

AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA

IM. STANISŁAWA STASZICA W KRAKOWIE

Wydział Elektrotechniki, Automatyki, Informatyki  
i Elektroniki



**System kompleksowego wspomagania  
terapii cukrzycy i chorób metabolicznych**

Joanna Rewera

Rozprawa doktorska

Promotor: prof. Ryszard Tadeusiewicz

Kraków, wrzesień 2010



# Spis treści

|                                                                                                                           |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>SPIS TREŚCI.....</b>                                                                                                   | <b>3</b>  |
| <b>OBJAŚNIENIA SKRÓTÓW NAZW I POJĘĆ UŻYTYCH W PRACY.....</b>                                                              | <b>6</b>  |
| <b>1. WPROWADZENIE I CEL ROZPRAWY.....</b>                                                                                | <b>7</b>  |
| 1.1. TERAPIA CUKRZYCY JAKO ZŁOŻONY PROCES DYNAMICZNY .....                                                                | 7         |
| 1.2. KOMPUTEROWO WSPOMAGANA TERAPIA CUKRZYCY .....                                                                        | 8         |
| 1.2.1. <i>Przegląd dostępnych systemów komputerowych wspomagających terapię cukrzycy.....</i>                             | <i>10</i> |
| 1.3. MODELE METABOLICZNE W ZASTOSOWANIACH KLINICZNYCH .....                                                               | 11        |
| 1.3.1. <i>Możliwości predykcji stężenia glukozy z pomocą modeli.....</i>                                                  | <i>11</i> |
| 1.3.2. <i>Modele symulacyjne w zastosowaniach edukacyjnych.....</i>                                                       | <i>11</i> |
| 1.3.3. <i>Modele w analizie diety cukrzycowej.....</i>                                                                    | <i>12</i> |
| 1.4. CEL PRACY .....                                                                                                      | 12        |
| 1.5. STRUKTURA PRACY .....                                                                                                | 14        |
| <b>2. KOMPUTEROWE WSPOMAGANIE TERAPII CUKRZYCY Z WYKORZYSTANIEM MODELI METABOLICZNYCH .....</b>                           | <b>17</b> |
| 2.1. CUKRZYCA I METABOLIZM WĘGLOWODANÓW W UJĘCIU MATEMATYCZNYM .....                                                      | 17        |
| 2.2. PRZEGŁĄD DOSTĘPNYCH ROZWIĄZAŃ TELEMEDYCZNYCH DEDYKOWANYCH DLA DIABETYKÓW, BAZUJĄCYCH NA MODELACH SYMULACYJNYCH ..... | 22        |
| 2.2.1. <i>Podział i zastosowania systemów.....</i>                                                                        | <i>22</i> |
| 2.2.1.1. <i>Ocena insulinoooporności na podstawie modeli symulacyjnych.....</i>                                           | <i>22</i> |
| 2.2.1.2. <i>Edukacja z wykorzystaniem interaktywnych modeli symulacyjnych.....</i>                                        | <i>24</i> |
| 2.2.1.3. <i>Teledukacja w cukrzycy.....</i>                                                                               | <i>24</i> |
| 2.2.2. <i>Przegląd i porównanie systemów.....</i>                                                                         | <i>26</i> |
| 2.3. PRZYJĘTE ZAŁOŻENIA I WYMAGANIA WOBEC MODELU SYMULACYJNEGO ORAZ SYSTEMU TELEMEDYCZNEGO GIGISIM .....                  | 29        |
| 2.3.1. <i>Wymagania i oczekiwania użytkowników wobec wspomaganej komputerowo terapii cukrzycy.....</i>                    | <i>29</i> |
| <b>3. WYBÓR I ADAPTACJA MODELU SYMULACYJNEGO DLA SYSTEMU GIGISIM DO ZASTOSOWAŃ EDUKACYJNYCH.....</b>                      | <b>32</b> |
| 3.1. WYBÓR MODELI DO ZASTOSOWAŃ SYMULACYJNYCH .....                                                                       | 32        |
| 3.1.1. <i>Rozważane modele glukoza-insulina.....</i>                                                                      | <i>32</i> |
| 3.1.2. <i>Model A.....</i>                                                                                                | <i>35</i> |
| 3.1.3. <i>Model B.....</i>                                                                                                | <i>36</i> |
| 3.1.4. <i>Model C.....</i>                                                                                                | <i>37</i> |

|          |                                                                                                                                                     |    |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.1.5.   | <i>Wstępne modyfikacje dla modeli A, B i C.....</i>                                                                                                 | 38 |
| 3.1.5.1. | Konwersje jednostek .....                                                                                                                           | 38 |
| 3.1.5.2. | Określenie prawidłowych wartości brzegowych dla wyników .....                                                                                       | 39 |
| 3.2.     | SYMULACJE PODSTAWOWE.....                                                                                                                           | 39 |
| 3.2.1.1. | Weryfikacja wyniku testu OGTT – modele A, B i C .....                                                                                               | 40 |
| 3.3.     | ALGORYTMY SYMULACJI WPŁYWU WYBRANYCH ASPEKTÓW TERAPII CUKRZYCY .....                                                                                | 45 |
| 3.3.1.   | <i>Definicja problemu .....</i>                                                                                                                     | 45 |
| 3.3.2.   | <i>Modelowanie wpływu wysiłku fizycznego na dynamikę glukozy i insuliny.....</i>                                                                    | 45 |
| 3.3.2.1. | Wpływ wysiłku fizycznego na metabolizm węglowodanów .....                                                                                           | 45 |
| 3.3.2.2. | Wpływ wysiłku fizycznego na poziom cukru u osób chorych na cukrzycę .....                                                                           | 46 |
| 3.3.2.3. | Symulacja wpływu wysiłku fizycznego na glikemię dla wybranych modeli .....                                                                          | 47 |
| 3.3.2.4. | Wyniki symulacji – modele B i C.....                                                                                                                | 48 |
| 3.3.3.   | <i>Modelowanie wchłaniania pokarmów z układu pokarmowego, modelowanie wpływu ilości i jakości węglowodanów na dynamikę glukozy i insuliny .....</i> | 49 |
| 3.3.3.1. | Rozważane procesy i ich model .....                                                                                                                 | 49 |
| 3.3.3.2. | Symulacja wpływu diety na glikemię z wykorzystaniem wybranych modeli.....                                                                           | 50 |
| 3.3.3.3. | Wyniki symulacji diety – modele A, B i C.....                                                                                                       | 52 |
| 3.3.4.   | <i>Modelowanie wpływu stosowanej insulinoterapii na dynamikę glukozy i insuliny.....</i>                                                            | 56 |
| 3.3.4.1. | Rozważane procesy i ich model .....                                                                                                                 | 56 |
| 3.3.4.2. | Metody symulacji wlewu insuliny.....                                                                                                                | 57 |
| 3.3.4.3. | Wyniki symulacji wpływu insulinoterapii dla modelu B .....                                                                                          | 58 |
| 4.       | <b>PROPONOWANE ROZWIĄZANIE – WYNIKI I ZŁOŻONE SYMULACJE.....</b>                                                                                    | 62 |
| 4.1.     | ZŁOŻONE SYMULACJE DLA PEŁNYCH SCENARIUSZY TERAPII CUKRZYCY .....                                                                                    | 62 |
| 4.1.1.   | <i>Scenariusz I .....</i>                                                                                                                           | 62 |
| 4.1.2.   | <i>Scenariusz II.....</i>                                                                                                                           | 65 |
| 4.1.3.   | <i>Scenariusz III.....</i>                                                                                                                          | 66 |
| 4.2.     | UŻYTECZNOŚĆ SYSTEMU GIGISIM, SPODZIEWANY REZULTAT WDROŻENIA SYSTEMU .....                                                                           | 70 |
| 4.2.1.   | <i>Sposób wdrożenia systemu wśród pacjentów .....</i>                                                                                               | 72 |
| 5.       | <b>GIGISIM JAKO SAMODZIELNY KOMPONENT OGÓLNEJ PLATFORMY TELEMEDYCZNEJ .....</b>                                                                     | 73 |
| 5.1.     | ROZWÓJ USŁUG TELEMEDYCZNYCH .....                                                                                                                   | 73 |
| 5.2.     | ARCHITEKTURA SYSTEMÓW TELEMEDYCZNYCH.....                                                                                                           | 74 |
| 5.3.     | PROPOZYCJA OGÓLNEGO SYSTEMU WSPÓLDZIELĄCEGO SPECJALISTYCZNE KOMPONENTY W OPARCIU O ARCHITEKTURĘ SOA.....                                            | 76 |
| 5.4.     | ARCHITEKTURA SYSTEMU GIGISIM STWORZONEGO NA POTRZEBY PRACY .....                                                                                    | 79 |
| 5.4.1.   | <i>Komponenty systemu. Przykłady integracji GIGISim z istniejącymi systemami telemedycznymi.....</i>                                                | 79 |
| 5.4.2.   | <i>Interfejs użytkownika w GIGISim .....</i>                                                                                                        | 80 |
| 5.4.3.   | <i>Bezpieczeństwo systemu GIGISim i zastosowane standardy.....</i>                                                                                  | 81 |
| 5.5.     | ANALIZA MOŻLIWOŚCI ROZWOJU PLATFORMY – OD ZASTOSOWAŃ EDUKACYJNYCH PO KOMPLEKSOWE ZDALNE WSPOMAGANIE TERAPII.....                                    | 83 |

|                                                                                                                     |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....</b>                                                                               | <b>85</b>  |
| 6.1. DYSKUSJA WYNIKÓW .....                                                                                         | 85         |
| 6.1.1. Dalsze prace i badania .....                                                                                 | 89         |
| <b>BIBLIOGRAFIA .....</b>                                                                                           | <b>91</b>  |
| <b>TEORIA MODELOWANIA SYSTEMÓW FIZJOLOGICZNYCH .....</b>                                                            | <b>91</b>  |
| <b>METABOLIZM WĘGLOWODANÓW I CUKRZYCA .....</b>                                                                     | <b>91</b>  |
| <b>KOMPUTEROWE WSPOMAGANIE TERAPII CUKRZYCY .....</b>                                                               | <b>93</b>  |
| <b>MODELE GLUKOZA-INSULINA .....</b>                                                                                | <b>94</b>  |
| <b>SYSTEMY CAD W EDUKACJI DIABETYKÓW .....</b>                                                                      | <b>97</b>  |
| <b>TELEMEDYCYNĄ W CUKRZYCY .....</b>                                                                                | <b>98</b>  |
| <b>GIGISIM – BIBLIOGRAFIA .....</b>                                                                                 | <b>100</b> |
| <b>KOMPUTEROWE WSPOMAGANIE NAUCZANIA .....</b>                                                                      | <b>101</b> |
| <b>DODATKI.....</b>                                                                                                 | <b>102</b> |
| Dodatek A. IMPLEMENTACJA MODELI A–C W PROGRAMIE SIMULINK .....                                                      | 102        |
| Dodatek B. ALGORYTMY WYZNACZANIA DAWEK INSULINOWYCH DLA PACJENTÓW. PRZYKŁAD WYZNACZENIE<br>DAWEK DLA MODELU B ..... | 104        |
| <b>SPIS RYSUNKÓW .....</b>                                                                                          | <b>105</b> |
| <b>SPIS TABEL.....</b>                                                                                              | <b>108</b> |

## Objaśnienia skrótów nazw i pojęć użytych w pracy

- ASP.NET – ang. *Active Server Pages* – środowisko aplikacji internetowych firmy Microsoft
- AUC – ang. *Area Under Curve* – pole powierzchni pod krzywą
- AUC<sub>0-120</sub> – ang. *Area Under Curve* – pole pow. pod krzywą glukozy dla czasu 0–120 min
- BG – ang. *Blood Glucose* – stężenie glukozy we krwi
- CAD – ang. *Computer Assisted Diabetes* – komputerowe wspomaganie terapii cukrzycy
- EHR – ang. *Electronic Health Records* – elektroniczny rejestr stanu zdrowia
- EPR – ang. *Electronic Patient Record* – elektroniczna karta choroby
- GIGISim – ang. *Glucose Insulin and Glycemic Index Simulator*
- GL – ang. *Glycemic Load* – ładunek glikemiczny
- IG – ang. *Glycemic Index* – indeks glikemiczny
- IVGTT – ang. *Intravenous Glucose Tolerance Test* – dożylny test tolerancji glukozy
- OGTT – ang. *Oral Glucose Tolerance Test* – doustny test tolerancji glukozy
- PPG – ang. *Postprandial Glucose* – stężenie glukozy po posiłku
- PSM – ang. *Patient Specific Model* – model specyficzny dla danego pacjenta
- S<sub>I</sub> – ang. *Insulin sensitivity* – współczynnik wrażliwości tkanek na insulinę
- SOA – ang. *Service Oriented Architecture* – architektura zorientowana na usługi
- SSL  
ISO/OSI – ang. *Secure Sockets Layer* – bezpieczny protokół warstwy transportowej
- WCF  
Microsoft – ang. *Windows Communication Foundation* – generacja usług sieciowych firmy Microsoft

# 1. Wprowadzenie i cel rozprawy

## 1.1. Terapia cukrzycy jako złożony proces dynamiczny

Cukrzyca to przewlekła choroba metaboliczna, której podstawowym objawem jest zbyt wysoki poziom glukozy we krwi. Utrzymująca się hiperglikemia ma poważne konsekwencje zdrowotne, a rosnąca zachorowalność sprawia, iż choroba staje się prawdziwą epidemią cywilizacyjną. Mimo współczesnego rozwoju technologii i wprowadzania wielu pomocy terapeutycznych (takich jak pompy insulinowe, glukometry, zaawansowane algorytmy wyznaczania dawek insulinowych czy nowe procedury medyczne) większość pacjentów cierpiących na tę przewlekłą chorobę ma nadal trudności ze zrozumieniem i przestrzeganiem bardzo złożonych zaleceń terapii. Przykładowo samokontrola poziomu cukru oraz dieta, które wymieniane są jako niezmiernie ważne czynniki terapii u osób chorych na cukrzycę, okazują się warunkiem koniecznym, ale niewystarczającym. Nawet ich bardzo rygorystyczne przestrzeganie przez pacjenta nie wystarcza dla zapewnienia mu trwałej równowagi metabolicznej. Cukrzyca typu I oraz zaawansowana cukrzyca typu II wymaga od pacjenta dodatkowych działań w postaci podawania dawek insuliny o stosownej wielkości i w odpowiedniej porze. Dla skutecznej realizacji tych form leczenia pomocne może być narzędzie teleinformatyczne pozwalające określić, kiedy i jaka dawka insuliny powinna być wstrzyknięta.

W przypadku diety ważna jest ścisła kontrola ilości spożywanych węglowodanów oraz dokładne liczenie kalorii, bowiem z cukrzycą często wiąże się otyłość. Pacjent musi więc wiedzieć, w jaki sposób dany posiłek wpłynął na poziom cukru w jego organizmie; powinien też umieć obliczyć, jaka dawka insuliny będzie najkorzystniejsza i najefektywniej zadziała w jego przypadku. Tu także potrzebne są nowe narzędzia teleinformatyczne, bo wielu pacjentów nie radzi sobie z tymi sprawami, mimo iż mają oni dostęp do szczegółowych algorytmów wyznaczania dawek i typu insuliny. Byłoby nadmiernym uproszczeniem twierdzenie, że w omawianym zakresie nie ma żadnych aktualnie dostępnych narzędzi. Przeciwnie, w praktyce leczenia cukrzycy dość powszechnie stosuje się już teraz programy komputerowe i elektroniczne kalkulatory wartości odżywczych, które znacznie przyspieszają obliczenia i pomagają pacjentom. Wciąż jednak wielu z nich – jak wynika z obserwacji lekarskich – ma problemy z osiągnięciem i utrzymaniem pożądanego, prawidłowego fizjologicznie poziomu cukru we krwi.

Jako przyczynę problemów z terapią podaje się często brak odpowiedniej edukacji i niezrozumienie przez pacjentów procesów metabolicznych zachodzących w ich ciałach. W szczególności dotyczy to wpływu diety czy leków na poziom cukru we krwi. Są to zagadnienia obiektywnie trudne i złożone, a pacjenci – jak wiadomo – bywają różni także pod względem

wykształcenia i poziomu inteligencji. Nie można jednak dopuścić do tego, by ta ostatnia okoliczność przesądzała o tym, kto będzie zdrowy, a kogo choroba pokona. Stąd też zarówno polskie, jak i zagraniczne Towarzystwa Diabetologiczne (np. *Canadian Diabetes Association* oraz *American Diabetes Association*) wymieniają **edukację** jako jeden z pięciu najważniejszych czynników terapii obok samokontroli, diety, insulinoterapii i wysiłku fizycznego. Edukacja taka powinna być prowadzona z wykorzystaniem technik teleinformatycznych, ponieważ liczne opracowania teoretyczne, a także doświadczenia praktyczne dowodzą, że w podobnych zadaniach (edukacja dużej zbiorowości osób dorosłych przy ukierunkowaniu nauczania na nabywanie przez szkolonych umiejętności praktycznych, a nie abstrakcyjnej teorii) techniki nauczania komputerowo wspomagane (tak zwany *e-learning*) są wyjątkowo efektywne i ekonomiczne (Tadeusiewicz [126]).

Ankiety przeprowadzone wśród pacjentów (przykładowo Shea *et al.* [88]) sugerują również, iż większość czynności, takich jak prowadzenie dziennika samokontroli, dobór dawek leków czy dokonywanie zmian w diecie, mogłoby być przeprowadzanych automatycznie, na przykład z pomocą odpowiednich systemów komputerowych.

W niniejszej rozprawie podjęto temat stworzenia jednego z takich oczekiwanych przez chorych systemów komputerowych wspomagających leczenie cukrzycy – zaproponowano i opisano w warstwie koncepcyjnej i merytorycznej autorski system w postaci platformy edukacyjnej przeznaczonej dla pacjentów cierpiących na cukrzycę typu I oraz II. Stronę praktyczną implementacji i metodę publicznego udostępnienia wyników pracy reprezentuje aplikacja internetowa GIGISim (ang. *Glucose-Insulin and Glycemic Index Web Simulator*), która wykorzystuje dedykowane modele symulacyjne, aby wspomóc zrozumienie procesów metabolicznych w terapii cukrzycy, a tym samym podnieść efektywność tej terapii.

## 1.2. Komputerowo wspomagana terapia cukrzycy

Jak wspomniano w poprzednim podrozdziale, zostały już zidentyfikowane aspekty terapii cukrzycy, takie jak kontrolowanie poziomu cukru, wartości odżywczej posiłków, składu diety czy też kontrolowanie czasu, dawek i typu pobieranej insuliny, w których systemy komputerowe, dedykowane oprogramowanie oraz urządzenia elektroniczne mogą być ogromnie pomocne.

Mimo iż w ostatnich latach pojawiło się kilka takich programów (kalkulatory wartości odżywczych czy też dawek insulinowych, dzienniki samokontroli itp.), zarówno przeznaczonych do użytku domowego, jak też rozwiązań dostępnych w sieci WWW, niezwykle mało jest w tej dziedzinie programów edukacyjnych, zwłaszcza takich, które dostępne są przez Internet. W roku 2008 po raz pierwszy udowodniono, iż największa procentowo liczba użytkowników poszukujących informacji sięgała do Internetu, który stał się znacznie bardziej popularnym źródłem wiedzy niż książki, prasa czy telewizja. Obecnie wraz z pojawieniem się tzw. Web 2.0 coraz więcej potencjalnych

użytkowników (w tym pacjentów diabetyków) oczekuje, iż właśnie w Internecie znajdzie rzetelne i wiarygodne informacje dotyczące ich choroby oraz programy i narzędzia wspomagające terapię. Problematyka ta korzystnie koresponduje z rozwijaną aktualnie na gruncie szkolnictwa medycznego techniką tak zwanych wirtualnych pacjentów (w skrócie VP), czyli obiektów symulowanych komputerowo, na których doskonali swoje praktyczne umiejętności studenci medycyny oraz nabywający nowych kwalifikacji lekarze (Tadeusiewicz [127]). Ma ona także związek z postulowaną w nauczaniu lekarzy nową techniką zdobywania wiedzy metodą „*Just in time*” (Chueh i Barnett [128]). Technika ta polega na tym, że zamiast zmuszać lekarza do opanowania pamięciowego wszelkich wiadomości o całym obszarze problemowym wchodzącym w zakres jego specjalności (co wobec ogromnego wzrostu zasobów wiedzy medycznej staje się coraz trudniejsze), udostępnia mu się odpowiednio spreparowane narzędzia informatyczne, które na żądanie dostarczają mu potrzebnych w danym momencie informacji w łatwej do praktycznego wykorzystania formie (najczęściej w postaci tak zwanych ścieżek klinicznych). Ponieważ takie komputerowe zasilanie wiadomościami następuje dokładnie w tym momencie, w którym określona wiedza jest niezbędnym składnikiem prowadzonego rozumowania diagnostycznego lub planowania terapii, użyto do określenia tej techniki wspomagania pracy lekarzy określenia „*Just in time*”, wcześniej stosowanego w ekonomicznych systemach komputerowego harmonogramowania produkcji. Obecnie podobne narzędzie o cechach wirtualnego pacjenta (dla symulacyjnej kontroli skutków określonych posiłków i określonych dawek insuliny) oraz o walorach systemu „*Just in time*” (dla zapewnienia wspomagania w czasie rzeczywistym) oczekiwane jest przez pacjentów chorych na cukrzycę.

Celem niniejszej pracy było częściowe chociaż zaspokojenie tych oczekiwań i stworzenie dostępnej w Internecie platformy edukacyjnej dla diabetyków. Platformę tę zbudowano z wykorzystaniem opracowanych przez autorkę pracy modeli symulacyjnych, dzięki którym możliwe jest przeprowadzanie próbnych symulacji wpływu diety, leku czy wysiłku fizycznego na poziom cukru i insuliny we krwi. Symulacje takie pozwolą nie tylko lepiej zrozumieć zależności pomiędzy wymienionymi aspektami terapii, ale też dzięki nim pacjent będzie mógł zminimalizować ryzyko powikłań związanych np. ze zmianami w dotychczasowej diecie, przeprowadzając wstępne symulacje i obserwując przewidywane reakcje swego organizmu na ekranie komputera, a dopiero potem podejmując decyzję o ich ewentualnym wprowadzeniu w życie.

Głównym przedmiotem pracy jest model symulacyjny opracowany przez autorkę, jak również oprogramowanie zbudowane na jego bazie. Jednak dla pełnego przedstawienia własnego dzieła trzeba się odnieść do dokonań innych autorów – i temu właśnie służy kolejny podrozdział.

### 1.2.1. Przegląd dostępnych systemów komputerowych wspomagających terapię cukrzycy

Dostępne na świecie programy komputerowe wspomagające terapię cukrzycy (ang. CAD – *Computer Assisted Diabetes*<sup>1</sup>) można podzielić na kilka kategorii przedstawionych poniżej:

- I. **Programy edukacyjne** – cukrzyca jest szczególnie interesującą dziedziną dla twórców systemów edukacyjnych. Systemy wykorzystujące dedykowane symulacje stały się popularne w piśmiennictwie naukowym (zwłaszcza w dziedzinie CAD), gdyż dzięki nim można pozwolić pacjentowi na bezpieczne, bo wirtualne, eksperymenty z hipotetycznymi sytuacjami, jakie mogą wystąpić w czasie terapii, takimi jak podanie zbyt dużej dawki insuliny, hipoglikemia wywołana nieodpowiednią dietą i wiele innych. Wyniki eksperymentów, które pacjent przeszedł dzięki takim, często interaktywnym, programom, pomagają mu potem w rzeczywistych sytuacjach życiowych. Ograniczeniem tej techniki jest fakt, że pacjent musi wyobrazić sobie konkretne sytuacje życiowe, obserwując na ekranie komputera wirtualne zmiany w poziomie cukru i insuliny prezentowane na wykresach i symulacjach. Wymaga to określonego poziomu wykształcenia oraz pewnego stopnia zdolności do abstrakcyjnego myślenia, co – niestety – nie zawsze ma miejsce w przypadku rzeczywistych pacjentów.
- II. **Systemy do zastosowań klinicznych** – często projektowane i wykorzystywane przez konkretne jednostki badawcze; systemy takie mają za zadanie ułatwić pracę lekarzy, personelu poradni diabetologicznych oraz pacjentów szpitali. Na podstawie danych o glikemii pacjentów, zbieranych w wewnętrznych bazach, wyznaczane są trendy (modele predykcyjne) wykorzystywane w doraźnej terapii lub wykonywana jest analiza statystyczna na potrzeby badań naukowych. Systemy te wymagają nadzoru osób o wykształceniu medycznym, nie są więc ogólnie dostępne.
- III. **Inteligentne systemy automatycznego dozowania insuliny** oraz algorytmy wspomagające „ręczne” jej dozowanie są stosowane przez pacjentów w codziennej terapii. Algorytmy takie spotyka się zarówno w programach komputerowych wyznaczających dawki leku, jak i w automatycznych pompach dozujących insulinę bezpośrednio do krwioobiegu. Ten rodzaj

---

<sup>1</sup> Należy z naciskiem podkreślić, że w obrębie tej dysertacji skrót CAD będzie oznaczał zawsze wyłącznie programy komputerowe wspomagające terapię cukrzycy, w odróżnieniu od powszechnie używanego znaczenia CAD jako *Computer Aided Design*.

---

oprogramowania jest szczególnie interesujący, jako że dobór właściwych dawek insuliny uważa się za umiejętność najtrudniejszą do opanowania przez pacjentów cukrzyków.

Kilka przykładowych, wyróżniających się systemów zostało przedstawionych w tej pracy w **rozdziale drugim**.

## 1.3. Modele metaboliczne w zastosowaniach klinicznych

### 1.3.1. Możliwości predykcji stężenia glukozy z pomocą modeli

Wraz z pojawieniem się pierwszych modeli metabolizmu węglowodanów u człowieka wiele ośrodków badawczych podjęło prace nad stworzeniem metody prognozowania stężenia cukru we krwi i jej czasowych zmian. Posiadając taki model, każdy z pacjentów, po wyznaczeniu własnych parametrów dla modelu (ang. PSM – *Patient Specific Model*), mógłby sprawdzać wyliczony przez algorytm, aktualny poziom cukru (predykcja krótkoterminowa) i ewentualnie jedynie w przypadku zagrożenia hipo- lub hiperglikemią potwierdzić wynik za pomocą klasycznego glukometru. Rozwiązanie takie z pewnością podniosłoby komfort życia chorych, jednak – jak wykazano – poprawna predykcja stężenia glukozy jest zagadnieniem bardziej skomplikowanym, niż zakładano. Eksperymenty opisane w pracy [30] pokazały, iż nawet z wykorzystaniem bardzo dokładnych i skomplikowanych modeli predykcyjnych przewidzenie z góry stężenia cukru jest niemożliwe. Podczas badań klinicznych pacjenci przez siedem dni spożywali te same produkty w identycznych ilościach. Ich aktywność ruchowa była ograniczona do leżenia, a specjalistyczna aparatura badała codzienne odchylenia w zużyciu energii. Nawet przy tak dokładnie przygotowanych testach wyniki z codziennego pomiaru glukozy różniły się od siebie, podczas gdy modele przewidywały oczywiście zbliżone wyniki dla wszystkich siedmiu dni. Być może na różnice w pomiarach glukozy wpływają dodatkowe czynniki, jak aktywność hormonalna lub stres, trudno jednak ocenić stopień ich oddziaływania, a tym bardziej uwzględnić je w modelach predykcyjnych.

### 1.3.2. Modele symulacyjne w zastosowaniach edukacyjnych

Najbardziej znanym przykładem wykorzystania modeli glukoza-insulina w celach edukacyjnych jest program AIDA [27], dostępny za darmo w sieci od 1996 roku. Oprogramowanie to umożliwia przeprowadzenie szczegółowych symulacji poziomu glukozy i insuliny. Przeprowadzono wiele badań z wykorzystaniem AIDA, z których najciekawsze dotyczyły roli symulatora w edukacji pacjentów cierpiących na cukrzycę [29]. Dwie grupy brały udział w szkoleniu na temat patogenetyki cukrzycy oraz procesów fizjologicznych zachodzących pomiędzy glukozą we krwi a insuliną produkowaną w trzustce. Badanie pokazało, że grupa, której w czasie zajęć prezentowano wyniki symulacji

uzyskane z AIDA, rozumiała rozważane procesy lepiej niż ta, której w czasie wykładu prezentowano klasyczne materiały, takie jak przeźrocza, dane medyczne czy schematy.

Innym przykładem są modele opracowane dla programu STELLA®, stosowane w edukacji amerykańskich studentów medycyny. Szczegóły wykorzystania modelu i wskazówki dla nauczycieli wraz z zeszytem ćwiczeń dla studentów zamieszczono w publikacji [41].

### 1.3.3. Modele w analizie diety cukrzycowej

Obecnie na rynku dostępna jest imponująca liczba oprogramowania komputerowego wspomagającego przestrzeganie diety w cukrzycy. Programy te ułatwiają kontrolowanie dziennego spożycia kalorii, węglowodanów i innych wartości odżywczych czy też pomagają w obliczeniu odpowiedniej dawki insuliny na podstawie przyswojonej ilości wymienników węglowodanowych. W niniejszej pracy rozważone zostanie **stworzenie nowego typu oprogramowania**, które pomogłoby w zrozumieniu wpływu czynników terapeutycznych, jak dieta czy insulinoterapia, na zmienność poziomu cukru we krwi i tym samym ułatwiłoby kontrolę glikemii u pacjentów cierpiących na cukrzycę. Jak pokazał przykład z programem AIDA edukacja wsparta odpowiednią wizualizacją jest dużo bardziej efektywną metodą edukacyjną niż wszelkie inne testowane metody nauczania. Program GIGISim jest, podobnie jak AIDA, oparty na matematycznym modelu zależności glukoza-insulina. W odróżnieniu jednak od innych systemów wsparło go mechanizmami umożliwiającymi prezentację nie tylko wpływu diety, ale i insulinoterapii oraz wysiłku fizycznego na glikemię pacjenta.

## 1.4. Cel pracy

Celem niniejszej rozprawy jest:

**opracowanie matematycznych modeli procesów metabolicznych w organizmie człowieka, a w szczególności modelu metabolizmu węglowodanów, przystosowanego do zastosowań symulacyjnych i edukacyjnych.**

**Teza** związana z tym celem pracy zakłada, że stworzenie takich modeli jest możliwe, a także, że modele takie są przydatne dla pacjentów chorych na cukrzycę, uwzględniających w symulacjach swoją dietę i stosowaną insulinoterapię.

Do realizacji tego celu (a tym samym do konstruktywnego dowiedzenia tezy) konieczne było opracowanie platformy telemedycznej w wybranej technologii webowej (tu ASP.NET, WCF, SOA). Platforma ta stanowiła podstawowe narzędzie badawcze, z pomocą którego dowodzona była część rozprawy traktująca o **przydatności** opracowanych modeli dla rzeczywistych pacjentów podczas ich terapii w warunkach domowych. Założeniem jest, aby platforma ta była dostępna w Internecie dla

wszystkich zainteresowanych użytkowników oraz umożliwia im przeprowadzanie symulacji edukacyjnych z wykorzystaniem opracowanych modeli.

Przy realizacji podanego wyżej celu oraz przy dowodzeniu związanej z nim tezy naukowej konieczny będzie punkt odniesienia. W związku z tym w treści pracy znajdzie się także obszerna analiza piśmiennictwa dotyczącego zastosowań modeli symulacyjnych glukoza-insulina oraz istniejących już na świecie narzędzi. Oczywiście te rozdziały, które zawierają dyskusję dokonań innych autorów, nie mieszczą się w głównym nurcie rozprawy poświęconym zaprezentowaniu własnych osiągnięć autorki. Jednak prezentacje wybranych fragmentów treści tej pracy na konferencjach naukowych (których wykaz znajduje się w bibliografii) jasno wykazały, że samo tylko przedstawienie autorskiego systemu GIGISim nie pozwala słuchaczom ocenić jego oryginalności, a także związanych z nim wad i zalet. Z tego powodu zdecydowano się przedstawić własne osiągnięcia autorki na szerszym tle literaturowym, zdając sobie jednak sprawę z faktu, że powoduje to zwiększenie objętości pracy.

Jak wspomniano powyżej, za główny cel rozprawy uznano przebadanie możliwości wykorzystania w praktyce klinicznej matematycznych modeli symulacyjnych, czyli narzędzia, jakim lekarze raczej rzadko się posługują. Przedmiotem szczegółowych badań uczyniono złożoną zależność zachodzącą pomiędzy stężeniem glukozy we krwi a wydzielaniem insuliny. Proces ten, od strony jakościowej i intuicyjnej dosyć prosty, okazuje się jednak skomplikowany, jeśli od rozważań ogólnych i modeli opisowych przejdziemy do konkretnych modeli matematycznych, odwołujących się do parametrów wyrażalnych ilościowo. Modeli takich jest w literaturze generalnie mało, dlatego przy tworzeniu pracy dosyć duży wysiłek włożono w przygotowanie i weryfikację modeli będących własnym opracowaniem autorki bądź twórczym rozwinięciem opracowań innych autorów.

Oczywiście przy tworzeniu potrzebnych modeli nie zaczynano pracy od zera, gdyż w literaturze przedmiotu można znaleźć wiele pozycji różnych autorów zawierających matematyczne opisy rozważanych tu zależności mogących posłużyć za wzór. Wybrane wśród dostępnych w piśmiennictwie zależności matematyczne, które postanowiono wykorzystać w charakterze formuł opisujących rozważane w tej pracy procesy metaboliczne, poddano w rozprawie weryfikacji. W wielu przypadkach literaturowe zależności zostały wzbogacone przez autorkę tak, aby miały zastosowanie praktyczne w przewidzianej w tej pracy symulacji oraz (docelowo) we wspomaganiu terapii cukrzycy. Do weryfikacji modeli wykorzystano rzeczywiste wyniki badań, jak też zastosowano metody statystyczne oceniające ich identyfikowalność. W rezultacie można twierdzić, że opisywany i badany w pracy model metabolizmu węglowodanów **ma cechy oryginalności**, chociaż zbudowany został z odpowiednio dobranych **znanych** elementów. Originalność polega jednak na ich wyborze, dostosowaniu, wzajemnym dopasowaniu, połączeniu w system i wypróbowaniu w kontekście próby zaspokajania rzeczywistych potrzeb użytkowników.

Z podanej wyżej charakterystyki pracy wynika jej struktura, którą poniżej w skrócie omówiono.

## 1.5. Struktura pracy

Niniejszy rozdział pierwszy omówienia nie wymaga. Rozdział drugi, poświęcony piśmiennictwu z zakresu diabetologii i współczesnej dietetyki, zawiera opis rozważanych w pracy procesów metabolicznych i fizjologicznych oraz prezentuje istniejące modele i metody modelowania metabolizmu węglowodanów. W szczególności zajęto się problemem tak zwanego efektu Indeksu Glikemicznego (IG) wraz z jego wpływem na metabolizm węglowodanów. Zagadnienie w gronie fachowców jest znane, aby ułatwić lekturę innym specjalistom inżynierii biomedycznej, wyjaśnimy, że Indeks Glikemiczny został wprowadzony w ostatnich latach w dietetyce i diabetologii jako istotny czynnik wpływający na kinetykę glukozy we krwi po posiłku. Bliższe dane na jego temat zebrano w podrozdziale 3.3.3.1. Autorka zaproponowała pewną uproszczoną metodę symulowania efektu Indeksu Glikemicznego w swojej pracy magisterskiej [116], opracowanej i obronionej w Katedrze Informatyki Akademii Górniczo-Hutniczej im. Stanisława Staszica w Krakowie (patrz również inne publikacje autorki [115–125]). Niniejsza rozprawa zawiera zaś, między innymi, rozwinięcie proponowanej metody symulacji IG oraz omówienie sposobu wdrożenia modeli na niej bazujących.

W **rozdziale drugim** przedstawiono również klasyfikację cukrzycy, pojęcia związane z nieprawidłową pracą układu glukoza-insulina w organizmie ludzkim oraz zarys teorii terapii cukrzycy wraz z analizą możliwości modelowania rozważanych procesów fizjologicznych i metabolicznych. Przedstawiono jednak głównie (w oparciu o wyniki uzyskane w kilku jednostkach badawczych w Europie) możliwości klinicznego zastosowania takich modeli. Obecnie wiele ośrodków badawczych wykorzystuje opracowane modele kinetyki glukozy do tworzenia oprogramowania wspomagającego terapię cukrzycy. Praca zawiera również przegląd dostępnego oprogramowania tego typu, ze szczególnym uwzględnieniem rozwiązań bazujących na modelach symulacyjnych. Ich alternatywne zastosowanie w celach predykcyjnych lub w ocenie insulinooporności pacjentów oraz ich rolę edukacyjną autorka poddała krytycznej analizie pod kątem wykorzystania w zastosowaniach telemedycznych.

Materiał zaprezentowany w **rozdziałach 3–6** bazuje na wynikach prac własnych autorki, które obejmowały:

- opracowanie kilku modeli symulacyjnych uwzględniających różnorakie potrzeby pacjentów, m.in. zależność symulowanego poziomu cukru we krwi od diety czy stosowanej insulinoterapii;
- implementację modeli symulacyjnych w telemedycznej platformie dedykowanej dla cukrzyków o nazwie GIGISim (aplikacji będącej autorskim rozwiązaniem powstałym dla celów tej pracy) oraz analizę krytyczną otrzymanych wyników symulacji;

- weryfikację potrzeb pacjentów-diabetyków, lekarzy i pracowników centrów edukacji pod kątem wymagań wobec komputerowo wspomaganiej terapii cukrzycy oraz opracowanie szkicowych projektów narzędzi dla stworzonej w ramach pracy, autorskiej platformy telemedycznej GIGISim;
- projekt wdrożenia platformy GIGISim wśród wybranej grupy pacjentów wraz z oceną przydatności tego narzędzia i dyskusją nad możliwościami jej rozwoju.

Poniżej przedstawiono konkretny rozkład opisanych treści.

**Rozdział trzeci** obejmuje opis wybranych modeli matematycznych dla układu glukoza-insulina, ocenę ich przydatności dla celów symulacyjnych oraz omawia możliwości adaptacyjne. Wybrane i zweryfikowane modele, uwzględniające dodatkowe czynniki sterujące symulacją, jak dieta czy insulinoterapia, zostały wykorzystane w autorskiej, edukacyjnej aplikacji internetowej przeznaczonej dla diabetyków – GIGISim.

Przykładowe scenariusze terapeutyczne i uzyskane dla nich wyniki symulacji omawia **rozdział czwarty**. Zaprojektowany i zaimplementowany przez autorkę system ma udostępnić chorującym na cukrzycę użytkownikom Internetu narzędzie umożliwiające ocenę samokontroli glikemii, diety i stosowanej insulinoterapii w oparciu o wyniki symulacji. W cukrzycy insulinozależnej, która wymaga wstrzykiwania insuliny, konieczne jest koordynowanie czasu posiłku z podawaniem leku. W cukrzycy insulinoniezależnej, jeśli tylko jest ona wcześniej wykryta, odpowiednio skomponowana dieta może być wystarczającą formą leczenia. W obu przypadkach wizualizacja poziomu glukozy w zależności od wartości odżywczej spożytego posiłku (IG, węglowodany ogółem) lub w oparciu o zastosowaną insulinę może ograniczyć inwazyjne badania lub wspomóc dalszy dobór diety czy leków.

Wyniki symulacji uzyskane w GIGISim mogą wykorzystać również:

- osoby walczące z nadwagą, jako pomoc w odróżnieniu głodu fizjologicznego od patologicznego, spowodowanego zbyt dużymi wahaniami poziomu glukozy i insuliny we krwi;
- centra edukacji dla diabetyków – w pracy przedstawiono i podkreślono pozytywny wpływ symulacji i wizualizacji dla zrozumienia kluczowych w cukrzycy procesów dynamicznych, jakimi są zmiany poziomu cukru i insuliny we krwi.

GIGISim udostępnia wyniki symulacji poprzez portal internetowy. Mogą być one również łatwo przeniesione i dostępne poprzez urządzenia przenośne, takie jak telefony komórkowe, co sprawia, iż system GIGISim może być uważany za rozwiązanie telemedyczne. Projekt architektury portalu, wykorzystaną przy realizacji technologię oraz propozycję integracji z istniejącymi rozwiązaniami telemedycznymi w oparciu o architekturę SOA objaśnia **rozdział piąty** pracy.

Celem dodatkowym, związanym z ewentualnym dalszym rozwojem problematyki podjętej w pracy, jest analiza możliwości kompleksowego wspomagania terapii cukrzycy i zaburzeń metabolicznych przy pomocy nowych technologii internetowych. Celem takim jest także opracowanie zarysu projektów koncepcyjnych dla dodatkowych narzędzi, mających zastosowanie w komputerowo wspomaganej terapii cukrzycy. Narzędziami, o których mowa, są np.:

- zdalne konsultacje;
- dzienniki samokontroli, raporty z terapii;
- algorytmy automatycznej oceny diety cukrzyka;
- algorytmy automatycznej oceny postępów terapii;
- komputerowe algorytmy wyznaczania dawek insuliny;
- inteligentne algorytmy planowania diety z wykorzystaniem mechanizmów sztucznej inteligencji.

Krótki szkic projektowy tych narzędzi oraz analizę ich przydatności zawarto również w rozdziale piątym.

**Rozdział szósty** poświęcono podsumowaniu uzyskanych wyników oraz dyskusji nad możliwością rozszerzenia platformy GIGISim o dodatkowe narzędzia lub integracji z innymi systemami w ramach globalnej sieci usług telemedycznych.

## 2. Komputerowe wspomaganie terapii cukrzycy z wykorzystaniem modeli metabolicznych

### 2.1. Cukrzyca i metabolizm węglowodanów w ujęciu matematycznym

Praca ta nie zawiera pełnego opisu metabolizmu węglowodanów w organizmie człowieka. Opracowania takie znaleźć można w pozycjach [8, 16, 17], w niniejszym rozdziale omówione zostały jedynie najważniejsze z punktu widzenia rozprawy aspekty układu kontroli stężenia glukozy we krwi w organizmie człowieka. Dodatkowo opisano najbardziej znane zaburzenia funkcjonowania tego układu, których skutkiem jest nieprawidłowy poziom glukozy we krwi i cukrzyca. Rozważane procesy i ich substraty zostały, o ile było to możliwe, przedstawione również w postaci uproszczonych (na potrzeby modelowania) **zależności matematycznych i zmiennych**.

Przyjęto następujące oznaczenia dla podstawowych zmiennych i stałych:

- $g$  – stężenie glukozy w plazmie krwi,
- $i$  – stężenie insuliny w plazmie krwi,
- $G_B$  – wartość stężenia glukozy, dla której system znajduje się w stanie ustalonym,
- $\psi$  – wartość stężenia glukozy we krwi, powyżej której uwalniana jest insulina,
- $\theta$  – wartość stężenia glukozy we krwi, powyżej której glukoza jest wydalana z moczem.

Układ krążenia dorosłego człowieka zawiera około 70–80 ml krwi na kilogram masy ciała, czyli człowiek o przeciętnej masie ciała ma w sobie od pięciu do sześciu litrów krwi. Zdrowy mężczyzna o wadze ok. 75 kg w objętości krwi 5 litrów utrzymuje w stanie homeostazy, przy braku zewnętrznego źródła insuliny oraz braku pożywienia, stałą ilość ok. 5 g glukozy (ogólnie 3,3–7 g), co odpowiada mierzanemu (np. glukometrem) stężeniu  $g = 100$  mg/dl lub 5,5 mmol/l w zależności od wybranej jednostki stężenia<sup>2</sup>. Współczynnik  $G_B$  wyznaczyć można dla każdego człowieka eksperymentalnie, zazwyczaj odpowiada on średniemu stężeniu glukozy we krwi na czczo. W niniejszej pracy przyjmuje się, że w **stanie ustalonym** ilość glukozy w całym układzie to w przybliżeniu 5000 mg więc przy

---

<sup>2</sup> W obrębie tej pracy przyjęto jednostkę mg/dl.

objętości krwi  $V_B \approx 500$  dl wartość progowa stężenia to  $G_B \approx 100$  mg/dl. Ilość glukozy w całej objętości krwi wyrażać się będzie bilansem mas:

$$q(t) = \text{Produkcja}G(t) - \text{Utylizacja}G(t) \quad (2.1)$$

gdzie  $\text{Produkcja}G(t)$  i  $\text{Utylizacja}G(t)$  to odpowiednio masa pojawiająca się i usuwana z kompartmentu krwi o stałej objętości  $V_B$ . Zależność można również wyrazić bilansem stężeń:

$$\frac{dg}{dt} = \text{Produkcja}G(t) - \text{Utylizacja}G(t) \quad (2.2)$$

Procesami zaburzającymi równowagę systemu są egzogenne strumienie glukozy bądź insuliny. Przykładowo po spożyciu posiłku poziom cukru podnosi się powyżej  $G_B$  i uruchamiane są mechanizmy przywracające układ stężeń do stanu wyjściowej równowagi. Glukoza dostarczana z układu pokarmowego (na drodze trawienia uzyskiwana z rozpadu innych złożonych cukrów) przenika do krwioobiegu i niech  $G(t)$  będzie funkcją opisującą egzogenne strumień glukozy w czasie.

$$\text{Egzogenne strumień glukozy} = \begin{cases} G(t), & \text{po posiłku} \\ 0, & \text{na czczo} \end{cases} \quad (2.3)$$

Na ok. 1–2 h po posiłku poziom jej rośnie powyżej ustalanego poziomu  $G_B$ , najniższy zaś jest rano przed pierwszym posiłkiem. W przypadku braku dostępu do pożywienia glukoza jest dostarczana z endogennych źródeł, a więc z rozkładu glikogenu magazynowanego w wątrobie i mięśniach szkieletowych.

Proces uwalniania endogennej glukozy, jak i jej dalszego wykorzystania przez komórki ciała jest sterowany przez dwie antagonistycznie działające grupy hormonów:

- I. Kataboliczne, takie jak glukagon, hormon wzrostu, kortyzol, tyroksyna, katecholamina, które zwiększają poziom glukozy we krwi, antagonizując działanie insuliny lub aktywując przemiany biochemiczne uwalniające glukozę z glukagonu zgromadzonego w wątrobie i mięśniach. Uwalnianie endogennej glukozy rozpoczyna się, gdy poziom glukozy spada poniżej  $G_B$ , a ilość uwalnianej glukozy jest w przybliżeniu proporcjonalna do aktualnego jej niedoboru:

$$\text{Endogenne strumień glukozy} = \begin{cases} \omega(G_B - g), & g < G_B \\ 0, & g \geq G_B \end{cases} \quad (2.4)$$

Jako współczynnik proporcjonalności uwalniania glukozy z przemian metabolicznych przyjęto  $\omega$ .

- II. Anaboliczne – tu głównie insulina produkowana w trzustce, która obniża poziom glukozy przez aktywację receptorów w komórkach ją utylizujących oraz przez zwiększenie syntezy glikogenu i tkanki tłuszczowej z nadmiarowej glukozy.

Część komórek, przykładowo komórki tkanki mięśniowej, potrafi podnieść stopień utylizacji glukozy, jeśli nastąpi stymulacja insuliną. W przypadku takich komórek eliminacja glukozy jest zależna nie tylko od jej stężenia, ale również od koncentracji insuliny we krwi. Jako współczynnik proporcjonalności przyjęto  $v$ , zaś równanie procesu można zapisać w następującej postaci:

$$\textit{Insulinozależna utylizacja przez tkanki} = vgi \quad (2.5)$$

Należy również dodać, że na szybkość utylizacji glukozy przez tkanki w dużym stopniu ma wpływ aktywność mięśni, a więc ruch i wysiłek fizyczny oraz aktywność nerwowa, czyli stres. Czynniki te, jako trudne do zmierzenia, nie są zazwyczaj uwzględniane w modelach, autorka przedstawia jednak pewne propozycje modelowania wpływu wysiłku fizycznego na metabolizm glukozy w rozdziale 3.3.2.3.

Glukoza jest w największym stopniu wchłaniana przez komórki organizmu na drodze ułatwionej dyfuzji. W przypadku tkanek insulinoniezależnych, jakimi są przykładowo komórki układu nerwowego, stopień eliminacji jest zależny jedynie od różnicy pomiędzy wewnętrznym stężeniem glukozy w płynie komórkowym a zewnętrznym stężeniem glukozy we krwi. Dla uproszczenia stężenie wewnątrzkomórkowe można pominąć i przyjąć, że stopień utylizacji glukozy przez te tkanki zależy jedynie od  $g$ . Współczynnik tej proporcjonalności oznaczono jako  $\lambda$ , zaś równanie procesu można zapisać w następującej postaci:

$$\textit{Insulinoniezależna utylizacja przez tkanki} = \lambda g \quad (2.6)$$

Jeśli  $g$  podniesie się powyżej poziomu  $\theta$ , glukoza jest wydalana przez nerki w ilości proporcjonalnej do różnicy pomiędzy  $g$  oraz  $\theta$ . Współczynnik proporcjonalności oznaczono jako  $\mu$ , zaś równanie procesu można zapisać w następującej postaci:

$$\textit{Utylizacja przez nerki} = \begin{cases} \mu(g - \theta), & g > \theta \\ 0, & g \leq \theta \end{cases} \quad (2.7)$$

Opisane powyżej hormony u zdrowego człowieka regulują glikemię, utrzymując jej stężenie pomiędzy posiłkami na stałym poziomie  $G_B$ . W modelowaniu uwzględniony jednak zazwyczaj zostaje minimalny zbiór hormonów: insulina i glukagon (tu niebezpośrednio), które to hormony w największym stopniu wpływają na pracę układu i są wystarczające do zasymulowania dynamiki stężenia glukozy dla potrzeb tej pracy. Dyskusję na ten temat przedstawiają np. Cobelli, De Nicolao oraz Caumo – patrz [4, 5, 6].

Koncentracja insuliny we krwi zwiększa się po posiłku i stopniowo powraca do poziomu bazowego podczas 1–2 h, jednak reakcja insuliny może być też opóźniona w stosunku do glukozy – patrz [12]. Należy jednak zauważyć, iż poziom bazowy insuliny w stanie równowagi nie jest stały, lecz oscyluje w regularnym odstępie 3–6 min z amplitudą od powyżej 800 pmol/l do mniej niż 100 pmol/l. Uważa się, że oscylacje te są istotnym mechanizmem obronnym organizmu chroniącym tkanki przed insulinoopornością. Dla potrzeb modelowania założyć można, iż bazowy poziom insuliny jest stały (zerowy lub niezerowy, w zależności od przyjętego modelu) i opisany następującym bilansem stężeń:

$$\frac{di}{dt} = \text{Produkcja}(t) - \text{Utylizacja}(t) \quad (2.8)$$

Insulina produkowana jest dla stężenia  $g > \psi$  w ilości proporcjonalnej<sup>3</sup> do jej nadmiaru:

$$\text{Endogenny strumień insuliny} = \begin{cases} 0, & g \leq \psi \\ \beta(g - \psi), & g > \psi \end{cases} \quad (2.9)$$

Jako współczynnik proporcjonalności produkcji insuliny przez trzustkę przyjęto  $\beta$ . Wyprodukowana przez trzustkę i uwolniona do krwi insulina jest po pewnym czasie **rozkładana** przez enzym insulinazę. W ciągu każdej minuty  $1/18$  dostępnej we krwi masy insuliny jest degradowana. Oznacza to, iż insulina jest usuwana w ilości proporcjonalnej do jej koncentracji we krwi ze współczynnikiem proporcjonalności  $\alpha$ .

$$\text{Destrukcja insuliny} = \alpha i \quad (2.10)$$

W przypadku **nieprawidłowego działania rozpatrywanego układu regulacji** dochodzić może do następujących powikłań:

---

<sup>3</sup> Wykazano wyraźną liniowość również tego procesu w pracy [24].

- I. Trzustka nie wydziela insuliny, co prowadzi do utrzymującego się zbyt wysokiego poziomu glukozy we krwi. Chorobę taką nazywamy **cukrzycą typu I lub insulinozależną**, gdyż chorzy uzależnieni są od podawanej zewnętrznie insuliny, która pomaga w wyrównaniu glikemii.
- II. Trzustka wydziela prawidłową ilość insuliny, jednakże receptory w komórkach ciała nie reagują na jej podwyższony poziom w sposób prawidłowy, tzn. nie zwiększają wchłaniania glukozy z krwioobiegu. Efekt ten zwany jest **insulinoopornością**. Utrzymująca się długotrwale insulinooporność powoduje zbyt wysoki poziom glukozy we krwi zwany **cukrzycą II typu, inaczej insulinoniezależną**, gdyż pacjenci, przynajmniej w początkowej fazie choroby, nie muszą przyjmować dodatkowej insuliny, a jedynie stosować dietę i leki zwiększające reaktywność komórek na insulinę.

Proces identyfikacji parametrów dla modeli nieliniowych, a takimi są niemalże wszystkie modele zależności glukoza-insulina, znany z teorii modelowania farmakokinetycznego (Bronzino [2], patrz także Kalicka [1] oraz Wandas i Jawień [3]) pozwala na obliczenie nieznanych wartości przedstawionych współczynników  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\lambda$ ,  $\mu$ ,  $\nu$  itd. Struktura modelu wyznacza, które z opisanych procesów zostaną uwzględnione w równaniach końcowych. Estymacja parametrów pozwala na dobranie dla każdego modelu uśrednionych wartości współczynników wyznaczonych z danych eksperymentalnych pewnej populacji. Należy jednocześnie podkreślić, iż identyfikacja parametrów w systemach nieliniowych, przykładowo w modelach metabolizmu węglowodanów, jest – jak dowodzą Cobelli [5], De Nicolao [4], a także Vicini [6] – szczególnie trudna ze względu na trudność zmierzenia, a tym samym i weryfikacji większości wartości rzeczywistych parametrów np. wrażliwości komórek na insulinę.

Wartości parametrów nie będą się różnić znacząco dla zdrowych jednostek z podobnej grupy wiekowej. Część ze współczynników warunkuje jednak stopień insulinooporności związany z nieprawidłową pracą receptorów insulinowych lub też odzwierciedla reakcję trzustki na podwyższony poziom cukru. U osób chorych na cukrzycę parametry przyjmują specyficzne wartości. W przypadku cukrzycy typu I głównym problemem jest niezdolność wysepek trzustkowych do produkcji insuliny. W modelu można odzwierciedlić ten proces przez zmodyfikowanie współczynnika  $\beta$ , który ustala proporcję pomiędzy nadmiarem glukozy a wydzielaniem insuliny przez trzustkę. U zdrowego człowieka sekrecja hormonu jest odpowiednio proporcjonalna do wzrostu stężenia cukru. U chorych na cukrzycę typu I trzustka w niewystarczający sposób reaguje na pojawiający się nadmiar glukozy, stąd zmniejszenie wartości współczynnika  $\beta$  zmniejszy odpowiednio ilość pojawiającej się w układzie insuliny. Cukrzyca typu II jest spowodowana postępującą insulinoopornością tkanek. Zmniejszenie wrażliwości tkanek insulinozależnych w modelu uzyskujemy więc przez zmniejszenie współczynnika  $\nu$ .

---

## 2.2. Przegląd dostępnych rozwiązań telemedycznych dedykowanych dla diabetyków, bazujących na modelach symulacyjnych

### 2.2.1. Podział i zastosowania systemów

Wraz z pojawieniem się pierwszych modeli metabolizmu węglowodanów u człowieka wiele ośrodków badawczych podjęło w pierwszej kolejności prace nad stworzeniem metody prognozowania stężenia cukru. Dzięki niej każdy z pacjentów, po wyznaczeniu własnych parametrów dla modelu (PSM), mógłby sprawdzać jedynie wyznaczony przez komputer, aktualny poziom cukru i ewentualnie w przypadku zagrożenia hipo- lub hiperglikemią potwierdzić wynik za pomocą klasycznego glukometru. Rozwiązanie takie z pewnością podniosłoby komfort życia chorych, jednak – jak wykazano – poprawna predykcja stężenia glukozy jest zagadnieniem bardziej złożonym, niż zakładano. Eksperymenty opisane w pracy [30] pokazały, iż nawet z wykorzystaniem bardzo dokładnych i skomplikowanych modeli predykcyjnych przewidzenie z góry stężenia cukru jest niemożliwe.

Ponieważ nadzieje pokładane w możliwościach predykcyjnych modeli nie zostały spełnione, modele symulacyjne glukoza-insulina znalazły dalsze zastosowanie w dwóch dziedzinach CAD:

- ocena insulinooporności pacjentów na podstawie IVGTT;
- edukacja pacjentów w oparciu o interaktywne symulacje.

Obie kategorie systemów zostaną zwięźle omówione w kolejnych podrozdziałach.

#### 2.2.1.1. Ocena insulinooporności na podstawie modeli symulacyjnych

Modele metabolizmu węglowodanów, jak wykazano, nie mogą zostać wykorzystane do wiarygodnego prognozowania wartości stężenia glukozy. Ciekawym jednak ich zastosowaniem jest możliwość łatwego i nieinwazyjnego wyznaczania wrażliwości pacjenta na insulinę (ang.  $S_I$  – *insulin sensitivity*), a tym samym stwierdzenia stopnia insulinooporności czy też nawet podatności na zachorowanie na cukrzycę typu II. Wrażliwość ta związana jest ściśle z prawidłowym funkcjonowaniem receptorów tkankowych i komórkowych i nie może być w sposób bezpośredni zmierzona. Jednak, wykorzystując odpowiednio skonstruowane modele i dokonując reestymacji wartości parametrów modelu (a wśród nich insulino-wrażliwości) np. metodą najmniejszych

kwadratów<sup>4</sup>, można z dużą dokładnością wyznaczyć jej wartość, opierając się na wyniku doustnego (OGTT) lub dożylnego (IVGTT) testu tolerancji glukozy pacjenta.

Problem estymacji parametrów modelu (tu szczególnie parametru  $S_I$  istotnego w równaniach bilansu stężeń glukozy i insuliny) na podstawie znanych wyników, np. z badań ambulatoryjnych, to tzw. „*inverse problem*”. Jest on szczególnie trudny do rozwiązania standardowymi metodami analitycznymi zwłaszcza w przypadku nieliniowych systemów fizjologicznych, o czym traktują szczegółowo pozycje [4] i [5].

W 1939 r. Himsworth i Ker [67] przedstawili pierwsze podejście do pomiaru wrażliwości na insulinę w warunkach *in vivo*. Rozważany przez nich model matematyczny został wykorzystany do oszacowania skali utylizacji glukozy przez tkanki oraz do opisu dynamiki glukozy i insuliny w ogóle. W piśmiennictwie zostało też zaprezentowanych wiele innych interesujących modeli i metod. Przykładowo: Gresl *et al.*[59] porównują wyniki estymacji parametru  $S_I$  dla trzech modeli jedno- i dwukompartментowych, opisujących kinetykę glukozy po IVGTT. W badaniach uzyskano dużą dokładność szacowania z zastrzeżeniem, iż tzw. minimalne modele, choć bazujące na możliwie ograniczonym zbiorze parametrów, są jednak często zbyt uproszczone na potrzeby oceny  $S_I$ . Efekt ten został także potwierdzony przez autorkę rozprawy w trakcie analizy wielu modeli, w tym właśnie popularnych w literaturze tzw. minimalnych modeli glukozy, która to wykazała, że modele te nie nadają się do poprawnego symulowania wpływu terapii na glikemię, co jest przedmiotem tej rozprawy.

Ze względu na koszty i uciążliwość IVGTT wiele prac opisuje modele matematyczne umożliwiające ocenę  $S_I$  pacjenta na podstawie OGTT lub jedynie na podstawie pomiaru BG po posiłku (ang. MGTT – *meal glucose tolerance test*). Przykładowo autorzy [60] weryfikują zastosowanie tzw. OMM (ang. *Oral Minimal Model* [61, 62]), wykazując korelację uzyskanego wyniku estymacji  $S_I$  na poziomie 0,80 z inną, kosztowną, ale uznawaną za wiarygodną metodą oceny insulinooporności<sup>5</sup>. OGTT jest testem tanim i powszechnie wykonywanym w diagnostyce cukrzycy, stąd wiele innych prac, np. [63–65], wykazuje jego przydatność w ocenie insulinooporności w oparciu o odpowiednio dobrane modele matematyczne glukoza-insulina.

---

<sup>4</sup> Najczęściej w procesie estymacji parametrów stosuje się metodę najmniejszych kwadratów. W odniesieniu do systemów nieliniowych, a takimi są w większości przypadków systemy glukoza-insulina, możliwe jest zastosowanie techniki nieliniowych ważonych najmniejszych kwadratów, np. [4].

<sup>5</sup> Tzw. „*euglycemic clamp metod*” – metoda utrzymywania stałego stężenia glukozy we krwi przez dożylny wlew glukozy i insuliny. Utrzymujący się w ten sposób poziom glikemii warunkuje jednocześnie stopień insulinooporności u pacjenta.

---

### 2.2.1.2. Edukacja z wykorzystaniem interaktywnych modeli symulacyjnych

Szacuje się, iż 2/3 diabetyków nie realizuje zaleceń lekarskich, obniżając tym samym skuteczność terapii z powodu niewystarczającej wiedzy. Edukacja stanowi więc niezwykle ważny element terapii, a zalecenia stosowane w cukrzycy są złożone:

- I. **Kontrola diety.** Ponieważ ilość oraz rodzaj pokarmów (głównie węglowodanów) wpływa na poziom cukru we krwi, zagrożeniem dla pacjenta są zarówno zbyt duże dawki jedzenia, jak i niedostarczenie odpowiedniej ilości pokarmu. Cukrzyca sprzyja nadwadze, konieczna jest więc kontrola jadłospisu zarówno pod względem wpływu na glikemię, jak i na wagę pacjenta. Edukacyjne symulacje wpływu diety cukrzycowej na glikemię, opracowane przez autorkę, prezentuje rozdział 3.3.3 oraz rozdział 4.
- II. **Insulinoterapia.** Stosowanie insuliny jest konieczne w przypadku pacjentów z I typem cukrzycy, ale również powszechnie wykorzystywane w bardziej zaawansowanych stadiach cukrzycy typu II. Istnieje wiele rodzajów insuliny charakteryzujących się różną długością działania czy intensywnością, a więc wpływających różnorodnie na poziom cukru we krwi pacjenta w ciągu doby. Oprócz rodzaju istotne jest dawkowanie – zbyt duże lub zbyt małe dawki insuliny mogą powodować groźne komplikacje. Edukacyjne symulacje wpływu insulinoterapii z użyciem różnych typów i dawek insuliny na organizm pacjenta, opracowane przez autorkę, prezentuje rozdział 3.3.4 oraz rozdział 4.
- III. **Wysiłek fizyczny i leki.** Wysiłek fizyczny istotnie oddziałuje na wahania glukozy, obniżając jej poziom we krwi. Czas i intensywność wysiłku są parametrami, które pacjenci muszą brać pod uwagę, gdyż wpływają one bezpośrednio na glikemię i wymagają skoordynowania z dietą i stosowaną insulinoterapią. Umiarkowany wysiłek fizyczny jest jednak konieczny dla zachowania zdrowia i utrzymania prawidłowej masy ciała. Edukacyjne symulacje wpływu wysiłku fizycznego, opracowane przez autorkę, prezentuje rozdział 3.3.2 oraz rozdział 4.

### 2.2.1.3. Teleedukacja w cukrzycy

Efektywność *e*-edukacji (tu teleedukacji) w przypadku cukrzycy udowodnili między innymi Balamurugan *et al.*[87], Izquierdo *et al.* [86] oraz Shea *et al.* [88], którzy w badaniach z udziałem pacjentów wykazali, iż edukacja cukrzyków oparta o rozwiązanie telemedyczne jest równie skuteczna, co edukacja bezpośrednia. Uzyskano również mierzalną poprawę poziomu HbA1c i niższy poziom lipidów we krwi, który przypisany został lepszemu zrozumieniu przez pacjentów zaleceń terapii. Pacjenci pozytywnie ocenili nową, telemedyczną formę nauczania i konsultacji.

Za główne zadania teleedukacji diabetyków (przykładowo Tracz [85] oraz Lehmann [90] i [91]) przyjmuje się:

- udostępnienie wiarygodnych informacji o chorobie i terapii np. przez WWW;
- zwiększenie motywacji pacjentów przez udostępnienie interesujących programów i systemów e-nauczania;
- zwiększenie zrozumienia dynamicznych procesów zachodzących w trakcie metabolizmu węglowodanów w organizmie człowieka;
- zwiększenie zrozumienia wpływu diety, insulinoterapii czy wysiłku na poziom cukru we krwi;
- umożliwienie przeprowadzenia w bezpiecznym środowisku (na ekranie monitora) analizy wpływu podjętych decyzji terapeutycznych na organizm ludzki.

Systemy takie można stosować pod kontrolą kliniczną lub też mogą być one bezpośrednio dostępne dla pacjentów, stąd można przyjąć dodatkową kategorię podziału dla systemów edukacyjnych:

- I. Systemy edukacyjno-doradcze przeznaczone dla szpitali, gdzie na podstawie wyników symulacji dokonuje się korekt w przebiegu terapii klinicznej. Praca z takim systemem jest nadzorowana przez pielęgniarkę lub lekarza. Przykłady systemów podają Carson *et al.* [39], Gaba [43] czy Satish i Streufert [44].
- II. Systemy edukacyjne do zastosowań w poradniach diabetologicznych, gdzie wyniki symulacji mają wspomóc wizualnie wykład dla diabetyków. Praca z takim systemem jest więc nadzorowana przez pracownika poradni, który przygotowuje scenariusze terapeutyczne, wykonuje dla nich symulacje i objaśnia ich wyniki uczestnikom szkolenia. Przykładem może tu być system KADIS [58], ostatnio udostępniony jako rozwiązanie telemedyczne w systemie IDN (pełen opis systemu patrz [98]).
- III. Systemy edukacyjne przeznaczone dla studentów uczelni medycznych. Na podstawie wyników symulacji mogą oni uczyć się i pogłębiać zrozumienie decyzji terapeutycznych stosowanych w diabetologii. Przykładem takiego systemu jest STELLA [41].
- IV. Systemy do użytku własnego pacjentów. Dostępne jako oprogramowanie na PC lub aplikacja webowa w Internecie. Mogą być wykorzystywane do nauki i pogłębienia zrozumienia procesów towarzyszących cukrzycy, jednak z powodu braku nadzoru wykwalifikowanego personelu wyniki symulacji nie powinny służyć za podstawę do podejmowania na własną rękę zmian w terapii. Przykładem takiego systemu jest AIDA [29] oraz rozwiązanie autorki – GIGISim. Porównanie obu systemów znaleźć można w rozdziale 4.

### 2.2.2. Przegląd i porównanie systemów

Zestawienia i porównania istniejących systemów CAD, w tym systemów do zastosowań edukacyjnych, opartych na modelach dynamiki glukozy i insuliny, pojawiają się regularnie w literaturze przedmiotu od blisko dwóch dekad (np. pozycje [27, 28, 39], również zestawienia publikowane przez autorkę rozprawy: [117, 119]). Kilkanaście z tych systemów udostępniających graficzny interfejs użytkownika i interaktywne symulacje zostało, oprócz przedstawienia w literaturze, wdrożonych w szpitalach i na uniwersytetach medycznych. Niektóre z nich przeprowadzają krótko- lub długoterminowe predykcje dotyczące wzrostu stężenia glukozy, np. Liszka-Hackzell metodami sztucznej inteligencji [33]. Wykazano jednak, iż takie predykcje nie mogą być wiarygodne ani nie mogą zastąpić pomiaru stężenia bezpośrednio we krwi za pomocą np. glukometru – problem opisano już w rozdziale 1.3.1. Inne systemy doradzają dawki i typy insulin w zależności od diety i aktualnego stężenia glukozy we krwi; wspomnieć należy, iż do tych systemów włączamy wszystkie inteligentne pompy insulinowe. W niniejszej pracy zostaną przedstawione jedynie najważniejsze i najbardziej znane rozwiązania.

W 1989 pojawił się w literaturze [37] opis systemu DIAS (ang. *Diabetes Advisory System*), który wyróżnił się realistycznymi wynikami symulacji i krótkoterminowej predykcji. Oprogramowanie przetestowano wówczas z udziałem 20 pacjentów, cukrzyków z kontrolowaną klinicznie terapią, dla których przeprowadzono z pomocą systemu DIAS predykcję zalecanej dawki insuliny. Wynik został porównany z zaleceniem wydanym przez wykwalifikowaną pielęgniarkę, która – nie znając propozycji przedstawionej przez program – miała zlecić dawkę insuliny, bazując na aktualnym pomiarze glikemii. Co interesujące, program dał w próbie lepsze zalecenia mierzone stopniem wyrównania poziomu glikemii HbA1c. DIAS bazuje na kompartmentowym modelu ludzkiego metabolizmu węglowodanów dla dwóch zmiennych: pierwszą jest ilość węglowodanów spożytych, wchłanianych w przewodzie pokarmowym, drugą ilość glukozy w kompartmentcie krwi. Funkcje utylizacji i produkcji dla drugiego kompartmentu uwzględniają procesy zachodzące w mięśniach, nerkach, mózgu oraz wątrobie. Sam model zaimplementowano jako CPN (ang. *Causal Probabilistic Network*), co zdaniem autorów pozwala na rozwiązanie problemów wynikających z niepewności pomiaru glukozy.

DIAS pracuje w dwóch trybach: adaptacyjnym (ang. *learning mode*) oraz predykcyjnym (ang. *prediction mode*). W pierwszym trybie dane pacjenta z dobowych pomiarów stężenia glukozy, dawek insuliny oraz stosowanej diety są wykorzystywane do stworzenia specyficznego modelu. Tryb predykcyjny umożliwia wykorzystanie indywidualnego modelu do oszacowania BG na podstawie informacji o spożytych posiłkach oraz podanej insulinie.

DIASNet [38] to internetowa wersja powyższego oprogramowania symulacyjnego dostępna również w wersji *offline*. Aplikację napisano jako aplet Javy. Docelową grupą użytkowników są

pracownicy szpitali i personel medyczny pracujący z przyjmującymi insulinę pacjentami, którym system ma pomagać w dobieraniu optymalnych dawek hormonu.

W roku 2001 pojawił się GlucoSIM prezentujący, w porównaniu do wcześniejszych rozwiązań, bardziej zaawansowany interfejs graficzny udostępniony jako ogólnodostępna aplikacja webowa. W przeciwieństwie do DIAS, który był programem przeznaczonym do pracy badawczej w klinice medycznej, program jest zaprojektowany do symulowania różnych strategii insulinowych przy wlewie ciągłym (np. pompy insulinowe). GlucoSIM napisano w języku C oraz częściowo Matlab. Autorzy wspominają, iż model matematyczny, na którym opiera się system, potrafi również uwzględnić dzienny wysiłek fizyczny, jednak w dostępnej dokumentacji modelu nie można odnaleźć równań odpowiadających za dynamikę glukozy podczas wysiłku.

Jednym z najważniejszych i najbardziej znanym symulatorem dla diabetyków jest AIDA [29]. AIDA początkowo zaimplementowana w oparciu o model kompartmentowy 4 rzędu, opisujący różne wzorce dynamiki glukozy we krwi, na podstawie których system miał wykonywać długoterminowe predykcje. Autorzy systemu, Lehmann i Deutsch, zmienili jednak z biegiem lat jego założenia, gdyż sami wykazali nieprzydatność czy też wręcz niemożliwość wykonywania predykcji glikemii [30] w oparciu o jakiegokolwiek modele. Matematyczny model AIDA stał się więc podstawą interaktywnego symulatora dla cukrzyków, przydatnego zwłaszcza do odtwarzania i analizy klinicznych scenariuszy terapii.

Oprócz zastosowania w kręgach akademickich i medycznych AIDA została udostępniona szerokiemu gronu użytkowników<sup>6</sup> jako rozwiązanie darmowe, posiadające zarówno wersję dla komputerów PC, jak i Apple, zaś od 1998 r. powstała jej wersja napisana w języku Perl pracująca jako aplikacja internetowa (*AIDA Online*). Oprogramowanie umożliwia przeprowadzenie szczegółowych symulacji poziomu glukozy i insuliny. W 2001 roku w wersji 4.3 programu uzupełniono ją o dodatkową możliwą do analizowania w symulacji zmienną – hemoglobinę glikowaną, będącą miernikiem stopnia wyrównania cukrzycy. AIDA umożliwia przeprowadzenie symulacji dobowych stężeń glukozy i insuliny w oparciu o wprowadzone dane o ilości spożytych węglowodanów oraz rodzaju podanej insuliny. Adaptacja symulacji może być wykonana w oparciu o dane pacjenta, takie jak wiek, masa ciała itp. Do roku 2003 ze strony autora zostało ściągniętych ponad 35 000 kopii programu. Jest to również najczęściej cytowany przykład wykorzystania modeli glukoza-insulina w celach edukacyjnych. Twórcy programu wykonali szereg badań wykazujących efektywność działania narzędzia jako pomocy naukowej dla studentów medycyny i diabetyków. Najciekawsze z przeprowadzonych z wykorzystaniem AIDA badań dotyczyły roli symulatora w edukacji pacjentów cierpiących na cukrzycę [31]. W przeprowadzonym na potrzeby badania szkoleniu (na temat

---

<sup>6</sup> System dostępny jest do pobrania ze strony twórcy od 1997 r.

patogenezy cukrzycy oraz procesów fizjologicznych zachodzących pomiędzy glukozą a insuliną) brały dwie grupy. Badanie pokazało, że grupa, której w czasie zajęć prezentowano wyniki symulacji uzyskane z AIDA rozumiała rozważane procesy lepiej niż ta, której w czasie wykładu prezentowano klasyczne materiały, jak przeźrocza, dane medyczne czy schematy.

Jednym z systemów zaprojektowanych jako narzędzie wspomagające terapię kliniczną, wykorzystujących bazę wiedzy wraz z systemem ekspertowym oraz z modelem metabolizmu glukozy i insuliny (zaimplementowanym jako *causal probabilistic network*) jest DIABTel [40]. Program ten analizuje monitorowane w warunkach klinicznych dane oraz proponuje ilościowe zmiany w terapii insulinowej lub stosowanej diecie. Zastosowane algorytmy dokonują predykcji krótkoterminowych w oparciu o dane z całodobowego monitoringu, odpowiedzi z kwestionariuszy ze szczegółowymi pytaniami oraz propozycje systemu ekspertowego stworzonego przez lekarzy i specjalistów. Narzędzie to przystosowane jest do pracy w sieci i oferowane jako rozwiązanie telemedyczne, jednak ze względu na jego rolę doradczą (propozycje zmian w insulinoterapii) nie może być stosowane bez nadzoru lekarskiego. System zaprojektowany został więc dla oddziałów całodobowej opieki nad diabetykami.

Program składa się z dwóch jednostek: PU (ang. *Patient Unit*), przeznaczonej do wspomagania aktywności pacjentów, oraz MW (ang. *Medical Workstation*) stosowanej przez lekarzy i pielęgniarki szpitala. Oba moduły zawierają narzędzia do zbierania, zarządzania, wizualizowania i interpretowania danych, oba mogą się ze sobą komunikować poprzez protokół TCP/IP, a więc wymieniać dane oraz wiadomości. MW zaimplementowano jako program na komputer PC, który może być obsługiwany przez personel medyczny, podczas gdy PU jest uruchamiany na urządzeniach przenośnych i jest wykorzystywany przez pacjentów w czasie ich codziennych aktywności. Szpitalny serwis telemedyczny 24 godziny na dobę przetwarza dane z monitoringu pacjentów, takie jak stężenie glukozy, oraz przyjmuje wiadomości od pacjentów z prośbą o poradę telemedyczną lub wizytę lekarza. PU zawiera dziennik specyficznej terapii każdego pacjenta (dobowe BG, stosowana insulina i leki, dieta, statystyki), które dostępne są zdalnie dla personelu, umożliwiają więc ocenę stanu chorego i podjęcie decyzji o ewentualnej zmianie sposobu leczenia **na odległość**. Dostęp do jednostek jest możliwy również poprzez interfejs internetowy. Stawarza to pacjentom i lekarzom unikatową możliwość kontrolowania terapii nawet na bardzo duże odległości. Oprogramowanie to obecnie jest testowane i wdrażane w szpitalu Saint Paul w Barcelonie, szczegóły procesu wdrażania systemu przedstawia praca [40].

Program DIABLOG stworzono na potrzeby Instytutu dla Diabetyków w Forschung, Monachium. Jest to narzędzie edukacyjne dla pacjentów stosujących terapię insulinową. Dzięki matematycznemu modelowi dynamiki glukoza-insulina DIABLOG udostępnia symulacje dobowych profili glukozy i insuliny, uwzględniając jako parametry wejściowe: ilość węglowodanów spożytych, iniekcje szybko i wolno działającej insuliny lub wlewy dokonywane przez pompy insulinowe. Autorzy w testach

klinicznych wykazali pozytywny wpływ programu na terapię pacjentów oraz proces ich edukacji [36]. DIABLOG posiada przyjazny interfejs użytkownika i jest zrozumiały także dla pacjentów niemających wcześniejszego doświadczenia z komputerami.

Karlsburg Diabetes Management System (KADIS) jest systemem wspomagającym kompleksowo codzienną kontrolę glikemii przez pacjenta. Po pierwsze, ułatwia przechowywanie i zarządzanie danymi zapisywanymi w elektronicznym dzienniku pacjenta, generuje raporty i statystyki terapii. Po drugie, zawiera moduł symulacyjny wykorzystujący adaptacyjny model glukoza-insulina. To narzędzie umożliwia przeprowadzanie predykcji stężeń oraz uczy pacjenta, jak zmieniające się parametry terapii (rodzaj stosowanej insuliny, dieta) wpływają na zachowanie się jego organizmu. Jako jeden z niewielu programów KADIS uwzględnia w obliczeniach symulacyjnych nie tylko ilość węglowodanów spożytych, ale także dynamikę ich absorpcji (IG). Narzędzie to było testowane w szpitalach dziecięcych i zostało dobrze przyjęte przez małych pacjentów [58].

## 2.3. Przyjęte założenia i wymagania wobec modelu symulacyjnego oraz systemu telemedycznego GIGISim

### 2.3.1. Wymagania i oczekiwania użytkowników wobec wspomaganej komputerowo terapii cukrzycy

Oczekiwania pacjentów i lekarzy w stosunku do systemów komputerowych wspomagających terapię cukrzycy opracowano na podstawie badania SHARED<sup>7</sup> (ang. *Survey comparing Healthcare professionals and patients to Assess REal perceptions on Diabetes issues*) oraz DAWN (ang. *Diabetes Attitudes, Wishes and Needs* – „Postawy, Marzenia i Potrzeby Diabetyków”). Najważniejsze w kontekście niniejszej pracy informacje uzyskane w wyniku badania zestawiono poniżej.

- I. Większa niż przypuszczają lekarze i pielęgniarki liczba pacjentów pragnie poszerzyć swój udział w podejmowaniu decyzji dotyczących ich leczenia. Stwierdzono, że aż 91% osób chorych na cukrzycę, przyjmujących leki doustne, pragnie mieć wpływ na decyzje dotyczące leczenia, podczas gdy lekarze i pielęgniarki szacują tę liczbę na poziomie 47%. Podobnie stwierdzono, że 90% pacjentów przyjmujących insulinę pragnie samodzielnie decydować

---

<sup>7</sup> Badanie porównujące opinie lekarzy i pacjentów na tematy związane z cukrzycą jest badaniem międzynarodowym (obejmowało 12 tysięcy respondentów z: Francji, Niemiec, Włoch, Holandii, Hiszpanii, Szwecji, Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych), mającym za zadanie określić stosunek osób chorych na cukrzycę do zaordynowanego leczenia oraz postępowania wobec choroby, w porównaniu do opinii lekarzy i pielęgniarek odpowiedzialnych za opiekę nad chorymi biorącymi udział w badaniu. Badanie przeprowadzono z udziałem specjalistów diabetologów, lekarzy ogólnych, pielęgniarek, chorych na cukrzycę oraz osób niezwiązanych z zagadnieniem.

---

o wielkości przyjmowanych dawek, podczas gdy zaledwie 42% lekarzy uważa, że pacjenci chcieliby podejmować takie decyzje.

- II. Zarówno pacjenci, jak i osoby opiekujące się nimi zgadzają się, że osoby chore chcą otrzymywać bardziej szczegółowe informacje o możliwościach terapii. Obie grupy za najważniejszy czynnik niezbędny do tego, aby pacjent czuł się dobrze w chorobie, uznały zwiększenie ilości rozmów na temat możliwości terapii – 90% osób chorych na cukrzycę pragnie dowiedzieć się czegoś o swojej chorobie, podczas gdy lekarze sądzą, że odsetek ten wynosi 65%.
- III. 78% osób chorych na cukrzycę poszukuje dodatkowych informacji na temat choroby, w tym największy odsetek w Internecie, podczas gdy lekarze szacują, że robi to 56% pacjentów. Jednak zarówno lekarze, jak i osoby chore widzą potrzebę prowadzenia spotkań edukacyjnych na temat możliwości leczenia.

Uzyskane wyniki świadczą, iż zasadne jest budowanie rozwiązań i programów podnoszących wiedzę pacjentów o chorobie oraz udostępnianie narzędzi, dzięki którym w kontrolowany sposób pacjenci będą mogli poszerzać swoją decyzyjność w zakresie terapii.

Założenia te zdaniem autorki spełnia system GIGISim dzięki:

- ogólnej dostępności dla użytkowników, również poza jednostkami klinicznymi, a więc w warunkach domowych, oraz dzięki przyjaznemu interfejsowi użytkownika w formie aplikacji internetowej;
- udostępnianiu informacji o terapii i umożliwieniu przeprowadzania interaktywnych analiz, dzięki którym pacjent lepiej zrozumie wpływ terapii na swój organizm oraz trafniej przewidzi skutki swoich decyzji.

Przyjęte założenia i wymagania autorki wobec poszukiwanego modelu i tworzonego systemu komputerowego zebrano poniżej – wytyczne te określają również pośrednie cele pracy.

- I. Możliwość symulacji stanu metabolicznego i odpowiadających mu wahań glukozy i insuliny dla osób zdrowych, chorych na cukrzycę typ I oraz chorych na cukrzycę typ II.
- II. Możliwość badania za pomocą modelu wpływu aspektów terapii na wahania glukozy i insuliny. Głównym celem tej pracy jest rozszerzenie o taką możliwość istniejących modeli matematycznych obejmujących jedynie stan homeostazy lub opisujących reakcje układu kontroli glikemii w stanie niestabilnym, po pobudzeniu.

- III. Możliwość symulowania możliwych wahań glikemii dla prostych życiowych sytuacji, z jakimi spotyka się na co dzień osoba chora na cukrzycę – jeden posiłek, jeden zastrzyk, jednorazowy wysiłek.
- IV. Możliwość symulowania pełnych scenariuszy dziennej terapii cukrzycy uwzględniających przeplatające się czynniki proste (opisane powyżej), jak i zróżnicowane posiłki o różnych porach, insulinoterapia *basal-bolus* wraz z ew. dawkami korygującymi, wysiłek fizyczny o zmiennym natężeniu i czasie.
- V. Modele powinny być proste do zaimplementowania i zasymulowania *online*. Oprogramowanie tworzone dla użytkowników Internetu czy też dostosowane do urządzeń mobilnych musi spełniać wymogi szybkości działania oraz powinno zajmować możliwe mało pamięci operacyjnej.

### 3. Wybór i adaptacja modelu symulacyjnego dla systemu GIGISim do zastosowań edukacyjnych

#### 3.1. Wybór modeli do zastosowań symulacyjnych

##### 3.1.1. Rozważane modele glukoza-insulina

Istnieje wiele publikacji poświęconych modelom matematycznym możliwym do zastosowania w różnych aspektach terapii cukrzycy. W większości opracowania te skoncentrowane są na konkretnych aspektach, takich jak: dynamika glukozy i insuliny [66, 56, 70–74], algorytmy dla pomp insulinowych [74–76], modele dla czujników i systemów kontroli [77, 78] czy budżetowanie i koszty terapii cukrzycy [113, 114]. Większość powyższych modeli matematycznych bazuje na dynamice glukozy i insuliny, niemniej nie wszystkie mogły być podstawą modelu symulacyjnego do zastosowań edukacyjnych, którego opracowania podjęto się w tej pracy.

Ze względu na przyjętą objętość rozprawy praca ta nie opisuje wszystkich eksperymentów z modelami, jakie przeprowadziła autorka, a jedynie symulacje i wyniki uzyskane dla trzech najlepszych modeli. Tabela 2 zawiera jednak zestawienie innych wybranych modeli matematycznych oraz podsumowanie badań przeprowadzanych przez autorkę pod kątem rozważenia użyteczności tych modeli dla zastosowań symulacyjnych w systemie GIGISim.

Tabela 1. Oznaczenia zmiennych i stałych stosowanych w pracy

|                                            |                                                                                         |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| $g$                                        | Stężenie glukozy w plazmie krwi                                                         |
| $i$                                        | Stężenie insuliny w plazmie krwi                                                        |
| $G$                                        | Glukoza egzogenna, dostarczana w postaci wlewu dożylnego lub z układu pokarmowego       |
| $I$                                        | Insulina egzogenna, dostarczana w postaci wlewu dożylnego lub iniekcji                  |
| $G_B$                                      | Wartość stężenia glukozy, dla której system znajduje się w stanie ustalonym             |
| $I_B$                                      | Wartość stężenia insuliny, dla której system znajduje się w stanie ustalonym            |
| $\psi$                                     | Progowa wartość stężenia glukozy we krwi, powyżej której uwalniana jest insulina        |
| $\theta$                                   | Progowa wartość stężenia glukozy we krwi, powyżej której glukoza jest wydalana z moczem |
| $a_0$ – $a_n$                              | Parametry modeli D-E                                                                    |
| $\alpha, \beta, \nu, \mu, \lambda, \omega$ | Parametry modeli A-C                                                                    |

Dalsze badania przeprowadzono dla ograniczonego zbioru modeli A, B i C.

- I. Dla modeli w ich podstawowej, proponowanej w oryginale przez autorów formie przeprowadzono symulację stanu homeostazy dla różnych odcinków czasu, w tym jednej doby (24 h). Autorka wprowadziła jednocześnie **własne poprawki do oryginalnych modeli** (zmiany wartości proponowanych parametrów, poprawki do przyjętych jednostek), dzięki którym modele stały się bardziej użyteczne dla dalszych badań, a wyniki symulacji, dzięki ujednoliceniu stosowanych jednostek i skal, **łatwiejsze do porównania**.
- II. Poprawione modele oznaczone w tabeli 2 symbolami A, B i C zostały zbadane pod kątem możliwości ich rozszerzenia. Wprowadzone zmiany miały w założeniu zapewnić możliwość symulowania wpływu na poziom glukozy i insuliny aspektów terapii, takich jak dieta, insulinoterapia, leki czy wysiłek fizyczny, w sposób odpowiadający rzeczywistemu ich oddziaływaniu na stężenie tych substancji we krwi pacjentów.

Dalsze podrozdziały tej części pracy przedstawiają więc postać matematyczną modeli A, B i C, proponowane przez autorkę **zmiany dla nich wraz z uzasadnieniem ich wprowadzenia** oraz, co najważniejsze dla przyjętych w tej rozprawie celów, **metody symulowania wpływu terapii na stężenie glukozy i insuliny**.

Proces **weryfikacji** uzyskanych wyników został oparty o:

- istniejące w literaturze medycznej [8, 9, 13, 24, 25, 31] i poradnikach cukrzycowych [10, 11, 26] opisane przypadki wpływu diety, insulinoterapii, wysiłku czy leków na glikemię i wahania insuliny;
- konsultacje z pracownikami Poradni Diabetologicznej CM UJ.

Tabela 2. Zestawienie rozważanych w pracy modeli symulacyjnych

| ID | Model                  | Referencje i uwagi                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A  | Model Osowskiego       | Patrz rozdział 3.1.2.                                                                                                                                                                                                                                               |
| B  | Model Stolwijk & Hardy | Patrz rozdział 3.1.3.                                                                                                                                                                                                                                               |
| C  | Model STELLA           | Patrz rozdział 3.1.4.                                                                                                                                                                                                                                               |
| D  | Basic Model (Bolie)    | Bolie uważany jest za pioniera w dziedzinie modelowania dynamiki glukoza-insulina. W 1961 roku zaproponował następujący prosty model [80] bazujący na równaniach różniczkowych zwyczajnych: $\frac{dg}{dt} = -a_1 g - a_2 i + a_0$ $\frac{di}{dt} = -a_3 g - a_4 i$ |
| E  | Minimal Model          | Tzw. minimalny model (Bergman i Cobelli [68, 69]) jest jednym z najczęściej cytowanych. Doczekał się ponad 50 dużych badań naukowych i opracowań, ponad 500                                                                                                         |

|   |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |               | <p>publikacji oraz wielu wariantów; oryginalnie bazował na dożylnym teście tolerancji glukozy.</p> <p>Model uwzględnia trzy zmienne: <math>g</math> (glukoza), <math>i</math> (insulina) oraz sztucznie wprowadzoną zmienną <math>x</math> łączącą kinetykę obu kompartmentów. O ile <math>g</math> oraz <math>i</math> reprezentują stężenie glukozy (w mg/dl) oraz insuliny (w mIU/ml), zmienna <math>x</math> (jednostką jest min<sup>-1</sup>) nie ma fizjologicznego uzasadnienia – określa jedynie aktywność insuliny w obecności glukozy. Równania zaprezentowane w tej pracy pochodzą z [83].</p> $\frac{dg}{dt} = -[a_1 + x]g + a_1 G_B$ $\frac{dx}{dt} = -a_2 x + a_3 [i - I_B]$ $\frac{di}{dt} = a_4 [g - a_5]^+ t - a_6 [i - I_B]$ <p>Choć model charakteryzuje się korzystną liczbą parametrów i jest bezspornie użyteczny w badaniach fizjologicznych (np. umożliwia ocenę wrażliwości na insulinę: <math>S_I = a_3/a_2</math>), to posiada następujące wady, które wykluczyły go z dalszych badań autorki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jak udowodniono w [83, sekcja 3, strony 143–144] model minimalny nie posiada w pełni poprawnej formuły matematycznej; Przykładowo, jeśli <math>a_5 &lt; G_B</math>, model staje się niestabilny;</li> <li>• niektóre z wyników będących rezultatem obliczeń z wykorzystaniem tego modelu są nierealistyczne, tzn. nie mają uzasadnienia biologicznego lub nawet są ujemne, co jest jaskrawo sprzeczne z doświadczeniem;</li> <li>• proces estymacji parametrów musi przebiegać dwuetapowo: pomiar insuliny jest wykorzystywany do obliczenia parametrów w pierwszych dwóch równaniach, a wyniki pomiaru glukozy służą wyznaczeniu brakujących parametrów w równaniu trzecim.</li> </ul> |
| F | Dynamic Model | <p>Uwzględniając wzmiankowane wyżej uwagi odnośnie opisanego powyżej modelu minimalnego, De Gaetano i Arino [83, 84] zaproponowali model różniczkowy z opóźnieniem, znany w literaturze jako model dynamiczny:</p> $\frac{dg}{dt} = -a_1 g - a_4 g i + a_7$ $g(0) = G_B + a_0$ $\frac{di}{dt} = -a_2 i + \frac{a_6}{a_5} \int_{t-a_5}^t g(s) ds$ $i(0) = I_B + a_0 a_3 \text{ oraz } g(t) = G_B \text{ dla } -a_5 \leq t < 0$ <p>Model ten był trzecim poddanym analizie. Pozwala on na równoczesną estymację parametrów dla równań glukozy i insuliny, posiada nieujemne, ograniczone rozwiązanie oraz – jak wykazano – jest globalnie asymptotycznie stabilny. Jego główną wadę stanowi struktura silnie związana z dożylnym testem tolerancji glukozy. System opisuje więc prawidłowo reakcję układu na dożylną podanie bolusa glukozy, celem zaś pracy było wypracowanie modelu, który opisywałby system pobudzony glukozą pobieraną z przewodu pokarmowego, a więc z diety.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

### 3.1.2. Model A

Jako pierwszy wybrano model zaproponowany przez Stanisława Osowskiego w [45]. Model uwzględnia podstawowe procesy zachodzące pomiędzy glukozą i insuliną w stanie ustalonym oraz po spożyciu posiłku, wyrażone bilansem stężeń dla glukozy i insuliny w postaci równań różniczkowych. W równaniach tych górne warianty prawych stron równań odpowiadają sytuacji, gdy modelowany organizm jest na czczo lub w sytuacji głodu, zaś dolne warianty w obu równaniach obrazują funkcjonowanie modelowanego systemu po posiłku. Procesy utylizacyjne w równaniach poprzedzone są znakiem minus:

$$\frac{dg}{dt} = \begin{cases} -vgi + \omega(\psi - g) + G, & g(t) < \psi \\ -vgi & + G, & g(t) \geq \psi \end{cases} \quad (3.1a)$$

$$\frac{di}{dt} = \begin{cases} -\alpha i + I, & g(t) \leq \psi \\ -\alpha i + I + \beta(g - \psi), & g(t) > \psi \end{cases} \quad (3.1b)$$

Funkcję  $G(t)$  określającą egzogenny strumień glukozy, jak i funkcję  $I(t)$  określającą możliwy dopływ insuliny do kompartymentu krwi z zastrzyków opisują kolejne rozdziały. W przypadku, gdy  $G(t) = 0$  oraz  $I(t) = 0$ , a więc przy braku zewnętrznego źródła glukozy i insuliny oraz odpowiedniej ilości materiałów zapasowych, uzupełniających endogennie zużywaną przez tkanki glukozę, równania 3.1a i 3.1b przedstawiają system w stanie równowagi.

Wartości współczynników proponowane przez Osowskiego zamieszczono w tabeli 3. Nazwy oryginalne parametrów zmieniono dla potrzeb tej pracy.

Tabela 3. Domyślne wartości parametrów modelu A

| Parametr     | Wartości<br>człowiek zdrowy | Wartości<br>cukrzyca typ I | Wartości<br>cukrzyca typ II                                           | Jednostki                       |
|--------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| $\alpha$     | 2.0                         | 2.0                        | <i>Autor nie definiuje parametrów dla modelu dla cukrzycy typ II.</i> | $\left[\frac{1}{h}\right]$      |
| $\beta$      | 0.5                         | 0.0001 ÷ 0.01              |                                                                       | $\left[\frac{1}{h}\right]$      |
| $v$          | 0.05                        | 0.05                       |                                                                       | $\left[\frac{cm^3}{hmg}\right]$ |
| $\omega$     | 1.0                         | 1.0                        |                                                                       | $\left[\frac{1}{h}\right]$      |
| $\psi = G_B$ | 80                          | 80                         |                                                                       | $\left[\frac{mg}{dl}\right]$    |

### 3.1.3. Model B

Model ten jest szczególnie interesujący, gdyż przy minimalnej postaci generuje wyniki uwzględniające kilka ważnych procesów fizjologicznych zachodzących w czasie przemian glukozy we krwi. Po pierwsze, wzrost stężenia poposiłkowego glikemii jest szybki aż do osiągnięcia maksimum w czasie 30–60 minut. Po drugie, w zależności od gwałtowności zmian po ok. 3 h od spożycia posiłku pojawia się hipoglikemia reaktywna. Model został zaproponowany przez Stolwijka i Hardy’ego, a jego szczegółowy opis znajduje się w pozycji [48]. Model jest bogatszy od proponowanego przez Osowskiego, uwzględnia bowiem dodatkowe drogi utylizacji glukozy, zaś wewnętrzna jej produkcja z glukagonu jest określona funkcją stałą:

$$\text{Endogenny strumień glukozy}_B = \omega \quad (\text{patrz 2.4})$$

Równania dla modelu:

$$\frac{dg}{dt} = \begin{cases} \omega - vgi - \lambda g - \mu(g - \theta) + G, & g > \theta \\ \omega - vgi - \lambda g + G, & g \leq \theta \end{cases} \quad (3.2a)$$

$$\frac{di}{dt} = \begin{cases} -\alpha i + I, & g \leq \psi \\ -\alpha i + I + \beta(g - \psi), & g > \psi \end{cases} \quad (3.2b)$$

Podobnie jak dla modelu A, w równaniach daje się zauważyć nieliniowość wprowadzoną przez iloczyn zmiennych  $g$  oraz  $i$ .

Wartości parametrów proponowane przez Stolwijka i Hardy’ego zawiera tabela 4.

Tabela 4. Domyślne wartości parametrów modelu B

| Parametr  | Wartości człowiek zdrowy | Wartości cukrzyca typ I                  | Wartości cukrzyca typ II                 | Jednostki                                      |
|-----------|--------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|
| $\alpha$  | 7600                     | 7600                                     | 7600                                     | $\left[\frac{\text{ml}}{\text{h}}\right]$      |
| $\beta$   | 1430                     | 20% wartości parametru dla osoby zdrowej | 1430                                     | $\left[\frac{\text{mIUml}}{\text{mgh}}\right]$ |
| $v$       | 139000                   | 139000                                   | 20% wartości parametru dla osoby zdrowej | $\left[\frac{1}{\text{mIUh}}\right]$           |
| $\mu$     | 7200                     | 7200                                     | 7200                                     | $\left[\frac{\text{ml}}{\text{h}}\right]$      |
| $\lambda$ | 2470                     | 2470                                     | 2470                                     | $\left[\frac{\text{ml}}{\text{h}}\right]$      |
| $\theta$  | 2.5                      | 2.5                                      | 2.5                                      | $\left[\frac{\text{mg}}{\text{ml}}\right]$     |

|          |      |      |      |                                            |
|----------|------|------|------|--------------------------------------------|
| $\psi$   | 0.51 | 0.51 | 0.51 | $\left[\frac{\text{mg}}{\text{ml}}\right]$ |
| $\omega$ | 8400 | 8400 | 8400 | $\left[\frac{\text{mg}}{\text{h}}\right]$  |

### 3.1.4. Model C

Model C został opracowany częściowo przez autorkę w oparciu o istniejący, prosty model symulacyjny utworzony dla programu edukacyjnego STELLA<sup>®</sup> [41, 42, 44]<sup>8</sup>. Opisuje on system kontroli glukoza-insulina u osób zdrowych, stąd konieczne stało się zmodyfikowanie modelu tak, by uzyskać symulacje dla osób chorych na cukrzycę typu I oraz II. Zmiany i uzyskane wyniki symulacji opisuje rozdział 3.2.3.

Parametry  $\nu$  i  $\beta$  modelu C są wyrażone nie stałymi, lecz dyskretnymi (w założeniu autorki) funkcjami. Dla różnych stężeń glukozy  $g \in X$  oraz insuliny  $i \in Y$  parametry przyjmują różne wartości z określonych zbiorów wartości  $\beta \in \mathcal{B}$  i  $\nu \in \mathcal{N}$ , odzwierciedlając tym samym, wiarygodniej niż jest to w modelach A i B, biologiczną ich rolę. Ponieważ warunkują one odpowiednio siłę utylizacji glukozy i produkcji insuliny w organizmie, procesy te w modelu C, po zmianach autorki, wykazują nasycenie, tj. są ograniczone  $|Uit_C = \nu(i)g| < M$  oraz  $|Eni_C = \beta(g)| < N$ .

Oryginalne dyskretnie odwzorowania  $\beta(g) : X \rightarrow \mathcal{B}$  oraz  $\nu(i) : Y \rightarrow \mathcal{N}$  autorka w docelowym algorytmie symulacyjnym zastąpiła interpolowanymi funkcjami ciągłymi:

$$\frac{dg}{dt} = -\nu(i)g + \omega + G \quad (3.3a)$$

$$\frac{di}{dt} = -\alpha i + \beta(g) + I \quad (3.3b)$$

Tabela 5. Domyślne wartości parametrów modelu C

| Parametr | Wartości<br>człowiek zdrowy | Wartości<br>cukrzyca typ I                                           | Wartości<br>cukrzyca typ II                                           | Jednostki                                   |
|----------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| $\omega$ | 198                         | <i>Autor nie definiuje parametrów dla modelu dla cukrzycy typ I.</i> | <i>Autor nie definiuje parametrów dla modelu dla cukrzycy typ II.</i> | $\left[\frac{\text{mg}}{\text{min}}\right]$ |

<sup>8</sup> Program ten wspomaga edukację amerykańskich studentów medycyny, udostępniając środowisko budowy modeli symulacyjnych, farmakokinetycznych i epidemiologicznych z gotowych podzespołów i komponentów.

### 3.1.5. Wstępne modyfikacje dla modeli A, B i C

#### 3.1.5.1. Konwersje jednostek

Analizę wyników generowanych przez wybrane modele, zmierzającą do ich porównania, rozpoczęto od ujednolicenia systemu jednostek dla stężenia glukozy oraz zbadania układów w stanie ustalonym. Spośród wielu stosowanych jednostek najpopularniejszą w literaturze poświęconej modelowaniu systemów kinetyki insuliny jest  $\mu\text{IU/ml}$  lub wg polskiej nomenklatury  $\mu\text{j.m./ml}$ .<sup>9</sup>

Poniższa tabela zestawia oryginalne, podane przez autorów wartości i jednostki zmiennych stanu  $g$  oraz  $i$  przy braku wymuszeń.

Tabela 5. Oryginalne wartości zmiennych układu regulacji A, B i C w stanie ustalonym

| Zmienna | Model A  | Model B              | Model C |
|---------|----------|----------------------|---------|
| $G_B$   | 80 mg/dl | Brak danych u autora | 6000 mg |
| $I_B$   | 0 mg/dl  | Brak danych u autora | 9000 mg |
| $t$     | h        | h                    | min     |

Ponieważ dla modelu B nie są znane wartości  $G_B$  i  $I_B$ , aby sprawdzić doświadczalnie wartości, dla jakich występuje stan homeostazy, wykonano implementację modelu w programie Simulink (patrz dodatek A). Wyniki eksperymentu wykazały, iż stabilizacja systemu przy braku bodźców zewnętrznych występuje dla wartości:  $G_B = 0,8114$  oraz  $I_B = 0,0567$ . Rozwiązanie układu równań modelu B (3.2a i 3.2b) z podstawionymi wartościami parametrów umożliwia wyznaczenie jednostek dla glukozy: mg/ml zaś jednostką insuliny: mIU/ml. Wyniki następnie przeskalowano tak, aby odzwierciedlały stężenie glukozy w 1 dl krwi, a stężenie insuliny odpowiadało przyjętej normie.

Model C opiera się na bilansie mas, a nie stężeniu, stąd przy dodatkowym założeniu, iż cały kompartment krwi ma 60 dl, uzyskano bazowe wartości dla stężeń. Porównując działanie modelu C z modelem B, gdzie określona jest reaktywność glikemii i insulinemii dla osób zdrowych i chorych na cukrzycę typu I oraz II, autorka zaproponowała takie postaci funkcji  $\beta(g)$  oraz  $v(i)$ , iż możliwe stało się uzyskanie wiarygodnych symulacji dla osób chorych na cukrzycę dla tego modelu, co nie było możliwe w jego oryginalnej wersji.

Dla modelu A zwiększono wartość parametru  $\psi$  do 100 mg/dl zmieniając tym samym wartość stężenia glukozy w stanie ustalonym oraz analogicznie, jak to opisano powyżej, na drodze

<sup>9</sup> Jednostka międzynarodowa insuliny. Przykładowo dostępne w Polsce preparaty insulinowe są oznakowane w  $[\mu\text{j.m./ml}]$ , zaś placówki laboratoryjne (np. DIAGNOSTYKA) stosują przy wyznaczaniu insulinemii jednostkę  $[\mu\text{IU/ml}]$ . W obrębie tej pracy stosowany będzie zapis  $[\mu\text{IU/ml}]$  lub mowa będzie po prostu o jednostkach insuliny.

eksperymentu wyznaczono takie wartości parametru  $\nu$ , iż możliwe stało się uzyskanie brakujących w tym modelu symulacji dla osób chorych na cukrzycę typu II.

Po dokonaniu przekształceń<sup>10</sup> ustalono wspólne jednostki dla stężeń glukozy i insuliny dla wszystkich rozważanych modeli.

Tabela 6. Wartości zmiennych układu regulacji A, B i C w stanie ustalonym dla osoby zdrowej, po zmianach autorki

| Zmienna | Model A                 | Model B         | Model C                                |
|---------|-------------------------|-----------------|----------------------------------------|
| $G_B$   | 100 mg/dl               | 81,0 mg/dl      | 100 mg/dl                              |
| $I_B$   | 0 mg/ml = 0 $\mu$ IU/ml | 6,8 $\mu$ IU/ml | 1,5 mg/ml $\approx$ 41 209 $\mu$ IU/ml |

### 3.1.5.2. Określenie prawidłowych wartości brzegowych dla wyników

Prawidłowa glikemia na czczo to 60–110 mg/dl. Problematyczne staje się jednoznaczne ustalenie na podstawie studiów literaturowych, jakie jest bazowe (na czczo) stężenie insuliny w krwi. Insulina występuje w ustroju w dwóch pulach: pierwsza z nich tworzy podstawowe stężenie we krwi, które występuje w niej w formie ciągłej i kształtuje charakter metabolizmu w okresach międzyposiłkowych. Niektóre źródła [25] określają prawidłowe stężenie insuliny na czczo na poziomie 5–15  $\mu$ IU/ml, u osób chorych na cukrzycę typu I podstawowa insulinemia jest zmniejszona do 0–5  $\mu$ IU/ml. Inne prace podają wartości takie jak  $18 \pm 2$   $\mu$ IU/ml [24], czy też 10–264  $\mu$ IU/ml [72]. Polska sieć laboratoriów medycznych DIAGNOSTYKA przyjmuje jako prawidłowe wartości stężenia od 6 do 28,40  $\mu$ IU/ml.

Do drugiej puli należą przyrosty poposiłkowe stężenia insuliny, która w przeciągu kilkunastu minut zwiększa swój poziom 3–8 razy i po 2–3 h powraca do poziomu podstawowego. Co ciekawe, to samo stężenie glukozy regulowane może być przez znacznie się różniące ilości insuliny, gdyż mają tu znaczenie cechy osobnicze. Spostrzeżenie to jest ważne dla potrzeb tej pracy, gdyż walidacja modeli opiera się właśnie o dane literaturowe.

## 3.2. Symulacje podstawowe

Dla zmodyfikowanych modeli autorka przeprowadziła serię badań symulacyjnych, tak aby uzyskać wyniki glikemii i insulinemii odpowiadające reakcji układu metabolicznego obserwowalnej u osoby zdrowej oraz chorej na cukrzycę I lub II na czczo oraz po doustnym teście tolerancji glukozy 75g.

<sup>10</sup> Przyjmuje się, że 100UI odpowiada około 3,5g insuliny ludzkiej.

Badania takie pozwoliły na walidację wyników symulacji i, co za tym idzie, określenie wiarygodności stworzonych modeli. Kryteriami weryfikacyjnymi w tym badaniu były kryteria rozpoznania cukrzycy stosowane powszechnie w praktyce klinicznej. Poniższe tabele przedstawiają kryteria rozpoznawania cukrzycy na podstawie stężeń glukozy w osoczu krwi żyłnej, opracowane wg raportów WHO, 1999 oraz American Diabetes Association (ADA), 1997. Metodą weryfikacyjną uważaną za wiarygodniejszą jest tzw. doustny test tolerancji glukozy wykonywany w laboratorium i polegający na pobraniu próbek stężenia BG w kilku odstępach czasowych po spożyciu 75 g czystego węglowodanu rozpuszczonego w 250 ml wody.

Tabela 7. Glikemia na czczo – kryteria rozpoznania cukrzycy

| Wynik mg/dl          | Ocena                                                                                                                                           |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| glikemia < 110       | Prawidłowy poziom.                                                                                                                              |
| 110 < glikemia < 126 | Przy jednoczesnych prawidłowych stężeniach glukozy po 2 godzinach w doustnym teście obciążenia glukozą oznacza nieprawidłową glikemię na czczo. |
| 126 < glikemia       | Dwukrotnie stwierdzona na czczo, przemawia za cukrzycą.                                                                                         |

Tabela 8. Glikemia w 2 godziny po doustnym podaniu 75 g glukozy

| Wynik mg/dl          | Ocena                                                                  |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------|
| glikemia < 140       | Prawidłowy poziom.                                                     |
| 140 < glikemia < 200 | Upośledzenie tolerancji glukozy.                                       |
| 200 < glikemia       | Cukrzyca, także w przypadku dwukrotnego stwierdzenia o dowolnej porze. |

### 3.2.1.1. Weryfikacja wyniku testu OGTT – modele A, B i C

Rysunki 1–6 przedstawiają wyniki dla modeli A, B i C, a więc reakcję systemu po zasymulowaniu wlewu 75 g glukozy<sup>11</sup>. Zauważmy, iż **na czczo** (przed pobudzeniem) **glikemia osoby zdrowej** utrzymuje się:

- dla modelu A i C na poziomie 100 mg/dl – patrz rysunki 1 i 5,
- dla modelu B na poziomie 81 mg/dl – patrz rysunek 3.

Obie uzyskane wartości spełniają zależność < 110 mg/dl, co zgadza się w wytycznymi odnośnie zdrowego poziomu cukru we krwi, zaś dla osób chorych na cukrzycę I oraz II glikemia na czczo dla

<sup>11</sup> Funkcja wlewu  $G(t)$  została do tego eksperymentu dobrana tak, aby odpowiadała podaniu 75 g glukozy, zakładany czas wchłaniania dawki z układu pokarmowego – 15 minut.

modeli A, B oraz  $C \approx 130 \text{ mg/dl} > 126 \text{ mg/dl}$ , co również jest wartością prawidłową i zgodną z kryteriami rozpoznania tej choroby przez pomiar glikemii na czczo – patrz tabela 7.

Biorąc pod uwagę reakcję układu na OGTT, czyli pobudzenie egzogennym strumieniem glukozy, która to reakcja widoczna jest na ilustracjach w czasie symulacji  $0 < t < 2 \text{ h}$  (A) oraz  $1 < t < 3 \text{ h}$  (B i C), zauważyć można, iż dla osoby zdrowej dla wszystkich modeli glikemia po 2 h od rozpoczęcia testu (kiedy to weryfikuje się jego wynik) jest zbliżona do glikemii na czczo, a więc  $< 140 \text{ mg/dl}$ , zaś dla osób chorych na cukrzycę obserwuje się oczekiwany wzrost i utrzymanie się hiperglikemii po 2 h od rozpoczęcia testu na poziomie  $\geq 200 \text{ mg/dl}$ , co również zgadza się z klinicznym obrazem i kryteriami rozpoznania cukrzycy wg tabeli 8. Modele spełniają więc założone w eksperymencie kryteria.

Reakcja **stężenia insuliny** przeważnie odpowiada obrazowi, który podają pozycje literaturowe [25] oraz [26]. Podstawowy poziom dla osoby zdrowej:

- dla modelu A wynosi  $0 \text{ mg/ml}$  na czczo, jest to więc wartość nieprawidłowa fizjologicznie;
- dla modelu B wynosi ok.  $6 \text{ } \mu\text{IU/ml}$  na czczo, mieści się więc w zakresie  $5\text{--}15 \text{ } \mu\text{IU/ml}$ , zaś po pobudzeniu rośnie  $3\text{--}5$  razy;
- dla modelu C wynosi  $1,5 \text{ mg/ml} \approx 41\,200 \text{ } \mu\text{IU/ml}$  na czczo, czego nie można uznać za wartość prawidłową<sup>12</sup>, po pobudzeniu rośnie zaś około dwukrotnie.

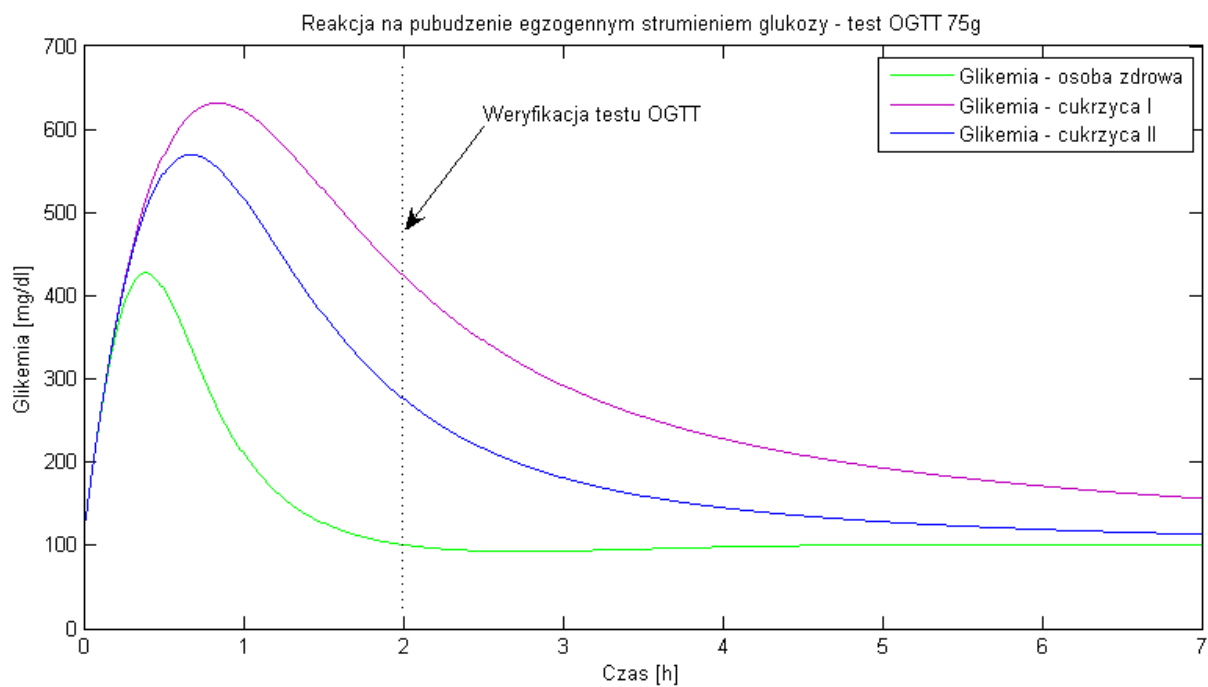
Dla osoby chorej na cukrzycę I, gdzie upośledzona jest funkcja produkcji insuliny przez trzustkę, poziom ten wynosi w przybliżeniu  $0 \text{ } \mu\text{IU/ml}$  dla modelu A,  $\approx 3 \text{ } \mu\text{IU/ml}$  dla modelu B i około  $1,2 \text{ mg/ml} \approx 32\,000 \text{ } \mu\text{IU/ml}$  dla modelu C, jest więc dla wszystkich modeli niższy niż u osoby zdrowej, zaś pobudzenie produkcji insuliny po teście jest nieznaczne, co zgadza się z obserwacjami lekarzy. Dla osoby chorej na cukrzycę typu II, gdzie produkcja insuliny jest prawidłowa, lecz jej utylizacja przez tkanki jest utrudniona ze względu na ich insulinooporność, poziom podstawowy jest dla wszystkich modeli zawyżony (hiperinsulinemia) w stosunku do stężenia u osoby zdrowej. Jest to również prawidłowy wynik – miara ilościowa jest tu trudna do określenia, gdyż osoby z cukrzycą II produkują zróżnicowane ilości insuliny w zależności od stopnia insulinooporności, różne publikacje wskazują różne możliwe stężenia maksymalne.

Tym samym modele B (jakościowo i ilościowo) i C (jakościowo) spełniają podstawowe warunki zakładane przez autorkę i prawidłowo symulują rzeczywistą reakcję układu metabolicznego zdrowego lub chorego organizmu, zarówno w stanie homeostazy, jak i po pobudzeniu doustnym testem tolerancji glukozy.

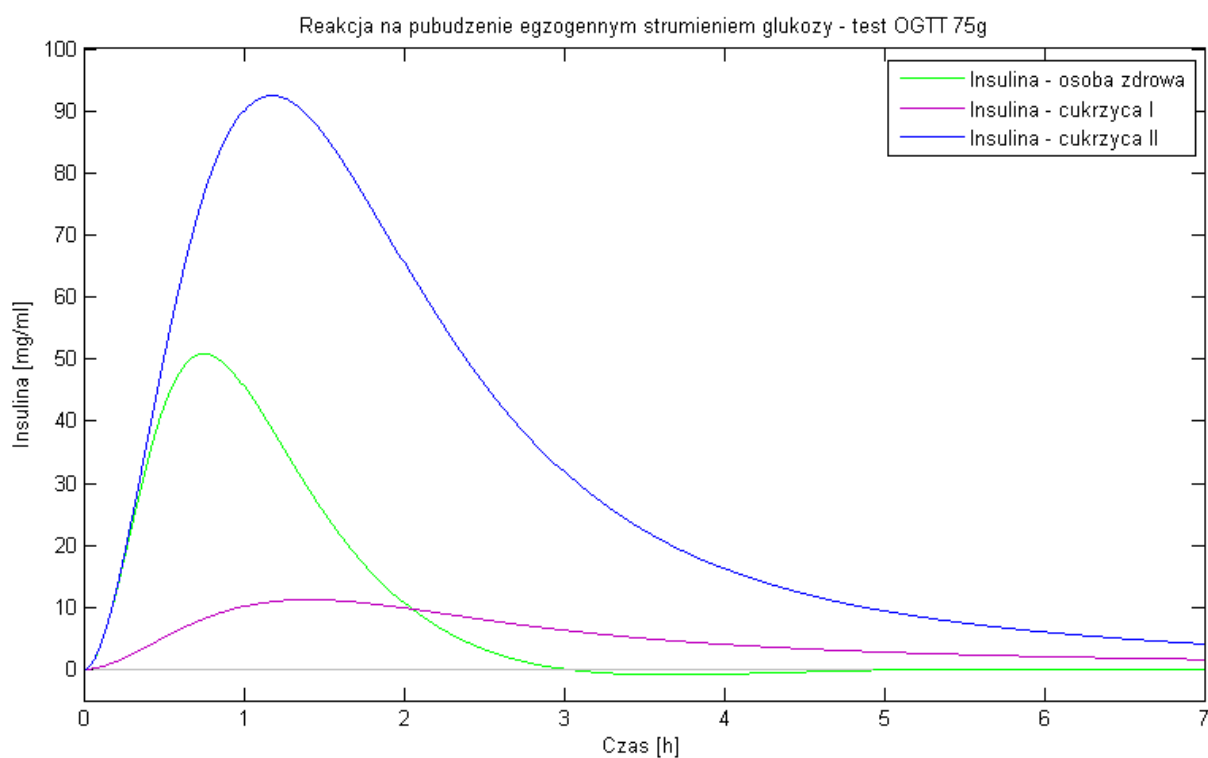
---

<sup>12</sup> Program STELLA, który wykorzystuje model C, służy do edukacyjnych wizualizacji poziomu glukozy. Być może w oryginale zawiera błąd powodujący zawyżenie stężenia insuliny o kilka rzędów wielkości.

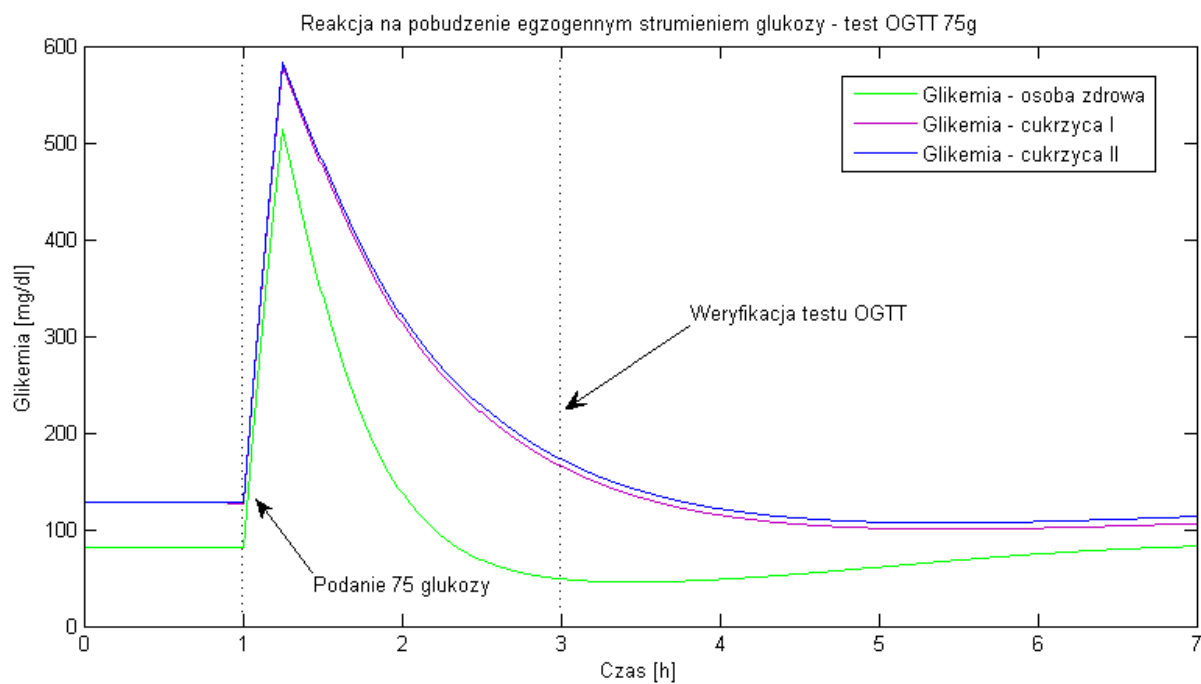
---



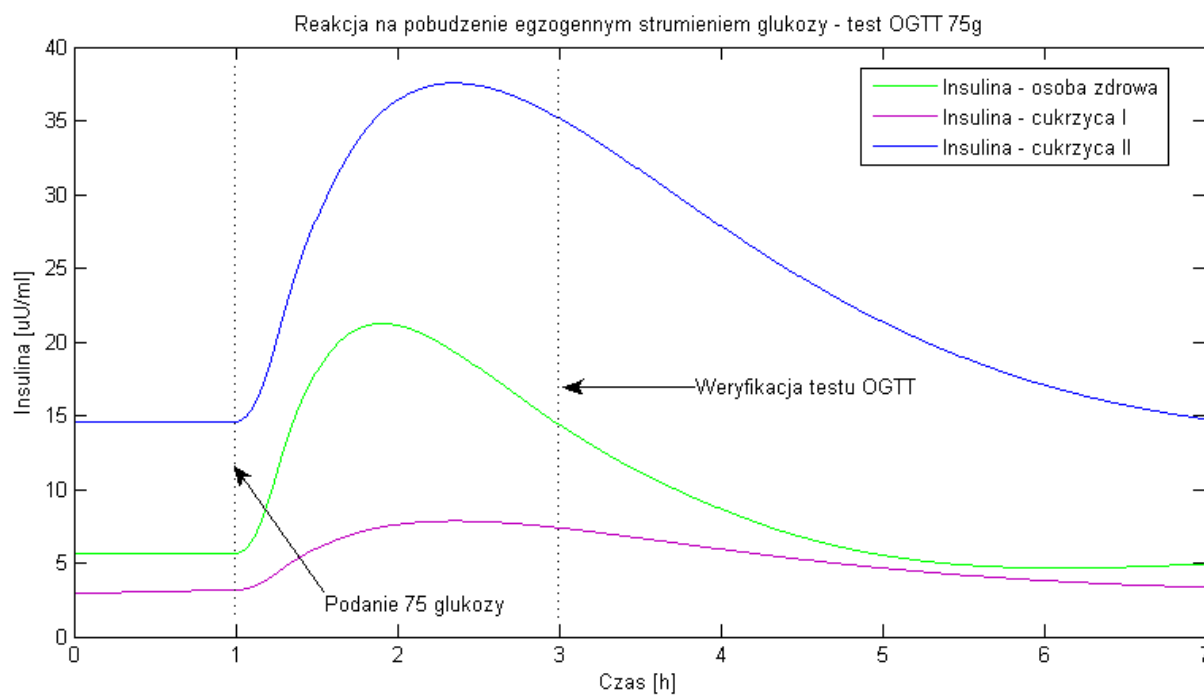
Rysunek 1. Symulacja glikemii dla OGTT dla modelu A



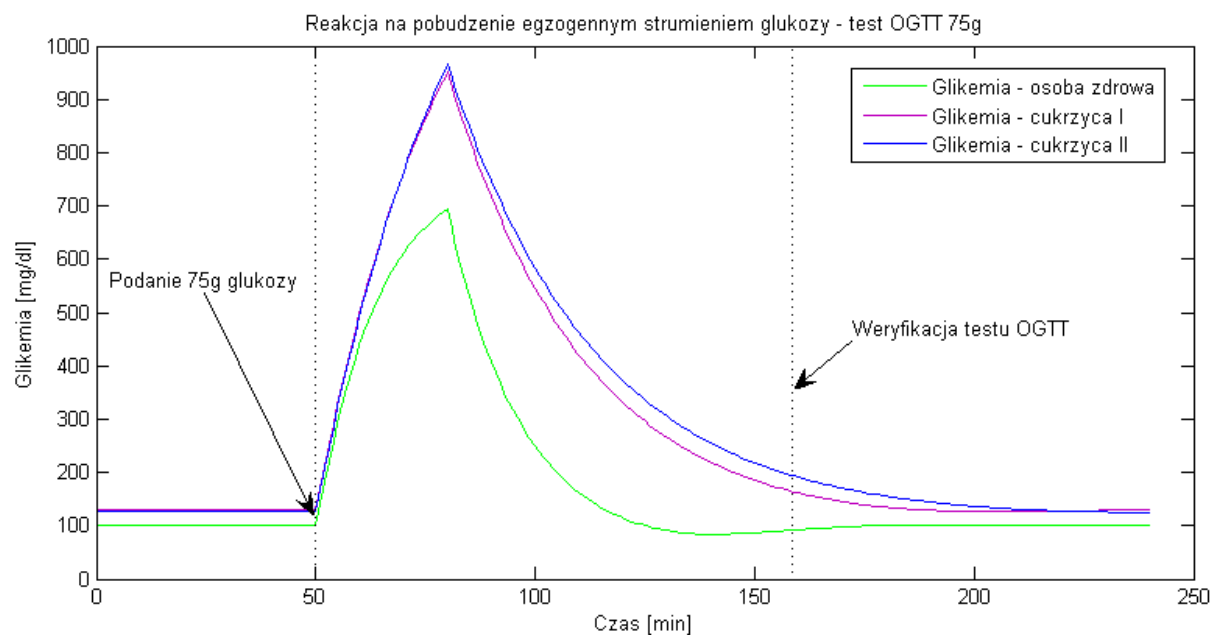
Rysunek 2. Zmiany stężenia insuliny we krwi po teście OGTT – model A



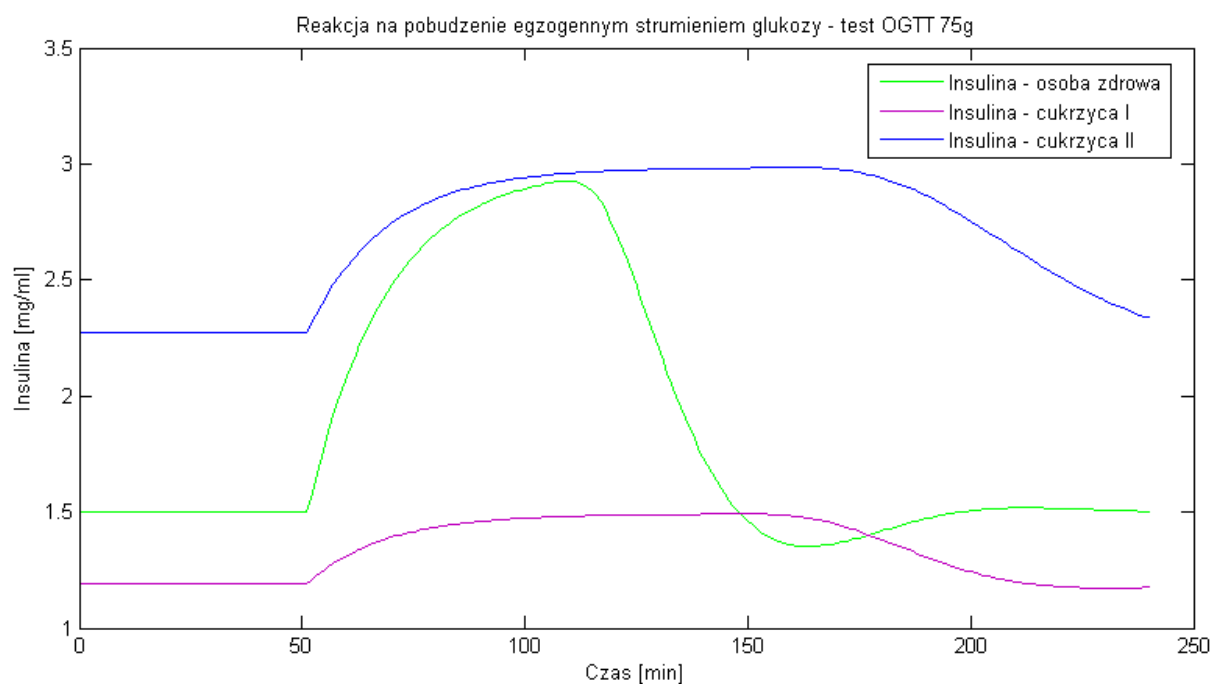
Rysunek 3. Symulacja glikemii dla OGTT dla modelu B



Rysunek 4. Zmiany stężenia insuliny we krwi po teście OGTT – model B



Rysunek 5. Symulacja glikemii dla OGTT dla modelu C



Rysunek 6. Zmiany stężenia insuliny we krwi po teście OGTT – model C

### 3.3. Algorytmy symulacji wpływu wybranych aspektów terapii cukrzycy

#### 3.3.1. Definicja problemu

Zanim przedstawione zostaną wybrane aspekty terapii cukrzycy oraz proponowane przez autorkę metody ich modelowania i symulacji, przedstawione zostaną zmienne stosowane w niniejszym rozdziale oraz zdefiniowane zostanie ogólne równanie stanu dla modeli:

$$\frac{dx(t)}{dt} = f[x(t), u(t), a(t), t] ; x(0) = x_0 \quad (3.4)$$

gdzie  $x(t)$  – wektor zmiennych stanu,  $u(t)$  – wektor wielkości wejściowych (sterujących),  $t$  – czas,  $a(t)$  – wektor parametrów systemu, których wartości są stałe lub są zadanymi funkcjami czasu. W rozważanych w tej pracy dynamicznych modelach zmiennymi stanu będą zawsze  $g$  – glukoza oraz  $i$  – insulina, co pozwala uszczegółowić postać powyższych równań:

$$\frac{dg}{dt} = f[g(t, i), u(t), a(t), t] ; g(0) = G_B \quad (3.5a)$$

$$\frac{di}{dt} = f[i(t, g), u(t), a(t), t] ; i(0) = I_B \quad (3.5b)$$

Wektor parametrów systemu, jak i szczegółowa postać równań różniczkowych zależy od modelu, zwrócić uwagę należy jedynie na nieliniowość całej grupy tak zdefiniowanych modeli, która to wynika ze specyfiki procesu metabolicznego, tj. sprzężenia zmiennych stanu<sup>13</sup>.

Przyjmując, iż postać modeli nie ulegnie zmianie (oprócz modyfikacji opisanych w rozdziale 3.1.5), **efekt modelowania wpływu terapii w rozważanych systemach dynamicznych uzyskano przez odpowiedni dobór wektora parametrów systemu ( $a(t)$ ) lub wektora wielkości wejściowych systemu ( $u(t)$ ).**

#### 3.3.2. Modelowanie wpływu wysiłku fizycznego na dynamikę glukozy i insuliny

##### 3.3.2.1. Wpływ wysiłku fizycznego na metabolizm węglowodanów

Dokładny wpływ wysiłku fizycznego na metabolizm glukozy jest trudny do zmierzenia i wyrażenia zależnościami matematycznymi; dzieje się tak, gdyż w czasie wysiłku fizycznego utlenione zostają nie tylko węglowodany, ale i inne substraty energetyczne, takie jak kwasy tłuszczowe czy ciała ketonowe, te przemiany zaś nie są objęte zależnościami w modelach opisanych w tej pracy.

<sup>13</sup> Równania (3.5a) i (3.5b) opisują zarówno rozważane w tej pracy modele A-E, jak i wiele innych przykładów dostępnych w literaturze. Nieliniowość układów regulacji glukoza-insulina jest znanym problemem, pewne próby linearyzacji (skutkujące jednak znacznym pogorszeniem wiarygodności tych systemów) można znaleźć przykładowo w pozycji [50].

Mięśnie zatrzymują glukozę niezbędną do wyzwolenia aktywności (ATP) w krótkim czasie, zaś przy długotrwałym wysiłku (np. maraton) jedynie ok. 50% energii pochodzi z utlenienia glukozy. Stosunkowy udział tłuszczu i węglowodanów w wytwarzaniu energii w znacznym stopniu wynika więc z intensywności i czasu trwania wysiłku, co jest możliwe do zmierzenia i zamodelowania<sup>14</sup>. Dodatkowo udział ten silnie zależy jednak od stopnia wytrenowania organizmu i różni się znacznie pomiędzy jednostkami. Z tego też powodu w pracy uproszczono model wysiłku fizycznego i odzwierciedlono jedynie zwiększone zapotrzebowanie organizmu na glukozę objawiające się spadkiem jej poziomu we krwi oraz zmianami, jakie zachodzą w układzie regulacji glukoza-insulina, **gdyż zmiany te są istotne dla pacjentów leczonych insuliną.**

### 3.3.2.2. Wpływ wysiłku fizycznego na poziom cukru u osób chorych na cukrzycę

Bardzo istotnym skutkiem terapeutycznym wysiłku fizycznego jest obserwowalny u ludzi zdrowych i chorych **wzrost wrażliwości organizmu na insulinę i obniżenie poziomu cukru we krwi**, co jest zjawiskiem pożądanym u osób z cukrzycą – wysiłek uznaje się za jeden z czynników terapeutycznych w cukrzycy.

Wiele eksperymentów wykazało, iż w trakcie wysiłku fizycznego wzrasta się pobór glukozy z krwi przez tkankę mięśniową – co ciekawe, przy jednoczesnym obserwowalnym **obniżeniu poziomu insuliny**, jak udowodnili np. Wahren i Felig, (1971 – [19], 1975 – [20], 1978 – [21]). Niektóre prace [21, 22] wskazują, iż przy nieprawidłowo prowadzonej insulinoterapii w cukrzycy I typu (zbyt małe dawki) owo obniżenie i tak niskiego bazowego poziomu insuliny endogennej może prowadzić do epizodów silnej hiperglikemii. Jako że insulina jest inhibitorem przemiany glukozy w glikogen, jej obniżony poziom sprzyjać będzie uwalnianiu glukozy do krwi. Podkreślić tu należy również, iż utylizacja glukozy przez tkanki nerwowe i mózg nie zmienia się w czasie wysiłku fizycznego i nie zależy od kinetyki insuliny (patrz również [23]), co jest ważne dla rozważanego algorytmu symulacyjnego.

Po zakończonym wysiłku organizm usiłuje odbudować zapasy glikogenu w mięśniach i w wątrobie oraz zapas zużytych tłuszczów. Dokonuje tego pod wpływem:

- własnej insuliny – osoby zdrowe i chorzy na cukrzycę typu II – stąd możliwe jest nieznacznie **podwyższone stężenie insuliny zaraz po wysiłku**;
- insuliny wstrzykniętej penem lub strzykawką (osoby chore na cukrzycę typu I).

Jeśli insuliny jest dużo (np. pacjent wstrzyknął przed wysiłkiem insulinę o przedłużonym działaniu), a cukru we krwi niewiele (np. wskutek zużycia jej w czasie dłuższego wysiłku), może dojść do **silnego obniżenia poziomu cukru we krwi** (hipoglikemii, zwykle o 60–50 mg/dl), która

---

<sup>14</sup> Intensywność wysiłku może być mierzona zużyciem energii kJ/min, często też ciężkość (intensywność) wysiłku określa się w procentach VO<sub>2</sub>max (tzw. pułap tlenowy – zdolność pochłaniania tlenu przez organizm).

---

bywa jednym z występujących u chorych powikłań spowodowanych wysiłkiem fizycznym. Incydenty hipoglikemii występują jednak po wysiłkach intensywnych i długotrwałych.

Wymienione sytuacje można zasymulować poprzez opisanie strumienia endogennej glukozy funkcją zmienną w czasie. Zauważyć należy, iż w rzeczywistości ilość glukozy w krążeniu wystarcza na kilka minut, zaś zapasy glikogenu w wątrobie i mięśniach zapewniają ok. 500 g glukozy, która wystarcza na około 2 godziny. Strumień endogennej glukozy jest więc funkcją monotoniczną, a nie – jak proponują autorzy wyjściowych modeli – stałą, warunkującą praktycznie nieograniczone własne zasoby energetyczne pacjenta.

### 3.3.2.3. Symulacja wpływu wysiłku fizycznego na glikemię dla wybranych modeli

Autorka zakłada, iż w zaproponowanym algorytmie parametrami sterującymi symulacją wysiłku będą podane przez pacjenta:

- czas wysiłku –  $t_W$ ;
- intensywność wysiłku  $I_W \in \{N - \text{niski}, S - \text{średni}, W - \text{wysoki}\}^{15}$ .

Proponowana przez autorkę rozbudowa modeli obejmuje modyfikację funkcji insulinozależnej utylizacji przez tkanki poprzez zastąpienie stałych parametrów funkcjami zmiennymi w czasie. Tymczasowe zwiększenie wrażliwości pacjenta na insulinę (na czas wysiłku  $t_W$ ) da obserwowalny w symulacji spadek jej poziomu we krwi, gdyż zwiększy się utylizacja glukozy w komórkach mięśni szkieletowych – odpowiada to również rzeczywistej reakcji organizmu.

$$\textit{Insulinozależna utylizacja przez tkanki} = vgi \quad (\text{patrz 2.5})$$

Propozycja przekształcenia:

$$\textit{Insulinozależna utylizacja przez tkanki} = v(t_W, I_W)gi \quad (3.6)$$

Postać funkcji  $v(t_W, I_W)$ , określającej wrażliwość pacjenta na insulinę i zastępującej dotychczasowy stały parametr  $v$ , zależna jest od rozpatrywanego modelu i dobrana została każdorazowo przez identyfikację oczekiwanej postaci funkcji, jak i jej parametrów za pomocą pakietu obliczeniowego Matlab Optimization Toolbox oraz Curve Fitting Toolbox.

Zaproponowana metoda umożliwiła symulację wysiłku dla modeli B i C. Ze względu na przyjętą strukturę modelu A (fakt, iż parametr  $\psi$  warunkuje  $G_B$ ) niemożliwe jest w nim zastosowanie jakiegokolwiek metody obniżającej czasowo poziom glikemii poniżej poziomu bazowego –  $G_B$ .

---

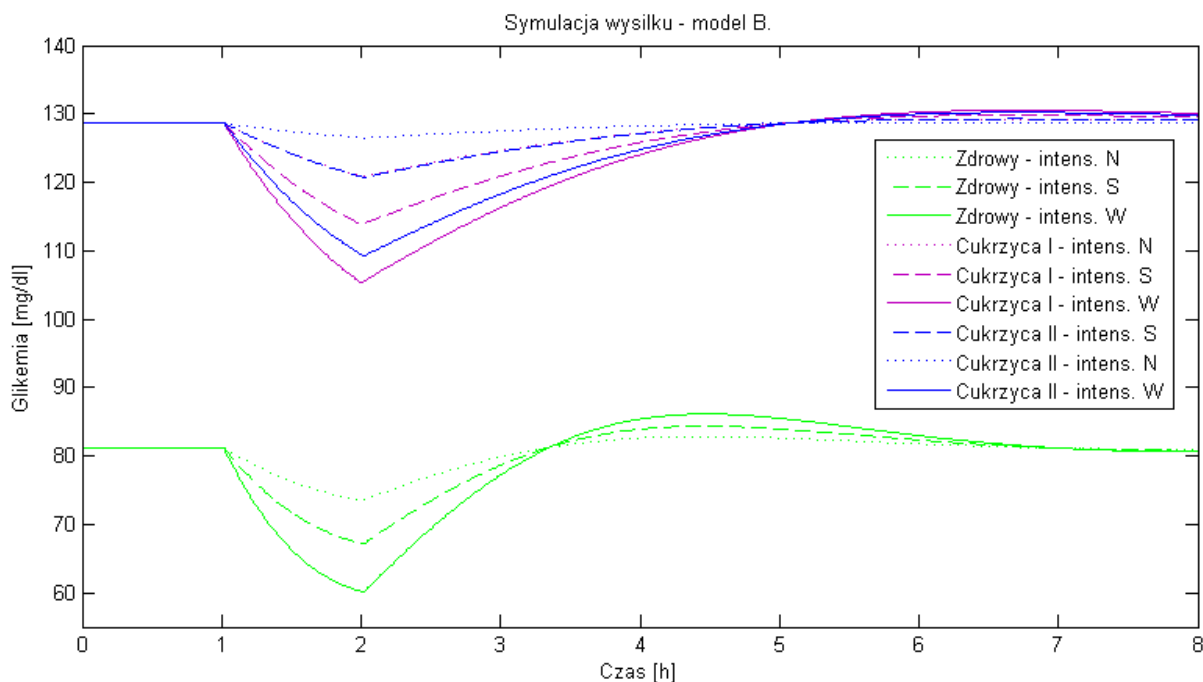
<sup>15</sup> Skala taka jest powszechnie stosowana w dziennikach samokontroli pacjentów, np. ACCU-CHEK® 360 View.

Jakiegokolwiek wymuszenie powodujące obniżenie poziomu glukozy jest równoważone przez proporcjonalnie obniżający się poziom insuliny.

### 3.3.2.4. Wyniki symulacji – modele B i C

Rysunki 7 i 8 prezentują wyniki symulacji wysiłku o niskiej, średniej i wysokiej intensywności dla modeli B i C, zarówno dla osób zdrowych, jak i chorych na cukrzycę. Proponowana metoda zakładała czasowe (w określonym czasie symulacji, tj.  $1 < t < 2$  h dla modelu B i  $60 < t < 120$  min dla modelu C) zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę przez zwiększenie wartości parametru  $v$  o odpowiednio 30%, 60% i 100%. Uzyskano tym samym prawidłową reakcję glikemii na wysiłek o różnej intensywności.

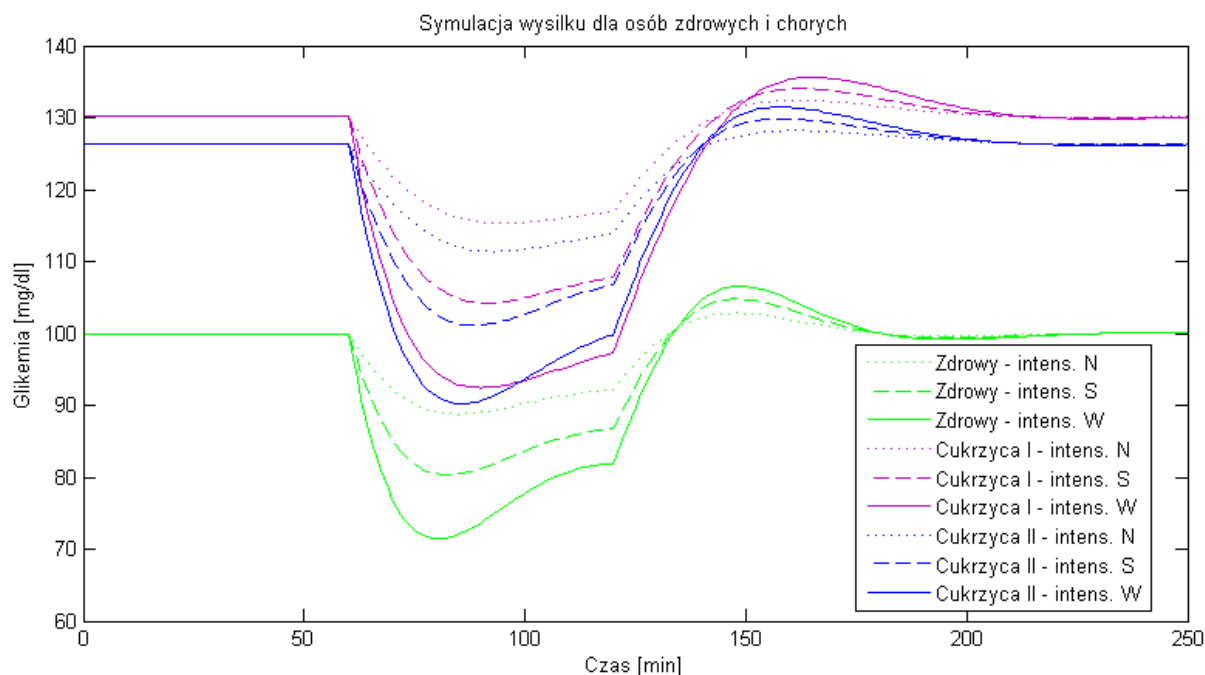
Wysiłek intensywny powoduje czasowe (podczas wysiłku, ale i przez pewien czas po jego zakończeniu, co jest zgodne z fizjologicznym procesem) obniżenie poziomu we krwi proporcjonalne do intensywności wysiłku.



Rysunek 7. Symulacja wysiłku o intensywności 30% (N) 60% (S) i 100% (W) o czasie trwania 60 min (pomiędzy 1–2 h symulacji) dla osób zdrowych i chorych w modelu B

Dla osoby zdrowej, u której insulina jest wydzielana i metabolizowana prawidłowo, daje się również zaobserwować czasowe zwiększenie glikemii po ustaniu wysiłku (pomiędzy 4–5 h symulacji dla modelu B i w granicach 150–200 minuty symulacji dla modelu C), która spowodowana jest koniecznością odbudowania rezerw glikogenu mięśniowego i wątrobowego. Jest to również

prawidłowa reakcja, a wynik symulacji (w kategoriach jakościowych) można uznać za bardzo wiarygodny.



Rysunek 8. Symulacja wysiłku o intensywności 30% (N) 60% (S) i 100% (W) o czasie trwania 60 min (pomiędzy 1–2 h symulacji) dla osób zdrowych i chorych w modelu C

### 3.3.3. Modelowanie wchłaniania pokarmów z układu pokarmowego, modelowanie wpływu ilości i jakości węglowodanów na dynamikę glukozy i insuliny

#### 3.3.3.1. Rozważane procesy i ich model

Odpowiedź metaboliczna na spożywanie węglowodanów jest w praktyce mierzona poziomem glukozy uwalnianej do krwi po spożyciu posiłku. Choć wymienniki węglowodanów (WW) to jednostka powszechnie znana w literaturze diabetologicznej, służąca do uproszczonego szacowania **dawki** dziennie spożytych węglowodanów dowolnego rodzaju, zauważyć należy, iż nie wszystkie węglowodany uczestniczą w metabolicznym systemie kontroli poziomu glukozy w identyczny sposób, tym samym nie wszystkie wpłyną na kształt krzywej glikemicznej. Przykładowo fruktoza (owoce), choć ujmowana w systemie WW, nie bierze żadnego udziału w rozważanym procesie, podobnie bardziej złożone formy cukrów występujące w roślinach, które nie są trawione w ludzkim układzie pokarmowym. System WW, choć łatwy do zastosowania, nie wprowadza dla pacjentów pełnego obrazu procesu biochemicznego – zakłada on bowiem, iż odpowiedź glikemiczna będzie identyczna po spożyciu jednakowej ilości węglowodanów. Tak jednak nie jest, czego dowodzą liczne badania przeprowadzone w przeciągu ostatnich lat [9, 13]. Obecnie uważa się, iż Indeks Glikemiczny (IG)

lepiej opisuje wpływ spożytego pokarmu na glikemię przez opisanie dynamiki tej zmiany liczbą z zakresu 1–100. Fizjologicznie efekt IG uzasadnia się istnieniem czynników spowalniających trawienie i wchłanianie węglowodanów, takich jak błonnik, tłuszcz i białko, oraz istnieniem węglowodanów niebiorących udziału w systemie kontroli stężenia glukozy. Należy pamiętać, iż IG w szczególności wpływa na **czas** odpowiedzi glikemicznej (moment pojawienia się maksimum stężenia glukozy dla danego produktu), również pośrednio na amplitudę tej zmiany, jednak amplituda zależy może również od **ilości** spożytego węglowodanu.

IG jest wartością uzyskiwaną eksperymentalnie, znaną i stabilizowaną obecnie dla niemalże wszystkich typów produktów spożywczych, obliczaną na podstawie poposiłkowego stężenia cukru we krwi, mierzonego w przeciągu dwóch godzin<sup>16</sup>. Powstała w ten sposób krzywa kinetyki glukozy jest porównywana z krzywą referencyjną, wyznaczoną po spożyciu porównywalnej ilości czystej glukozy. IG wyznacza się z zależności:

$$IG_{produktu} = \frac{AUC_{120} \text{ Produktu}}{AUC_{120} \text{ Glukozy}} * 100\% \quad (3.6)$$

Ponieważ IG wyznaczone jest jedynie dla podstawowych produktów spożywczych, opracowana została odpowiednia metodologia do obliczenia wypadkowego IG dla mieszanego posiłku, a badania udowodniły, iż AUC uzyskanych w badaniach krzywych odpowiadały wartościom IG obliczonym wg powyższego wzoru dla tych posiłków. GIGISim posiada odpowiednie procedury wyznaczające wypadkowe IG dla złożonych posiłków, co umożliwia symulację dowolnej diety.

### 3.3.3.2. Symulacja wpływu diety na glikemię z wykorzystaniem wybranych modeli

Modelowanie efektu indeksu glikemicznego na podstawie analizy procesów biochemicznych i fizjologicznych zachodzących w przewodzie pokarmowym jest niezwykle trudne i wymaga wiedzy *a priori* o procentowej zawartości substancji odżywczych w produkcie oraz stopniu jego rozdrobnienia i przetworzenia w układzie pokarmowym. Mimo to istnieją próby modelowania tego efektu w sposób teoretyczny, a przykładowy model jest opisany w artykułach [54, 55, 57]. W pracy tej wykorzystano opracowaną przez autorkę metodę, która polega na generacji krzywych glikemii odpowiadających różnym IG w oparciu o zmodyfikowanie istniejących parametrów wejściowych wybranych modeli.

Parametrami sterującymi symulacją diety będą podane przez pacjenta:

- czas spożycia posiłku –  $t_p$ ;
- rodzaj posiłku zdefiniowany poprzez IG produktów spożywczych wchodzących w jego skład oraz ilość węglowodanów.

---

<sup>16</sup> Wyniki IG uzyskiwane u osób chorych na cukrzycę są porównywalne z wynikami uzyskanymi u osób zdrowych.

Postać funkcji  $G(t)$  określającej strumień glukozy z pokarmu została przez autorkę zmodyfikowana względem oryginalnej ich postaci:

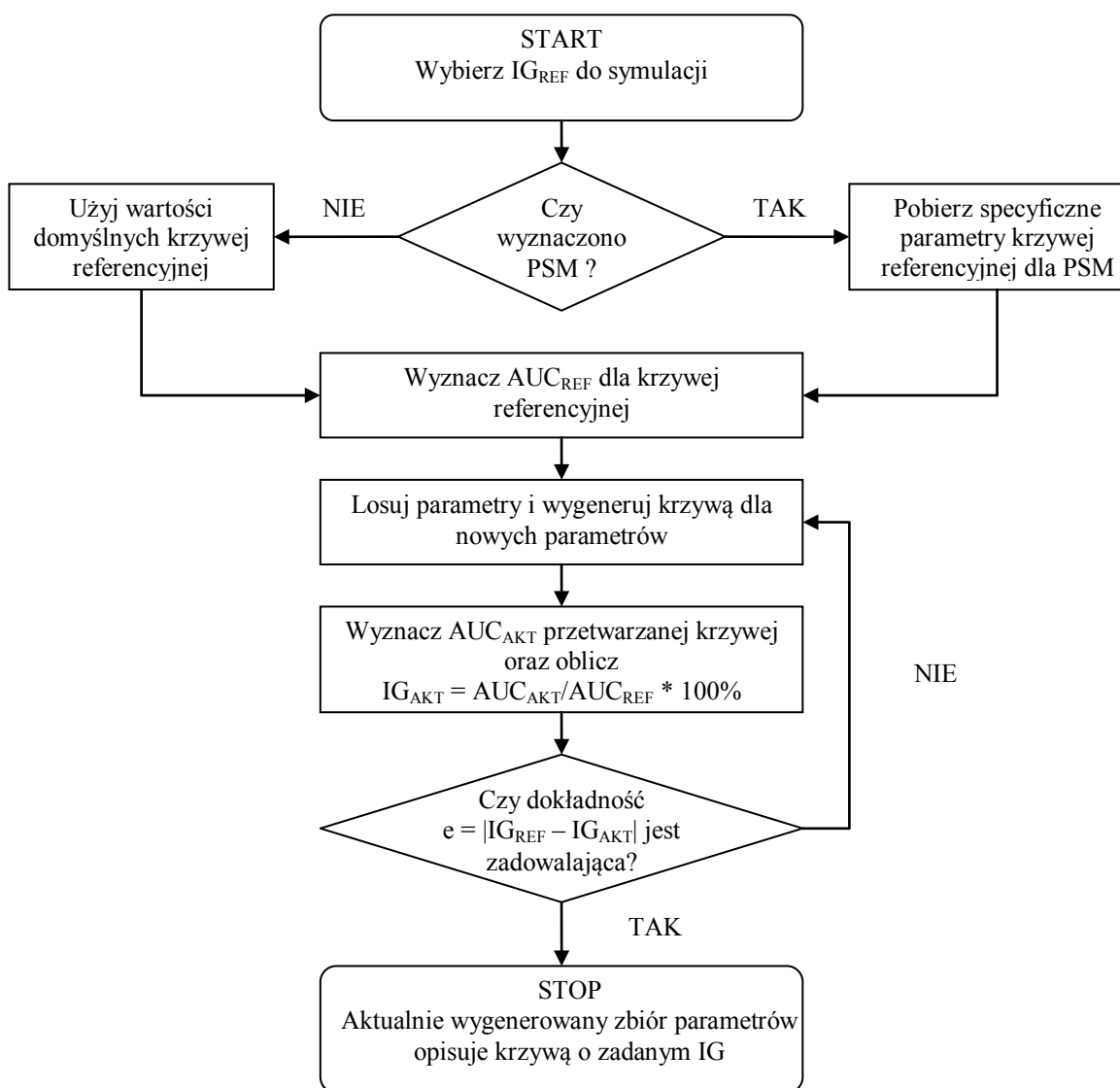
$$G(t) \xrightarrow{\text{po przekształceniu}} G'(t, IG, t_p, \mathbf{p}) \quad (3.7)$$

gdzie  $\mathbf{p}$  – wektor parametrów funkcji  $G'$ .

Modele A, B i C wzbogacono o możliwość wizualizowania indeksu glikemicznego poprzez znalezienie takiej postaci funkcji  $G'(t, IG, t_p, \mathbf{p})$  oraz takiego zbioru parametrów  $\mathbf{p}$ , dla których uzyskiwane w symulacji krzywe glikemii spełnią warunki określone wzorem (3.6) dla zadanego IG. Podstawową ideą jest więc rozważenie problemu poszukiwania krzywej o specyficznym  $AUC_{120}$  jako problemu optymalizacyjnego, gdzie przeszukiwaną przestrzenią jest przestrzeń możliwych wartości parametrów strumienia glukozy, a kryterium stopu – uzyskanie w symulacji krzywej glikemicznej o postaci odpowiadającej reakcji organizmu na założone IG. Algorytm jest zgodny z intuicyjnym zrozumieniem opisywanych procesów, gdzie postać strumienia trawionej w układzie pokarmowym glukozy warunkuje postać krzywej glikemicznej.

Problem reestymacji parametrów wejściowych modelu tak, aby otrzymać żądane wyniki na wyjściu, znany jest jako „*inverse problem*” i jest szczególnie trudny do rozwiązania standardowymi metodami analitycznymi (patrz [4], [6]) w przypadku nieliniowych systemów fizjologicznych. Proponowane w tej pracy rozwiązanie algorytmiczne daje dobre wyniki dla potrzeb symulacji, rezultaty nie wzbogacają jednak wiedzy o procesach zachodzących w przewodzie pokarmowym.

Przyjmuje się, że zbiór parametrów początkowych  $\mathbf{p}_0$  dających w wyniku odpowiedź glikemiczną dla czystej glukozy ( $IG = 100$ ) jest znany, gdyż odpowiada parametrom pobudzenia układu testem OGTT 50 g i został wybrany tak, aby poziom i czas osiągnięcia maksimum stężenia glukozy we krwi odpowiadał normom wyznaczonym w raporcie WHO (1999). Wartość  $AUC_{REF\_120}$  jest więc w algorytmie ustalona, można jednak wyznaczyć ją na drodze adaptacji modelu i utworzyć tzw. PSM (ang. *Patient Specific Model*), co autorka udowodniła i opisała także w pracach [115] i [119]. Do zminimalizowania błędu przyjętego jako różnica pomiędzy aktualnie przetwarzanym stosunkiem  $AUC/AUC_{REF\_120}$  a zadanym IG może zostać zastosowana dowolna heurystyka przeszukująca przestrzeń możliwych wartości parametrów  $\mathbf{p}_0$ . Schemat blokowy algorytmu prezentuje rysunek 9, zaś wyniki uzyskane z wykorzystaniem pakietu Matlab Optimization Toolbox dla wybranych modeli przedstawiono w kolejnym podrozdziale.



Rysunek 9. Schemat blokowy proponowanego przez autorkę algorytmu symulacji IG

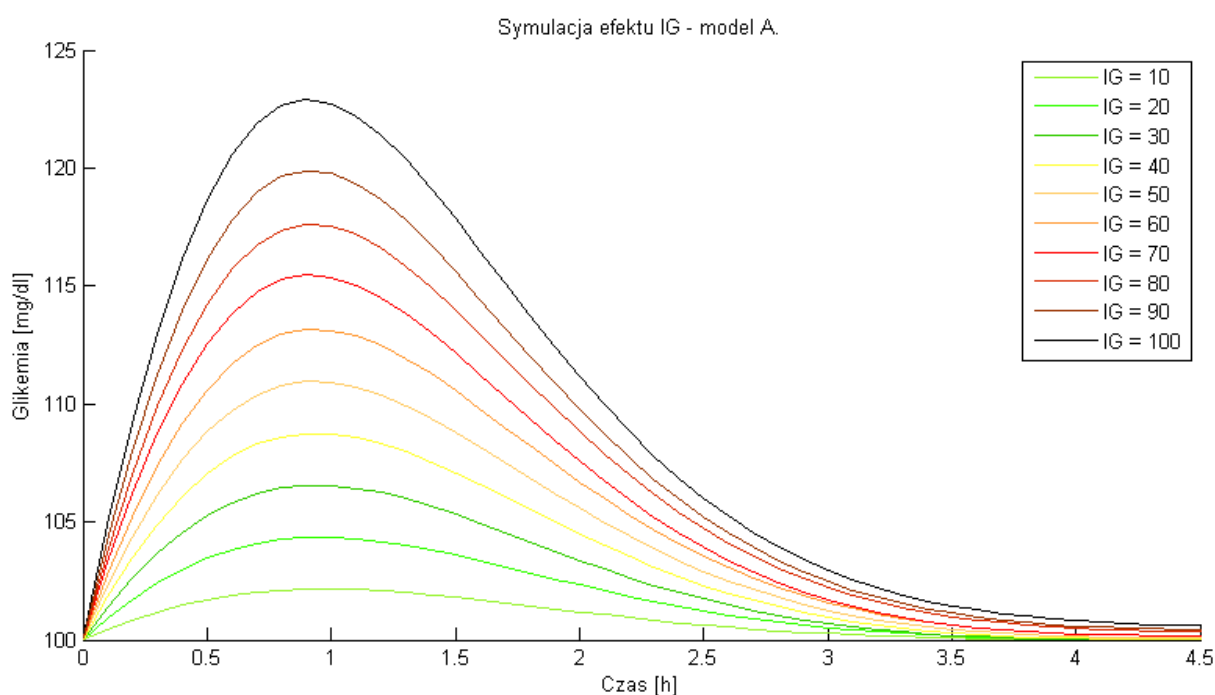
### 3.3.3.3. Wyniki symulacji diety – modele A, B i C

Poniższe rysunki – 10, 11, 12 – prezentują rezultaty uzyskane dzięki opisanej metodzie dla modeli A, B i C. Referencyjna krzywa glikemii dla glukozy (na rysunkach kolorem czarnym, IG = 100) została dla każdego z modeli wybrana tak, aby poziom i czas maksimum stężenia glukozy we krwi odpowiadał normom wyznaczonym w raporcie WHO (1999) dla 50 g glukozy.

Według autora oryginalnego modelu A<sup>17</sup> funkcja  $G'$  (patrz wzór 3.7) zmienia się wykładniczo według następującej zależności:

$$G'_A(t) = p_1 e^{\frac{t-t_p}{p_2}} \quad (3.8)$$

gdzie  $p_1, p_2$  to parametry funkcji, których optymalnych wartości poszukuje algorytm symulacji IG w celu uzyskania wynikowej krzywej glikemicznej odpowiadającej reakcji na zadane IG. Jako postaci funkcji  $G'$  dla modeli B i C wybrano sygnały impulsowe opisane również dwoma parametrami  $p_1$  (amplituda) i  $p_2$  (czas trwania).



Rysunek 10. Symulacja efektu IG dla modelu A. Reakcja osoby zdrowej na spożycie 10 posiłków o stałej liczbie węglowodanów = 50 g, ale różnym IG

Indeks glikemiczny jest wartością wyznaczaną eksperymentalnie, co w największym stopniu utrudnia proces weryfikacji wyników. Brak jest materiałów czy publikacji określających dokładne zmiany ilościowe w glikemii – dostępne są jedynie poglądowe krzywe cukrowe powstałe w trakcie testów IG. W takiej sytuacji każda krzywa uzyskana w wyniku symulacji, której AUC pozostaje w odpowiednim stosunku do AUC referencyjnego, może zostać uznana za poprawną. Krzywych takich może być nieskończenie wiele, ważne jest jednak, by wybrać fizjologicznie sensowne wyniki,

<sup>17</sup> Stanisław Osowski, *Modelowanie i symulacja układów i procesów dynamicznych*, Warszawa 2007, s. 194.

przy czym pewne kryteria takiej walidacji, opisane poniżej, określiła grupa *Sydney University's Glycemic Index Research Service (SUGiRS)*<sup>18</sup>.

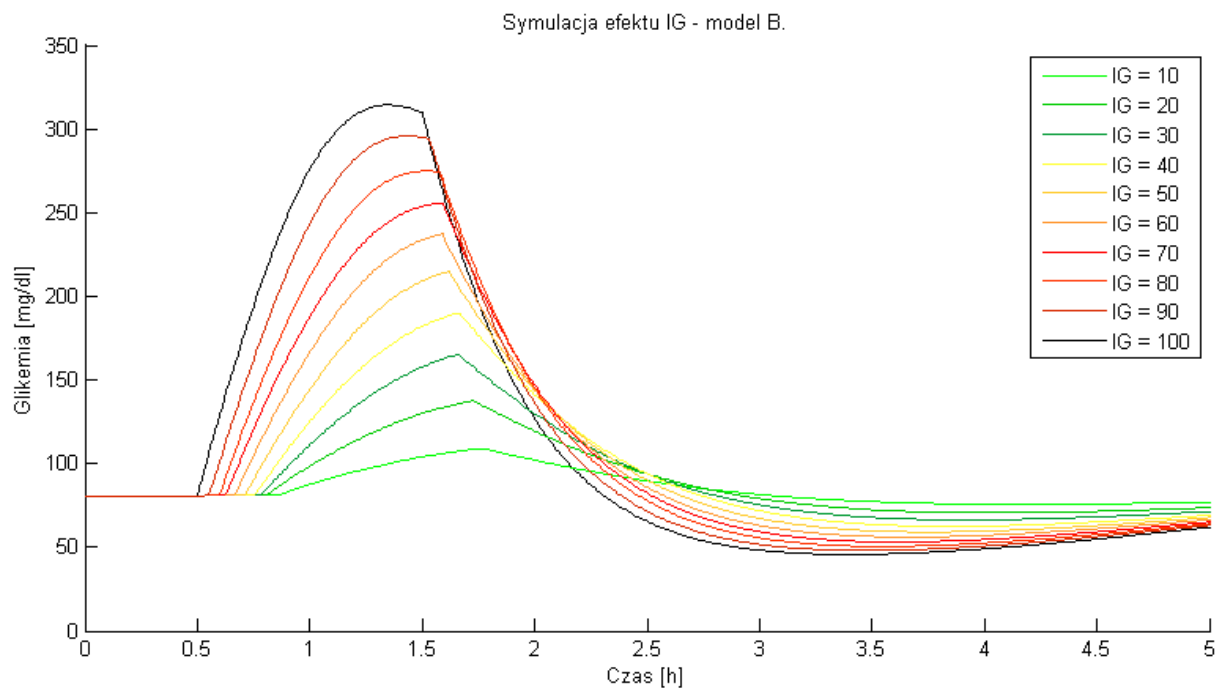
- I. **Dynamika reakcji** – produkty o wyższym IG wywołują szczyt glikemiczny (maksymalną amplitudę) szybciej niż produkty o niskim IG, podwyższony poziom utrzymuje się jednak krócej. Przykładowo IG = 100 może wywołać maksymalne stężenie glukozy już po 10 min od spożycia posiłku, a system powróci do równowagi po ok. 2 h, podczas gdy produkty o niskim IG wywołują szczyt opóźniony nawet o godzinę od momentu spożycia posiłku, zaś podwyższony poziom glukozy może utrzymywać się do 4 h.
- II. **Amplituda zmian** – im wyższa wartość IG danego produktu, tym wyższy poziom cukru we krwi po jego spożyciu. Dodatkowo produkty o najwyższym IG powodują nagły wyrzut dużej ilości insuliny do układu krążenia, co może powodować tzw. **hipoglikemię reaktywną**, a więc obniżenie się poziomu cukru poniżej bazowego w krótkim czasie po zakończeniu wchłaniania glukozy z posiłku.

Powyższe kryteria umożliwiają ocenę wyników uzyskanych dla modeli A, B i C. Odpowiednią dynamikę zmian obserwujemy dla modeli B i C (aczkolwiek przesunięcia reakcji glikemicznej w czasie wydają się tu nadmierne), dla modelu A ważny efekt przesunięcia reakcji nie występuje. Amplitudy zmian są prawidłowe dla wszystkich trzech symulacji, dodatkowo w modelach B i C można zaobserwować prawidłowo zasymulowany efekt hipoglikemii reaktywnej.

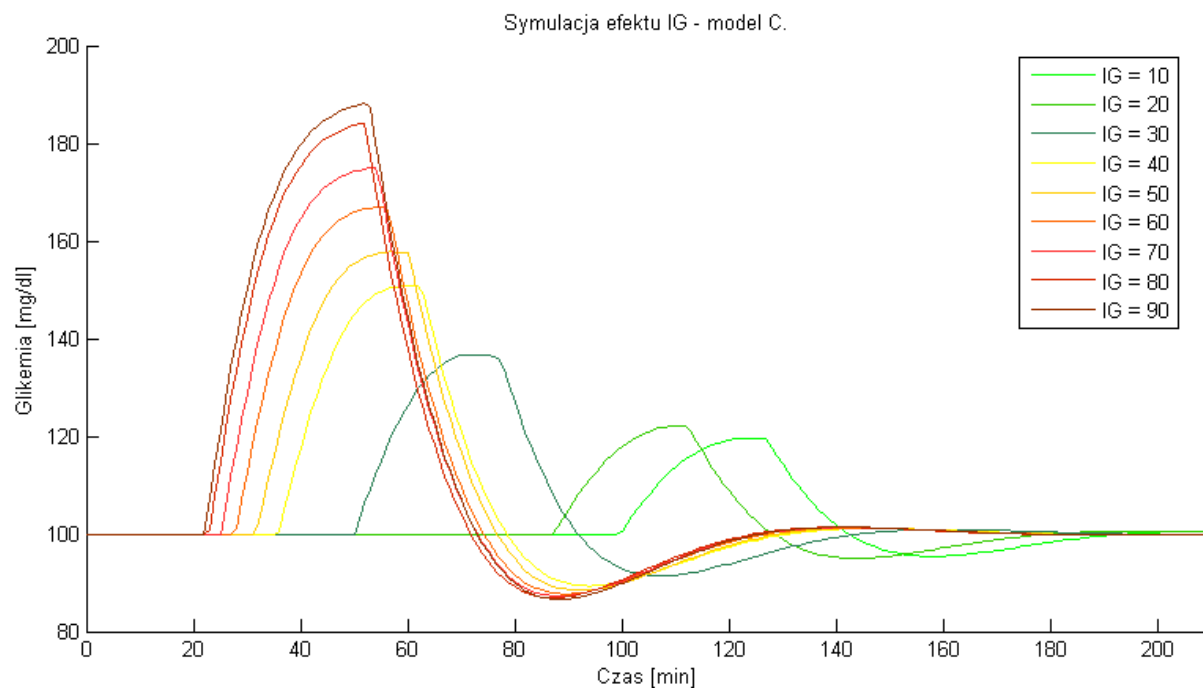
---

<sup>18</sup> Patrz również opracowanie [9].

---



Rysunek 11. Symulacja efektu IG dla modelu B. Reakcja osoby zdrowej na spożycie 10 posiłków o stałej liczbie węglowodanów = 50 g, ale różnym IG



Rysunek 12. Symulacja efektu IG dla modelu C. Reakcja osoby zdrowej na spożycie 9 posiłków o stałej liczbie węglowodanów = 50 g, ale różnym IG

### 3.3.4. Modelowanie wpływu stosowanej insulinoterapii na dynamikę glukozy i insuliny

#### 3.3.4.1. Rozważane procesy i ich model

W przypadku cukrzycy typu I oraz w zaawansowanych przypadkach cukrzycy typu II konieczne jest leczenie insuliną. Możliwość określenia wpływu zewnętrznie podanej insuliny, czy to w postaci zastrzyków, czy poprzez pompę insulinową może być więc cenna dla użytkowników interaktywnych symulatorów terapii. Dla potrzeb rozbudowania podstawowego modelu metabolizmu glukozy i insuliny o aspekt insulinoterapii należy rozważyć:

- istnienie różnych typów stosowanych w Polsce i na świecie insulin i jej analogów – różne ich rodzaje wykazują zmienną dynamikę i profil działania w czasie, co ma bezpośredni wpływ na wyniki uzyskane modelem symulacyjnym (typy i profile działania popularnych w Polsce insulin zawiera tabela 9);
- istnienie różnych schematów podawania insulin np. *basal-bolus* itp.;
- istnienie różnych algorytmów wyznaczania dawek insulin – zakłada się w niniejszej pracy, iż system GIGISim powinien wyznaczać dawki w oparciu o najpopularniejsze w Polsce algorytmy – przykład przedstawiony jest w załączniku B.

Tabela 9. Podział preparatów insuliny stosowanych i zarejestrowanych w Polsce

| Rodzaj preparatu                              | Początek działania [h] | Szczyt działania [h] | Czas działania [h] |
|-----------------------------------------------|------------------------|----------------------|--------------------|
| <b>Analogi szybko działające:</b>             |                        |                      |                    |
| Lyspro / Aspart / Glulisine                   | 15–30 min              | 1–3 h                | 4–6 h              |
| <b>Insuliny krótko działające:</b>            |                        |                      |                    |
| Regular                                       | 0,5–1 h                | 2–4 h                | 5–8 h              |
| <b>Insuliny o pośrednim czasie działania:</b> |                        |                      |                    |
| Semi-lente                                    | 1–2 h                  | 4–10 h               | 8–16 h             |
| Izofanowa (NPH)                               | 2–4 h                  | 4–12 h               | 12–24 h            |
| Insulina cynkowa – lente                      | 4–4 h                  | 6–15 h               | 18–24 h            |
| <b>Insuliny długo działające:</b>             |                        |                      |                    |
| Ultralente                                    | 4–8 h                  | 12–24 h              | 20–30 h            |
| <b>Analog długo działający:</b>               |                        |                      |                    |
| Glargina                                      | 2–4 h                  | Brak                 | 24 h               |
| Detemir                                       | 1 h                    | Brak                 | 12–24 h            |

Jako jeden z celów pracy przyjęto, iż zaproponowany model symulacyjny będzie udostępniał symulację **działania pięciu różnych** preparatów insuliny.

### 3.3.4.2. Metody symulacji wlewu insuliny

Według założeń autorki parametrami sterującymi symulacją insulinoterapii będą podane przez pacjenta:

- czas podania insuliny –  $t_i$ ;
- dawka –  $d$  w jednostkach insulinowych;
- typ insuliny:  $T_i \in \{Glargina, Determir, NPH, Regular, Lyspro\}$ .

Choć wlew dożylny, jakim jest podanie insuliny w zastrzyku, jest z punktu widzenia sygnału sterującego jednorazowym impulsem, należy pamiętać, iż analogi insuliny są tak skonstruowanymi lekami, że ich uwalnianie do krwi z tkanek pośrednich (najczęściej tłuszczowej, gdyż tam podawana jest insulina, a nie dożylnie) jest wydłużone w czasie nawet do 24 h. Autorka, aby uzyskać efekt wlewu insulinowego o dynamice wybranej insuliny, rozważyła możliwość:

- dodania do istniejącego układu kompartmentu tkankowego, z którego uwalniana byłaby stopniowo insulina do kompartmentu krwi zgodnie z profilem uwalniania się danej insuliny;
- zaproponowania odpowiedniego kształtu dla funkcji wlewu insuliny  $I(t)$  przy zachowanej ilości kompartmentów.

Wybrano drugą metodę, która okazała się wiarygodna i właściwa dla modelu B. Dla modelu A ani dla modelu C nie udało się uzyskać efektu insulinoterapii – czy to jakościowego, czy ilościowego. W pierwszym przypadku próby sterowania symulacją przez strumień insuliny egzogennej prowadziły do pojawiania się ujemnych ( $< 0$ ) stężeń insuliny. Ten nienaturalny efekt zaobserwowano dla różnych typów krzywych weryfikowanych i dobieranych przez eksperymenty w programach Matlab i Simulink. W drugim przypadku (model C) uzyskano prawidłowe krzywe insuliny zgodne z profilami określanymi przez firmy farmaceutyczne oraz reakcję glikemii odpowiadającą ich dynamice działania. Co jednak ciekawe, krzywe takie uzyskano dopiero przy założeniu zwiększonego o 1000–2000 razy dawkowania. Przykładowo wiarygodny obraz działania insuliny typu Regular uzyskano po zasymulowaniu dawki 72 tys. jednostek (!), podczas gdy prawidłowe dawkowanie mieścić się może w granicach kilkunastu jednostek.

Dla krzywej wlewu insuliny dla modelu B, po serii testów w programie Simulink, zaproponowano:

- kształt trójkątny<sup>19</sup> sygnału sterującego dla preparatów szybko działających (Lyspro, Regular, NPH);
- krzywą trapezoidalną dla insulin bezszczytowych (Glargina, Determir).

Kształt krzywej wlewu insuliny  $I(t)$  zależny jest od wybranej insuliny, a więc od:

- czasu rozpoczęcia działania  $t_1$ ;
- czasu szczytowego działania  $t_{MAX}$ ;
- czasu zakończenia działania  $t_2$

oraz od dawki  $d$ , warunkującej  $I(t_{MAX})$  (maksymalna amplituda wlewu w mUI/h). Dawka warunkuje kształt funkcji wlewu insuliny poprzez oczywistą zależność  $\int_{t_2}^{t_1} I(t) dt = d$ , należy więc w algorytmie symulacyjnym przy znanym  $t_1$ ,  $t_{MAX}$ ,  $t_2$  (zgodnie z typem preparatu insulinowego) oraz dawki  $d$  (określona przez pacjenta) wyznaczyć  $I(t_{MAX})$  na przykład wg zależności<sup>20</sup>:

$$I(t_{MAX}) = \frac{2d}{(t_2 - t_1)} \quad (3.7)$$

Funkcję o tak uwarunkowanej postaci należy podstawić do równań symulacyjnych modelu B.

### 3.3.4.3. Wyniki symulacji wpływu insulinoterapii dla modelu B

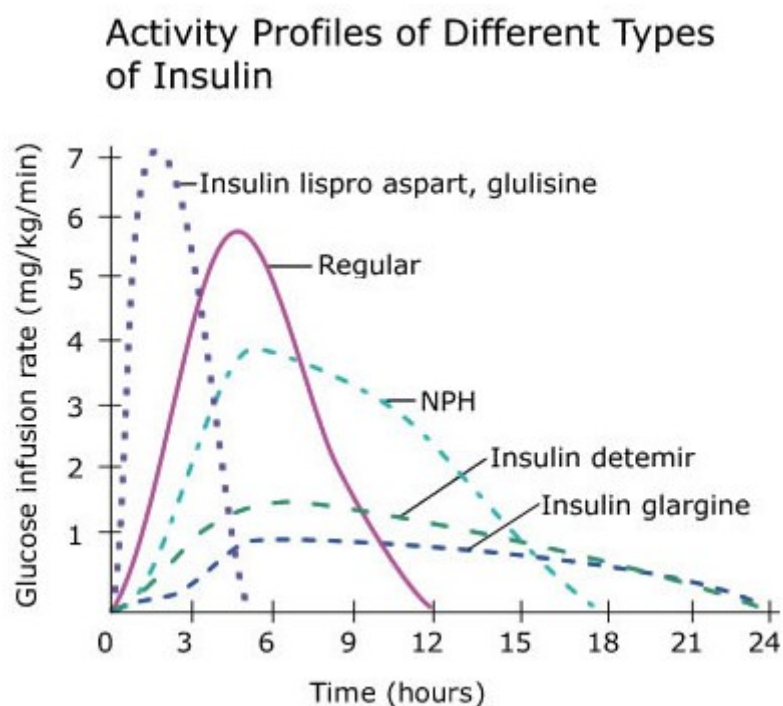
Aby zweryfikować poprawność symulacji uzyskanych proponowaną metodą, należy określić prawidłową reakcję żywego organizmu na testowane dawki. Choć ogólnie przyjmuje się, że jedna jednostka insuliny obniża poziom cukru o 15 mg/dl [25], to w praktyce, niestety, ogromny wpływ mają cechy osobnicze i indywidualna reakcja pacjenta na insulinę. Inaczej działa bowiem insulina u osoby szczupłej, a zupełnie inaczej u otyłej, gdzie zapotrzebowanie na insulinę jest większe. Ponieważ każdy z modeli symulacyjnych przez swój zestaw parametrów domyślnych określa reakcję metaboliczną pewnego określonego organizmu, można każdy z tych systemów potraktować jako pacjenta i wyznaczyć dokładnie reaktywność na określone dawki wg procedury medycznej opisanej w dodatku A, tak jak realizuje się to dla pacjentów w czasie wizyt kontrolnych. Algorytm ten

<sup>19</sup> Autorka rozważyła i porównała wiele typów sygnałów (impulsowe, sinusoidy, funkcje wykładnicze). Podsumowanie testów i wyników tych pośrednich badań nie znalazło się w niniejszej pracy ze względu na jej zakładaną objętość. Należy dodać jedynie, iż kryterium optymalizacyjnym była stabilność symulacji oraz możliwość uzyskania reakcji układu w postaci krzywych insulinemii i glikemii jak najbardziej zbliżonych do fizjologicznych.

<sup>20</sup> Zależność prawdziwa w przypadku funkcji  $I(t)$  o najprostszym, trójkątnym kształcie.

w praktyce lekarskiej pozwala ustalić rzeczywistą reakcję pacjenta na jedną jednostkę insuliny i wyznaczyć dawkowanie insuliny.

Przykładowo dla modelu B, przy założeniu wstępnego zapotrzebowania na insulinę rzędu 0,8 jednostek na kg masy ciała (ogólnie dla dorosłych 0,5–1 jednostki/kg), wyznaczono, iż jedna jednostka insuliny powinna w symulacji obniżyć glikemię o 30 mg/dl.



Rysunek 13. Profile aktywności różnych typów insuliny. Źródło: Diabetes Education Online UCSF

Rysunek 14 przedstawia wyniki symulacji proponowane przez autorkę; dla porównania załączony został rysunek 13 przedstawiający rzeczywistą reakcję organizmu na podanie różnych typów insuliny – jak widać, proponowana przez autorkę metoda umożliwia prawidłową symulację profili różnych typów insuliny i ich aktywności w czasie.

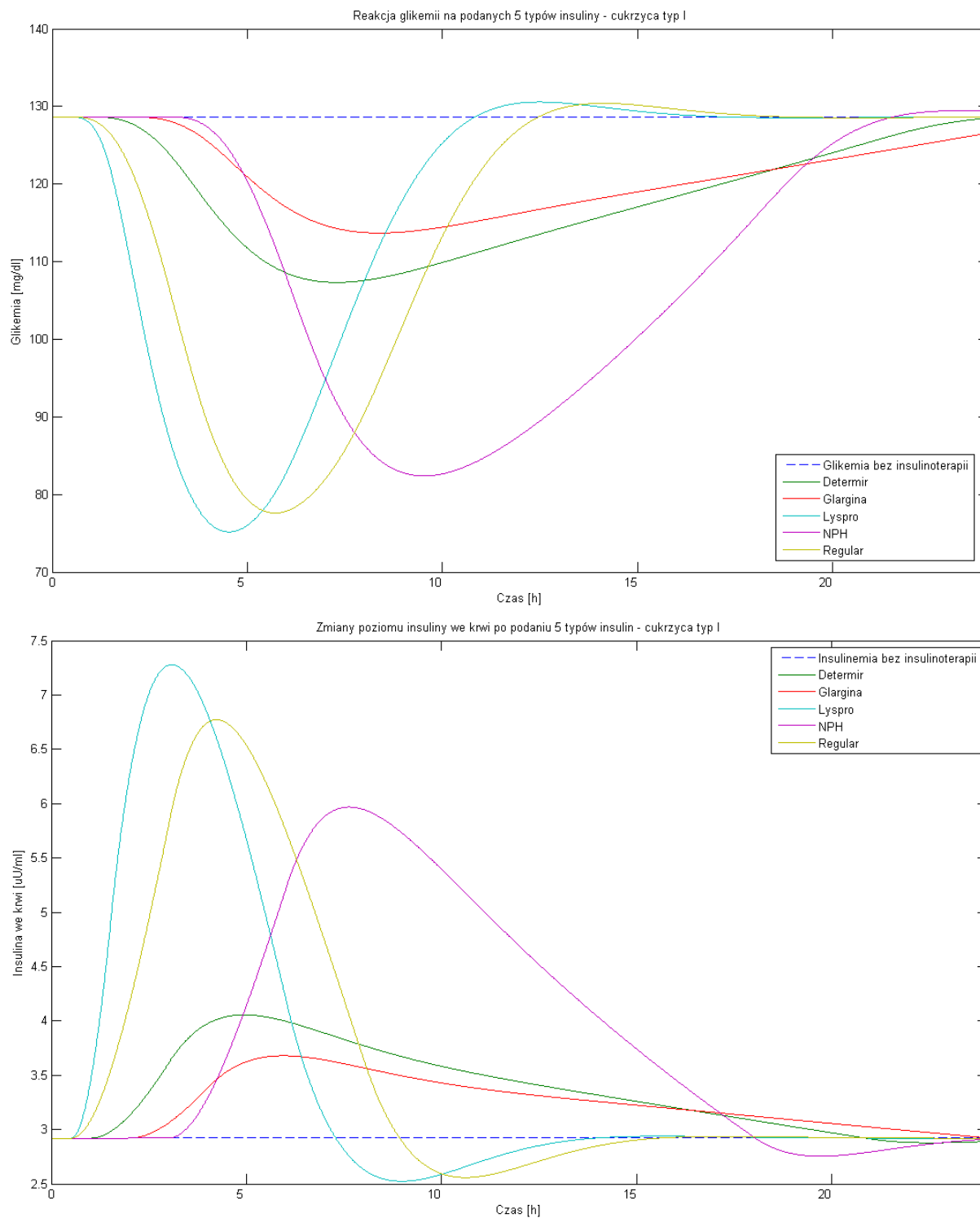
Reakcja na konkretne dawki jest jednak w tym przykładzie umowna i zależy od założonego (teoretycznego) zapotrzebowania na insulinę, jakie wyznaczono dla modelu B. Jeśli w algorytmie przyjmujemy, iż dla modelu B zapotrzebowanie na insulinę wynosi 0,8 jednostek na kg masy ciała, to jedna jednostka insuliny powinna obniżyć glikemię o 30 mg/dl. Zweryfikować poprawność reakcji na określone dawki można, analizując poniższą tabelę podsumowującą wyniki pośrednie obliczeń algorytmu.

Tabela 10. Przykładowe obliczenia pośrednie dla algorytmu dla dawek i ich możliwego wpływu na symulowany poziom glikemii dla modelu B

| Insulina | $t_1$<br>[h] | $t_{\max}$ [h] | $t_2$<br>[h] | $I(t_{\max})$<br>$\left[\frac{\text{mIU}}{\text{h}}\right]$ | Dawka [IU]<br>$= \int_{t_2}^{t_1} I(t) dt$ | Prognozowany wpływ<br>$\left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right]$ | Symulowany wpływ<br>$\left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right]$ |
|----------|--------------|----------------|--------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Determir | 1            | 3              | 21           | 150                                                         | 1500 mIU = 1,5 IU                          | 45                                                               | 20                                                             |
| Glargina | 2            | 4              | 24           | 100                                                         | 1100 mIU = 1,1 IU                          | 33                                                               | 15                                                             |
| Lyspro   | 0,5          | 1,5            | 6            | 700                                                         | 1925 mIU $\approx$ 1,9 IU                  | 57                                                               | 53                                                             |
| NPH      | 3            | 6              | 18           | 400                                                         | 3000 mIU = 3 IU                            | 90                                                               | 46                                                             |
| Regular  | 0,5          | 3              | 8            | 550                                                         | 2063 mIU $\approx$ 2 IU                    | 60                                                               | 50                                                             |

Choć obserwowane wyniki symulacji zbliżają się do wartości oczekiwanych w rzeczywistej insulinoterapii rozważanymi preparatami insulinowymi, zauważyć należy, iż:

- u każdego pacjenta reakcja na określoną dawkę może być zupełnie inna, stąd następujący wniosek autorki: przy założeniu, iż moduł GIGISim ma zastosowanie edukacyjne, wystarczająca jest prezentacja profili (rozkład funkcji w czasie) wybranej insuliny, który będzie podobny u wszystkich pacjentów. Nie będzie więc istotne dokładne określenie wpływu (w mg/dl) dawki na glikemię, gdyż ten będzie różny dla pacjentów. Należy jednak w programie umieścić stosowne ostrzeżenie pod adresem pacjenta, powstrzymujące go przed podejmowaniem samodzielnych zmian w ustalonym przez lekarza dawkowaniu w oparciu o zmiany obserwowane w modelu;
- różne jest zastosowanie insulin. Analogi długo działające, jak Determir i Glargina, stosowane są, aby odtworzyć pulę podstawową insuliny, tzw. *basal*. Ich głównym działaniem jest utrzymanie pewnego poziomu insuliny przez całą dobę, stąd ich dawkowanie nie jest istotne dla obniżania hiperglikemii poposiłkowej (tzw. *bolus*). Tym samym symulacja ich wpływu na glikemię jest trudna do weryfikacji. Insuliny czy też ich analogi krótko i średnio działające, jak Lyspro, NPH czy Regular, obniżają silnie glikemię. Wynik ilościowy uzyskany dla tych preparatów jest zadowalający, zaś wynik jakościowy (odzworowanie profili działania insulin) można uznać za bardzo dobry. Oczywiście ta dobra ocena może być wystawiona przy uwzględnieniu celu modelowania, jakim są wizualizacje i symulacje edukacyjne, a nie próby odtworzenia badanych zjawisk z całą dokładnością.



Rysunek 14. Wyniki symulacji insulinoterapii. Zmiany stężenia glukozy i insuliny dla modelu B

## 4. Proponowane rozwiązanie – wyniki i złożone symulacje

### 4.1. Złożone symulacje dla pełnych scenariuszy terapii cukrzycy

Poniższe podrozdziały prezentują wyniki symulacji dla złożonych scenariuszy terapeutycznych. Symulacje te zostały wykonane bezpośrednio przy pomocy aplikacji GIGISim.

#### 4.1.1. Scenariusz I

Dieta bazująca na produktach o niskim indeksie glikemicznym normalizuje poposiłkowe stężenie glukozy i insuliny we krwi, zmniejszając ryzyko wystąpienia lub łagodząc objawy cukrzycy<sup>21</sup>, zmniejsza także częstość występowania epizodów hiper- i hipoglikemii. Poniższy scenariusz edukacyjny ma zaprezentować wpływ diety o wysokim i niskim IG na poziom glukozy we krwi.

Zanim jeszcze zostaną przedstawione wyniki symulacji, warto przeanalizować jadłospisy dobrane dla tego scenariusza i przedstawione w tabeli 11. Ich składy jakościowe i ilościowe są bardzo podobne, w jadłospisie B zastąpiono jedynie wysoko przetworzone produkty o wysokim IG ich pełnoziarnistymi, zdrowszymi zamiennikami, zgodnie z zaleceniami w diecie cukrzycowej. Choć gramatura pożywienia nie zmienia się, jadłospis B ma nie tylko niższe IG wypadkowe trzech posiłków, ale i ilość przyswajalnych węglowodanów (a co za tym idzie WW, które uzależniają dobór dawek insuliny dla pacjentów ją stosujących) jest dużo niższa. Posiłki do eksperymentu zostały tak dobrane, aby przy zachowaniu podobnej objętości każdy posiłek posiadał podobną ilość węglowodanów przyswajalnych – 60 g dla każdego posiłku jadłospisu A i ok. 40 g dla jadłospisu B.

---

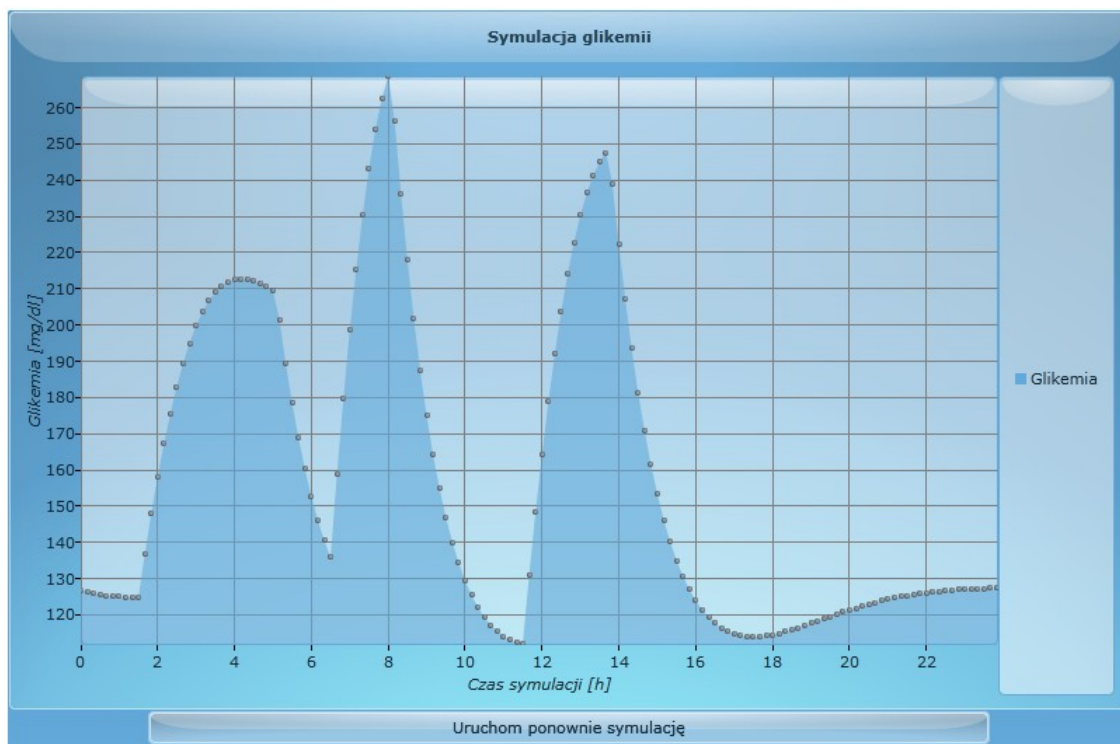
<sup>21</sup> Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (EASD) rekomenduje zastępowanie produktów o wysokich wartościach IG produktami o niskim IG. U osób z cukrzycą typu I i II zmniejszenie IG diety średnio o 10%, odpowiada redukcji stężenia hemoglobiny glikowanej w ciągu średnio 7 tygodni o 7–8%, co zmniejsza o około 10% ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycy. Źródło: Ewa Lange, *Indeks glikemiczny produktów spożywczych*. „Diabetyk”, 06/2006.

Tabela 11. Przykład diety cukrzycowej o średnim i wysokim IG. Przykład jadłospisu został dobrany tak, aby w każdym posiłku ilość węglowodanów przyswajalnych (Wg) była zbliżona

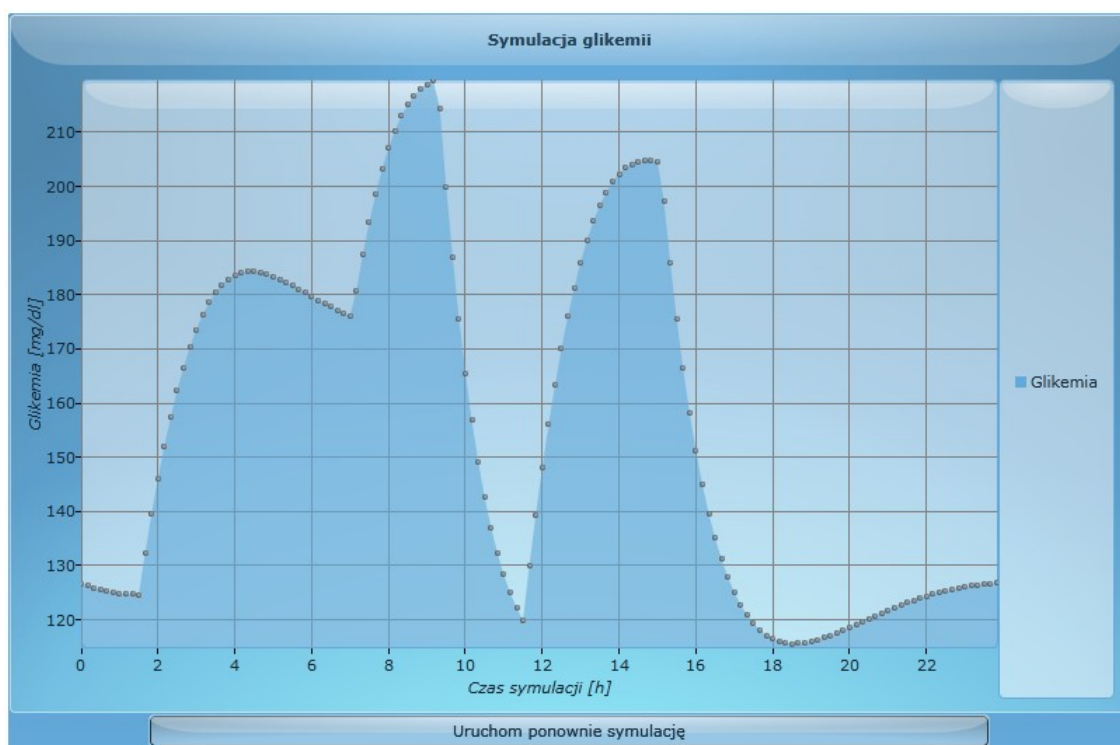
| Średnie i wysokie IG<br>Jadłospis A | Wg<br>A     | IG<br>A   | Niski IG<br>Jadłospis B            | Wg<br>B     | IG<br>B   |
|-------------------------------------|-------------|-----------|------------------------------------|-------------|-----------|
| <b>Śniadanie</b>                    |             |           | <b>Śniadanie</b>                   |             |           |
| Sok pomarańczowy 100 ml             | 10 g        | 46        | Sok pomidorowy 100 ml              | 4 g         | 38        |
| Płatki owsiane błyskawiczne 30 g    | 18 g        | 66        | Płatki pełnoziarniste 30 g         | 15 g        | 42        |
| Mleko 0% 150 ml                     | 8 g         | 32        | Mleko 0% 150 ml                    | 8 g         | 32        |
| Bułka pszenna 1 sztuka 50 g         | 22 g        | 70        | Bułka wieloziarnista 1 sztuka 50 g | 14 g        | 43        |
|                                     | <b>58 g</b> | <b>60</b> |                                    | <b>41 g</b> | <b>40</b> |
| <b>Obiad</b>                        |             |           | <b>Obiad</b>                       |             |           |
| Kurczak pieczony porcja 200 g       | 0 g         | 0         | Kurczak pieczony porcja 200 g      | 0 g         | 0         |
| Ziemniaki gotowane 250 g            | 50 g        | 88        | Ryż brązowy 250 g                  | 30 g        | 55        |
| Surówka z kapusty 100 g             | 7 g         | 15        | Surówka z kapusty 100 g            | 7 g         | 15        |
|                                     | <b>57 g</b> | <b>80</b> |                                    | <b>37 g</b> | <b>47</b> |
| <b>Kolacja</b>                      |             |           | <b>Kolacja</b>                     |             |           |
| Omlet z 2 jajek                     | 0 g         | 0         | Omlet z 2 jajek                    | 0 g         | 0         |
| Pieczywo białe 3 kromki 120 g       | 56 g        | 70        | Pieczywo chrupkie 6 kromek 60 g    | <b>36 g</b> | 35        |
|                                     | <b>56 g</b> | <b>70</b> |                                    | <b>36 g</b> | <b>35</b> |

Rysunki 15 i 16 prezentują wynik symulacji w aplikacji GIGISim, a więc zmiany stężenia glukozy wywołane spożyciem posiłków wg jadłospisu A i B przez osobę chorą na cukrzycę typu II. Choć ogólny wynik możliwy był do przewidzenia bez dodatkowych narzędzi wizualizacyjnych, warto podkreślić użyteczność takich symulacji w szczególności w odniesieniu do efektu IG. Amplitudy zmian glikemii w symulacji są wyraźnie niższe dla jadłospisu B ze względu na niższe IG posiłków, jak i mniejszą zawartość WW. O ile proporcjonalny wpływ ilości węglowodanów na stężenie glukozy we krwi jest dla pacjentów chorych na cukrzycę zrozumiałą, to rola IG w tym procesie jest często niedoceniana lub bywa (z braku odpowiednich materiałów edukacyjnych lub przykładów literaturowych) niezrozumiała. Zaprezentowany scenariusz edukacyjny wyraźnie pokazuje, iż **trzy posiłki o tej samej ilości WW mogą dać różne mieralne stężenia glukozy**: 210–279 mg/dl dla jadłospisu A; 185–220 mg/dl dla jadłospisu B. Wizualizacje pokazują również ciekawy **efekt hipoglikemii reaktywnej** – poziom cukru obniża się poniżej bazowego po spożyciu posiłków o szczególnie wysokim IG (patrz rysunek 15, 10–12 godzina symulacji).

Badania kliniczne udowodniły ścisłe skorelowanie IG diety pacjenta z cukrzycą z poziomem glikemii, jednak warto pamiętać, iż wprowadzenie niskiego indeksu glikemicznego w diecie nie eliminuje konieczności obliczania wymienników węglowodanowych, istotnych dla osób z cukrzycą.



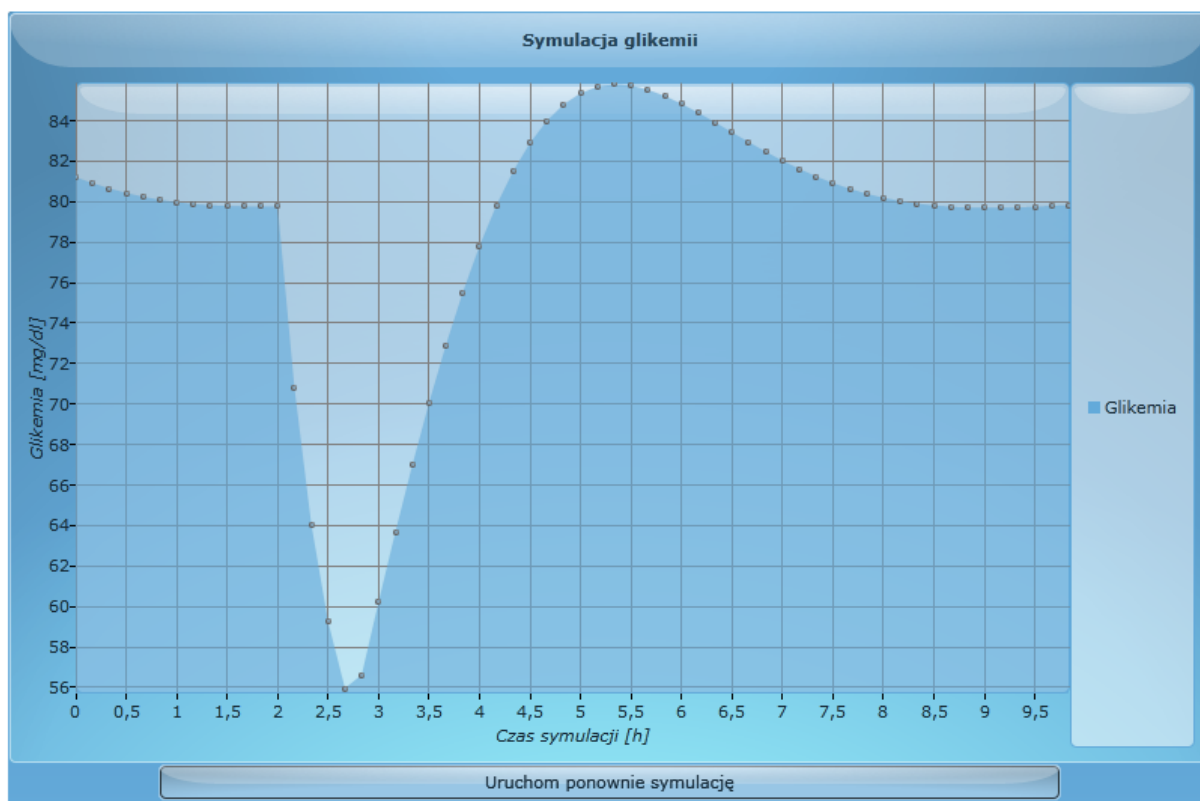
Rysunek 15. Reakcja osoby chorej na cukrzycę typu II dla jadłospisu A. Trzy posiłki o podobnej ilości węglowodanów (ok. 60 g w każdym posiłku), ale różnym IG: 60, 80 i 70



Rysunek 16. Reakcja osoby chorej na cukrzycę typu II dla jadłospisu B. Trzy posiłki o podobnej ilości węglowodanów (ok. 40 g w każdym posiłku), ale różnym IG: 40, 47 i 35

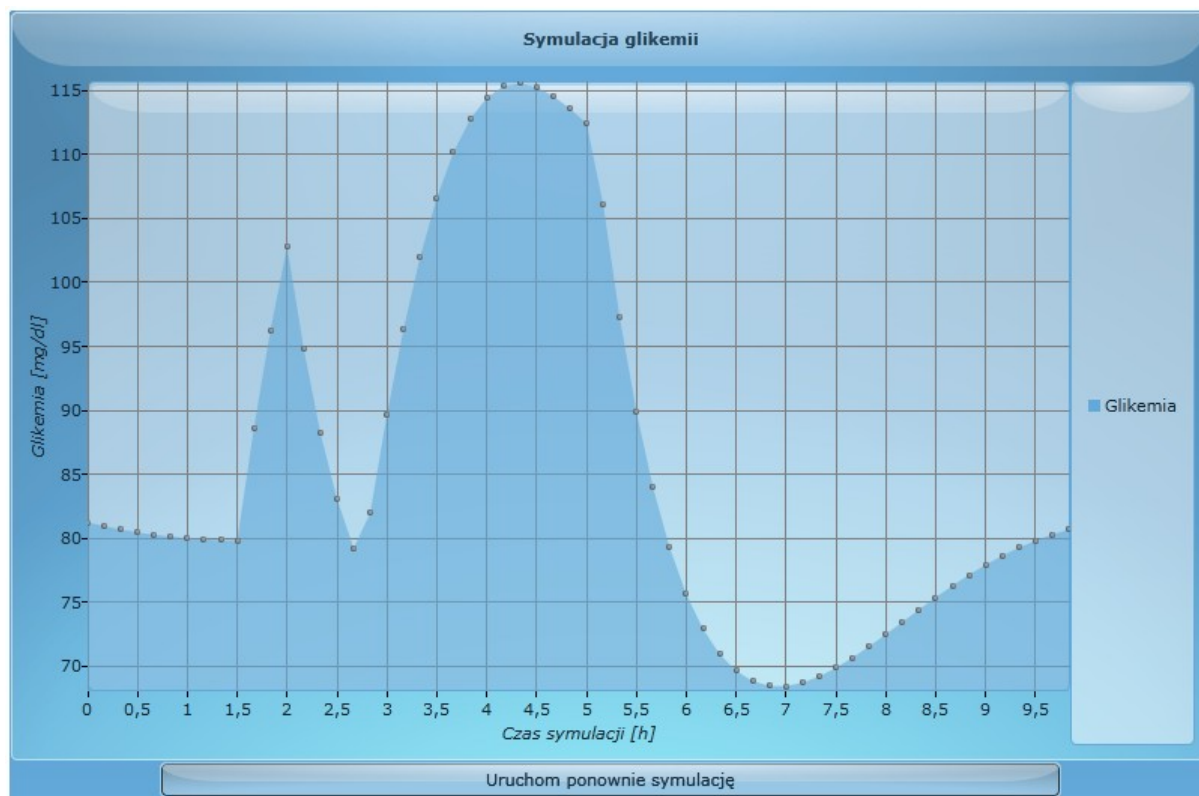
#### 4.1.2. Scenariusz II

Poradniki cukrzycowe często definiują, jaki wysiłek fizyczny jest potrzebny, aby zrównoważyć efekt spożycia pokarmów o określonej ilości wymienników węglowodanowych (WW), dzięki czemu osobom chorym łatwiej jest planować posiłki oraz kontrolować poziom cukru. Niezaplanowany intensywny wysiłek może spowodować groźny dla zdrowia epizod hipoglikemii, stąd zaleca się spożycie wcześniej małego posiłku. Interesującym scenariuszem edukacyjnym będzie więc weryfikacja takich zaleceń przez zasymulowanie jednoczesnego wpływu posiłku i wysiłku fizycznego na glikemię.



Rysunek 17. Wpływ wysiłku fizycznego na czczo na glikemię. Brak wcześniejszego posiłku spowodował stan hipoglikemii utrzymujący się do godziny po zakończeniu wysiłku. 45 minut intensywnego pływania – wpływ widoczny od 2 h symulacji

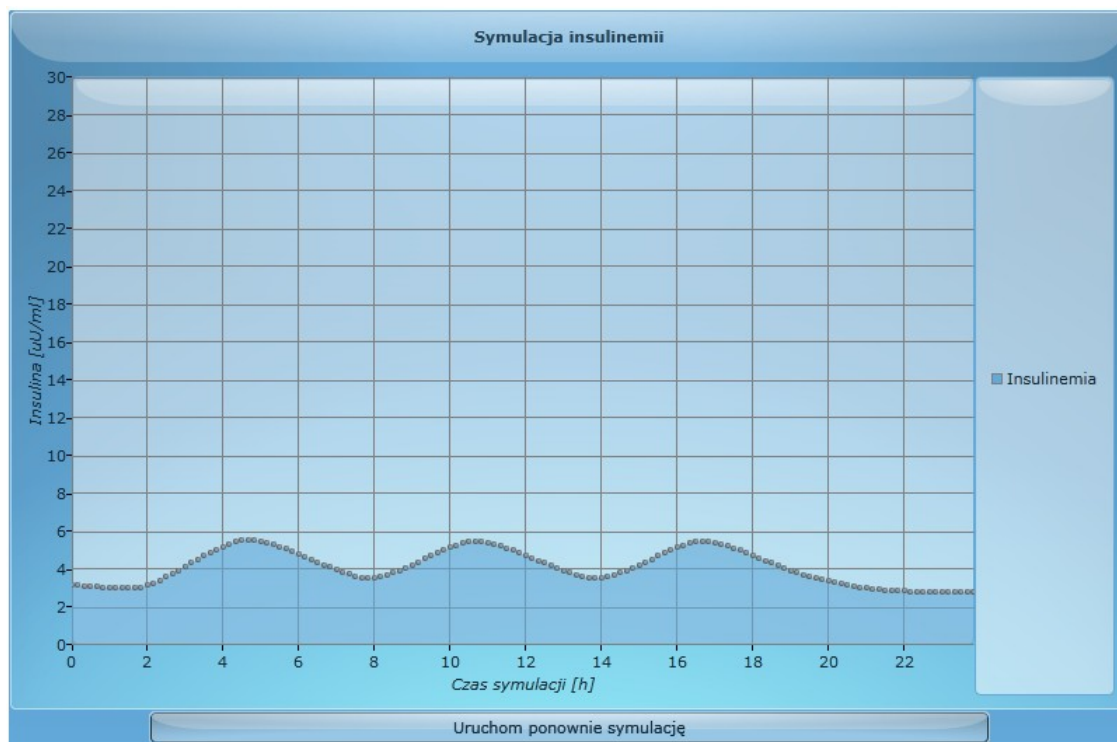
Rysunki 17 i 18 prezentują wyniki eksperymentu przeprowadzonego w programie GIGISim. Symulacja potwierdza zalecenia znane pacjentom z poradników cukrzycowych. Pierwsza wizualizacja unaocznia ryzyko podejmowania intensywnej aktywności fizycznej na czczo lub ogólnie w sytuacji, gdy wyjściowy poziom cukru jest niski. Możliwy do zaobserwowania epizod hipoglikemii może być zniwelowany małym posiłkiem spożytym do pół godziny przed rozpoczęciem aktywności (drugi rysunek), jednak wymaga to od pacjenta umiejętności planowania oraz odpowiedniej wiedzy na temat procesów fizjologicznych toczących się w jego organizmie.



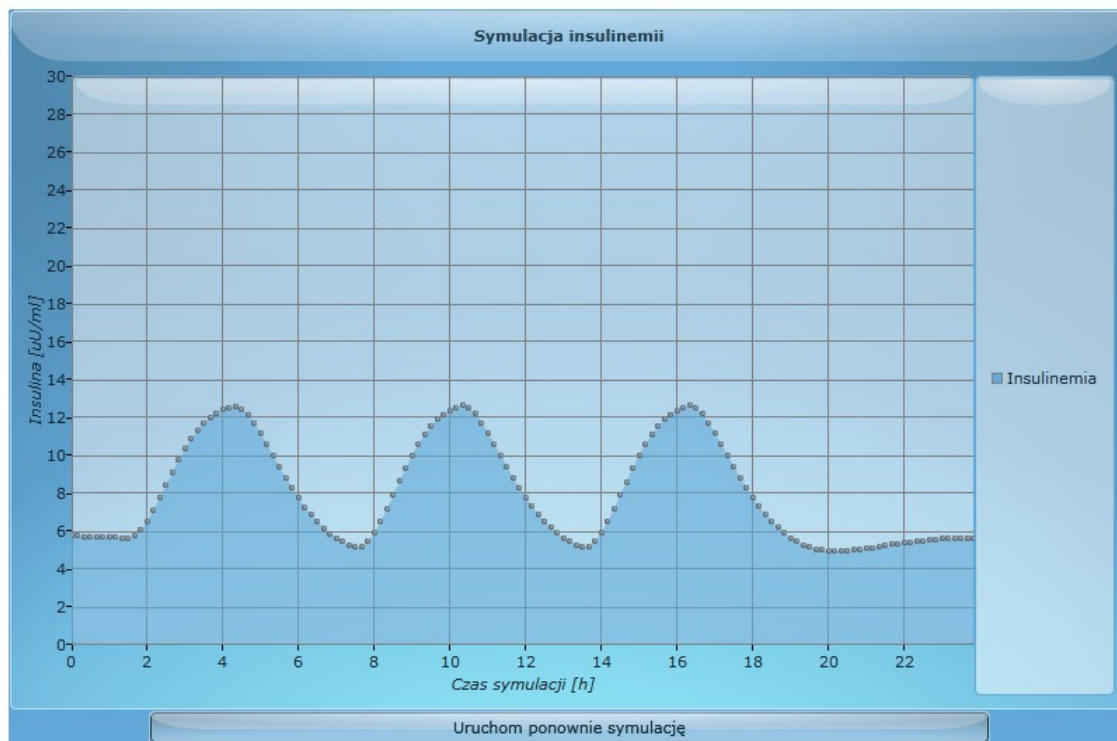
Rysunek 18. Wpływ wysiłku fizycznego na glikemię – 45 minut intensywnego pływania (wpływ widoczny od 2 h symulacji). Spożyty pół godziny wcześniej mały posiłek (20 g węglowodanów – wpływ posiłku na glikemię widoczny od 1,5 h symulacji) zapobiegł hipoglikemii i jej powikłaniom

#### 4.1.3. Scenariusz III

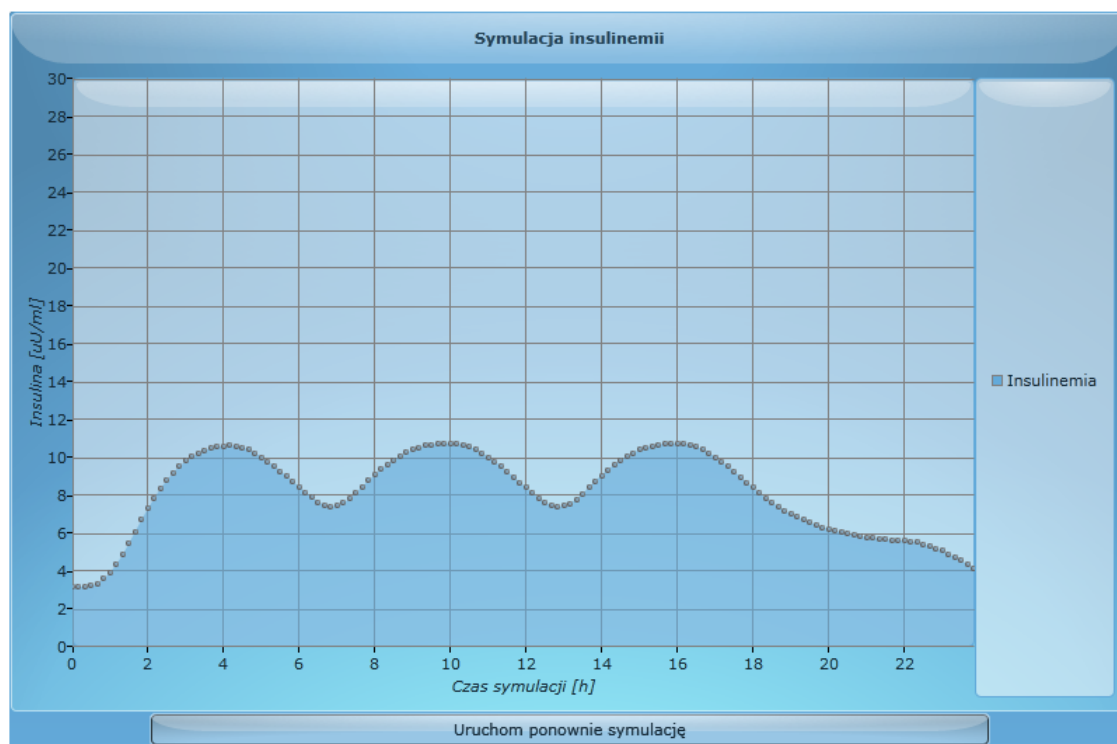
W trzecim scenariuszu edukacyjnym zostanie zaprezentowany wpływ intensywnej insulinoterapii na proces wyrównania glikemii poprzez odtworzenie bazowej i okołoposiłkowej puli insuliny u pacjenta z cukrzycą typu I. Intensywna insulinoterapia metodą wielokrotnych (3–5) wstrzyknień (*basal-bolus*) polega na wielokrotnym stosowaniu wstrzyknień podskórnych insuliny lub analogów insuliny celem zapewnienia występowania jak najczęściej prawidłowych wartości glikemii. Podawana insulina ma naśladować naturalny rytm wydzielania insuliny przez trzustkę, a więc odtworzyć bazowe, dobowe zapotrzebowanie (tzw. *basal*), co uzyskuje się insuliną długo działającą, oraz zrównoważyć hiperglikemię posiłkową (tzw. *bolus*) przez podanie w iniekcji insuliny ludzkiej lub szybko działającego jej analogu. Tzw. intensywna insulinoterapia oznacza dostosowywanie na bieżąco przez chorego ilości insuliny do spożywanych posiłków, wysiłku fizycznego i innych czynników w odróżnieniu od terapii tradycyjnej, w której to posiłki i tryb życia są dostosowane do wstrzykiwanej insuliny.



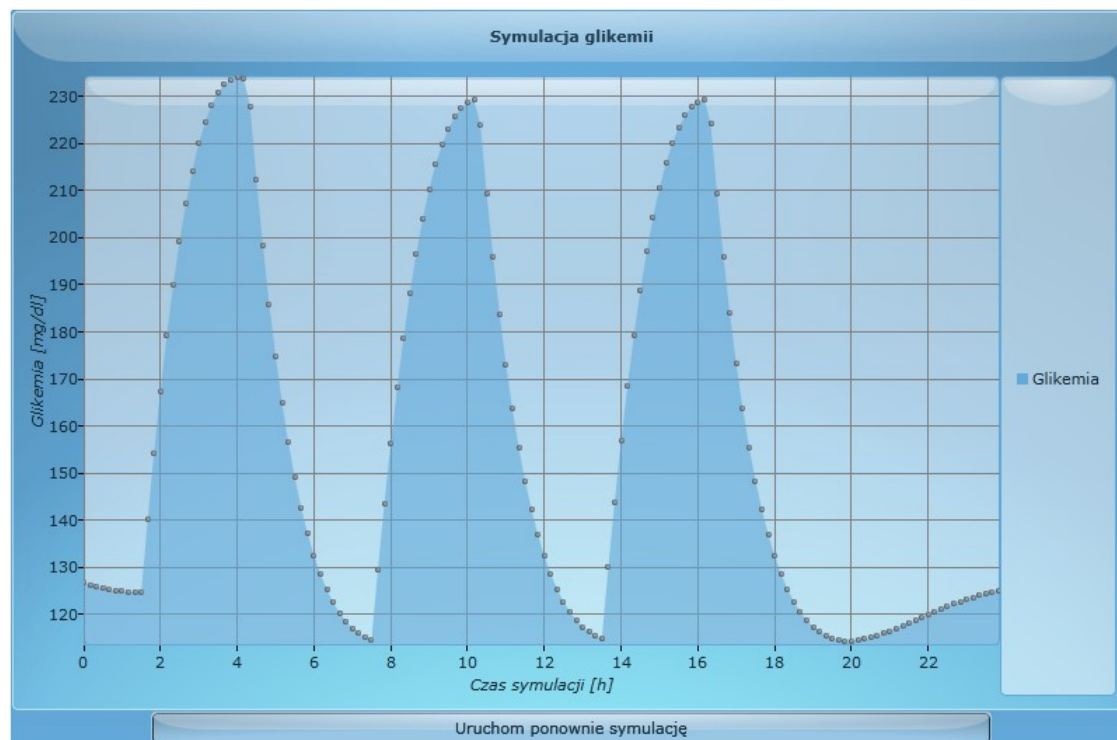
Rysunek 19. Wydzielanie insuliny u osoby z cukrzycą typu I – niski poziom bazowy oraz niewielkie wzrosty okołoposiłkowe



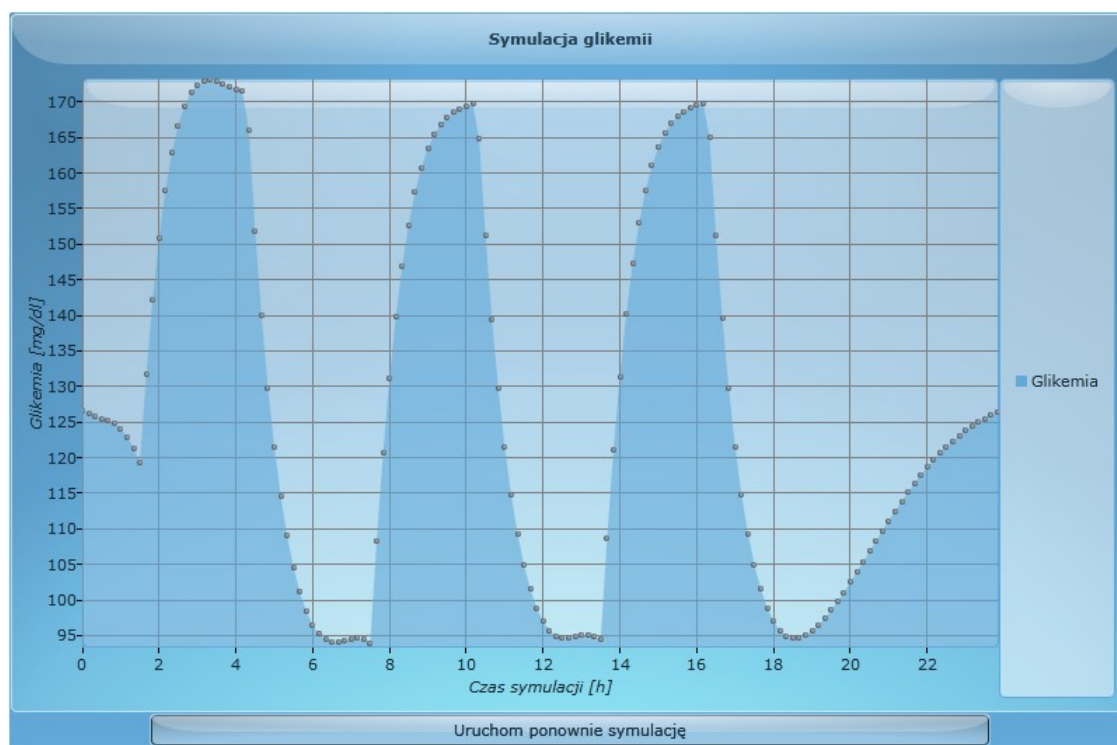
Rysunek 20. Wydzielanie insuliny u osoby zdrowej. Poziom bazowy utrzymuje stężenie glukozy przez całą dobę na prawidłowym poziomie, zaś okołoposiłkowe wyrzuty insuliny niwelują hiperglikemię posiłkową



Rysunek 21. Symulacja metody *basal-bolus*. Dawka *basal* odtwarza pulę podstawową, zapobiegając hiperglikemii również w nocy. Trzy bolusy insuliny szybko działającej niwelują hiperglikemię posiłkową



Rysunek 22. Zmiany w stężeniu glukozy po spożyciu trzech posiłków u osoby z cukrzycą typu I, bez terapii insuliną. Brak własnej insuliny lub jej upośledzone i niedostateczne wydzielanie powodują zbyt wysoki poziom cukru



Rysunek 23. Zmiany w stężeniu glukozy po spożyciu trzech posiłków u osoby z cukrzycą typu I przy zastosowaniu terapii insuliną metodą *basal-bolus*. Poziom cukru po posiłku jest niższy o ok. 60 mg/dl dzięki iniekcjom insuliny krótko działającej

Rysunki 19, 20 i 21 prezentują kolejno: dobowe zmiany w stężeniu insuliny u osoby chorej na cukrzycę typu I, której nie podano insuliny; osoby zdrowej, u której można wyraźnie zaobserwować prawidłowy dobowy cykl wydzielania insuliny, oraz zbliżony profil dobowy uzyskany u osoby chorej przez zastosowanie jednej iniekcji preparatu długo działającego (*basal* – Glargina) i trzech iniekcji insuliny typu Regular. Taki wynik symulacji może pomóc pacjentowi w zrozumieniu roli insulinoterapii, jej wpływu na wyrównanie glikemii oraz wyrobić umiejętność dobierania preparatów insulinowych o różnych profilach czasowych w zależności od rzeczywistej potrzeby.

Rysunki 22 i 23 dodatkowo przedstawiają kolejno wizualizację zmian w stężeniu glukozy we krwi u osoby chorej na cukrzycę typu I bez terapii insuliną oraz po jej zastosowaniu w schemacie *basal-bolus*.

Zdaniem autorki dzięki aplikacji GIGISim użytkownik może dowolnie eksperymentować z dawkami i typami insuliny na ekranie komputera, weryfikować czasy podania, typy i działanie tych preparatów na przykład w odniesieniu do spożytych posiłków. Dzięki temu może rozwinąć swoje zrozumienie rozważanych w tej pracy dynamicznych procesów regulacji, od których zależy jego zdrowie.

## 4.2. Użyteczność systemu GIGISim, spodziewany rezultat wdrożenia systemu

Użyteczność dowolnego systemu CAD może być mierzona następującymi wskaźnikami:

- mierzalnymi czynnikami klinicznymi, takimi jak np. spadek poziomu HbA1c, obniżenie ciśnienia tętniczego, uproszczenie terapii itp.;
- czynnikami behawioralnymi, takimi jak: samopoczucie pacjenta, poziom zadowolenia z terapii, podniesienie więzi pomiędzy lekarzem i pacjentem, wpływ na jakość życia;
- wpływem na infrastrukturę szpitalno-naukową – tu wymienić można użyteczność technologii, poprawienie i usprawnienie procesu obsługi pacjenta w szpitalu, obniżenie kosztów leczenia, wyrównanie dostępu do usług medycznych.

Przegląd piśmiennictwa naukowego dotyczącego systemów telemedycznego wsparcia dla chorych na cukrzycę pokazuje, że w zdecydowanej większości systemy te efektywnie oddziałują na stan zdrowia pacjentów<sup>22</sup>, a ich pilotażowe wdrożenia wykazywały również pozytywne skutki ekonomiczne w postaci redukcji kosztów terapii. Według Verhoeven *et al.* [108] największe korzyści z wdrożenia klinicznego systemu telemedycznego wsparcia wyrażały się w wysokiej satysfakcji z zastosowanych **nowoczesnych technologii** (w 26 z 39 przeanalizowanych badań), zarówno wśród personelu, jak i pacjentów. Korzyści te były widoczne także w **poprawie metabolicznej kontroli** cukrzycy (w 21 z 39 badań) oraz **redukcji kosztów** (w 16 z 39 badań). Autorzy [109] oraz [110] zaobserwowali zaś znaczną **redukcję powikłań cukrzycowych** wśród pacjentów testujących telemedyczny system monitorujący postępy terapii.

Jak wykazują badania, największy sukces na płaszczyźnie behawioralnej odnoszą:

- I. Systemy zakładające codzienne przysyłanie danych od pacjenta do centrum monitorowania lub ośrodka medycznego. Dzięki takiemu rozwiązaniu pacjenci czują, iż prowadzenie dziennika kontroli (w tym przypadku internetowego) ma sens, a dane zostaną zgromadzone i poddane analizie.
- II. Systemy wspomagające intensywną edukację chorych i udzielające zwrotnych, zindywidualizowanych zaleceń i wskazówek dla pacjentów. **Takim systemem ma po wdrożeniu być aplikacja GIGISim.** W tabeli 12 znaleźć można porównanie systemu GIGISim z dwoma najbardziej znanymi aplikacjami edukacyjnymi bazującymi na modelach.

---

<sup>22</sup> Przykładowo Jaana i Paré [107] wykazali poprawę wyrównania metabolicznego cukrzycy w postaci istotnego spadku HbA1c w grupie 9 spośród 17 przeanalizowanych badań.

---

**Główną zaletą GIGISim** na tle istniejących rozwiązań jest z pewnością najszerszy zakres oferowanych symulacji w odniesieniu do różnych aspektów terapii oraz możliwość współpracy z innymi aplikacjami telemedycznymi.

Tabela 12. Porównanie GIGISim z istniejącymi systemami edukacyjnymi.

| Cecha systemu                                                               | AIDA v 4.3a                                                                                                   | DIASNet                                  | GIGISim              |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------|
| Symulacje dla osób chorych na cukrzycę typ I                                | TAK                                                                                                           | TAK                                      | TAK                  |
| Symulacje dla osób chorych na cukrzycę typ II                               | –                                                                                                             | –                                        | TAK                  |
| Symulacje dla osób zdrowych                                                 | –                                                                                                             | –                                        | TAK                  |
| Symulacje dla diety – ilość węglowodanów                                    | TAK                                                                                                           | TAK                                      | TAK                  |
| Symulacje dla diety – IG                                                    | –                                                                                                             | –                                        | TAK                  |
| Symulacje dla wysiłku fizycznego                                            | –                                                                                                             | –                                        | TAK                  |
| Symulacje dla insuliny                                                      | TAK 34 typy insuliny                                                                                          | TAK 3 typy insuliny                      | TAK 5 typów insuliny |
| Gotowe scenariusze edukacyjno-symulacyjne                                   | TAK<br>ok. 40                                                                                                 | –                                        | TAK<br>obecnie 3     |
| Modele symulacyjne                                                          | glukoza<br>insulina<br>absorpcja glukozy<br>utyliczacja tkankowa<br>glukozy<br>produkcja endogenna<br>glukozy | glukoza<br>insulina<br>absorpcja glukozy | glukoza<br>insulina  |
| Dostęp <i>online</i> w Internecie                                           | TAK                                                                                                           | TAK                                      | TAK                  |
| Aplikacja desktopowa                                                        | TAK (DOS)                                                                                                     | –                                        | –                    |
| Możliwość pracy w sieci usług jako niezależny komponent dla innych systemów | –                                                                                                             | –                                        | TAK                  |
| Możliwość pozyskiwania danych z innych systemów                             | –                                                                                                             | –                                        | TAK                  |

Autorka spodziewa się, że wdrożenie platformy GIGISim spowoduje:

- skuteczniejszą i bardziej precyzyjną metaboliczną kontrolę cukrzycy wśród chorych;
- poprawę wiedzy pacjentów o cukrzycy i wzrost ich świadomości przebiegu i następstw choroby;
- poprawę współpracy z lekarzem w zakresie sprawowanej opieki;
- korzystne zmiany w edukacji młodych pacjentów, do czego może przyczynić się interaktywny, graficzny interes systemu GIGISim.

#### 4.2.1. Sposób wdrożenia systemu wśród pacjentów

Praktyczne zastosowanie opisanych w tej pracy metod wymaga implementacji w środowisku powszechnie stosowanym i dostępnym dla pacjentów i użytkowników komputerów. Takim środowiskiem wykonawczym może być aplikacja dla systemu Windows lub portal internetowy. Drugie rozwiązanie, choć trudniejsze w implementacji, ma wiele zalet – oprogramowanie będzie dostępne dla użytkowników wszystkich systemów, o ile posiadać oni będą dostęp do Internetu i przeglądarkę internetową. Ponadto użytkownik będzie zwolniony z konieczności instalowania i konfigurowania oprogramowania. Wreszcie długotrwałą zaletą będzie to, że wszelkie aktualizacje dokonywane będą na serwerze aplikacji, dzięki czemu użytkownik ma gwarancję pracy zawsze z najnowszą wersją.

Do implementacji aplikacji webowej GIGISim autorka wykorzystała technologię ASP.NET 3.5. Kod aplikacji i modułów stworzono w języku C#. Jako silnik danych aplikacja wykorzystuje MS SQL Server 2008 lub inne źródła danych udostępnione poprzez serwisy sieciowe. Interaktywne wizualizacje i wykresy wykonywane w przeglądarce internetowej są realizowane dzięki technologii Silverlight 3.0, która umożliwia szybkie renderowanie złożonych obrazów. Silverlight jest alternatywą dla technologii Flash, wspieraną przez środowisko .NET.

Najciekawszą cechą aplikacji GIGISim jest jej **architektura, umożliwiająca współpracę z innymi systemami telemedycznymi**, wymianę danych oraz udostępnianie modułu obliczeniowo-symulacyjnego dla innych podmiotów w sieci. Szerzej o tym traktuje rozdział 5.

## 5. GIGISim jako samodzielny komponent ogólnej platformy telemedycznej

### 5.1. Rozwój usług telemedycznych

**Telemedycyna** (*medycyna na odległość*) – jest to najnowsza forma technicznego wspomagania medycyny i opieki zdrowotnej łącząca w sobie elementy telekomunikacji, informatyki oraz medycyny. Dzięki wykorzystaniu nowych technologii telemedycyna ma następujące zalety:

- pozwala przełamywać bariery geograficzne w dostępie do specjalistycznych usług medycznych, co silnie podkreślają autorzy raportu [93];
- umożliwia wymianę specjalistycznych informacji oraz transmisję i przetwarzanie obrazów medycznych wysokiej jakości – cechą tę ma np. oparty na algorytmach falkowych WinVicos [97];
- w przypadku diagnozy na odległość telemedycyna pozwala zaoszczędzić czas pacjenta i lekarza, dzięki czemu dany specjalista jest w stanie udzielić większej liczby porad<sup>23</sup>;
- umożliwia monitorowanie stanu zdrowia i postępów w terapii chorób przewlekłych [102];
- pozwala na dostęp do zdalnych baz danych, w tym kart choroby pacjentów, wyników badań (np. radiologicznych – m.in. w szpitalu im. Jana Pawła II w Krakowie system NetRAAD), umożliwiając często wspólną interaktywną pracę nad dokumentacją medyczną grupie konsultantów na odległość (np. TeleDICOM).

Największą jednak zaletą optymalnie zaprojektowanej infrastruktury telemedycznej jest obniżenie kosztów leczenia<sup>24</sup>. Chociaż budowa i wdrażanie systemów informatycznych wiąże się ze znacznymi wydatkami, sam koszt usług medycznych świadczonych przy wsparciu rozwiązań telemedycznych staje się dużo niższy. W dalszej perspektywie telemedycyna, udostępniając szerokiemu gronu pacjentów internetowe programy, czy to prewencyjne, edukacyjne, czy też systemy

---

<sup>23</sup> Dane USA wykazują, iż przy obecnym wzroście zachorowań na cukrzycę i szacowanej liczbie chorych oscylującej w samych Stanach w okolicach 25 milionów osób i dotychczasowym modelu leczenia (bezpośrednie wizyty lekarskie) wkrótce kraj ten nie będzie w stanie zagwarantować odpowiedniej ilości specjalistów endokrynologów dla wszystkich chorujących [95].

<sup>24</sup> Patrz raport z 2009 roku sporządzony dla amerykańskiego rządu, Bashshura *et al.* [93].

---

wczesnej, zdalnej diagnostyki, pozwala oszczędzić na kosztownym leczeniu już rozwiniętych chorób<sup>25</sup>.

Należy tu również zauważyć, iż obecne technologie inżynierii oprogramowania (np. rozważany w tej pracy SOA – patrz rozdział 5.3, czy też Cloud Computing) w zastosowaniu do globalnej sieci usług telemedycznych potrafią również znacząco obniżyć<sup>26</sup> koszty tworzenia samego oprogramowania sieciowego. Warto dodać, że przez wprowadzanie odpowiedniej architektury można zapewnić skalowalność takich systemów, podnieść integralność danych (przez wprowadzenie współdzielonych repozytoriów) oraz umożliwić łatwe utrzymanie i wymianę niezależnych modułów i interfejsów.

Wiodące europejskie projekty telemedyczne to od 2000 roku GALENOS, DELTASS, MEDASHIP czy EMISPHER. Polskie inicjatywy mające na celu rozwinięcie sieci telemedycznych mają obecnie charakter jedynie lokalny. Przykładami mogą być tutaj projekty współfinansowane ze środków Unii Europejskiej, takie jak: „Regionalna sieć telemedyczna” – projekt realizowany przez Szpital Uniwersytecki w Krakowie (teleradiologia oraz telekonsultacje) czy „Telemedycyna w regionie kujawsko-pomorskim”<sup>27</sup>.

Szczególną przydatność telemedycyny **dla diabetologii** podkreśla Klonoff [94], wskazując, iż większość pomiarów medycznych i obserwacji w przypadku cukrzycy jest wykonywana nie w szpitalu czy gabinecie, ale u pacjenta w domu, wizyty zaś mają zazwyczaj charakter konsultacyjny, gdzie lekarz na podstawie zgromadzonych przez pacjenta danych zleca dalsze badania lub wprowadza modyfikacje w terapii, co mógłby uczynić również zdalnie. Barierą może być jednak, oprócz braku odpowiedniego systemu telemedycznego, również brak wiedzy z zakresu obsługi komputera wśród pacjentów, jak i personelu lub też nieufność do takich metod leczenia. Trudności te przez m.in. Pacini i Tura [100] są uważane za największe przeszkody w rozwoju ogólnie rozumianej telemedycyny.

## 5.2. Architektura systemów telemedycznych

Usługi telemedyczne oferowane chorym na cukrzycę mogą być realizowane w systemach teleinformatycznych o różnych strukturach [70, 71]. Analizując przykładowe systemy rozważane w tej pracy, można zauważyć, iż systemy komputerowe dedykowane opiece zdrowotnej, w tym systemy

---

<sup>25</sup> Patrz raport ADA „Economic costs of diabetes in the United States” [101].

<sup>26</sup> Przykładowo system IDN [98] – patrz również Salzsieder, pozycja [47] – integrujący projekty i rozwiązania dla diabetologii, rozwijany w Niemczech i finansowany z funduszy ubezpieczalni medycznych, wykazał oszczędności rzędu 1 800.00 euro rocznie na pacjenta.

<sup>27</sup> Projekt realizowany przez Samorząd Województwa Kujawsko-Pomorskiego. W wyniku realizacji pierwszego projektu uzyskano obniżenie kosztów konsultacji medycznej przez eliminację potrzeby transportu pacjenta i jego dokumentacji medycznej. Projekt przyczynił się ponadto do utworzenia i modernizacji infrastruktury teleinformatycznej [103].

telemedyczne, posiadają zazwyczaj podobną architekturę obejmującą wylistowane poniżej komponenty:

- I. **Bazę użytkowników systemu** (pacjentów, lekarzy, pracowników administracyjnych szpitali, konsultantów itp.) oraz funkcjonalność pozwalającą na ich autentykację, np. podanie loginu i hasła. Specyfika obszaru stawia przed systemami telemedycznymi wysokie wymagania w kwestii zapewnienia najwyższej poufności i integralności danych (w przypadku systemów dostępnych w sieciach publicznych konieczna jest ochrona dostępu do danych) oraz autoryzację (weryfikacja uprawnień logującego się użytkownika – np. pacjent, administrator systemu itp.) na zdalnym serwerze.
- II. **Bazę danych pacjentów** – w tym kart chorób (EPR, ang. *Electronic Patient Record*; EHR, ang. *Electronic Health Record*), obrazów medycznych, wyników badań diagnostycznych – w zależności od specjalizacji systemu. Przykładowo systemy dedykowane cukrzykom mogą być wyposażone w bazy danych przechowujące dane o diecie pacjenta, zastosowanych lekach insulinoterapii, wynikach pomiaru glikemii czy ciśnienia.
- III. **Interfejs użytkownika (GUI)** umożliwiający:
  - wprowadzanie danych do systemu – w przypadku systemów telemedycznych dane mogą być wprowadzane przez zdalne terminale, urządzenia przenośne itp.;
  - przeglądanie danych w systemie – w szczególności system może posiadać moduł raportujący, tworzący zestawienia statystyczne z danych w bazach i prezentujący je użytkownikom.
- IV. **Moduł komunikacji** zapewniający zdalny kontakt pomiędzy użytkownikami systemu np. lekarzem i pacjentem, grupą konsultantów, zrealizowany w postaci transmisji GSM, interaktywnej aplikacji WWW, skrzynki poczty elektronicznej, *chatu* lub nawet wideokonferencji.
- V. **Moduł specjalistyczny**, zapewniający użytkownikom systemu dodatkową funkcjonalność, np.
  - modele epidemiologiczne ułatwiające analizę rozwoju chorób przewlekłych;
  - algorytmy analizy statystycznej wspomagające uzyskiwanie danych dla placówek naukowych;
  - symulacje edukacyjne – jak w systemie GIGISim, AIDA czy KADIS [98].

Zauważyć należy, iż **największą wartość merytoryczną** posiadają w rozważanych systemach posiadają moduły specjalistyczne, pozostałe części składowe systemu np. telemedycznego, choć konieczne do jego uruchomienia i wdrożenia są z punktu widzenia architektury systemów komputerowych zawsze realizowane w podobny sposób (zgodnie z wytycznymi inżynierii

oprogramowania), ich stworzenie zaś jest kosztowne. Rozwiązaniem tego problemu może być stworzenie systemu telemedycznego w oparciu o architekturę SOA.

### 5.3. Propozycja ogólnego systemu współdzielącego specjalistyczne komponenty w oparciu o architekturę SOA

**Architektura oparta na usługach** (SOA) jest to koncepcja tworzenia systemów informatycznych, w której największy nacisk kładzie się na definiowanie i implementację **usług** spełniających konkretne wymagania użytkownika, w oddzieleniu od możliwego środowiska pracy tychże usług czy koniecznych interfejsów użytkownika. Mianem **usługi** określa się tu każdy element oprogramowania mogący działać niezależnie od innych oraz posiadający zdefiniowany interfejs, czyli definicję udostępnianych funkcjonalności. Interfejsy usług są zazwyczaj definiowane w sposób abstrakcyjny i niezależny od platformy programistycznej, np. w postaci diagramów UML albo ściśle w notacji technicznej, np. za pomocą formatu WSDL, określającego opis usługi sieciowej, sposób jej wywołania czy też zwracanych przez nią typów danych. Szczegóły implementacyjne usługi, technologia, w jakiej ją stworzono, czy nawet język programowania są niewidoczne i nieistotne z punktu widzenia odbiorców usług. Dodatkowo zakłada się, że istnieje wspólne, dostępne dla wszystkich usług medium komunikacyjne – np. Internet, umożliwiające swobodny przepływ danych pomiędzy różnymi usługami, udostępnianymi przez dowolne jednostki. SOA zastosowane dla usług telemedycznych oznaczać będzie możliwość płynnej wymiany danych pomiędzy istniejącymi komponentami oraz udostępnianie specyficznej funkcjonalności (w przypadku GIGISim – obliczeń symulacyjnych) na potrzeby innych systemów.

Konieczność integracji różnych platform i rozwiązań medycznych w jeden system wymieniają Graszew i Roefols [97], wprowadzając jednocześnie pojęcie u-Health (ang. *ubiquitous health*) lub VH (ang. *virtual hospital*) dla określenia takiego systemu.

#### **Zalety architektury SOA:**

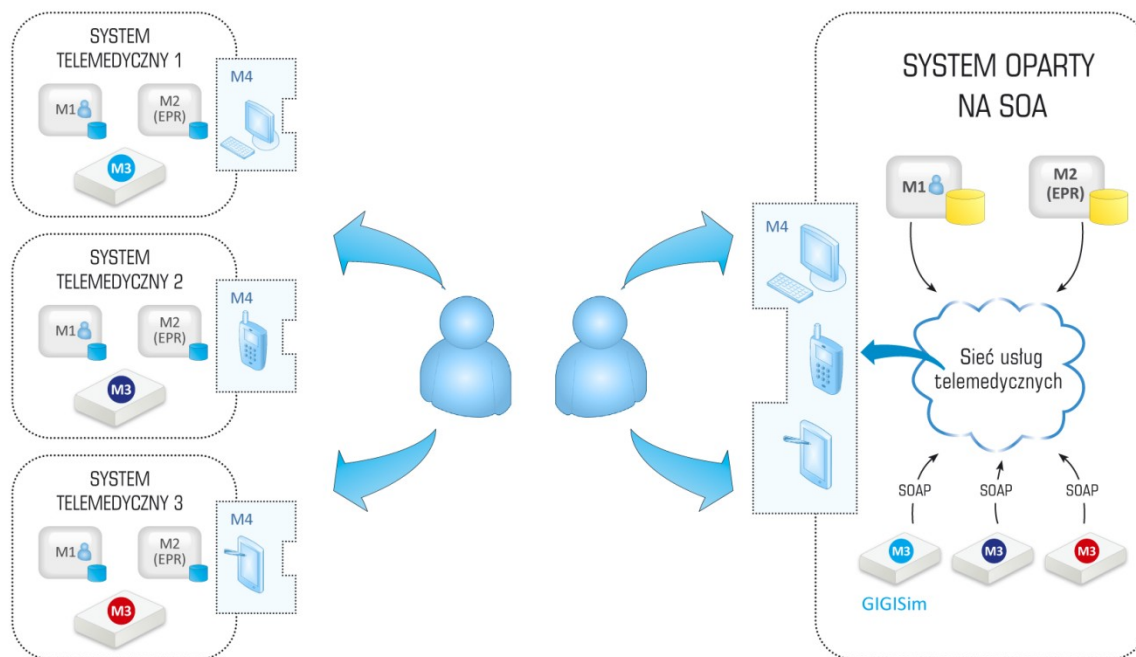
- spadek kosztów na budowę podsystemów – części współdzielone w infrastrukturze, jak karty chorób (EPR) pacjentów, są tworzone jednorazowo;
- możliwe dodawanie różnych interfejsów graficznych (nowocześniejszych czy wydajniejszych) do istniejących systemów, bez konieczności zmiany działającej już logiki obliczeniowej – przykładowo system posiadający interfejs w postaci strony WWW może dodatkowo udostępnić swoje usługi dla telefonów komórkowych;
- możliwość łączenia w istniejących systemach funkcji i rezultatów do tej pory dostępnych w systemach niezależnych, np. system szpitalny do tej pory obsługujący karty historii choroby zostanie po połączeniu z innymi systemami wyposażony w funkcje analizy danych, *data*

*mining* itp. Dodatkową zaletą jest w takiej sytuacji fakt, iż po dołączeniu nowej funkcjonalności istniejący interfejs użytkownika się praktycznie nie zmieni. Przykładowo pracownicy szpitala nie będą musieli zapoznawać się z nowym systemem, a jedynie z obsługą nowych funkcji w znanym im już narzędziu. Obniża to koszty szkoleń personelu medycznego i wdrożenia systemu;

- wspólne mechanizmy bezpieczeństwa (SSL, HTTPS, VLAN) i wspólne mechanizmy uwierzytelniania i autoryzacji (wspólne np. z ogólnopolskim systemem dla szpitali);
- skupienie się w pracy badawczej ośrodków naukowych działających w obszarze telemedycyny na rozwoju innowacyjnych komponentów, które zintegrować można będzie w sieci usług bez konieczności ponoszenia kosztów realizacji dodatkowych funkcji, jak wprowadzanie danych, raportowanie, przechowywanie historii choroby itp.

**Cloud computing** („przetwarzanie w chmurze”) – to model dostępu do oprogramowania, gdzie funkcjonalność, rozumiana jako usługa (dająca wartość dodaną użytkownikowi), oferowana jest przez usługodawcę, który równocześnie zapewnia infrastrukturę potrzebną do uruchomienia usługi. Oznacza to eliminację konieczności zakupu licencji na oprogramowanie, czy też instalowania i administracji oprogramowania przez użytkowników. Pacjenci korzystający z usług telemedycznych w domu, szpitalu i jednostki medyczne płacą jedynie za użytkowanie określonej usługi, np. za możliwość korzystania z internetowego dziennika terapii. Nie zakupują sprzętu ani oprogramowania. Cloud computing zastosowany w telemedycynie oznaczać więc będzie wirtualną chmurę usług i aplikacji medycznych dostępnych dla pacjentów oraz personelu medycznego za pośrednictwem Internetu. Oprogramowanie nie musi być instalowane, uaktualniane ani utrzymywane przez użytkownika. Zajmuje się tym usługodawca, aktualizując i utrzymując oprogramowanie na serwerze. Takie rozwiązanie z punktu widzenia szpitala oznacza oszczędności w zakresie zatrudnienia personelu technicznego, a dla pacjentów wiąże się z łatwym dostępem i intuicyjnym sposobem korzystania z oprogramowania w oparciu o przeglądarkę internetową.

Przykładowo projekt utworzenia sieci usług telemedycznych został opracowany na Uniwersytecie w Cordobie we współpracy z Ministerstwem Zdrowia oraz Agencją Naukową miasta Cordoba (*Cordoba Science Agency* [92]). System umożliwia zdalny dostęp do danych medycznych i kartotek pacjentów dla szpitali i jednostek badawczych stowarzyszonych w projekcie (2 szpitale w mieście Cordoba oraz 8 szpitali zlokalizowanych do 350 km od miasta) oraz wspólną pracę i konsultacje przez Internet dla specjalistów. Współpraca odbywa się za pośrednictwem bezpiecznej, ogólnej platformy, do której w przyszłości tworzone będą kolejne moduły udostępniające usługi telemedyczne również dla pacjentów. Wśród rozwiązań ogólnych w dziedzinie diabetologii wyróżnić można system IDN (Vogt, Augstein i Salzsieder [98]), integrujący kilka istniejących systemów, w tym system KADIAS opisany w rozdziale 2, w ogólną platformę usług wspomagających terapię cukrzycy.



Rysunek 24. Przykłady możliwej architektury trzech systemów telemedycznych ze wskazaniem powielających się modułów i funkcjonalności. Każdy z systemów ma własną bazę użytkowników (moduł M1), bazę historii choroby i terapii (np. EPR – moduł M2), moduł specjalistyczny oferujący daną funkcjonalność telemedyczną (np. zdalne diagnozy, przetwarzanie obrazów telemedycznych – moduł M3) oraz interfejs użytkownika (moduł M4). Po lewej stronie ilustracji trzy niezależne systemy o klasycznej architekturze, udostępniające dedykowane funkcjonalności za pośrednictwem różnych interfejsów użytkownika: aplikacja webowa (1), telefon komórkowy (2) i urządzenie przenośne (3). Po prawej stronie alternatywna propozycja architektury systemu współdzielącego usługi i dane w architekturze SOA. Spójny system obsługi różnych typów urządzeń zdalnych pozwala użytkownikowi na wybór dowolnego z dostępnych interfejsów użytkownika

## 5.4. Architektura systemu GIGISim stworzonego na potrzeby pracy

### 5.4.1. Komponenty systemu. Przykłady integracji GIGISim z istniejącymi systemami telemedycznymi

Aby zrealizować w pełni funkcjonalność założoną dla systemu GIGISim, architektura systemu powinna obejmować kilkanaście modułów, oznaczonych dla ułatwienia symbolami  $M_1..M_n$ .

**$M_1$**  – moduł administracji użytkownikami, a więc baza danych pacjentów, metody logowania i autoryzacji dla istniejących użytkowników, funkcjonalność zakładania nowych użytkowników i edycji ich danych. Funkcjonalność tego modułu zarówno w systemie GIGISim, jak w innych rozwiązaniach telemedycznych w architekturze SOA mógłby pełnić centralny system pacjentów, np. ogólnopolska baza udostępniająca również usługi autoryzacji użytkowników.

**$M_2$**  – moduł historii terapii pacjentów, w tym:

- bazę danych o diecie pacjentów oraz obsługę wprowadzania / przeglądania diety i dodatkowo bazę produktów spożywczych;
- bazę na wyniki leczenia pacjentów – zastosowaną insulinoterapię, leki, wyniki samokontroli oraz logikę pozwalającą na wprowadzanie i przeglądanie tych danych.

Funkcjonalność tego modułu realizują już tzw. systemy EPR. Budowa takich wymaga znacznych nakładów finansowych z wielu względów: konieczność zachowania poufności danych pacjentów, obsługa dedykowanych standardów, jak HL7 dla danych i DIACOM dla obrazów medycznych, stąd pożądane jest stworzenie jednego spójnego systemu EPR<sup>28</sup> (np. krajowego) i wykorzystywanie przez zdalne systemy tam zgromadzonych danych. Przyczynia się to również do podniesienia integralności i jakości danych medycznych.

**$M_3$**  – moduł symulacyjny – implementacja modeli symulacyjnych – obliczenia numeryczne, których wynikiem jest generacja krzywych wskazujących na wahania w glikemii pacjenta w zależności od dokonanych wyborów i decyzji w codziennej terapii. Ten moduł jest zasadniczą częścią pracy, a niniejsza rozprawa opisuje metody jego realizacji i proponowane przez autorkę algorytmy symulacyjne. Aby moduł ten mógł być wykorzystywany w innych systemach jako narzędzie

---

<sup>28</sup> Rządowy projekt informatyzacji publicznej służby zdrowia „e-Zdrowie Polska 2009-2015” zakłada wdrożenie krajowego systemu EPR w architekturze SOA: „Elektroniczna Platforma Gromadzenia Analizy i Udostępniania Zasobów Cyfrowych o Zdarzeniach Medycznych”.

---

edukacyjne czy dodatkowe wsparcie dla wizualizacji danych, został on udostępniony w postaci usługi sieciowej.

**M<sub>4</sub>** – moduł wizualizacji – nowoczesne technologie umożliwiają obecnie praktycznie dowolną wizualizację wyników otrzymanych z usług (tu z modułu M<sub>3</sub>) w postaci np. wykresów prezentowanych w przeglądarkach WWW użytkowników, w programach instalowanych na komputerze (gry edukacyjne), na ekranach telefonów komórkowych lub we fragmentach raportów dla personelu medycznego w systemach szpitalnych.

W ramach pracy badawczej autorka stworzyła przykładowy interfejs wizualizacyjny w postaci aplikacji webowej dostępnej dla użytkowników poprzez przeglądarkę internetową. Docelowa architektura obejmuje więc moduł symulacyjny (M<sub>3</sub>) dostępny w postaci usługi sieciowej, zrealizowany w technologii WCF, oraz przykładowy interfejs użytkownika zrealizowany, jako aplikacja webowa w technologii ASP.NET 3.5 i Silverlight 3.0, udostępniający interaktywne wizualizacje i animacje na stronie WWW, realizujący podstawową zakładaną funkcjonalność modułu M<sub>4</sub>.

#### **5.4.2. Interfejs użytkownika w GIGISim**

Możliwości rekonfiguracji funkcjonalności systemów są praktycznie nieograniczone, jeśli projektant rozwiązania telemedycznego wprowadzi tzw. trójwarstwową architekturę systemu, a więc taką, gdzie obsługa danych (warstwa dostępu do danych), realizacja specjalistycznej logiki (warstwa biznesowa) i interfejs użytkownika (warstwa prezentacji, GUI) zaprojektowane są oddzielnie i potrafią działać niezależnie.

W przypadku GIGISim projekt architektury uwzględnia pełną warstwowość – moduły obliczeniowe i ich funkcje dostępne są w postaci tzw. usług sieciowych. Tworzone interfejsy graficzne użytkownika są tylko jednymi z wielu możliwych do podłączenia do systemu. Oznacza to, że i bez konieczności zmian w istniejącym systemie można do niego podłączyć kolejne interfejsy graficzne lub łączyć go z innymi systemami<sup>29</sup>, co obrazuje rysunek 25.

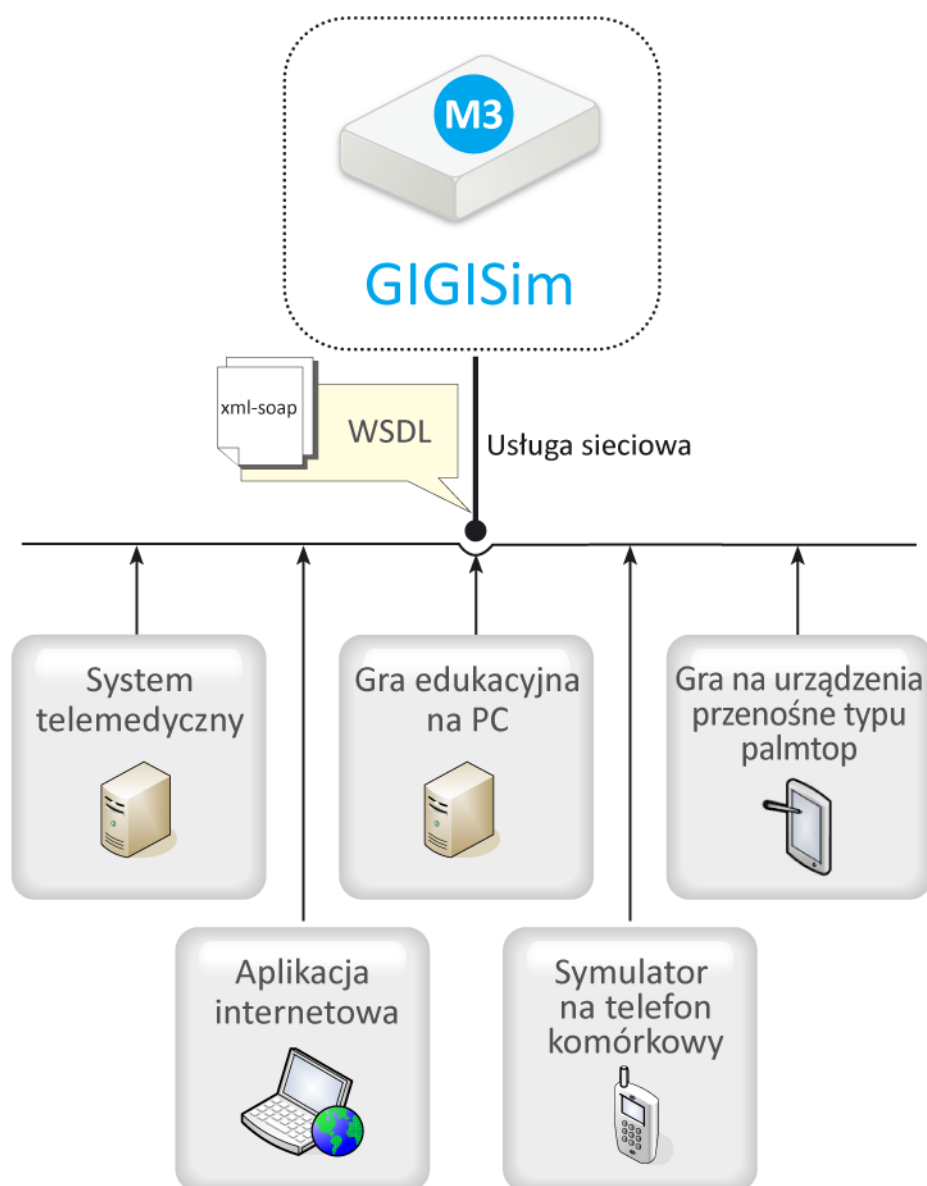
---

<sup>29</sup> Ciekawą propozycją może być tu przykładowo utworzenie (jako kolejnego interfejsu graficznego dla GIGISim) gry dla młodych pacjentów, w której zadaniem gracza byłoby utrzymanie na prawidłowym poziomie glikemii wirtualnego pacjenta. Program losowałby pewne typowe dla pacjentów zachowania i scenariusze wprowadzające wirtualny organizm w stan hipo- lub hiperglikemii, a użytkownik próbowałby (np. w ograniczonym czasie) podjąć decyzje terapeutyczne, jak np. podanie odpowiedniej dawki insuliny, przywracającej poziom homeostazy.

---

### 5.4.3. Bezpieczeństwo systemu GIGISim i zastosowane standardy

Bezpieczeństwo systemu informatycznego to kombinacja dostępności, poufności i integralności. O bezpieczeństwie platformy decydują więc te atrybuty oprogramowania (tu rozproszonych modułów i usług), które stanowią o jego zdolności do zabezpieczenia przed nieautoryzowanym dostępem do programów i, co ważniejsze, danych pacjentów. Protokół TCP/IP, na którym opiera się działanie Internetu, nie był zaprojektowany w celu zapewnienia bezpiecznej komunikacji i koniecznym było rozważenie w systemie GIGISim dodatkowych technologii opartych na przemysłowych standardach bezpieczeństwa (stosowanych np. w systemach bankowych), takich jak podpisy elektroniczne, weryfikacja tożsamości (autoryzacja i autentykacja), szyfrowanie – w przypadku GIGISim zrealizowane przez wdrożenie protokołu SSL (ang. *Secure Sockets Layer*).



Rysunek 25. GIGISim jako niezależna usługa sieciowa udostępniająca w sieci Internet obliczenia symulacyjne. Dowolny inny system telemedyczny lub aplikacja na PC może wykorzystywać wyniki obliczeń dla potrzeb własnej logiki. Usługi, protokoły i formaty GIGISim zdefiniowane są w języku WSDL

## 5.5. Analiza możliwości rozwoju platformy – od zastosowań edukacyjnych po kompleksowe zdalne wspomaganie terapii

Jak opisano w powyższym rozdziale, system GIGISim został zaprojektowany tak, aby móc łatwo łączyć się z innymi systemami i usługami telemedycznymi. Jego funkcjonalność może zostać więc przy zastosowanej architekturze łatwo rozszerzona o **moduły zewnętrzne** (funkcjonalność dostarczona z innych systemów telemedycznych):

- baza pacjentów;
- elektroniczne historie choroby;
- dzienniki diety cukrzycowej;
- dzienniki insulinoterapii.

Aby w sposób kompleksowy wspomagać terapię cukrzycy, autorka rozważyła budowę dodatkowych **modułów wewnętrznych** (autorskich), które rozszerzyłyby obecną funkcjonalność platformy:

- zdalne konsultacje;
- raporty statystyczne z terapii pacjenta dla personelu medycznego;
- dzienniki samokontroli, a więc bazy pomiarów glikemii, ciśnienia tętniczego, cholesterolu;
- czat, forum dyskusyjne i inne mechanizmy do budowania tzw. społeczności internetowych, w tym przypadku dla osób dotkniętych cukrzycą.

Powyższe moduły nie nastręczają trudności analitycznych czy realizacyjnych w dobie nowoczesnych aplikacji webowych. Warto jednak rozważyć również możliwości stworzenia opracowanych naukowo algorytmów czy procedur wspomagających wybrane aspekty terapii, przykładowo:

- I. **Algorytmy oceny postępów terapii.** Interesującym pomysłem wydaje się wprowadzenie automatycznych procedur oceny postępów leczenia cukrzycy. Zgromadzone informacje mogą być poddane analizie statystycznej lub innemu typowi automatycznego wnioskowania. Najtrudniejsze wydaje się ustalenie mierników, których badanie pozwoliłoby określić postępy pacjenta w procesie terapii. Oprócz powszechnie znanych mierników stosowanych w diabetologii, takich jak hemoglobina glikowana (HbA1c), rozważyć można badanie umiejętności samokontroli pacjenta mierzonej np. ilością epizodów hipo- i hiperglikemii.
- II. **Inteligentne algorytmy planowania diety.** Autorka w ramach swojej pracy badawczej rozważyła możliwość wykorzystania algorytmów symulacyjnych GIGISim oraz metod sztucznej inteligencji w automatycznym planowaniu posiłków dla diabetyków. Publikacje

autorki [123, 124] przybliżają tę tematykę i pokazują, w jaki sposób algorytmy genetyczne mogą zostać wykorzystane przy automatycznym planowaniu diety. Na IG posiłku, a co za tym idzie również na odpowiedź glikemiczną organizmu, wpływa skład procentowy posiłku oraz (co jest istotne) kolejność posiłków. Pacjent może więc wybrać z listy w programie ulubione produkty, których potencjalne kombinacje generują pule w algorytmie optymalizacyjnym. Kolejne populacje wyłaniają taką kombinację i kolejność podania wybranych produktów, których wpływ na wahania glukozy we krwi jest najmniejszy. Kryterium oceny i miarą jakości dowolnego „osobnika” (fenotypu, konkretnego rozwiązania) w populacji algorytmu genetycznego może być w najprostszym przypadku niska wartość uzyskanego w posiłku IG. W bardziej złożonym modelu dla każdego osobnika przeprowadzana jest, z wykorzystaniem zaprezentowanych w tej pracy algorytmów, symulacja oczekiwanego wzrostu glikemii. Symulacja taka może uwzględniać również zastosowaną insulinoterapię i wysiłek fizyczny, a proponowane przez algorytm rozwiązanie wskaże dietę dającą u pacjenta najlepsze wyrównanie glikemii.

## 6. Podsumowanie i wnioski

### 6.1. Dyskusja wyników

Niniejsza praca poświęcona jest modelom kinetyki glukoza-insulina, które cieszą się obecnie zainteresowaniem ze względu na wielorakie możliwości ich wykorzystania m.in. w symulatorach edukacyjnych. Rozwiązania takie, często stosowane w trybie zdalnym, a więc kwalifikowane jako narzędzia telemedyczne, pozwalają pacjentowi lepiej zrozumieć procesy zachodzące w jego organizmie oraz ocenić wpływ diety i stosowanej terapii insulinowej na dobową glikemię.

Na stronie zapoczątkowanego w 1996 roku programu AIDA zanotowano 145 tys. odwiedzin, a darmowy program symulacyjny dla diabetyków użytkownicy pobrali z witryny 29 tys. razy [90], co świadczy o rosnącym zainteresowaniu tego typu oprogramowaniem szkoleniowym dla pacjentów. Program ten wykorzystuje się również w edukacji kadr medycznych i osób zajmujących się edukacją samych pacjentów [89, 91], co dowodzi celowości jego opracowania.

W podsumowywanej tu pracy postawiono jako **pierwszy cel** opracowanie modelu do zastosowań edukacyjnych. Dążono przy tym do stworzenia modelu, który umożliwiłby symulowanie wpływu różnych aspektów terapii cukrzycy na stężenie glukozy i insuliny we krwi. Autorka poddała analizie sześć modeli dynamicznych, zweryfikowała ich stabilność, możliwości rozbudowy, wiarygodność wyników i do dalszych prac wybrała trzy modele. Dla tej podgrupy modeli autorka zaproponowała kilka modyfikacji, rozbudowała lub zmieniała te modele tak, aby przy ich pomocy możliwe stało się zasymulowanie wpływu terapii. W szczególności dążono do możliwości symulowania za pomocą tworzonych modeli następujących efektów:

- I. **Wpływu diety cukrzycowej na dynamikę glukozy i insuliny.** Zaproponowana metoda umożliwiła nie tylko powiązanie wyniku symulacji z ilością węglowodanów w diecie (WW), ale też z ich jakością wyrażoną indeksem glikemicznym (IG). Warto tu też podkreślić, iż obecnie spośród kilkudziesięciu istniejących modeli glukoza-insulina znane jest jedynie kilka propozycji modelowania tego efektu. Dlatego metoda autorki w tym zakresie może być wskazana jako oryginalny wkład do uprawianego obszaru wiedzy. Warto podkreślić, że zaproponowany przez autorkę algorytm daje wiarygodne jakościowo rezultaty i nadaje się do zastosowań edukacyjnych.
- II. **Wpływu wysiłku fizycznego,** który udało się zasymulować w uproszczony sposób, wystarczający jednak dla zastosowań edukacyjnych. Rozważane modele uwzględniają jedynie

dynamikę glukozy i insuliny. Tymczasem zdaniem autorki, aby prawidłowo i w pełni zasymulować wpływ wysiłku fizycznego na glikemię, należy uwzględnić w modelu także inne hormony (np. antagonistyczne do insuliny) oraz opisać przemiany tłuszczowe. To jednak mogłoby podnieść złożoność modelu do stopnia uniemożliwiającego symulację innych procesów fizjologicznych, niezależnych od wysiłku, dlatego na obecnym etapie badań nie podejmowano takich prób.

- III. **Wpływu insulinoterapii.** Dzięki zaproponowanej metodzie możliwe jest pokazanie pacjentom różnic w działaniu pięciu insulin krótko i długo działających oraz zasymulowanie np. insulinoterapii w schemacie *basal-bolus*.

W rozdziale 3 rozprawy opisano badania z wykorzystaniem trzech modeli, oznaczonych w tej pracy jako A, B i C. Wyniki uzyskane dla modeli A i C okazały się niewystarczające lub niewiarygodne fizjologicznie. Na szczęście udało się udowodnić, że model B daje prawidłowe wyniki dla celów edukacyjnych, i właśnie on został zaimplementowany w aplikacji GIGISim.

Najważniejszą zaletą proponowanego modelu jest możliwość uzyskania podczas używania go do symulacji wszystkich trzech wymienionych wyżej aspektów równocześnie. Cechy tej nie posiada obecnie żaden z przedstawionych dla porównania w rozdziale 2 systemów symulacyjnych. Dzięki tej zalecie opracowany model umożliwia tworzenie złożonych scenariuszy z życia codziennego, a więc na przykład analizowanie jednoczesnego wpływu diety, wysiłku itd. Autorka rozważa również możliwość wzbogacenia w przyszłości omawianego modelu o funkcjonalność symulacji wpływu doustnych leków stosowanych powszechnie w terapii cukrzycy, takich jak pochodne sulfonylomocznika, metformina czy inhibitory alfa-glukozydazy.

Podkreślić należy jednak, iż badanie wiarygodności modelu było szczególnie utrudnione. Być może sam postawiony w tej pracy problem – uzyskanie symulacji terapii rozumianej kompleksowo – jest trudny w weryfikacji. Przegląd literatury potwierdza, że rozwiązanie tego problemu zaproponowane przez autorkę jest jednym z nielicznych w tej dziedzinie. Ogromna większość prac innych badaczy dotyczy bardzo specyficznych modeli, które opisują zmiany glikemiczne dla wąskiego, wybranego aspektu, np. IVGTT, i są weryfikowane dzięki badaniom klinicznym. Założeniem autorki było jednak odtworzenie zaleceń i wiedzy z zakresu niemalże całej terapii cukrzycy i zawarcie tej wiedzy w modelu symulacyjnym. Dzięki takiemu podejściu pacjenci mogliby korzystać z modelu w warunkach domowych, a nie klinicznych. Dzięki stworzeniu opisanych w pracy modeli (i skojarzonych z nimi programów) chorzy bezpiecznie (bo na ekranie monitora) mogliby weryfikować zalecenia znane im z poradników dla diabetyków.

Założenie dostępności modelu dla zwykłych pacjentów stało się z jednym głównych problemów badawczych, jakie postawiono w tej pracy. Weryfikacja wyników w oparciu o wiedzę zawartą

---

w podręcznikach i publikacjach z zakresu diabetologii okazała się trudna<sup>30</sup>. Trudność ta może jednak, zdaniem autorki, podkreślić szczególną przydatność uzyskanego rozwiązania naukowego, a także narzędzia praktycznego, jakim jest symulator edukacyjny dla diabetyków. Stwierdzając podczas pisania tej pracy, jak niełatwo jest przeanalizować i przyswoić reguły oraz zalecenia umieszczane w materiałach informacyjnych dotyczących cukrzycy, autorka utwierdzała się w przekonaniu, że warto stworzyć i udostępnić narzędzie komputerowe wspomagające przyswojenie opisywanych w nich zasad. Narzędzie takie powinno być chętnie stosowane, gdyż w sytuacji jego braku pacjenci korzystający z tradycyjnych materiałów szkoleniowych i muszą wkładać bardzo duży wysiłek w zrozumienie zmian zachodzących w ich krwi.

Osoba z rozpozną cukrzycą może wprawdzie przejść odpowiednie szkolenie w klinice, ma dostęp do materiałów książkowych, jak i do ogromnych ilości (nie zawsze wiarygodnych) informacji dostępnych w Internecie. Jednak pozbawiona wsparcia, jakiego może jej dostarczyć rozważany tu model i związany z nim program, musi sama na podstawie tych materiałów stworzyć pewien abstrakcyjny model w swoim umyśle. Model taki jest konieczny do zrozumienia procesów fizjologicznych przynajmniej w takim stopniu, aby w życiu codziennym móc podejmować decyzje odnośnie np. dawek insuliny, diety, reagować na hiper- i hipoglikemię itp. Dostępne materiały pisane omawiają wprawdzie dokładnie zmiany jakościowe, jednak są mało przydatne, gdy pacjent poszukuje danych o charakterze ilościowym. Przy leczeniu cukrzycy należy wziąć pod uwagę m.in. następujące zagadnienia:

- Jaka dawka insuliny obniży glikemię o 30 mg/dl?
- Jaka ilość wymienników węglowodanowych w posiłku spowoduje hiperglikemię > 200 mg/dl?
- Jak długi wysiłek fizyczny grozi hipoglikemią?

Rozwiązanie tych kwestii jest często umowne, bo efekt może być bardzo różny w zależności od:

- typu cukrzycy oraz stopnia insulinooporności;
- cech osobniczych, takich jak waga, płeć, wiek;
- przebytych infekcji oraz innych procesów zapalnych, np. w czasie leczenia niektórymi lekami, jak sterydy; w okresie stresu oraz w czasie dojrzewania i ciąży wzrasta zapotrzebowanie na insulinę;
- typu systematycznie uprawianej aktywności fizycznej.

---

<sup>30</sup> Przykładem niech będzie dokumentacja medyczna dla insuliny typu Humalog® (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, USA PA 6667 AMP), która określa możliwy wpływ preparatu na glikemię z dokładnością  $\pm 90$  mg/dl (!). Wyniki uzyskane przez autorkę mieszczą się więc w tym szerokim zakresie, trudno jednak o dokładniejszą ich weryfikację ze względu na opisanych również w samej dokumentacji, takich jak ogromne zróżnicowanie reakcji w badanej populacji (n = 1008).

---

W tradycyjnym leczeniu cukrzycy dokładne parametry ilościowe są każdorazowo dobierane dla pacjenta, ale często proces ten zajmuje kilka lat i wymaga opieki doświadczonego lekarza oraz dobrej współpracy ze strony pacjenta. To pacjent przez staranną samokontrolę jest w stanie ocenić realny, mierzalny wpływ terapii na jego indywidualny profil glikemii. Wymaga to jednak sporego wysiłku i ponadprzeciętnej inteligencji.

Wymienione powyżej trudności w ocenie mierzalnych **zmian ilościowych** w symulowanych procesach sprawiły, iż autorka skupiła się głównie na weryfikacji **jakościowej** tworzonych modeli. Badania zmierzały więc do tego, by upewnić się, iż symulowane zmiany mają uzasadnienie fizjologiczne i są przy przyjętym poziomie abstrakcji modelu zgodne ze znaną w diabetologii wiedzą. Niezależnie od tego stworzony model został zidentyfikowany w oparciu o rzeczywiste wyniki glikemii pewnej grupy pacjentów, prezentuje więc reakcję najbardziej zbliżoną do rzeczywistej reakcji tej grupy.

W kontekście dalszych badań można rozważyć problem budowy adaptowalnych modeli: na podstawie kilkunastu pomiarów krwi w ciągu doby system mógłby dostosować model dla każdego pacjenta. Konkretyzując ten pomysł, można wskazać, że najbardziej wiarygodne wyniki estymacji parametrów daje bazowanie na wynikach IVGTT, a dostosowywanie pracy systemu mogłoby się odbywać techniką nieliniowych ważonych najmniejszych kwadratów (ang. *weighted nonlinear least squares*). Taki indywidualnie dopasowany model będzie miał wiele zalet. Zmiany jakościowe sygnalizowane przez model będą wówczas bardziej specyficzne w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi przy użyciu obecnego modelu – ogólnymi, ale reprezentatywnymi dla szerszego grona diabetyków. Minusem takiego rozwiązania może być jednak tendencja (zaobserwowana również przez autorkę w trakcie badań z udziałem pacjentów i potencjalnych użytkowników systemu) zmierzająca do tego, aby przy pomocy spersonalizowanego modelu uzyskiwać predykcje przyszłych wartości glukozy we krwi oraz zbyt dosłownie traktować uzyskane wyniki, które mają pełnić rolę jedynie edukacyjną. Użytkownicy, wiedząc, że model został dostosowany „specjalnie dla nich”, mogą chcieć wyeliminować konieczne pomiary glukometrem, a wynik glikemii odczytywać z wykresu, co oczywiście jest niedopuszczalne – stąd w programie GIGISim pojawiają się stosowane ostrzeżenia, a w założeniu autorki aplikacja zostanie wdrożona do szerokiego stosowania z użyciem modelu ogólnego, a nie modeli spersonalizowanych.

**Drugim postawionym w pracy celem** było zaimplementowanie systemu do kompleksowego wspierania terapii cukrzycy, który udostępniłby pacjentom symulacje wykonane z użyciem uzyskanego modelu. System taki w zamierzeniu byłby rozwiązaniem telemedycznym i podobnie jak inne systemy tego rodzaju posiadałby moduły ogólne, takie jak: baza pacjentów, historie choroby, moduł raportów, moduł komunikacji itp., oraz moduły specjalistyczne, takie jak: dzienniki diety, insulinoterapii itp. Częścią tego systemu byłby rozważany w pierwszej części pracy moduł symulacyjny.

Chociaż rozwiązania telemedyczne zazwyczaj obniżają koszty prowadzenia terapii, sama budowa takiego rozwiązania informatycznego w praktyce jest bardzo kosztowna. Autorka zaproponowała więc budowę systemu GIGISim w oparciu o architekturę SOA, dzięki której koszty budowy tego modułu byłyby minimalne, zaś możliwości ponownego wykorzystania już zbudowanego modułu praktycznie nieograniczone. System GIGISim może więc pracować jako niezależna aplikacja webowa i udostępniać użytkownikom w Internecie złożone wizualizacje. Moduł symulacyjny jest jednak również dostępny w postaci usługi sieciowej, a jego API jest opisane przez WSDL. Dzięki temu inne systemy telemedyczne mogą używać już zaimplementowane modele i wykorzystywać wyniki symulacji w postaci liczbowej do własnych celów. Postępując zgodnie z podanymi zasadami, można istniejące w Polsce systemy małym kosztem dostosować do pracy w architekturze SOA czy Cloud Computing, a więc sprawić, by ich funkcjonalności były dostępne dla innych systemów w postaci usług sieciowych. Nie ma tu znaczenia technologia, w jakiej wykonano te systemy, ani zastosowany język programowania<sup>31</sup>, gdyż architektura SOA zakłada wspólny protokół wymiany informacji między systemami np. SOAP.

Wychodząc z podanych założeń, autorka przedstawiła propozycję architektury, implementacji i wdrożenia kompleksowego systemu do wspomagania terapii cukrzycy, w którym poszczególne komponenty byłyby dostarczane przez różne jednostki badawcze i medyczne w Polsce, dzięki czemu uzyskano by najniższy koszt wdrożenia takiego systemu oraz zapewniono największą integralność i jakość zgromadzonych w nim danych oraz świadczonych przez system usług.

Oprócz części koncepcyjnej autorka przygotowała w tym zakresie w pełni działającą aplikację webową GIGISim (przykładowe działanie aplikacji prezentuje rozdział 4), dzięki której możliwe jest przeprowadzanie symulacji, oraz dostosowała system do pracy w sieci usług (SOA), dzięki czemu aplikacja może współpracować z innymi systemami telemedycznymi.

### **6.1.1. Dalsze prace i badania**

Przedstawiona praca stanowi pewną zamkniętą całość, jednak jej ukończenie nie oznacza rozwiązania wszystkich godnych uwagi problemów. Ponieważ w stworzonej aplikacji położono nacisk na rolę edukacyjną, należy przeprowadzić badania eksperymentalne z grupą pacjentów, aby sprawdzić, w jakim stopniu wyniki symulacji są dla nich zrozumiałe i przydatne. Obecnie szkolenia dla diabetyków w Polsce wykorzystują klasyczne metody, takie jak wykłady, przeźrocza, prezentacje glukometrów i penów insulinowych. Wzorem niektórych zachodnich klinik można by było

---

<sup>31</sup> Tzw. interoperacyjność (ang. *interoperability*) – zdolność do komunikacji, wykonywania programów lub przekazywania danych między różnymi elementami funkcjonalnymi systemów informatycznych.

---

wprowadzić do tych zajęć elementy pracy z symulatorami komputerowymi, które podniosą atrakcyjność szkolenia zwłaszcza dla młodych pacjentów z cukrzycą typu I.

Dalekosiężnym celem przedstawionych w pracy badań mogłaby być próba zbudowania ogólnopolskiej platformy telemedycznej wspomagającej terapię cukrzycy. Po utworzeniu takiej platformy dostępne w Polsce rozwiązania zostałyby przez implementację odpowiednich adapterów przystosowane do pracy w architekturze SOA oraz połączone w sieć usług telemedycznych. W przyszłości takie rozwiązanie umożliwiłoby przykładowo:

- równy dostęp do porad medycznych i materiałów edukacyjnych dla wszystkich pacjentów posiadających dostęp do Internetu, niezależnie od miejsca ich zamieszkania i bezpośredniego dostępu (lub braku dostępu) do poradni cukrzycowych;
- zdalne konsultacje i monitorowanie postępów terapii na odległość;
- prowadzenie przez pacjentów zdalnych dzienników samokontroli, do których wgląd pomiędzy wizytami mógłby mieć również lekarz;
- dostęp do scentralizowanej bazy danych pacjentów z cukrzycą dla personelu medycznego oraz dla innych systemów telemedycznych;
- gromadzenie danych i dokonywanie analiz statystycznych oraz innych badań dla placówek naukowych.

Rozwiązanie takie mogłoby z pewnością obniżyć koszty prowadzenia terapii cukrzycy. Rozwój technologii internetowych jest nieunikniony i coraz więcej usług, w tym medycznych, dostępnych będzie w sieci. Proponowana w tej pracy architektura, co warto podkreślić na zakończenie, gwarantuje najniższy koszt implementacji i wdrożenia systemu przy zachowaniu wysokiej jakości usług, jako że każda jednostka medyczna lub badawcza odpowiadałaby za budowę i specjalizację jedynie poszczególnych komponentów rozproszonego systemu, który w całości miałby trudne do przecenienia zalety.

---

*Pragnę podziękować Panu Profesorowi Ryszardowi Tadeusiewiczowi za życzliwość oraz wszelką pomoc udzieloną podczas powstawania niniejszej pracy. Dziękuję również lekarzom i pacjentom szpitala im. Dietla oraz szpitala im. Stefana Żeromskiego w Krakowie za wiele cennych uwag i sugestii oraz pracownikom laboratoriów DIAGNOSTYKA za pomoc w uzyskaniu niezbędnych danych.*

*Joanna Rewera*

---

## Bibliografia

### Teoria modelowania systemów fizjologicznych

- [1] Kalicka R. *Modelowanie procesów kinetycznych w systemach biomedycznych. Optymalna identyfikacja modelu*. Wydawnictwo Politechniki Gdańskiej, Gdańsk, 2000.
- [2] Caumo A., Saccomani M., Toffolo M., Sparacino G., Cobelli C. *Compartmental Models of Physiologic Systems Citation Information*. Joseph D. Bronzino (red.): *The Biomedical Engineering Handbook*. CRC Press, 1999.
- [3] Wandas M., Jawień W. *Przegląd i ocena oprogramowania do modelowania i analizy farmakokinetycznej*. Opracowanie internetowe:  
[http://www.cyf-kr.edu.pl/~mfjawien/PKSoft/menu\\_glowne.htm](http://www.cyf-kr.edu.pl/~mfjawien/PKSoft/menu_glowne.htm)
- [4] De Nicolao, Sparacino G., Cobelli C. *Nonparametric input estimation in physiological systems: problems, methods, case studies*. Automatica, 1997, 33, 851–870.
- [5] Cobelli C., Caumo A. *Using what is accessible to measure that which is not: necessity of model of system*. Metabolism, 1998, 47 (8), 1009-35.
- [6] Vicini P., Sparacino G., Caumo A., Cobelli C. *Estimation of endogenous glucose production after a glucose perturbation by nonparametric stochastic deconvolution*. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 1997, 52 (3), 147–56.
- [7] Kowalczyk R., Hausknecht A. *Using differential equations to model Real-world data*. Proceedings of the Tenth Annual International Conference on Technology in Collegiate Mathematics, Addison-Wesley Publishing Co., 1999, 246–50.

### Metabolizm węglowodanów i cukrzyca

- [8] Ganong W.F. (red.): *Fizjologia Lekarska*. PZWL, Warszawa, 2007.
- [9] Leeds A., Brand Miller J., Foster-Powell K., Colagui S. *Nie musisz liczyć kalorii, wystarczy, że poznasz indeks glikemiczny*. Amber, Warszawa, 2002.
- [10] Tatoń J. *Diabetologia praktyczna. Nauczanie cukrzycy: Wiedza, umiejętności i motywacja chorych w realizacji leczenia*. PZWL, Warszawa, 1993.
- [11] Tatoń J. *Jak żyć z cukrzycą wymagającą wstrzyknięć insuliny*. PZWL, Warszawa, 2001.

- [12] Ehrmann D.A., Breda E., Cavaghan M.K., Bajramovic S., Imperial J., Toffolo G., Cobelli C., Polonsky K.S. *Insulin secretory responses to rising and falling glucose concentration are delayed in subjects with impaired glucose tolerance*. Diabetologia, 2002, 45 (4), 509–17.
- [13] *Guidelines for the Nutritional Management of Diabetes Mellitus In the New Millennium. A position statement by the Canadian diabetes association*. Opracowanie internetowe:  
[http://www.diabetes.ca/Section\\_Professionals/nutriguide.asp](http://www.diabetes.ca/Section_Professionals/nutriguide.asp)
- [14] Miller J.P., Pratley R.E., Goldberg A.P., Gordon P., Rubin M., Treuth M.S., Ryan A.S., Hurley B.F. *Strength training increases insulin action in healthy 50- to 65-yr-old men*. J. Appl. Physiol., 1994, 77 (3), 1122–7.
- [15] Kalergis M., De Grandpre E., Andersons C. *The Role of the Glycemic Index in the Prevention and Management of Diabetes: A Review and Discussion*. Canadian Journal of Diabetes, 2005, 29 (1), 27–38.
- [16] Otto-Buczowska E. (red.): *Cukrzyca – patogeneza, diagnostyka, leczenie. Wybrane zagadnienia*. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa, 2005.
- [17] Greenspan F.S., Gardner D.G. *Endokrynologia ogólna i kliniczna*. Wydanie I polskie. (red.): Andrzej Lewiński. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2004.
- [18] DeFronzo R.A., Ferrannini E., Sato Y., Felig P., Wahren J. *Synergistic Interaction between Exercise and Insulin on Peripheral Glucose Uptake*. J. Clin. Invest., 1981, 68 (6), 1468–1474.
- [19] Wahren J., Felig P., Ahlborg G., Jorfeldt L. *Glucose metabolism during leg exercise in man*. J. Clin. Invest., 1971, 50 (12), 2715–2725.
- [20] Wahren J., Hagenfeldt L., Felig P. *Splanchnic and leg exchange of glucose, amino acids, and free fatty acids during exercise in diabetes mellitus*. J. Clin. Invest., 1975, 55 (6), 1303–14.
- [21] Wahren J., Felig P., Hagenfeldt L. *Physical exercise and fuel homeostasis in diabetes mellitus*. Diabetologia, 1978, 14, 213–222.
- [22] Berger M., Berchtold P. *The role of physical exercise and training in the management of diabetes mellitus*. Bibl. Nutr. Dieta., 1979, 27, 41–54.
- [23] Ahlborg, G., J. Wahren. *Brain substrate utilization during prolonged exercise*. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1972, 4, 397–402.
- [24] Stin M.P., Farquhar J.W., Sivles A., Reaven G.M. *Insulin Delivery Rate into Plasma in Normal and Diabetic Subjects*. J Clin. Invest., 1968, 47 (9), 1947–1957.
- [25] Tatoń J. *Postępowanie w cukrzycy typu II oparte na dowodach*. PZWL, Warszawa, 2004.

- [26] Janeczko-Sosnowska E. *Cukrzyca typu I – Diabetologia*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2008.

## Komputerowe wspomaganie terapii cukrzycy

- [27] Lehmann E.D. *Interactive educational simulators in diabetes care*. Med. Inform., 1997, 22, 47–76.
- [28] Lehmann E.D., Deutsch T. *Computer assisted diabetes care: a 6 year retrospective*. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 1996, 50, 209–230.
- [29] Lehmann E.D. *The freeware AIDA interactive educational diabetes simulator, <http://www.2aida.org>. A download survey for AIDA v4.0*. Med. Sci. Monit., 2001, 7 (3), 504–15.
- [30] Lehmann E.D., Deutsch T. *Compartmental models for glycaemic prediction and decision-support in clinical diabetes care: promise and reality*. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 1998, 56 (2), 193–204.
- [31] Lehmann E.D., Deutsch T. *A prospective randomized-controlled pilot study for evaluating the teaching utility of interactive educational diabetes simulator*. Diab. Nutr. Metab., 2003, 16, 7–23.
- [32] Montani S., Magni P., Bellazzi R., Larizza C., Roudsari A.V., Carson E.R. *Integrating model-based decision support in a multi-modal reasoning system for managing type 1 diabetic patients*. Artif. Intell. Med., 2003, 29(1–2), 131–51.
- [33] Liszka-Hackzell J.J. *Prediction of Blood Glucose Levels in Diabetic Patients Using a Hybrid AI Technique*. Comput. Biomed. Res., 1999, 32 (2), 132–44.
- [34] Worthington D.R.L. *Controlling blood glucose: insights from an engineering control systems perspective*. Medical Informatics, 1997, 22, 5–19.
- [35] Worthington D.R.L. *The use of models in the self-management of insulin-dependent diabetes mellitus*. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 1990, 32, 233–239.
- [36] Biermann E., Mehnert H. *DIABLOG: a simulation program of insulin-glucose dynamics for education of diabetics*. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 1990, 32, 311–318.
- [37] Hejlesen O.K., Andreassen S., Hovorka R., Cavan D.A. *DIAS – diabetes advisory system: an outline of the system and the evaluation results obtained so far*. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 1997, 54 (1–2), 49–58.
- [38] Plougmann S., Hejlesen O.K., Cavan D.A. *DiasNet – a diabetes advisory system for communication and education via the internet*. Int. J. Med. Inform., 2001, 64 (2–3), 319–30.

- [39] Carson E.R., Andreassen S., Cavan D.A., Gomez E.J. *Computers in diabetes — an introduction*. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2000, 62 (3), 153–5.
- [40] Gomez E.J., Hernando M.E., Garcia A., Del Pozo F., Cermeno J., Corcoy R., Bragues E., De Leiva A. *Telemedicine as a tool for intensive management of diabetes: the DIABTel experience*. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2002, 69, 163–177.
- [41] *STELLA® Glucose-Insulin model core learning goals activity for Science and Mathematics*. Opracowanie internetowe:  
<http://mvhsl.mbhs.edu/mvhspoj/glucose/glucose.html>
- [42] Anderson J.G., Jay S.J. *Dynamic computer simulation models: New methodology for continuing medical education*. Journal of Continuing Education in the Health Professions, 2007, 17, 32–41.
- [43] Gaba D.M. *The future vision of simulation in health care*. Quality and Safety in Health Care, 2004, 13 (Suppl 1), i2–i10.
- [44] Satish U., Streufert S.. *Value of a cognitive simulation in medicine: towards optimizing decision making performance of healthcare personnel*. Quality and Safety in Health Care, 2002, 11, 163–167.

## Modele glukoza-insulina

- [45] Osowski S. *Modelowanie układów dynamicznych z zastosowaniem języka SIMULINK. Modelowanie zmian zawartości cukru i insuliny we krwi*. Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, Warszawa, 2007, 191–196.
- [46] Porumbescu A., Dobrescu R., Jora B., Popeea C. *Interactive Personalized Metabolic Management. Patient Specific Expert System For Iddm Control*. Opracowanie internetowe:  
<http://www.mangesius.com/Technology/ipmm.html>
- [47] Topp B., Promislow K., deVries G., Miura R.M., Finegood D.T. *A Model of b-Cell Mass, Insulin, and Glucose Kinetics: Pathways to Diabetes*. J. Theor. Biol., 2000, 206 (4), 605–19.
- [48] Khoo M. C.K. *Physiological Control Systems. Analysis, Simulation and Estimation*. Wiley–IEEE Press, 1999.
- [49] N. Van Riel. *Minimal models for glucose and insulin kinetics – A Matlab implementation*. Dept. of Electrical Engineering, BIOMIM & Control Systems, Eindhoven University of Technology, Preprint, 2004.
- [50] Fernandez M., Artherton D.P. *Analysis of insulin sensitivity estimates from linear model of glucose disappearance*. Applied Mathematics and Computation, 2005, 167, 528–538.

- [51] Mukhopadhyay A., De Gaetano A., Arino O. *Modeling the intra-venous glucose tolerance test: A global study for a single-distributed-delay model*. Discrete Contin. Dyn. Syst., 2004, Ser. B 4 (2), 407–417.
- [52] Li J., Kuang Y., Li B. *Analyses of IVGTT glucose-insulin interaction models with time delay*. Discrete Contin. Dynam. 2001, 1, 103–124.
- [53] Salzsieder E., A. Rutscher A. *Identification of the parameters of a glucose-insulin control model based on individually monitored self-control data In diabetes care*. Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering In Medicine and Biology Society, 1998, 6, 3123–3125.
- [54] Worthington D.R.L. *Minimal model of food absorption in the gut*. Medical Informatics, 1997, 22 (1), 35–45.
- [55] Dalla Man C., Toffolo G., Cobelli C. *Glucose kinetics during a meal: one vs. two compartment minimal model*. 24th Annual International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society, 2002, 3, 2222–3.
- [56] Nucci G., Cobelli C. *Model of subcutaneous insulin kinetics. A critical review*. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2000, 62 (3), 249–57.
- [57] Kim J., Cabrera M.E. Saidel G.M. *Mathematical Model of Gastrointestinal Glucose absorption after Food Intake: Effect of Exercise*. Presentation for Center for Modeling Integrated metabolic Systems, Case Western Reserve University.
- [58] Rutscher A., Salzsieder E., Fischer U. *KADIS: model-aided education in type I diabetes. Karlsburg Diabetes Management System*. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 1994, 41 (3–4), 205–15.
- [59] Gresl T.A., Colman R.J., Havighurst T.C., Byerley L.O., Allison D.B., Schoeller D.A., Kemnitz J.W. *Insulin sensitivity and glucose effectiveness from three minimal models: effects of energy restriction and body fat in adult male rhesus monkeys*. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 2003, 285 (6), R1340–54.
- [60] Dalla Man C., Yarasheski K.E., Caumo A., Robertson H., Toffolo G., Polonsky K.S., Cobelli C. *Insulin sensitivity by oral glucose minimal models: validation against clamp*. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2005, 289 (6), E954–9.
- [61] Dalla Man C., Caumo A., Basu R., Rizza R., Toffolo G., Cobelli C. *Minimal model estimation of glucose absorption and insulin sensitivity from oral test: validation with a tracer method*. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2004, 287, E637–E643.

- [62] Dalla Man C., Caumo A., Cobelli C. *The oral glucose minimal model: estimation of insulin sensitivity from a meal test*. IEEE Trans. Biomed. Eng., 2002, 49 (5), 419–29.
- [63] Youichiro K., Toshinari T. , Masaru S. *New insulin sensitivity index from the oral glucose tolerance test*. Diabetes Research And Clinical Practice, 2008, 79, 24–30.
- [64] Mari A., Pacini G., Murphy E., Ludvik B., Nolan J.J. *A Model-Based Method for Assessing Insulin Sensitivity From the Oral Glucose Tolerance Test*. Diabetes Care, 2001, 24 (3), 539–48.
- [65] Natalucci S., Di Nardo F., Staffolani P., De Marzi C., Morosini P., Burattini R. *Glucose Absorption and Insulin Sensitivity from Oral Glucose Tolerance Test*. Engineering in Medicine and Biology Society, 2003. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE, 2003, 2758–2760.
- [66] Bergman R.N., Finegood D.T., Ader M. *Assessment of Insulin Sensitivity in Vivo*. Endocrine Reviews, 1985, 6 (1), 45–86.
- [67] Himsworth H.P. *Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin insensitive types*. Lancet, 1936, 1, 117–121.
- [68] Bergman R.N., Cobelli C. *Minimal modelling, partition analysis and the estimation of insulin sensitivity*. Federation Proc., 1980, 39, 110–115.
- [69] Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowden C.R., Cobelli C.. *Quantitative estimation of insulin sensitivity*. Amer. J. Physiol., 1979, 236, E667–E677.
- [70] Bergman R.N. *The minimal model: yesterday, today and tomorrow. The minimal model Approach and Determination of Glucose Tolerance*. Louisiana state university Press, 1997, 3–50.
- [71] Bergman R.N. *The minimal model of glucose regulation: a biography*. Adv. Exp. Med. Biol., 2003, 537, 1–19.
- [72] Sundell J., Knuuti J. *Insulin and myocardial blood flow*. Cardiovascular Research, 2003, 57 (2), 312–319.
- [73] Finegood D.T. *Application of the minimal model of glucose kinetics. In The Minimal Model Approach and Determinants of Glucose Tolerance*. Louisiana State University Press, 1997, 51–122.
- [74] Mari A. *Mathematical modeling in glucose metabolism and insulin secretion*. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care., 2002, 5 (5), 495–501.
- [75] Bellazzi R., Nucci G., Cobelli C. *The Subcutaneous Route to Insulin Dependent Diabetes Therapy: Closed-Loop and Partially Closed-Loop Control Strategies for insulin Delivery and*

- Measuring Glucose Concentration*. IEEE Engineering in Medicine and Biology, 2001, 20 (1), 54–64.
- [76] Parker R.S., Doyle III F.J., Peppas N.A. *The Intravenous Route to Blood Glucose Control: A Review of Control Algorithms for Noninvasive Monitoring and Regulation in Type 1 Diabetic Patients*. IEEE Engineering in Medicine and Biology, 2001, 20 (1), 65–73.
- [77] Koschinsky T., Heinemann L. *Sensors for glucose monitoring: technical and clinical aspects*. Diabetes Metab. Res Rev., 2001, 17 (2), 113–23.
- [78] Palerm C.C.R. *Drug Infusion Control: An Extended Direct Model Reference Adaptive Control Strategy*. Rensselaer Polytechnic Institute, New York, 2003, 45–60.
- [79] Makroglou A., Li J., Kuang Y. *Mathematical models and software tools for the glucose–insulin regulatory system and diabetes: an overview*. Applied Numerical Mathematics, 2006, 56, 559–573.
- [80] Bolie V.W. *Coefficients of normal blood glucose regulation*. J. Appl. Physiol., 1961, 16, 783–788.
- [81] Ackerman E., Gatewood L.C., Rosevear J.W., Molnar G.D. *Model studies of blood glucose regulation*. Bull. Math. Biophys., 1965, 27, 21–24.
- [82] Della C., Romano M.R., Voehhelin M.R., Seriam E. *On a mathematical model for the analysis of the glucose tolerance curve*. Diabetes, 1970, 19, 145–148.
- [83] De Gaetano A., Arino O., *Mathematical modeling of the intravenous glucose tolerance test*. J. Math. Biol., 2000, 40, 136–168.
- [84] De Gaetano A., Arino O. *A statistical approach to the determination of stability for dynamical systems modeling physiological processes*. Math. Comput. Modelling., 2000, 31, 41–51.

## Systemy CAD w edukacji diabetyków

- [85] Mariusz Tracz. *Can New Information Technology Improve The Outcomes Of Diabetic Patient Education?* 103rd ICB Seminar on Telecare in Diabetes, Warszawa, 2009, 52.
- [86] Izquierdo R., Knudson P., Meyer S., Kearns J., Ploutz–Snyder R., Weinstock R. *A comparison of diabetes education administered through telemedicine versus in person*. Diabetes Care, 2003, 26, 1002–1007.
- [87] Balamurugan A., Hall–Barrow J., Blevins M., Brech D., Phillips M., Holley E., Bittle K. *A pilot study of diabetes education via telemedicine in a rural underserved community – Opportunities and challenges*. Diabetes Educator, 2009, 35, 147–154.

- [88] Shea S., Weinstock R., Starren J., Teresi J., Palmas W., Field L., Morin P., Goland R., Izquierdo R., Wolff T., Asraf M., Hilman C., Silver S., Meyer S., Holms D., Petkova E., Capps L., Lantigua R.. *A randomized trial comparing telemedicine case management with usual care in older, ethnically diverse, medically underserved patients with diabetes mellitus*. J. Am. Med. Inform. Ass., 2006, 13, 40–51.
- [89] Lehmann E.D., Deutsch T. *Application of computers in diabetes care: a review. II, Computers for decision support and education*. Med. Inform., 1995, 20, 303–329.
- [90] Lehmann E.D. *Further user comments regarding usage of an interactive educational diabetes simulator (AIDA)*. Diabetes Technol. Ther., 2002, 4 (1), 121–35.
- [91] Tatti P., Lehmann E.D. *Use of the AIDA diabetes simulation software—www. 2aida. org—as an interactive educational tool for teaching student nurses*. Diabetes Technol. Ther., 2001, 3 (4), 655–64.

## Telemedycyna w cukrzycy

- [92] Levy M. *A Telemedicine Second Opinion Application Developed on Web with One Developer in One Month*. Magazyn AJAXWorld, 2009.
- [93] Bashshur R.L., Shannon G.W., Krupinski E.A., Grigsby J., Kvedar J., Weinstein R.S., Sanders J.H., Rheuban K.S., Nesbitt T.S., Alverson D.C., Merrell R.C., Linkous J.D., Ferguson A.S., Waters R.J., Stachura M.E., Ellis D.G., Antoniotti N.M., Johnston B., Doarn C.R., Yellowlees P., Normandin S., Tracy J.. *National Telemedicine Initiatives: Essential to Healthcare Reform*. Telemed. J. E. Health., 2009, 15 (6), 600–10.
- [94] David. C Klonoff. *Trends In Diabetes Telemedicine*. 103rd ICB Seminar on Telecare in Diabetes, Warszawa, 2009, 13-14.
- [95] Mark W. True. *Technologies That Support Remote Glucose Management*. 103rd ICB Seminar on Telecare in Diabetes, Warszawa, 2009, 17.
- [96] Hernando E.M.. *Telematic Artificial Pancreas*. 103rd ICB Seminar on Telecare in Diabetes, Warszawa, 2009, 20.
- [97] Grasczew G., Roelofs T. *Telemedicine and e-Health as Tools For The Virtual Hospital of the Future*. 103rd ICB Seminar on Telecare in Diabetes, Warszawa, 2009, 23.
- [98] Vogt L., Augstein P., Salzsieder E. *Telemedicine-supported diabetes health care In Germany – a Network Approach*. 103rd ICB Seminar on Telecare in Diabetes, Warszawa, 2009, 24.

- [99] Aarhus R., Ballegard S. A., Hansen T. R., Clemensen J. *The e-Diary: Bridging Home and Hospital through Healthcare Technology*. 103rd ICB Seminar on Telecare in Diabetes, Warszawa, 2009, 25.
- [100] Pacini G., Tura A. *Telemedicine and Diabetes – Aspects From Technical and Clinical Perspectives*. 103rd ICB Seminar on Telecare in Diabetes, Warszawa, 2009, 29.
- [101] American Diabetes Association. *Economic costs of diabetes in the United States*. Diabetes Care, 2007, 31, 596–615.
- [102] Ładyżyński P. *Efektywne metody i systemy monitorowania stanu pacjenta w leczeniu wybranych chorób przewlekłych*. Prace Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej Nr 70, Warszawa, 2008.
- [103] *Telemedycyna – wykorzystywanie technik informatycznych w służbie zdrowia*. Artykuł opracowany przez partnerów projektu „Unijna recepta dla służby zdrowia”.
- [104] Bujnowska-Fedak M.M., Staniszewski A. *Potrzeby społeczeństwa polskiego w zakresie korzystania z Internetu medycznego i usług zdrowotnych typu e-Health na tle innych krajów europejskich*. W: *Wybrane zagadnienia z praktyki lekarza rodzinnego. T. 12. Redukcja ryzyka w diagnostyce i leczeniu przez podnoszenie poziomu wiedzy i doświadczenia pracowników ochrony zdrowia*. (red.): Steciwko A. Continuo, Wrocław, 2008, 39–45.
- [105] Bujnowska-Fedak M.M., Puchała E. *WWW service project for the family doctor practice*. Ukrainian Journal of Telemedicine and Medical Informatics, 2008; 6, 203–6.
- [106] Bujnowska-Fedak M.M., Puchała E. *Nowoczesne technologie teleinformatyczne w opiece nad chorymi na cukrzycę*. Poradnik Lekarza, 2009, 1, 34–38.
- [107] Jaana M., Paré G. *Home telemonitoring of patients with diabetes: a systematic assessment of observed effects*. Eval. Clin. Pract., 2007, 13, 242–53.
- [108] Verhoeven F., van Gemert-Pijnen L., Dijkstra K., et al. *The contribution of teleconsultation and videoconferencing to diabetes care: a systematic literature review*. J. Med. Internet. Res. 2007, 9–37.
- [109] Meneghini LF, Albisser AM, Goldberg RB, Mintz DH. *An electronic case manager for diabetes control*. Diabetes Care 1998; 21: 591–6.
- [110] Liesenfeld B., Renner R., Neese M., Hepp K.D. *Telemedical care reduces hypoglycemia and improves glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes*. Diabetes Technol. Ther., 2000, 2, 561–7.

- [111] Bujnowska–Fedak M.M, Kubiak M., Steciwko A. *Zastosowanie aplikacji telemedycznych w opiece nad pacjentem z cukrzycą w praktyce lekarza rodzinnego – badania pilotażowe.* Doniesienie naukowe. Family Med. Prim. Care Rev. 2005, 7, 798–9.
- [112] Bujnowska–Fedak M.M., Puchała E., Steciwko A. *Telemedicine for diabetes support in family doctors' practices: a pilot project.* J. Telemed. Telecare, 2006, 12 (Suppl 1), 8–10.
- [113] Atun R., Gurol–Urganci I. *Health expenditure: an 'investment' rather than a cost?* International Economics Programme, 2005, IEP XP 05/01.
- [114] Boutayeb A. *The double burden of communicable and non communicable diseases in developing countries : A review.* Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2006, 100, 191–199.

## **GIGISIM – bibliografia**

- [115] Izworski A., Koleszyńska J. Tadeusiewicz R., Bulka J., Wochlik I. *GIGISIM (Glucose–Insulin and Glycemic Index Web Simulator) – the online system supporting diabetes therapy.* The IASTED International Conference on Telehealth ACTA Press, Calgary, Banff, Canada, 2005, 80–83.
- [116] Koleszyńska J. *Model symulacyjny sztucznej trzustki.* Praca magisterska Akademia Górniczo–Hutnicza Im. Stanisława Staszica, Wydział Elektrotechniki, Automatyki, Informatyki i Elektroniki. Kraków 2005.
- [117] Koleszyńska J. *GIGISim – The Intelligent Telehealth System. Computer Aided Diabetes Management – a New Review.* Lecture Notes In Computer Science, 2007, 789–796.
- [118] Bułka J., Koleszyńska J., Tadeusiewicz R., Izworski A., Wochlik I. *Diabetes Diet Visualisation In Gigisim – Telemedicine Solution For Patient Education.* VI International Congress on Health Informatics health internet, networks, and web services, informatics & health services. February 12 – 16, 2007, CD.
- [119] Izworski A., Koleszyńska J., Tadeusiewicz R., Bulka J., Wochlik I. *Internet Tools and Computer–Aided Diabetes Education. Introducing GIGISim Online.* The fifth IASTED international conference on Communications, Internet, and Information Technology CIIT 2006, St. Thomas, US, ACTA Press, 2006.
- [120] Koleszyńska J. *Modelowanie... zjadania cukierków.* Rozdział w książce: *Inżynieria biomedyczna : księga współczesnej wiedzy tajemnej w wersji przystępnej i przyjemnej.* (red.): Ryszard Tadeusiewicz. AGH Uczelniane Wydawnictwa Naukowo–Dydaktyczne, Kraków, 2008, 207–213.

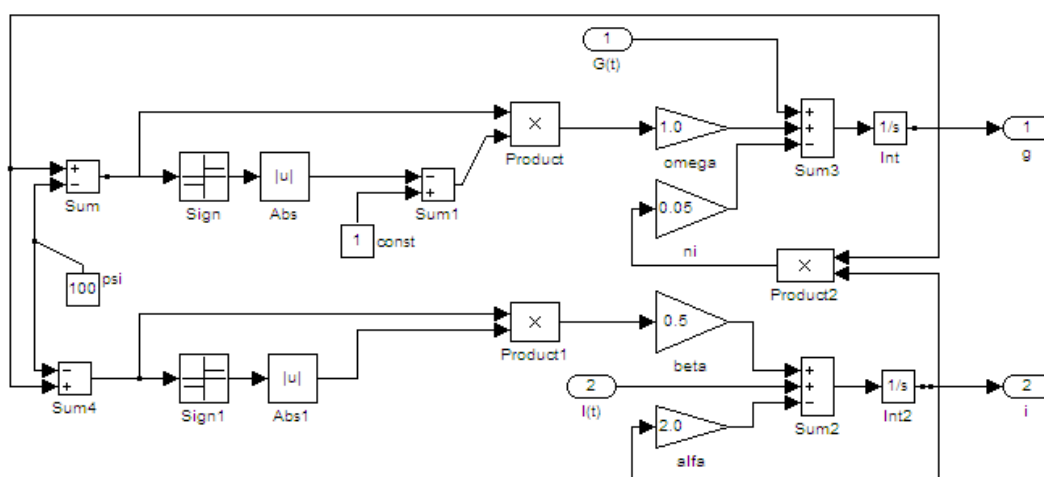
- [121] Koleszyńska J. *Model symulacyjny trzustki jako narzędzie wspomagające terapię cukrzycy*. SIIB 2004 Sztuczna Inteligencja w Inżynierii Biomedycznej, Kraków, 2004, CD.
- [122] Koleszyńska J., *Komputerowa Symulacja Działania Trzustki Jako Narzędzie Wspomagające Terapię Cukrzycy*. Zeszyty Studenckiego Towarzystwa Naukowego AGH Kraków, 2004, tom XL, 149–154.
- [123] Bułka, J. Izworski, A. Koleszyńska, J. Lis, J. Wochlik, I. *Automatic meal planning using artificial intelligence algorithms in computer aided diabetes therapy*. Autonomous Robots and Agents, ICARA 2009 4th International Conference, 2009, 393–397.
- [124] Izworski A., Koleszyńska J., Tadeusiewicz R. Bułka J., Wochlik J. *Artificial intelligence algorithms in computer aided diabetes therapy*. Proceedings of the 2009 international conference on Bioinformatics & computational biology, Las Vegas Nevada, 2009, 364–369.
- [125] Izworski A., Koleszyńska J., Tadeusiewicz R. *Educational Simulators – Compliance with the Requirements of Diabetes Patients and Diabetes Therapy Guidelines*. Proceedings of ICEIS, 2007, 5, 319–322.

## Komputerowe wspomaganie nauczania

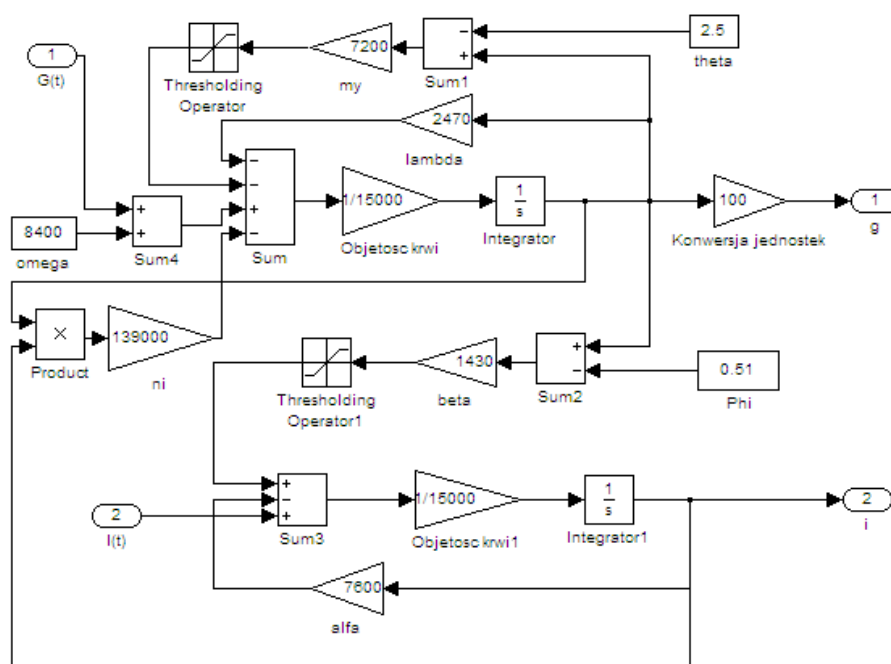
- [126] Tadeusiewicz R. *Metody komputerowego wspomagania nauczania. Próba systematyzacji i klasyfikacji*. Rozdział w książce: Banachowski L. *Postępy e-edukacji*. Wydawnictwo PJWSTK, Warszawa, 2010, pp. 8–15.
- [127] Tadeusiewicz R. *Application in VP systems individualization of distance learning process using student's psychological profiles obtained by means of artificial intelligence methods*. Bio-Algorithms and Med-Systems, 2009, Vol. 5, No. 9, 47–50.
- [128] Chueh H., Barnett G. O. *"Just-in-time" clinical information*, Acad. Med., 1997, 72 (6), 512–517.

## Dodatki

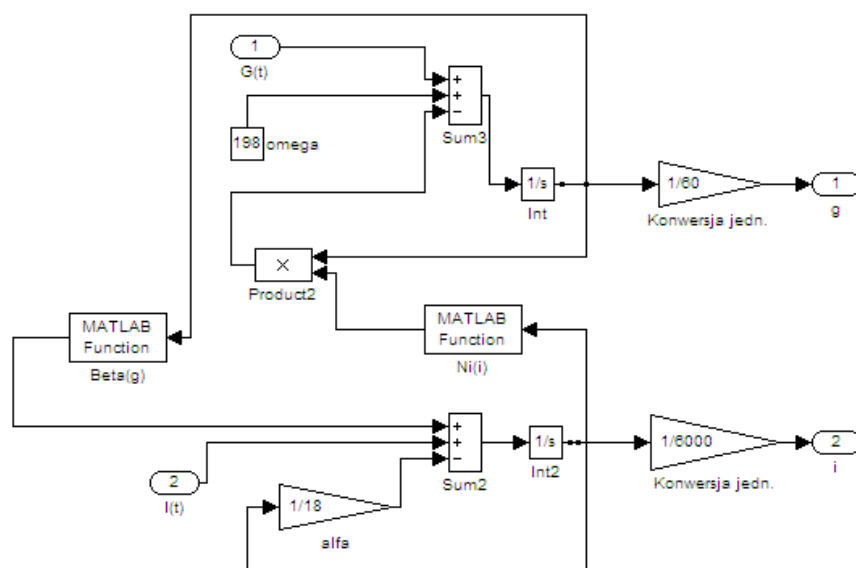
### Dodatek A. Implementacja modeli A–C w programie Simulink



Rysunek 26. Model dynamiczny A zmian zawartości glukozy i insuliny we krwi w notacji Simulinka



Rysunek 27. Model dynamiczny B zmian zawartości glukozy i insuliny we krwi w notacji Simulinka



Rysunek 28. Model dynamiczny C zmian zawartości glukozy i insuliny we krwi w notacji Simulinka

## Dodatek B. Algorytmy wyznaczania dawek insulinowych dla pacjentów. Przykład wyznaczenie dawek dla modelu B

### ALGORYTM

|                                               |              |                                             |
|-----------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------|
| <i>Dzienna dawka insuliny</i>                 | <i>(DDI)</i> | $= Waga\ (kg) * Zapotrzebowanie\ (j.m./kg)$ |
| <i>Dawka bazowa (Basal)</i>                   | <i>(BDI)</i> | $= 40\% DDI$                                |
| <i>Współczynnik insulina/węglowodany</i>      | <i>(WI)</i>  | $= 500 \div DDI$                            |
| <i>Dawka posilkowa insuliny (Bolus)</i>       | <i>(PDI)</i> | $= Węglowodany\ w\ posiłku\ (g) \div WI$    |
| <i>Współczynnik korygujący</i>                | <i>(WK)</i>  | $= 1800 \div DDI$                           |
| <i>Dawka korygująca w razie hiperglikemii</i> | <i>(RDI)</i> | $= Pożądane\ obniżenie\ w\ mg/dl \div WK$   |

### PRZYKŁAD OBLICZEŃ DLA MODELU B

Waga: 75 kg

Założone dawkowanie: 0,8 jednostek insuliny na kg masy ciała

|                                               |              |                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Dzienna dawka insuliny</i>                 | <i>(DDI)</i> | $= 60\ jednostek$                                                                                                                                           |
| <i>Dawka bazowa (Basal)</i>                   | <i>(BDI)</i> | $= 24\ jednostki$                                                                                                                                           |
| <i>Współczynnik insulina/węglowodany</i>      | <i>(WI)</i>  | $\approx 1\ jednostka\ na\ każde\ 8,5\ g\ węglowodanów\ w\ posiłku$                                                                                         |
| <i>Dawka posilkowa insuliny (Bolus)</i>       | <i>(PDI)</i> | $= przy\ spożytych\ np.\ 35\ g\ węglowodanów\ zastosować\ 35 \div WI \approx 4\ jednostki\ insuliny\ szybko\ działającej$                                   |
| <i>Współczynnik korygujący</i>                | <i>(WK)</i>  | $= 30\ jednostek$                                                                                                                                           |
| <i>Dawka korygująca w razie hiperglikemii</i> | <i>(RDI)</i> | $= Jeśli\ aktualne\ stężenie\ to\ 190\ mg/dl,\ a\ pożądane\ to\ 100\ mg/dl,\ należy\ podać\ 90 \div WI \approx 3\ jednostki\ insuliny\ szybko\ działającej$ |

## Spis rysunków

|                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Rysunek 1. Symulacja glikemii dla OGTT dla modelu A.....                                                                                                                                                                                            | 42 |
| Rysunek 2. Zmiany stężenia insuliny we krwi po teście OGTT – model A .....                                                                                                                                                                          | 42 |
| Rysunek 3. Symulacja glikemii dla OGTT dla modelu B.....                                                                                                                                                                                            | 43 |
| Rysunek 4. Zmiany stężenia insuliny we krwi po teście OGTT – model B.....                                                                                                                                                                           | 43 |
| Rysunek 5. Symulacja glikemii dla OGTT dla modelu C.....                                                                                                                                                                                            | 44 |
| Rysunek 6. Zmiany stężenia insuliny we krwi po teście OGTT – model C.....                                                                                                                                                                           | 44 |
| Rysunek 7. Symulacja wysiłku o intensywności 30% (N) 60% (S) i 100% (W) o czasie trwania 60 min<br>(pomiędzy 1–2 h symulacji) dla osób zdrowych i chorych w modelu B .....                                                                          | 48 |
| Rysunek 8. Symulacja wysiłku o intensywności 30% (N) 60% (S) i 100% (W) o czasie trwania 60 min<br>(pomiędzy 1–2 h symulacji) dla osób zdrowych i chorych w modelu C .....                                                                          | 49 |
| Rysunek 9. Schemat blokowy proponowanego przez autorkę algorytmu symulacji IG.....                                                                                                                                                                  | 52 |
| Rysunek 10. Symulacja efektu IG dla modelu A. Reakcja osoby zdrowej na spożycie 10 posiłków<br>o stałej liczbie węglowodanów = 50 g, ale różnym IG.....                                                                                             | 53 |
| Rysunek 11. Symulacja efektu IG dla modelu B. Reakcja osoby zdrowej na spożycie 10 posiłków<br>o stałej liczbie węglowodanów = 50 g, ale różnym IG.....                                                                                             | 55 |
| Rysunek 12. Symulacja efektu IG dla modelu C. Reakcja osoby zdrowej na spożycie 9 posiłków<br>o stałej liczbie węglowodanów = 50 g, ale różnym IG.....                                                                                              | 55 |
| Rysunek 13. Profile aktywności różnych typów insulin. Źródło: Diabetes Education Online UCSF ...                                                                                                                                                    | 59 |
| Rysunek 14. Wyniki symulacji insulinoterapii. Zmiany stężenia glukozy i insuliny dla modelu B.....                                                                                                                                                  | 61 |
| Rysunek 15. Reakcja osoby chorej na cukrzycę typu II dla jadłospisu A. Trzy posiłki o podobnej ilości<br>węglowodanów (ok. 60 g w każdym posiłku), ale różnym IG: 60, 80 i 70 .....                                                                 | 64 |
| Rysunek 16. Reakcja osoby chorej na cukrzycę typu II dla jadłospisu B. Trzy posiłki o podobnej ilości<br>węglowodanów (ok. 40 g w każdym posiłku), ale różnym IG: 40, 47 i 35 .....                                                                 | 64 |
| Rysunek 17. Wpływ wysiłku fizycznego na czczo na glikemię. Brak wcześniejszego posiłku<br>spowodował stan hipoglikemii utrzymujący się do godziny po zakończeniu wysiłku. 45 minut<br>intensywnego pływania – wpływ widoczny od 2 h symulacji ..... | 65 |

- Rysunek 18. Wpływ wysiłku fizycznego na glikemię – 45 minut intensywnego pływania (wpływ widoczny od 2 h symulacji). Spożyty pół godziny wcześniej mały posiłek (20 g węglowodanów – wpływ posiłku na glikemię widoczny od 1,5 h symulacji) zapobiegł hipoglikemii i jej powikłaniom .....66
- Rysunek 19. Wydzielanie insuliny u osoby z cukrzycą typu I – niski poziom bazowy oraz niewielkie wzrosty okołoposiłkowe .....67
- Rysunek 20. Wydzielanie insuliny u osoby zdrowej. Poziom bazowy utrzymuje stężenie glukozy przez całą dobę na prawidłowym poziomie, zaś okołoposiłkowe wyrzuty insuliny niwelują hiperglikemię posiłkową.....67
- Rysunek 21. Symulacja metody *basal-bolus*. Dawka *basal* odtwarza pulę podstawową, zapobiegając hiperglikemii również w nocy. Trzy bolusy insuliny szybko działającej niwelują hiperglikemię posiłkową.....68
- Rysunek 22. Zmiany w stężeniu glukozy po spożyciu trzech posiłków u osoby z cukrzycą typu I, bez terapii insuliną. Brak własnej insuliny lub jej upośledzone i niedostateczne wydzielanie powodują zbyt wysoki poziom cukru .....68
- Rysunek 23. Zmiany w stężeniu glukozy po spożyciu trzech posiłków u osoby z cukrzycą typu I przy zastosowaniu terapii insuliną metodą *basal-bolus*. Poziom cukru po posiłku jest niższy o ok. 60 mg/dl dzięki iniekcjom insuliny krótko działającej.....69
- Rysunek 24. Przykłady możliwej architektury trzech systemów telemedycznych ze wskazaniem powielających się modułów i funkcjonalności. Każdy z systemów ma własną bazę użytkowników (moduł M1), bazę historii choroby i terapii (np. EPR – moduł M2), moduł specjalistyczny oferujący daną funkcjonalność telemedyczną (np. zdalne diagnozy, przetwarzanie obrazów telemedycznych – moduł M3) oraz interfejs użytkownika (moduł M4). Po lewej stronie ilustracji trzy niezależne systemy o klasycznej architekturze, udostępniające dedykowane funkcjonalności za pośrednictwem różnych interfejsów użytkownika: aplikacja webowa (1), telefon komórkowy (2) i urządzenie przenośne (3). Po prawej stronie alternatywna propozycja architektury systemu współdzielącego usługi i dane w architekturze SOA. Spójny system obsługi różnych typów urządzeń zdalnych pozwala użytkownikowi na wybór dowolnego z dostępnych interfejsów użytkownika.....78
- Rysunek 25. GIGISim jako niezależna usługa sieciowa udostępniająca w sieci Internet obliczenia symulacyjne. Dowolny inny system telemedyczny lub aplikacja na PC może wykorzystywać wyniki obliczeń dla potrzeb własnej logiki. Usługi, protokoły i formaty GIGISim zdefiniowane są w języku WSDL.....82

|                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Rysunek 26. Model dynamiczny A zmian zawartości glukozy i insuliny we krwi w notacji Simulinka<br>..... | 102 |
| Rysunek 27. Model dynamiczny B zmian zawartości glukozy i insuliny we krwi w notacji Simulinka<br>..... | 102 |
| Rysunek 28. Model dynamiczny C zmian zawartości glukozy i insuliny we krwi w notacji Simulinka<br>..... | 103 |

## Spis tabel

|                                                                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Oznaczenia zmiennych i stałych stosowanych w pracy.....                                                                                                                     | 32 |
| Tabela 2. Zestawienie rozważanych w pracy modeli symulacyjnych .....                                                                                                                  | 33 |
| Tabela 3. Domyślne wartości parametrów modelu A .....                                                                                                                                 | 35 |
| Tabela 4. Domyślne wartości parametrów modelu B .....                                                                                                                                 | 36 |
| Tabela 5. Domyślne wartości parametrów modelu C .....                                                                                                                                 | 37 |
| Tabela 6. Wartości zmiennych układu regulacji A, B i C w stanie ustalonym dla osoby zdrowej, po zmianach autorki .....                                                                | 39 |
| Tabela 7. Glikemia na czczo – kryteria rozpoznania cukrzycy .....                                                                                                                     | 40 |
| Tabela 8. Glikemia w 2 godziny po doustnym podaniu 75 g glukozy .....                                                                                                                 | 40 |
| Tabela 9. Podział preparatów insuliny stosowanych i zarejestrowanych w Polsce.....                                                                                                    | 56 |
| Tabela 10. Przykładowe obliczenia pośrednie dla algorytmu dla dawek i ich możliwego wpływu na symulowany poziom glikemii dla modelu B .....                                           | 60 |
| Tabela 11. Przykład diety cukrzycowej o średnim i wysokim IG. Przykład jadłospisu został dobrany tak, aby w każdym posiłku ilość węglowodanów przyswajalnych (Wg) była zbliżona ..... | 63 |
| Tabela 12. Porównanie GIGISim z istniejącymi systemami edukacyjnymi. ....                                                                                                             | 71 |