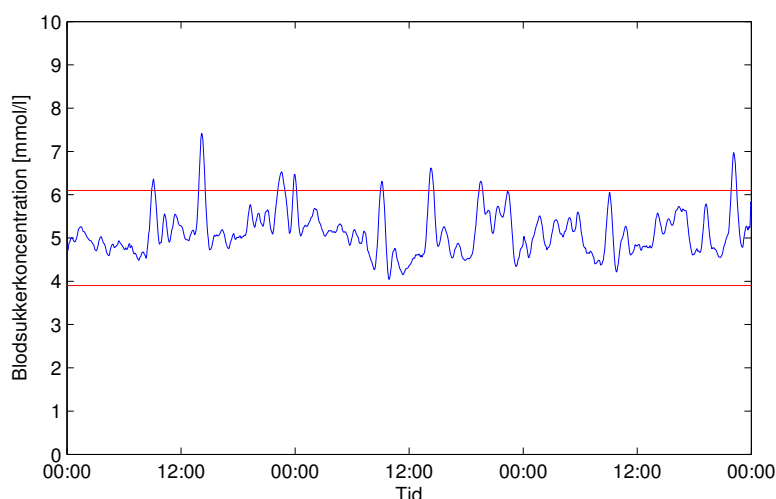
D E L



Problemanalyse

Blodsukkerregulering

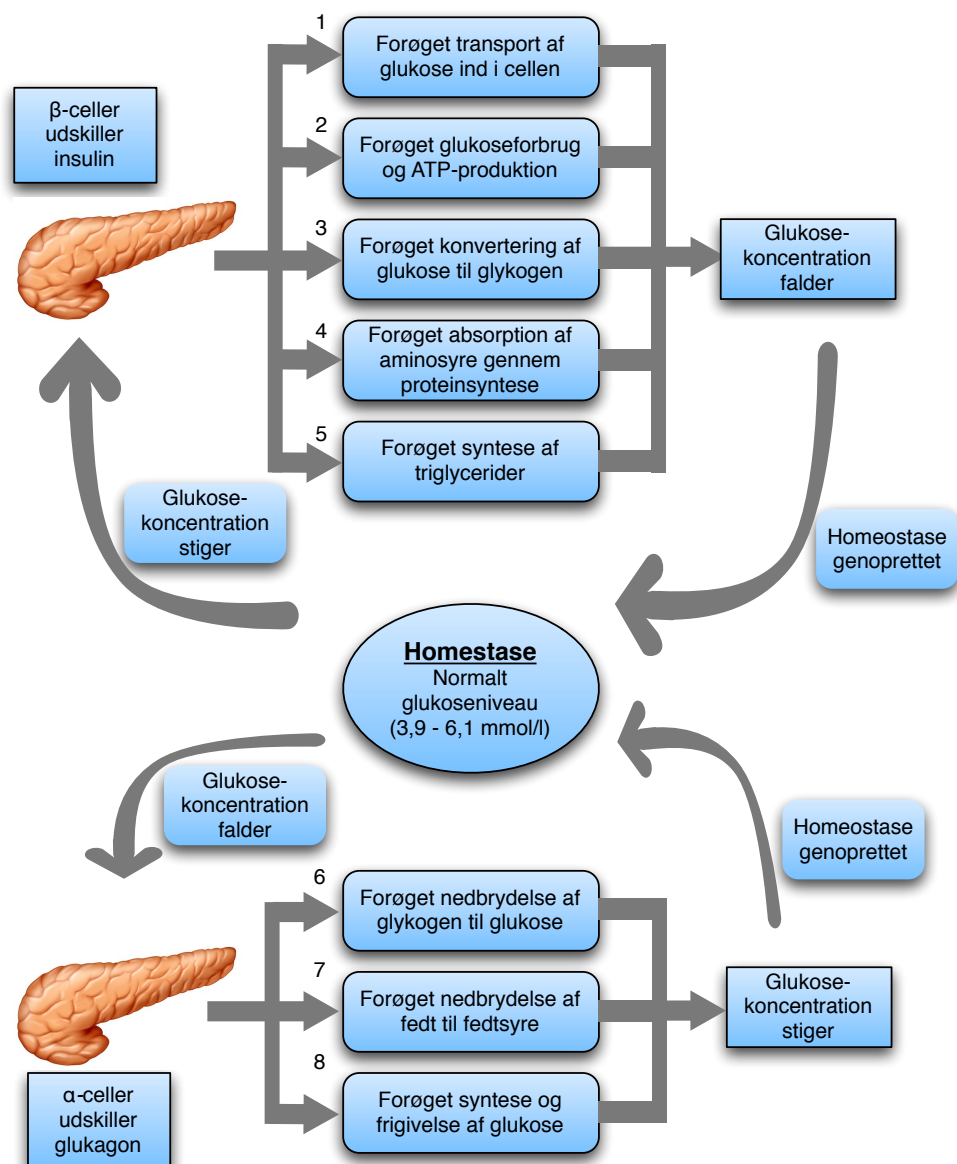
Blodsukkerkoncentration er et udtryk, der beskriver koncentrationen af glukose i blodet og angives i mmol/l. Kroppens glukoseomsætning er nøje kontrolleret, og på trods af indtagelse af store mængder kulhydrater eller flere dages faste, holdes blodsukkerkoncentrationen indenfor et normal-niveau på 3,9-6,1 mmol/l, hvilket kaldes for euglykæmi (se figur 2.1). En blodsukkerkoncentration under normalniveauet kaldes for hypoglykæmi og en blodsukkerkoncentration over normalniveauet kaldes for hyperglykæmi. [12–14]



Figur 2.1: Blodsukkerkoncentration (blå kurve) for en rask person over en periode på tre dage. Blodsukkerkoncentrationen reguleres således, at den holdes indenfor det euglykæmiske område på 3,9-6,1 mmol/l (angivet ved de røde linjer).

I reguleringen af blodsukkeret har hormonerne insulin og glukagon en afgørende rolle. Insulin fremmer optagelse, nedbrydning samt lagring af glukose og supprimerer glukoseproduktionen i leveren. Glukagon stimulerer nedbrydelsen af glykogen og produktionen af glukose i leveren.[12]

Glukagon og insulin udskilles begge endokrint fra bugspytkirtlen. En grafisk oversigt over hormonerne glukagon og insulins indvirkning på glukosekoncentrationen kan ses i figur 2.2. Hormonerne produceres af α -celler (glukagon) og β -celler (insulin), der begge er en del af de langerhanske øer.[12]



Figur 2.2: Reguleringen af blodsukkerkoncentrationen. Tilpasset fra Martini [12].

Insulin er et peptidhormon, der frigives af β -cellerne når glukosekoncentrationen i blodet overstiger det euglykæmiske niveau. Derudover stimuleres produktionen af insulin også ved høje niveauer af aminosyrer. Insulinen påvirker blodsukkermetabolismen igennem en række hændelser, der forklares i det følgende:

1. Muskel og fedtvæv optager hovedparten af den glukose, der indtages. Cellerne er ikke i stand til at optage glukosemolekylet gennem diffusion. Derfor foregår transporten over cellemembranen igennem specifikke glukosetransportproteiner. I muskel- og fedtvæv er det kvantitativt vigtigste glukosetransportørprotein GLUT4, der fremkommer på cellens overflade ved tilstedeværelsen af insulin. Her sker tranpor-

ten vha. glukosekoncentrationsgradienten fra høj koncentration ekstracellulært til lavere koncentration intracellulært.

2. Insulin øger forbruget af glukose idet en højere koncentration i cellen også øger cellens forbrug. Derudover forøges også ATP-produktionen gennem glykolyse.
3. Insulin øger syntesen af glykogen fra glukose igennem glykogenesen. Syntesen foregår i lever- og muskelceller og fungerer som opbevaring af glukose i cellen.
4. Insulin stimulerer deponeringen af aminosyrer i form af proteiner, hvilket hovedsageligt sker i muskelvæv.
5. Insulin stimulerer dannelsen af triglycerider igennem lipogenese, hvorefter de deponeres i fedtvæv. [15]

Samlet set sænker alle disse processer koncentrationen af glukose i blodet. [12]

Glukagon hormonet frigives af α -cellerne når glukosekoncentrationen falder under det normale niveau. Derved frigives energireserven, der er opbevaret i kroppen. Den primære effekt af glukagon er som følgende:

6. Glukagon stimulerer glykogenolysen af glykogen til glukose i lever- og muskelceller. I muskelcellerne metaboliseres glukosen til energi. Glukosen fra leveren frigives til blodomløbet.
7. Glukagon stimulerer nedbrydelsen af triglyceriderne i fedtvævet. Disse fedtsyrer frigives ind i blodbanen og kan anvendes som energi i andet væv.
8. Glukagon stimulerer produktionen af glukose gennem en glukoneogenese. Leveren optager aminosyrer fra blodomløbet og konverterer dem til glukose, der frigives til blodomløbet.

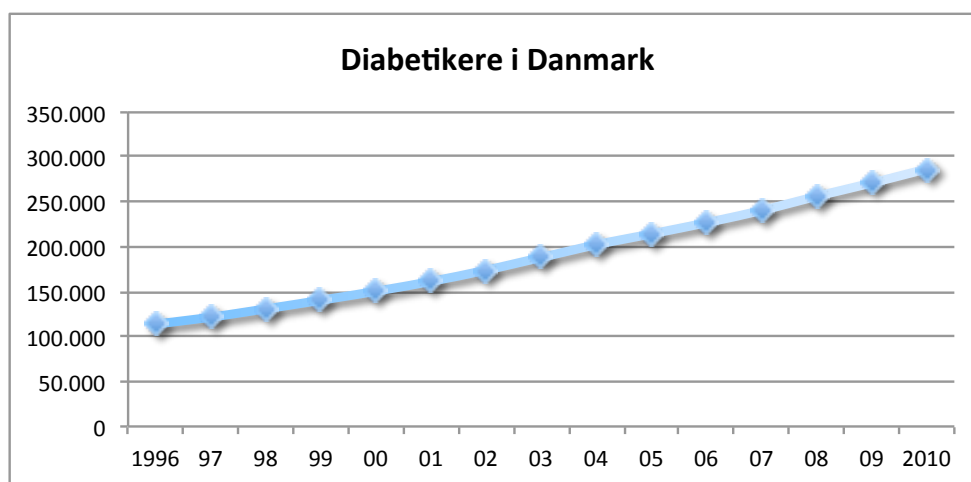
Resultatet af disse processer er et fald i glukosekoncentrationen. [12]

Ophører β -cellerne med at producere insulin eller udvikles insulinresistens, vil kroppens blodsukkermetabolisme blive forstyrret. Dette er en kronisk sygdom, der kaldes for diabetes mellitus, der efterfølgende vil blive omtalt som diabetes.

Diabetes

På globalt plan udgør diabetes en stor sundhedsrisiko. Prævalensen af diabetes vil stige hurtigst i udviklingslandene, hvor den estimeres at stige med 69 % fra 2010 frem til 2030. I udviklede lande estimeres stigningen til 20 %. [16]

I Danmark er prævalensen af diabetes steget markant de sidste 14 år (figur 3.1). Således var der i Danmark registreret ca. 113.500 diabetikere i 1996 svarende til en prævalens på 2,2 %. Antallet af diabetikere i Danmark var mere end fordoblet i 2010 og udgjorde ca. 286.500 personer, hvilket svarer til en prævalens på 5,2 %. Det estimeres, at der vil være 600.000 danskere med diabetes i Danmark i år 2025 [2]. Stigningen skyldes bl.a. at overdødeligheden diabetikere er faldende. Overdødeligheden var på ca. 57 % i 2010 mod 90 % i 1997. Stigningen i prævalensen skyldes yderligere en stigende incidens, der er steget fra ca. 15.500 i 1996 til 27.500 i 2010, hvor den primære årsag er usund livsstil. Livsstilen er en følge af den moderne vestlige levevis, der bl.a. indebærer mindre fysisk aktivitet i hverdagen. [3]



Figur 3.1: Antal diabetikere i Danmark i perioden 1996 til 2010.

I Danmark er ca. 90 % af diabetikerne diagnosticeret med type 2 diabetes og ca. 10 % med type 1 diabetes. I 2009 blev det anslået, at der i Danmark var 245.000 personer, der havde uopdaget diabetes type 2. Endvidere blev det anslået, at 750.000 personer havde prædiabetes, der er et forstadium til diabetes. Af disse udvikler 32-41 % type 2 diabetes efter en periode på 3,5 år [17]. [3]

Diabetes er en sygdom, der hindrer optagelsen af glukose i kroppen. Sygdommen kan være insulinkrævende alt efter, om det er type 1 eller type 2 diabetes og afhængigt af, hvilket stadie sygdommen er i.

Type 1 diabetes kaldes den insulinafhængige diabetes, da insulinproduktionen fuldstændigt ophører. Denne type diabetes diagnosticeres som regel i børn eller teenagere, men incidensen er konstant fra 20-30 års alderen. [18]

Type 2 diabetes skyldes insulinresistens og en delvis nedsat insulinproduktion. Incidensen stiger i takt med alderen, men graden af overvægt samt inaktivitet øger risikoen for at udvikle type 2 diabetes. [18]

Diabetes diagnosticeres ved at måle patientens blodsukkerkoncentration i en fastende tilstand eller ved at lave en glukosebelastningsprøve. Ved den fastende test må patienten ikke have indtaget føde 8 timer forud for en måling af blodsukkerkoncentrationen, der foretages i venøst plasma. Er blodsukkerkoncentrationen over 7 mmol/l bliver patienten diagnosticeret med diabetes. I glukosebelastningsprøven indtager patienten 75 g glukose efter at have fastet i mindst 8 timer, hvorefter der ventes to timer og tages en måling af blodsukkerkoncentrationen. Hvis denne måling er over 11,1 mmol/l diagnosticeres patienten med diabetes. [18, 19]

Langtidsblodsukkeret (HbA1c) der repræsenterer den gennemsnitlige blodsukkerkoncentration for de forudgående 8-12 uger, kan anvendes til diagnosticering af diabetes. En HbA1c måling på 6,5 % eller højere vil føre til diagnosen diabetes. Diagnosticering af diabetes ved brug af en HbA1c test har fordele i forhold til de fornævnte metoder, da patienten ikke behøver at faste forud for testen. Endvidere vil HbA1c testen ikke være påvirket af dag til dag variationer i blodsukkerniveauet. [20]

For at differentiere imellem patienter med type 1 og type 2 diabetes kan man måle indholdet af C-peptid i blodet, der produceres sammen med insulin. En C-peptid værdi over 300 pmol/l vil være et udtryk for, at patientens insulinproduktion ikke er reduceret, hvilket betyder at patienten sandsynligvis har type 2 diabetes. [19]

I de følgende afsnit vil der komme en yderligere specifikation af patofysiologien bag og diagnosticeringen af type 1 og 2 diabetes, samt en beskrivelse af deres følgesygdomme.

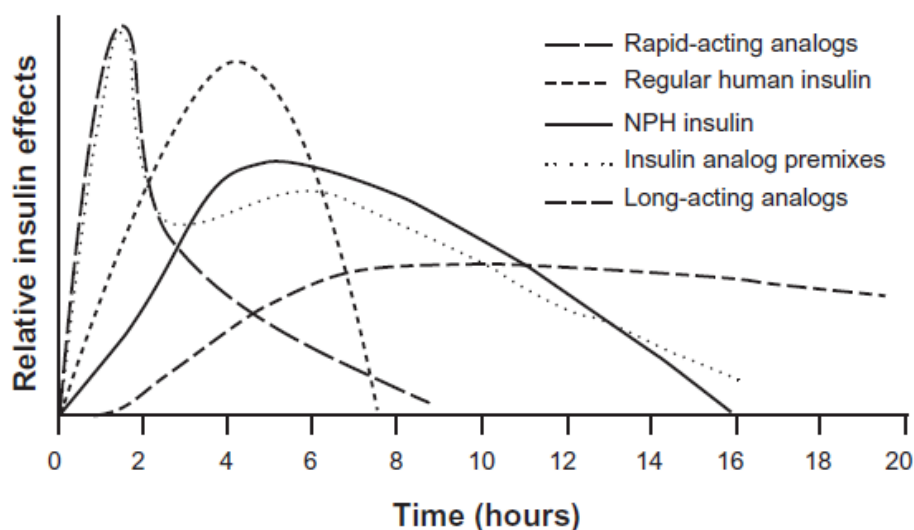
3.1 Type 1 diabetes

Ved type 1 diabetes er der utilstrækkeligt insulin til rådighed, da de insulinproducerende β -celler, der er en del af de langerhanske øer i bugspytkirtlen, er ødelagte. Denne ødelæggelse af β -cellerne skyldes et autoimmunt respons fra kroppen, hvor der frigives autoantistoffer rettet mod β -cellerne. Årsagen bag type 1 diabetes er ikke klarlagt, men menes at skyldes et samspil af miljørelaterede og genetiske faktorer. [12, 18]

Halvdelen af de patienter der udvikler type 1 diabetes vil have sygdomsdebut inden 30-års alderen. Når type 1 diabetes diagnosticeres er det typisk

ved et punkt, hvor ødelæggelsen af β -cellerne er så omfattende, at der kun er 10% af β -cellerne tilbage. Ødelæggelsen af β -cellerne foregår ofte over en periode over flere år, før diagnosen type 1 diabetes stilles. Når de resterende β -celler ikke kan producere tilstrækkeligt insulin, vil der være en forhøjet blodsukkerkoncentration samt øget udskillelse af glukose i urinen. Dette kan resultere i symptomer som polyuri, tørst, vægttab og træthed. [15, 18, 19]

Behandlingen af type 1 diabetes foregår igennem eksogen tilførsel af insulin, hvor målet er at opnå euglykæmi (se figur 2.1). Ved at ændre insulins kemiske struktur har man fremstillet insulinanaloger, der har forskellige absorptionshastigheder (se figur 3.2). De anvendte insulintyper kan overordnet opdeles i hurtigtvirkende insulin, humaninsulin, NPH insulin, langsomtvirkende insulin samt kombinationer af disse. Humaninsulin har samme karakteristika som den insulin, der produceres af bugspytkirtlens β -celler. Den hurtigtvirkende insulin absorberes hurtigst og giver dermed den hurtigste virkning. En ulempe ved den hurtigtvirkende insulin er, at insulinabsorptionen fra det subkutane væv og til blodbanen varierer fra dag til dag hos den enkelte diabetespatient. Dette kan medføre udsving i effekten af den hurtigtvirkende insulin. Langsomtvirkende insulin absorberes over længere perioder og giver dermed en stabil effekt, der kun i mindre grad påvirkes af variationen i insulinabsorptionen fra det subkutane væv til blodbanen. [18]



Figur 3.2: Absorptionshastighed for forskellige insulinanaloger. [21]

Insulinen kan tilføres intravenøst, intramuskulært samt subkutant. Den mest anvendte metode er, at tilføre insulinen igennem subkutane injektioner ved brug af en insulinpen. Insulinen kan også gives til diabetespatienten ved brug af en insulinpumpe. Insulinpumper injicerer kontinuerligt hurtigtvirkende insulin for at dække diabetespatientens basale behov. Endvidere giver insulinpumper mulighed for at injicere større dosis efter

indtag af kulhydrater eller ved for høj blodsukkerkoncentration. [18]

3.2 Type 2 diabetes

Type 2 diabetes opstår som følge af en udviklet insulinresistens, hvorved der er behov for en større mængde insulin end normalt for at opnå euglykæmi. I denne situation kan β -cellerne i bugspytkirtlen ikke altid producere tilstrækkeligt insulin til at overvinde insulinresistensen, hvorved der vil opstå hyperglykæmi (se afsnit 3.4).

Genetiske faktorer samt miljømæssige faktorer spiller begge en rolle under udviklingen af type 2 diabetes. Som følge af de genetiske faktorer ses det, at 40 % af patienterne med type 2 diabetes har førstegradsslægtninge, der ligeledes har type 2 diabetes. Endvidere er der påvist en sammenhæng mellem overvægt og øget risiko for at udvikle insulinresistens. Fysisk inaktivitet øger ligeledes risikoen for at udvikle insulinresistens. [18, 19]

Det er muligt at være insulinresistent uden at udvikle type 2 diabetes. I disse tilfælde vil personen være i stand til at kompensere for insulinresistensen ved at producere tilstrækkeligt med insulin i β -cellerne. [18]

Symptomerne på type 2 diabetes vil typisk være polyuri, tørst, vægttab samt træthed. Sygdommen kan være symptomløs igennem en periode på flere år. [19]

Den primære behandlingsform er ved at gennemgå livsstilsændringer, såsom at øge mængden af fysisk aktivitet, spise sundere samt vægttab. Ved at foretage disse ændringer vil insulinresistensen falde, hvorfor der er øget sandsynlighed for, at patienten selv kan producere tilstrækkeligt med insulin. Er det ikke tilfældet kan der suppleres med insulininjektioner samt antidiabetika. Et eksempel på antidiabetika er metformin, der øger insulinfølsomheden og reducerer glukoseproduktionen fra leveren, hvorved patienten får behov for mindre insulin. [18, 19]

Vigtigheden af at holde blodsukkerniveauet indenfor normalområdet, skal ses i lyset af de mange forskellige følgesygdomme, der er associeret med hyperglykæmi. Disse følgesygdomme vil blive beskrevet i følgende afsnit.

3.3 Følgesygdomme

Både type 1 og type 2 diabetikere kan udvikle følgesygdomme, og risikoen stiger i takt med antallet af år med sygdommen. Derudover er følgesygdommene oftest set sammen med hyperglykæmi [8]. De hyppigste følgesygdomme er hjertekarsygdomme, diabetisk neuropati, nefropati, retinopati, fodsår, tandsygdomme og seksualproblemer hos begge køn, hvoraf nogle af følgesygdommene er afhængige af hinanden. [18]

Hjertekarsygdomme: Diabetikere har en forhøjet risiko for åreforkalkning og dermed hjertekarsygdomme. Hjertekarsygdomme er den hyppigste dødsårsag hos diabetikere. I perioden fra 1996-2008 havde 35 % af diabetikere en hjertekarsygdom imod en forekomst på 14 % i den øvrige del af

befolkningen. [6]

Diabetisk neuropati: En varig beskadigelse af nerverne til hud, muskler og/eller indre organer. I de værste tilfælde kan nerverne gå til grunde. I perioden fra 1996-2008 fik 1,1 % af diabetikerne i Danmark foretaget amputationer hovedsagligt pga. diabetiske karforandringer, der har betydning for kredsløbet og nerveforsyningen. [6]

Diabetisk nefropati: Ødelæggelse af de fint forgrenede blodkar, der benyttes til at rense blodet i nyrerne, der i stedet erstattes med arvæv. Det bevirker, at der kommer en øget udskillelse af proteinet albumin. 30 % af både type 1 og type 2 diabetikere udvikler i større eller mindre grad diabetisk nefropati [22].

Retinopati: En forsnævring af øjets blodkar, der nedsætter blodforsyningen og forårsager blødninger på nethinden. Det fører til nedsat syn og i værste fald blindhed. 4,5 % af diabetikere har haft en øjenkomplikation, der krævede en laserbehandling i perioden 1996-2008. [6]

Fodsår: Opstår bl.a. som følge af åreforkalkning af blodkar i tæer og fødder, hvorved blodforsyningen nedsættes. Det nedsætter levedygtigheden af hud og væv, hvilket giver en øget risiko for fodsår, der efterfølgende kan have problemer med at hele. [18]

Tandsygdomme: Diabetes reducerer kroppens immunforsvar, hvilket nedsætter resistensen overfor bakterier. Sammen med et dårligt reguleret blodsukker giver det gode vækstbetingelser for bakterier, der gør det nemmere at få infektioner i tandkødet. [18]

Seksualkomplikationer: Diabetes har en negativ psykologisk indvirkning på begge køn. For kvinder kan der opstå vaginale lubrikationsproblemer og hos mænd kan der forekomme rejsningsproblemer. [18]

De mange komplikationer er også associeret med depression, hvor risikoen for at udvikle en depression forøges i takt med antallet af komplikationer. [23]

Ud over de mange følgesygdomme der opstår efter et længerevarende hyperglykæmisk blodsukkerniveau, findes også den akutte tilstand ketoacidose. Hyperglykæmi og ketoacidose vil derfor blive beskrevet i følgende afsnit.

3.4 Hyperglykæmi

Hyperglykæmi er den tilstand der opstår, når blodsukkerkoncentrationen bliver højere end normalt. Ved faste er den øvre grænse for en rask persons blodsukkerkoncentration 6,1 mmol/l. Personer der under faste har en blodsukkerkoncentration større end 7,0 mmol/l vil blive diagnosticeret med diabetes. Ved en blodsukkerkoncentration mellem 6,1-7 mmol/l vil have en svækket fasteglukose og er i risiko for at udvikle diabetes. [14]

Ved type 1 diabetes forekommer hyperglykæmi som følge af, at der ikke gi-

ves tilstrækkeligt insulin til at sænke blodsukkeret. Ved type 2 diabetes kan hyperglykæmi opstå som følge af, at insulinresistensen øges og dermed kan kroppens egen produktion af insulin ikke sænke blodsukkerkoncentrationen tilstrækkeligt. [24]

Hyperglykæmi kan lede til ketoacidose, hvis det ikke behandles. [24]

Ketoacidose

Ketoacidose er en livstruende tilstand, der også kaldes for syreforgiftning. Tilstanden opstår ved at mangel på insulin medfører en overproduktion af ketonstoffer igennem lipolysen og ketogenesen, der foregår i hhv. fedtvævet og leveren. Ketonstofferne er syrer og ophobes i blodet og vævet, hvor det medfører en lavere pH-værdi. [18]

Lipolysen samt ketogenesen sikrer energi ved at frigive frie fedtsyrer samt ketonstoffer. Insulin har en dæmpende effekt på lipolysen og derfor fremmes lipolysen, hvis der ikke er tilstrækkeligt med insulin. De frie fedtsyrer stimulerer ketogenesen, hvilket ved mangel på insulin kan blive en ukontrolleret proces. [18]

Ketoacidose ses oftest sammen med andre sygdomme, der fremkalder et stresshormonrespons i kroppen. Stresshormonresponsen er medvirkende til at begrænse insulinproduktionen. [18]

Der er ingen bredt accepteret definition for ketoacidose, men tilstanden kræver, at man måler en arterielt nedsat pH-værdi samt, at der kan måles en øget koncentration af ketonstoffer ved urinmålinger eller blodmålinger. [18]

Mortaliteten ved ketoacidose har igennem de seneste år været faldende, da man er blevet bedre til at diagnosticere tilstanden tidligere i forløbet, hvilket har sænket mortalitetsraten ved ketoacidose til under 5 %. [18]

Som modpart til hyperglykæmi og ketoacidose findes hypoglykæmi, der beskrives i følgende afsnit.

3.5 Hypoglykæmi

Hypoglykæmi er den tilstand der opstår, når blodsukkerkoncentrationen bliver lavere end normalområdet. Hypoglykæmi kan opdeles i en fysiologisk hypoglykæmi og en klinisk hypoglykæmi. Den fysiologiske hypoglykæmi er af Allen and Frier [25] samt American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia [26] defineret som en blodsukkerkoncentration under 3,9 mmol/l. Der er dog ikke fuld enighed om denne grænse, da nogle eksperter mener, at blodsukkerkoncentration er sat for højt [27].

Mærkbare symptomer som følge af hypoglykæmi opstår ved blodsukkerkoncentration på ca. 3,0 mmol/l [13]. Klinisk hypoglykæmi kan diagnosticeres igennem whipples triade, hvor tre punkter skal opfyldes:

1. Symptomer som sandsynligvis skyldes hypoglykæmi.
2. En målt blodsukkerkoncentration med en lav værdi.
3. Ophør af symptomer efter at blodsukkerkoncentrationen bringes tilbage til euglykæmi. [26]

Klinisk defineret hypoglykæmi deles op i asymptomatisk, mild og kraftig hypoglykæmi. Ved asymptomatisk hypoglykæmi indikerer en måling af patientens blodsukkerkoncentration, at der er hypoglykæmi, men patienten mærker ingen symptomer. Ved mild hypoglykæmi vil diabetespatienten opleve symptomer på hypoglykæmi, men være i stand til at behandle sig selv. Symptomerne kan bl.a. være sveden, tremor samt svaghedsfølelser. For kraftig hypoglykæmi er den kliniske definition, at der er symptomer på hypoglykæmi, og der er behov for hjælp til behandlingen fra anden person. [27]

Ved en blodsukkerkoncentration på 2,5 mmol/l nedsættes patientens kognitive evne. Falder blodsukkeret til en koncentration på 2,0 mmol/l kan forandringer måles ved EEG. Ved en blodsukkerkoncentration på 1,0 mmol/l vil patienten være i insulinchok og blive bevidstløs. Ved meget kraftig og længerevarende hypoglykæmi kan diabetespatienten gå i koma eller dø. [13, 18]

Hypoglykæmi forekommer ved patienter, der har type 1 diabetes samt patienter med avanceret type 2 diabetes, der anvender insulin eller anden antidiabetikum såsom sulfonylurinstoffer. Årsagen bag hypoglykæmi er oftest en uhensigtsmæssig kombination af insulin, fysisk aktivitet samt kost. [13, 18]

I behandlingen af diabetespatienter ønsker man at bringe deres blodsukkerkoncentration indenfor normalområdet for at undgå senkomplikationer (se afsnit 3.8). Hypoglykæmi er dog den primære begrænsning for dette, da en mere intensiv behandling medfører en øget hyppighed af hypoglykæmi. [28]

For at forhindre disse konsekvenser af lavt blodsukker, forsøger kroppen at øge blodsukkerniveauet gennem modregulering, der beskrives i følgende afsnit.

Modregulering

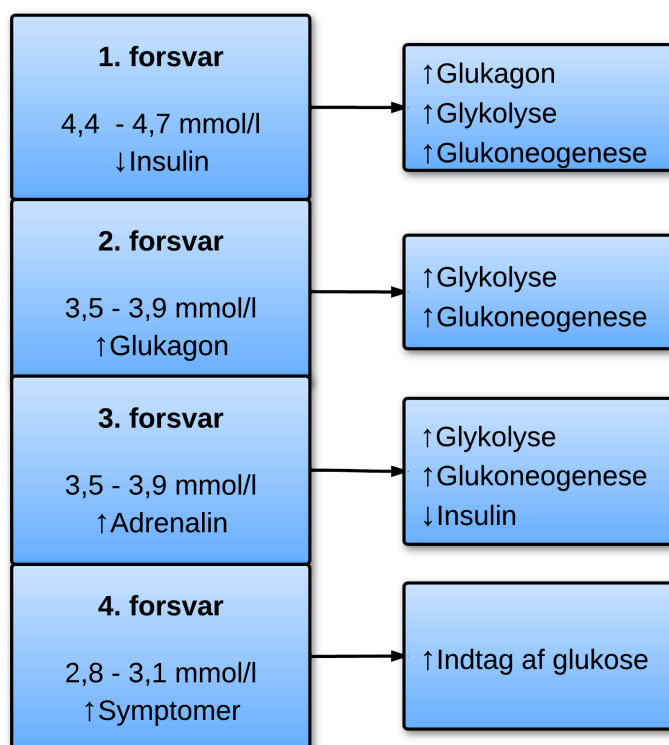
Kroppens naturlige forsvar mod hypoglykæmi kaldes for modregulering og kan opdeles i fire forsvarsfaser.

1. Nedsat insulinsekretion.
2. Øget sekretion af glukagon.
3. Øget sekretion af adrenalin.
4. Adfærdsmæssigt respons udløst af symptomer.

[13]

Nedsat insulinsekretion

Modreguleringen består af et hormonelt respons, der skal sikre, at blodsukkerkoncentration holdes indenfor normalniveauet (se figur 3.3). Modreguleringen mod en lav blodsukkerkoncentration starter igennem en nedsat insulinsekretion, der finder sted ved en blodsukkerkoncentration på 4,4-4,7 mmol/l. Dette betyder, at insulinets effekt såsom dæmpning af glukagonsyntese samt inhibering af glykolyse og glukoneogenesen dæmpes. Dette første respons finder dermed sted, før der er tale om hypoglykæmi, og forsøger at forhindre, at blodsukkerkoncentration bliver lavere. [13]



Figur 3.3: De fire forsvarsfaser, der indgår i modreguleringen. Baseret på Cryer [13] og Frier and Fisher [27].

Øget sekretion af glukagon og adrenalin

De vigtigste hormoner der indgår i den efterfølgende modregulering er glukagon, adrenalin, noradrenalin, væksthormon samt kortisol. Af disse hormoner har glukagon den største effekt i modreguleringen. Adrenalin samt noradrenalin fungerer som en backup, hvis personen der oplever hypoglykæmi har et defekt respons mod glukagonhormonet. Kortisol samt væksthormon har en langtidsvirkende effekt og har derfor primært en effekt i modreguleringen, hvis patienten har et defekt glukagon- samt adrenalinrespons. [27]

Af Cryer [13] angives det, at glukagon, adrenalin, noradrenalin, væksthormon samt kortisol frigives ved en blodsukkerkoncentration på 3,6-3,9 mmol/l. Frier and Fisher [27] angiver derimod at glukagon, adrenalin, noradrenalin samt væksthormon frigives ved en blodsukkerkoncentration

på 3,5-3,7 mmol/l og, at kortisol først frigives ved en blodsukkerkoncentration på ca. 3,0 mmol/l. De mindre forskelle blandt glukagon, adrenalin, noradrenalin samt væksthormon kan formodentlig forklares igennem måleusikkerhed.

Hormonet glukagon øger glykolysen samt glukoneogenesen, hvorved der frigives en øget mængde glukose til blodstrømmen. Adrenalin samt noradrenalin øger ligeledes glykolysen samt glukoneogenesen og har endvidere den effekt, at frigivelsen af insulin sænkes, samt at optaget af glukose i det perifere væv reduceres. Kortisol samt væksthormon øger glukoneogenesen og reducerer optaget af glukose i vævet. [27]

Den hormonelle modregulerings intensitet afhænger af, hvor længe der er hypoglykæmi samt, hvor kraftig denne tilstand er. Frigivelsen af hormoner påbegyndes efter 20 minutter og stiger frem til 60 minutter. Hvis der indenfor en periode på få dage er flere tilfælde af hypoglykæmi, vil der efter det første tilfælde opstå et reduceret hormonelt respons på de hypoglykæmiske episoder. [27]

Adfærdsmæssigt respons udløst af symptomer

Hvis den hormonelle modregulation ikke har været tilstrækkeligt til at bringe blodsukkerkoncentration tilbage mod normalniveauet, kan der opstå symptomer ved en blodsukkerkoncentration på 2,8-3,1 mmol/l. Disse symptomer skaber hos diabetespatienten opmærksomhed omkring hypoglykæmien, hvilket skaber et adfærdsmæssigt respons, hvor personen vil føle behov for at indtage kulhydrater. [13]

Hos personer med type 1 diabetes samt personer med avanceret type 2 diabetes kan det første forsvar mod hypoglykæmi være defekt. Endvidere vil diabetespatienterne indenfor de første 5 år ofte udvikle et defekt andet forsvar. Efter en periode på 10 år vil diabetespatienterne have et nedsat tredje forsvar, hvorved patientens risiko for hypoglykæmi vil være markant øget. Ved type 1 diabetespatienter er det ikke muligt for kroppen at sænke produktionen af insulin som et første respons mod hypoglykæmi, da β -cellerne som følge af autoimmunitet er destruerede. Hvis kroppens andet respons frigivelsen af hormonet glukagon er defekt, vil koncentration af glukagon i blodet ikke stige. Endvidere vil det tredje respons i form af adrenalin ofte finde sted ved en lavere blodsukkerkoncentration end normalt hos personer med type 1 diabetes. Dette har en sammenhæng med, hvis der har været nylige tilfælde af hypoglykæmi. [13, 27]

For personer med avanceret type 2 diabetes, der gennemgår insulinbehandling, vil det tredje forsvar af modregulationen, øget frigivelse af adrenalin, normalt være intakt og derfor ses der sjældnere kraftige tilfælde af hypoglykæmi hos type 2 diabetespatienter. [13]

Et hypoglykæmisk tilfælde påvirker endvidere efterfølgende hypoglykæmiske tilfælde, da der ved disse vil være en svækket hormonel respons og patienten vil have sværere ved at føle de symptomer, der opstår som følge af hypoglykæmi. Dette fænomen kaldes for hypoglycemia associated autono-

mic failure (HAAF). [13]

Den adfærdsmæssige respons der udløses ved en lav blodsukkerkoncentration, er vigtig for at undgå episoder med kraftig hypoglykæmi, men flere mister denne evne med tiden, hvilket beskrives i følgende afsnit.

Hypoglykæmi unawareness

For mange diabetespatienter vil symptomerne som udløses af hypoglykæmi med tiden blive sværere at opdage, hvilket er et fænomen, der kaldes for hypoglykæmi unawareness.[13]

Hypoglykæmi unawareness er mest almindeligt for type 1 diabetespatienter, men fremkommer også ved personer med avanceret type 2 diabetes. Hypoglykæmi unawareness menes at hænge sammen med en dæmpning i mængden af frigivet adrenalin, noradrenalin samt acetylkolin som følge af nylige episoder af hypoglykæmi. Risikoen for kraftig hypoglykæmi hos patienter med hypoglykæmi unawareness er seks gange større end normalt. [13]

I alt oplever ca. 25 % af diabetespatienter en reduceret mængde symptomer som følge af hypoglykæmi, hvilket stiger til ca. 50 % for patienter, der har haft diabetes i mere end 25 år. [27]

Studier har vist, at det er muligt for diabetespatienter med hypoglykæmi unawareness at genvinde deres evne til at føle symptomer for hypoglykæmi ved at holde dem helt fri for hypoglykæmi over en periode på to til tre uger. [13]

Distraktioner i hverdagen kan medføre, at det bliver sværere for diabetespatienten at opdage symptomerne. Dette gør sig særligt gældende under søvn, hvor symptomerne af hypoglykæmi sjældent opdages. [27]

Natlig hypoglykæmi

For diabetespatienter der gennemgår intensive behandlingsforløb med brug af insulin, er hændelser med natlig hypoglykæmi almindelige. I studier er natlig hypoglykæmi angivet til at finde sted med en hyppighed mellem 7-60 %. Den store forskel i hyppigheden kan primært forklares ved forskellige definitioner af hypoglykæmi [27]. Et studie viste at 43 % af kraftige tilfælde af hypoglykæmi, der forekommer under intensiv insulinbehandling, forekommer i tidsrummet fra midnat frem til kl. 8 om morgenen [29]. Dette skyldes formodentligt, at patienten under søvn faster og ikke har mulighed for at monitorere sin blodsukkerkoncentrationen. Disse hændelser med natlig hypoglykæmi kan skabe en frygt hos diabetespatienterne, der kan medføre, at de afviger fra at følge deres anbefalede insulinbehandling. [25]

Natlig hypoglykæmi optræder ofte uden symptomer for type 1 diabetespatienter. Dette skyldes, at frigivelsen af adrenalin, der skaber symptomer for hypoglykæmi som et led i modreguleringen er dæmpet ved natlig hypoglykæmi. [25, 27]

En konsekvens af natlig hypoglykæmi er, at det er med til at skabe hypoglykæmi unawareness. Dette er testet i studier, hvor diabetespatienter efter en nat med en hypoglykæmisk episode, vil have et lavere hormonalt samt symptomatisk respons mod nye tilfælde af hypoglykæmi. [27]

Ud over diabetes medfører hypoglykæmi, hyperglykæmi og følgesygdomme heraf, har det også en markant indflydelse på livskvaliteten og samfundsøkonomien, hvilket beskrives i de to følgende afsnit.

3.6 Livskvalitet

Diabetespatienter har en ringere livskvalitet end normalbefolkningen, hvilket gør sig gældende både for type 1 og type 2 diabetes. Det er særligt de senkomplikationer som diabetes medfører, der har den største indvirkning på en patients livskvalitet. Ved at sammenligne diabetes med andre kroniske sygdomme ses det dog, at diabetespatienter generelt har en højere livskvalitet end andre patienter, der lider af kroniske sygdomme. [5, 30]

En bedre glykæmisk kontrol over længere perioder, hvor blodsukkeret holdes stabilt indenfor normalniveauet, medfører at patienten opnår en større livskvalitet. Dette forudsætter dog, at patienten gennemgår et behandlingsforløb, hvor man kan holde et stabilt blodsukker uden at patienten oplever hypoglykæmi ofte. [5]

Der ses en kønsmæssig forskel i livskvaliteten blandt mænd og kvinder med diabetes. Mændene er i større grad end kvinderne tilfredse med de behandlingsforløb de gennemgår. Endvidere oplever kvinderne, at måtte melde afbud til flere arbejds- og fritidsaktiviteter end mændene. Studier har endvidere vist, at kvinder der lider af diabetes er i en større risiko for at få depression og angst end mænd, der lider af diabetes. [5]

Det er op til den enkelte diabetespatient at definere sit mål for ønsket livskvalitet og derudfra vælge, om de vil følge anvisninger fra læge og sygehusvæsenet. Nogle diabetespatienter i Danmark vælger at måle blodsukkeret sjældnere end anbefalet, og er endvidere tilfredse med en større HbA1c værdi, end de er blevet anbefalet. [31]

For at sikre en optimal livskvalitet for en patient med diabetes er det nødvendigt at forebygge de senkomplikationer, der kan opstå ved længerevarende hyperglykæmi. Dette gøres ved at opnå en god glykæmisk kontrol igennem et intensiveret behandlingsforløb. Endvidere kan der være behov for at støtte patienten psykisk ved at anvende psykologer samt socialarbejdere. [30]

3.7 Samfundsomkostning

Ud over at nedsætte livskvaliteten for den enkelte person medfører diabetes også store samfundsomkostninger. På verdensplan er de samlede udgifter som følge af diabetes estimeret til ca. 465 mia. USD, hvilket svarer til ca. 2.600 mia. kr. for 2011. Disse udgifter, der opstår som følge af diabetes,

udgør ca. 11 % af de samlede sundhedsrelaterede udgifter på verdensplan. Udgifterne er baseret på sundhedsvæsenets forbrug på diabetes samt den enkelte diabetespatients egne udgifter. [1]

I 2008 udgjorde diabetes en udgift på 6,6 mia. kr. alene for sygehusene i Danmark [6]. Dette beløb svarer dog ikke til de reelle samfundsomkostninger, da udgifterne i plejesektoren samt produktionstab ikke er medregnet.

I 2006 blev de årlige samfundsomkostninger til diabetes estimeret til at udgøre 31,5 mia. kr. På det tidspunkt var det et beløb svarende til 1,9 % af Danmarks bruttonationalprodukt. Af beløbet udgjorde produktionstab, som følge af invaliditet og for tidlig død, ca. 9,5 mia. kr. Direkte udgifter udgør ca. 22 mia. kr., hvoraf 17,5 mia. kr. gik til plejesektoren og 4,5 mia. kr. til behandling af diabetes samt komplikationer. Beregningerne er foretaget ud fra en analyse i 2001, hvor antallet af diabetikere steg med 48 % frem til 2006. [7]

I 2010 var antallet af diabetikere oppe på 286.534, hvilket var 26 % mere end i 2006, hvor der var 226.344 diabetikere. De samlede udgifter til diabetes i 2010 kan derfor estimeres til at være minimum 26 % mere, hvorved de samlede udgifter kan beregnes til 39,7 mia. kr. Da estimerer anslår, at prævalensen af diabetes vil stige i fremtiden, må det ligeledes antages at samfundsomkostningerne vil stige.

I en undersøgelse fra 2006 er det beskrevet, hvordan omkostninger kan reduceres ved at intensivere behandlingsindsatsen for diabetespatienter. Der lægges vægt på, at mere forebyggelse af komplikationer i længden vil være omkostningseffektivt. Her er det patientens styring af glukosekoncentrationen, der har den største indvirkning på komplikationernes omfang.

3.8 Diagnosticeringsforløb og behandling

Diabetes diagnosticeres ofte hos lægen, hvor patienten har en nedsat almentilstand og har problemer med polyuri, tørst og væggtab. I nogle tilfælde bliver blodsukkerkoncentration så høj, at patienten bliver omtåget eller går i koma. [32]

Patienten henvises derefter til en diabetesspecialist på endokrinologisk ambulatorium. Her klarlægges det, hvorvidt patienten har type 1 eller type 2 diabetes, hvor fremskreden sygdommen er, og om det er insulinkrævende. I nogle tilfælde af type 2 diabetes kan en diætumlægning være tilstrækkelig. Derudover undersøges der for yderligere opståede diabetiske senkomplikationer (se afsnit 3.3). [32]

Herefter indledes behandlingsforløbet, der i begyndelsen består i at strukturere nogle behandlingsmål i samarbejde med patienten. Målene varierer afhængigt af, om det ønskes at fjerne symptomerne på hypoglykæmi, eller om det ønskes at forebygge udviklingen af senkomplikationer. Ved ældre personer ønskes det typisk at fjerne symptomerne på hypoglykæmi, hvorimod det ønskes at forebygge senkomplikationer hos den yngre patientgruppe. [32]

Der lægges meget vægt på, at patientens egenbehandling er vigtig. Derfor undervises patienten i hvilken indflydelse kost, motion og rygning osv. har på blodsukkerniveauet. Kosten har en stor betydning for at holde blodsukkerniveauet indenfor de anbefalede grænser. Patienten får derfor en vejledning i hvilken kost, der er bedst. Eksempelvis anbefales fiberrig kost i stedet for hurtigt absorberende kulhydrater. Derudover skal patienten også indtage hyppige måltider.[32]

For at kunne kontrollere sin blodsukkerkoncentration lærer diabetespatienten at anvende en blodsuktermåler (se figur 3.4). Blodsuktermåleren fungerer ved, at den analyserer en dråbe blod, der typisk opsamles ved at patienten prikker hul i en fingerspids. Diabetespatienten vil eksempelvis foretage en sådan måling før hver insulininjektion, da det giver mulighed for at tilpasse mængden af insulin. [33]



Figur 3.4: En blodsuktermåler samt en fingerprikker, der gør det muligt for diabetespatienten at monitorere sin blodsukkerkoncentration. [34]

Effekt af intensiv behandling

Målet ved behandling af diabetes er at holde blodsukkerkoncentrationen indenfor normalniveauet, da hyperglykæmi menes at være tæt forbundet med de senkomplikationer, der opstår hos diabetespatienter. Dette kræver en intensiv insulinbehandling, hvilket kan medføre hypoglykæmi, der kan medføre morbiditet og mortalitet for patienten. [8]

I perioden 1983 til 1989 blev der udført et diabetesstudie, der undersøgte effekten af intensiv diabetesbehandling med insulininjektioner mod senkomplikationer. Dette studie kaldes for "*The Diabetes Control and Complications Trial*" (DCCT) og der indgik i alt 1441 patienter med type 1 diabetes. Efterfølgende er der med 93 % af deltagerne fra DCCT studiet udført et follow-up studie, der kaldes for "*Epidemiology of Diabetes Interventions*

and Complications" (EDIC). I EDIC studiet fulgte man diabetespatienterne frem til februar 2005. [8, 9]

I DCCT studiet blev forsøgsdeltagerne opdelt i to kohorter. Den første kohorte var patienter uden tegn på retinopati og den anden kohorte var patienter med et tidligt stadie af retinopati. I den første kohorte deltog i alt 726 patienter og i den anden kohorte 715 patienter. Deltagerne i begge kohorter blev opdelt i en intensivt behandlet gruppe samt en kontrolgruppe. Deltagerne i studiet blev i gennemsnit fulgt i 6,5 år. [8]

Den intensivt behandlede gruppe modtog enten insulininjektioner fra en insulinpumpe eller igennem mindst tre daglige injektioner, der blev tilpasset i forhold til et minimum af fire daglige blodsuktermålinger. Målet for den intensivt behandlede gruppe var at bringe deres blodsukkerkoncentration nær normalområdet, hvilket blev defineret som 3,9-6,7 mmol/l, og højst 10 mmol/l efter indtag af et måltid. Kontrolgruppen anvendte 1-2 insulininjektioner om dagen for at kontrollere deres blodsukker og undgå symptomer som følge af hyperglykæmi og hypoglykæmi. [8]

Gruppen fra den første kohorte, der modtog en intensiv behandling, fik reduceret deres risiko for at udvikle retinopati med 76 % ved sammenligning med kontrolgruppen. Endvidere blev risikoen for albuminuri reduceret med 54 % og for mikroalbuminuri reduceret med 39 % i forhold til kontrolgruppen. Risikoen for at udvikle neuropati var endvidere reduceret med 69 % over en periode på fem år for den intensivt behandlede gruppe. DCCT studiets resultater viste ingen signifikant forskel i risikoen for udvikling af kardiovaskulære sygdomme. For den intensivt behandlede gruppe i den anden kohorte blev udviklingen af retinopati sænket med 54 % sammenlignet med kontrolgruppen. [8]

Ulempen ved den intensive behandling var, at den medførte en tre gange større risiko for tilfælde af kraftig hypoglykæmi sammenlignet med den konventionelle behandling, som patienterne der deltog i kontrolgruppen undergik. Endvidere var risikoen for at blive overvægtig øget med 73 % i den intensivt behandlede gruppe. [28]

I EDIC studiet foregik opfølgningen på DCCT forsøgsdeltagerne i gennemsnit efter en periode på 17 år. Resultaterne af EDIC studiet viste, at diabetespatienterne i den intensivt behandlede gruppe havde en reduceret risiko på 42 % for at få en kardiovaskulær sygdom. Endvidere blev antallet af personer der døde som følge af kardiovaskulære sygdomme, antallet af ikke fatale myokardieinfarkt samt antallet af slagtilfælde reduceret med 57 %. [9]

Diabetesapplikationer

Diabetikere har mulighed for at benytte forskellige tilbud fra det offentlige, der i sidste ende skal hjælpe diabetikeren med at kontrollere sin sygdom (se afsnit 3.8). I sidste ende er det dog diabetikeren, der skal kontrollere sin egen sygdom. Men det kan være svært for den enkelte at omlægge vaner såsom motion og kost, og samtidigt at skulle indføre nye vaner i form af daglige blodsuktermålinger og insulininjektioner. Til at hjælpe diabetespatienter findes der mange forskellige selvhjælpsværktøjer, der kan registrere måltider, motion, blodsukkerværdier og insulin. Værktøjerne kan bl.a. være webapplikationer, blodsuktermålere med indbygget log og applikationer til smartphones og PDA'er.

Fælles for mange af værktøjerne er, at de er i stand til at fremvise de indtastede data vha. grafer og tabeller. Informationen kan på den måde være med til at ændre diabetikerens vaner på positiv vis. Eksempelvis hvis en diabetespatient informeres om, at sit gennemsnitlige blodsukkerniveau har været højt de sidste 14 dage, kan patienten fx ændre madvaner og indtage færre kulhydrater.

Fælles for mange af selvhjælpsværktøjerne til diabetikere er, at de kun indeholder nogle evidensbaserede funktionaliteter. Chomutare et al. [35] beretter om 137 forskellige applikationer fundet på onlinemarkeder og gennem litteratursøgning. Applikationerne var ikke alle målrettet kun til diabetikere, men kunne også bruges til håndtere fx indtag af medicin. På trods af det store udvalg af applikationer til diabetikere, er det vist en stor forskel mellem applikationernes funktionalitet og de evidensbaserede anbefalinger til systemfunktionalitet. Resultaterne af studiet viser bl.a., at uddannelse af patienten er en underrepræsenteret funktionalitet, da det kun fandtes i 20 % af applikationerne.

Gruppen har igennem projektet samarbejdet med Nasjonalt senter for samhandling og telemedisin (NST) i Norge. På NST er der udviklet en diabetesapplikation kaldet Few Touch. Derigennem har projektgruppen fået mulighed for at få et indblik i, hvordan Few Touch applikation er udviklet. Der vil derfor i dette afsnit komme en gennemgang af Few Touch applikationen.

Ydermere har gruppen fået adgang til at anvende applikationen DiasNet, der er udviklet på Aalborg Universitet. DiasNet vil derfor også blive gennemgået i dette afsnit.

4.1 Few Touch

Den grundlæggende idé ved Few Touch er, at diabetespatienter kan forbedre den daglige håndtering af deres sygdom på nemmest mulig måde ved brug af en mobilapplikation. Applikationen er beregnet til både type 1 og type 2 diabetespatienter. [10]

Applikationen er implementeret til Windows Mobile 6.5 og er i stand til at registrere måltider, blodsuktermålinger, indtag af insulin og fysisk aktivitet. I forbindelse med måltider samt fysisk aktivitet kan der fastsættes daglige mål. Hvis målene er opfyldt gives en positiv feedback til patienten. Derudover kan brugeren få tips til at håndtere sin diabetes. [10]

Registreringen af blodsukkerkoncentrationen sker fuldautomatisk via en adapter, der fungerer som bindeled mellem mobiltelefon og blodsuktermåler. Når patienten har foretaget en måling af blodsukkerkoncentrationen, bliver den automatisk overført til telefonen. I applikationen kan brugeren se målingerne i en liste eller som graf. Et eksempel på grafen ses i figur 4.1 D. [10]

Insulinen registreres manuelt og fysisk aktivitet registreres gennem en timer, hvor der vælges et intensitetsniveau for aktiviteten. Intensitetsniveauet kan indstilles til lav, mellem og høj intensitet.

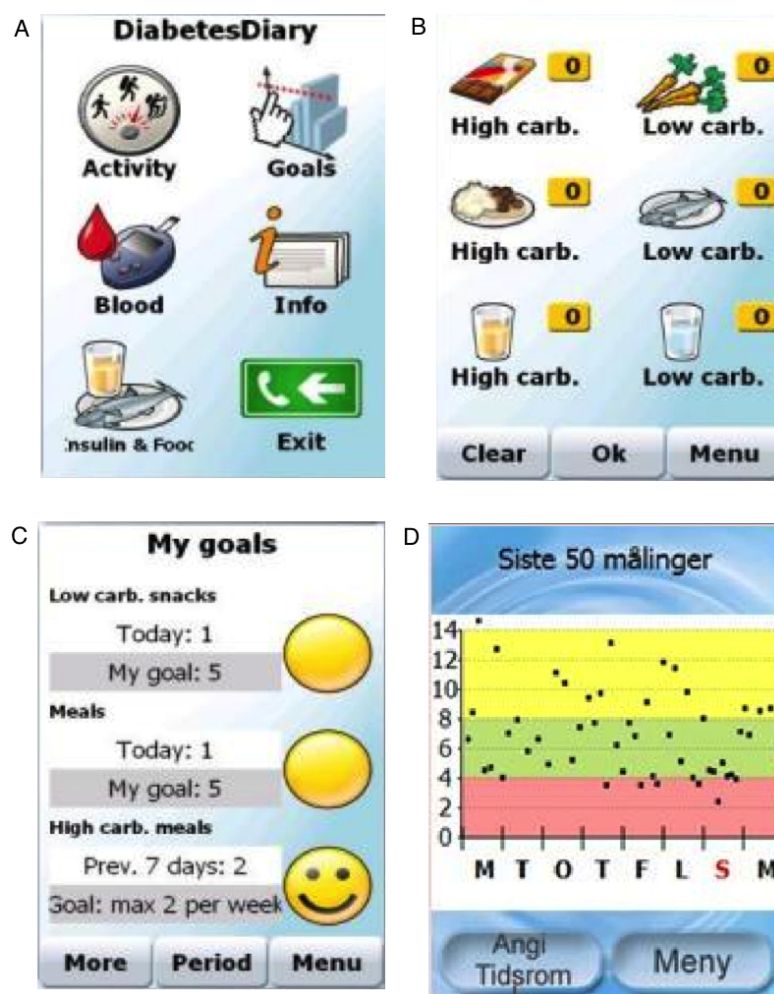
Måltiderne registreres som enheder af høj og lav kulhydrats måltid, snack og drikke. I figur 4.1 ses et screenshot af henholdsvis menu og måltidsregistrering med de seks valgmuligheder. For at gøre registreringen af måltider let, kan et måltid registreres gennem to tryk. En måltidsregistrering udføres ved et tryk på måltidsregistrering i menuen (figur 4.1 A) og et tryk på typen af indtaget måltid (figur 4.1 B). For at øge mængden af måltidet kan måltidstyperne vælges flere gange, hvorved antallet af enheder forøges. [10]

4.2 DiasNet

DiasNet er et beslutningsstøttesystem, og er baseret på en metabolsk model af patientens blodsukkerstofskifte. Et screenshot fra DiasNet kan ses i figur 4.2. [11]

Modellen i DiasNet beregnes ud fra patientens blodsuktermålinger samt indtag af kulhydrat og insulin. Ud fra disse værdier kan systemet simulere blodsukkerkoncentrationen imellem målingerne. DiasNet har også mulighed for at simulere et fremtidigt blodsukkerniveau. Dette muliggør, at brugeren kan teste forskellige mængder kulhydrat og insulin indtag og se påvirkningen af blodsukkerniveauet.

DiasNet simulerer generelt blodsuktermålingerne fint, der er dog problemer med at simulere blodsukkeret i 10-25 timer efter tilfælde af hypoglykæmi. I denne periode simulerer DiasNet blodsukkerværdierne til at være 5-10 mmol/l lavere end de faktiske værdier. Dette skyldes sandsynligvis, at modellen ikke kan tage højde for den fulde effekt som modregulationen har på diabetespatientens blodsukkerniveau (se afsnit 3.5). [11]



Figur 4.1: Eksempler på skærbilleder fra applikationen Few Touch. A) Menu B) Registrering af måltider C) Feedback på angivne mål D) Oversigt over blodsuktermålinger. [10]

Modregulationen opstår hos de diabetespatienter, der ikke er velregulerede og som ofte har tilfælde af hypoglykæmi. Det vil derfor være en fordel, hvis det er muligt at detektere om en diabetespatient har hypoglykæmi forud for anvendelsen af DiasNet. Hvis diabetespatienten har hypoglykæmiske tilfælde kan insulinbehandlingen tilpasses, så disse såvidt muligt undgås, hvorefter DiasNet kan tages i brug. Detektion af hypoglykæmi kunne indbygges i en mobilapplikation såsom Few Touch, hvor diabetespatienten blodsuktermålinger findes.

DiasNet har været testet flere gange og har bl.a. under fire forskellige test vist en gennemsnitlig reduktion af HbA1c på 1,2 %, hvilket kan reducere risikoen for senkomplikationer med 30 - 40 % [36].

4. DIABETESAPPLIKATIONER



Figur 4.2: Screenshot af DiasNet applikationen. Grønne søjler angiver kulhydrat, lyseblå søjler angiver langtidsvirkende insulin, gule søjler angiver hurtigtvirkende insulin, røde prikker angiver blodsukkermålinger og den rød kurve angiver simulerede værdier.

Opsummering

Diabetes udgør på verdensplan en stor sundhedsrisiko, der kan medføre både morbiditet og mortalitet hos de der rammes af sygdommen. På verdensplan var prævalensen af diabetes var for 2011 estimeret til ca. 5,2 %. Prævalensen er dog stigende og er estimeret til at være på ca. 6,7 % i 2030. For Danmark var prævalensen af diabetes i 2010 på 5,2 % og sygdommen medførte en overdødelighed blandt diabetespatienter på 57 % sammenlignet med normalbefolkningen. [1, 3]

Risikoen for at udvikle senkomplikationer stiger i takt med antallet af år som diabetespatienten har haft sygdommen. Endvidere gælder det for både type 1 og type 2 diabetikere, at hyperglykæmi øger risikoen for at udvikle senkomplikationer. Senkomplikationerne består bl.a. af hjertekarsygdomme, nefropati samt neuropati. [9, 18]

Diabetespatienter har generelt set en ringere livskvalitet end normalbefolkningen, hvilket skyldes senkomplikationer. Studier har dog vist, at en forbedret glykæmisk kontrol kan føre til en forbedret livskvalitet hos diabetespatienterne. [5]

Udover påvirkningen af den enkelte diabetespatients livskvalitet medfører diabetes også store samfundsudgifter. For Danmark er udgifterne som følge af diabetes i 2010 estimeret til at have udgjort ca. 39,7 mia. kr. De diabetes relaterede udgifter forventes at stige, da prævalensen af diabetes vil stige i fremtiden.

Studier har vist, at man ved at sænke blodsukkerkoncentration hos type 1 diabetespatienter væsentligt kan reducere antallet af senkomplikationer. For at sænke blodsukkerkoncentration gennemgår diabetespatienten en intensiv insulinbehandling. Dette kan lede frem mod en forbedret livskvalitet for diabetespatienten samt medføre samfundsbesparelser. Ulempen ved den intensive insulinbehandling er, at risikoen for kraftig hypoglykæmi tredobles. [9]

Ved symptomatisk hypoglykæmi vil diabetespatienten opleve symptomer såsom tremor, sveden og svaghedsfornemmelse. I tilfælde af kraftig hypoglykæmi kan patienten blive bevidstløs, gå i koma eller risikere at dø. Ved hypoglykæmi vil kroppen igangsætte en række forsvar, hvor der frigives hormoner, der medfører at blodsukkerniveauet hæves. [13, 18, 27]

For at hjælpe diabetespatienterne med at kontrollere deres blodsukkerkoncentration er der udviklet mange diabetesapplikationer. Eksempler på så-

danne applikationer er Few Touch og DiasNet.

Few Touch er en mobilapplikation, hvor data fra blodsuktermålinger automatisk registreres og diabetespatienten har mulighed for at registrere måltider, fysisk aktivitet samt indtag af insulin. Da Few Touch er en mobilapplikation vil diabetespatienterne have let adgang til deres data.

DiasNet er et beslutningsstøttesystem, der kan simulere diabetespatientens blodsukkerkoncentration. Til dette formål anvender DiasNet blodsuktermålinger samt information om indtag af kulhydrater og insulin. [10, 11]

DiasNet systemet kan generelt levere gode simuleringer af blodsukkeret, men hvis diabetespatienten har haft et hypoglykæmisk tilfælde kan der opstå fejlagtige simuleringer 10-25 timer senere. Dette skyldes den hormonelle modregulering af blodsukkeret, som finder sted, når en diabetespatient har hypoglykæmi. [11]

Dette betyder, at DiasNet fungerer bedst hos velregulerede diabetespatienter. Det vil derfor være en fordel først at detektere om en diabetespatient har hypoglykæmiske episoder, før DiasNet anvendes til at simulere diabetespatientens blodsukkerniveau. En sådan detektion kan eksempelvis indbygges i en mobilapplikation såsom Few Touch, hvor diabetespatientens data er samlet.

5.1 Problemformulering

Hvordan kan en algoritme til detektion af hypoglykæmi udvikles og implementeres i en smartphone-applikation?

D E L



Problemløsning

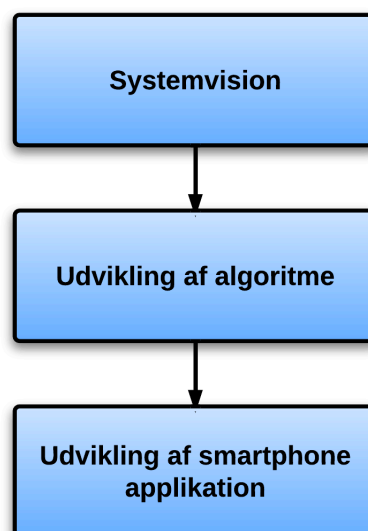
Løsningsstrategi

Dette kapitel beskriver den løsningsstrategi, som blev anvendt til at undersøge den opstillede problemformulering. Løsningsstrategien består i alt af tre elementer opdelt i systemvision, udvikling af algoritme samt udvikling af smartphone-applikation. Løsningsstrategien er illustreret på figur 6.1.

Først opstilles en systemvision, der skal give et indblik i, hvilken funktionalitet en samlet diabetesapplikation skal indeholde og derudover vise, hvordan en algoritme til detektion af hypoglykæmi kan anvendes i en smartphone-applikation.

Som basis for udviklingen af algoritmen til detektion af hypoglykæmi var der stillet et datasæt til rådighed. Datasættet indeholder data fra 43 forsøgspersoner, hvorfra der blev fundet features, der kunne anvendes til en klassifikation af forsøgspersonernes data.

Algoritmen skal implementeres på en smartphone således, at den på en praktisk måde bliver anvendelig for diabetespatienter. Projektgruppen har adgang til en Samsung Galaxy S II smartphone, der anvender Android operativsystemet. Derfor blev udviklingen af smartphone-applikationen rettet mod Android platformen.



Figur 6.1: Løsningsstrategien opdelt i tre delelementer.

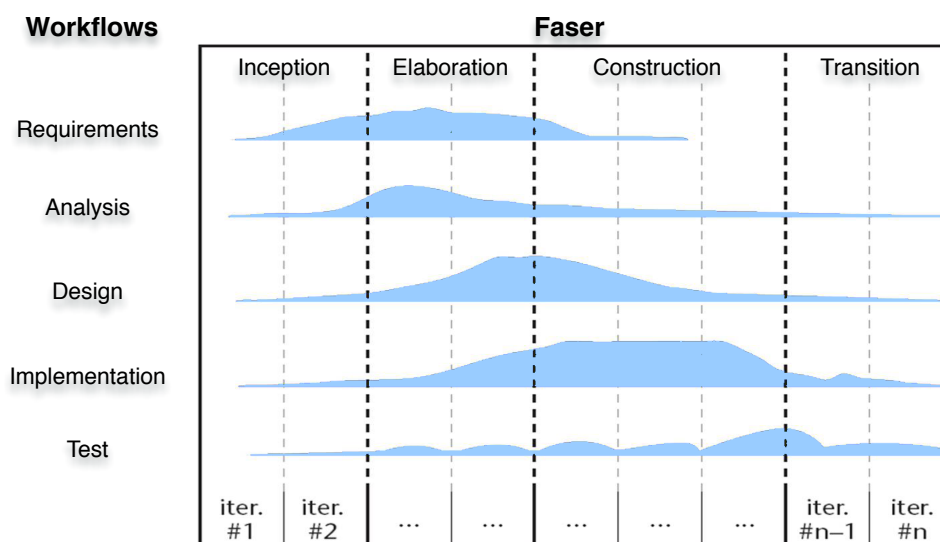
Metode

I dette kapitel vil de metoder, der er anvendt igennem dette projekt blive beskrevet.

7.1 Unified Process og Unified Modeling Language

Unified Process (UP) er en objektorienteret metode, der kan anvendes til at strukturere og styre udvikling af software. For at visualisere softwareudviklingen anvendes Unified Modeling Language (UML), der er et objektorienteret modelleringssprog. [37]

UP er kendetegnet ved at være baseret på slutbrugerens krav, samt at metoden identificerer og håndterer risici tidligt i udviklingsprocessen. Endvidere er UP en iterativ proces, hvor systemudviklingen foregår opdelt i mindre elementer. Disse elementer sammensættes løbende for at opbygge den komplette systemfunktionalitet. Processen består af fire faser og fem workflows og kan ses på figur 7.1. Som en del af den iterative proces gennemgås delelementer af systemudviklingen flere gange for at lede frem til et forbedret slutprodukt. [37]



Figur 7.1: Sammenspillet mellem de fire faser og fem workflows, der indgår i softwareudvikling ved brug af UP. Figuren er tilpasset fra Eriksson et al. [38].

Ved anvendelse af UP gennemgås fem workflows for hvert delelement af softwaresystemet:

- **Requirements:** Klarlægning af hvad systemet skal gøre.
- **Analysis:** Strukturering af systemets krav og opstilling af en model, der beskriver hvad systemet skal gøre.
- **Design:** Uddybning af systemmodellen fra analyse workflowet så den beskriver, hvordan systemet skal udføre sine opgaver.
- **Implementation:** Softwaren udvikles ved at implementere modellen opstillet i design workflowet.
- **Test:** Det udviklede system testes for at verificere, at funktionaliteten fungerer som planlagt.

Når UP anvendes til at strukturere softwareudviklingsprocessen gennemgås der i alt fire faser. Disse faser består af:

- **Inception:** Systemet defineres og essentielle krav til systemet indsamles. Endvidere identificeres risici.
- **Elaboration:** Systemets basisarkitektur udvikles og implementeres.
- **Construction:** Systemet implementeres, klargøres og testes.
- **Transition:** Systemet tages i brug af slutbrugeren.

[37]

UML indeholder en række modelementer, der kan indeholde specifikationer. Ved at sammensætte modelementerne bliver det muligt at lave detaljerede modeller af softwaresystemet. UML gør det muligt at skabe diagrammer, der kan anvendes til at modellere systemet. Ofte opdeles systemets modeller efter "4+1" princippet som vist på figur 7.2. [37]

Anvendelse i dette projekt

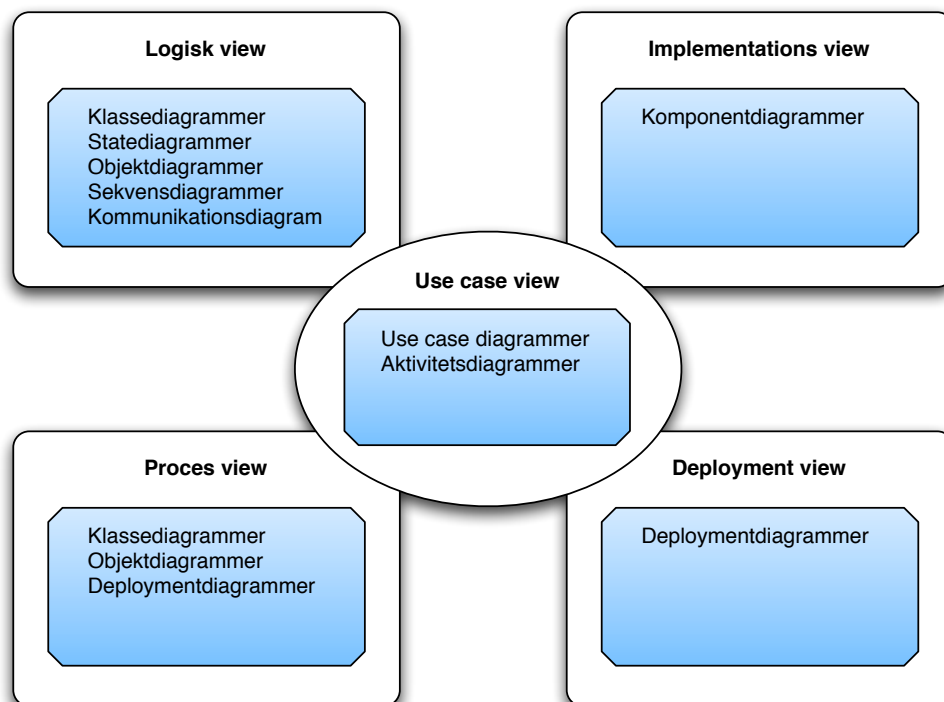
UP blev i dette projekt anvendt til at opbygge en ramme for softwareudviklingen. Endvidere er dokumentation af softwareudviklingen struktureret omkring de fem workflows, der indgår i UP.

Igennem inception fasen opstilles en systemvision, der er baseret på viden omkring eksisterende systemer (kapitel 8). Efterfølgende er krav til systemet repræsenteret ved at identificere use cases (afsnit 10.1).

Ved elaborations fasen er systemarkitekturen videreudviklet og repræsenteret ved hjælp af et deployment diagram, en datamodel samt et klassediagram. Dette er repræsenteret i et samlet afsnit (afsnit 10.2)

I construction fasen blev systemet implementeret (afsnit 10.3) og efterfølgende testet igennem en usability test med en forsøgsperson (afsnit 10.5).

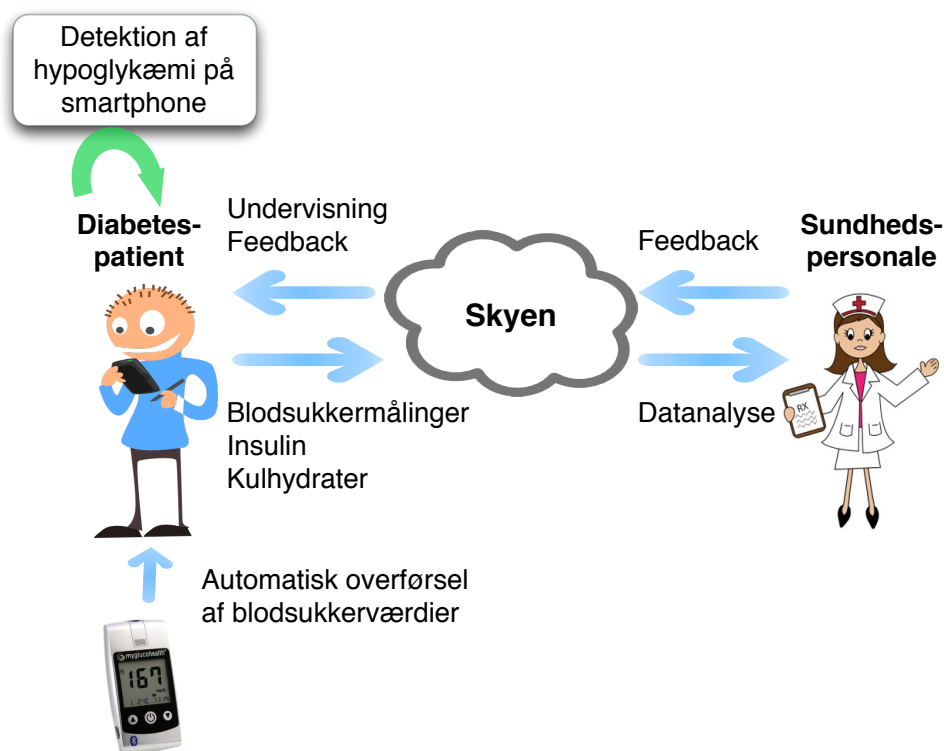
Transition fasen er ikke inddraget i dette projekt, da der er tale om udvikling af en prototype af systemet, der ikke skal overdrages til en slutbruger.



Figur 7.2: Ved at modellere systemet efter "4+1"princippet opdeles diagrammer i et logisk view, et proces view, et implementations view, et deployment view samt et use case view. Figuren er tilpasset fra Arlow and Neustadt [37].

Systemvision

Visionen er at opbygge et system, der er i stand til at hjælpe den enkelte diabetespatient med at forbedre kontrollen over sin sygdom. Generelt set har patienter også interesse i at tage ansvar for deres sygdom, hvilket er en vigtig parameter for, at et sådan system vil være til udbytte for patienten [39]. I figur 8.1 er de grundlæggende funktioner for et færdigt system vist. En beskrivelse af de funktionaliteter et færdigt system bør indeholde vil blive præsenteret. Al funktionalitet som inkluderes i systemet har et evidensbaseret grundlag.



Figur 8.1: En oversigt over hvordan et system, der understøtter diabetespatienters håndtering af deres sygdom, kan se ud. De blå pile repræsenterer overførsel af data og den grønne pil repræsenterer en proces.

Systemet skal hjælpe patienten med at styre de parametre, der har størst indflydelse på sygdommen. I en artikel af Årsand et al. [40] anses fysisk aktivitet, ernæring og blodsukkerværdier som værende de vigtigste parametre til kontrol af diabetes. Funktionaliteterne i systemet skal derfor være med

til at ændre de vaner, der har indflydelse på disse parametre. Til at hjælpe med dette skal systemet bl.a. indeholde en algoritme, der kan detektere, om der har været hypoglykæmi i en given tidsperiode. Af denne grund er det valgt at kalde applikationen for HypoDetect.

De funktionaliteter som skal indgå i systemet er listet her:

- Registrere blodsuktermålinger automatisk.
- Registrere insulinforbrug.
- Registrere indtag af kulhydrater.
- Tilbyde kommunikation mellem patient og sundhedspersonale.
- Tilbyde analyse af patientens data ved brug af algoritme.
- Tilbyde undervisning til patienten.

Som nævnt skal systemet kunne registrere blodsuktermålinger, insulinforbrug og indtag af kulhydrater. Disse målinger er vigtige, da de har mulighed for at blive anvendt i en algoritme. Ydermere er det vist, at en registrering af disse værdier gennem en mobilplatform, samt muligheden for at kunne tilgå værdierne online, har vist en positiv påvirkning af HbA1c i forhold til kun at registrere blodsukkerværdier [41].

Herudover skal systemet kunne tilbyde en form for kommunikation mellem patient og sundhedspersonale. Kommunikationsfunktionen er højt ønsket af patienterne og har også vist sig at være effektiv. Øget kommunikation mellem patient og sundhedspersonale fremmer patientens opmærksomhed på egen sundhedstilstand bl.a. gennem individualiseret feedback. Ulempen er dog, at kommunikationsfunktionen er meget ressourcekrævende. [10, 42, 43]

Applikationen skal være i stand til at analysere data ved brug af algoritme. På smartphonen skal applikationen kunne analysere indtastet data i real-time og give patienten en retrospektiv analyse af, om der har været hypoglykæmi i en valgt tidsperiode. I en test af DiasNet hvor patienter har fået mulighed for at analysere deres data, er der vist en positiv effekt på HbA1c samt et nedsat forbrug af insulin. Dette medførte ligeledes en mindsket hyppighed af hypoglykæmiske episoder. [36, 44]

På sundhedspersonalets side skal applikationen give mulighed for en retrospektiv dataanalyse, men endvidere skal den også yde beslutningsstøtte. Dette vil gøre det nemmere for sundhedspersonalet at komme med forslag til patienten. Denne funktionalitet blev testet i et studie, hvor den medvirkende til at give den bedste forbedring af diabetespatienters HbA1c [41].

Der vil også kunne ydes beslutningsstøtte til patienten, men dette er fra- valgt, da dette potentielt kan være farligt for patienten [45]. Eksempelvis kan algoritmen vurdere, at patienten skal tage for meget insulin. Et sådant tilfælde kan det være livstruende, hvis patienten stoler blindt på en fejlagtig anbefaling fra systemet. Beslutningsstøtten der ydes til sundhedspersona-

let kan også være fejlagtig, men sundhedspersonalet bør med deres ekspertise være i stand til at opdage fejlen.

Gennem systemet skal patienten også have mulighed for at lære mere om diabetes, da dette i Few Touch applikationen har været en værdsat funktionalitet [10].

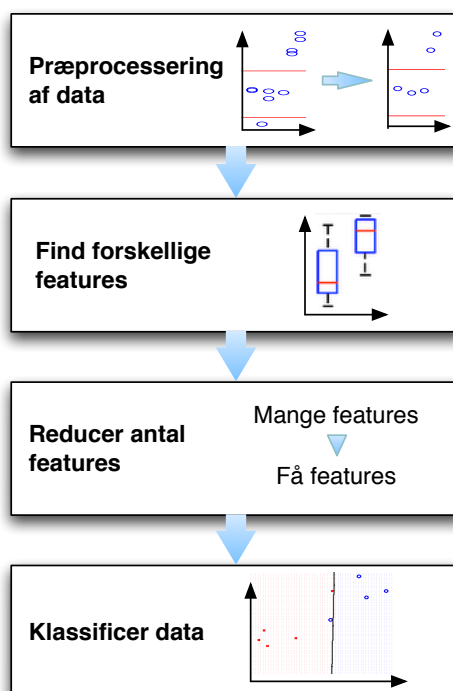
Det er vigtigt at diabetespatienterne til enhver tid kan se et formål med applikationen, da de ellers ikke kan motivere sig til at udføre registreringen af data dagligt. Patients arbejde skal resultere i et udbytte, der tilsvarende arbejdsindsatsen, da patienten ellers vil anse applikationen som en byrde [46]. Den daglige registrering kan dog gøres lettere, hvis en patient ikke skal registrere blodsukkerværdierne manuelt. Derfor skal disse målinger overføres automatisk fra blodsuktermåleren.

Udvikling af algoritme

I dette kapitel vil udviklingen af en algoritme til detektion af hypoglykæmi blive beskrevet. Et overblik over udviklingsprocessen kan ses i figur 9.1. Først vil der være en beskrivelse af det tilgængelige datasæt samt en beskrivelse af, hvordan datasættet blev klargjort til videre anvendelse. Herefter følger der en detaljeret beskrivelse af præprocesseringen af datasættet. Derefter kommer en beskrivelse af hvilke potentielt brugbare features der blev fundet samt en beskrivelse af, hvordan antallet af features blev reduceret. Herefter vil klassiferingen blive beskrevet.

Yderligere er det undersøgt om sammenhængen mellem indtag af insulin pr. kg kropsvægt samt en beregnet insulinsensitivitet kan anvendes som features til detektion af hypoglykæmi.

Herudover undersøges det hvilke fejlkilder, der kan påvirke blodsuktermålinger for at klarlægge, hvilken rolle disse spiller.



Figur 9.1: Oversigt over algoritme udviklingsprocessen

9.1 Datasæt

Til dette projekt er anvendt et datasæt, der blev opsamlet i perioden 2000-2002. Datasættet blev oprindeligt indsamlet igennem et forsøg, der blev udført i forbindelse med udviklingen af Roche Diagnostics SCGM1 system. SCGM1 systemet er en continuous glucose monitor (CGM), der baseret på mikrodialyse gør det muligt at måle blodsukkerkoncentrationen igennem et kateter, der bliver indsat i det subkutane fedtvæv. [47]

Forsøget blev udført på Medicinsk Afdeling M, Aarhus Universitets Hospital og Profil Institute for Metabolic Research, Neuss, Tyskland. Forsøgspersonerne blev rekrutteret blandt disse centres ambulante patienter. Forsøgets varighed var på 4-5 dage. Forsøgspersonerne opholdt sig gennem forsøget på deres lokale centers kliniske afdeling. [48]

Gennem forsøget fortsatte patienterne med deres sædvanlige diabetesbehandling. Endvidere blev patienterne opfordret til at være fysisk aktive på et niveau, der svarer til deres motionsniveau i dagligdagen. Patienterne havde endvidere ikke adgang til data opsamlet fra CGM systemet, men havde mulighed for at tilpasse deres insulinbehandling ud fra fingerstiksmålinger. [48]

CGM data blev opsamlet igennem hele forsøget med et minuts mellemrum. For at kalibrere CGM målingerne blev der i gennemsnit taget 21 referencemålinger dagligt ved brug af en GlucoTrend blodsuktermåler.

Datasættet indeholdt oprindeligt data fra 43 forsøgspersoner. Ud fra dette valgte projektgruppen at opdele datasættet i følgende grupper:

- Gruppe A: Forsøgspersoner med mindst 5 daglige referencemålinger.
- Gruppe B: Forsøgspersoner med data for insulininjektioner.
- Gruppe C: Forsøgspersoner med data for insulininjektioner og kulhydratindtag.

Projektgruppen opstillede følgende generelle eksklusionskriterier, der gør sig gældende for alle tre grupper:

1. Forsøgspersonen har ikke type 1 diabetes.
2. Data fra forsøget er ikke komplette.
3. Der er mindre end 5 daglige referencemålinger.

På baggrund af punkt 1. blev data fra 4 forsøgspersoner ekskluderet, hvoraf 3 forsøgspersoner ikke havde diabetes og 1 forsøgsperson havde type 2 diabetes. På baggrund af punkt 2. blev data fra 1 forsøgsperson ekskluderet, da data fra forsøget kun var delvist komplet. Endvidere blev 1 forsøgsperson ekskluderet som følge af punkt 3.

I alt blev data fra 37 forsøgspersoner inkluderet, efter at forsøgspersonerne var blevet sorteret ud fra førnævnte eksklusionskriterier. Disse forsøgspersoner udgjorde gruppe A.

Vigtige karakteristika for forsøgspersonerne i gruppe A kan ses på tabel 9.1.

Gruppe A	Data (N = 37)
Mand	25
Kvinde	12
Alder, år ($\pm$ SD)	35,9 ($\pm$ 10,3)
BMI ($\pm$ SD)	24,9 ($\pm$ 3,9)

Tabel 9.1: Karakteristika for forsøgspersoner i gruppe A.

Gruppe B blev dannet ud fra de forsøgspersoner i gruppe A, hvor der var registreret indtag af insulin. I alt var der registreret insulinindtag hos 22 forsøgspersoner. Der blev opstillet et krav om, at disse registreringer af insulininjektioner skulle være foretaget hver dag igennem forsøgsperioden. For at kontrollere dette blev data for de 22 forsøgspersoner gennemgået. Ud fra en objektiv vurdering blev data fra 2 forsøgspersoner ekskluderet. Dette skyldes, at der for den ene forsøgsperson kun var registreret 1 insulininjektion og for den anden forsøgsperson kun var registreret insulininjektioner for 1 dag. Dermed bestod gruppe B af data fra i alt 20 forsøgspersoner.

Vigtige karakteristika for forsøgspersonerne i gruppe B kan ses på tabel 9.2.

Gruppe B	Data (N = 20)
Mand	17
Kvinde	3
Alder, år ($\pm$ SD)	36,9 ($\pm$ 12,6)
BMI ($\pm$ SD)	26,1 ($\pm$ 4,7)

Tabel 9.2: Karakteristika for forsøgspersoner i gruppe B.

Gruppe C blev dannet på basis af gruppe B, men der skulle være registreret et konsistent indtag af insulin samt kulhydrat over hele forsøgsperioden. Data blev for forsøgspersonerne i gruppe B manuelt gennemgået af begge medlemmer af projektgruppen for at vurdere, om forsøgspersonens data var tilstrækkeligt konsistente til at indgå i gruppe C. I alt var der hos 11 forsøgspersoner konsistente data for både insulininjektioner samt kulhydratindtag igennem hele forsøgsperioden.

Vigtige karakteristika for forsøgspersonerne i gruppe C kan ses på tabel 9.3.

Gruppe C	Data (N = 11)
Mand	9
Kvinde	2
Alder, år ($\pm$ SD)	36,2 ($\pm$ 15, 1)
BMI ($\pm$ SD)	24,6 ($\pm$ 2, 7)

Tabel 9.3: Karakteristika for forsøgspersoner i gruppe C.

9.2 Præprocessering af data

I dette afsnit bliver det beskrevet, hvordan data præprocesseres forud for videre analyse og efterfølgende anvendelse i en classifier. Som blodsukker-målinger anvendes referencemålingerne fra datasættet (se afsnit 9.1). Referencemålingerne vil i det efterfølgende blive omtalt som blodsukkermålinger og samples. Figur 9.2 og 9.3 viser en grafisk oversigt over, hvordan data er blevet forbehandlet. Overordnet er præprocesseringen foregået i følgende processer, der er nævnt i udført rækkefølge:

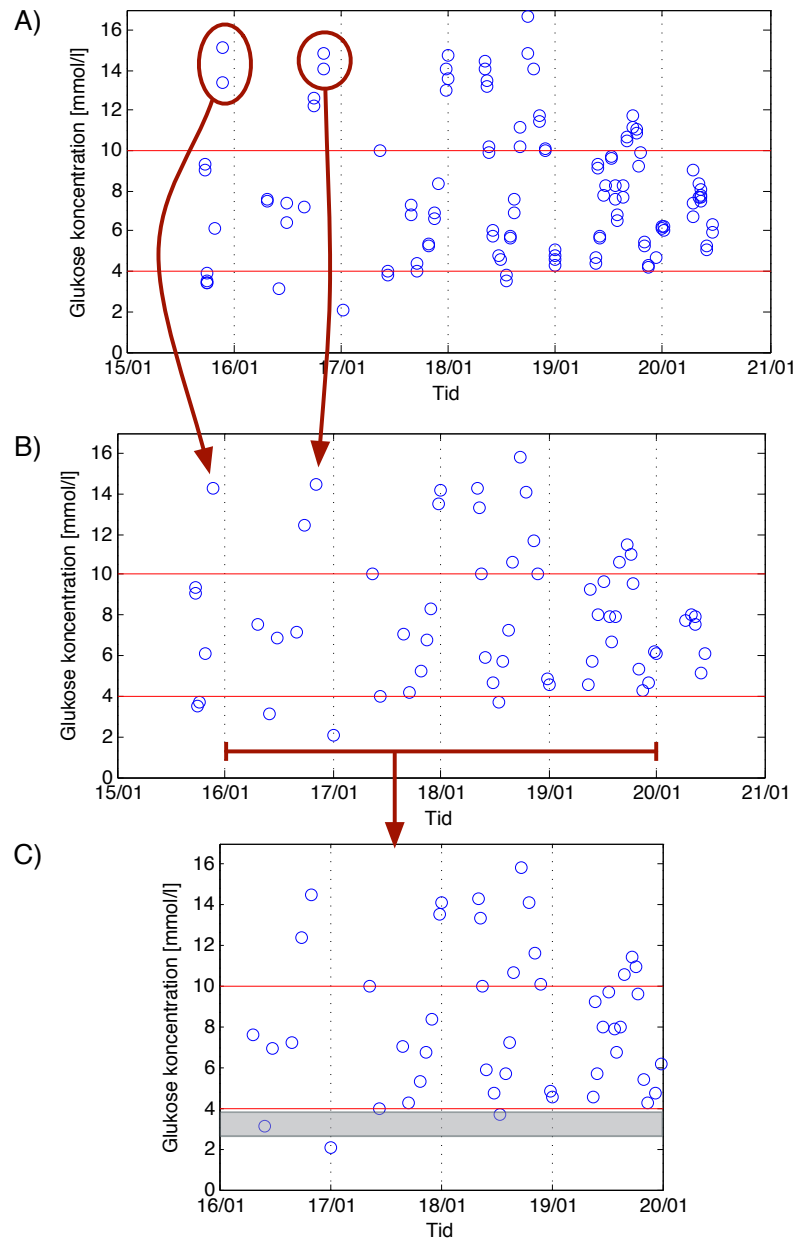
1. Sammenlægning af tæt placerede samples.
2. Data fra første og sidste dag i forsøgsperioden fjernes.
3. Opdeling af data i hypoglykæmi og ikke hypoglykæmi.
4. Blinding af hypoglykæmisk data.
5. Reduktion af antal daglige samples gennem udvælgelse.

Sammenlægning af tæt placerede samples

Datasættet indeholdt i gennemsnit 21 samples pr. dag. De fleste blodsukkerværdier er målt parvis for at opnå en højere nøjagtighed. De parvise blodsukkermålinger er typisk målt indenfor en periode på fem minutter. Af denne grund er det valgt at tage et gennemsnit af tidspunkt og blodsukkerværdi for de målinger, der er tættere placeret end fem minutter. I nogle tilfælde forekommer der flere end to samples indenfor fem minutter, hvorved der beregnes en gennemsnitsværdi af alle pågældende samples. Dette gennemsnit vil dermed repræsentere en værdi, der ligger tættere på den korrekte fysiologiske blodsukkerværdi. Transformationen fra flere samples til en kan ses i figur 9.2 A og B.

Fjernelse af første og sidste dag

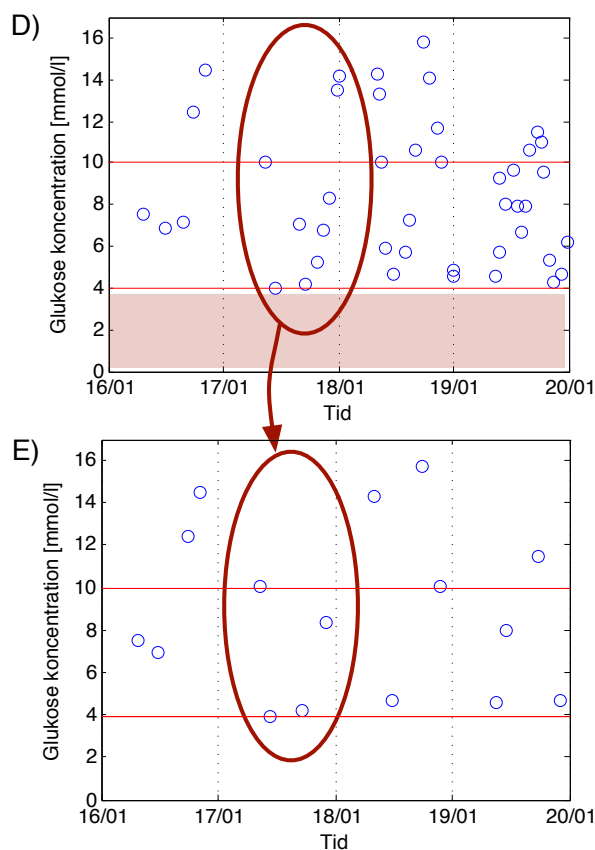
Indsamlingen af data er afsluttet og påbegyndt på forskellige tidspunkter af dagen. For at sikre, at datasættet kun indeholder data for hele dage, er det valgt at fjerne alle de målinger, der ligger på første og sidste dato i datasættet. Fjernelsen af punkterne kan ses på figur 9.2 fra B til C.



Figur 9.2: En oversigt over forbehandlingen af blodsukkerværdierne. A) viser et eksempel på data før processering. B) viser data, hvor blodsukkerværdier der var tættere placeret end 5 minutter er sammensat. C) viser data efter første og sidste dag er blevet fjernet.

Opdeling af data i hypoglykæmi og ikke hypoglykæmi

Under opdelingen af datasæt i hypoglykæmi og ikke hypoglykæmi benyttes den laveste blodsukkerværdi fra forsøgspersonens data. Er værdien lavere end 2,5 mmol/l klassificerer forsøgspersonens data som hypoglykæmisk, hvorimod en værdi på 3,9 mmol/l eller højere klassificeres forsøgspersonens data som ikke hypoglykæmi. Værdier der ligger derimellem klassificeres til at ligge i en gråzone og anvendes ikke til den videre udvikling af en algoritme. I figur 9.2 C vises gråzonen, og i eksemplet har patienten en



Figur 9.3: En fortsættelse af figur 9.2, der viser en oversigt over forbehandlingen af blodsukkerværdier. D) viser, at værdier under 3,9 mmol/l er fjernet (eksklusionsområdet er farvet rødt). E) viser, at der er udvalgt et specifikt antal blodsukkerværdier.

blodsukkerværdi under gråzonen, hvorfor denne forsøgspersons data klassificeres som hypoglykæmi.

Hypoglykæmi på 2,5 mmol/l er valgt for at sikre at patienten oplever et hormonelt respons. Ikke hypoglykæmi grænsen vælges til at være 3,9 mmol/l, da hypoglykæmi grænsen i flere studier er sat hertil (se afsnit 3.5).

Blinding af hypoglykæmisk data

Formålet med algoritmen er, at den skal kunne detektere, om der har været hypoglykæmi selv i tilfælde, hvor der ikke er hypoglykæmiske målinger tilgængelige. Et sådan tilfælde kan være en hypoglykæmisk episode om natten, hvor diabetespatienter typisk ikke måler deres blodsukkerniveau. Af denne grund blindes datasættet for værdier under 3,9 mmol/l. En illustration af blindingen kan ses i figur 9.3 D, hvor eksklusionsområdet er farvet rødt.

Reduktion af data gennem udvælgelse

Datasættet indeholder på trods af sammenlægning og fjernelse af data stadig ca. 10 blodsukkerværdier dagligt. Disse målinger ønskes reduceret til 4

målinger dagligt, for at få opnå et mere realistisk billede af, hvad en diabetespatient ville gøre dagligt. For at reducere antallet af daglige målinger, er det valgt at lave en funktion, der udplukker de værdier, der ligger tættest på nogle specificerede tidspunkter. I henhold til Skrøvseth and Godtliebsen [49] er hyppigheden for blodsuktermålinger størst omkring kl. 8 om morgenen. Derefter falder hyppigheden af blodsuktermålinger jævnt resten af dagen frem til kl. 3 om natten. Derfor er det valgt at udvælge værdier, der ligger tættest på tidspunkterne kl. 8, 11, 17 og 22 hver dag. Tidspunkterne kl. 11, 17 og 22 blev valgt for at opnå en jævn distribution i løbet af dagen samt at blodsuktermålingerne ofte foretages i forbindelse med et hovedmåltid. Et eksempel på udvælgelsen kan ses i figur 9.3 D til E.

9.3 Beskrivelse af features

I dette afsnit vil der være en gennemgang af de forskellige features, der kan anvendes i en classifier.

For at finde optimale features blev mange forskellige undersøgt, men kun de features der var i stand til at vise en forskel mellem hypoglykæmi og ikke hypoglykæmi vil her blive gennemgået. Følgende features er blevet fundet og evalueret:

- Mean.
- Max.
- Skewness.
- Varians.
- Kurtosis.
- Normaliseret standardafvigelse.
- Varians af daglig mean.

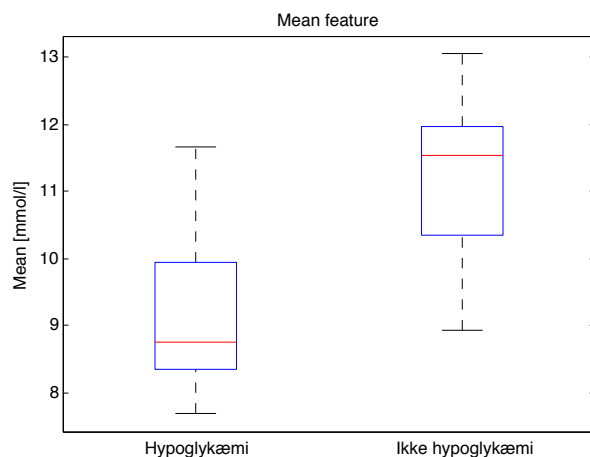
Alle features er testet med data fra 13 forsøgspersoner. Heraf var 8 forsøgspersoner tildelt hypoglykæmi gruppen og 5 forsøgspersoner var tildelt ikke hypoglykæmi gruppen, hvilket var resultatet efter præprocesseringen (se afsnit 9.2).

I de følgende afsnit vil en nærmere analyse af mean, max, varians og varians af daglig mean blive præsenteret, da disse features viste de bedste resultater.

Mean feature

Mean featuren er baseret på gennemsnittet af en periodes blodsuktermålinger. Til at udregne den gennemsnitlige blodsukkerværdi benyttes funktionen `mean` i Matlab.

Et boxplot af mean featuren er vist i figur 9.4 for hypoglykæmi og ikke hypoglykæmi. En to-sample t-test af featuren giver en p-værdi på $p = 0,029$, hvilket indikerer en signifikant forskel mellem de to grupper.

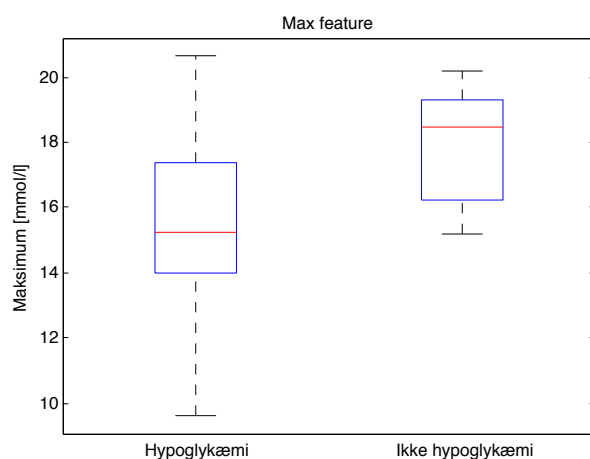


Figur 9.4: Boxplot af mean featuren.

Max feature

Max featuren er baseret på at finde den maksimale værdi af periodens blodsuktermålinger.

Et boxplot af max featuren er vist i figur 9.5. En to-sample t-test af featuren giver en p-værdi på $p = 0,17$, hvilket betyder at forskellen mellem de to grupper ikke er signifikant.



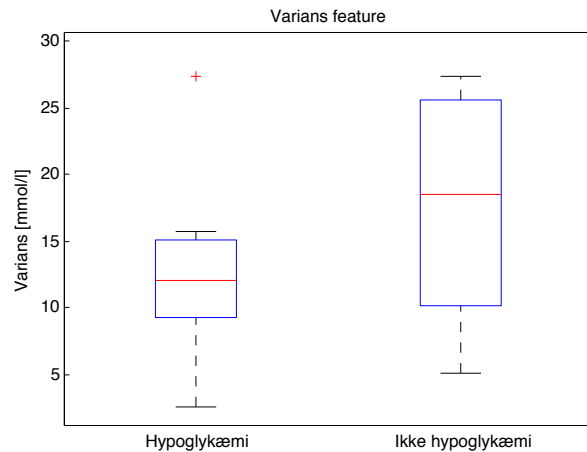
Figur 9.5: Boxplot af max featuren.

Varians feature

Varians featuren er baseret på variationen i periodens blodsuktermålinger.

Til at udregne variansen af en periode benyttes funktionen `var` i Matlab.

Et boxplot af featuren er vist i figur 9.6. En to-sample t-test af featuren giver en p-værdi på $p = 0,32$. Den høje p-værdi skyldes bl.a. en outlier fra hypoglykæmi gruppen, der afviger fra de øvrige værdier.



Figur 9.6: Boxplot af varians featuren.

Varians af daglig mean feature

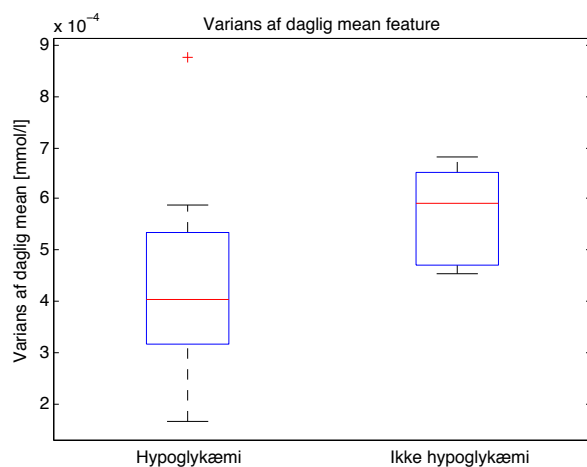
Featuren varians af daglig mean er baseret på variationen mellem de daglige gennemsnit af blodsuktermålingerne.

Udregningen er foregået på følgende måde:

1. Gennemsnittet for blodsuktermålingerne for hver dag udregnes.
2. Variationen mellem de daglige gennemsnit udregnes med `var` i Matlab.

Boxplottet af featuren er vist i figur 9.7.

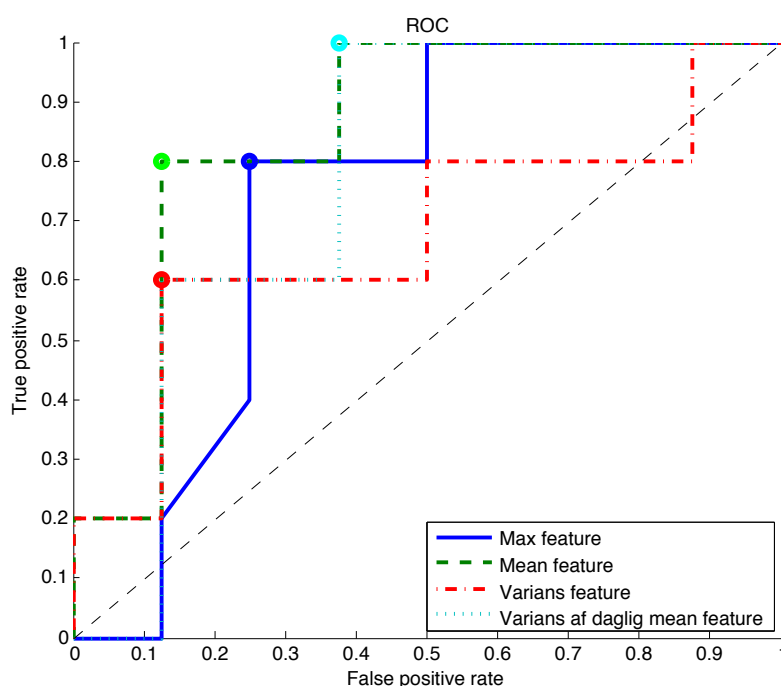
Som i varians featuren ses der igen en outlier for hypoglykæmi gruppen, der stammer fra den samme forsøgsperson. En to-sample t-test af featuren giver en p-værdi på 0,25.



Figur 9.7: Boxplot af varians af daglig mean featuren.

9.4 Konstruktion af klassifler

De features der er fundet i afsnit 9.3 kan benyttes til at klassificere, om en patient har haft hypoglykæmi. Før klassifieren konstrueres evalueres de fundne features for at identificere de bedste. Evalueringen udføres med en receiver operating characteristic (ROC) analyse samt en SEPCOR analyse. I figur 9.8 er der vist en ROC kurve for alle features. Arealet under kurverne er en repræsentation af, hvor god den enkelte feature er. Et stort areal angiver en god feature, hvor et areal på 1 vil svare til en perfekt klassificering. Arealet under kurven kan ses i tabel 9.4.



Figur 9.8: Receiver operating characteristic (ROC) kurve af alle features. Arealet under kurven angiver, hvor god featuren er til at klassificere, hvor et større areal giver en god feature. Det markerede punkt på hver kurve angiver det optimale sted at sætte et threshold.

Feature	AUC	$V(x_i)$	Corr
1 Mean feature	0,79	0,99	1
2 Max feature	0,60	0,39	0,63
3 Varians feature	0,60	0,16	0,50
4 Varians af daglig mean feature	0,79	0,28	0,85

Tabel 9.4: Areal under ROC kurven (AUC), SEPCOR variabilitetsmålet $V(x_i)$ og korrelationen (Corr) mellem mean featuren og de øvrige features.

Udvælgelse af features

For at udvælge de bedste features udføres en SEPCOR analyse, der står for SEParability og CORrelation. Fremgangsmåden er følgende:

1. Den feature med det største variabilitetsmål $V(x_i)$ vælges som den første feature.
2. Korrelationen mellem første feature og de øvrige features udregnes. De features der har den største korrelation med den første feature fravælges, da de ikke tilføjer tilstrækkelig ny information.
3. Af de tilbageværende features udvælges den feature, der har det største variabilitetsmål $V(x_i)$.
4. Proceduren gentages indtil alle features er valgt eller fravalgt.

[50]

Variabilitetsmålet $V(x_i)$ udregnes på følgende måde:

$$V(x_i) = \frac{\text{Variation i klassernes mean}}{\text{mean af klassernes varians}} \quad (9.1)$$

[50]

Resultatet for udregningen af $V(x_i)$ kan ses i tabel 9.4. Den bedste feature var mean featuren med $V(x_i)$ på 0,99. Mean featuren vælges derfor som den første feature. Herefter er korrelationen mellem mean featuren og de andre features udregnet (se Corr i tabel 9.4). Det er valgt at fjerne de features, der har en korrelation over 0,6, hvilket efterlader varians featuren. Varians featuren havde den dårligste segmentering i forhold til de andre features, men til gengæld er dens korrelation med mean featuren den mindste, hvorved den kan anvendes effektivt i kombination med mean featuren.

Evaluering af classifier

Resultaterne i dette afsnit er baseret på klassificering af data fra de 13 personer, der var tilbage efter præprocesseringen (se afsnit 9.2). Otte personer var placeret i hypoglykæmi gruppen (under 2,5 mmol/l) og fem i ikke hypoglykæmi gruppen (over 3,9 mmol/l).

En classifier blev konstrueret ved brug af mean featuren og varians featuren. Classifieren konstrueres vha. en lineær diskriminantfunktion, der er givet ved:

$$g(\mathbf{x}) = K + \mathbf{x} \mathbf{L} \quad (9.2)$$

$$\mathbf{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} \quad (9.3)$$

x_1 svarer til værdien fra mean featuren og x_2 svarer til værdien, der fås fra varians featuren. Der blev valgt en lineær diskriminantfunktion frem for en

kvadratisk diskriminantfunktion, idet den gav den bedste classifier. Derudover er den lineære funktion simplere at udregne, hvilket er en fordel, da algoritmen senere skal implementeres på en smartphone.

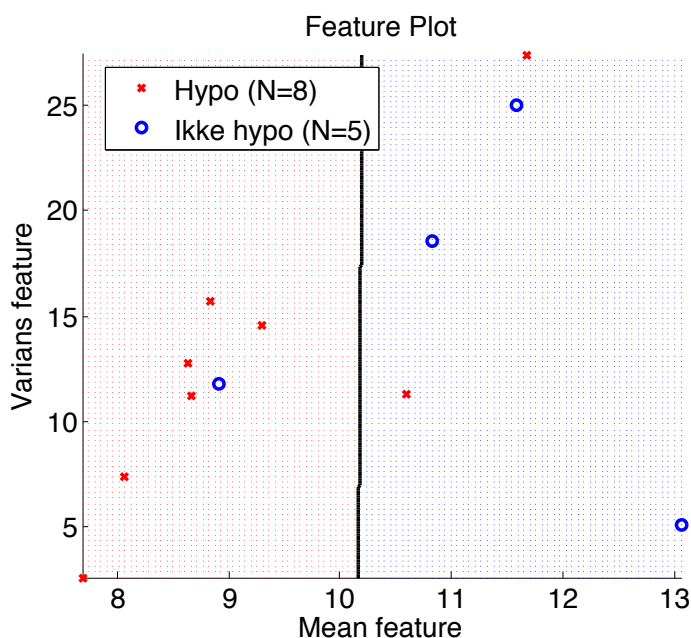
Til at finde de bedste konstanter K og L i klassiferingen benyttes funktionen `classify` i Matlab. Konstanterne er givet ved:

$$\mathbf{K} = 10,46$$

$$\mathbf{L} = \begin{bmatrix} -1,0296 \\ 0,0015 \end{bmatrix}$$

En måling bliver derved klassificeret som tilhørende hypoglykæmi gruppen hvis $g(x) \geq 0$ og til ikke at tilhøre hypoglykæmi gruppen hvis $g(x) < 0$.

Feature space og decision boundary kan ses i figur 9.10. Som det ses er decision boundary næsten vertikal, hvorved varians featuren kun spiller en mindre rolle i klassifikationen af målinger.



Figur 9.9: Feature space samt decision boundary for mean featuren og varians featuren.

Til at teste klassiferingen anvendes m-fold validering. I m-fold validering opdeles data i 10 grupper, hvoraf 1 af disse udgør en testgruppe og de øvrige 9 grupper udgør en træningsgruppe. Denne opdeling sker 10 gange, således alle 10 grupper er testgruppe 1 gang. Herefter bliver der bestemt en decision boundary for hver af træningsgrupperne. Testgrupperne klassificeres herefter i forhold til den respektive decision boundary fra træningsgruppen. De enkelte resultater summeres og udgør det samlede resultat.

M-fold opdelingen blev foretaget med Matlab funktionen `cvpartition`, og misklassifikationsraten blev udregnet med `crossval`. Til sidst blev en confusion matrix udregnet med funktionen `confusionmat`, der illustrerer hvor

god classifieren er ved at vise antallet af sandt positive, falsk positive, sandt negative og falsk negative (tabel 9.5). En god classifier har en høj andel af sandt positive og sandt negative.

		Data	
		Hypo	Ikke hypo
Klassifikation	Hypo	6	1
	Ikke hypo	2	4

Tabel 9.5: Confusion matrix af resultaterne fra m-fold valideringen af classifieren, hvor grænsen for hypoglykæmi var under 2,5 mmol/l og ikke hypoglykæmi var over 3,9 mmol/l.

Misklassifikationsraten (MR) af classifieren udregnes ved:

$$\begin{aligned} \text{MR} &= \frac{\text{falsk positive} + \text{falsk negative}}{\text{sandt positive} + \text{sandt negative} + \text{falsk positive} + \text{falsk negative}} \\ &= \frac{1 + 2}{6 + 4 + 2 + 1} = 0,23 \end{aligned}$$

Positiv angiver hypoglykæmi og negativ angiver ikke hypoglykæmi. Sensitiviteten af classifieren udregnes ved:

$$\begin{aligned} \text{Sensitivitet} &= \frac{\text{sandt positive}}{\text{sandt positive} + \text{falsk negative}} \\ &= \frac{6}{6 + 1} = 0,86 \end{aligned}$$

Specificiteten af classifieren udregnes ved:

$$\begin{aligned} \text{Specificitet} &= \frac{\text{sandt negative}}{\text{sandt negative} + \text{falsk positive}} \\ &= \frac{4}{4 + 2} = 0,67 \end{aligned}$$

Resultaterne viste, at den anvendte classifier havde en misklassifikationsrate på 23 %, en sensitivitet på 86 % og en specificitet på 67 %.

Test af classifier med tættere grænseværdier

Der blev udført en test af classifieren på data, grænseværdierne for hypoglykæmi og ikke hypoglykæmi er ændret. Grænsen for ikke hypoglykæmi blev rykket fra 3,9 mmol/l til 3,5 mmol/l og grænsen for hypoglykæmi blev rykket fra 2,5 mmol/l til 3 mmol/l. De nye grænseværdier resulterede i data fra 21 forsøgspersoner i hypoglykæmi gruppen og data fra 8 forsøgspersoner i ikke hypoglykæmi gruppen efter præprocesseringen.

Herefter blev disse forsøgspersoners data testet i classifiren, hvilket gav resultatet angivet i confusion matrixen som ses i tabel 9.6. Resultaterne viste at den anvendte classifier havde en misklassifikationsrate på 28 %, en sensitivitet på 81 % og en specificitet på 50 %.

		Data	
		Hypo	Ikke hypo
Klassifikation	Hypo	17	4
	Ikke hypo	4	4

Tabel 9.6: Confusion matrix, hvor classifiren blev konstrueret ud fra præprocesserede data med grænseværdierne: hypoglykæmi under 2,5 mmol/l og ikke hypoglykæmi over 3,9 mmol/l. Klassificerede data er output fra præprocesseringen med grænseværdierne: hypoglykæmi under 3 mmol/l og ikke hypoglykæmi over 3,5 mmol/l.

Ny classifier for tætte grænseværdier

For at sikre en optimal klassifikationsrate for data, hvor hypoglykæmi og ikke hypoglykæmi grænsen er rykket til 3 og 3,5 mmol/l, blev der konstrueret en ny classifier. De nye grænser resulterede i data fra 21 hypoglykæmi og 8 ikke hypoglykæmi forsøgspersoner efter præprocesseringen. Classifiren blev udviklet på samme måde som i forrige afsnit, hvor SEPCOR blev anvendt til at finde de bedste features, hvorefter m-fold validering blev benyttet til at teste classifiren.

Resultatet af ROC og SEPCOR analyse kan ses i tabel 9.7. Da $V(x_i)$ var bedst for mean featuren, blev den valgt som første feature. Herefter blev korrelationen mellem mean feature og de øvrige features udregnet (se Corr i tabel 9.7). Korrelationsgrænsen blev valgt til 0,6 hvilket efterlader max featuren og varians featuren. Da de begge har en $V(x_i)$ på 0,04 benyttes varians featuren, idet den har den mindste korrelation med mean featuren.

Feature	AUC	$V(x_i)$	Corr
1 Mean feature	0,79	0,63	1
2 Max feature	0,60	0,04	0,60
3 Varians feature	0,60	0,04	0,54
4 Varians af daglig mean feature	0,80	0,47	0,81

Tabel 9.7: Areal under ROC kurven (AUC), SEPCOR variabilitetsmålet $V(x_i)$ og korrelation (Corr) mellem mean feature og de øvrige features.

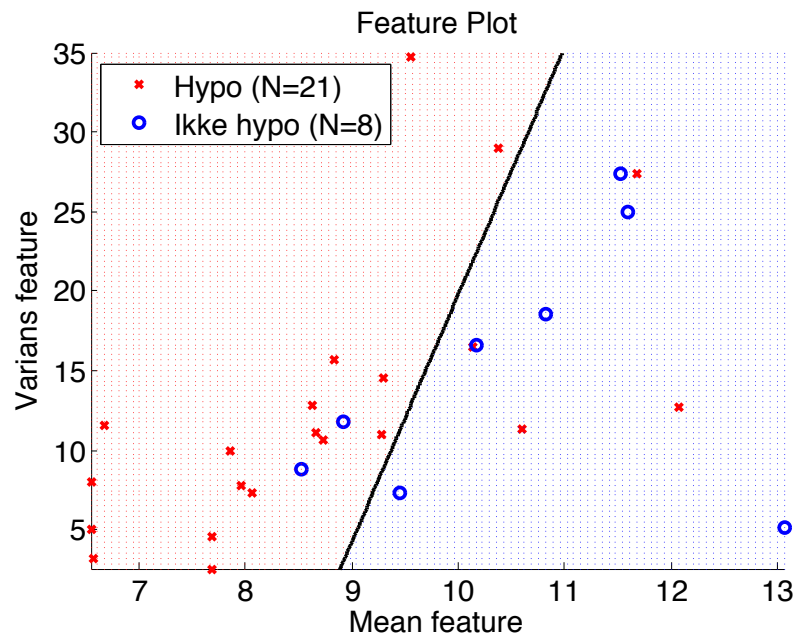
Classifieren konstrueres vha. en lineær diskriminantfunktion (se ligning 9.2),

da denne gav det bedste resultat. Konstanterne K og L er givet ved:

$$\mathbf{K} = 5,928$$

$$\mathbf{L} = \begin{bmatrix} -0,961 \\ 0,2040 \end{bmatrix}$$

Feature space og decision boundary kan ses i figur 9.10.



Figur 9.10: Feature space samt decision boundary baseret på mean og varians features.

En test ved brug af m-fold validering af classifieren gav resultatet, der er vist i form af en confusion matrix i tabel 9.8.

		Data	
		Hypo	Ikke hypo
Klassifikation	Hypo	17	2
	Ikke hypo	4	6

Tabel 9.8: Confusion matrix af m-fold valideringen af classifieren, hvor grænsen for hypoglykæmi var under 3 mmol/l og ikke hypoglykæmi var 3,5 mmol/l.

Classifieren havde en misklassifikationsrate på 21 %, sensitivitet på 81 % og en specificitet på 75 %.

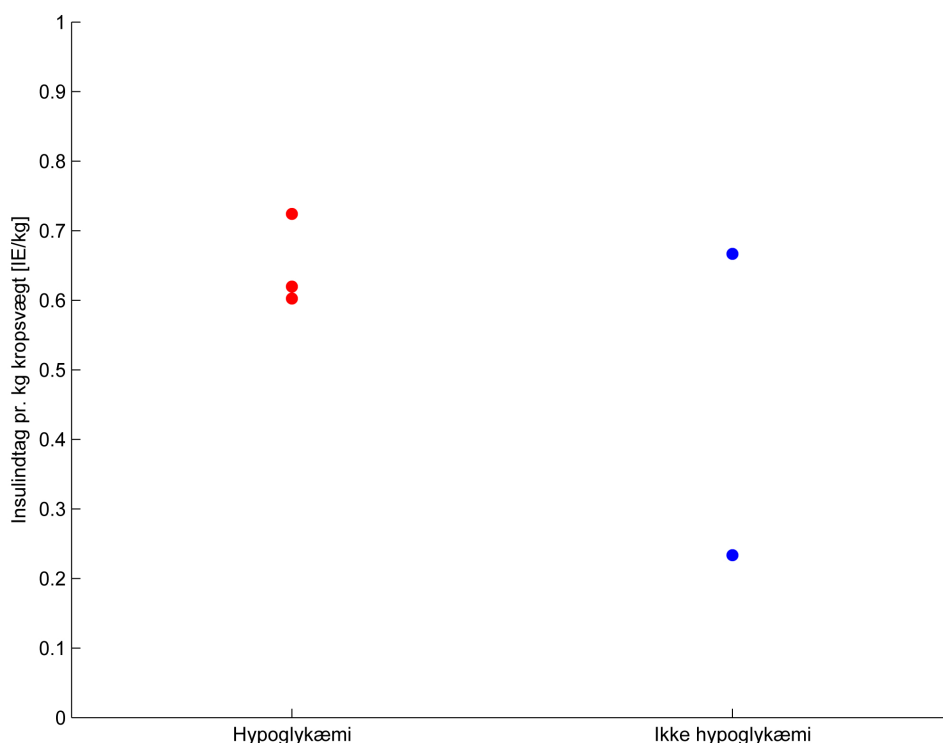
9.5 Insulinindtag

Datasættet indeholdt information omkring den enkelte diabetespatients vægt samt indtag af insulin. Hvis der er en sammenhæng mellem en diabetespatients indtag af insulin pr. kg kropsvægt og risikoen for hypoglykæmi kan dette anvendes som en potentiel feature.

Til at undersøge dette nærmere blev forsøgsgruppe B anvendt, der i alt indeholdt data for 20 patienter (tabel 9.2). Data for insulinindtag var ikke registreret konsistent igennem hele forsøgsperioden. For at korrigere for denne fejlkilde, blev dagen med det højeste indtag af insulin udvalgt og alt indtag af insulin på denne dag blev summeret. Det blev vurderet, at det var mest sandsynligt, at alt indtag af insulin var registreret for denne dag. Dette summerede insulinindtag blev herefter divideret med forsøgspersonens kropsvægt.

Data blev præprocesseret som beskrevet ved trin 1-3 under afsnit 9.2. Der var ikke behov for at udføre trin 4 og 5, da blodsuktermålingerne ikke bliver anvendt ved denne analyse. Forsøgspersonerne blev herefter opdelt i en gruppe med hypoglykæmi og ikke hypoglykæmi gruppe. I alt indgik 3 forsøgspersoner i hypoglykæmi gruppen og 2 forsøgspersoner ikke hypoglykæmi gruppen.

Insulinindtaget pr. kg kropsvægt for de to grupper er illustreret på figur 9.11.



Figur 9.11: Insulinindtag pr. kg kropsvægt opdelt i en hypoglykæmi gruppe (blå) og en ikke hypoglykæmi gruppe (rød).

9.6 Insulinsensitivitet

En del af datasættet indeholdt data for blodsukkerværdier, insulinindtag samt kulhydratindtag. Det er derfor valgt at undersøge, om disse tre parametre kan anvendes i en classifier til detektion af hypoglykæmi.

I projektet var der mulighed for at anvende blodsukkersimuleringsprogrammet DiasNet (se afsnit 4.2). DiasNet har mulighed for at simulere et blodsukkerniveau og derefter eksportere data anvendt til simuleringen. Det eksporterede data indeholder simulerede blodsukkerværdier samt en beregnet insulinsensitivitet for hver blodsuktermåling. Insulinsensitiviteten vil muligvis kunne anvendes i en feature til en classifier. For at undersøge dette nærmere blev forsøgsgruppe C anvendt, der indeholdte data fra 11 patienter (se tabel 9.3). Forinden blev følgende præprocessering udført:

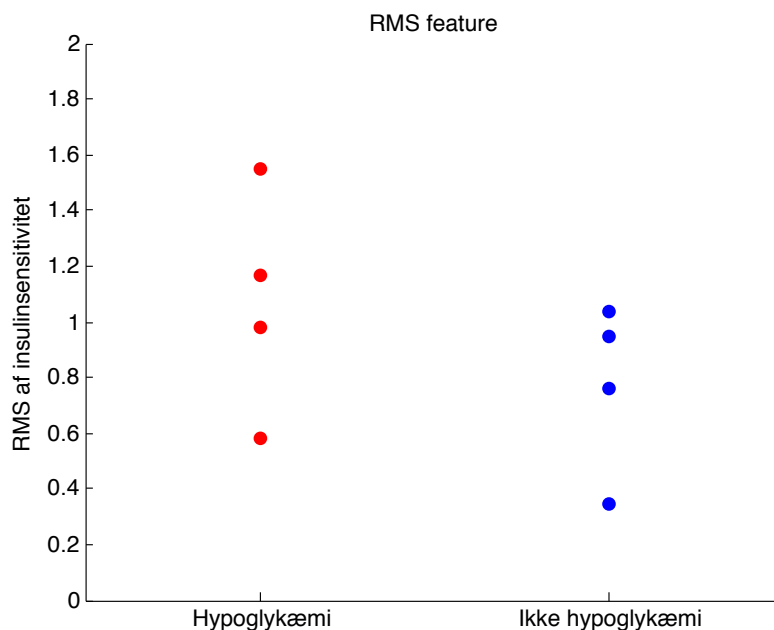
1. Præprocesseringen udføres som beskrevet i afsnit 9.2 dog med følgende grænseværdier anvendt til opdeling af data:
 - Hypoglykæmi under 3,0 mmol/l.
 - Ikke hypoglykæmi over 3,5 mmol/l.
2. Tilbageværende data efter præprocesseringen gemmes i en fil struktureret efter DiasNets Patient Data Format (PDF).
3. Data importeres i DiasNet.
4. Blodsukkerværdier simuleres og insulinsensitivitet beregnes.
5. Simulerede værdier eksporteres til en fil, der gemmes i xls formatet.

Efter præprocesseringen var der i alt 8 patienter; 4 hypoglykæmi og 4 ikke hypoglykæmi. Præprocesseringens grænseværdier blev også testet med hypoglykæmi under 2,5 mmol/l og ikke hypoglykæmi over 3,9 mmol/l, men disse grænseværdier resulterede kun i 3 patienter efter præprocesseringen.

Efter præprocesseringen blev værdierne indlæst fra xls filen til Matlab, hvorved insulinsensitiviteten kunne blive analyseret i Matlab. Følgende features viste lovende resultater til at kunne adskille klasserne:

- Root Mean Square (RMS)
- Skewness
- Varians
- Kurtosis

De bedste features blev fundet med SEPCOR, hvorefter de blev evalueret ved hjælp af `classify` gennem m-fold validering, hvor data blev opdelt i 8 forskellige grupper. Den bedste feature var RMS, der alene opnåede en misklassifikation på 38 %, sensitivitet på 75 % og en specificitet på 50 %. Distributionen af RMS værdierne kan ses i figur 9.12. Der blev ikke opnået en bedre klassifikation ved at inddrage de øvrige features.



Figur 9.12: RMS af beregnet insulinsensitivitet fra DiasNet for en hypoglykæmi gruppe (rød) og en ikke hypoglykæmi gruppe (blå).

9.7 Fejlkilder

Ved blodsuktermålinger kan der opstå fejl, der forskyder måleværdien fra det sande blodsukkerniveau. Disse fejl kan bl.a. opstå som følgende af en bias fra måleudstyret, men kan også skyldes brugerfejl.

Præcisionen af GlucoTrend blodsuktermåleren, der i det anvendte datasæt blev anvendt til at måle referenceværdier, er i et studie blevet testet. Glucotrend blodsuktermåleren blev testet i forhold til et klinisk HemoCue Glukosesystem. Studiet indebar test af 22 GlucoTrend blodsuktermålere. Resultaterne af studiet viste, at der i gennemsnit var en bias på 9,54 % i forhold til referencemålingerne. [51]

I studier af Thomas et al. [52] og Rivers et al. [53] er blodsuktermåleres pålidelighed blevet testet. I disse studier har en tekniker foretaget fingerstiksmålinger to gange på samme finger kort efter hinanden. Studierne viste, at der var måleusikkerheder på 6-7 % svarende til ca. 0,4-0,6 mmol/l.

Et studie af Skeie et al. [54] undersøgte forskellen i måleusikkerhed når en patient kontra en tekniker anvendte en blodsuktermåler. I studiet indgik fem forskellige blodsuktermålere. Studiet viste, at når patienterne foretog to blodsuktermålinger umiddelbart efter hinanden opstod en måleusikkerhed, der i gennemsnit var på 14,8 % for de fem testede blodsuktermålere. Når en tekniker foretog to blodsuktermålinger efter hinanden, var måleusikkerheden i gennemsnit på 3,9 %.

Med basis i disse studier er der derfor grund til at undersøge måleusikkerheden nærmere i datasættet.

Måleusikkerhed i datasæt

For at få en bedre viden om måleusikkerheden i datasættet, blev der foretaget en analyse. For blodsuktermålinger i datasættet er der hovedsageligt foretaget dobbeltmålinger således, at der er taget to blodsuktermålinger indenfor en periode på 5 minutter. I nogle tilfælde er der op til 5 blodsuktermålinger indenfor perioden på 5 minutter.

Udregningen af måleusikkerheden er foretaget på følgende måde:

1. To eller flere målinger placeret indenfor en periode på 5 minutter grupperes.
2. Den gennemsnitlige difference mellem målingerne i en gruppe beregnes.
3. Differencen omregnes til procent i forhold til gruppens mindste værdi.
4. Udregningerne placeres i kategorien svarende til den mindste værdi. Der er lavet 12 kategorier fordelt med 1 mmol/l pr. kategori, hvor yderkategorierne indeholder alle blodsuktermålingerne under 3 mmol/l og over 13 mmol/l (se tabel 9.9).

Den gennemsnitlige difference i en gruppe udregnes som summen af differencen mellem alle målingerne divideret med antallet af mulige differencer. Eksempelvis vil der ved 3 samples være 3 mulige differencer, hvor der for 4 samples vil være 6 mulige differencer. Funktionen er givet ved:

$$\text{GrDiff} = \frac{2}{(n\text{Gr} - 1)n\text{Gr}} \sum_{x=1}^{n\text{Gr}-1} \sum_{y=x+1}^{n\text{Gr}} |s_x - s_y| \quad (9.4)$$

Hvor $n\text{Gr}$ er antallet af målinger i en gruppe og s repræsenterer en sample.

Den gennemsnitlige difference i mmol/l for hver kategori er givet ved:

$$\text{KatMean} = \frac{1}{n} \sum_{x=1}^n \text{GrDiff}_x \quad (9.5)$$

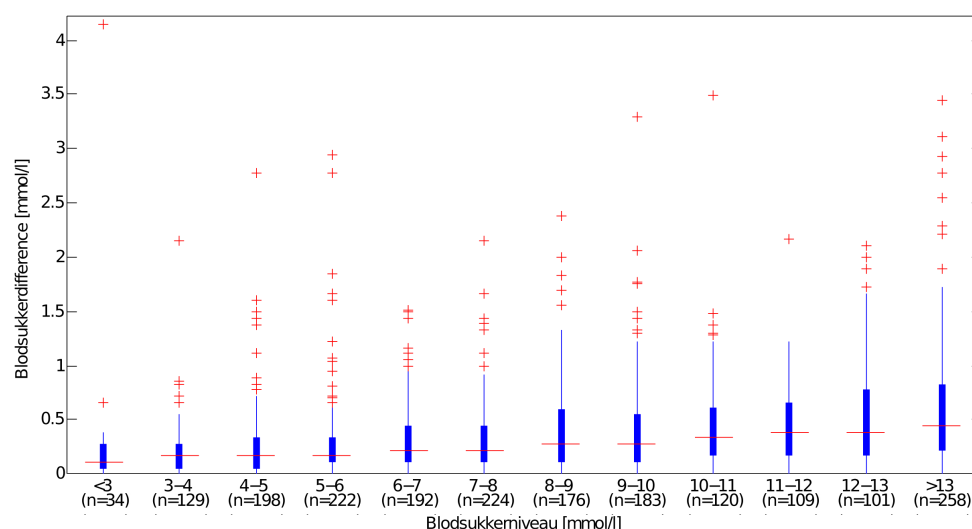
Hvor n er antal grupper i hver kategori.

Den gennemsnitlige difference i procent for hver kategori er udregnet på følgende måde:

$$\text{KatPro} = \frac{1}{n} \sum_{x=1}^n \frac{\text{GrDiff}_x}{\text{GrMin}_x} 100 \quad (9.6)$$

Hvor GrMin_x er den mindste værdi i en gruppe.

I alt blev 4030 blodsuktermålinger anvendt og opdelt i 1946 grupper. I figur 9.13 og tabel 9.9 ses resultaterne af måleusikkerheden. I boxplotet er der en outlier, der ikke ses på figuren, da den er beskåret for at give et større overblik.



Figur 9.13: Boxplot som viser distributionen af måleusikkerheden i data-sættet. Hver værdi er et resultat af ligning 9.4 og kategoriseringen er foretaget ud fra den mindste måling i hver gruppe. Medianen for hver kategori er angivet ved de røde horisontale streger. For hver kategori er det angivet, hvor mange grupper der indgik.

Boxplotet viser, hvordan måleusikkerheden er distribueret i de forskellige kategorier. Det ses tydeligt på boxplotet, at der er en stigning i måleusikkerheden fra kategorien under 3 mmol/l til kategorien over 13 mmol/l, hvor medianen stiger jævnt fra 0,11 mmol/l til 0,44 mmol/l.

I tabel 9.9 er den gennemsnitlige difference i mmol/l og procent vist. Ved kategorierne i den lave ende er differencen i mmol/l lavere sammenlignet med kategorierne i den høje ende, men den procentvise måleusikkerhed er større.

I kategorien under 3 mmol/l er der en difference udregning, der giver 4,1 mmol/l, hvilket resulterer i en procentvis ændring på 144 % for denne gruppe. Fjernes denne udregning fra kategorien opnås der i stedet en gennemsnitlig difference på 0,16 mmol/l svarende til 6,2 %. Dette er en halvering i forhold til de resultater der opnås, hvis outlieren inkluderes. Ekskluderes denne outlier ses der en stigning i den gennemsnitlige difference i mmol/l fra kategorien under 3 mmol/l, hvor den gennemsnitlige difference er på 0,16 mmol/l, frem til kategorien over 13 mmol/l, hvor den gennemsnitlige difference er 0,64 mmol/l.

For den procentvise difference ses der i stedet et fald fra kategorien under 3 mmol/l, hvor værdien er 6,2 %, frem til kategorien på over 13 mmol/l, hvor den gennemsnitlige difference er på 4,1 %.

Test af blodsuktermåler

For at undersøge måleusikkerheden ved brugen af blodsuktermålere nærmere foretog projektgruppen et forsøg med en Accu-Check Aviva blodsuktermåler. Projektgruppens to medlemmer var forsøgspersoner ved dette

Grupper [mmol/l]	Antal samples	KatMean [mmol/l]	KatPro [%]
<3	34	0,28	10,3%
3-4	129	0,20	5,8%
4-5	198	0,26	5,8%
5-6	222	0,28	5,0%
6-7	192	0,31	4,8%
7-8	224	0,33	4,4%
8-9	176	0,40	4,7%
9-10	183	0,42	4,4%
10-11	120	0,45	4,3%
11-12	109	0,46	4,0%
12-13	101	0,52	4,2%
>13	258	0,64	4,1%
Total		Gennemsnit	
1946		0,39	4,8%

Tabel 9.9: Resultater for måleusikkerhed beregnet ud fra det anvendte datasæt. Måleusikkerheden er opdelt i kategorier ud fra blodsukker-niveauet. Den gennemsnitlige difference i mmol/l og i procent er udregnet med ligning 9.5 og 9.6. De totale gennemsnit i mmol/l og procent beregnes begge ud fra alle samples.

forsøg.

I forsøget blev der hos hver forsøgsperson foretaget 5 blodsuktermålinger indenfor en periode på 7 minutter. Protokollen for forsøget er beskrevet i appendiks A.

Resultaterne af forsøget er vist i tabel 9.10. Ved 3. måling for forsøgsperson 1 opstod en målefejl, hvorfor der intet resultat er for denne måling.

Den gennemsnitlige difference for hver forsøgsperson blev udregnet med ligning 9.4. Derudover blev den samlede difference i procent udregnet med ligning 9.6. Begge forsøgspersoner blev kategoriseret på samme måde som i forrige afsnit og begge hørte til kategorien 5-6 mmol/l. Resultatet blev en måleusikkerhed på 4,3 %.

Måling	Forsøgsperson 1	Forsøgsperson 2
1	5,3	5,5
2	5,3	5,6
3	-	5,6
4	5,8	5,4
5	5,5	5,8
Gennemsnit	5,48	5,58
Difference (GrDiff)	0.28	0.18

Tabel 9.10: Resultater af blodsuktermålinger med en Accu-Chek Aviva blodsuktermåler. Alle målinger er angivet i mmol/l. Differencen for hver forsøgsperson er udregnet med ligning 9.4

Udvikling af HypoDetect

Igennem dette kapitel vil udviklingen af applikationen baseret på systemvisionen blive uddybet.

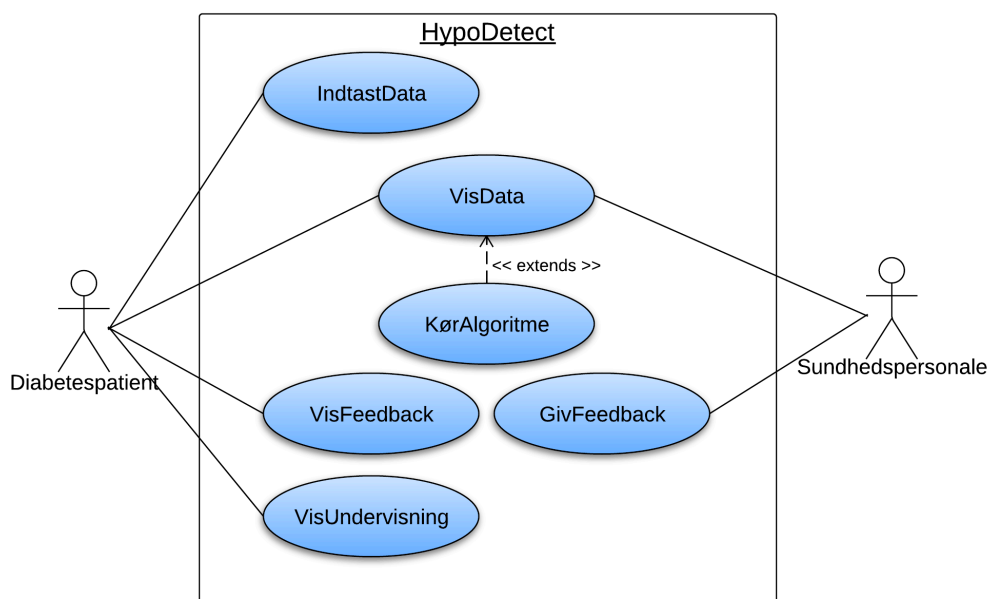
10.1 Krav

De krav der stilles til HypoDetect applikationen udgør fundamentet for den videre udvikling af systemet. Kravene til systemet er fundet igennem en iterativ proces, der har taget udgangspunkt i systemvisionen (se kapitel 8).

For at danne et overblik over systemet anvendes et use case diagram. Kravene bliver beskrevet i detaljer under gennemgang af hver enkelt use case.

Identifikation af use cases

For HypoDetect applikationen er der i alt identificeret 6 use cases bestående af IndtastData, VisData, KørAlgoritme, VisFeedback, VisUndervisning og GivFeedback. Systemets aktører er en diabetespatient samt sundhedspersonale. Et use case diagram, som viser samspillet mellem aktører og use cases, kan ses på figur 10.1.



Figur 10.1: Use case diagram for HypoDetect applikationen.

Use casen IndtastData gør det muligt for diabetespatienten at indtaste

relevant data såsom blodsuktermålinger, insulininjektioner eller indtag af kulhydrater. Use casen `VisData` anvendes af diabetespatienten samt sundhedspersonale til at gennemgå indtastet data. Når data er vist, kan diabetespatienten og sundhedspersonale vælge at få det analyseret for hypoglykæmiske episoder ved brug af use casen `KørAlgoritme`. Ønsker diabetespatienten at få feedback anvendes use casen `VisFeedback`. For at tilgå undervisning kan diabetespatienten bruge use casen `VisUndervisning`. Sundhedspersonale har igennem use casen `GivFeedback` mulighed for at sende feedback til en diabetespatient.

De efterfølgende afsnit vil uddybe de enkelte use cases.

IndtastData

Use casen `IndtastData` påbegyndes, når en diabetespatient ønsker at indtaste data i form af en blodsuktermåling, indtag af kulhydrat, en injiceret insulindosis eller en kombination af disse. Diabetespatienten vælger dato og tidspunkt, hvorefter det ønskede data indtastes. Use case specifikationen kan ses på tabel 10.1.

Use case	IndtastData
Kort beskrivelse	Der indtastes data, som gemmes i systemet.
Aktør	Diabetespatient.
Forhåndsbetingelser	Ingen.
Hovedforløb	1. Use casen begynder, når diabetespatienten ønsker at indtaste data. 2. Diabetespatienten vælger dato og tidspunkt for indtastningen. 3. Diabetespatienten indtaster blodsuktermåling, indtag af kulhydrat eller insulindosis. 4. Hvis data er indtastet korrekt: a) Det indtastede data gemmes i systemet. 5. Ellers a) Systemet giver brugeren besked om, at data ikke er indtastet korrekt.
Efterfølgende tilstand	Data er gemt i systemet, eller brugeren er informeret om, at der var en fejl i dataindtastningen.
Alternative forløb	Ingen.

Tabel 10.1: Use case specifikation af `IndtastData`.

VisData

Use casen `VisData` påbegyndes, når en diabetespatient eller sundhedspersonale ønsker at inspicere data, der er gemt i applikationen. Der vælges en startdato samt en slutdato, hvorefter data imellem disse to datoer hentes frem af systemet og vises på en graf. Use case specifikationen kan ses på tabel 10.2.

Use case	VisData
Kort beskrivelse	Data for en ønsket tidsperiode vises på en graf.
Aktør	Diabetespatient og sundhedspersonale.
Forhåndsbetinger	Ingen.
Hovedforløb	1. Use casen begynder, når en diabetespatient eller sundhedspersonale ønsker at inspicere data fra systemet. 2. Der vælges en startdato og en slutdato. 3. Systemet henter data for perioden imellem startdatoen og slutdatoen og viser dette på en graf.
Efterfølgende tilstand	Data er vist på en graf.
Alternative forløb	Ingen

Tabel 10.2: Use case specifikation af `VisData`.

KørAlgoritme

Use casen `KørAlgoritme` fungerer som en udvidelse af use casen `VisData`. Dette betyder, at når en diabetespatient eller sundhedspersonale har valgt at vise data på en graf imellem en startdato og slutdato, vil det efterfølgende være muligt at analysere det valgte data for tilfælde af hypoglykæmi ved at køre en algoritme. Use case specifikationen kan ses på tabel 10.3.

VisFeedback

Use casen `VisFeedback` starter, når en diabetespatient ønsker at tilgå feedback modtaget fra sundhedspersonale. Tilgængelige feedbackbeskeder vises på en liste, hvorefter diabetespatienten vælger den ønskede feedbackbesked. Systemet viser den valgte besked til diabetespatienten. Use case specifikationen kan ses på tabel 10.4.

VisUndervisning

Use casen `VisUndervisning` starter, når en diabetespatient ønsker at tilgå et undervisningsmodul. Tilgængelige undervisningsmoduler vises på en liste, hvorefter diabetespatienten vælger det ønskede undervisningsmodul. Systemet præsenterer det valgte undervisningsmodul til diabetespatienten. Use case specifikationen kan ses på tabel 10.5.

Use case	KørAlgoritme
Kort beskrivelse	Det viste data analyseres for tilfælde af hypoglykæmi.
Aktør	Diabetespatient og sundhedspersonale.
Forhåndsbetin- gelser	Diabetespatient eller sundhedspersonale har valgt at få vist data.
Hovedforløb	1. Use casen begynder, når en diabetespatient eller sundhedspersonale vælger at analysere det viste data for tilfælde af hypoglykæmi. 2. Systemet kører en algoritme, der analyserer det valgte data. 3. Systemet informerer brugeren om resultatet fra analysen.
Efterfølgende tilstand	Ingen.
Alternative forløb	Ingen

Tabel 10.3: Use case specifikation af *KørAlgoritme*.

Use case	VisFeedback
Kort beskrivelse	Det valgte feedback vises.
Aktør	Diabetespatient.
Forhåndsbetin- gelser	Diabetespatienten skal have modtaget feedback fra sundhedspersonale.
Hovedforløb	1. Use casen begynder, når diabetespatienten ønsker at se feedback modtaget fra sundhedspersonale. 2. Systemet viser tilgængelige feedbackbeskeder på en liste. 3. Diabetespatienten vælger den ønskede feedbackbesked. 4. Systemet viser den valgte feedbackbesked.
Efterfølgende tilstand	Feedback er vist til diabetespatienten.
Alternative forløb	Ingen.

Tabel 10.4: Use case specifikation af *VisFeedback*.**GivFeedback**

Use casen påbegyndes, når sundhedspersonale ønsker at give feedback til en diabetespatient. Sundhedspersonalet indtaster en feedbackbesked,

Use case	VisUndervisning
Kort beskrivelse	Det valgte undervisningsmodul vises.
Aktør	Diabetespatient.
Forhåndsbetinger	Ingen.
Hovedforløb	1. Use casen begynder, når diabetespatienten ønsker at gennemse et undervisningsmodul. 2. Systemet viser tilgængelige undervisningsmoduler på en liste. 3. Diabetespatienten vælger det ønskede undervisningsmodul. 4. Systemet viser det valgte undervisningsmodul.
Efterfølgende tilstand	Undervisningsmodul er vist til diabetespatienten.
Alternative forløb	Ingen.

Tabel 10.5: Use case specifikation af *VisUndervisning*.

hvorefter systemet sender feedbackbeskeden til diabetespatienten. Use case specifikationen kan ses på tabel 10.6.

Use case	GivFeedback
Kort beskrivelse	Sundhedspersonale sender feedback til en diabetespatient.
Aktør	Sundhedspersonale.
Forhåndsbetinger	Ingen.
Hovedforløb	1. Use casen begynder, når sundhedspersonale ønsker at sende feedback til en diabetespatient. 2. Sundhedspersonalet indtaster en feedbackbesked. 3. Systemet sender feedbackbeskeden til diabetespatienten.
Efterfølgende tilstand	En feedbackbesked er sendt til en diabetespatient.
Alternative forløb	Ingen.

Tabel 10.6: Use case specifikation af *GivFeedback*.

10.2 Analyse og design

Traditionelt set vil analyse samt design være to forskellige faser under udviklingen af et softwareprojekt ved brug af UP, som det er beskrevet i afsnit 7.1. I denne rapport er det dog valgt at samle disse sektioner og beskrive dem i dette afsnit ved anvendelse af et deployment diagram, en data-model samt et klassediagram, der tilsammen beskriver systemarkitekturen. Projektgruppen har valgt ikke at uddybe systemarkitekturen yderligere, da fokus i dette projekt er implementeringen af en prototype og ikke et fuldt udviklet system, hvilket vil blive uddybet yderligere under systemafgrænsning.

Deployment diagram

Et deployment diagram for HypoDetect er vist i figur 10.2. En diabetespatient vil tilgå HypoDetect som en Android smartphone-applikation, hvor data lagres på en lokal database. Smartphonen forbindes igennem HTTPS protokollen til en webserver, hvilket håndteres igennem en intern cloud service. Igennem webserverens webservice bliver data synkroniseret mellem smartphonens database og webserverens database. Sundhedspersonale kan igennem en workstation tilgå diabetespatienters data ved brug af en webapplikation, der afvikles i en browser. Denne forbindelse styres ligeledes igennem en cloud service. Webapplikationen vil ved brug af HTTPS protokollen oprette forbindelse til webserverens webservice, hvorved der opnås adgang til diabetespatienternes data.

Systemafgrænsning

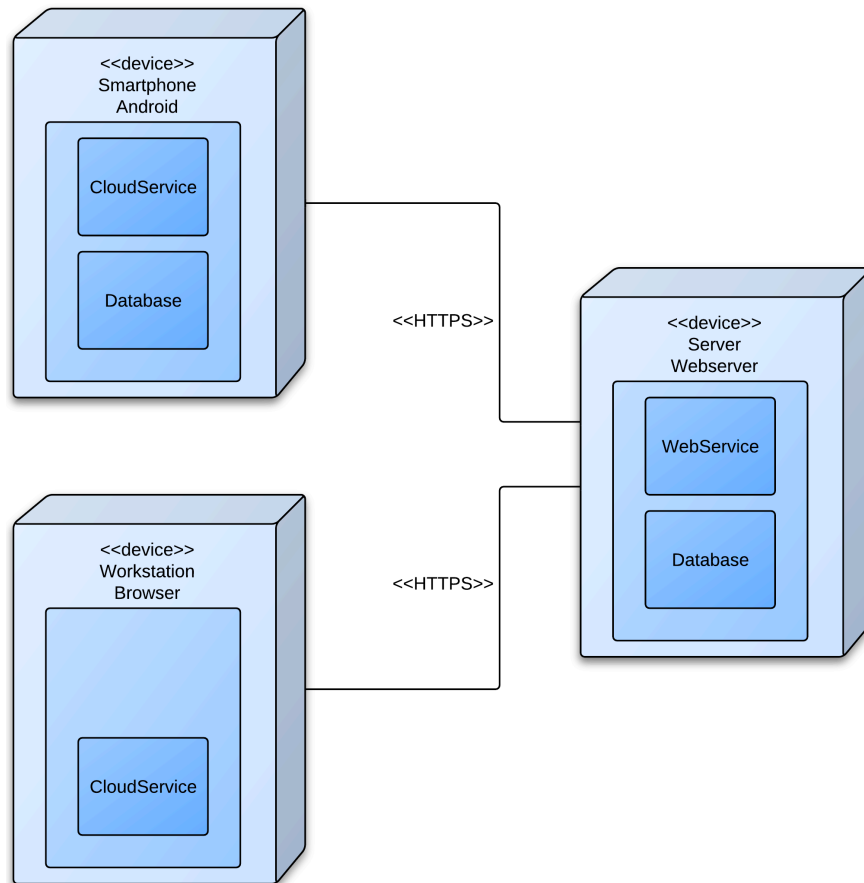
For at imødekomme dette projekts begrænsede tidsperiode er der lavet en afgrænsning af den efterfølgende analyse, design og implementering af HypoDetect systemet. Projektgruppen har valgt at fokusere på at udvikle smartphone-applikationens funktioner, der skal give diabetespatienten adgang til den udviklede algoritme.

Det betyder, at fokus vil være på at implementere følgende use cases:

- IndtastData.
- VisData.
- KørAlgoritme.

Dermed understøtter systemet ikke kommunikation med en server, hvorved systemet ikke giver mulighed for kommunikation med sundhedspersonale samt modtagelse af feedback og undervisning fra disse. Endvidere vil blodsuktermålingerne ikke blive overført automatisk fra blodsuktermåleren til smartphonen.

De efterfølgende afsnit vil tage udgangspunkt i den del af HypoDetect systemet, som implementeres i dette projekt.



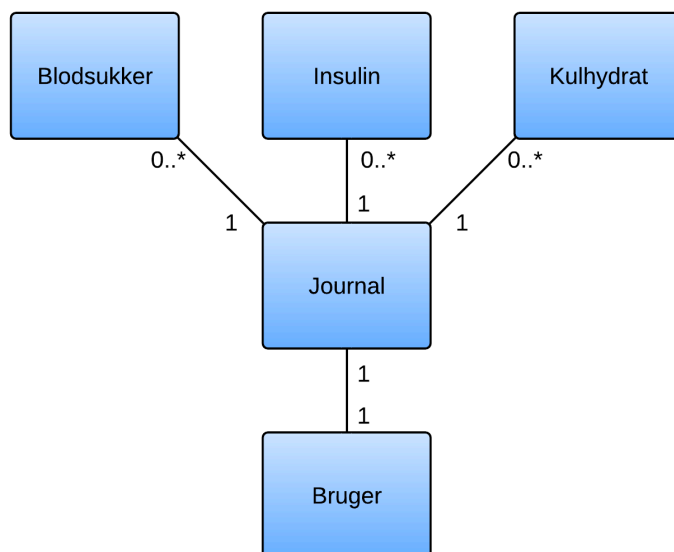
Figur 10.2: Deployment diagram for HypoDetect applikationen.

Klassediagram

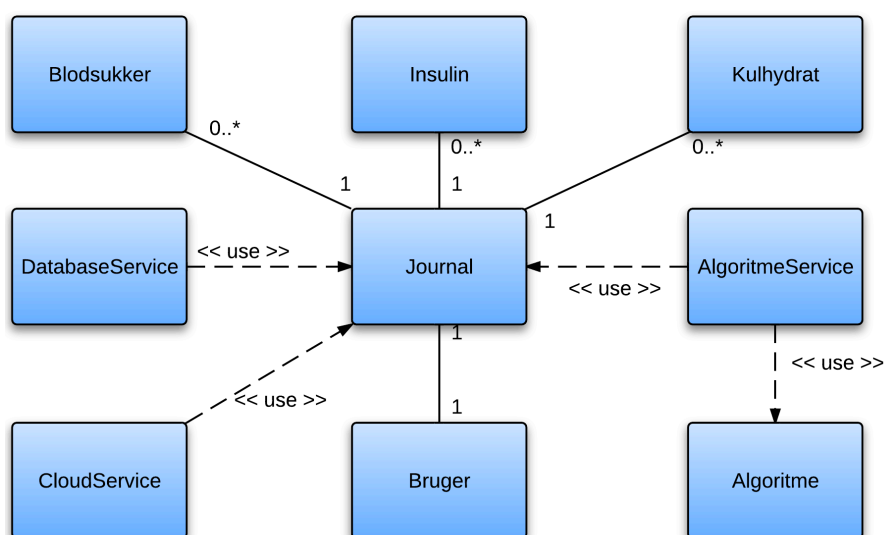
Arkitekturen af systemets klasser kan beskrives ved hjælp af en datamodel og et samlet klassediagram. Datamodellen ses på figur 10.3 og beskriver strukturen af data for den del af HypoDetect systemet, der implementeres igennem dette projekt. Datamodellen består af klasserne *Bruger*, *Journal*, *Blodsukker*, *Insulin* samt *Kulhydrat*. For hver bruger af systemet vil der være tilknyttet en journal. Journalen indeholder brugerens data for blodsukker, insulin samt kulhydrat.

Datamodellen indgår som en del af systemets klassediagram, der kan ses på figur 10.4. Udover datamodellens klasser indgår klasserne *DatabaseService*, *CloudService*, *AlgoritmeService* og *Algoritme*.

Klassen *DatabaseService* håndterer den lokale kommunikation med en database. *CloudService* anvendes til ekstern kommunikation med en webserver, hvilket muliggør, at brugerens data kan videresendes til en database i skyen. Da den eksterne kommunikation ikke implementeres i dette projekt vil denne klasse ikke blive udviklet videre. *AlgoritmeService* håndterer analysen af data ved brug af klassen *Algoritme*, der indeholder selve algoritmen.



Figur 10.3: *Datamodel for HypoDetect applikationen.*



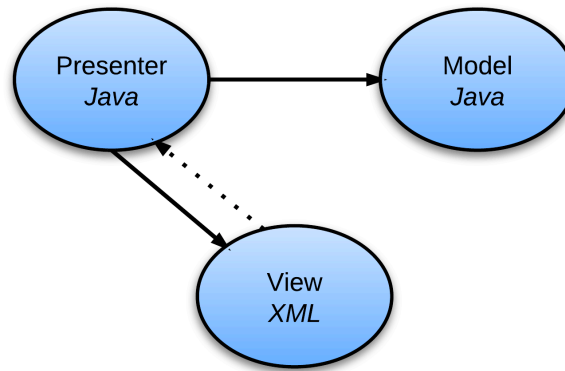
Figur 10.4: *Klassediagram for HypoDetect applikationen.*

10.3 Implementering

HypoDetect applikationen er implementeret til Android operativsystemet. Specifikt er applikationen designet til at fungere optimalt med en Samsung Galaxy S II smartphone med Android version 4.0.3 eller højere.

Android applikationer opbygges ved brug af ressourcer samt kode. Koden består en tilpasset version af Java, der er optimeret til anvendelse på smartphones. Ressourcerne består eksempelvis af filer i XML formatet, der bl.a. anvendes til at implementere brugergrænsefladen.

HypoDetect er implementeret efter Model-View-Presenter designmønsteret (figur 10.5), der er naturlig at anvende ved konstruktion af Android applikationer.



Figur 10.5: Implementeringen er opbygget omkring Model-View-Presenter designmønsteret. Presenter samt Model er implementeret igennem Java klasser, hvorimod View er opbygget ved brug af XML. Ubrudte linjer repræsenterer direkte kald og den stiplede linje indikerer indirekte kald ved brug af events.

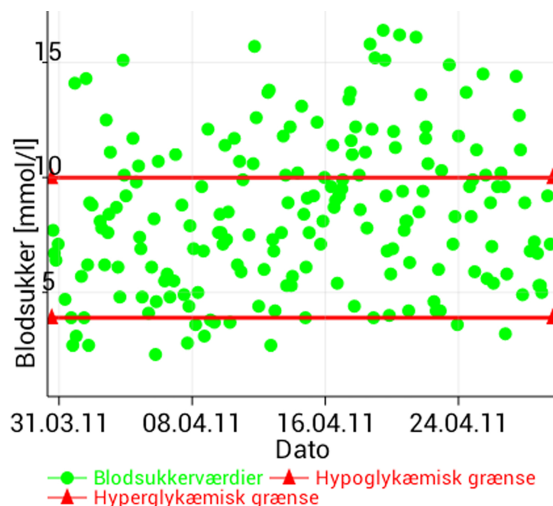
I Model-View-Presenter er de enkelte elementers egenskaber som følgende:

- **Model:** Repræsenterer systemets datamodel og er komplet afkoblet fra systemets view.
- **View:** Repræsenterer brugergrænsefladen og igangsætter events når en bruger af systemet interagerer med brugergrænsefladen. Kan indirekte kalde presenter klasser ved brug af events.
- **Presenter:** Håndterer al kommunikation imellem model og view. Systemets logik implementeres i presenter klasser. Igennem presenter hentes data fra modellen, der efterfølgende kan anvendes til at opdatere viewet. Dette betyder, at presenter klasser har direkte mulighed for at kalde klasser i model og view.

For HypoDetect applikationen er model og presenter implementeret igennem Java klasser. View er implementeret igennem filer i XML formatet. Ved at implementere brugergrænsefladen på denne måde er systemet vedligeholdelsesvenligt, da en eventuel ændring af brugergrænsefladen blot kræver at XML filer ændres. Derved er det også nemmere at lave nye brugergrænseflader til enheder med andre skærmstørrelser såsom tablets.

For at lagre data på smartphonen anvendes en SQLite database. Projektgruppen valgte at anvende denne type database, da SQLite er fuldt implementeret på Android platformen. SQLite er kendetegnet ved at være en let database, der anvender få systemressourcer. Endvidere er det en stor fordel ved denne type database, at den ikke kræver nogen opsætning forud for brug. Selve databasen gemmes som en fil og er derfor nem at flytte, hvis der skulle opstå behov for dette. Dette kan eksempelvis være brugbart ved synkronisering af databasen eller ved behov for backup af databasen. [55]

Til at præsentere diabetespatientens data anvendes AChartEngine version 1.0.0, der er et softwarebibliotek til Android. AChartEngine anvendes praktisk som et framework, der giver muligheder for at implementere grafer i brugergrænsefladen. I HypoDetect applikationen anvendes et TimeChart, der er en graf, hvor x-aksen er en tidsakse med datoer og y-aksen angiver blodsukkerniveau (se figur 10.6). Når data skal plottes på grafen bliver data indlæst fra SQLite databasen, hvorefter det bliver indlæst i et array og efterfølgende plottes. [56]



Figur 10.6: Implementeringen af et TimeChart i HypoDetect applikationen ved brug af softwarebiblioteket AChartEngine.

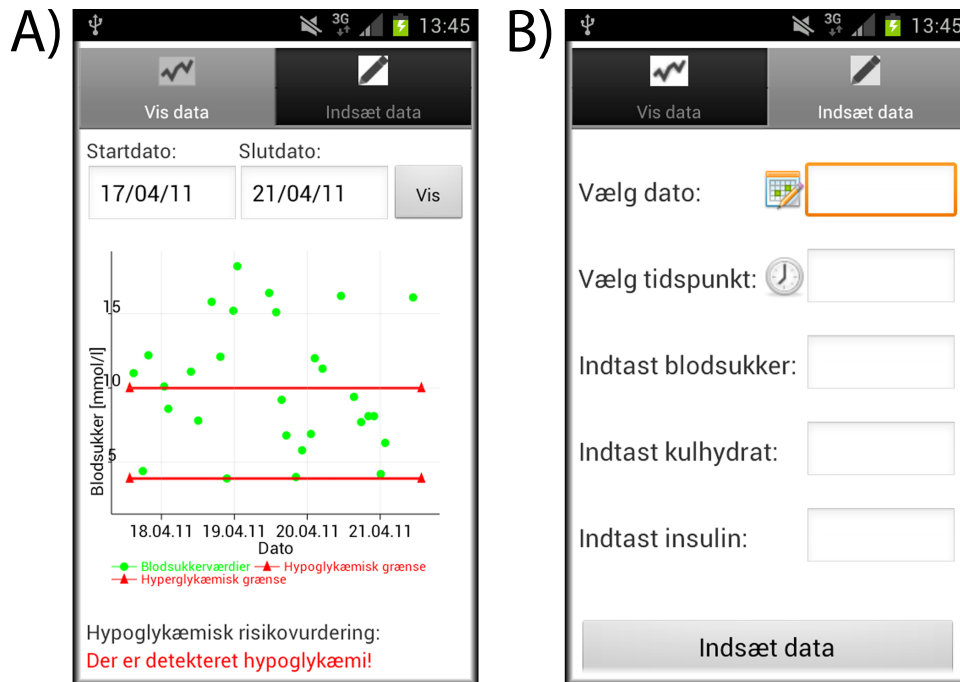
Algoritmen til detektion af hypoglykæmi er implementeret som en klasse. Klassen indeholder en metode, der modtager et array af data og returnerer en boolsk værdi. Igennem metoden analyseres det modtagne data og, hvis der findes et tilfælde af hypoglykæmi returneres værdien true. Hvis ikke der findes tilfælde af hypoglykæmi igennem algoritmen returneres false.

10.4 Brugergrænseflade

Dette afsnit vil indeholde de overvejelser, der blev gjort i forbindelse med design af brugergrænsefladen. HypoDetect applikationens brugergrænseflade kan ses på figur 10.7.

Ved design af brugergrænsefladen er det vigtigt, at designet imødekommer brugerens behov og understøtter de opgaver, som brugeren skal udføre. Brugergruppen af denne applikation er diabetespatienter, hvilket repræsenterer en bred fordeling af det danske samfund. Dette betyder, at der både vil være unge og ældre brugere af applikationen. Endvidere vil brugerne have et forskelligt erfaringsniveau i forhold til anvendelsen af smartphones. For at imødekomme dette blev det valgt, at designe applikationens brugergrænseflade så simpelt som muligt.

En udfordring ved design af brugergrænseflader til smartphones er den begrænsede skærmlads. Skærmladsen skal udnyttes optimalt for at give



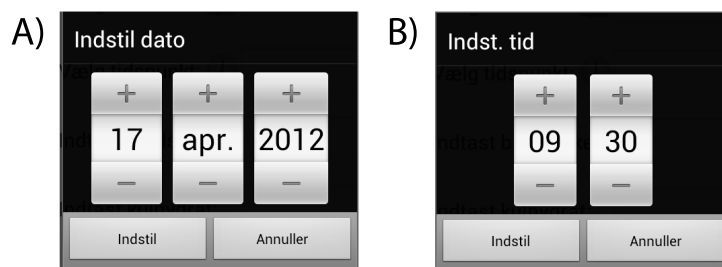
Figur 10.7: Opbygningen af HypoDetect applikationens brugergænseflade. A viser opbygningen af "Vis data" fanebladet, hvor brugerens data bliver vist på en graf og resultatet af algoritmen til detektion af hypoglykæmi bliver vist. B viser opbygning af "Indsæt data" fanebladet, hvor brugeren har mulighed for at indtaste oplysninger om blodsukker, kulhydrat samt insulin.

brugeren et godt overblik, men samtidigt skal de enkelte delelementer være tilstrækkeligt store til, at brugeren kan interagere med dem. Dette udgør en designmæssig udfordring, da brugeren typisk interagerer med smartphonen ved brug af en finger. [57]

En diabetespatients primære interaktion med HypoDetect applikationen vil være, at få vist data og køre algoritmen til detektion af hypoglykæmi eller at indtaste nye data. Derfor blev det valgt, at dele brugergænsefladen op i to områder. Dette blev gjort ved hjælp af to faneblade, der blev døbt "Vis data" og "Indsæt data". Brugen af faneblade sikrer, at brugeren nemt kan skifte funktion i applikation og at brugeren visuelt kan se, hvor de er i applikationen.

Når brugeren ønsker at få vist data, skal de vælge en ønsket startdato samt slutdato, der angiver tidsperioden, hvorfra data skal hentes frem og vises på en graf. For at hjælpe brugeren med at indtaste datoer anvendes en Android widget kaldet for DatePicker (se figur 10.8 A). Denne widget assisterer brugeren i at indtaste den ønskede dato. Når brugeren har valgt en startdato og slutdato, vil der ved et tryk på knappen "Vis" blive hentet og vist data for denne periode (se figur 10.7, A).

Ved indtastning af data skal brugeren angive dato og tidspunkt, hvor der gøres brug af en DatePicker widget samt en TimePicker widget (figur 10.8).



Figur 10.8: Valg af dato og tid ved brug af Androids *DatePicker* (A) og *TimePicker* (B) widgets.

Ved indtastning af blodsukkerniveau, indtag af kulhydrat samt insulindosis har brugeren kun mulighed for at indtaste tal. Disse tiltag skal forebygge fejl ved indtastning af data og gøre indtastningsopgaven nemmere for brugeren.

10.5 Test

Dette afsnit vil indeholde en kort introduktion om forskellige tests af software, hvorefter det vil fremgå, hvilke tests der er udført på HypoDetect applikationen.

Test af softwaresystemer kan overordnet opdeles i følgende fire faser:

- **Unittest:** Test af enkelte kodeelementer. Denne type test udføres løbende af programmøren under implementering af kode.
- **Integrationstest:** Tester om integrationen af flere subsystemer fungerer uden fejl. Dette er et vigtigt element under softwareudviklingen, da eksempelvis to subsystemer kan fungere tilfredsstillende når de testes enkeltvis, men give fejl når de integreres.
- **Systemtest:** Test af et komplet softwaresystem. Som en del af systemtesten indgår ofte funktionalitetstest, usability test samt stabilitetstest.
- **Accepttest:** Ved en accepttest skal softwaren testes i samarbejde med slutbrugeren. Denne test skal sikre, at slutbrugeren er tilfreds med det udviklede produkt før det tages i brug.

[58]

Igennem udviklingen af HypoDetect blev der undervejs i udviklingsprocessen udført unittests og integrationstests. Sidst i udviklingsprocessen blev der udført systemtest ved brug af funktionalitetstest samt en usability test. Projektgruppen har valgt ikke at dokumentere unittests, integrationstests samt funktionalitetstest, men usability testen uddybes nærmere.

Usability test

Usability tests af software udføres for at vurdere, hvor anvendelig softwaren er for brugeren. En usability test indeholder typisk et praktisk testelement, hvor forsøgspersonen gennemgår en række opgaver, der stilles ud fra en forsøgsprotokol. Efter den praktiske test udfylder forsøgspersonen ofte et spørgeskema, der giver forsøgspersonen mulighed for at uddybe sin vurdering om softwaren.[59]

Generelt anbefales det, at anvende 5-12 forsøgspersoner til et usability studie, men hvis der er behov for hurtig feedback, kan der i stedet anvendes 2-3 forsøgspersoner.[59]

Da HypoDetect applikationen er i en tidlig prototype valgte projektgruppen at inddrage 1 diabetespatient med type 1 diabetes til en usability test. Da der kun blev anvendt 1 forsøgsperson til usability testen, må resultaterne fra denne ses som vejledende. Resultaterne kan anvendes som feedback, der kan vejlede videreudviklingen af systemet.

Projektgruppen valgte at udføre usability testen ved at lade forsøgspersonen modtage instrukser i anvendelsen af applikationen. Dette foregik igennem et kort møde, hvor funktionaliteten af applikationen blev fremvist. Efterfølgende fik forsøgspersonen lov til at teste applikationen igennem de følgende to dage, således at applikationen kunne anvendes igennem forsøgspersonens dagligdag.

Efter perioden på to dage blev der afholdt et møde mellem projektgruppen og forsøgspersonen. På mødet blev applikationens funktionalitet gennemgået ved at spørge ind til følgende use cases: IndtastData, VisData og KørAlgoritme. Forsøgspersonen fik også lov til at kommentere andre aspekter af applikationen.

Under mødet blev en diktafon anvendt til at optage samtalen. Dette gav efterfølgende mulighed for at analysere feedback modtaget fra forsøgspersonen.

Projektgruppen fravalgte anvendelsen af et spørgeskema, og valgte i stedet at fokusere på forsøgspersonens kommentarer til systemet. Ved en usability test af et færdigudviklet system bør et spørgeskema dog indgå som en del af evalueringsprocessen.

Testresultater

Overordnet var forsøgspersonen tilfreds med applikationen. Den havde fungeret uden nedbrud eller andre fejl igennem testperioden på to dage.

Angående "Vis data" funktionaliteten mente forsøgspersonen, at dette som udgangspunkt var for simpelt. Det blev foreslået, at der kunne udregnes et gennemsnitligt blodsukkerniveau for den viste tidsperiode, da dette ville bidrage med nyttig viden for diabetespatienten. Muligheder for at få vist insulin og kulhydrat på grafen var en ønsket funktion. Der skulle dog samtidigt være mulighed for at kunne slå dette til og fra. Endvidere ønskede forsøgspersonen, at grafen var større. Det blev foreslået, at dette kunne opnås ved at flytte algoritmen til detektion af hypoglykæmi til et separat faneblad.

Forsøgspersonen ville foretrække, at når algoritmen blev anvendt til at analysere data, skulle resultatet præsenteres mere tydeligt end igennem et tekstfelt. Eksempelvis kunne der anvendes et pop-up vindue til at præsentere resultatet af analysen.

For indtastning af data fungerede brugen af Android styresystemets DatePicker og TimePicker widgets fint, da de var simple at anvende. Dog skulle flowet for indtastning af data optimeres således, at når brugeren havde indtastet en dato skulle vinduet for valg af tidspunkt automatisk blive vist. Forsøgspersonen foreslog, at hvis en diabetespatient fulgte et fast mønster for injektion af insulin skulle dette indarbejdes i systemet, så indtastningsopgaven mindskedes for brugeren af systemet.

Forsøgspersonen så gerne, at HypoDetect indeholdt en hjælpefunktion med information omkring brugen af selve applikationen. Ydermere blev det foreslået, at der skulle tilføjes et nyt faneblad, hvor indtastet data blev vist i en tabel. Tabellen skulle bidrage med et overblik over indtastet data samt give mulighed for at redigere de indtastede værdier.

D E L



Syntese

Diskussion

På verdensplan udgør diabetes en voksende sundhedstrussel og det er estimeret at 366 mio. mennesker har sygdommen. I 2011 døde ca. 4,6 mio. mennesker som følge af diabetes. Herudover medfører diabetes nedsat livskvalitet samt store økonomiske udgifter, hvilket især skyldes senkomplikationer. For at kontrollere blodsukkerniveauet samt forebygge senkomplikationer modtager diabetespatienter ofte insulinbehandling. Insulinbehandlingen medfører en øget risiko for hypoglykæmi, hvilket øger mortaliteten og morbiditeten samt reducer livskvaliteten. I dette projekt blev der udarbejdet en algoritme til retrospektiv detektion af hypoglykæmi. Algoritmen muliggør at diabetespatienter kan analysere blodsuktermålinger, hvilket muligvis kan anvendes til at optimere deres insulinbehandling.

Diskussionen er opdelt i afsnit om det anvendte datasæt, den udviklede algoritme samt et afsnit om applikationen HypoDetect, hvor algoritmen blev implementeret. Hvert afsnit indeholder en kort opsummering samt en diskussion af anvendte metoder og opnåede resultater.

11.1 Datasæt

Det anvendte datasæt indeholdt forsøgsdata fra 42 forsøgspersoner optaget over en periode på 4-5 dage. I datasættet var der for alle forsøgspartagere CGM data samt gennemsnitligt 21 daglige referencemålinger. For at opnå et homogent datasæt blev det valgt at ekskludere data fra forsøgspartagere, der ikke var type 1 diabetikere.

Datasættet blev herefter opdelt i tre undergrupper (A, B og C). Gruppe A indeholdt blodsuktermålinger fra 37 forsøgspersoner. Gruppe B indeholdt blodsuktermålinger og indtag af insulin fra 20 forsøgspersoner. Gruppe C indeholdt blodsuktermålinger, indtag af insulin samt kulhydrater fra 11 forsøgspersoner.

Det blev valgt kun at bruge referencemålingerne fra datasættet, da der var en stor variation i, hvor meget det opsamlede CGM data stemte overens med referencemålingerne. Herudover ville anvendelsen af CGM data også medføre en tidsforsinkelse på ca. 30 minutter [47, 60]. Det ville være nødvendigt med en præcis kalibrering af denne tidsforsinkelse for at undgå fejl som følge af denne.

Forsøgspartagerne i gruppe C blev udvalgt ved en manuel gennemgang af data for forsøgspersonerne i gruppe B. Data for forsøgspersoner, hvor der

var meget inkonsistent registrering af kulhydrat blev ekskluderet. For data fra flere af de inkluderede forsøgspersoner manglede der sandsynligvis registrering af enkelte indtag af kulhydrat indtag. På trods af dette blev det vurderet, at disse personers data kunne indgå på forsøgsbasis. Da ekskludering af forsøgspersoner blev foretaget manuelt, har den medført en bias.

11.2 Algoritme

Algoritmeudviklingen bestod af en præprocessering af data, en udvælgelse af features samt konstruktionen af en classifier.

Præprocesseringen bestod af fem trin. Ved 1. trin blev blodsuktermålinger målt indenfor perioder på 5 minutter samlet til middelværdien af disse målinger. Ved 2. trin blev første og sidste døgn af forsøgsperioden fjernet. Ved 3. trin blev data opdelt i en hypoglykæmisk gruppe og en ikke hypoglykæmisk gruppe ud fra forsøgspersonens laveste blodsuktermåling ved anvendelse af to grænseværdier. Ved 4. trin blev data blindet for hypoglykæmiske målinger defineret som målinger under 3,9 mmol/l. Ved 5. trin udvælges fire daglige blodsuktermålinger nærmest tidspunkterne kl. 8, 11, 17 og 22. Efter præprocesseringen af data blev der igennem en analyse fundet 7 features. Der blev konstrueret to classifiers med forskellige grænseværdier for hypoglykæmi og ikke hypoglykæmi. Begge classifiers var baseret på en lineær diskriminantfunktion og de bedste features for hver classifier blev udvalgt ved brug af SEPCOR. De to classifiers blev efterfølgende testet med m-fold validering.

For den første classifier blev forsøgspersonen tildelt hypoglykæmi gruppen, hvis den laveste blodsuktermåling var under 2,5 mmol/l og tildelt den ikke hypoglykæmiske gruppe, hvis værdien var over 3,9 mmol/l. Resultatet var en klassifikation, der gav en sensitivitet på 86 % og en specificitet på 67 %. Ved den anden classifier blev forsøgspersonen tildelt hypoglykæmi gruppen, hvis den laveste blodsuktermåling var under 3,0 mmol/l og tildelt den ikke hypoglykæmiske gruppe, hvis værdien var over 3,5 mmol/l. Resultatet var en klassifikation, der gav en sensitivitet på 81 % og en specificitet på 75 %.

På baggrund af forsøgsgruppe B og C blev der undersøgt en feature for indtag af insulin pr. kg kropsvægt og flere features baseret på insulinsensitivitet. For disse features var der ikke var tilstrækkeligt data tilgængeligt til at drage en konklusion for anvendeligheden. Derfor blev disse features ikke anvendt til klassifikation af data.

Sammenlægningen af blodsuktermålingerne ved 1. trin af præprocesseringen vil reducere eventuel støj på målingen. I nogle tilfælde ses der op mod fem blodsuktermålinger indenfor perioder af fem minutter. Årsagen bag de mange målinger er muligvis, at det sundhedsfaglige personale der står bag målingen har mistænkt den første måling for at være upræcis. I sådan et tilfælde vil sammenlægningen reducere eventuelle fejlmålinger.

Ved at fjerne data fra den første og sidste dag i forsøgsperioden ved 2. trin af præprocesseringen, blev datasættet ensrettet. Dette gav mulighed for at

anvendes features, der analyserer ændringer fra dag til dag såsom varians af den daglige gennemsnitsværdi af blodsukkeret. Bekostningen ved at fjerne den første og sidste dag var, at der således kun kunne anvendes data for en kortere tidsperiode, hvorved featurens evne til klassifikation forringes. Et eksempel på dette er en feature, hvor et gennemsnit for blodsukkeret over alle dag beregnes.

Ved gruppering af data i 3. trin af præprocesseringen er der en risiko for, at data grupperes forkert, hvilket skyldes, at man ikke har en viden om, hvordan blodsukkerniveauet har været imellem de enkelte målinger. Dette betyder, at forsøgspersoner i ikke hypoglykæmi gruppen godt kan have hypoglykæmi, men det omvendte gør sig ikke gældende.

Blinding af data i 4. trin af præprocesseringen er vigtig, da algoritmen skal kunne hjælpe en diabetespatient til at detektere hypoglykæmiske episoder, der finder sted imellem blodsuktermålinger. Ved kendskab til blodsuktermålinger indenfor det hypoglykæmiske område, vil der ikke være et behov for at anvende algoritmen.

Udvælgelsen af 4 daglige blodsuktermålinger ved 5. trin af præprocesseringen anses som et realistisk antal blodsuktermålinger. Dette synspunkt understøttes af American Diabetes Association [61], der anbefaler tre eller flere daglige blodsuktermålinger ved selvmonitorering af diabetes. De fire faste måletidspunkter tilsvarende målinger ved hovedmåltider. For den enkelte diabetespatient vil der dog være stor variation i, hvornår disse måltider indtages, hvilket kan påvirke resultatet af algoritmen.

At classificeren med større afstand imellem grænseværdierne gav dårligere resultater kan skyldes, at grupperingen af forsøgspersonernes data ikke er korrekt, idet den laveste blodsuktermåling måske ikke repræsenterer forsøgspersonens laveste blodsukkerniveau. Når der i classificeren indgår data fra 13 forsøgspersoner, kan en enkelt forkert gruppering af data have en stor effekt på resultaterne.

Der blev udført et mindre studie for at undersøge måleusikkerheden ved brug af en Accu-Check Aviva blodsuktermåler. Resultaterne viste, at der i gennemsnit var en måleusikkerhed på 0,23 mmol/l svarende til 4,3 %.

I det anvendte datasæt blev der for størstedelen af referencemålinger foretaget dobbeltmålinger af blodsukkerniveauet indenfor en periode på 5 minutter. Blodsuktermålinger fra datasættet der lå indenfor perioder på 5 minutter af hinanden, blev anvendt til at udregne måleusikkerheden for datasættet. Analysen af datasættet inddrogede i alt 4030 blodsuktermålinger opdelt i 1946 grupper. Resultaterne viste, at der i gennemsnit var en måleusikkerhed på 0,39 mmol/l svarende til 4,8 %. Afvigelsen i mmol/l var størst ved et højere blodsukkerniveau, men den procentvise måleusikkerhed var størst ved lavere blodsukkerniveauer.

Det forventes, at der ikke vil være en markant forskel i forsøgspersonens blodsukkerniveau over en periode på 5 minutter, hvorfor disse dobbeltmålinger kan anvendes til at udregne måleusikkerheden. Dette bekræftes i et studie af Dunn et al. [62], hvor blodsukkeret i gennemsnit ændredes med

0,1 mmol/l over en periode på 5 minutter.

Resultaterne fra studiet af måleusikkerheden for en blodsuktermåler samt resultatet for analysen af måleusikkerheden i datasættet viste begge måleusikkerheder, der var tæt på hinanden. Forskellen kan skyldes, at data i eget studie blev opsamlet af to personer på kontrolleret vis, hvorimod det ikke vides for datasættet, om blodsuktermålingerne er opsamlet af sundhedsfagligt personale, patienter, pårørende eller en kombination af disse. Denne teori støttes af et studie, som har vist, at sundhedsfagligt personale opnår en mindre måleusikkerhed end diabetespatienter ved brug af blodsuktermålere [54].

Variabiliteten i blodsuktermålingerne som påvist i de foregående analyser, vil kunne påvirke den udviklede algoritme og potentielt føre til et forkert resultat.

11.3 Applikation

Der blev opstillet en systemvision for en diabetesapplikation til smartphones, hvor algoritmen til detektion af hypoglykæmi indgik. Visionen blev baseret på eksisterende viden om, hvilke elementer der var essentielle at inddrage i en diabetesapplikation.

For at tilpasse visionen til dette projekts begrænsede tidsperiode, blev der udviklet en prototypeapplikation, der implementerer størstedelen af diabetespatientens interaktion med systemet. Applikationens basisfunktionalitet muliggør en retrospektiv analyse af indtastet data for hypoglykæmiske episoder.

Der blev udført en usability test med en type 1 diabetiker som forsøgsperson. I usability testen anvendte forsøgspersonen applikationen over en periode på to døgn og gav derefter feedback. Overordnet var der en god respons på den applikationen, men forsøgspersonen udpegede flere områder der bør forbedres, før applikationen er klar til anvendelse i dagligdagen.

Usability testens resultater bør anvendes som vejledning til videreudvikling af applikationen. Under færdigudviklingen vil der være behov for en større usability test, hvor der indgår flere forsøgspersoner.

Ved udvikling af software der anvender UP som udviklingsmetode inddrages slutbrugerne normalt. Det var ikke tilfældet i dette projekt, hvilket skyldes, at systemvisionen var baseret på et evidensbaseret grundlag og erfaringer fra andre diabetesapplikationer. Endvidere blev der kun udviklet en prototype, hvor der ved en komplet implementering af HypoDetect systemet vil blive behov for større brugerinddragelse.

Når applikationen anvendes i praksis kan blodsuktermålinger under 3,9 mmol/l forekomme. I disse tilfælde skal brug af algoritmen resultere i, at diabetespatienten modtager besked om, at der er detekteret hypoglykæmi. Er der kun en enkelt hypoglykæmisk blodsuktermåling, men mange høje blodsuktermålinger, vil algoritmen ikke nødvendigvis detektere hypoglykæmi. Ved at implementere en kontrol for blodsukkerværdier under 3,9 mmol/l kan sådanne fejl undgås.

Konklusion

I dette projekt blev der udviklet en algoritme til detektion af hypoglykæmi hos diabetespatienter. Algoritmen kan bruges til retrospektiv analyse af blodsuktermålinger over en periode for at se, om der har været hypoglykæmiske episoder. Dette kan være en hjælp for diabetespatienten i forhold til at optimere deres diabetesbehandling.

Til udvikling af algoritmen blev der anvendt et datasæt med data fra 37 type 1 diabetespatienter. Den udviklede algoritme klassificerer data alt efter, om der har været hypoglykæmiske episoder eller ingen hypoglykæmiske episoder. For at udføre klassifikationen anvender algoritmen fire daglige blodsuktermålinger fordelt over dagen. Af disse blodsuktermålinger udregnes den gennemsnitlige værdi samt variansen af blodsuktermålingerne, hvorefter disse værdier anvendes i algoritmen. Ved test af algoritmen blev der opnået en sensitivitet på 86 % og en specificitet på 67 %. Der er behov for test af algoritmen på andre datasæt for at undersøge algoritmens pålidelighed, før den kan testes i klinisk praksis.

Algoritmen blev efterfølgende implementeret i en smartphone-applikation til Android styresystemet. Forud for implementeringen blev der udviklet en systemvision, som viser, hvordan algoritmen kan indgå i en diabetesapplikation. Baseret på systemvisionen blev en prototype af applikation implementeret og navngivet HypoDetect. HypoDetect indeholder funktionalitet, der gør det muligt for en diabetespatient at indtaste data, vise data samt køre algoritmen, der analyserer det indtastede data for hypoglykæmiske episoder og informerer diabetespatienten om resultatet.

Der blev foretaget en usability test af HypoDetect med én forsøgsperson. Denne usability test resulterede overordnet i god feedback, men udpegede nogle områder der skulle forbedres, før applikation var praktisk anvendelig. Denne usability test kan anvendes som vejledning for videreudvikling af applikationen.

Perspektivering

Den udviklede algoritme blev skabt på baggrund af data over en forsøgsperiode på 4-5 dage fra 37 type 1 diabetespatienter. Algoritmen bør testes på andre datasæt for at undersøge dens pålidelighed. Hvis der opnås gode resultater ved disse tests kan algoritmen efterfølgende testes i klinisk praksis.

Ved en test i klinisk praksis vil det være vigtigt at finde ud af, hvordan algoritmen skal anvendes af diabetespatienter. Eksempelvis kan algoritmen ved detektion af hypoglykæmi tilråde diabetespatienten til at tage flere blodsuktermålinger over en periode for at få dage for at validere algoritmens resultat. Alternativt kan en diabetespatient tilrådes til at kontakte sundhedsfagligt personale, der efterfølgende kan give råd til justering af insulinbehandlingen.

Det vil være interessant at undersøge, hvordan støtten som diabetespatienter får ved brug af algoritmen påvirker deres forhold til diabetes. Ved at opnå en forbedret monitorering af deres sygdom formodes det, at de vil føle sig mere trygge i diabetesbehandlingen.

Datasættet indeholdt CGM målinger optaget for forsøgspersonerne igennem hele forsøgsperioden. Disse data kan anvendes til at videreudvikle algoritmen til detektion af hypoglykæmi. Eksempelvis kan disse data anvendes til at gruppere forsøgspersonerne i en hypoglykæmi gruppe og ikke hypoglykæmi gruppe. Dette giver en fordel i forhold til referencemålingerne, da disse kun dækker udvalgte tidspunkter og dermed indeholder en risiko for forkert gruppering af forsøgspersonerne.

Den udviklede algoritme blev implementeret i en prototype Android applikation kaldet HypoDetect. Som et alternativ til at udvikle en ny diabetes applikation, er det en mulighed at implementere algoritmen i eksisterende diabetesapplikationer. Dette kunne eksempelvis være Few Touch applikationen, hvor den kan supplere det eksisterende programs funktioner.

Litteratur

- [1] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. International Diabetes Federation, 5 edition, 2011. URL <http://www.idf.org/diabetesatlas>. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- [2] Anders Green. *Diabetes Mellitus i Danmark 1997-2006 - Epidemiologiske analyser*. 2008.
- [3] Sundhedsstyrelsen. Tal på diabetes 1996 - 2010. <http://www.sst.dk/Planlaegning%20og%20kvalitet/Diabetes/Fokusomraader/Diabetesregister.aspx>, 2012.
- [4] Diabetesforeningen. Graviditetsdiabetes. http://www.diabetes.dk/Rundt_om_diabetes/Oevrige_diabetestyper/Graviditetsdiabetes.aspx, 2012.
- [5] Richard R. Rubin and Mark Peyrot. Quality of life and diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 15:205–218, 1999.
- [6] Sundhedsstyrelsen. Tal på diabetes i kommunerne. <http://www.sst.dk/Webudgivelser/Tal%20paa%20diabetes%20i%20kommunerne/Indledning.aspx>, 2010.
- [7] Diabetesforeningen. Diabetes: den skjulte epidemi og konsekvenserne for danmark. *Diabetestinget 08*, page 24, 2008.
- [8] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 329:977–986, 1993.
- [9] The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 353:2643–53, 2005.
- [10] Eirik Årsand. *The Few Touch Digital Diabetes Diary - User-Involved Design of Mobile Self-Help Tools for People with Diabetes*. University of Tromsø: Faculty of Science, 2009.
- [11] Handelshøjskolen Århus. *Effektivrurdering af DiasNet*. Sygehus Vendsyssel, Frederikshavn, 2003.
- [12] Frederic H. Martini. *Fundamentals of Anatomy and Physiology*. Daryl Fox, 7 edition, 2006.
- [13] Phillip E. Cryer. *Hypoglycemia in Diabetes*. American Diabetes Association, 2009.
- [14] The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26:S5–S20, 2003. Supplement 1.

- [15] Stefan Silbernagl and Agamemnon Despopoulos. *Color Atlas of Physiology*. Thieme, 6 edition, 2009.
- [16] J. E. Shaw, R. A. Sicree, and P. Z. Zimmet. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87: 4–14, 2009.
- [17] S. S. Rasmussen, C. Glümer, A. Sandbaek, T. Lauritzen, and K. Borch-Johansen. Determinants of progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screened population: 3 year follow-up in the addition study, denmark. *Diabetologia*, 51:249–257, 2008.
- [18] Jannik Hilsted, Knut Borch-Johnsen, and Jens Sandahl Christiansen. *Diabetes*. Munkgaard Danmark, 1 edition, 2007.
- [19] Torben V. Schroeder, Svend Schulze, Jannik Hilsted, and Liv Gøtzsche. *Basisbog i Medicin og Kirurgi*. Munkgaard Danmark, 4 edition, 2008.
- [20] World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (hba1c) in the diagnosis of diabetes mellitus - abbreviated report of a who consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf, 2011.
- [21] Jeff Unger. Uncovering undetected hypoglycemic events. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 5:57–74, 2012.
- [22] Lise Tarnow, Bo Feldt Rasmussen, Ulla Jacobsen, and Jette F Thomsen. Diabetes og nyrer. *Diabetes og nyre*, 1:5, 2005.
- [23] Mary De Groot, Ryan Anderson, Kenneth E. Freedland, Ray E. Clouse, and Patrick J. Lustman. Association of depression and diabetes complications: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 63:619 – 630, 2001.
- [24] Sundhedsstyrelsen. Hyperglykæmi ved type 1-diabetes. <http://patienthaandbogen.dk/hormoner-og-stofskifte/sygdomme/hyperglykemi-ved-type-1-diabetes-1156.html>, 2009.
- [25] Kate V. Allen and Brian M. Frier. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocrine Practise*, 9, 2003.
- [26] American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 28:1245–1249, 2005.
- [27] Brian M. Frier and Miles Fisher. *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes*. John Wiley & Sons, Ltd, 2. edition, 2007.
- [28] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*, 18:1415–1427, 1995.
- [29] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *The American Journal of Medicine*, 90, 1991.

-
- [30] Per E. Wändell. Quality of life of patients with diabetes mellitus. an overview of research in primary health care in the nordic countries. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 23:68–74, 2005.
- [31] Diabetesforeningen. Diabetes og påvirkning af hverdag og livskvalitet. http://www.diabetes.dk/Forskning/Undersoegelser/~media/Files/Diabetes.dk/Forskning/Rapport_9_diabetes_og_livskvalitet.ashx, 2000.
- [32] Danske Regioner. Type 1 - diabetes. <http://laegehaandbogen.dk/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/type-1-diabetes-1173.html>, 05 2009.
- [33] National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). Continuous glucose monitoring. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/glucosemonitor/>, 2012.
- [34] ACCU-CHEK. Accu-chek aviva. <https://www.accu-chek.dk/dk/produkter/apparater/aviva.html>, 2012.
- [35] Taridzo Chomutare, Luis Fernandez-Luque, Eirik Årsand, and Gunnar Hartvigsen. Features of mobile diabetes applications: Review of the literature and analysis of current applications compared against evidence-based guidelines. *Journal of Medical Internet Research*, 13, 2011.
- [36] Søren Plougmann, Ole K. Hejlesen, and David A. Cavan. Diasnet - a diabetes advisory system for communication and education via the internet. *International Journal of Medical Informatics*, 64:319 – 330, 2001.
- [37] Jim Arlow and Ila Neustadt. *UML 2 and the Unified Process: Practical Object-Oriented Analysis and Design*. Addison-Wesley, 2 edition, 2009.
- [38] Hans-Erik Eriksson, Magnus Penker, Brian Lyons, and David Fado. *UML 2 Toolkit*. Wiley Publishing Inc., 2004.
- [39] Ray Moynihan. Too much medicine? *BMJ*, 324:859–860, 2002.
- [40] Eirik Årsand, Ragnhild Varmedal, and Gunnar Hartvigsen. Usability of a mobile self-help tool for people with diabetes: the easy health diary. *IEEE Conference on Automation Science and Engineering*, page 863, 2007.
- [41] Charlene C. Quinn, Michelle D. Shardell, Michael L. Terrin, Eric A. Barr, Shoshana H. Ballew, and Ann L. Gruber-Baldini. Cluster-randomized trial of a mobile phone personalized behavioral intervention for blood glucose control. *Diabetes Care*, 34:1934–1942, 2011.
- [42] Courtney Rees Lyles, Lynne T. Harris, Tung Le, Jan Flowers, James Tufano, Diane Britt, James Hoath, Irl B. Hirsch, Harold I. Goldberg, and James D. Ralston. Qualitative evaluation of a mobile phone and web-based collaborative care intervention for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 13:563 – 569, 2011.
- [43] Lodewijk Bos, Andy Marsh, Denis Carroll, Sanjeev Gupta, and Mike Rees. Patient 2.0 empowerment. *International Conference on Semantic Web & Web Services SWWS08*, pages 164–167, 2008.

- [44] Ole K. Hejlesen, Steen Andreassen, Niels Erik Frandsen, Tina Brandt Sørensen, Steen Henrik Sandø, Roman Hovorka, and David A. Cavan. Using a double blind controlled clinical trial to evaluate the function of a diabetes advisory system: a feasible approach? *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 56:165 – 173, 1998.
- [45] David F. Lobach and W. Ed Hammond. Computerized decision support based on a clinical practice guideline improves compliance with care standards. *The American journal of medicine*, 102:89, 1997.
- [46] Antti Sorvari, Janne Jalkanen, Riitta Jokela, Alastair Black, Kimmo Koli, Marko Moberg, and Turkka Keinonen. Usability issues in utilizing context metadata in content management of mobile devices. In *NordiCHI '04*, 2004.
- [47] Michael Schoemaker, Elisabeth Andreis, Josef Röper, Reinhard Kotulla, Volker Ludwig, Karin Obermaier, Peter Stephan, Wilhelm Reuschling, Malte Rutschmann, Ralf Schwaninger, Uwe Wittmann, Helmut Rinne, Heinz Kontschieder, and Werner Strohmeier. The scgm1 system: Subcutaneous continuous glucose monitoring based on microdialysis technique. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 5(3):599–608, 2003.
- [48] Jannik Kruse Nielsen, Claus Højbjerg Gravholt, Christian Born Djurhuus, Derek Brandt, Joern Becker, Lutz Heinemann, and Jens Sandahl Christiansen. Continuous subcutaneous glucose monitoring shows a close correlation between mean glucose and time spent in hyperglycemia and hemoglobin a1c. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1:857–863, 2007.
- [49] Stein Olav Skrøvseth and Fred Godtliebsen. Scale space methods for analysis of type 2 diabetes patients blood glucose values. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2011, 2011.
- [50] Thomas B. Moeslund. Principal component analysis – an introduction. Technical report, Laboratory of Computer Vision and Media Technology, Aalborg University, April 2001.
- [51] Bogdan Solnica, Jerzy W. Naskalski, Alicja Hebda-Szydło, and Jacek Sieradzki. Quality control of monitoring glycemia in patients with diabetes. *Point of Care*, 4:45–48, 2005.
- [52] Linda E. Thomas, Michael P. Kane, Gary Bakst, Robert S. Busch, Robert A. Hamilton, and Jill M. Abelseth. A glucose meter accuracy and precision comparison: The freestyle flash versus the accu-chek advantage, accu-chek compact plus, ascensia contour and the bd logic. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 10:102–110, 2008.
- [53] Shannon M. Rivers, Michael P. Kane, Gary Bakst, Robert S. Busch, and Robert A. Hamilton. Precision and accuracy of two blood glucose meters: Freestyle flash versus one touch ultra. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 63:1411–1416, 2006.
- [54] Svein Skeie, Geir Thue, Kari Nerhus, and Sverre Sandberg. Instruments for self-monitoring of blood glucose: Comparisons of testing quality achieved by patients and a technician. *Clinical Chemistry*, 48:994–1003, 2002.

- [55] D. Richard Hipp. Sqlite. www.sqlite.org, 2012.
- [56] 4ViewSoft. Achartengine. <http://www.achartengine.org/index.html>, 2012.
- [57] Erik G. Nilsson. Design patterns for user interface for mobile applications. *Advances in Engineering Software*, 40:1318–1328, 2009.
- [58] Lee Copeland. *A Practitioner's Guide to Software Test Design*. Artech House, 2003.
- [59] Helen Sharp, Yvonne Rogers, and Jennifer Preece. *Interaction Design: Beyond Human-Computer Interaction*. John Wiley & Sons, Ltd, 3 edition, 2011.
- [60] Karsten Jungheim, Klass-Jan Wientjes, Lutz Heinemann, Volker Ludwig, Theodor Koschinsky, and Adelbert J. Schoonen. Subcutaneous continous glucose monitoring. *Diabetes Care*, 24:1696–1697, 2001.
- [61] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care*, 35:S11–S63, 2011.
- [62] Timothy C. Dunn, Richard C. Eastman, and Janet A. Tamada. Rates of glucose change measured by blood glucose meter and the glucowatch biographer during day, night and around mealtimes. *Diabetes Care*, 27, 04.

Appendiks

Forsøgsprotokol

Dette afsnit beskriver forsøgsprotokollen for test af måleusikkerheden ved en blodsuktermåler. Formålet med dette forsøg var at undersøge de usikkerheder, som opstår ved blodsuktermålinger.

Materialeliste

Følgende materialer blev anvendt til forsøget:

- Accu-Chek Aviva blodsuktermåler.
- 10 Accu-Chek Aviva blodsukker teststrimler.
- Spritserviet.

Fremgangsmåde

Forud for forsøget faster forsøgspersonen i to timer for at sikre et stabilt blodsukkerniveau. Endvidere forholder forsøgspersonen sig roligt i denne to timers periode.

Den første blodsuktermåling tages fra tommelfingeren og ved de følgende fire blodsuktermålinger fortsættes der frem mod lillefingeren. Blodsuktermålingerne foretages hurtigst muligt efter hinanden.

Fremgangsmåden for hver enkelt blodsuktermåling er som følgende:

1. Fingerprikker indstilles til en dybde på 0,3 cm.
2. Teststrimmel indføres i blodsuktermåleren.
3. Fingeren der skal stikkes i rengøres med spritserviet.
4. Der prikkes hul i fingeren.
5. En bloddråbe klemmes ud og tørres væk med spritserviet.
6. En ny bloddråbe klemmes ud og påføres teststrimmel.
7. Resultat afventes fra blodsuktermåleren og noteres derefter i skema (resultatet angives i mmol/l).