

# Intelligens telediabetológiai rendszer fejlesztése

Doktori értekezés

**Dió Mihály**

Semmelweis Egyetem  
Patalógiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Deutsch Tibor, CSc., főiskolai tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Nagy Sándor, Ph.D., osztályvezető főorvos  
Dr. Veressné Bálint Márta, Ph.D., főiskolai tanár

Szigorlati bizottság elnöke:  
Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Forgács Iván, CSc., professzor emeritus  
Dr. Nagyné Dr. Baji Ildikó, Ph.D., főiskolai docens  
Dr. Erdősi Erika, Ph.D., főiskolai docens

Budapest  
2016

## TARTALOMJEGYZÉK

ÁBRÁK JEGYZÉKE .....	4
TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE .....	7
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	8
1. BEVEZETÉS.....	10
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	15
2.1. A vércukorszint önellenőrzés eszközei.....	15
2.1.1. SMBG monitorok .....	15
2.1.2. Folyamatos glükóz-mérés.....	18
2.1.3. A noninvazív glükóz monitorozás alternatív lehetőségei.....	20
2.2. Életvitel monitorozása .....	21
2.2.1. Étrend monitorozása .....	21
2.2.2. Fizikai aktivitás monitorozása .....	23
2.3. Telediabetológiai rendszerek .....	25
2.3.1. Az adatok statisztikai elemzése .....	30
2.3.2. Intelligens adatelemzés.....	34
2.3.3. Probléma megoldás/Döntés támogatás.....	35
3. CÉLKITŰZÉSEK.....	39
4. MÓDSZEREK.....	40
4.1. Felhasznált adatok .....	40
4.2. Adatelemző módszerek.....	41
4.3. Ismeret-reprezentációs módszerek.....	42
4.4. Az inzulin farmakokinetikai modellje .....	46
5. EREDMÉNYEK.....	51
5.1. Konzisztencia vizsgálat .....	51
5.2. Önellenőrzési adatok intelligens értelmezése.....	52
5.3. A monitorozás minősége .....	52
5.4. Vércukor adatok szisztematikus feldolgozása.....	53
5.5. A mért vércukor értékek megjelenítése .....	53
5.6. Problémák feltárása .....	61
5.7. Probléma diagnosztika.....	62

5.8. Az inzulin adagok módosítása.....	64
5.8.1. Szabály alapú inzulin bólus kalkulátor .....	65
5.8.2. Vércukor mintázat menedzsment .....	65
5.8.3. Kompenzációs inzulin adagok tervezése az inzulin farmakokinetikai modellje alapján .....	68
6. MEGBESZÉLÉS .....	70
6.1. A kidolgozott adatelemző módszerek az irodalom tükrében.....	70
6.2. Az inzulin adagok egyénre szabott módosítása .....	71
6.3. A kidolgozott módszerek alkalmazása telediabetológiai rendszerekben .....	73
6.3.1. Mit nyújt a betegnek? .....	73
6.3.2. Mit nyújt az orvosnak? .....	74
6.4. Milyen előnyökkel jár a telemedicina használata a cukorbeteg gondozásban?.....	75
6.5. Megválaszolatlan kérdések, megoldandó feladatok .....	77
7. KÖVETKEZTETÉSEK.....	79
7.1. Új eredmények.....	80
8. ÖSSZEFOGLALÁS .....	82
9. SUMMARY .....	83
IRODALOMJEGYZÉK .....	84
SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE .....	93
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS .....	97
MELLÉKLETEK .....	98

## ÁBRÁK JEGYZÉKE

1. ábra. Különböző inzulin készítmények hatásának időbeli dinamikája.
2. ábra. Bazál és bólus inzulinok hatás-dinamikája.
3. ábra. A hazai praxisban elterjedten használt reflexiós glukométerek.
4. ábra. A praxisban elterjedt néhány bioszenzoros glukométer.
5. ábra. Hazai gyártású vércukormérők.
6. ábra. A Guardian-RT típusú RT-CGM rendszer (Medtronic).
7. ábra. CGM mérés az ellenőrző SMBG adatokkal.
8. ábra. Adatbeviteli felület mobil alkalmazásnál (MyFitnessPal).
9. ábra. Otthoni tevékenység monitorizálása.
10. ábra. Sportcipőbe integrált aktivitás követő rendszer (Nike).
11. ábra. Információáramlás az IT rendszerek felhasználásával.
12. ábra. Beteg és orvos egy generikus telediabetológiai rendszerben.
13. ábra. Mobil adatbeviteli felület terve.
14. ábra. Az adatfeltöltés képernyője a Dcont.hu rendszerben (77 Elektronika).
15. ábra. A telemedicinális rendszerek információfeldolgozási lépései.
16. ábra. A Dcont.hu adatbázis nyitólapja.
17. ábra. Vércukorértékek minimuma és maximuma a Dcont eNAPLO felületen (77 Elektronika).

18. ábra. Vércukorértékek átlaga és szórása a Dcont eNAPLO felületen (77 Elektronika).
19. ábra. Normál diagram a vércukorértékek napi megoszlásával (77 Elektronika).
20. ábra. A szénhidrát anyagcsere alapvető folyamatai.
21. ábra Az esti hiperglikémia korrekciójának szimulációja az AIDA for Windows program környezetben.
22. ábra. A különböző inzulinok hatása a vércukor értékekre a bazal-bólus kezelési sémában.
23. ábra. Inzulin adagok módosításának esetei.
24. ábra. Az inzulin farmakokinetika élettani megalapozottságú modellje.
25. ábra. Inzulin felszívódás folyamatának grafikus sémája.
- 26.a-d. ábra. Különböző hatásidejű inzulinok mennyisége a beadás helyén.
27. a-d. ábra. Különböző inzulin készítmények plazmaszintje.
28. ábra. Az intelligens adatelemzés szerepe a gondozási folyamatban.
29. ábra. Inzulin adagok módosításának hatása a vércukor értékek eloszlására.
30. ábra. A vércukor kategóriák és glükóz mérlegek időbeli alakulásának monitorképe.
31. ábra. Vércukor értékek időbeli alakulása és a különböző tartományba eső értékek gyakoriságát ábrázoló kördiagramok.
32. ábra. Vércukoradatok elemzéséhez használt mintázatok és gyakorisági eloszlásuk.
33. ábra. Vércukor önellenőrzési adatok összesítése.
34. ábra. A napi vércukor profil ábrázolása Box plot segítségével.

35. ábra. Vércukor-kategóriák (normál ill. magas) gyakoriságai egy hosszabb időszakban.
36. ábra. Vércukor mérlegek összesítése.
37. ábra. Vércukor mérlegek mintázatainak előfordulási gyakorisága.
38. ábra. Vércukor történet feltárt mintázatok alapján.
39. ábra. Vércukor hisztogramok az adott napszakokért felelős inzulin adagokkal.
40. ábra. A gondozási napló adatai a kérdéses időszakban.
41. ábra. Bólus inzulin kalkulátor panel egy lehetséges felülete.
42. ábra. Döntési tábla minta az inzulin adagok módosításához.
43. ábra. A vacsora előtt beadott inzulin hatásgörbéje.
44. ábra. HbA1c szintek változásai különböző telemedicinás vizsgálatokban.

## **TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE**

1. táblázat. Vércukor értékek napi bontásban (77 Elektronika).
2. táblázat. Ajánlott szénhidrát bevitel testmozgás alatt.
3. táblázat. Döntési tábla mátrixa.
4. táblázat. Egy beteg 3-napos vércukor értékei és az alkalmazott inzulin adagok.
5. táblázat. A telemedicina elterjedését akadályozó tényezők és lehetséges megoldások.

## **RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE**

CGM = (Continuous Glucose Monitoring) folyamatos glükóz monitorozás;

CGMS = (Continuous Glucose Monitoring System) folyamatos glükóz monitorozó rendszer;

E = inzulin egység;

HbA1c = glikohemoglobin;

ID = (Insulin Day) napi inzulin adag;

IDF = (International Diabetes Federation) Nemzetközi Diabetes Szövetség;

IS = (Insulin Sensitivity) inzulin érzékenység;

IT = infokommunikációs technológia;

IQR = interquartilis tartomány;

LDL = (Low Density Lipoprotein) „rossz koleszterin”;

M = adatok száma;

MDT = Magyar Diabetes Társaság;

M-HTP = (A System for monitoring heart transplant patients) Szívtranszplantált paciensek monitorozása;

mHealth = (mobile health) mobil egészségügy;

NPH = közepes hatásidejű inzulin;

r-CGM = (retrospektív - Continuous Glucose Monitoring) letölthető glükóz monitorozás;

RT-CGM = (Real Time - Continuous Glucose Monitoring) valós idejű glükóz monitorozás;

sc = (subcutan) bőrön keresztüli;

SMBG = (Self Management of Blood Glucose) vércukor önellenőrzés;

SMS = rövidüzenet-szolgáltatás;



T-IDDM = (Telematic Management of Insulin Dependent Diabetes Mellitus patient) T1  
DM betegek távmenedzselése;

T1D = (Type 1 Diabetes) 1-es típusú cukorbetegség;

T2D = (Type 2 Diabetes) 2-es típusú cukorbetegség;

VC = Vércukor;

## 1. BEVEZETÉS

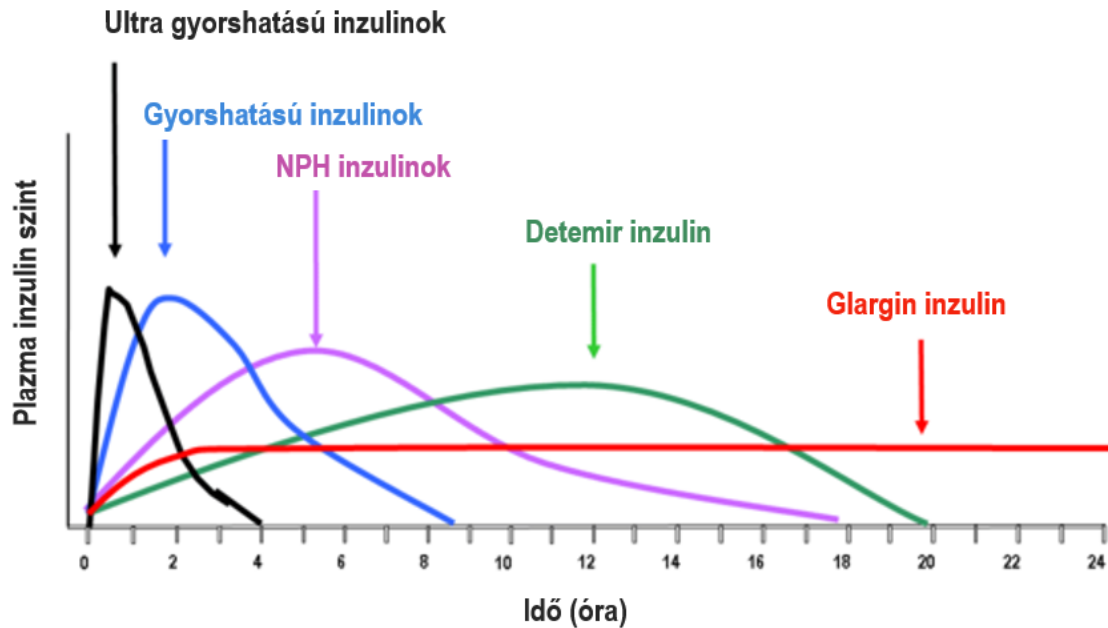
A World Health Organization 2016-ös közleménye szerint a világon 422 millió felnőtt él cukorbetegséggel, a gyermek diabetesesek száma mára meghaladja a félmilliót. A cukorbetegség a hazai lakosság közel 6%-át érinti és a betegek gondozásával kapcsolatos költségek az egészségügyi kiadások jelentős részét emésztik fel világszerte (1).

A költségek túlnyomó hányada szövődményekből (végtag amputáció, látásromlás, érbetegségek) és akut betegségekből (szívizom infarktus, stroke, stb.) származik. Különböző multicentrikus vizsgálatok ugyanakkor egyértelműen igazolták, hogy a diabétesz súlyos késői szövődményei megfelelő beállítással jelentősen késleltethetők és sok esetben elkerülhetők (2).

Ehhez a betegek vércukor szintjét egy meghatározott céltartományban kell tartani. Egészségesekben a vércukor értékek 3,9 és 6,1 mmol/l között változnak (3). A plazma glukóz koncentrációját ilyenkor komplex szabályozási folyamatok tartják egy szűk tartományban. Az American Diabetes Association (ADA) általános ajánlása szerint az étkezések előtti vércukor értékeket (pre-prandiális vércukor értékek) 5,0-7,2 mmol/l között célszerű tartani, míg az étkezések után két órával mért szinteknél (post-prandiális vércukor értékek) az ajánlott tartomány 10 mmol/l alatt van.

Az abszolút vagy relatív inzulin hiány cukorbetegség kialakulásához vezet (4). Az 1-es típusú (T1D) típusú cukorbetegben a hasnyálmirigy egyáltalán nem termel inzulint. Ezek a betegek ezért feltétlenül külső inzulin bevitelre szorulnak. A 2-es típusú (T2D) betegekben a magas vércukor értékek hátterében a hasnyálmirigy, máj és perifériás (zsír- és izom) szövetek abnormális működése húzódik meg. A T2D cukorbeteg felborult szénhidrát anyagcseréjét sok esetben az életmód megváltoztatásával is normalizálni lehet. Gyakran ehhez különböző antidiabetikumok szedése is társul. Ha a gyógyszeres és életmód terápia együttesen sem hozza meg a kívánt eredményt, a T2D betegek is inzulin kezelésre szorulnak. A dolgozatban kizárólag T1D típusú betegek menedzselésével foglalkozunk.

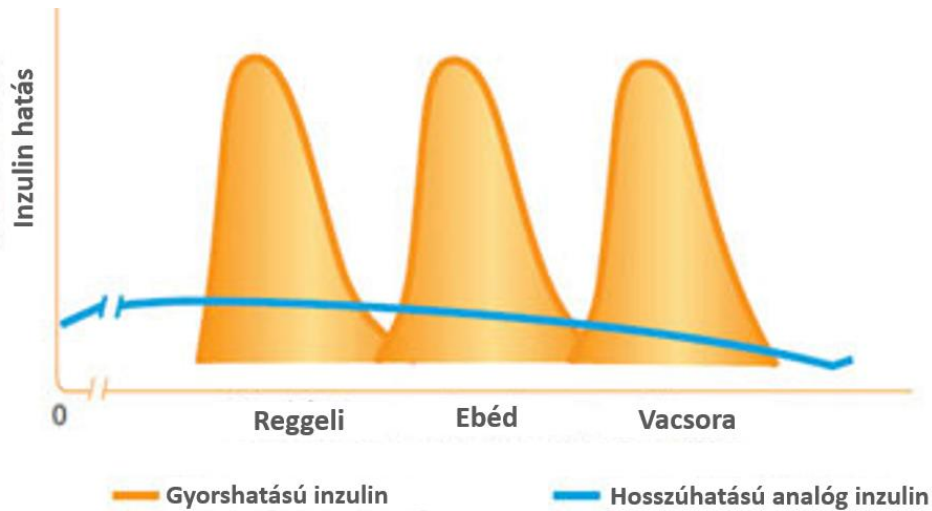
Az inzulín injekciókat a páciensek a bőr alá (subcutan, sc) adják maguknak (5). A kezelés során eltérő hatásdinamikájú inzulín készítményekkel teremtjük meg a glukóz bevitel (étkezések) és felhasználás (fizikai aktivitás) közti egyensúlyt. A különböző inzulín készítmények hatásának időbeli dinamikáját az 1. ábrán mutatjuk be.



1. ábra. Különböző inzulín készítmények hatásának időbeli dinamikája (6).

Az inzulín injekciók beadása mellett a betegek megszorításokat tartalmazó étrendet követnek, és glükométerek segítségével rendszeresen ellenőrzik a vércukor szintjüket, melyeket a kezelési naplóban rögzítenek (7). Általában napi hat alkalommal étkeznek, a három főétkezést (reggeli, ebéd vacsora) három kisebb étkezés (tízórai, uzsonna és lefekvéskor snack) egészíti ki.

A gyors vagy rövid hatásidejű inzulínok főként a főétkezések szénhidrát bevitelét kompenzálják, a közepes-, hosszú- és ultrahosszú hatású inzulín injekciók az ún. bázis inzulín szükségletet biztosítják. A bázál-bólus sémát a 2. ábrán szemléltetjük.



2. ábra. Bazál és bólus inzulinok hatás-dinamikája.

A gondozott betegek általában 2-3 havonta keresik fel az orvosukat. A vizitek alkalmával a kezelő orvosok áttekintik a kezelési napló adatait, és különböző vizsgálatokkal igyekeznek képet kapni az esetleges szövődményekről. Az ilyenkor elvégzett HbA<sub>1c</sub> mérések a megelőző 2-3 hónap átlagos vércukor értékét tükrözik. Az orvosok legfőképpen ezeket az értékeket használják a vércukor beállítás minőségének meghatározásához (8).

Ha a gondozási napló adatai valamilyen beállítási problémára utalnak (pld. az ebéd előtt mért vércukor értékek rendszeresen magasabbak mint a többi napszakban), a gondozó orvos igyekszik feltárni a probléma okát (pld. nem elegendő az inzulin hatás a délelőtti folyamán), és ennek alapján javaslatot tesz az aktuális kezelés módosítására (pld. megnöveli a reggeli előtt beadott gyors hatású inzulin adagját két egységgel). A terápiás javaslat a következő vizitig érvényes és a napi inzulin kezelési sémát érinti (5).

A gondozási folyamatban azonban gyakran előfordul, hogy az inzulin adagokat nem csak a vizitek alkalmával módosítjuk. A pácienseknek ún. korrekciós dózisokat kell alkalmazni olyan esetekben, ha az aktuális vércukor értékük kiugróan magas, vagy a szokásosnál jóval több szénhidrátot fogyasztanak. Például, ha egy este kiugróan magas értéket mérünk, hasznos lehet, ha a szokásos esti inzulin adagunkat 1-2 egységgel

megnöveljük. Ez egy átmeneti változtatás, a következő napon rendszerint már nincs szükség ilyen korrekcióra.

Abban az esetben azonban, ha a vacsora előtti vércukor érték egymást követően három napon keresztül is kiugróan magas, a megnövelt inzulin adagot a továbbiakban folyamatosan alkalmazni kell. Ezeket a módosításokat a vércukor értékekben több napon keresztül megfigyelhető speciális mintázat teszi szükségessé (vércukor mintázat menedzsment) (9).

A diabétesz gondozás döntően a vércukor szintek rendszeres ellenőrzésén nyugszik (10). Ennek nélkülözhetetlen eszközei a különböző vércukor mérők (glükométerek) (11). A betegek a mért vércukor értékeket főként a hipo- és hiperglikémiás állapotok detektálására használják, de nem ritkán ezek alapján módosítják diétájukat, gyógyszeres- és/vagy inzulinkezelésüket.

A korszerű inzulin készítmények és a glükométerek elterjedt használata ellenére nagyon sok cukorbeteg nincs megfelelően beállítva. Ennek többféle oka lehet.

A gondozó orvos számára sokszor nehézséget jelent a nagytömegű vércukor önellenőrzési adat értelmezése és a legmegfelelőbb terápia kiválasztása. A vizit szűkre szabott ideje alatt szinte lehetetlen minden részletre kiterjedően értelmezni az elmúlt időszak önellenőrzési adatait, feltárni a különböző beállítási és compliance problémákat és kiválasztani a legmegfelelőbb kezelési sémát. Az utóbbihoz hozzájárul az is, hogy a kezelési napló rendszerint csak a mért vércukor értékeket tartalmazza, és nem derül ki belőle az, hogy a beteg mikor és mit evett, és/vagy végzett-e olyan testmozgást, mely lényegesen módosíthatta a vércukor szintet. Az elmúlt néhány évben megjelent (viselhető) érzékelők és okostelefonos alkalmazások segítségével akár valós időben is nyomon lehet követni ezeknek az életmódjellemezőknek az időbeli alakulását.

Gyakran a nem megfelelő beállítás egyértelműen a beteg számlájára írandó, hiszen sok beteg nem tartja magát az életmód- és kezelési javallatokhoz (pl. nem a megadott időben/adagban alkalmazza a felírt készítményeket, nem követi a diétás megkorlátásokat, vagy nem ellenőrzi kellő gyakorisággal vércukor szintjét). Sokan

elmulasztják módosítani az inzulin adagokat, amikor arra szükség lenne. Sajnos a legtöbb beállítási problémára csak a vizitek során derül fény, ami azt jelenti, hogy a mégoly pontosan vezetett kezelési napló is csupán dokumentálja azokat a problémákat, melyeket meg kellett/lehetett volna előzni.

A fenti problémák megoldására kiváló eszközt kínálnak a különböző telemedicinális megoldások, melyek alapvető célja, hogy segítsék a páciens adatok gyűjtését, tárolását és elemzését valamint a beteg és orvos közti kommunikációt.

Dolgozatomban egy olyan telediabetológiai rendszer körvonalait és intelligens adatelemző- valamint döntés támogató módszereit vázoló fel, mely alkalmas a cukorbeteg gondozásának komplex támogatására és orvosolja a gondozáshoz kapcsolódó információfeldolgozás hiányosságait.

## **2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS**

### **2.1. A vércukorszint önellenőrzés eszközei**

Az 1980-as évek előtt a cukorbetegség anyagcsere-állapotát a vizelettel ürített glükóz mennyiség és a plazma glükóz laboratóriumi mérésével lehetett ellenőrizni. A glükométerek az 1970-es években jelentek meg, és rövid időn belül a kezelés standard eszközévé váltak (10). A glükométerek egy része a mintát a vérből veszi, mások a szöveti térben határozzák meg a glükóz koncentrációját (12,13). Újabban többféle noninvazív elven működő mérőeszközt is publikáltak (14,15).

A napjainkban legelterjedtebben használatos glükométerek alkalmazásához vérvétel szükséges. A vér glükóztartalmának meghatározására leggyakrabban ujjbegyből származó vért használnak. Ez kissé fájdalmas, ezért alternatívaként szóba jöhet az alkar bőre és a hüvelykpárna területe is, de ezeken a területeken a mérési eredmény enyhén eltérő lehet (16).

#### **2.1.1. SMBG monitorok**

Az SMBG glükométerek a vércukorszintet kevert kapillárisvérből vett mintából határozzák meg. A betegek nagyszámú vércukor mérő közül választhatnak (10,17,18.). A mérőeszközök a vércukor mennyiségi meghatározásához specifikus enzimeket alkalmaznak, melyek kémiai kölcsönhatásba lépnek a vérben lévő cukorral. Az enzimes reakció során bekövetkező változást reflexiós fotometriával (első generációs vércukormérők) és elektrokémiai bioszenzorokkal (második generációs vércukormérők) határozzák meg.

A reflexiós mérőeszközöknél az enzimes reakció során bekövetkező színváltozás jól jellemzi a mérendő cukormennyiséget. Az optikai eljárás gondosságot igényel, hiszen a vér beszennyezheti az érzékelőt. A pontosság érdekében az is fontos, hogy a teljes reagens felületet vér fedje. Ügyelni kell a reagens technikai kódszámának helyes beállítására is, egyébként az elszíneződés mértékének kiértékelése téves karakterisztika segítségével történik meg.



3. ábra. A hazai praxisban elterjedten használt reflexiósz glukométerek: Accu-Check Active (Roche), Dcont Personal (77 Elektronika), OneTouch Surestep (Lifescan).

Az elektrokémiai bioszenzoros vércukormérők is vércseppből határozzák meg a vércukorértéket. A méréshez szükséges vérmennyiséget kapilláris elven szippantja be a reagens csík, és azt is megállapítja a készülék, hogy a méréshez elegendő vér van e lapban. Egyes gyártóknál ekkor szemmel látható kontrolcsík is megjelenik a reagensen. Ezeknél a készülékeknél a fotometriásnál jóval kevesebb mennyiségű vér is elegendő a megfelelő pontosságú méréshez. A kiértékelés amperometrikus és coulometriás módszerrel történik (16).

Az amperometrikus módszernél a munkaelektrod felületén létrejövő reakciók során keletkező áram erősségét mérik a munkaelektrod potenciálja függvényében. Hátránya, hogy viszonylag alacsony az érzékenysége, és az eredményt a hőmérséklet, hematokrit és gyógyszerek is befolyásolják.

A coulometriás módszerrel az elektródon lejátszódó reakcióban résztvevő anyag mennyisége a leválasztáshoz szükséges töltésből határozható meg. Ez a módszer a környezeti befolyásoktól védettebb és kevés minta is elegendő. A készülékek nagy része ezt a módszert alkalmazza.





4. ábra. A praxisban elterjedt néhány bioszenzoros glukométer: Accu-Chek Complete Meter (Roche), OneTouch UltraSmart (Lifescan), FreeStyle Flash (Abbott).

Hazánkban a 77 Elektronika Műszeripari Kft. gyárt világszínvonalú vércukormérőket (19). A jelenleg forgalmazott vércukormérők bioszenzoros, kapilláris hatással működő készülékek, melyek közel laboratóriumi pontossággal adnak eredményt. A Dcont® vércukormérő termékcsaládot az elmúlt évben a Hungarikum Bizottság beválasztotta a hungarikumok előszobájaként ismert Magyar Értéktárba.



5. ábra. Hazai gyártású vércukormérők: Dcont HUNOR, Dcont IDEÁL, Dcont TREND (77 Elektronika).

A jelenleg használatos vércukor mérők háromnegyede képes a tárolt adatokat letölteni egy számítógépbe. A kezelési naplóba a mért vércukor értékek mellett az inzulin adagok, hipoglikémiás epizódok leírásai és kiegészítő megjegyzések (pld. a szokásosnál jóval több szénhidrátot fogyasztottam) is bekerülnek.

Az adatátvitel az esetek 90% -ában USB kábelen, 10% -ban infravörös kapcsolaton keresztül zajlik. A mai helyzetre jellemző, hogy a betegek maguk töltik le az értékeket, melyeket mobil telefonon vagy az interneten keresztül küldenek el a gondozó orvosuknak. A legtöbb vércukormérő készülékből az adatokat automatikusan is ki lehet olvasni. Az adatokat gyakran egy központi adatbázisban tárolják, melyet a weben, telefonon keresztül lehet elérni. Az utóbbinál például a Bluetooth technológia az elterjedt. Gyakori megoldás az is, hogy az adatok összetett elemzése nem a vércukor mérőben, hanem egy számítógépen történik (11).

### **2.1.2. Folyamatos glükóz-mérés**

Az előzőekben bemutatott SMBG monitoroktól eltérően a folyamatos glükózmonitorok (CGM) a subcutan szövetbe helyezett glükózszenzor (glükózoxidáz-alapú platinaelektróda) segítségével az extracelluláris folyadék glükóztartamát mérik (12,13). Napjainkban a CGM-rendszerek két típusba sorolhatók. Az egyik típus a kijelzőjén folyamatosan megjeleníti az aktuális (real-time) glükózsintet (RT-CGM), míg a másik, kijelző nélküli típus a folyamatos mérési adatokat tárolja, és az információk csak a teszt befejezése után, a letöltést követően válnak hozzáférhetővé (retrospektív CGM, r-CGM). Mindkét CGM mérés adatai letölthetők számítógépre, amelyen a telepített szoftverek jelentéseket és grafikonokat készítenek, és ezáltal segítik a nagy mennyiségű adat értelmezését.

A teljesen kiépített CGM rendszer tartalmaz elektromos érzékelő szenzort, a szenzorjeleket fogadó és továbbító rádiófrekvenciás jeladót, az adatokat fogadó leolvasót és adatfeldolgozó/megjelenítő monitort. Van olyan RT-CGM rendszer is, amelyben az adatfogadó közvetlenül egy inzulinpumpa (12). A legjelentősebb gyártók: Medtronic, Abbott, Dexcom.

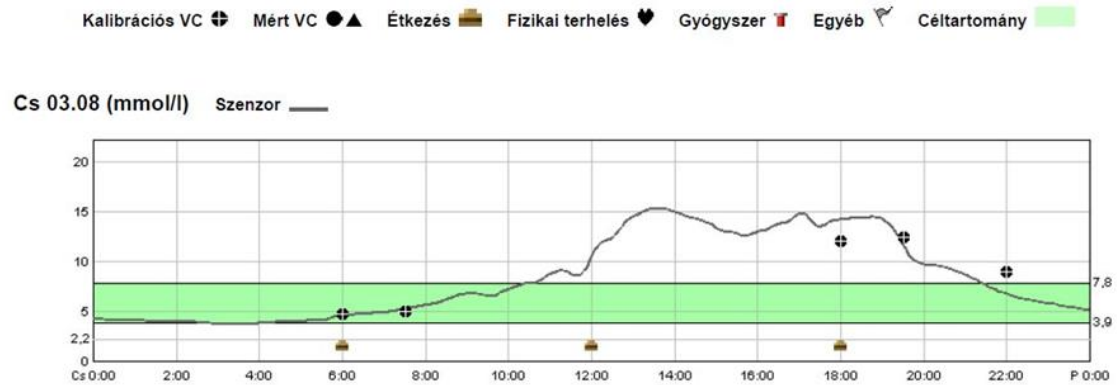


6. ábra. A Guardian-RT típusú RT-CGM rendszer (Medtronic).

Az egyszer használatos szenzor élettartama 6-7 nap, amit speciális belövő készülékkel helyeznek a subcutan szövetbe. A mérés 5 percnként történik. A monitorba vagy inzulinpumpába riasztási küszöbértékek programozhatók. A magas és alacsony riasztás hasznos a hipoglikémia-érzékelés zavara esetén, és segíti a hipo- vagy hiperglikémia korai felismerését és a hipoglikémiás epizódok lerövidítését (12).

Az interstitium glükózkoncentrációja rövid késéssel követi a vércukorszint változását (a CGM és az SMBG-érték között általában 10-20%-os eltérés van). Amikor a vércukorszint stabil, a két mérési adat közel azonos, de gyors vércukorváltozás esetén a szenzorglükóz késlekedhet (10-20 perces lag fázis). Nagyon gyors vércukorszint-csökkenéskor lemaradhat a szenzoradat és a változás sebességét jelző riasztás, így hipoglikémia-érzet jelentkezésekor a CGM-adat még normális lehet. Hasonló módon előfordulhat, hogy a hipoglikémia elhárítása, és a vércukorszint rendezése után a CGM még alacsonyabb értéket mutat. A CGM készülékeket a pontos működéshez naponta négyszer SMBG-adatokkal kell kalibrálni (7. ábra).

A CGM készülékek ára jelenleg igen magas és a hazai társadalombiztosító nem támogatja a használatukat. Folyamatos használatuk éves szintre számítva milliós nagyságrendű kiadást jelent.



7. ábra. CGM mérés az ellenőrző SMBG adatokkal (13).

A MEDTRONIC cég pontosan megjelölte a CGM helyét a cukorbeteg gondozásban: „A folyamatos glükóz monitorozás nem helyettesítheti a hagyományos, ujjbegyes vércukormérő eszközök által szolgáltatott információkat. Az inzulinadagolás beállításánál és a glükóz szenzor kalibrálásánál vérmintát kell venni ujjbegyből. A CGM értékek nem a közvetlen kezelési beállítások elvégzésére szolgálnak, inkább csak jelzést adnak. A kezelés bármilyen módosítását az otthoni vércukormérővel kapott adatokra, nem pedig a CGM rendszerértékekre kell alapozni.” (13)

### 2.1.3. A noninvazív glükóz monitorozás alternatív lehetőségei

A páciensek öröme a sajtóban rendre megjelennek szenzációs cikkek a fájdalommentes, szúrás nélküli vércukor monitorozás legújabb vívmányairól (15). A módszerek széles skálán mozognak (14): bioimpedancia, spektroszkópia, elektromágneses érzékelés, fluoreszcens technológia, közép-infravörös spektroszkópia, közeli infravörös spektroszkópia, optikai koherencia tomográfia, optikai polarimetria, Raman spektroszkópia, reverz iontoforézis, ultrahangos technológia. Ezek az eszközök azonban ezidáig nem tudtak elterjedni az időközben ismertté vált használati nehézségek és bizonytalanságok miatt. Ebbe a körbe tartozik a Google speciális kontakt lencséje is, mely a könnyből méri folyamatosan a glükóz koncentrációját. Ez az eszköz sem működik még megbízhatóan.

## 2.2. Életvitel monitorozása

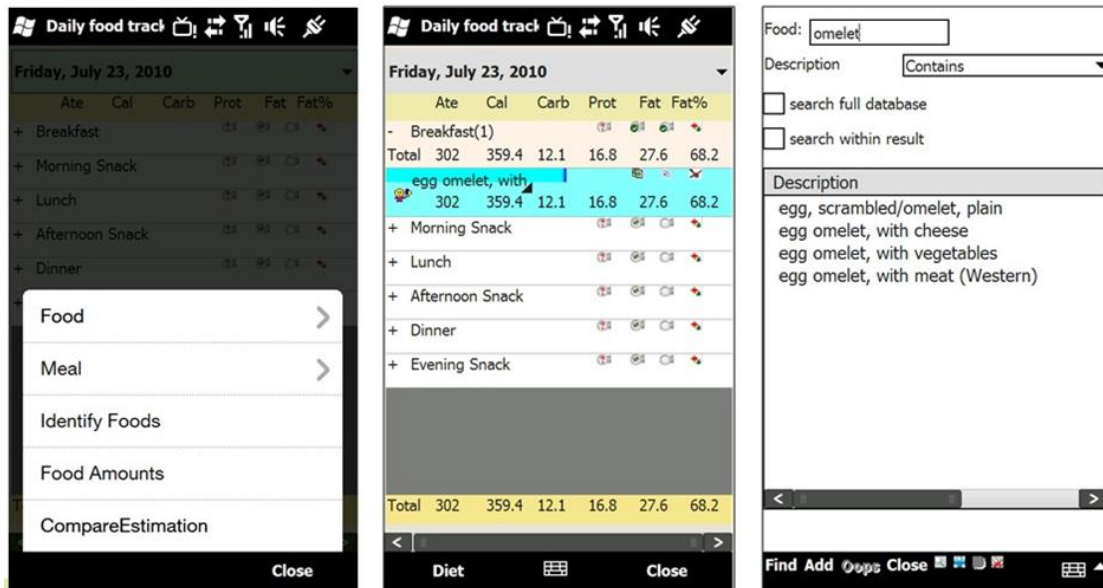
A cukorbetegség önmenedzselésében szerepe van az életvitel monitorozásának is, melyhez segédeszközökre támaszkodhatunk. Napjainkban növekvő számban jelennek meg különböző digitális eszközök, sok ezek közül viselhető. A jelenlegi mobilalkalmazások több funkcióval rendelkeznek: lehetőséget kínálnak a fiziológias paraméterek (testtömeg, vércukor, vérnyomás), a gyógyszerelés, illetve az alkalmazott inzulin dózisok, az étrend naplózására és értékelésére (20). A mobileszközök velünk vannak mindennapi életünkben, a rögzítés helyszínén számítják az egyes ételek, illetve étkezések tápanyagtartalmát, ezekről azonnali visszajelzést adnak. Az életmódnapló használatával a cukorbeteg felhasználó jobban megtanulhatja, hogy az elfogyasztott táplálék, az alkalmazott inzulin dózisok és/vagy a testmozgás miként befolyásolja vércukor-szintet. Az ebbe a körbe tartozó okos-órák, vezetékmentes súlymérők, vérnyomás monitorok, viselhető pántok vagy tapaszok, clip-on eszközök és ékszerek beépített érzékelőkkel mérik a testfunkciókat, mozgást, és elküldik az adatokat vezetékmentesen a fogadó platformra.

### 2.2.1 Étrend monitorozása

Az étrendi napló vezetésének hatékonyságát több vizsgálat is igazolta. A Diabeo applikáció hatékonyságát vizsgáló 6 hónapos klinikai vizsgálat során kimutatták, hogy az alkalmazást használó csoport 0,67%-os HbA1c-javulást ért el a kontrollcsoporthoz képest. Amikor a kezelést telekonzultációval is kiegészítették, 0,91%-os HbA1c-csökkenést tapasztaltak (21).

Egy nemrég lezajlott,  $4 \times 20$  fős hazai vizsgálat azt találta, hogy megfelelő keresőfelületek esetén a táplálkozási naplózás időszükséglete napi 5 percre csökkenthető még a mobiltechnológiában nem jártas, idősebb betegek esetén is. A járóbeteg-vizsgálatban részt vevő páciensek körében hiper- és hipoglikémiás epizódok előfordulási gyakorisága a 3 hónapos tesztidőszak során kimutathatóan csökkent. A 0,24%-os átlagos HbA1c-csökkenés és 0,81-es BMI-csökkenés a kis esetszám miatt nem volt szignifikáns (22-24).

Online és mobilfelületen egyaránt működik az Egyesült Államokban fejlesztett MyFitnessPal (25) és a svéd Lifesum (26) alkalmazás. A svéd Triabetes (27) és az osztrák MySugr program (28) naplózza a különböző fiziológiás paramétereket, az inzulin adagokat, továbbá cukorbetegség egyéb gyógyszerelését, diétáját és fizikai aktivitását.



8. ábra. Adatbeviteli felület mobil alkalmazásnál (MyFitnessPal).

A külföldi alkalmazások azonban a táplálkozási kultúra különbségei miatt gyakorlatilag nem jelentenek használható alternatívát a hazai felhasználók számára. A magyar nyelvű alkalmazások közül a Kalóriabázis online felületen működik, és létezik mobilváltozata is. A Kalóriaguru csak interneten elérhető alkalmazás, ellenben megfelelő méretű okostelefonnal vagy tablettel használható a webes felület is naplózásra (24). A Menta és Lavinia mobilalkalmazásként működnek (22,23). A magyar nyelven elérhető alkalmazások mindegyike rendelkezik ingyenes funkciókkal és megengedi a felhasználónak, hogy az életmód-naplóját megossza orvosával, dietetikusával.

A cukorbetegség számára nélkülözhetetlen, hogy az alkalmazás megjelenítse az adott étkezés alkalmával elfogyasztott vagy elfogyasztani kívánt táplálék összegzett szénhidráttartalmát. A cukorbetegség diétájának önmenedzselésében azok az

alkalmazások használhatók jól, amelyek a szénhidrátok mennyiségi értékelésén túl azok vércukorszint-emelő hatásáról is informálják a felhasználót.

A betegség progressziójának lassítása, valamint a cardiovascularis- és veseszövődmény mérséklése érdekében fontos, hogy a zsír- és fehérjebevitelről is visszajelzést kapjon a felhasználó. A vizsgált magyar alkalmazásokban azonban hiányzik a zsírok részletes értékelése.

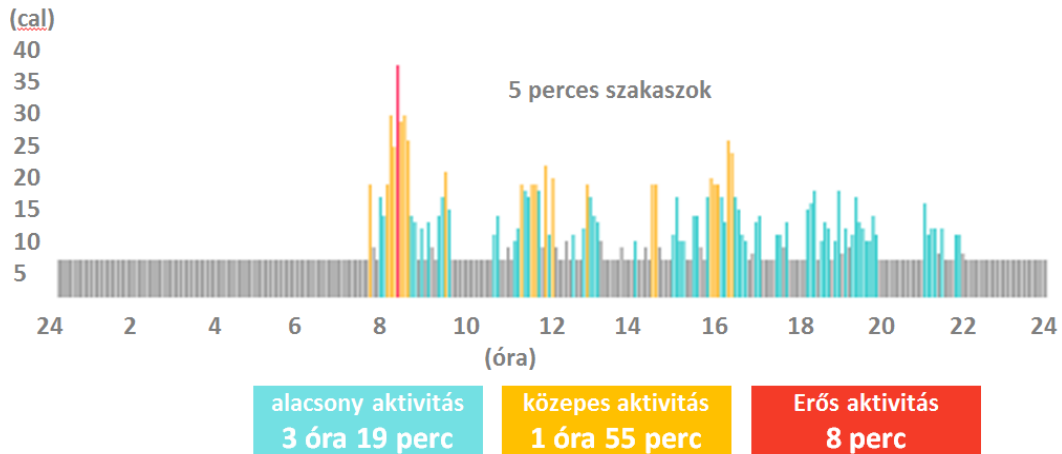
MeNTA (Mobil EgészségNapló és Tájékoztató Alkalmazás) okostelefonon érhető el (20). Az alkalmazás elősegíti az egészségi problémák monitorozását és kezelését, különösen a népbetegségnek számító szív- és érrendszeri betegség vagy cukorbetegség esetén. Egészségterv készítésével és követésével, a mozgás- és táplálkozásnaplók segítségével sokkal egyszerűbbé válik az előzetesen beállított cél elérése. A vércukor- és vérnyomásnaplóban feljegyezhetők a mért értékek, a testtömegnaplóban követhető a testsúly változása, a táplálkozásnaplóban a kalóriabevitel, a mozgásnaplóban pedig a fizikai aktivitás értékei. Az alkalmazás ingyenesen letölthető Android és iOS készülékekre.

### **2.2.2. Fizikai aktivitás monitorozása**

Kinetikus érzékelők és giroszkópok segítségével mindazokat a tevékenységeinket monitorozhatjuk, melyek az izmok mozgatásával járnak. A Jawbone UP System csuklón viselhető mozgás detektor egy iPhone illesztőegység alkalmazással, a Fitbit aktivitásmérő pedig egész nap hordható, és nyomon követi a napi fizikai aktivitást, testmozgást és alvást. A gyűjtött adatokat egy web helyen vagy mobile applikáción lehet megnézni. A BodyBugg érzékelők sorozatát használja (gyorsulásmérő, bőr hőmérséklet szensor, galvanikus bőr válasz érzékelő) a testmozgás mérésére és kiértékeli a felhasznált kalória mennyiségét is a testmozgás ideje alatt (4,29-31).

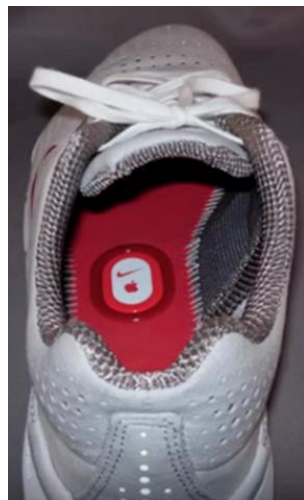
A gyorsulásmérők, melyek az irány és sebességváltozást mérik, korábban több száz fontba kerültek, ma olcsók és kicsik, hiszen az okostelefonos alkalmazások számára nagy mennyiségben gyártják ezeket. A viselhető eszközökből származó aktivitás monitor adatok (pld. digitális pedometer) betekintést kínálnak az egyéni viselkedésébe. Gyorsulásmérőket, giroszkópokat és mágneses érzékelőket integrálnak viselhető eszközökbe az emberek mozgásának követésére, és ezeket az adatokat egyéni ambiens

érzékelőkkel tudjuk kombinálni annak a megállapítására, hogy az egyén milyen tevékenységet végez. (4)



9. ábra. Otthoni tevékenység monitorizálása.

A Nike + iPod Sport Kit az egyik legelterjedtebben használt követő rendszer, amely egymással összekötött eszközökből áll (pld. Nike + futócipők, Nike + Sensor, iPod Nano, iPod touch vagy iPhone). A Nike+ szenzort integrálni lehet Nike+ cipőkbe, amely átküldi a lépéseink gyakoriságát a felhasználó Apple eszközébe, így megnézhetjük az időt, távolságot, ütemet és az elégetett kalóriákat.



10. ábra. Sportcipőbe integrált aktivitás követő rendszer (Nike).



A felhasználók a kapott adatokat feltölthetik a nikeplus.com site-ra, ahol a statisztikákat meg lehet osztani, és össze lehet hasonlítani más felhasználókéval. Hasonló elven működik az Adidas service Micoach. A Runkeeper ezzel szemben az iPhone-ba illesztett GPS-t használja a futás, távolság, időtartam, sebesség és kalóriák meghatározásához (32-34).

### **2.3. Telediabetológiai rendszerek**

A diabétesz gondozásban már a 80-as évektől kezdve használnak különböző elektronikus gondozási naplókat és információs rendszereket (35,36). Napjainkban igen nagy számban találunk olyan Webes alkalmazásokat, melyek lehetővé teszik, hogy a páciensek elküldjék a mért vércukor értékeiket egy számítógépre, ahol egy program biztosítja az adatok fogadását és a gondozási napló naprakész vezetését (37-42). Egyre gyakrabban találkozunk különböző telediabetológiai rendszerek leírásaival a szakirodalomban (21,27,43-48).

A telemedicinális rendszereknek két fő típusa van. A régebbi, szenzor-nélküli rendszerek csupán a beteg és orvos közti kapcsolatot könnyítették meg azáltal, hogy változatos kommunikációs csatornákat teremtettek a gondozás szereplői számára. Az orvos és beteg élő párbeszédet folytathat telefonon vagy videokonferencián keresztül az önellenőrzési adatokról vagy a beteg állapotának alakulásáról.

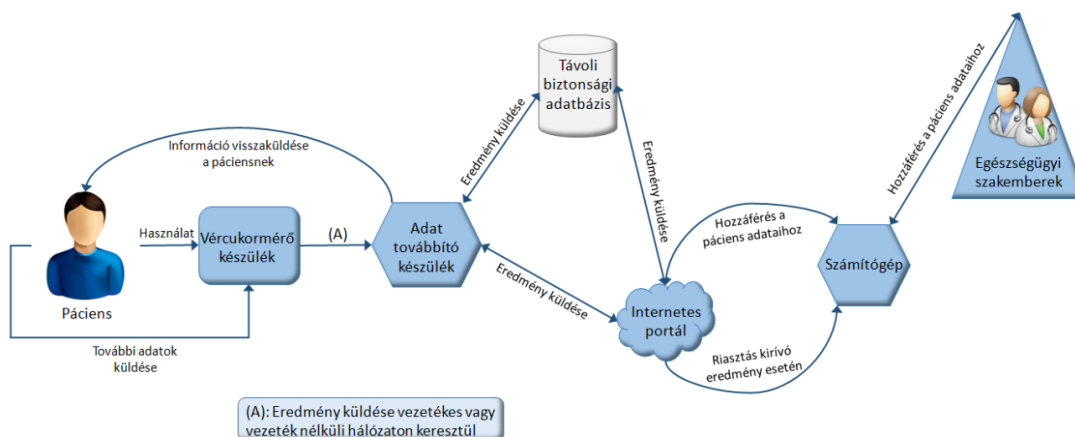
Az üzenetek, videó anyagok, kérdések és válaszok egyre inkább elektronikus eszközök segítségével áramlanak a beteg és orvos között. Ezekben a rendszerekben is egyre nő a mobil- és okostelefonok szerepe (49,50). Az információáramlás sémáját a 11. ábra szemlélteti.



11. ábra. Információáramlás az IT rendszerek felhasználásával.

A szenzor-alapú rendszerekben az orvos és beteg egy számítógépes alkalmazáson keresztül van kapcsolatban egymással. A telediabetológiai rendszer kapcsolatot teremt a páciens, orvos valamint számítógépes programok között, és lehetővé teszi, hogy a gondozás szereplői a nap 24 órájában különböző szolgáltatásokat vegyenek igénybe (51-58).

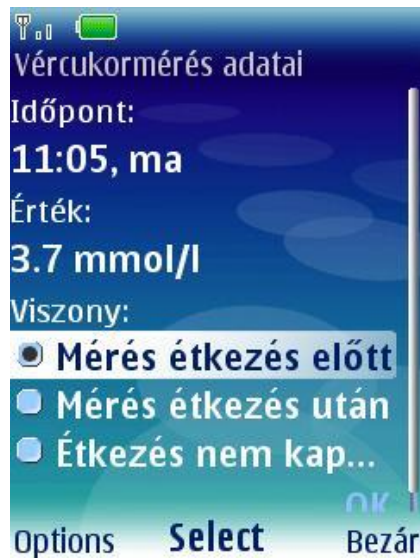
A gondozás szereplőit és a köztük lévő információs kapcsolatokat a 12. ábra szemlélteti.



12. ábra. Beteg és orvos egy generikus telediabetológiai rendszerben.

Az ábrán látható, hogy a rendszer automatikusan rögzíti, majd egy internetes portál felé továbbítja a vércukor mérőből származó értékeket és a kiegészítő (terápiás és életviteli) adatokat. (38,51,59,60). Valahányszor a páciens használja a glükométert, a rögzített

adatok automatikusan bekerülnek az elektronikus gondozási naplóba. A 13. ábrán egy mobil adatbeviteli képernyőt mutatunk be.



13. ábra. Mobil adatbeviteli felület terve.

A kiugró adatok bevitelkor a beteg megadhatja, hogy szerinte mi okozhatta a mért nagyon magas vércukor értéket (pld. kimaradt egy inzulin injekció, szokásosnál jóval magasabb szénhidrát bevitel, stb.) Ezek után a hiperglikémia már a feltételezett kiváltó okkal kiegészítve kerül a beteg kórlapjára.

A 77 Elektronika Kft. például széleskörű szolgáltatásokat kínál a Dcont használók számára. A vércukormérő készülékekkel megszerzett adatokat a rendszer infravörös port vagy USB kábel és számítógép segítségével feltölti egy internetes adatbázisba. A vércukorszintmérőben tárolt adatokat e rendszerben strukturált formában rögzítik az adatbázisban. Az adatokból táblázatok, riportok, diagramok állíthatók elő, melyeket ki is lehet nyomtatni. Az internetes eNAPLÓ segítségével a kezelőorvos részletesen és tetszőleges időpontban elemezheti a betegek adatait. Az eNAPLÓ használatával az otthonfelejtett napló problémája is megoldódik (61).

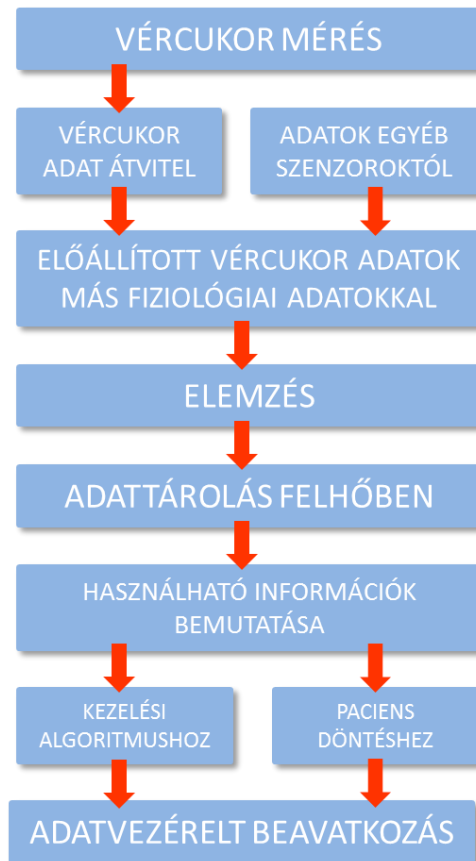


14. ábra. Az adatfeltöltés képernyője a Dcont.hu rendszerben (77 Elektronika).

Napjainkban a webes portálon tárolt strukturált adatokhoz fér hozzá az orvosi modul, mely az adatok értelmezését, és a tanácsadást végzi (46,48,54,59,60).

Az mHealth rendszerekben különböző szoftverek és mobil alkalmazások végzik az adatok elemzését és a tanácsadást. Terjed az okostelefonok és tabletek használata. Az elemzés sem külön gépeken történik programokkal, hanem mobil eszközökön appok segítségével (28,39,62). A felhasználók számítógépek, internetes kapcsolat és/vagy mobil telefon segítségével veszik igénybe a különböző szolgáltatásokat (43,45,51).

A telemedicinális rendszerekben zajló információfeldolgozás lépéseit a 15. ábra szemlélteti.



15. ábra. A telemedicinális rendszerek információfeldolgozási lépései.

A folyamat első lépéseként a páciensek meghatározzák a vércukorszint szintjüket. A rendszer ezeket az értékeket az egyéb érzékelőkből (pld. fizikai aktivitás monitorok, vérnyomás mérő, stb.) származó adatokkal kiegészítve továbbítja az adatelemző modulhoz. A nyers adatokat és az adatfeldolgozás eredményeit a korszerű rendszerekben felhő alapú szolgáltatások segítségével tárolják. A tárolt információt különböző adatösszegző- és vizualizációs módszerek teszik elérhetővé az orvosok és betegek számára (adat-prezentáció). A releváns adatokat a gondozást vezérlő kezelési algoritmusok használják fel, melyek az orvosok munkáját könnyítik meg. A betegek is ezekre az adatokra támaszkodnak, amikor döntéseket kell hozniuk életvitelükkel és/vagy kezelésükkel kapcsolatosan. Az egyes beavatkozásokat tehát a rendszeresen gyűjtött és értelmezett adatok vezérlik.

A fenti ábra jól mutatja, hogy a vércukor mérés önmagában nem sokat ér, ha nem tudjuk feldolgozni és értelmezni a kapott adatokat, és nem tudjuk őket felhasználni a felmerülő

problémák megoldásához. Az adatok ugyanakkor kincset érnek, ha a belőlük kinyert információt le tudjuk fordítani a terápiás döntésekre. A különböző számítógépes adatelemző módszerek ezt a célt szolgálják (63).

Az adatelemző módszerek nagyon széles spektrumot ölelnek fel. Két nagy csoportjuk a statisztikai- és ismeret-alapú adatelemzés. A statisztikai eljárások nem támaszkodnak szakma-specifikus ismeretekre. Egy átlag kiszámítása például teljesen független attól, hogy milyen adatokról van szó. Ezzel szemben az ismeret-alapú adatelemző módszerek az adott kontextustól függően, a szakmai háttér ismeretek birtokában igyekeznek kinyerni a nyers adatokban rejlő releváns információt.

### **2.3.1. Az adatok statisztikai elemzése**

A cukorbeteg gondozásban elterjedten használják a különböző statisztikai módszereket, melyek segítik az adatok összegzését, a felmerülő hipotézisek vizsgálatát és az adatokban rejlő összefüggések feltárását. A vércukor mérők nagy részéhez olyan program is kapcsolódik, mely lehetővé teszi a gyűjtött adatok tárolását, letöltését és elemzését. A közelmúltban számos kitűnő összefoglaló jelent meg a jelenleg használatos vércukor mérő eszközökről és a hozzájuk kapcsolódó adatelemzési- és adatmegjelenítési szolgáltatásokról (11,41).

A vércukormérésen túlmenően számos funkciót építettek be a különböző készülékekbe. Ezek közül különösen fontos, hogy a betegek a mért vércukor adatokhoz különböző megjegyzéseket is csatolhatnak. Bejelölhetik például, hogy egy kiugróan magas vércukorérték egy szokatlanul szénhidrát-dús étkezés következménye, amit az elemzés során természetesen figyelembe kell venni. Például az OneTouch UltraSmart (LifeScan) glükométer esetében a megjegyzések az étkezésre, a beteg egészségi állapotára, testmozgására és szedett gyógyszerekre vonatkozhatnak (17,18).

A készülékek zöme végez különböző bonyolultságú statisztikai elemzéseket az adatokkal. Ezek során különböző időtartományokban meghatározza a vércukor adatok átlagát, szórását, minimum és maximum értékét. Az ábrákon gyakran nem csupán a vércukor értékek, hanem egyéb befolyásoló tényezők pl. inzulin, extra szénhidrát bevitel is megjeleníthetők. Gyakran azt is be lehet állítani, hogy mely napokon (pl. csak

hétvége), és napszakokban (pld. csak reggeli és vacsora előtt) rögzített adatokat akarjuk áttekinteni. Az OneTouch UltraSmart (LifeScan), és Accu-Chek Complete (Roche Diagnostics) vércukor mérők például mini ábrákat készítenek, melyek jól mutatják a vércukor trendeket.

Nem ritkán a vércukor mérők nem csupán megjelenítik és elemzik a mért adatokat, hanem tanácsot is adnak, figyelmeztetőket és emlékeztetőt jelenítenek meg a kijelzőn. Például az OneTouch Profile (Life Scan) és OneTouch UltraSmart (LifeScan) glükométerek kijelzőjén figyelmeztető üzenet jelenik meg, ha a vércukor érték veszélyesen alacsony vagy ideje lenne megmérni a vércukor szintet (17).

A hazai [www.dcont.hu](http://www.dcont.hu) oldalon a felhasználók számos adatelemző szolgáltatás közül választhatnak.



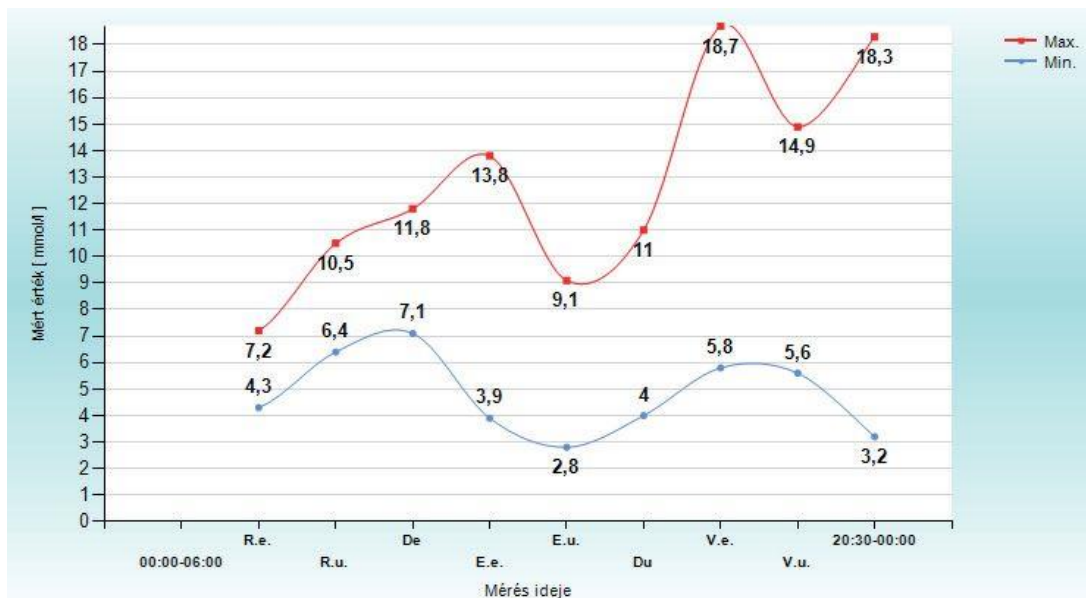
16. ábra. A Dcont.hu adatbázis nyitólapja.

Az alábbi néhány példa jól szemlélteti a kiértékelő szolgáltatások sokszínűségét. A betegek és az orvosok választhatnak a különböző megjelenítési módok közül. Az 1. táblázatban az adatokat napi bontásban láthatjuk. A mérési eredmények a beállított étkezési időpontok szerinti sávokba rendezve láthatóak. Ugyanitt az értelmezést segítő jelölőket (pld. színek) is el lehet helyezni. Az étkezési intervallumokra lebontott statisztika a vércukorértékek értékelését is lehetővé teszi.

1. táblázat. Vércukor értékek napi bontásban (77 Elektronika).

Napi bontás táblázatban		Tendencia táblázat			Feltöltések		Normál diagram		Modell nap diagram	
00:00	06:45	07:15	08:45	11:30	12:00	13:30	18:30	19:00	20:30	24:00
2010.12.11	-	R.e. 13,2	R.u. 3,7	De 4,0	E.e.	E.u. 4,4	Du 3,4	V.e. 6,3	V.u. 6,5	- 3,4
2010.12.12			6,1			13,0				
2010.12.13	9,6		3,2			12,7	6,1 4,1			
2010.12.14			7,1		3,0	5,1		3,8 !		
2010.12.15			6,6			6,4	2,8			14,0
2010.12.16			3,7		18,4	13,4	7,2		2,1	
2010.12.17				8,4	18,7		4,7 11,8			
2010.12.18				3,3		14,7	4,9		7,9	
2010.12.19							7,8		22,2	3,2
2010.12.20	17,5		8,6				5,2	12,6		
2010.12.21			16,1		7,2 !		7,2			
2010.12.22			6,8	3,1			7,2			4,6
2010.12.23			5,1		4,3		8,5 7,4			
2010.12.24			4,9			11,0				18,8
2010.12.25	11,0			6,2			15,3 16,1			17,4
2010.12.26	5,7					2,9		8,6		
2010.12.27				9,2		4,8	4,2	3,8		5,3
2010.12.28				8,4		3,2	19,1	10,6		
2010.12.29	13,4			9,6		3,6	5,3			19,4
2010.12.30				8,7			18,8			
2010.12.31	12,1			8,7		7,3			23,3	22,6 3,6
2011.01.01	7,7			8,4			15,4 12,5		13,2	
2011.01.02	8,4			9,1			9,2	8,0		
2011.01.03	14,5		6,0			12,3	7,8			
2011.01.04			11,4			11,2	7,0			
2011.01.05			3,8		8,2	17,8	14,8 21,2			5,2
2011.01.06	2,6					19,3	10,0 3,3	3,4		

Egy másféle kiértékelés látható a 17. ábrán. Itt a főétkezések előtt és után mért vércukorértékek minimuma és maximuma látható.

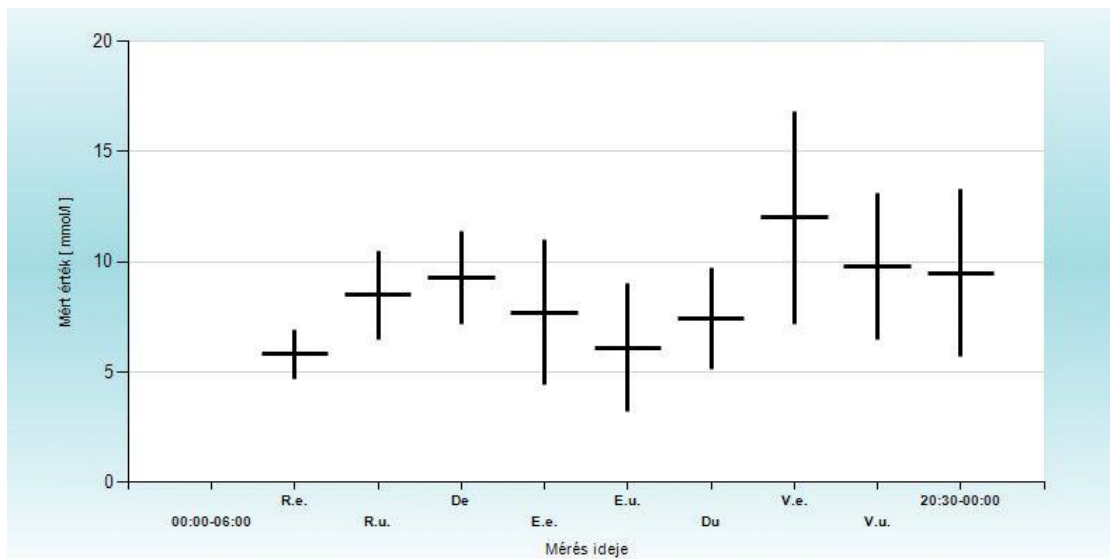


17. ábra. Vércukorértékek minimuma és maximuma a Dcont eNAPLO felületen (77 Elektronika).



Az időtengely értelmezésében a következő rövidítések találhatók: R.e. = reggeli előtt, R.u. = reggeli után, De = délelőtt, E.e. = ebéd előtt, E.u. = Ebéd után, Du = délután, V.e. = vacsora előtt, V.u. = Vacsora után.

A 18. ábra a vércukorértékek átlagát és szórását mutatja grafikusán. A mérési időpontok az előző ábra szerintiek.

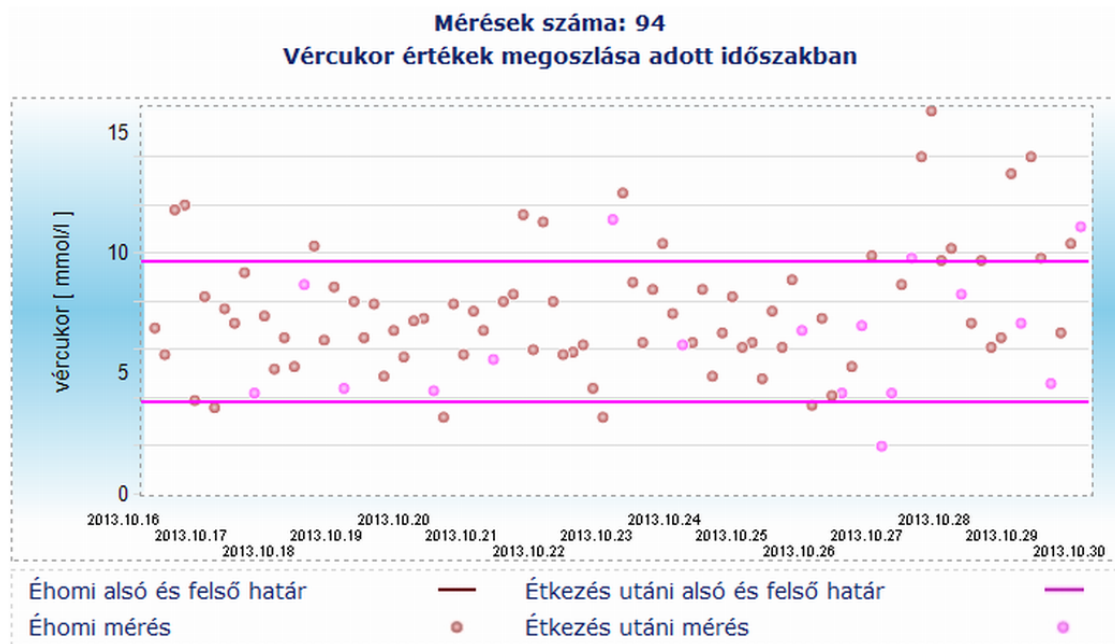


18. ábra. Vércukorértékek átlaga és szórása a Dcont eNAPLO felületen (77 Elektronika).

Az ún. normál diagram a kiválasztott napszak összes mérési adatát szemlélteti. A vízszintes vonalak a beállított egyedi célértékeket teszik láthatóvá (19. ábra).

A legtöbb telediabetológiai rendszer kínál ilyen és ehhez hasonló statisztikai és adatmegjelenítési szolgáltatásokat. A napi, napszaki, heti és havi elemzések és összesítések mellett fontos a különböző trendek vizsgálata, hiszen a gondozó orvosnak feltétlenül reagálni kell például akkor, ha az elmúlt három hónapban folyamatosan emelkedtek a napi átlagos vércukor értékek.

A korszerű rendszerekben számos funkciót már az okostelefonok vesznek át (26,27).



19. ábra. Normál diagram a vércukorértékek napi megoszlásával (77 Elektronika).

### 2.3.2. Intelligens adatelemzés

A különböző orvosi problémák megoldásához a releváns szakmai ismereteket össze kell kapcsolni a páciens adataival. Egy orvosi protokollban szerepelhet pld. egy olyan javaslat, hogy az inzulin adagok módosításával első lépésben a vércukor adatokban tapasztalható nagymértékű ingadozást kell megszüntetni. A „nagymértékű ingadozás” azonban közvetlenül nem található meg a számszerű vércukor értékekben, ezért az instrukció végrehajtása előtt meg kell állapítanunk, hogy az adatok erősen fluktuálnak-e vagy sem? Ehhez ismernünk kell a fluktuáció mintáját és képesnek kell lennünk arra, hogy ezeket a mintázatokat (ha jelen vannak) kinyerjük az önellenőrzési adatokból. Ezt a folyamatot nevezzük intelligens adatelemzésnek (64,65).

Az irodalomban leírt telediabetológiai rendszerek egy részében az adatok vizualizációját és statisztikai összesítését messze meghaladó adat- és tudásmenedzsment történik (48,52 55,57,60,66). Sok rendszer kínál olyan adatértelmezési szolgáltatásokat, melyek az önellenőrzési adatokban rejtőző klinikailag releváns mintázatokat kinyerését szolgálják. Ezek a programok jellemzően idősor-elemzést, mintaillesztést és időbeli absztrakciót végeznek (55,63,67,68).

Az intelligens adatelemzéshez rendszerint valamilyen absztrakciót és időbeli érvelést használunk. A vércukor adatok esetében például egy 10,8 mmol/l értékhez a „hiperglikémia” állapot absztrakciót rendelhetjük hozzá. Ha egy vércukor idősorban hiperglikémiák és hipoglikémiás értékek (egy másik állapot absztrakció) fordulnak elő váltakozva, azt mondhatjuk, hogy az adott páciens vércukor értékei erősen ingadoznak (összetett absztrakció az elemi absztrakciók felhasználásával).

Shahar és Musen (67) általános eljárást dolgozott ki absztrakt intervallum alapú érvelésre az időbélyeggel ellátott adatokból. A rendszert több területen is sikeresen alkalmazták T1D betegek klinikai adatainak feldolgozásához. Komplex absztrakciókat alkalmaztak a Telematic Management of Insulin Dependent Diabetes Mellitus patient (T-IDDM) projekben is (48,63).

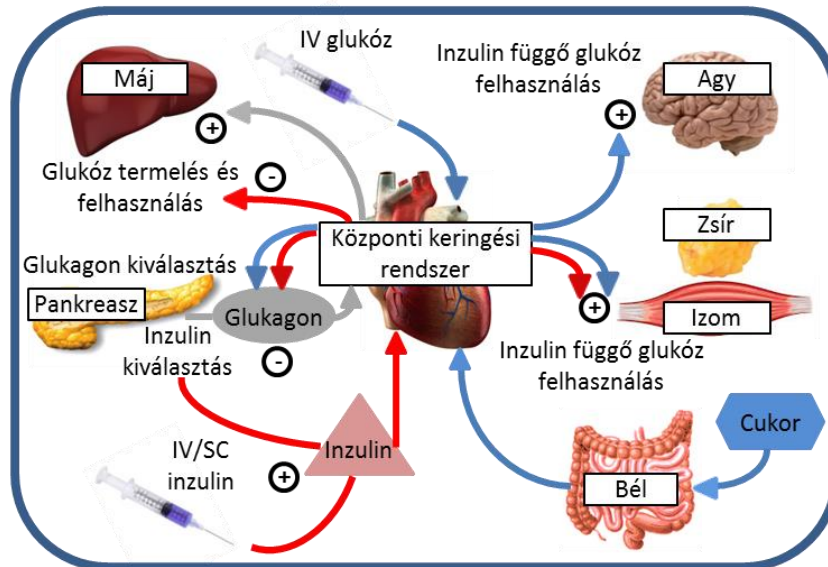
### **2.3.3. Probléma megoldás/Döntés támogatás**

A telemedicinális rendszerek végső célja természetesen az, hogy a használható (actionable) információ birtokában próbálják megoldani a felmerülő – többnyire beállítási – problémákat. A probléma megoldás rendszerint alternatív lehetőségek közti választást igényel. Ezért a telemedicinális rendszerekben kiemelkedő szerepet kapnak mindazok a szolgáltatások, melyek a döntéseket segítik (54-56).

A döntés támogató szolgáltatások nagy része jellemzően az inzulin adagok beállítását és módosítását segíti (44,55,57,58,69). Az adagokra vonatkozó tanácsadás többnyire „ha ... akkor ...” típusú ún. produkciós szabályokon nyugszik (54). Például: ha három egymást követő napon magas az ebéd előtt mért vércukor érték, akkor 2 egységgel emelni kell a reggeli gyors hatású inzulin adagját. Az ún. produkciós szabályok az 1970-es évek óta nagyon népszerűek, hiszen egyszerűek, áttekinthetőek, segítségükkel a szakismereteket sok esetben kényelmesen tudjuk megfogalmazni és az érveléshez is számos igen hatékony következtető gép áll rendelkezésre.

Más alkalmazásokban az inzulin adagokat Bayes féle valószínűségi hálókat alkalmazásával határozzák meg (57). A döntés támogató alkalmazásokban gyakran támaszkodnak a szénhidrát anyagcsere egyénre szabott matematikai modelljeire

(55, 57,58,69,70,71). Ezek a modellek a cukorbetegekben zajló különböző transzport- és metabolikus folyamatok dinamikáját fogalmazzák meg matematikai alakban. A szénhidrát anyagcserében szerepet játszó fontosabb folyamatokat mutatjuk be a 20. ábrán.



20. ábra. A szénhidrát anyagcsere alapvető folyamatai.

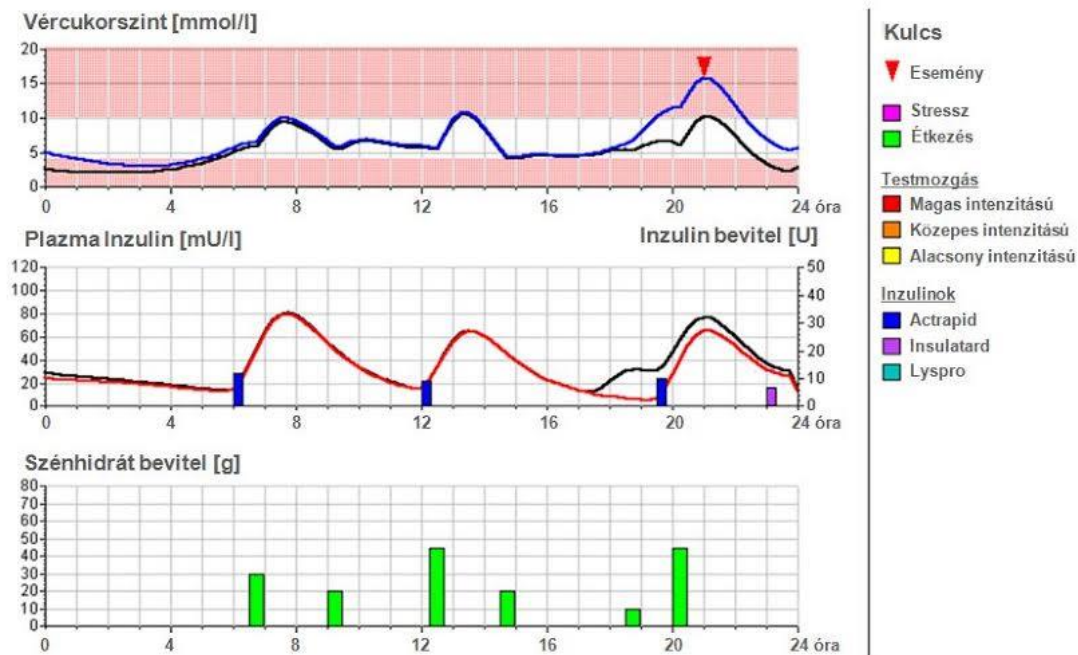
A teljes modell a glukóz, inzulin és glukagon rész-modellekből épül fel. A glukóz szinteket a felszívódás dinamikája, a máj glukóz termelésé és felvétele, a perifériás szövetek (zsír és izom) glukóz felvétele, a vesén keresztül történő kiválasztás, továbbá az agy és vörösvérsejtek glukóz felhasználása szabja meg. A máj glukóz mérlegét a portális inzulin és glukagon szinek szabályozzák. A perifériás szövetek glukóz felvételét a perifériás inzulin szintek befolyásolják.

Az inzulin szintet T1D betegekben az sc injekciókat követő felszívódás és az inzulin eliminációjának a dinamikája szabja meg. A glukagont a hasnyálmirigy termeli, szintjét a glukagon-szekréció és elimináció dinamikája határozza meg.

Munkacsoportunk hosszabb ideje részt vesz az ún. AIDA (Automated Insulin Dosage Advisor) interaktív szimulációs modell fejlesztésében (69,72). Ez a modell alkalmas cukorbeteg 24 órás vércukor profiljának predikciójára megadott diéta, fizikai aktivitás

és inzulinkezelés mellett. Megvizsgálhatjuk például, hogy milyen (hipoglikémiás) kockázatokkal kell számolnunk akkor, ha a beteg kihagy egy főétkezést, vagy a szokásosnál jóval több gyors hatású inzulint ad be magának. Ez a szimulációs modell jó szolgálatot tesz különböző vércukor beállítási problémák megoldásában is. Egy ilyen szituációt szemléltetünk a 21. ábrán.

Az ábra felső paneljén egy beteg szimulált napi vércukor profilját kísérhetjük nyomon. A középső panelen az alkalmazott inzulin kezelés sémája (bazál + bólus) szerepel. Ugyanezen a panelen az alkalmazott inzulin terápia során kialakuló szimulált plazma inzulin szintek is leolvashatók. Az alsó panelen a napi szénhidrát bevitel időpontjai és az elfogyasztott adagok láthatók.



21. ábra Az esti hiperglikémia korrekciójának szimulációja az AIDA for Windows program környezetben.

A felső panelen futó kék színű görbén jól látszik, hogy az esti órákban a beteg vércukor értékei a hiperglikémiás tartományba kerültek. Az ábra jól szemlélteti, hogy ezt a hiperglikémiát a vacsora előtt adott gyors hatású inzulin adagjának növelésével könnyen megszüntethetjük (fekete görbe).

A szénhidrát anyagcsere modellek különböző paramétereiket (pl. inzulin érzékenység, glukóz megoszlási térfogat, veseküszöb, stb.) tartalmazznak. Ezek értéke betegenként eltér egymástól, ugyanakkor a gyakorlatban ezeket az egyéni jellemzőket nehéz meghatározni. Ez jelentősen behatárolta a dinamikus modell-alapú terápia-tervezés lehetőségeit a rutin gondozási folyamatban.

### 3. CÉLKITŰZÉSEK

Munkám során olyan adatelemző- és döntés támogató módszereket akartam kidolgozni, melyek segítik a vércukor önellenőrzési adatok komplex elemzését, a beállítási problémák szisztematikus feltárását és az inzulin adagok szituáció-függő meghatározását T1D cukorbetegekben.

Az alábbi konkrét kutatási célokat tűztem ki:

- a vércukor-önellenőrzési adatok átfogó elemzésére szolgáló módszertan kidolgozása.
- módszer kidolgozása a vércukor adatok konzisztenciájának vizsgálatára.
- módszer kidolgozása az önellenőrzési adatokban rejlő compliance és beállítási problémák feltárására és diagnosztizálására.
- adatelemző eljárások kidolgozása a vércukor önellenőrzési adatokban rejlő informatív mintázatok kinyerésére.
- módszer kidolgozása a korrekciós inzulin adagok meghatározásához az egyéni inzulin érzékenység figyelembevételével olyan esetekben, amikor a beteg aktuális vércukor értéke és/vagy életvitele (étkezés, testmozgás) jelentősen eltér a célszinttől és/vagy a megszokottól.
- módszer kidolgozása a vércukor mintázat menedzsment során szükséges inzulin adag módosítások meghatározására.
- módszer kidolgozása az korrekciós inzulin adagok meghatározásához az aktuális vércukor érték és az előzetesen beadott inzulin adag előrebecsült hatásának figyelembevételével.

Különös figyelmet szenteltem annak, hogy a kidolgozott eljárásokat a Magyarországon széles körben használt Dcont glükométerekhez kapcsolódva is lehessen alkalmazni. Kiváló háttérrel teremtett ehhez a 77 Elektronika Kft-vel aláírt együttműködési megállapodás (melléklet).

## 4. MÓDSZEREK

### 4.1. Felhasznált adatok

Munkám során öt T1D páciens 2-3 hónapos vércukor-önellenőrzési adatait használtam. Az idősorok a londoni St. Thomas Kórház diabetológiai osztályán gondozott betegektől származnak. Az adatokat témavezetőm bocsájtotta rendelkezésemre, aki több évtizede folytat közös kutatásokat a City University és University of London kutatóival. Az adatok a módszerek kipróbálásához nyújtottak segítséget.

Az anonimizált önellenőrzési adatok szerkezete az alábbi:

```
BEGIN PATIENT
ID:john.asc
YYMMDD HHMM GGG      I1      I2      ABCD
BEGIN DATA
960401    0600           0      12      0000
960401    0630    12,5     0       0      0000
960401    1200           8       0      0100
960401    1200           0       0      0001
960401    1715           7       0      0000
960401    1715           0       0      0000
960401    2200           0      12      0000
960401    2230    5,9      0       0      0000
..... ..
END FILE
```

ahol YYMMDD a dátum, HHMM az időpont, GGG a mért vércukor érték, I1 a rövid hatású inzulin adag, I2 az átmeneti hatásidejű inzulin adagja, A,B,C és D pedig életviteli jellemzők. A a stresszt, B a testmozgást, C az extra szénhidrát bevitelt és D a hipoglikémiás epizódokat jelöli. Az adott pozícióban szereplő 1 érték jelzi az adott esemény bekövetkeztét.

Az xxx nevű beteg nominális diétája egy kapcsolódó "xxx.brg" fájlban található:



**BASIC\_REGIMEN\_MEALS**

Breakfast\_Time=0645

Breakfast\_FoodDose=40

MorningSnack\_Time=1000

MorningSnack\_FoodDose=15

Lunch\_Time=1230

Lunch\_FoodDose=50

AfternoonSnack\_Time=1615

AfternoonSnack\_FoodDose=20

Supper\_Time=1830

Supper\_FoodDose=45

Bedtime\_Time=2200

Bedtime\_FoodDose=20

A vércukor értékek meghatározása rutinszerűen éjjel 3h, reggeli előtt, reggeli után 1-2 órával, ebéd előtt, ebéd után 1-2 órával, vacsora előtt, vacsora után 1-2 órával és/vagy lefekvés előtt történt. A hipoglikémiás epizódok megérezett és/vagy méréssel igazolt nagyon alacsony vércukor értéket jelentenek. A hiperglikémiák az adott időpontban definiált normoglikémiás tartomány felső határát meghaladó vércukor szinteket jelölnek. Az ételek szénhidrát dózisa grammban értendőek. Mivel a páciensek csak ritkán rögzítették a fizikai aktivitást és az előírt diétától való eltéréseket, ezeket a jellemzőket nem tudtuk figyelembe venni a feltárt problémák diagnosztizálása során.

**4.2. Adatelemző módszerek**

Az önellenőrzési adatok elemzéséhez különböző statisztikai és intelligens (ismeret-alapú) módszereket használtam. A vércukor értékek összegzésére különböző leíró statisztikákat alkalmaztam.

Az adatok ismeret-alapú értelmezésénél különböző adat-absztrakciós, minta-illesztési és időbeli érvelési eljárásokat vettem igénybe. Elemi és komplex absztrakciókat egyaránt alkalmaztam. Az elemi absztrakciók közül a legjellemzőbbek a kvalitatív állapot és változás absztrakciók. Ezek segítségével egy numerikus vércukor értéket

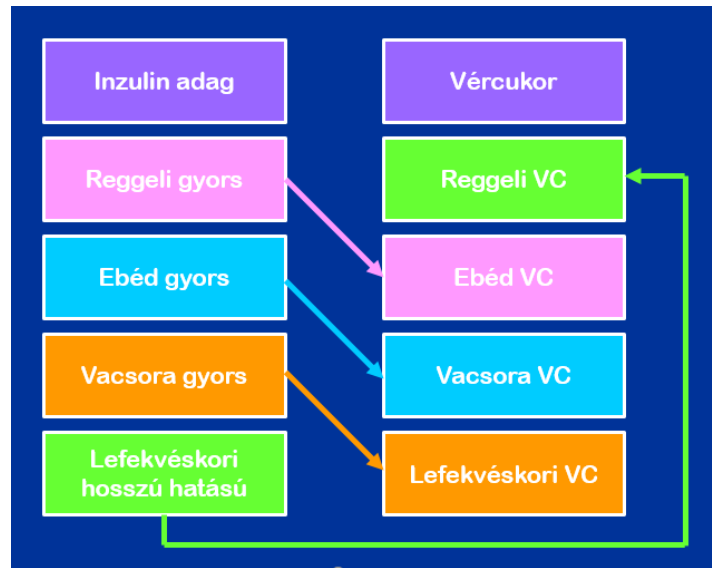
egy kvalitatív kategóriára képezzük le. Például egy 12,3 mmol/l pre-pradiális vércukor szint hiperglikémiás értéknek felel meg. Ha az ebéd előtt 8,3 mmol/l értéket mérünk és a reggeli előtt mért érték 15,6 mmol/l volt, a változást erősen csökkenőnek minősítjük. A változás absztrakciók fontos esete a trend absztrakció, amikor azt mondjuk például, hogy a napi átlagos vércukor értékek az elmúlt két hónapban folyamatosan emelkedtek.

Az elemi absztrakciók kombinációjával számos összetett absztrakciót (mintázatot) definiáltam. Például a rebound effektus olyan mintázat, melynél egy alacsony vércukor szintet több magas vércukor érték követ. Egy másik példa egy összetett mintázatra, amikor a vércukor szintek lefekvéskor három egymást követő nap egyaránt kiugróan magasak. Ez az összetett mintázat a három napon észlelt elemi absztrakciók összevonásából származik. Fontosak még az ún. perzisztencia és periódikus absztrakciók, melyeknél egy adott jelenség huzamosabb ideig áll fenn illetve szabályszerű rendszerességgel ismétlődik.

#### **4.3. Ismeret-reprezentációs módszerek**

A kezelési döntések kiválasztásához különféle ismeret leírási- és manipulációs eljárásokat használtam. Az inzulin adagokra vonatkozó javallatokat szabály-alapú (logikai) illetve modell-alapú érveléssel határoztam meg. Az alap inzulinkezelési sémát (inzulin és diéta) a vércukor értékek és a laboratóriumi HbA1c adatok alapján módosítjuk. Egyszerű döntési szabályok esetén egy vércukor mintázathoz egy adott terápiás beavatkozást rendelünk. Például, ha a vércukor értékek napi átlaga magas, növeljük a bázis inzulin adagját. Vagy ha a hajnali vércukor emelkedés ismétlődik és ezt nem a Somogyi effektus okozza, akkor megnöveljük a lefekvés előtt injiciált NPH inzulin adagját.

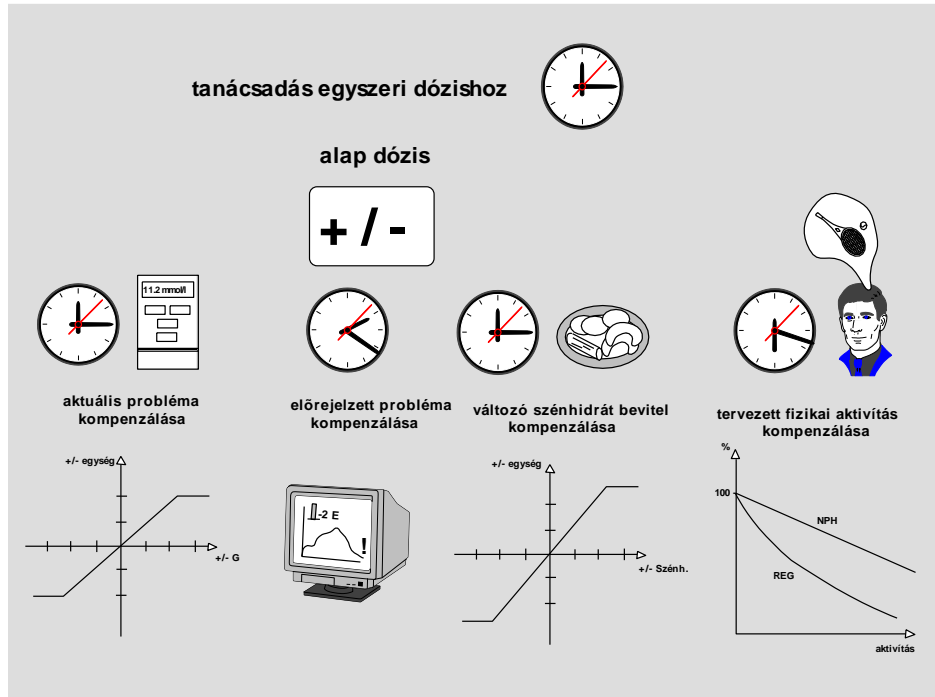
A 22. ábrán látszik, hogy a különböző napszakokban mért vércukor értékek korrekciójához melyik inzulin komponens adagját kell módosítani a gyakran alkalmazott bazál-bólus sémában.



22. ábra. A különböző inzulinok hatása a vércukor értékekre a bazal-bólus kezelési sémában (VC=vércukor).

A korrekciós inzulinadagok meghatározását definiáló ismereteket szabály alakban fogalmaztam meg. A Ha „feltétel” akkor „következmény” típusú szabályok feltétel részében a korrekciót igénylő szituációt (pld. a következő étkezés szénhidrát tartalma jóval meghaladja a szokásos szénhidrát bevitelt) fogalmazzuk meg, a következmény részben azt adjuk meg, hogy melyik inzulin adagját hány egységgel kell módosítani (pld. az ebéd előtt beadott Actrapid adagját 2 egységgel emelni kell).

A 23. ábrán láthatók azok a szituációk, amikor az inzulin adagot átmenetileg módosítani kell. Az inzulin adagok átmeneti módosítására akkor van szükség, ha a beteg aktuális vércukor értéke vagy a tervezett szénhidrát bevitele, fizikai aktivitása eltér a megszokottól.



23. ábra. Inzulin adagok módosításának esetei.

Ha a szokásosnál több szénhidrátot fogyasztunk és ismerjük az extra szénhidrát mennyiségét, a ún. carb:inzulin arány ismeretében határozhatjuk meg a korrekciós inzulin adagot. Ha a carb:insulin arány 15:1 és az extra szénhidrát 60 g, 4 E extra gyors hatású inzulin szükséges a várható vércukor emelkedés kompenzálásához.

Az ún. 1500-as szabályt alkalmaztam a cukorbeteg inzulín érzékenységének (IS) meghatározására (9):

$$IS = 1500 / (18 * ID) \text{ mmol}/(\text{lit E})$$

ahol ID a napi inzulin adag, IS pedig a vércukor szint (mmol/l) csökkenését adja meg 1 E gyors hatású inzulin adását követően. A 18-as konstans a mg/dl és a mmol/l átváltást valósítja meg, mivel a képlet eredetileg a mg/dl mértékegységben számol. A fenti képletben szereplő inzulin érzékenység egyénenként változik, használatával az inzulin adagokra vonatkozó tanácsok egyénre szabhatók (5,66).

Egyes ajánlások szerint egy étkezés előtt a gyors hatású inzulin adagját akkor is növelni/csökkenteni kell, ha az aktuális vércukor érték eltér a célértéktől. Átlagos inzulin érzékenységet feltételezve a növelés mértéke = eltérés/5,5 (pld. ha ebéd előtt a vércukor szint 10,5 mmol/ és a célérték = 5 mmol/lit) a szokásosnál 1 egységgel több gyors hatású inzulint kell beadni. A szabályt óvatosan kell alkalmazni a rollercoaster hatás miatt.

Ha megnöveljük a fizikai aktivitásunkat, a fenyegető hipoglikémiát gyakran extra-szénhidrát bevitelével védjük ki. A szükséges szénhidrát mennyisége természetesen a testmozgás intenzitásától és tartamától függ. Erre vonatkozó egyszerű szabályokat találhatunk a 2. táblázatban.

2. táblázat. Ajánlott szénhidrát bevitel testmozgás alatt (9).

<b>Szénhidrát bevitel testmozgás alatt</b>			
<b>Testmozgás intenzitása</b>	<b>Időtartam (perc)</b>	<b>Szénhidrát bevitel</b>	<b>Gyakoriság</b>
Künnnyű-közepes	< 30	Nem szükséges	————
Közepes	30 - 60	15 gramm	Óránként
Erős	60+	30 - 50 gramm	Óránként

A mintázat menedzsmenethez szükséges ismereteket döntési táblák segítségével fogalmaztam meg a PROLOGA rendszerben (73). A mintázat menedzsment segítségével két vizit közti időszakban észlelhetjük a hosszabb ideje fennálló beállítási problémákat (pld. három egymást követő napon az esti vércukor értékek igen magasak) és ilyenkor az inzulin adag módosításával nem kell megvárunk a következő vizitet. Egy alkalommal csak egyetlen módosítást hajtunk végre, mert ellenkező esetben nem tudjuk megbízhatóan megítélni a bevitel hatását. A gondozás biztonsága érdekében az inzulin adagokban egy alkalommal max. 10%-os módosítást hajtunk végre.

A 3. táblázatban illusztrációként egy döntési táblát mutatunk, mely a gépkocsi biztosítással kapcsolatos döntések feltételeit szemlélteti.

3. táblázat. Döntési tábla mátrixa.

		Alternatívák felderítése							
		1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Bemeneti feltételek</b> Ellenőrizni a fennállásukat	<b>Input: kérdések a döntéshez</b>								
	K1: Balesetek száma > N	I	I	I	N	N	N	N	...
	K2: Autó típusa = (.....)	I	I	N	N	I	I	N	...
	K2: Autó kora > M	I	N	N	N	I	N	I	...
	<b>Eredmény: teendő</b>	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
<b>Teendők</b> Végrehajtani	- Megállító üzenet: „Visszautasítani a biztosítást” - Visszatérni a főmenübe	✓	✓	✓					
	- Megkötni a biztosítást - Normál díjszabást választani - Árat ellenőrizni - Kinyomtatni az információkat				✓				
	- Megkötni a biztosítást - Speciális díjszabást választani - Árat ellenőrizni - Kinyomtatni az információkat					✓	✓	✓	✓

A döntési tábla két blokkból épül fel. A felső blokk soraiban a bemenő adatokra vonatkozó feltételek szerepelnek. A K1 feltétel például arra vonatkozik, hogy a szóbanforgó gépkocsival korábban N-nél több (pld. N=2) balesett történt. A tábla alsó blokkjában a teendők szerepelnek. Például a második sorban szereplő opció szerint a biztosítást nem szabad megkötni az ügyféllel.

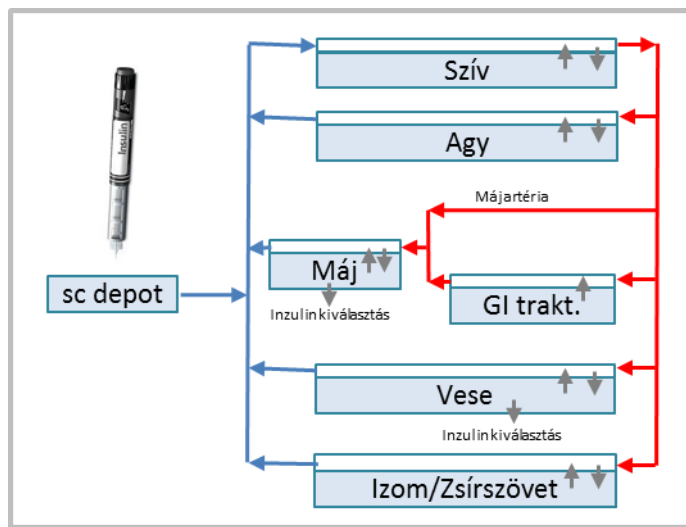
A táblázat oszlopaiban a különböző esetek kapnak helyet. Az első oszlop szerint például, ha a balesetek száma > N, a gépkocsi típusa = .... és kora > M év, a biztosítást nem szabad megkötni. Az egyes cellákban szereplő I jelzi, ha a szóbanforgó feltétel igaz, a N jelzés pedig arra az esetre vonatkozik, ha a szóbanforgó feltétel nem áll fenn.

#### 4.4. Az inzulin farmakokinetikai modellje

Az előző alfejezetben megadott szabályok kizárólag az előre specifikált szituációkban használhatók. A gondozási folyamatban azonban számos olyan komplex helyzet adódhat, melyre vonatkozóan nincsenek általános szabályok és döntési algoritmusok.

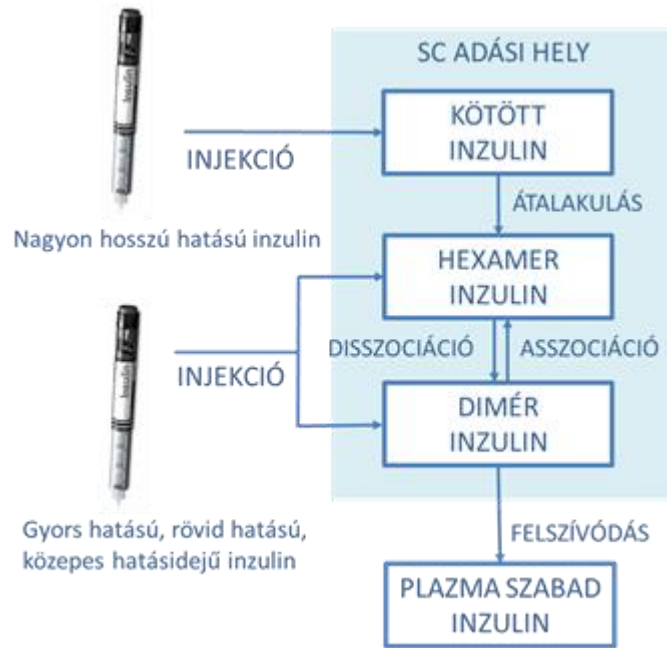
Ilyen esetekben az inzulin adagok meghatározásánál az inzulin farmakokinetikai modelljére támaszkodunk.

A sc inzulin injiciálását követően kialakuló plazmaszinteket a különböző inzulin készítmények kinetikai modelljének segítségével határoztam meg. A 24. ábra az inzulin élettani megalapozottságú modellje látható. A szénhidrát anyagcserében fontos szerepet játszó szerveknek (agy, máj, szív/tüdő, periféria, bél, vese és hasnyálmirigy) külön kompartmentum (téglalap) felel meg. A nyilak a véráramlás irányát mutatják.



24. ábra. Az inzulin farmakokinetika élettani megalapozottságú modellje.

Az inzulin modellben a sc inzulin injekciókat követő felszívódásra, az inzulin megoszlására valamint az inzulin kiürülésére vonatkozó összefüggések kapnak szerepet. Az inzulin hatás dinamikája és intenzitása elsősorban a felszívódás kinetikájától függ. A különböző hatásidejű inzulin készítmények felszívódását egy generikus modellel írtuk le (74). Ez a modell képes megragadni a különböző fizikai és kémiai folyamatokat a beadás helyén valamennyi elérhető inzulin készítménynél, beleértve a gyors és elhúzó hatású analóg készítményeket is. A felszívódási modell sémáját a 25. ábra szemlélteti.



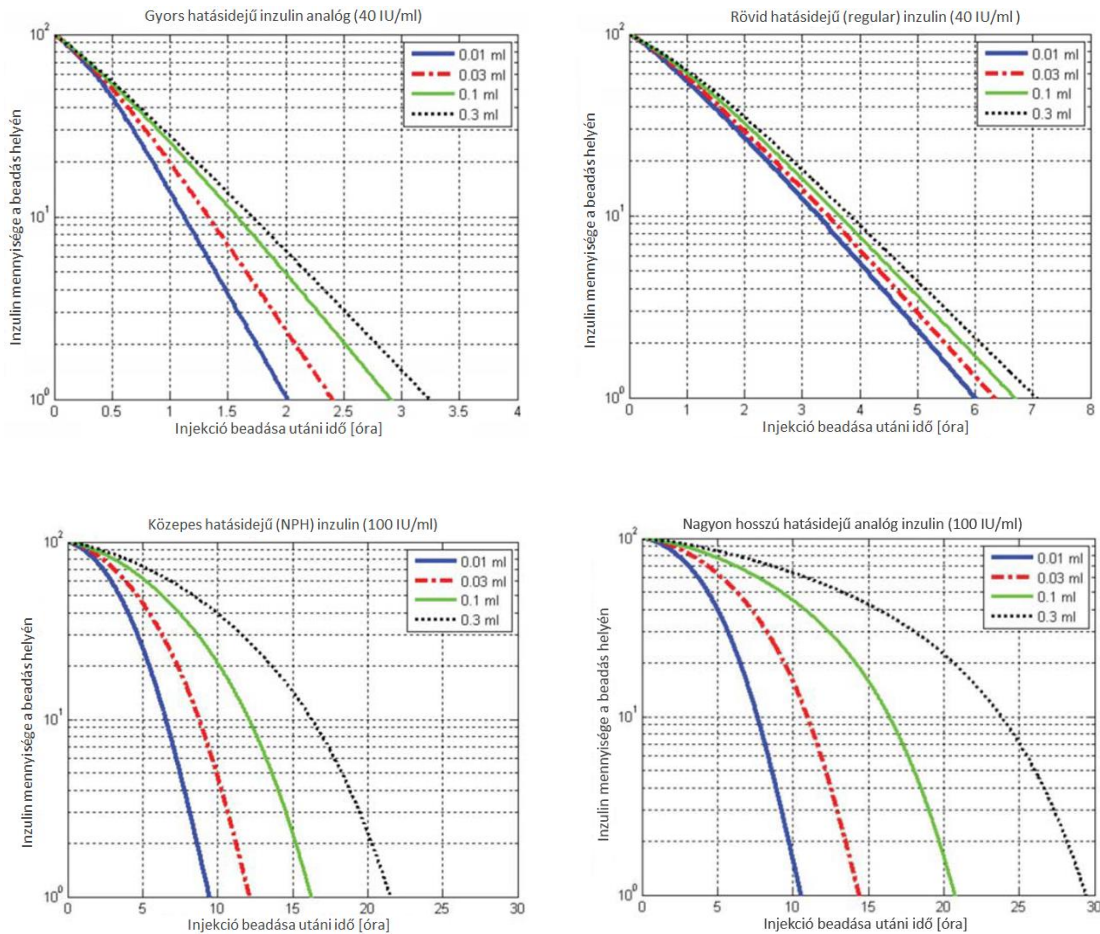
25. ábra. Inzulin felszívódás folyamatának grafikus sémája.

A modell explicit módon tartalmazza az inzulin diffúzióját a beadás helyéről a bőr alatti területen, a hexamér és dimér inzulin közti kémiai egyensúlyt és magát a felszívódást a véráramba. A generikus modellben egy ún. kötött inzulin kompartmentum is szerepel, mellyel le lehet írni a jelentős késést az elhúzódó hatású analóg inzulinok felszívódásában. Ilyen késletetésre nincs szükség gyors hatásidejű, rövid hatásidejű, és közepes hatásidejű inzulin készítmények esetében.

A szimulációhoz a MATLAB™ programot használtam. A numerikus integráláshoz az Euler módszert alkalmaztam (lépésköz = 0.01 perc).

A 26.a-d ábrák szemléltetik, hogy a különböző hatásidejű inzulinok hány százaléka nem szívódott még fel a hatás helyéről az idő függvényében. A felszívódási dinamika különbségei a logaritmikus skálázással szemléletesebben ábrázolhatók.

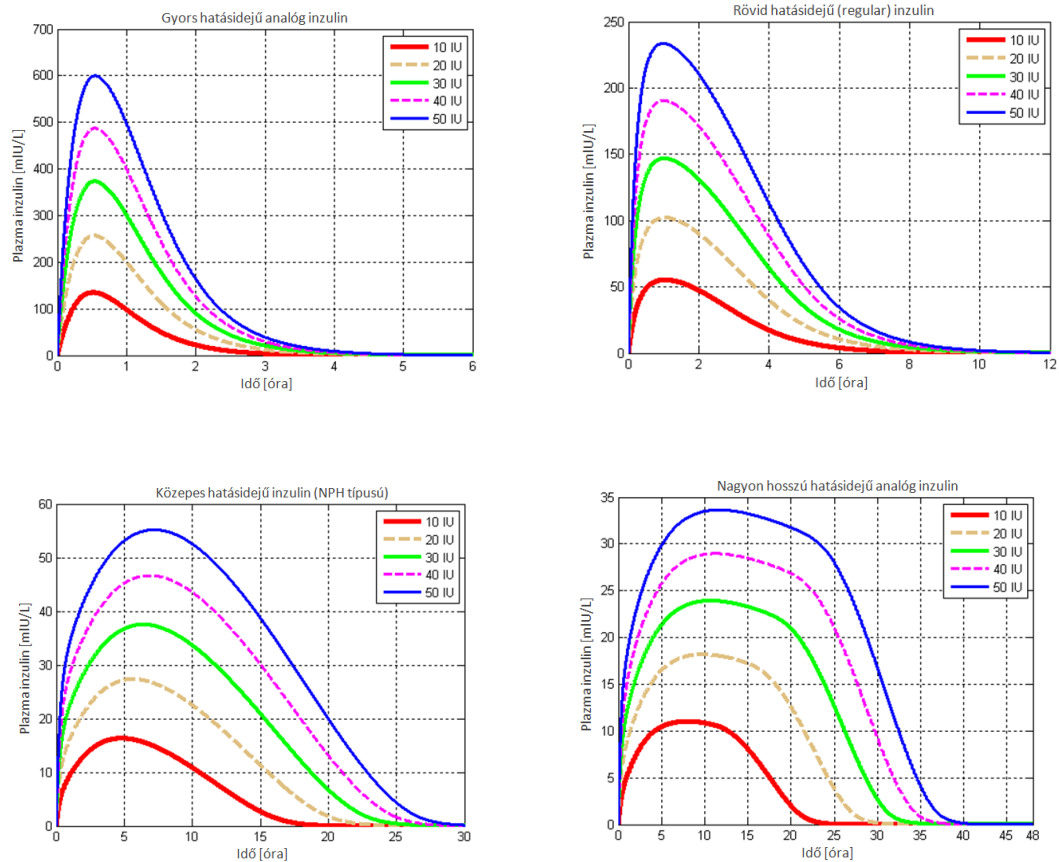




26.a-d. ábra. Különböző hatásidejű inzulínok mennyisége a beadás helyén.

A sc injekciót követően felszívódó inzulín a szisztémás keringésbe kerül. További sorsát az inzulín megoszlása és kiválasztása szabja meg. Az inzulín farmakokinetikai modelljében a szív, agy, máj, vese, izom és zsírszövetek kaptak helyet. Az inzulín megoszlását valamennyi szervben az ún. kétrekeszes modellel írtuk le, azaz figyelembe vettük az inzulín megoszlását a vér és az intersticiális folyadék között. Az inzulín a májban és a vesében metabolizálódik és ürül ki a szervezetből (l. 24. ábra). A véráramlási sebességeket, és az egyes szerveken belüli transzport és eliminációs folyamatok jellemző paramétereit egy validált modellel vettük át (75).

A plazma inzulín szintek időbeli alakulásának meghatározásához a felszívódást és a megoszlást/kiválasztást leíró kinetikai modelleket kombináltuk egymással. Az egyesített modell szimulációjával kiszámított inzulín plazmaszinteket az idő függvényében a 27.a-d ábrákon mutatjuk be.

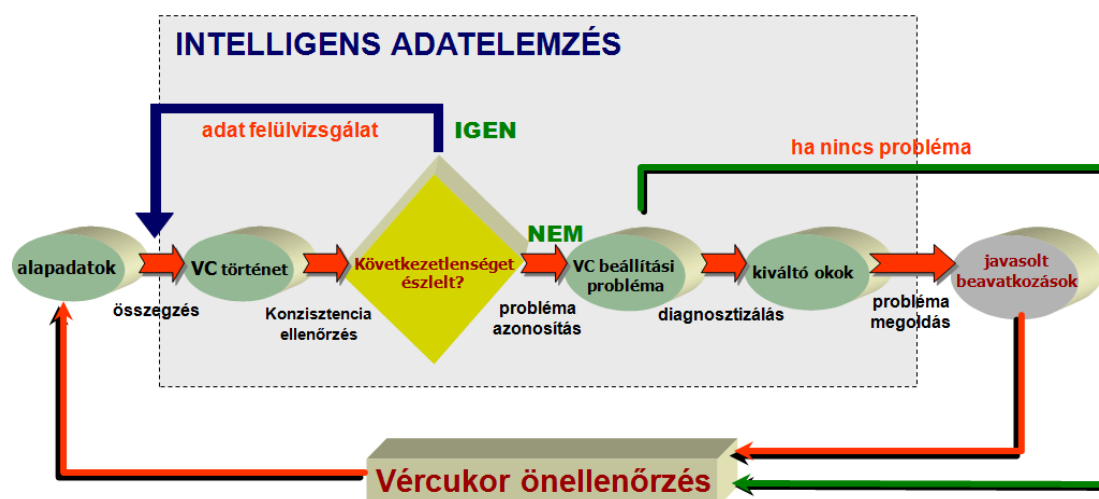


27. a-d. ábra. Különböző inzulin készítmények plazmaszintje.

Az inzulin adagok kiszámításánál feltételeztük, hogy az inzulin hatása arányos a plazma-idő görbe alatti területtel. Ha egy beteg reggel 7 órakor rövid hatásidejű inzulint ad magának, és 12 órakor megméri a vércukor szintjét, a kapott érték csak az inzulin 0-5 óra között kifejtett hatását tükrözi. A 12 óra után felszívódó mennyiség további vércukor esést fog okozni, ha a beteg nem eszik semmit.

## 5. EREDMÉNYEK

Az adatelemzés szerepét a krónikus gondozási folyamatban a 28. ábra mutatja. Az ábra az adatelemzési struktúra főbb komponenseit és adatáramlási irányait mutatja be (64).



28. ábra. Az intelligens adatelemzés szerepe a gondozási folyamatban (VC: vércukor).

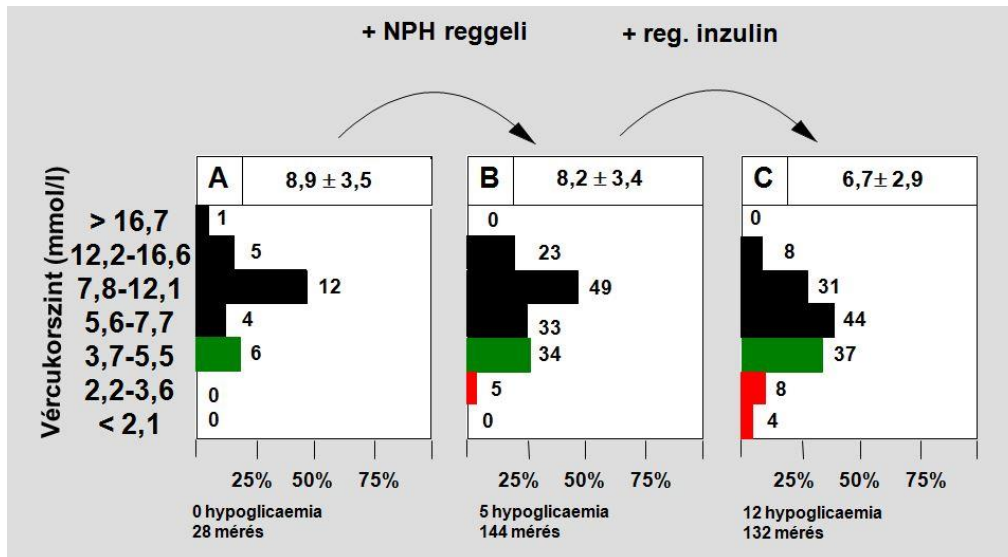
### 5.1. Konzisztencia vizsgálat

A betegek által rögzített adatok jelentik az intelligens adatelemzés nyersanyagát. Az adatokkal azonban óvatosan kell bánnunk, ha nincsenek összhangban az előzetes várakozásainkkal és/vagy a gondozás során mért egyéb adatokkal. Például, ha az utóbbi két hónapban mért vércukor értékeket nem lehet összeegyeztetni a laboratóriumban meghatározott HbA1c értékkel.

Azt is vizsgálni kell, hogy a vércukor adatok jellemzői összhangban vannak-e az életmódban illetve az alkalmazott kezelésben történt módosításokkal? Ha a megelőző vizit óta jelentősen emeltük a páciens napi inzulin adagját, meglepő lenne, ha tovább emelkedtek volna a vércukor értékek. A konzisztencia vizsgálatához olyan speciális hisztogram panelt használtunk, mely jól mutatja, hogy az inzulin adagok módosítása milyen hatást gyakorolt a különböző időpontokban mért vércukor értékek eloszlására.

A 29. ábrán jól látjuk, hogy a vércukor értékek eloszlása oly módon változott, ahogyan ezt az adagok emelésétől vártuk. Hasonló egyezést figyelhetünk meg akkor is, ha az

átlagos vércukor szintek alakulását elemezzük. Ezekben szintén olyan változások történtek, melyeket a módosított gyors-hatású és NPH inzulin készítmények farmakodinámiás hatása alapján vártunk.



29. ábra. Inzulin adagok módosításának hatása a vércukor értékek eloszlására.

Ha az önellenőrzés adatokból egy konzisztens történet rajzolódik ki, továbbléphetünk az adatok értelmezéséhez.

## 5.2. Önellenőrzési adatok intelligens értelmezése

Az önellenőrzési adatok az alábbi szempontok szerint elemeztük (76,64):

- monitorozás megfelelőségének vizsgálata
- a vércukor értékek vizsgálata
- problémák azonosítása és rangsorolása

## 5.3. A monitorozás minősége

A betegek számára a gondozó orvos előírja, hogy mikor és milyen sűrűséggel ellenőrizték a vércukor szintjüket. A javasolt mérési gyakoriságok vonatkozhatnak az egyes időpontokban történő mérésekre, időben egymást követő párokra, és teljes napi profilokra egyaránt. A monitorozás minőségét az alábbi jellemzőkkel adjuk meg:

- vércukor mérések összes száma
- mérések száma az egyes időpontokban (éjjel, reggeli előtt és után, ebéd előtt és után, vacsora előtt és után, lefekvés előtt)
- mérési párok száma az egyes napszakokban (reggeli előtt/reggeli után, ebéd előtt/ebéd után, vacsora előtt/vacsora után, reggeli előtt/ebéd előtt, ebéd előtt/vacsora előtt, vacsora előtt/lefekvés előtt, lefekvés előtt/reggeli előtt mérési párok)
- napi vércukor profilok száma (az 5 pontos profil post prandiális mérések nélkül, a 8 pontos napi profilban post-prandiális vércukormérések is szerepelnek)

A beérkező vércukor mérések számából és eloszlásából állapítjuk meg, hogy a beteg mennyire követte az orvosi előírásokat (leíró statisztikák).

#### **5.4. Vércukor adatok szisztematikus feldolgozása**

A paciens által gyűjtött SMBG adatok értelmezéséhez előzetesen át kell tekinteni a beállítás általános minőségét, az értékek variabilitását, a paciens állapotának főbb motívumait. Ezeket a jellemzőket informatív vizualizációval kell megjeleníteni.

#### **5.5. A mért vércukor értékek megjelenítése.**

Az adott intervallumban eső vércukormérési eredmények egy táblázatban jelennek meg napi felbontásban. A táblázat cellái jelezhetik az adott időpontbeli konkrét mérési eredményt számokkal, a mérési eredmény kirívó eltérését az elvárttól valamilyen színnel, vagy egyszerre mindkettőt. A megjelenítési mód választható. Egy cellára egyszer rákattintva megjelenik a cella által kijelölt időpontot megelőző legutolsó járulékos események (inzulin beadás, étkezés, fizikai terhelés) jellemző adatai.

A mért vércukor adatokat első szinten absztraháltuk és az időbeli alakulásukat már ezekkel a minősítő kategóriákkal írtuk le. Egy 10,4 mmol/l pre-prandiális vércukor érték pld. hiperglikémiát jelez. A 30. ábra felső paneljén ezeket a kvalitatív vércukor kategóriákat különböző színnel ábrázoltuk az egyes napszakokban.

A napszaki vércukor értékek alakulásáról tisztább képet kapunk, ha az egymást követő pre-prandiális vércukor értékek különbségét elemezzük. Ezt glükóz mérlegnek nevezzük. A különböző napszakokra jellemző glükóz mérleget szintén kategóriákba soroljuk. Pozitív a glükóz mérleg, ha a változás (pld. az ebéd és reggeli előtt mért vércukor értékek között) meghaladja a 3 mmol/l értéket. Hasonlóképpen a mérleg negatív, ha a szomszédos vércukor értékek különbségében 3 mmol/l-nél nagyobb csökkenést figyeltünk meg. A mérleg közel zérus, ha az eltérések abszolút értéke nem haladja meg a beállított 2 mmol/l küszöböt. A különböző színnel jelölt kvalitatív glükóz mérlegek időbeli alakulását az ábra alsó panelje mutatja. A küszöbértéket természetesen szabadon lehet definiálni.

Napszak	Sze	Csü	Pén	Szo	Vas	Hét	Ked	Sze	Csü	Pén	Szo	Vas	Hét
Reggeli	7.0				7.0		9.4	8.0	7.0		6.6	7.4	
Ebéd	4.2	2.8			5.2		5.9			5.6			
Vacsora	2.9						8.0			6.2		6.6	
Éjszaka				6.9		7.2	8.4	6.9		8.0			

VC mérleg	Sze	Csü	Pén	Szo	Vas	Hét	Ked	Sze	Csü	Pén	Szo	Vas	Hét
Éjsz-Reg	-0.6				0.1		2.2	-0.4	0.1		-1.4		
Reg-Eb	-2.8				-1.8		-3.5						
Eb-Vacs	-1.3									0.6			
Vacs-Éjsz								-1.1		1.8			

30. ábra. A vércukor kategóriák és glükóz mérlegek időbeli alakulásának monitorképe.

Az ábrán piros színnel a hiperglikémiákat, illetve pozitív glükóz mérleget jelöltük. Sárga színnel a hipoglikémiás vércukor értékek, illetve negatív mérlegek láthatók. A normál vércukor szinteket és közel zérus glükóz mérlegeket a zöld szín jelzi.

A táblázat bármely részére kétszer rákattintva megjelenik egy felület, ahol beállíthatók a különböző vércukor kategóriákhoz (nagyon magas, magas, normál, alacsony) tartozó határértékek és színek, melyek a táblázat celláiban láthatók.

A betegek által rögzített vércukor adatokat az alábbi szempontok szerint elemezzük (76):

*1. szempont:* A vércukor beállítás általános minősége (mennyire jó a beállítás a célokhoz képest?)

- vércukor értékek átlaga és medián értéke (mivel a vércukor értékek általában nem normál eloszlásúak, célszerű a mediánt használni).
- a mért vércukor szintek hány százaléka kisebb a különböző időpontokhoz kijelölt céltartományok alsó határánál, hány százaléka esik a kijelölt tartományba illetve haladja meg a céltartomány felső határát.
- átlagos pre- és post prandiális vércukor értékek napszakonként, étkezésenként és összesítve.

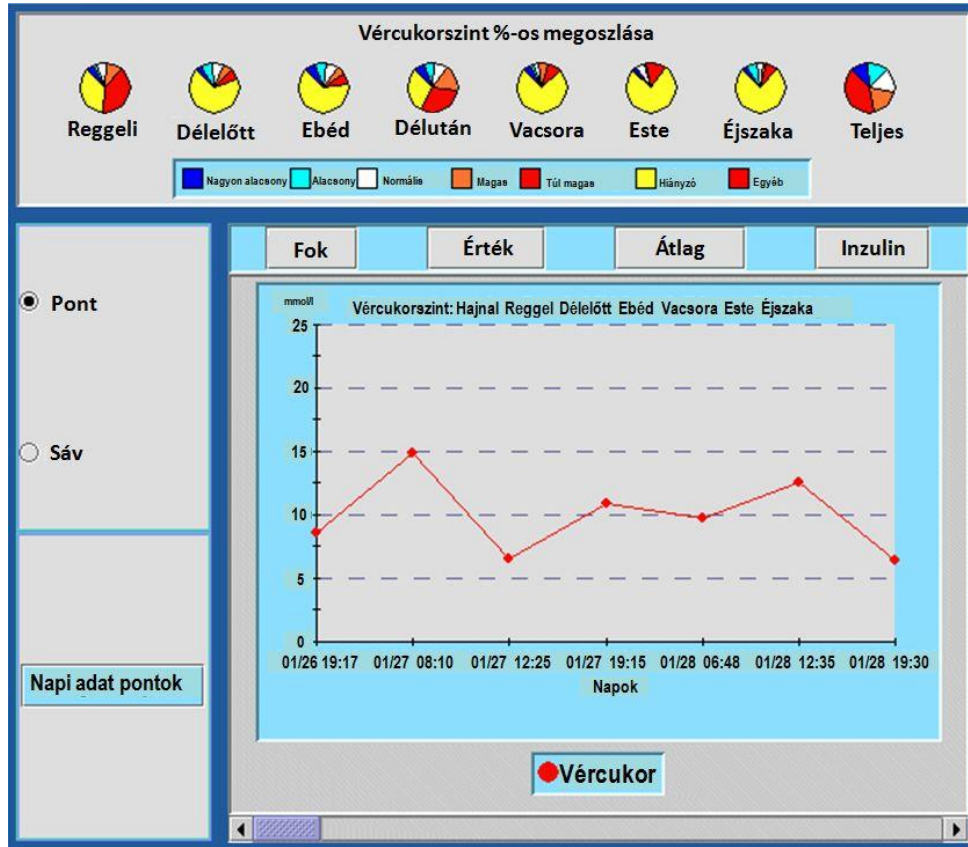
*2. szempont:* A vércukor értékek variabilitása (65)

- vércukor értékek szórása, variációs együtthatója, legalacsonyabb és legmagasabb érték, tartomány (a szórás és tartomány érzékeny a kiugró értékekre).
- percentilisek, és interquartilis tartomány (célszerű az IQR értéket használni),
- a különböző tartományokba eső vércukor értékek gyakorisága a különböző napszakokban.

*3. szempont:* Hipo- és hiperglikémiák alakulása

- hipoglikémiák/hiperglikémiák összes száma.
- hipoglikémiák/hiperglikémiák száma az egyes napszakokban (délelőtt, délután, este, éjszaka).
- hipoglikémiák/hiperglikémiák súlyossága.

Az 1-3 szempontok szerinti elemzéshez jól használhatók a különböző grafikus ábrázolások. A 31. ábrán a vércukor értékek időbeli alakulása és a különböző tartományba eső értékek gyakoriságát ábrázoló kördiagramok is láthatók.



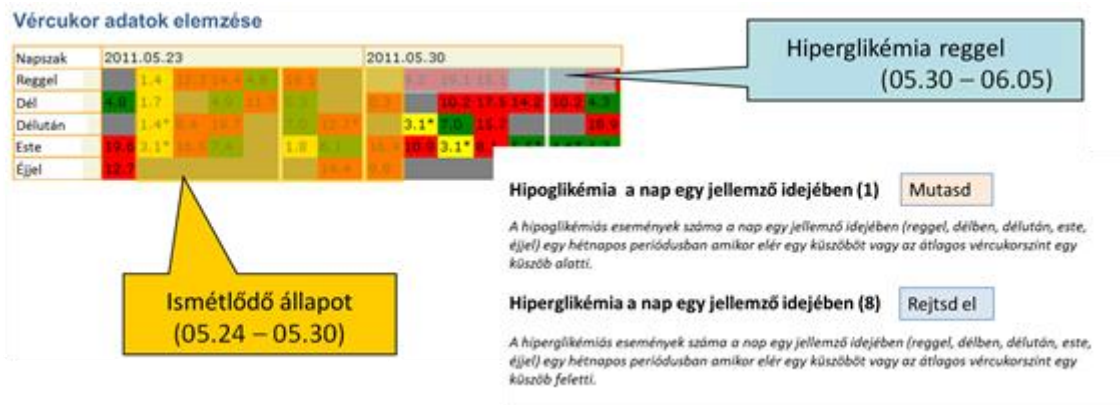
31. ábra. Vércukor értékek időbeli alakulása és a különböző tartományba eső értékek gyakoriságát ábrázoló kördiagramok.

#### 4. szempont: Mintázatok az adatokban

A kidolgozott módszertan alap gondolata szerint az önellenőrzési adatokban rejlő információt leginkább a különböző időbeli vércukor mintázatok hordozzák. Egy időszakon keresztül érvényesülő mintázat sokkal informatívabb, mint egyes mérési adatok vagy izolált mérések halmaza. Például a rebound jelenséget jellemző mintázatban egy alacsony vércukor értéket több magas vércukor érték követ.

Az adatok intelligens értelmezése során azt vizsgáljuk, hogy az önellenőrzési adatokban mikor, milyen gyakorisággal és milyen mintázatok fordulnak elő. A 32. ábrán ismétlődő hipo- és hiperglikémiás állapotokat ábrázoltunk az idő függvényében.



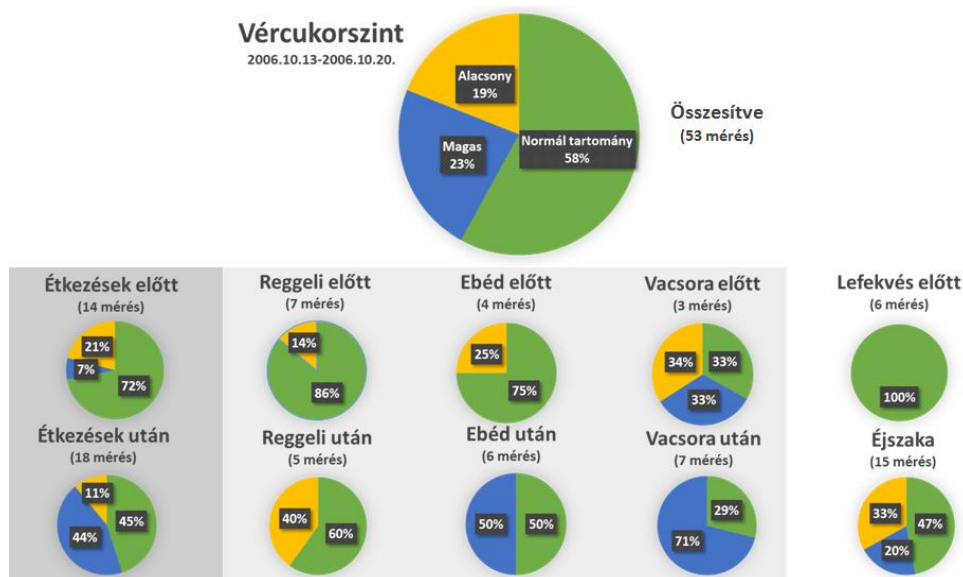


32. ábra. Vércukoradatok eleméséhez használt mintázatok és gyakorisági eloszlásuk.

Az alábbi listában néhány fontosabb mintázatot sorolunk fel:

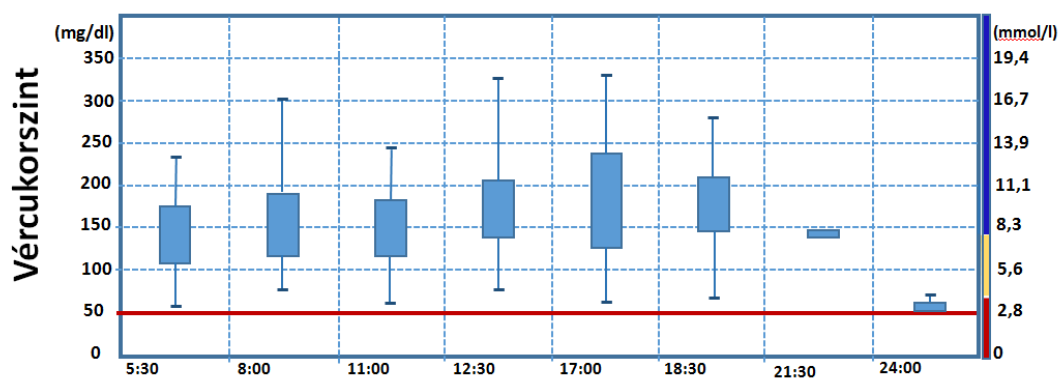
- hipoglikémiás állapot (a hipoglikémiás epizódok száma + a mért hipoglikémiás vércukor értékek száma egy hét alatt meghalad egy kritikus értéket (pl. 3)).
- pozitív/negatív glukóz mérleg (két egymást követő pre prandiális érték között 3 mmol/l értéket meghaladó eltérés (emelkedés vagy csökkenés) van).
- Somogyi effektus (hipoglikémiát követő magas vércukor értékek).
- metabolikus instabilitás (erős ingadozás és kiszámíthatatlanság a vércukor értékekben).
- hajnali jelenség (reggeli előtt mért vércukor érték meghalad egy kritikus szintet (pl. 12 mmol/l) és a megelőző napon lefekvéskor mért vércukor érték a normál tartományba esik és éjszaka nem volt hipo vagy mért alacsony vércukor érték).
- oszcilláló állapot: Egy héten egy adott számnál (pl. 2) több hipo fordul elő és a vércukor értékek több mint egy adott százaléka (pl. 60%) hiperglikémiás.
- kiegyensúlyozatlan napi vércukor profil (a legnagyobb és legkisebb napi pre prandiális vércukor érték közti eltérés meghaladja a 3,5 mmol/l értéket).

Az adatokból különböző szempontok szerint táblázatos, grafikus és szöveges összesítéseket lehet készíteni. A 33. ábra egy hosszabb időszak alatt rögzített vércukormérés adatainak összesítését mutatja be.



33. ábra. Vércukor önellenőrzési adatok összesítése.

Az SMBG adatok elemzésének egyik legfontosabb célja a napi vércukor profil megszerzése. A 34. ábrán egy ilyen profilt mutatunk be doboz-pálcika diagram (Box plot) formájában. Látható, hogy az egyes napszakokban a mérési adatok erősen szóródnak, ezért a kiszámított napi tipikus profil nem nyújt megbízható támpontot az inzulin adagok módosításához.

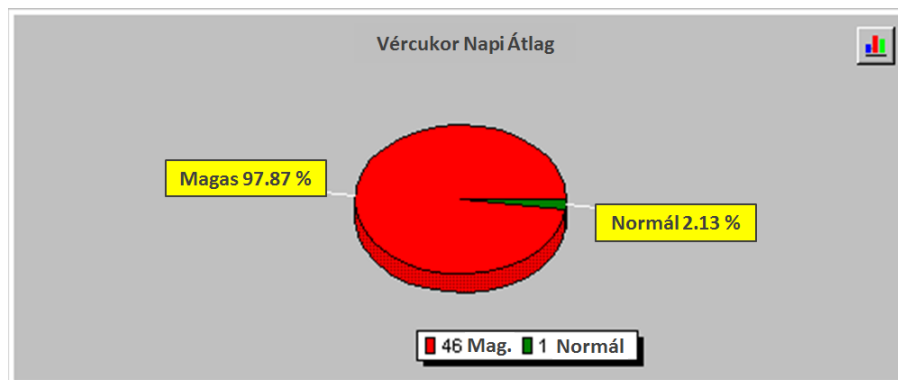


34. ábra. A napi vércukor profil ábrázolása Box plot segítségével.

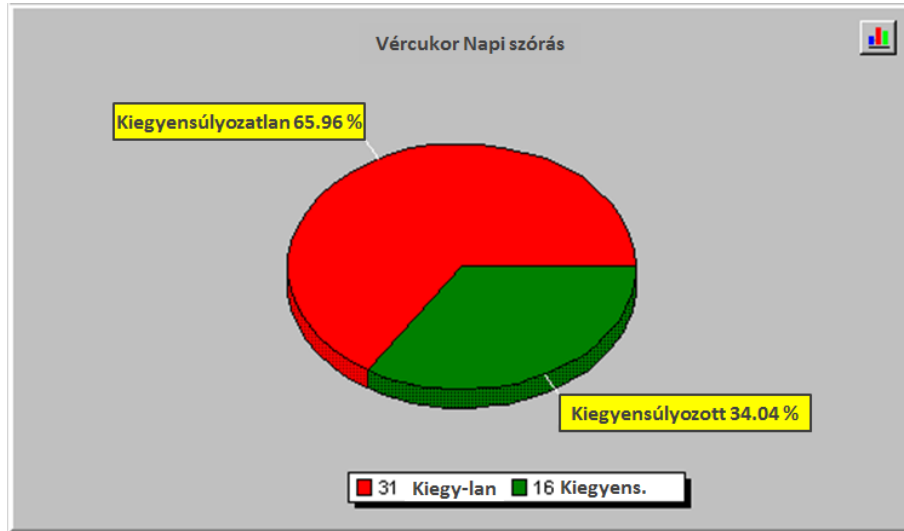
Ha a felhasználó arra kíváncsi, hogy miként alakultak a vércukor szintek az elmúlt három hónapban, célszerű, ha a trendvonalat vagy a napi átlagértékek hisztogramját mutatjuk be. Ha a napi ingadozások érdeklik, a maximális és minimális értékek

jellemzőit kell elemeznünk. Különböző kérdésekhez különböző mintázatokat és mérőszámokat rendelhetünk, és más és más absztrakciókat használunk. Például ha azt mondjuk, hogy az elmúlt 3 hónapban a vércukor szintek emelkedtek, a napi profilok ugyanakkor jellemzően kiegyensúlyozottak voltak, a klinikus tömör összefoglalást kap arról, hogy mi történt a beteggel az utolsó vizit óta eltelt időben.

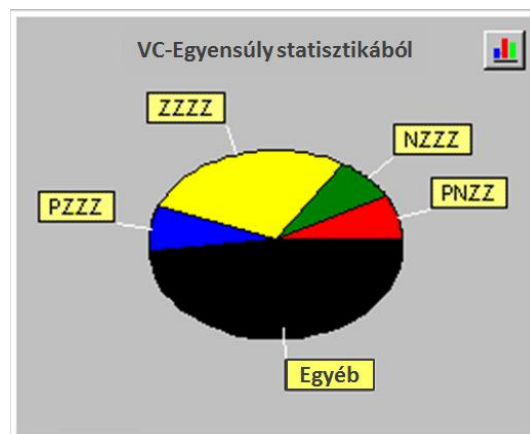
Összetettebb vizualizáció látható a 35-37. ábrákon, melyek a vércukor adatok sokszempontú elemzését szemléltetik. A 35. ábrán a napi profilok átlaga szerinti összesítés látható. A 36. ábrán azt mutatja, hogy arányaiban hány olyan napi vércukor profil van, melynél a különböző napszakokban mért értékek között nincs nagy eltérés (kiegyensúlyozott napi vércukor profil). A 37. ábra a napi glükóz mérleg profilok megoszlását szemlélteti. Itt a P betű a pozitív glükózmérleget, a Z betű a zérus közeli glükózmérleget, az N betű pedig a negatív mérleget jelenti. A betűk egymásutánisága a jellemző napszakokat jelöli. A PZZZ profil például azt jelenti, hogy délelőtt emelkedtek a vércukor értékek, a többi napszakban azonban nem voltak lényeges változások.



35. ábra. Vércukor-kategóriák (normál ill. magas) gyakoriságai egy hosszabb időszakban.

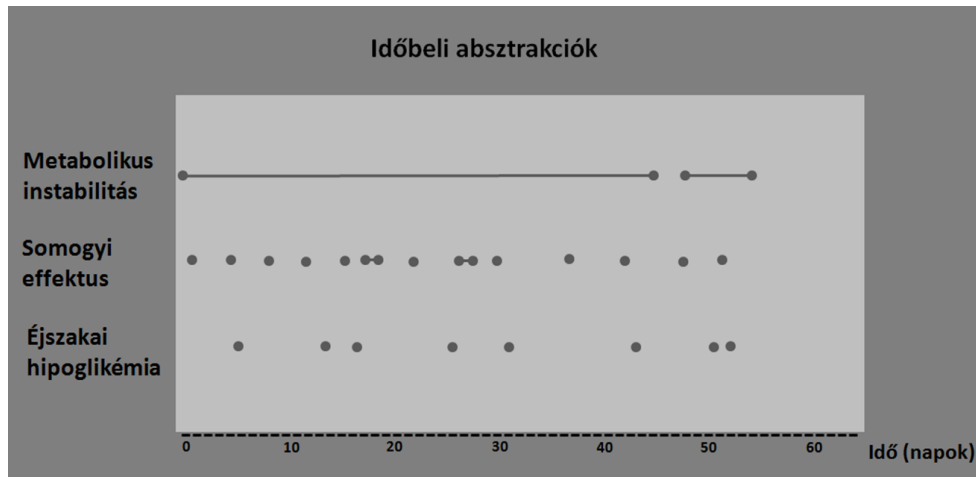


36. ábra. Vércukor mérlegek összesítése.



37. ábra. Vércukor mérlegek mintázatainak előfordulási gyakorisága.

A vércukor önellenőrzési adatokban lévő használható (actionable) információ jobb áttekintését szolgálja, ha a fontos mintázatok időbeli alakulását ábrázoljuk. Egy ilyen informatív ábrázolást mutatunk a 38. ábrán. Az ábrán a felismert állapotra jellemző mintázatok megjelenését, illetve fennállásának tartamát lehet megállapítani a pontok és vonalak segítségével.



38. ábra. Vércukor történet feltárt mintázatok alapján (az ábra csak illusztrációként szolgál).

## 5.6. Problémák feltárása

Az önellenőrzési adatok elemzésének végső célja a különböző beállítási és compliance problémák feltárása. A problémákat az adatok elemzése során talált mintázatokból állapíthatjuk meg. A probléma a páciens szénhidrát anyagcseréjére, életvitelére, együttműködési készségére, önmenedzselésére és ezek kombinációjára egyaránt vonatkozhat.

Az alábbiakban néhány probléma definícióját soroljuk fel:

- éjszakai hipoglikémia (már egy is elég).
- gyakori hipoglikémia (éjszaka kivételével bármely napszakban a hipoglikémiás epizódok száma + a mért hipoglikémiás vércukor értékek száma egy hét alatt meghalad egy kritikus értéket (pl. 3).
- hiperglikémiás állapot (a vizsgált időszakban legalább M (pl. 10) vércukormérés történt és minden jellemző időpontban (főétkezések és lefekvés előtt) történt legalább 2 mérés és a vércukor értékeknek több mint egy adott százaléka (pl. 80%) meghaladja a megadott felső határértéket és nem volt egyetlen hipoglikémia sem).
- pre-prandiális hiperglikémia egy adott időpontban (reggeli, ebéd, vacsora illetve lefekvés előtt) legalább M (pl. 6) vércukor mérés történt és a mért vércukor

értékeknek több mint egy adott százaléka (pl. 80%) meghaladja a megadott felső határértéket és az adott időpontot megelőző 12 órában nem volt hipoglikémia.

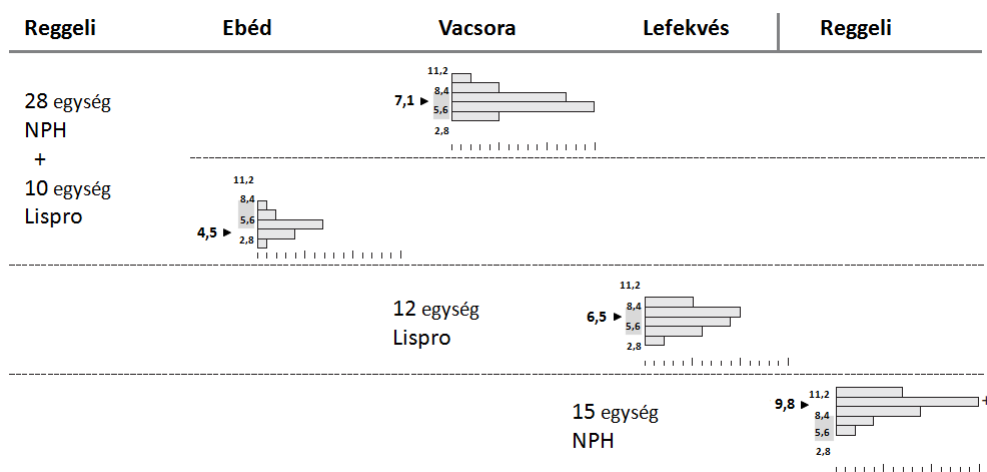
- nagy vércukor variabilitás (egy héten egy adott számnál (pl. 2) több hipoglikémia fordul elő és a vércukor értékek több mint egy adott százaléka (pl. 60%) hiperglikémiás vagy a vércukorértékek szórása  $> 0.33 \times$  vércukor átlag.
- elégtelen monitorozás (az elvégzett mérések száma több mint 50%-al elmarad a javasolt monitorozási gyakoriságtól (a különálló mérésekre, a mérési párokra és a teljes napi profilokra egyaránt meg kell vizsgálni és jelezni a problémát).
- erősen emelkedő vércukor trend.

A problémákat rangsorolni kell. A prioritások természetesen függnak a beteg állapotától (diabétesz típusa, tartama, kezelés típusa, társbetegségek, aktuális szövődmények stb.).

### **5.7. Probléma diagnosztika**

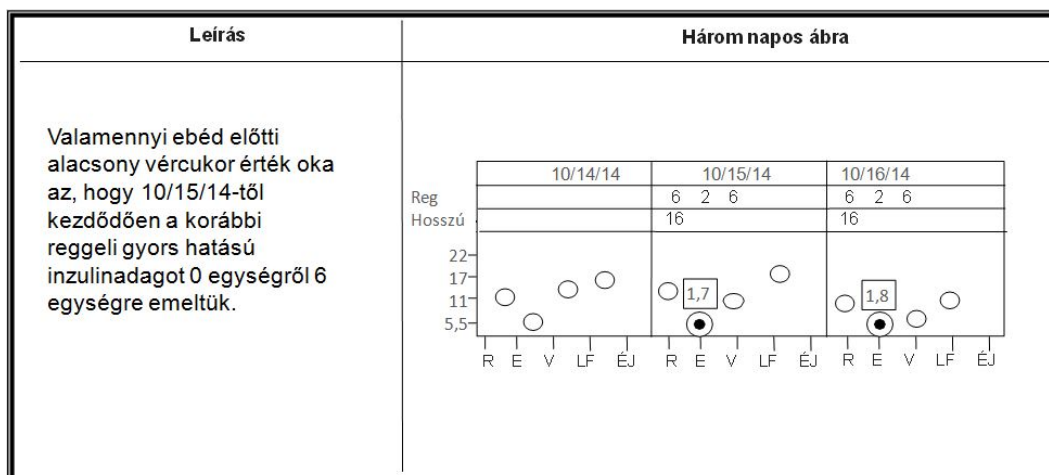
A feltárt problémákat csak akkor tudjuk célzottan megszüntetni, ha ismerjük az előidéző okokat is. A folyamat utolsó fázisában természetesen választ kell adnunk arra a kérdésre is, hogy mi okozta a jelentkező problémákat. A problémák okának feltárásához kapcsolatot kell keresnünk a feltárt mintázatok, valamint a páciens életmódja, együttműködési készsége, diétája, és kezelése között.

Ebben segíthet, ha a pre-prandiális és lefekvéskor regisztrált vércukor értékek gyakorisági eloszlását azokkal az inzulin adagokkal társítjuk, melyek az adott időszakban maximális hatást fejtenek ki. A 39. ábrán jól látszik a kezelés hatása a vércukor értékekre, és az is, hogy beteg mennyire követte a monitorozási előírásokat (67,64,77).



39. ábra. Vércukor hisztogramok az adott napszakokért felelős inzulin adagokkal.

A mintázat menedzsment során a tényleges okok feltárásához jó szolgálatot tesz, ha a gondozási napló adatait a kérdéses időszak környezetére fókuszálva mutatjuk be (40. ábra).



40. ábra. A gondozási napló adatai a kérdéses időszakban.

Amennyiben például a délelőtt folyamán a vércukor szintek rendszeresen jelentősen emelkednek, feltehetően elégtelen a reggel adott inzulin hatása és ezért változtatni kell a beteg kezelésén. Az egyes kiugró vagy látszólag érthetetlen vércukor adatok magyarázatát nehezíti, hogy az általam használt adatok között alig fordultak elő a diétára és/vagy testmozgásra vonatkozó bejegyzések. Egy magas post prandiális vércukor

értéket természetesen okozhat egy extra szénhidrát fogyasztás is. Ha azonban erről nem tudunk, a hiperglikémiát az elégtelen inzulin hatásnak fogjuk tulajdonítani. Hasonló a helyzet a fizikai aktivitással kapcsolatosan is. Egy hipoglikémia hátterében természetesen ott lehet egy intenzív testmozgás is, melyet a beteg nem rögzít a kezelési naplóban. Ilyen esetekben természetesen szintén könnyen téves következtetésekre jutunk, ha a hipoglikémiát túlzott inzulin hatással magyarázzuk.

A beállítási problémák okának megállapítása gyakran nem egyszerű. Egyes esetekben több magyarázat is szóba jöhet, melyekből egymással ellentétes irányú terápiamódosítások adódnak. Például ha az éhomi hiperglikémiát a hajnali jelenség okozza, a lefekvéskor adott inzulin adagját növelni kell. Nem feledkezhetünk meg azonban arról a lehetőségről sem, hogy a reggeli hiperglikémia hátterében egy előző napi hipoglikémia által kiváltott Somogyi effektus áll.

Az egyes napszakokra vonatkozó kép kialakításánál figyelembe kell venni a beteg együttműködési készségét és azt is, hogy megfelelően alkalmazza-e az intenzifikálás technikáit. Hiszen a gyakori hipoglikémiák oka az is lehet, hogy a beteg sokszor végez megterhelő fizikai munkát, melyet nem rögzít a kezelési naplóban, vagy nem csökkenti ennek megfelelően az inzulin adagját.

### **5.8. Az inzulin adagok módosítása**

Munkánk során csak olyan beállítási problémákkal foglalkoztunk melyeket az inzulin adagok beállításával tudunk megszüntetni. Az általános stratégia ehhez az, hogy először a vércukor ingadozásokat igyekszünk kiküszöbölni, majd ha megfelelően sima a napi ritmus, az átlag szintet toljuk a céltartományba.

Például, ha az ebéd előtt mért vércukor értékek meghaladják a 8,3 mmol/l határértéket, a reggel adott gyors hatású inzulin adagját módosítjuk. Mindig azt az inzulin komponenst módosítjuk, mely az adott időszakban maximális hatást fejt ki.



### 5.8.1. Szabály alapú inzulin bólus kalkulátor

Az inzulin-bólus kalkulátor akkor alkalmas a módosított inzulin adagok kiszámítására, ha a beteg (a) aktuális vércukor értéke lényegesen eltér az adott időpontban megfogalmazott célértéktől, (b) a szokásostól lényegesen eltérő szénhidrátot készül fogyasztani, és/vagy (c) az adott nap során a szokásostól lényegesen eltérő fizikai aktivitást tervez. A feltételeket és a hozzájuk tartozó beavatkozásokat döntési táblák segítségével fogalmaztam meg.

A 41. ábrán egy olyan panelt szemléltetünk, ahol a beteg megadhatja, hogy vércukor értéke nagyon magas, extra mennyiségű szénhidrátot készül fogyasztani, és délután aktívan sportolni is fog, de ebben a komplex szituációban nem tudja, hogy mennyi inzulin adjon magának?

	Egység	<input checked="" type="radio"/> mmol/l	<input type="radio"/> mg/dl
<b>Dózis korrekció</b>			
• Támogatja a pacienseket a szükséges bólus (gyors hatású) inzulin dózis kiszámításában	Vércukor cél:	5,6	6
• Az eredményben figyelembe veszi:	Aktuális vércukor:	9,4	
– Aktuális és megcélzott vércukorszint	Inzulin érzékenységi tényező:	1,8	
– A következő étkezés szénhidrát tartalma	<b>Étkezési inzulin szükséglet</b>		
– Tervezett fizikai aktivitás	Szénhidrát (gramm):	40	
	Inzulin-szénhidrát arány:	0,5	
	<b>Beállítás fizikai aktivitáshoz</b>		
	Fizikai aktivitás erősség:	közepes	▼
	Fizikai aktivitás időtartam (perc):	40	
<b>Ajánlott inzulin dózis</b>			
<b>Összesítés: neked 3 egység inzulinra van szükséged.</b>		<input type="button" value="Számítsd az inzulin dózist!"/>	

41. ábra. Bólus inzulin kalkulátor panel egy lehetséges felülete.

### 5.8.2. Vércukor mintázat menedzsment

Ha a páciens vércukor mintázat menedzsmentet végez, három egymást követő napon mért vércukor értékeket kell vizsgálni. Ilyenkor a döntési táblák azt fogalmazzák meg,

hogy miként kell módosítani a megfelelő inzulin adagját, ha a beteg vércukor értékeiben három egymást követő napon valamilyen beállítási problémára utaló mintázat fordul elő. A táblákban szereplő feltételek a vizsgált három nap során mért vércukor értékek kombinációira vonatkoznak (pld. a három nap során egyaránt magasak voltak a vacsora előtt mért vércukor értékek), a tennivalók pedig az inzulin adagokban szükséges módosításokat fogalmazzák meg (pld. az egyéni inzulin étékenység figyelembe vételével növelni kell az ebéd előtt injiciált gyorshatású inzulin adagját). A számítás részletei egy segéd táblában kapnak helyet.

Egy páciens adatainak háromnapos részletét a 4. táblázatban mutatjuk be. A céltartományt 5-7,2 mmol/l közé állítottuk be.

4. táblázat. Egy beteg 3-napos vércukor értékei (mmol/l) és az alkalmazott inzulin adagok (H: Humulin, L: Lente inzulin).

nap	Reggeli			Ebéd			Vacsora			Lefekvés	
	Előtte	Inzulin	Utána	Előtte	Inzulin	Utána	Előtte	Inzulin	Utána	Előtte	Inzulin
hétfő	<b>8,8</b>	8 H		<b>11,9</b>	4 H		6,5	6 H		4,3	15 L
kedd	<b>9,6</b>	8 H		<b>12,6</b>	4 H		7,5	6 H		3,5	15 L
szerda	<b>7,8</b>	8 H		<b>14,6</b>	4 H		5,7	6 H		4,7	15 L

Látható, hogy a reggeli előtt mért vércukor értékek kicsit magasak, ebéd előtti szintek nagyon magasak, a vacsorát megelőzően regisztrált mérések a céltartományban vannak, de lefekvéskor a szintek túlságosan alacsonyak.

Az értékek értelmezéséhez az alábbi típusú kérdéseket kell megválaszolni: Mit evett a beteg lefekvéskor? Hány órákor vacsorázott? Több szénhidrátot fogyasztott a szokásosnál? Nagyon szénhidrát tartalmú snack lefekvéskor és/vagy a vacsora alkalmával, megemeli a reggeli vércukor értéket. Mi lehet a megoldás, hogy a továbbiakban ez ne forduljon elő? Kevesebb szénhidrát tartalmú vacsora vagy snack, korábban hozott vacsoraidő, esti testmozgás mind segíthet csökkenteni a reggeli magas vércukor szintet.

Az is lehetséges, hogy ha sikerül csökkenteni a nagyon magas déli vércukor értékeket, az egész napi profil rendeződni fog a dominó hatás következtében. A déli magas vércukor szintet okozhatja, hogy nem elegendő a reggeli gyors hatású inzulin adagja, vagy a beteg nagy mennyiségű szénhidrátot (zsírt) fogyaszt reggelire. Szóba jöhet a reggeli Humalog dózis növelése, és/vagy a reggeli szénhidrát tartalmának csökkentése. Délelőtti testmozgás szintén hozzájárulhat az alacsonyabb vércukor szintekhez.

A vacsora előtti mérésekkel nincs probléma, itt nincs szükség semmilyen változtatásra. A lefekvéskor mért alacsony vércukor értékekere azonban reagálni kell. Szóba jöhet a vacsora előtt injiciált Humalog dózisének csökkentése, több szénhidrát fogyasztása, egy snack az esti testmozgás előtt, mind segíthet abban, hogy a vércukor értékek a kívánt tartományba kerüljenek. Mielőtt döntenénk, valamennyi szóba jövő változót mérlegelni kell!

Az alábbi 42. ábrán egy leegyszerűsített döntési tábla látható, mely azt mutatja, hogy a aznapi és előző napi vércukor értékek valamint az éjszakai hipoglikémiás epizódok függvényében melyik inzulin adagját kell módosítani.

1. mai vércukor	alacsony				magas				
	alacsony		magas		alacsony		magas		
2. tegnapi vércukor	alacsony		magas		alacsony		magas		
3. éjszakai hipoglikémia	-		nem		igen		nem		
4. napszak	reggeli előtt	ebéd előtt	-	reggeli előtt	ebéd előtt	-	reggeli előtt	ebéd előtt	
1. esti NPH -2E	x	.	.	x	.	.	x	.	.
2. esti NPH +2 E	.	.	.	.	.	.	.	x	.
3. reggeli REG - 2 E	.	x	.	.	.	.	.	.	.
4. reggeli REG +2 E	.	.	.	.	.	.	.	.	x
	1	2	3	4	5	6	7	8	9

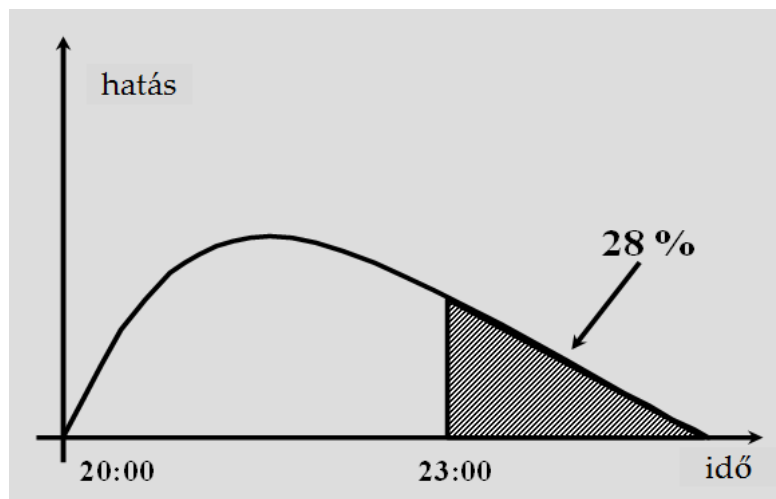
42. ábra. Döntési tábla minta az inzulin adagok módosításához.

Az ábrán látható például, hogy ha az aznapi és előző napi reggeli vércukor érték egyaránt alacsony, az éjszakai hipoglikémiától függetlenül az esti NPH inzulin adagját 2 egységgel csökkenteni kell.

### 5.8.3. Kompenzációs inzulin adagok tervezése az inzulin farmakokinetikai modellje alapján

Az alábbi példában a modell-alapú inzulin adagolás tervezést szemléltetjük és azt is bemutatjuk, hogy a páciens egyéni inzulin érzékenységét miként lehet beilleszteni a folyamatba. A vizsgált beteg 20 órakor vacsorázik. A vacsora előtt mért vércukor értéke 14 mmol/l. A vacsora előtt injiciált reguláris inzulin szokásos adagja 11 E. A magas vércukor szint miatt mennyivel emelje az inzulin adagot? A célszint 6,7 mmol/l. A beteg inzulin érzékenysége 1,8 mmol/l/E. (Az inzulin érzékenységet a fentiek szerint az 1500-as szabállyal határoztuk meg. A példában szereplő betegnél alkalmazott napi inzulin adag 46 E, ezért  $IS = 1500/(18 \cdot 46) = 1,8$ .)

A korrekciós (extra) inzulin adagját könnyen kiszámíthatjuk a következő képlettel:  $(14 - 6,7)/1,8 = 4$  E. A javaslat szerint a páciensnek 15 E inzulint kell beadnia magának.



43. ábra. A vacsora előtt beadott inzulin hatásgörbéje (a sötétszürke színnel jelzett görbe alatti terület a teljes görbe 28%-a (4,2 E).

A beteg lefekvés előtt ismételten megméri a vércukor értékét, ami 12,8 mmol/l. Az átmeneti hatású inzulin szokásos adagja 8 E. A reggeli célszint 5,5 mmol/l. Mennyi legyen most a kiegészítő inzulin adag? Az aktuálisan nagyon magas vércukor érték miatt arra gondolhatnánk, hogy megemeljük az NPH inzulin adagját is. Ez azonban súlyos tévedés, hiszen nem veszi figyelembe, hogy a vacsora előtt injiciált 15 E inzulin nem elhanyagolható része még nem szívódott fel, és ennek hatásával még számolni kell

(43. ábra). A várható további vércukor csökkenés  $= 4,2 \times 1,8 = 7,6$  mmol/l. Így a reggelre várható vércukor érték  $12,8 - 7,6 = 5,2$  mmol/l. Látható, hogy az aktuálisan magas vércukor érték ellenére sem kell megnövelni a szokásos inzulin adagot!

## 6. MEGBESZÉLÉS

Ebben a fejezetben röviden összehasonlítjuk a kidolgozott módszereket az irodalomban található hasonló törekvésekkel, majd bemutatjuk, hogy azok miként épületnek be a különböző telediabetológiai rendszerekbe. Érintjük a betegeknek és orvosnak nyújtott különböző szolgáltatásokat, és a telediabetológiai rendszerek előnyeit. Végül foglalkozunk az ilyen rendszerek bevezetését akadályozó tényezőkkel és ezek lehetséges leküzdésével.

### 6.1. A kidolgozott adatelemző módszerek az irodalom tükrében

Az elmúlt húsz évben fokozatosan elterjedtek a memóriával ellátott elektronikus vércukor mérők, melyekhez olyan program is kapcsolódik, mely lehetővé teszi a gyűjtött adatok letöltését és statisztikai elemzését. A hagyományos összesítő statisztikák lényeges hiányossága, hogy teljesen figyelmen kívül hagyják a különböző időpontokban mért vércukor értékek, és a kezelési valamint életmódbeli adatok kapcsolatát.

Nyilvánvaló például, hogy az egymást követő vércukormérések nem függetlenek egymástól. Egy ebéd előtt mért 9,5 mmol/l vércukor jelentős vércukor emelkedésre utal, ha a reggel mért vércukor alacsony, ugyanakkor jelentős vércukoresést jelez, ha az éhomi érték 17,2 mmol/l volt. Ezért óvatosan kell bánnunk a különböző leíró jellemzőkkel.

A másik lényeges problémát a statisztikai elemzések esetlegessége jelenti. Az orvosok és betegek valóban nagyszámú grafikus ábrázolást készíthetnek és sokféleképpen próbálhatják vizsgálni a rögzített adatokat. Standard és átfogó módszer hiányában azonban a kapott eredmények és levont következtetések is szükségszerűen esetlegesek lesznek. Az önellenőrzési adatok vizualizációja és statisztikai feldolgozása természetesen nagyon fontos eszközök, de a klinikailag releváns információ megbízható kinyeréséhez jóval összetettebb intelligens adatelemző módszerekre van szükség. Ennek hiányában a vércukor ellenőrzése öncélúvá válik, és nem hozza meg a várt eredményt.

Rodbard és munkatársai például egy szisztematikus eljárást írtak le a vércukor adatok komplex elemzésére (76). Ez a módszer igyekszik kiküszöbölni a vércukor adatok

ad hoc vizsgálatát, de az adatokban rejlő gazdag információt továbbra is a különböző szokásos leíró statisztikák (átlag, medián, szórás, stb.) hordozzák.

Más szerzők idősor elemzést (63) és időbeli érvelést (67) használtak. Vannak olyan megközelítések is, melyek különböző adatelemző módszerek kombinációjával igyekeznek kinyerni az adatokban rejlő releváns információt (55). Munkacsoportunk korábban szintén dolgozott ki mintaillesztő eljárásokat különböző informatív jellemzők kinyerésére (59,64,68). Ezeknek az intelligens adatelemző eljárásoknak valódi előnye, hogy az orvosi intuitív gondolkodáshoz hasonló absztrakt fogalmakkal próbálják megragadni, hogy mi is történt két egymást követő vizit közti időszakban?

Az önellenőrzési adatokból kinyert számos vércukor mintázat valóban segíti az adatok értelmezését, de az orvosok végül nem az absztrakciók nyelvén elmondott vércukor történetre kíváncsiak, hanem a beállítási problémák feltárását és diagnózisát (okainak meghatározását) várják egy döntés támogató rendszertől.

Az általam kidolgozott módszer abban haladja meg a hasonló intelligens adatelemző eljárások korlátait, hogy a vizsgált mintázatokat eleve oly módon definiálja, hogy azok valamilyen compliance vagy beállítási problémára utaljanak és egyúttal fontos diagnosztikus információt hordozzanak. Ehhez arra volt szükség, hogy specifikáljam azokat a monitorozási és beállítási problémákat, melyeket ezeknek a mintázatoknak az alapján lehet azonosítani és diagnosztizálni.

## **6.2. Az inzulin adagok egyénre szabott módosítása**

Az irodalomban számos közlemény foglalkozik azzal, hogy a vércukor adatokban feltárt beállítási problémáknak megfelelően miként kell módosítani a beteg aktuális inzulin kezelését, és hogyan kell a betegnek időszakosan változtatni az inzulin dózisokon, amikor az életvitele eltér a megszokottól. A módosításokat általában produkciós szabályokkal fogalmazzák meg, melyekben nem veszik figyelembe a páciens inzulin érzékenységét. Az általam kidolgozott módszerek mindegyike számol az inzulin érzékenység egyéni változékonyságával.

A három eljárás különböző szituációkban alkalmazható és eltérő ismeret leírási és érvelési módszereket használ.

Az inzulin bólus kalkulátor és a vércukor mintázatok alapján történő inzulin adag módosításokra vonatkozó szabályokat döntési táblák segítségével fogalmaztam meg. Mindkét esetben a döntési táblák előzetesen specifikált szituációkban határozzák meg a tennivalókat. Ha azonban a beteg olyan szituációba kerül, mely nem szerepel egyetlen döntési tábla feltételei között sem, ezek a rögzített szituációkhoz kötött ismeret-leíró módszerek nem kínálnak semmilyen segítséget.

Ezen hiányosság kiküszöbölése céljából kidolgoztam egy olyan speciális inzulin algebrát, mely tetszőleges szituációban is alkalmazható. Az alkalmazás feltétele, hogy a páciens a kérdéses időpontban megmérje az aktuális vércukor értéket és pontosan rögzítse az utoljára beadott inzulin típusát és adagját. Erre azért van szükség, mert ha kizárólag az aktuális vércukor szint alapján számítjuk ki az inzulin adagot, könnyen téves következtetésre jutunk. Az általam kidolgozott módszer ilyen esetekben figyelembe veszi a korábban injiciált, de még nem felszívódott inzulin adag várható további vércukor csökkentő hatását. Ez utóbbit a megfelelő időtartományba eső görbe alatti terület segítségével határozzuk meg. A görbe alatti terület nagyságát a különböző inzulin készítmények farmakokinetikai modelljével számítjuk ki. A módszer ennyiben hasonló az irodalomban található modell-alapú adagolás tervező eljárásokhoz (75).

A kidolgozott módszer ugyanakkor mentes a modell-alapú eljárások gyakorlati használatával együttjáró nehézségtől, amit az okoz, hogy a dinamikus modellekben szereplő paraméterek értékét egy adott betegben – rutin körülmények között – nem lehet meghatározni. Munkám során így csak részben támaszkodtam ilyen matematikai leírásokra. Abból a feltevésből indultam ki, hogy az inzulin készítmények hatása arányos a plazma inzulin szint időbeli alakulását ábrázoló görbe alatti területtel. A különböző hatásidejű inzulin készítmények plazmaszintjeit a legfrissebb farmakodinámias modellekkel határoztam meg.



### **6.3. A kidolgozott módszerek alkalmazása telediabetológiai rendszerekben**

A munkám során kidolgozott adatelemző- és döntés támogató eljárásokat könnyen be lehet építeni intelligens telediabetológiai rendszerek különböző adatkezelő- és döntés támogató moduljaiba. Az ilyen rendszerek nagyszámú és változatos szolgáltatást nyújtanak az orvosoknak és betegeknek egyaránt.

#### **6.3.1. Mit nyújt a betegnek? (78)**

A betegek számára nyújtott szolgáltatások a vércukor önellenőrzést és a terápia szükséges módosítását segítik. Amikor a páciens megméri a vércukor értékét, automatikusan frissül az elektronikus gondozási adatbázis tartalma, és a rendszer ellenőrzi, hogy nem rejtenek az adatok olyan problémát, mellyel foglalkozni kell. A szükséges tennivaló döntően az észlelt probléma típusától és súlyosságától függ.

A rendszer automatikusan észleli, hogy a beteg mennyire tartja be az orvosi instrukciókat. Üzenettel figyelmezteti a beteget, hogy pl. már harmadik hete nem küld vércukor adatokat, és soha nem módosítja az inzulin adagokat, noha az életvitele alapján erre szükség lenne. A rendszer automatikusan feltárja a jelentkező beállítási problémákat is. A probléma vonatkozhat a beteg aktuális állapotára (pl. súlyos hiperglikémia), egy adott időszakban rendszeresen jelentkező beállítási elégtelenségre (már harmadik napja nagyon magasak az esti vércukor szintek), és az előre várható veszélyekre (pl. hipoglikémia fenyeget 2 óra múlva) egyaránt. Az észlelt problémákra a rendszer üzenettel vagy súlyosabb esetben riasztással hívja fel a beteg figyelmét. A figyelmeztetés kritika is lehet (pl. nem kellett volna ilyen mértékben megemelni a reggeli inzulin adagot).

Súlyos probléma észlelésekor a rendszer az ellátókat is riasztja annak érdekében, hogy a problémát gyorsan szüntessék meg. Bizonyos esetekben a rendszer tanácsot is ad (pl. kiszámítja, hogy az ebéd extra szénhidrát tartalma miatt hány egységgel kell megnövelni az étkezés előtt injiciált gyors hatású inzulin adagját).

Fontosak a páciensnek címzett különböző compliance-fokozó üzeneteket is (pl. bátorítás, dicséret, stb.), melyek hozzájárulhatnak ahhoz, hogy a páciens ne csak tudja, hogy mit kellene csinálnia, hanem hajlandó is legyen követni az orvos instrukcióit.

Az intelligens partner rendszer segítségével jóval motiváltabbá tehetjük a betegeket, mert aktívan bevonjuk őket a gyógyító folyamatba. Növeli a betegek biztonsági érzését az a tudat is, hogy szükség esetén bármikor egy elektronikus asszisztenshez fordulhatnak segítségért, és a mobil telefonjukon keresztül az orvosukkal is kapcsolatba léphetnek, ha kérdésükre nem kaptak kielégítő választ a számítógépes rendszertől. A telemedicinás szolgáltatások egyik célja azonban az, hogy a betegek csak akkor forduljanak orvoshoz (vagy a gondozásban részvevő egyéb szakemberhez), amikor az valóban szükséges.

### **6.3.2. Mit nyújt az orvosnak?**

Az ellátók különböző adatátviteli/kommunikációs, elemző és döntés támogató szolgáltatásokat vehetnek igénybe. Megfelelő kommunikáció segítségével az orvosok hozzá tudnak férni a mért vércukor, életmód- és kezelési adatokhoz, tájékoztatni tudják a betegeket a szükséges tennivalókról és távkonzíliumot is tarthatnak.

Vizitek előtt segítséget kaphatnak a nagytömegű önellenőrzési és kezelési adat értelmezéséhez, tájékozódhatnak a hosszú távú trendekről, a vércukor adatokban rejlő és klinikailag releváns mintázatokról. A rendszer képes arra is, hogy egyénre szabott gondozási terveket generáljon, mely a monitorozás menetét, az inzulin kezelési sémát, javasolt életvitelt tartalmazza. Fontosak azok az előírások is, melyek a tennivalókat fogalmazzák meg olyan esetekben, amikor a páciens életvitele eltér a megszokottól (extra szénhidrátot fogyaszt, szokatlan testmozgást végez, vagy éppen időzónákon keresztül utazik, mely felborítja a szénhidrát anyagcseréjét).

A compliance monitorozás révén tisztán látszik, hogy a betegek mennyire tartják be az előírásokat. A helyi igényekhez és a beteg sajátosságaihoz illesztett gondozási protokollokkal oldhatjuk az orvosok idegenkedését a konfekcionált medicinától. A kezelő orvosok számára a tervezett rendszer megkönnyíti az adatok beszerzését,

értékelését és az egyénre szabott terápia kiválasztását. Számukra az is nagyon fontos, hogy szinte folyamatosan figyelemmel kísérhetik, hogy mi történik a beteggel és szükség esetén időben be is tudnak avatkozni a folyamatokba.

A telediabetológiai szolgáltatásokat természetesen egyénre/intézményre kell szabni és biztosítani kell, hogy szervesen beilleszkedjenek a gondozási folyamatba. A kidolgozott intelligens adatelemző módszerek általánosak abban az értelemben, hogy képesek feltárni az önellenőrzési adatokban rejlő mintázatokat és problémákat. A problémák diagnosztizálása azonban szituáció függő, hiszen például egy esti hiperglikémia fakadhat abból is, hogy a páciens a szokásosnál jóval több szénhidrátot fogyasztott, de az is lehet, hogy elfelejtette beadni a szokásos inzulin adagját.

Ha az extra szénhidrát bevitel vagy hiányzó inzulin dózis nincs az elektronikus gondozási naplóban, a hiperglikémia okát tévesen fogjuk megállapítani. Az általam használt adatsorokban a kezelésre és diétára/testmozgásra vonatkozó információk nagyon hiányosak voltak, így nem volt módom ezt az információt beilleszteni a problémák diagnosztizálásába. Az érzékelők és okostelefonok terén tapasztalható robbanásszerű fejlődésnek köszönhetően a jövőben szinte automatikusan gyűjteni lehet az életvitellel kapcsolatos adatokat is, ami lehetővé teszi majd, hogy ezeket is beillesszük az adatértelmezési folyamatba.

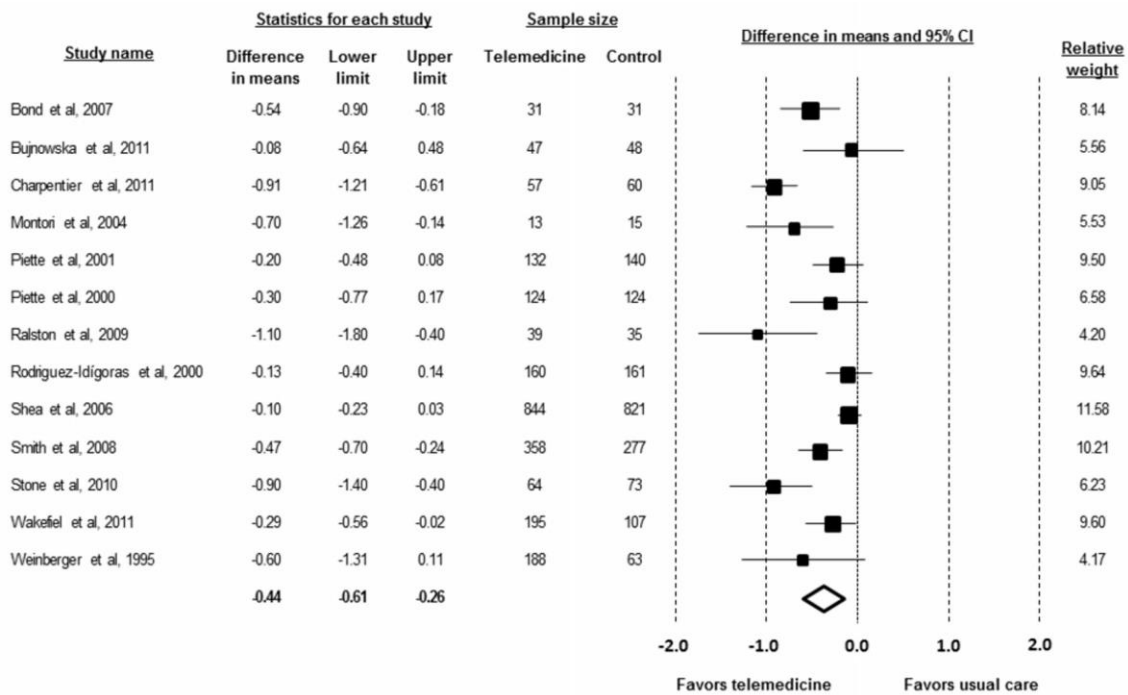
#### **6.4. Milyen előnyökkel jár a telemedicina használata a cukorbeteg gondozásban?**

A telemedicina használatától azt várjuk, hogy javítja a gondozás minőségét, csökkenti a szövődmények gyakoriságát és ezáltal hosszabb távon azok kezelésére fordított költségeket. Az igazsághoz sajnos azonban hozzátartozik, hogy a telemedicina alkalmazásának várható hatását jelenleg meglehetősen nehéz megítélni annak ellenére, hogy az elmúlt évtizedben számos vizsgálat foglalkozott a különböző telemedicinás módszerek hatékonyságával. A számos vizsgálat ellenére a beavatkozások valós előnye még most is bizonytalan és szegényesen dokumentált (79).

Egy friss szisztematikus összefoglaló tanulmány szerint a telemedicina alkalmazásával a HbA1c szintben átlagosan 0.44%-os (95%-os megbízhatósági tartomány (0,26-0,61)

szignifikáns csökkenést ( $p < 0.001$ ) lehet elérni a szokásos ellátáshoz viszonyítva (44. ábra).

Az ábra egyes soraiban az egyes feldolgozott vizsgálatok eredményei szerepelnek. A grafikus ábrázoláson jól látszik, hogy valamennyi vizsgálatban csökkentek a HbA1c értékek a kontrollhoz képest, és a vizsgálatok nagy többségénél a csökkenés statisztikailag is szignifikáns volt. (A statisztikailag szignifikáns vizsgálatokban a megbízhatósági tartomány felső határa is a 0 érték alatt maradt). Az ábra utolsó sora a súlyozott végeredményt mutatja, melyen jól látszik, hogy a rombusz nem metszi a 0 vonalat.



44. ábra. HbA1c szintek változásai különböző telemedicinás vizsgálatokban (45).

A HbA1c értéket kiterjedten használják a kezelés hatékonyságának megítéléséhez, mivel egy hosszabb időszak átlagos vércukor szintjét tükrözi és erősen korrelál a betegség szövődésével. Fontos azonban megjegyezni, hogy mivel a HbA1c egy átlagértéket tükröz, olyankor is normál eredményt kaphatunk, ha a vércukor értékek erősen ingadoznak, ami nem megfelelő beállítást jelent (1).

Ugyanakkor ezek a vizsgálatok nem mutattak ki klinikailag releváns hatást az LDL-koleszterin szintekre (hatás nagysága = 0.37 mmol/l) és a vérnyomásra sem. Az is kiderült, hogy T1D betegeknél jelentősebb javulás figyelhető meg a T2D betegekhez képest, amihez feltehetően az is hozzájárul, hogy a T2D általában az idősebbeket érinti, akik kevésbé szívesen használják a korszerű IT eszközöket (44).

### 6.5. Megválaszolatlan kérdések, megoldandó feladatok

A telemedicina terjedése rendkívül gyors és új üzleti modellek is megjelentek (80,81). A szakirodalom ugyanakkor intenzíven foglalkozik a telemedicinális rendszerek széleskörű alkalmazását akadályozó tényezőkkel. Az alábbi táblázatban Klonoff nyomán néhány fontos akadályozó tényezőt soroltunk fel, megadva, hogy ezeket miként lehet elhárítani (78).

5. táblázat. A telemedicina elterjedését akadályozó tényezők és lehetséges megoldások.

Akadály	Megoldás
1 Finanszírozás	Szabályozók módosítása
2 Kórlap integráció	Beillesztés a munkafolyamatba
3 Integrálás más betegségmenedzsment rendszerekkel	Multidiszciplinaritás
4 Adat- és személyi biztonság	Kiber standardok
5 Támogatás hiánya az orvostól	Csökkentett munkaterhelés
6 Igény adatbevitelre és képzésre	Humán tényezők
7 Jobb internet lefedettség	Folyamatban lévő trend
8 Intézményi támogatottság és finanszírozás	Ipari együttműködés

Az akadályok elhárításában valamennyi érdekelt félre (finanszírozók, ellátó szervezetek, érzékelő gyártók, szoftver fejlesztők, adatátviteli cégek, kormányzati szervek) hárulnak feladatok. A siker vagy kudarc attól függ, hogy miként sikerül helyesen megválasztani a technológiát és pácienseket, mivel feltétlenül figyelembe kell venni, hogy telemedicina nem feltétlenül alkalmazható mindenkinél. A sikerhez fontos, hogy a páciens tisztában

legyen a betegség jelentőségével, és következményeivel, aktívan részt akarjon venni a kezelésben és a szövődmények megelőzésében. Természetesen a számítástechnikai készségek is lényegesek, de ezek hatása nagymértékben függ a telemedicina stratégia bonyolultságától.

A telemedicina alkalmazása körül számos jogi és etikai kérdés is felmerül, és kulcsfontosságú a megfelelő finanszírozás megtalálása, mert a telemedicina kiterjedt alkalmazásának útjában álló akadályok közül ez az egyik legmeghatározóbb. A finanszírozást nagyban elősegítené, ha egyértelműen igazolni lehetne a telemedicinás rendszerek költség hatékonyságát, Alapvetően fontos, hogy az egészség-politika kellőképpen támogassa a telematikai módszerek elterjedését és egy ilyen rendszer szolgáltatásait is el lehessen számolni. A költségrobbanás mindenhol arra készíti a döntéshozókat, hogy újszerű és költség hatékony ellátási módszereket vezessenek be. A hatékonyság fokozásának meghatározó eszköze a jól megtervezett és működtetett információs rendszer. Mivel a beállítás javulásával várhatóan ritkábbak lesznek a hosszútávú szövődmények, melyek kezelése nagyon költséges, a különböző finanszírozók várhatóan támogatni fogják a rendszer gyakorlati alkalmazását.

A rendszerek széleskörű elterjesztésében a különböző gyógyszer-gyártóknak, orvosi műszer-fejlesztőknek és telekommunikációs szolgáltatóknak is jelentős érdeke fűződhet. A gyógyszergyártók kiegészítő szolgáltatást nyújtva biztosíthatják termékeik optimális használatát, a szenzorok fejlesztői termékeiket be tudják illeszteni a telematikai ellátási folyamatokba, míg a telekommunikáció cégek növelhetik piaci részesedésüket.

Végül nem feledkezhetünk meg az érzékelők rohamos fejlődéséből származó igényekről sem. Noha a rutinszerű noninvazív folyamatos vércukor monitorozás még várat magára, a nem túl távoli jövőben várhatóan a rutingondozásba is bekerülnek majd ezek az eszközök. A használatuk során keletkező adattömeget a jelenlegi módszerekkel már lehetetlen lesz feldolgozni.

## 7. KÖVETKEZTETÉSEK

Jelenleg a vércukor önellenőrzésben rejlő lehetőségek kis részét használjuk ki. Az önellenőrzési adatok értelmezéséhez ugyanis nem elegendő a mai rendszerekben használt leíró statisztikák (min, max. átlagértékek, stb.) meghatározása, mert a releváns információt a vércukor adatokban nem ezek, hanem az adatokban rejlő különböző mintázatok hordozzák. Komoly problémát jelent, hogy nem rendelkezünk egy általánosan elfogadott szisztematikus módszerrel a vércukor adatok komplex elemzésére.

A vércukor önellenőrzés csak akkor eredményes, ha a kapott adatokat időben értékeljük és visszacsatoljuk a gondozási folyamatba. Ez egyaránt igaz a vizitek alkalmával és a személyes orvos-beteg találkozások közti időszakokban. A gondozás valamennyi szereplőjének ugyanakkor szüksége van segítségre a nagy tömegű adat gyors, és megbízható elemzéséhez és ennek alapján a gondozási terv időszakos vagy hosszabb távú módosításához. Különösen lényeges, hogy a páciens folyamatosan lássa, hogy az elvégzett vércukor mérések folyamatosan befolyásolják a gondozás menetét és nem a gondozási naplóban várnak arra, hogy a gondozó orvos valamikor a vizitek alkalmával vet rájuk egy pillantást. Nagyon fontos az is, hogy a terápiás és monitorozási javaslatok egyénre szabottak legyenek, mert a konfekcionált javaslatokkal nem lehet biztosítani a betegek hosszútávú együttműködését.

A telemedicinás rendszerek kitűnő keretet nyújtanak a cukorbeteg gondozáshoz kapcsolódó különböző információmenedzselési és döntés támogató megoldások implementálásához. A kidolgozott módszerek könnyen felhasználhatók a Magyarországon nagyon széles körben használt Dcont glükométerekre épülő webes szolgáltatásokban, amennyiben a gyártó cég az adatok tárolásán és statisztikai elemzésén és vizualizálásán túlnyúló szolgáltatásokat akar nyújtani a betegeknek.

Egy ilyen rendszer fokozza a betegek biztonságérzetét, továbbá hatékonyabbá teszi az ellátó team munkáját. Alkalmazásuk várhatóan javítja a gondozás minőségét, de az előnyöket és esetleges hátrányokat gondosan megtervezett klinikai vizsgálatokkal kell feltérképezni. Nem elegendő a HbA1c értékekben észlelt rövid távú javulást dokumentálni, az értékelésnek a szolgáltatások minőségére, hasznosságára, költség

hatékonyságára és a hosszútávú kimenetek alakulására (pld. szövődmények) is ki kell terjedni.

A telediabetológiai rendszerek széleskörű használatához a finanszírozás alapvető változására van szükség. Az új modellben nem a szolgáltatások volumenét (vizitek száma, vizsgálatok költségei), hanem az elért eredményt (pld. a HbA1c értékek csökkenését) kell finanszírozni.

### **7.1. Új eredmények**

A kutatásom során született eredményeket a célkitűzéseknél szereplő sorrendben sorolom fel:

- általános módszert dolgoztam ki a vércukor-önellenőrzési adatok átfogó elemzésére. A módszer lefedi az adatelemzés egymást követő lépéseit beleértve az információ megjelenítéséhez és értelmezéséhez szükséges eljárásokat.
- új adatvizualizációs módszert dolgoztam ki a vércukor adatok konzisztenciájának vizsgálatára és az alkalmazott inzulin kezelések hatásának elemzésére.
- definiáltam a T1D betegek gondozása során jelentkező compliance és beállítási problémákat és azokat a vércukor mintázatokat, melyek valamilyen beállítási problémára utalnak.
- új intelligens adatelemző eljárásokat dolgoztam ki vércukor adatokban rejlő informatív mintázatok kinyerésére és grafikus megjelenítésére.
- döntési táblák segítségével definiáltam a korrekciós/kompenzációs inzulin adagokra vonatkozó szabályokat olyan esetekben, amikor a beteg aktuális vércukor értéke és/vagy életvitele lényegesen eltér a szokásostól. A dózisok kiszámításánál figyelembe vettem a páciensek egyéni inzulin érzékenységét is.
- döntési táblák segítségével definiáltam azokat a szabályokat, melyek a vércukor mintázat menedzsment során szükséges inzulin-adag módosításokat fogalmazzák meg a három egymást követő napon mért vércukor értékek alapján.
- új inzulin-algebrát dolgoztam ki az inzulin adagok szituatív meghatározására, mely figyelembe veszi a még nem felszívódott inzulin várható vércukor



csökkentő hatását is. Az eljárás feltételezi, hogy egy adott időtartományban az inzulin vércukor csökkentő hatása arányos az inzulin plazmaszint alatti területtel és fordítottan arányos a páciens inzulin érzékenységgel.

- elkészítettem az inzulin felszívódás, megoszlás és elimináció élettani-megalapozottságú farmakokinetikai modelljét, és a modell számítógépes szimulációjával meghatároztam a gyors-, rövid-, átmeneti-, hosszú- és ultrahosszú hatásidejű inzulinok plazmaszintjét az idő és dózisok függvényében. Ezeket a szimulált plazmaszinteket használtam az inzulin adagok kiszámításához.

## 8. ÖSSZEFOGLALÁS

A cukorbetegség vércukor szintjét egy meghatározott céltartományban kell tartani. A túlzottan magas vagy alacsony értékek növelik a hosszútávú szövődmények kialakulásának kockázatát. Tapasztalatok szerint ugyanakkor a betegek nagy része nincs megfelelően beállítva. Ezen csak akkor tudunk javítani, ha a vércukor önellenőrzési adatokat megfelelően értékeljük és rendszeresen visszacsatoljuk a gondozási folyamatba. Munkám során olyan módszereket dolgoztam ki, melyek segítik a vércukor adatokban rejlő információ kinyerését és az észlelt problémák alapján az inzulin adagok kiszámítását. Az önellenőrzési adatok feldolgozását intelligens adatelemző módszerekkel végezzük, melyek egy komplex folyamatsorba illeszkednek. A módszerek lefedik az adatok konzisztencia vizsgálatát, probléma-orientált vizualizációját, mintázatok kinyerését és a különböző monitorozási és beállítási problémák detektálását. Az adatelemzés alapgondolata, hogy a vércukor adatokban rejlő információt nem az egyes időpontokban mért vércukor értékek leíró statisztikái, hanem az ismétlődő, jellegzetes időbeli mintázatok hordozzák. Az inzulin adagok tervezéséhez döntési táblázatokat és az inzulin farmakodinámiás modelljére épülő algoritmusokat alkalmazunk, melyek olyan esetekben is használhatók, amikor a hagyományos produktív szabályok nem adnak útmutatást. A kidolgozott adatelemző eljárások és az inzulin adagolás tervező algoritmusok egy intelligens telediabetológiai rendszer alapjait képezik. A javasolt infokommunikációs rendszer a nap 24 órájában különböző kommunikációs és döntés-támogató szolgáltatásokat kínál a páciensek és orvosok számára. Ezek a szolgáltatások segítik az önellenőrzési adatok gyűjtését, elemzését és az inzulin adagok módosítását. A glukométerek által meghatározott vércukor értékeket a számítógépes rendszer fogadja, tárolja, megjeleníti, összesíti és értelmezi, majd az észlelt problémákról figyelmeztető üzenetet küld a gondozás szereplőinek. Igény szerint a számítógépes rendszer tanácsot is ad, hogy a felmerült problémát miként lehet megoldani. Az átfogó telediabetológiai rendszer várhatóan hatékonyabbá teszi az ellátó team munkáját, javítja a beállítás minőségét, és fokozza a betegek biztonságérzetét, életminőségét és együttműködési készségét. A kidolgozott adatelemző és döntés-támogató módszerek felhasználásával bővíteni lehet a hazánkban elterjedt Dcont vércukor mérőhöz kapcsolódó szolgáltatásokat. Gyakorlati szempontból ezt doktori értekezésem egyik legnagyobb eredményének tartom.

## 9. SUMMARY

Diabetic patients should keep their blood sugar within predetermined ranges. Hyperglycaemic and hypoglycaemic levels represent high risk for developing various long-term complications. Experience, however, shows large proportion of patients not being controlled properly. This problem can only be addressed by analysing home monitoring blood glucose data more carefully and by the regular feedback of recorded data into the care process. We aimed at developing data analysis methods to extract clinically relevant information from blood glucose data and to support insulin dosage adjustment based on problems that have been detected. The intelligent processing of blood glucose data is carried out by novel intelligent data analysis techniques as part of a step-by-step information extraction process. The methods cover consistency checking, problem-oriented visualisation, pattern extraction and detection of different monitoring and control problems as appropriate. The underlying idea of data analysis is that relevant information is reflected in various persistent temporal blood glucose patterns rather than in the descriptive statistics of recorded data determined for separate daily periods. Insulin dosage adjustment is guided by decision tables and algorithms based on pharmacodynamic models of insulin preparations which can be used also in cases when the traditional production rules do not provide relevant guidance. The developed data analysis techniques and insulin dosage planning algorithms serve as building blocks for an intelligent telediabetology system. The proposed information system provides various communication and decision-support services for patients and doctors alike 24 hours daily. These services assist the collection and analysis of self monitoring data along with the adjustment of insulin doses. The computer system receives, stores, displays, visualizes, aggregates and interprets glucometer data and sends warning messages to patients and/or providers when a problem has been encountered. The computer system is able to give advice upon request on how the problem should be addressed. The comprehensive telediabetology system is expected to improve the quality of glycaemic control, the efficiency of the service provision process, the patients' sense of safety, quality of life and his readiness to cooperate. The novel data analysis and decision support methods can be implemented to extend the services associated with the use of Dcont glucometer widely used in his country. From a practical viewpoint this would be the greatest benefit achieved via my doctoral thesis.

## IRODALOMJEGYZÉK

- (1) World Health Organization (2016), Global report on diabetes, Available <http://www.who.int/diabetesactiononline/diabetes/basics/en/index3.html> (accessed 16th Okt, 2016).
- (2) International Diabetes Federation (2016) [letöltve: 2016.10.16.] Complications of diabetes, Available: <http://www.idf.org/complications-diabetes>
- (3) Fonyó A. Az inzulin hatásai. In: Fonyó A, Az orvosi élettan tankönyve. Medicina, Budapest, 2014: 392-397.
- (4) Chen KY, Janz KF, Zhu W, Brychta RJ.(2012) Redefining the roles of sensors in objective physical activity monitoring. *Med Sci Sports Exerc*, 44(1 Suppl1):S13-23.
- (5) Winkler G, Hosszúfalusi N, Baranyi É. Az inzulinkezelés rendszere. In: Winkler G, Hosszúfalusi N, Baranyi É, Inzulinterápia felnőttkori diabetes mellitusban. SpringMed Kiadó, Budapest, 2015: 35-46.
- (6) Fövényi J. Inzulinkezelés felnőttkorban. Inzulinkezelési formák. In: Fövényi J, Soltész G,(szerk.), Inzulinnal kezelték kézikönyve. SpringMed Kiadó, Budapest, 2009: 62-67.
- (7) Hsu W, Laffel L, Meneghini L, McGill JB. (2006) An electronic logbook maintains improvement in glycemic control: observational assessment following a randomized controlled trial. *Diabetes*;55(Suppl. 2):A93.
- (8) Hirsch IB.(2005) Glycemic variability: it's not just about A1C anymore! *Diabetes Technol. Ther*, 7:780-783.
- (9) Lebovitz HE. *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*. American Diabetes Association, New York, 2004: 154.

- (10) Benjamin EM.(2002) Self-Monitoring of Blood Glucose: The Basics. Clin Diabetes, 20(1):45.
- (11) Mendosa D. (2015)Blood Glucose Meters . [letöltve: 2016. 10.16.] Available from: <http://www.mendosa.com/meters.htm>.
- (12) Gyimesi A, Taybani Z. A pumpaterápia gyakorlata felnőttkorban. In: Hidvégi T, Körner A,(szerk.) Az inzulinpumpa-kezelés elmélete és gyakorlata. Budapest: Melánia; 2010: 69-96.
- (13) MiniMed rendszer. A folyamatos glükózmonitorozásról 2015 [letöltve 2016. 10.10.]. Available from: <http://www.medtronic-diabetes.hu/minimed-rendszer-folyamatos-glukozmonitorozas>
- (14) Vashist SK.(2012) Non-invasive glucose monitoring technology in diabetes management: a review. Anal Chim Acta, 750:16-27.
- (15) So CF, Choi KS, Wong TK, Chung JW.(2012) Recent advances in noninvasive glucose monitoring. Med Devices (Auckland, NZ), 5:45-52.
- (16) Juhász P, Dux L. Amperometria/coulometria. In: Juhász P, Dux L, Klinikai laboratóriumi diagnosztika. Springer, Budapest; 2000: 106-107.
- (17) OneTouch® Diabetes Management Software [computer program]. Version 2.3. Milpitas, CA: LifeScan Inc., 2005.
- (18) LifeScan (2016), OneTouch UltraLink Blood Glucose Monitoring System, [letöltve: 2016.10.29] Available at: <http://www.lifescan.com/products/meters/ultralink/>
- (19) Orvosdiagnosztikai eszközök 2016 [letöltve: 2016.05.10.]. Available from: <http://www.e77.hu/>.

- (20) Szálka B, Kósa I, Vassányi I, Mák E.(2016) Diabetesek dietoterápiájának és önmenedzselésének támogatása mobilalkalmazások használatával. Orv Hetil, 157 : 1147-1153.
- (21) Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D, Clergeot A, Franc S, Schaepelynck-Belicar P, et al.(2011) The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study). Diabetes Care, 34:533-539.
- (22) Lavinia lifestyle mirror, Lavinia életmód-tükör. [letöltve: 2016.10.18] Available from: <http://www.lavinia.hu/> [Hungarian]
- (23) Mint, Menta, Mobile application. [letöltve: 2016.10.18] Available from: <http://menta.gov.hu/> [Hungarian]
- (24) Calorie-guru, Kalóriaguru, Online application. [letöltve: 2016.10. 18] Available from: <http://www.xn--kalriaguru-ibb.hu/> [Hungarian]
- (25) MyFitnessPal. Mobile and online application. [letöltve: 2016.10.20.] Available from: <https://www.my-fitnesspal.com/>
- (26) Lifesum. Mobile and online application. [letöltve: 2016.10. 20] Available from: <https://lifesum.com/>
- (27) Triabetes. Mobile and online application. [letöltve: 2016.10.20.] Available from: <http://triabetes.com/en/>
- (28) MySugr. Mobile and online application.[letöltve: 2016.10.21.] Available from: <https://mysugr.com/>

- (29) Jawbone, Learn About UP, 2016. [letöltve: 2016.10.12.] Available from: <https://jawbone.com/up>
- (30) Diaz KM, Krupka DJ, Chang MJ, Peacock J, Ma Y, Goldsmith J, et al.(2015) Fitbit(R): An accurate and reliable device for wireless physical activity tracking. *Int J Cardiol*, 185:138- 140.
- (31) Core training, Body Bugg. [letöltve: 2016.10.22] Available from: [http://fitnessdepotottawa.com/Body\\_Bugg.htm](http://fitnessdepotottawa.com/Body_Bugg.htm) (2014)
- (32) A Nike mozgásra ösztönöz, Nice+ Run Club App [letöltve: 2016.10. 10] Available from: [https://www.nike.com/HU/hu\\_HU/p/activity](https://www.nike.com/HU/hu_HU/p/activity)
- (33) Unleash the best in you, Adidas service Micoach [letöltve: 2016.10.10.] Available from: <http://www.adidas.com/us/micoach>
- (34) Runkeeper, Everyone. Every run. [letöltve: 2016.10 11.] Available from: <https://runkeeper.com/>
- (35) Klonoff DC.(2009) Using telemedicine to improve outcomes in diabetes--an emerging technology. *J Diabetes Sci Technol*, 3:624-628.
- (36) Azar M, Gabbay R.(2009) Web-based management of diabetes through glucose uploads: has the time come for telemedicine? *Diabetes Res Clin Pract*, 83:9-17.
- (37) Shah VN, Garg SK.(2015) Managing diabetes in the digital age. *Clin Diabetes Endocrinol*, 1:16.
- (38) Ralston JD, Hirsch IB, Hoath J, Mullen M, Cheadle A, Goldberg HI. (2009) Web-based collaborative care for type 2 diabetes: a pilot randomized trial. *Diabetes Care*. 32:234-239.

- (39) Comstock J. (2016) Apple picks 13 apps for people with diabetes [letöltve: 2016.08.01.] Available from: <http://mobihealthnews.com/34568/apple-picks-13-apps-for-people-with-diabetes>
- (40) Blanchet KD.(2008) Telehealth and diabetes monitoring. *Telemed J E Health*,14:744-746.
- (41) Ajai O, Tiwari A, Alcock JR.(2009) Evaluation of the state-of-the-art in informatics in glucometers. *Inform Health Soc Care*, 34:171-179.
- (42) Noh JH, Cho YJ, Nam HW, Kim JH, Kim DJ, Yoo HS, et al..(2010) Web-based comprehensive information system for self-management of diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*, 12:333-337.
- (43) Montori VM, Helgemo PK, Guyatt GH, Dean DS, Leung TW, Smith SA, et al.(2004) Telecare for patients with type 1 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized controlled trial and meta-analysis. *Diabetes Care*, 27:1088-1094.
- (44) Siriwardena LS, Wickramasinghe WA, Perera KL, Marasinghe RB, Katulanda P, Hewapathirana R. (2012) A review of telemedicine interventions in diabetes care. *J Telemed Telecare* 18:164-168.
- (45) Marcolino MS, Maia JX, Alkmim MB, Boersma E, Ribeiro AL.(2013) Telemedicine application in the care of diabetes patients: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8(11):e79246.
- (46) Flodgren G, Rachas A, Farmer AJ, Inzitari M, Shepperd S.(2015) Interactive telemedicine: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. (9):Cd002098.



- (47) Russell-Minda E, Jutai J, Speechley M, Bradley K, Chudyk A, Petrella R.(2009) Health technologies for monitoring and managing diabetes: a systematic review. :J Diabetes Sci Technol, 3:1460-1471.
- (48) Lanzola G, Capozzi D, D'Annunzio G, Ferrari P, Bellazzi R, Larizza C. (2007) Going mobile with a multiaccess service for the management of diabetic patients. J Diabetes Sci Technol, 1:730-737.
- (49) Verhoeven F, Tanja-Dijkstra K, Nijland N, Eysenbach G, van Gemert-Pijnen L. (2010)Asynchronous and synchronous teleconsultation for diabetes care: a systematic literature review. J Diabetes Sci Technol, 4:666-684.
- (50) Krishna S, Boren SA.(2008) Diabetes self-management care via cell phone: a systematic review. J Diabetes Sci Technol, 2 : 509-517.
- (51) Adeogun O, Tiwari A, Alcock JR.(2011) Models of information exchange for UK telehealth systems. Int J Med Inform, 80:359-370.
- (52) Deutsch T, Gergely T.(2004) Egy integrált telematikai rendszer a cukorbetegék Gondozásában. IME, 3:49-53.
- (53) Deutsch T, Gergely T, Lévy Á.(2009) Új ellátási modell és intelligens infokommunikációs rendszer a krónikus beteggondozásban : 2. r. IME, 8 : 25-30.
- (54) Gergely T, Deutsch T, Lévy Á.(2008) DIABALL: Egy intelligens telediabetológiai rendszer. Diabetol Hung, 16(S1):28-29.
- (55) Gomez EJ, del Pozo F, Hernando ME. (1996) Telemedicine for diabetes care: the DIABTel approach towards diabetes telecare. Med Inform, 21:283-295.

- (56) Kaufman ND, Woodley PD.(2011) Self-management support interventions that are clinically linked and technology enabled: can they successfully prevent and treat diabetes? *J Diabetes Sci Technol*, 5:798-803.
- (57) Plougmann S, Hejlesen OK, Cavan DA.(2001) DiasNet--a diabetes advisory system for communication and education via the internet. *nt J Med Inform*, 64:319-330.
- (58) Starren J, Hripcsak G, Sengupta S, Abbruscato CR, Knudson PE, Weinstock RS, et al.(2002) Columbia University's Informatics for Diabetes Education and Telemedicine (IDEATel) project: technical implementation. *J Am Med Inform Assoc*, 9:25-36.
- (59) Dió M, Deutsch T, Biczók T, Mészáros J.(2016) Vércukor önellenőrzési adatokra épülő intelligens infokommunikációs szolgáltatások a diabetes gondozásban. *IME*, 15 : 42-45.
- (60) Dió M, Deutsch T, Mészáros J.(2013) Conceptual design of an intelligent telediabetology system. *New Medicine*, 17:28-30.
- (61) A 77 Elektronika Kft. saját kiadványa: GNT-9305-1\_Dcont Napló A3 prospektusai 2 (2016.03.10. 12:01:46.)
- (62) Healthline, The Best Diabetes Apps of 2016. [letöltve: 2016.10.04.] Available from: <http://www.healthline.com/health/diabetes/top-iphone-android-apps#1>
- (63) Bellazzi R, Larizza C, Magni P, Montani S, Stefanelli M.(2000) Intelligent analysis of clinical time series: an application in the diabetes mellitus domain. *Artif Intell Med* 20:37-57.
- (64) Dió M, Deutsch T, Biczók T, Mészáros J.(2015) Vércukor-önellenőrzési adatok intelligens értelmezése. *Orv Hetil*, 156 :1165-1173.

- (65) Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick L, Clarke WL.(2002) Methods for quantifying self-monitoring blood glucose profiles exemplified by an examination of blood glucose patterns in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 4: 295-303.
- (66) Bellazzi R.(2008) Telemedicine and diabetes management: current challenges and future research directions. *J Diabetes Sci Technol*,2:98-104.
- (67) Shahar Y, Cheng C. (1999) Intelligent visualization and exploration of time-oriented clinical data. *Top Health Inform Manage* 20:15-31.
- (68) Deutsch T, Gergely T, Trunov V.(2004) A computer system for interpreting blood glucose data. *Comput Methods Programs Biomed*, 76:41-51.
- (69) Lehmann ED, Deutsch T, Carson ER, Sonksen PH.(1994) AIDA: an interactive diabetes advisor. *Comput Methods Programs Biomed*. 41:183-203.
- (70) Dió M, Deutsch T, Mészáros J.(2016) In silico diabetológia. *Orv Hetil*, 157:219-223.
- (71) Dió M, Deutsch T, Mészáros J.(2014) An educational model of glucose homeostasis in diabetes mellitus. *New Medicine*, 18:29-32.
- (72) Lehmann ED, Deutsch T.(1992) A physiological model of glucose-insulin interaction in type 1 diabetes mellitus. *J Biomed Eng*,14:235-242.
- (73) Vanthienen J, Wets G.(1995) Integration of the decision table formalism with a relational database environment. *Information Systems*, 20:595-616.

- (74) Tarin C, Teufel E, Pico J, Bondia J, Pflleiderer HJ.(2005) Comprehensive pharmacokinetic model of insulin Glargine and other insulin formulations. *IEEE Trans Bio-med Eng*,.52 :1994-2005.
- (75) Chen C-L, Tsai H-W. (2009) Model-Based Insulin Therapy Scheduling: A Mixed-Integer Nonlinear Dynamic Optimization Approach. *Ind Eng Chem Res*, 48:8595-8604.
- (76) Rodbard D.(2007) Optimizing display, analysis, interpretation and utility of self-monitoring of blood glucose (SMBG) data for management of patients with diabetes. *J Diabetes Sci Technol*,1: 62-71.
- (77) Kim MI.(2006) An integrated graphic scheme for the display of insulin prescription and blood glucose information. *Diabetes Technol Ther*. 8:505-512.
- (78) Trief PM, Sandberg J, Izquierdo R, Morin PC, Shea S, Brittain R, et al.(2008) Diabetes management assisted by telemedicine: patient perspectives. *Telemed J E Health*, 14:647-655.
- (79) Klonoff DC.(2015) Telemedicine for Diabetes: Current and Future Trends. *J Diabetes Sci Technol* ,10:3-5.
- (80) Steinberg D, Horwitz G, Zohar D. (2015)Building a bussiness model in digital medicine. *Nat biotechnol*, 33: 910-920.
- (81) Lacktman NM. (2015) Five telemedicine trends transforming health care in 2016. November 16, 2015. Available at: <http://www.nat-lawreview.com/article/five-telemedicine-trends-transforming-health-care-2016>. Accessed November 23

## SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

Dió Mihály, Deutsch Tibor, Mészáros Judit: In silico diabetológia, ORVOSI HETILAP 157:(6) pp. 219-223. (2016)

Dió Mihály, Deutsch Tibor, Biczók T, Mészáros Judit: Vércukor önellenőrzési adatokra épülő intelligens infokommunikációs szolgáltatások a diabetes gondozásban, INFORMATIKA ÉS MENEDZSMENT AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN 15:(1) pp. 42-45. (2016)

Dió Mihály, Deutsch Tibor, Biczók T, Mészáros Judit: Vércukor-önellenőrzési adatok intelligens értelmezése, ORVOSI HETILAP 156:(29) pp. 1165-1173. (2015)

Dió Mihály: A telediabetológia jelentősége és lehetőségei, Klinikai és Kórházi mérnökök országos konferenciája, Budapest, szeptember 27. (2014)

Dió Mihály, Deutsch Tibor, Mészáros Judit: An educational model of glucose homeostasis in diabetes mellitus, NEW MEDICINE 18:(1) pp. 29-32. (2014)

Dió Mihály: Intelligens telediabetológiai rendszer koncepcionális terve, In: Kósa István, Vassányi István (szerk.), Az e-Health kihívásai. A XXVI. Neumann Kollokvium kiadványa. 210 p. , Konferencia helye, ideje: Veszprém, Magyarország, 2013.11.22-2013.11.23. Veszprém: Pannon Egyetem, 2013. pp. 95-98. (ISBN:978-615-5044-90-8)

Dió Mihály: A házi ápolás (home care) eszközei, In: Dió Mihály, Szekrényesi Csaba, Zakár István, Zombory Péter, A biofizika és orvostechnika alapjai. 538 p. Budapest: Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar, 2013. pp. 523-536. (ISBN:978 963 9129 93 1)

Dió Mihály, Deutsch Tibor, Meszaros Judit: Conceptual design of an intelligent telediabetology system, NEW MEDICINE, vol. XVII, 1/2013, p 28-30.

A disszertációtól független közlemények:

Lipienné Krémer Ibolya, Rados Melinda, Pálvölgyi Miklós, Dió Mihály, Mészáros Judit, Soósné Kiss Zsuzsanna: A highly demanding profession: midwifery. Do the midwives who provide sensitive support for birthing women feel satisfied and appreciated?, NEW MEDICINE 20:(1) pp. 19-26. (2016)

Antal Szabina, Lipienné Krémer Ibolya, Dió Mihály, Balogh Zoltán, Health education needs in the circle of roma population, In: Balogh Zoltán (főszerk), Papp Katalin, Hirdi Henriett (szerk.): 4th European Transcultural Nursing Association International Conference 2015: Reclaiming compassion at the heart of Nursing. 119 p. , Konferencia helye, ideje: Budapest, Magyarország, 2015.06.29-2015.06.30. (Magyar Egészségügyi Szakdolgozói Kamara (MESZK)), Budapest: Magyar Egészségügyi Szakdolgozói Kamara, 2015. pp. 107-108. (ISBN:978-963-89435-8-3)

Járfás Vivien, Lipienné Krémer Ibolya, Hoyer Mária, Dió Mihály: A szülés körüli történések hatása az anyai hangulatváltozásokra, XXIII. Országos Szülésznői Konferencia, Budapest, 2015. 05. 14-16., poszter (2015)

Lipienné Krémer Ibolya, Vincze Felícia, Dió Mihály, Mészáros Judit: Egészségmagatartási vizsgálat a szülésznők körében dohányzás, alkohol- és kávéfogyasztás tekintetében, INFORMATIKA ÉS MENEDZSMENT AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN 14:(10) pp. 34-38. (2015)

Lipienné Krémer Ibolya, Dió Mihály, Mészáros Judit: Vajon a szülésznők körében is létezik a kiégés jelensége?, XXIII. Országos Szülésznői Konferencia, Budapest, 2015. 05. 14-16., poszter (2015)

Rados Melinda, Lipienné Krémer Ibolya, Dió Mihály, Kovács Eszter: Environmental and Social Privacy and Intimacy During Childbirth, In: Balogh Zoltán (szerk.), COHEHRE conference: Health and Social Care Perspectives for a Sustainable Future. Konferencia helye, ideje: Budapest, Magyarország, 2015.04.22-2015.04.24. Budapest: Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, 2015. pp. 118-119. (ISBN:978-963-7152-93-1)

Ibolya Krémer Lipienné, Mihály Dió, Judit Mészáros: Burn-out research among midwives, NEW MEDICINE 28:(4) pp. 146-150. (2014)

Dió Mihály, Szekrényesi Csaba, Zakár István, Zombory Péter: A biofizika és orvostechnika alapjai, Budapest: Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar, 2013. 538 p. (ISBN:978 963 9129 93 1)

Dió Mihály, Forgács Lajos: Egészségügyi-kórháztechnikai alapfogalmak.1.rész., ORVOS- ÉS KÓRHÁZTECHNIKA 45:(1) pp. 3-8. (2007)

Dió Mihály, Forgács Lajos: Egészségügyi-kórháztechnikai alapfogalmak.2.rész., ORVOS- ÉS KÓRHÁZTECHNIKA 45:(2) pp. 36-42. (2007)

Dió Mihály, Forgács Lajos: Egészségügyi-kórháztechnikai alapfogalmak.3.rész., ORVOS- ÉS KÓRHÁZTECHNIKA 45:(3) pp. 4-9. (2007)

Dió Mihály: Orvostechnikai eszközök kezelésének alapelve, In: Forgács Lajos (szerk.), Orvostechnikai eszközök: Gyakorlati útmutató I.kötet. Budapest: Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar, 2007. pp. 79-99.

Dió Mihály: Légzésvizsgáló készülékek, In: Forgács Lajos (szerk.), Orvostechnikai eszközök: Gyakorlati útmutató I.kötet. Budapest: Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar, 2007. pp. 190-206.

Dió Mihály: Terheléses vizsgálati munkahely készülékei, In: Forgács Lajos (szerk.), Orvostechnikai eszközök: Gyakorlati útmutató I.kötet. Budapest: Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar, 2007. pp. 207-219.

Dió Mihály: Ultrahang diagnosztikai készülékek, In: Forgács Lajos (szerk.), Orvostechnikai eszközök: Gyakorlati útmutató I.kötet. Budapest: Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar, 2007. pp. 271-299.

Dió Mihály: Milyen dokumentumokkal forgalmazható orvostechnikai eszköz?, ORVOS- ÉS KÓRHÁZTECHNIKA 42:(5) pp. 143-146. (2004)

Dió Mihály: Dokumentumok az orvostechnikai eszközök forgalmazásához, ORVOS- ÉS KÓRHÁZTECHNIKA 41:(1) pp. 18-20. (2003)

Dió Mihály: A 47/1999. (X.6.) EüM rendelet hatályát megelőző időszak orvos-technikai eszközökre vonatkozó okiratai és érvényességük, ORVOS- ÉS KÓRHÁZTECHNIKA 39:(2) pp. 36-54. (2001)

Dió Mihály, Haláchy Enikő: Kérdések és válaszok az új orvostechnikai eszközökről szóló rendeletről, ORVOS- ÉS KÓRHÁZTECHNIKA 38:(2) pp. 47-50. (2000)

Dió Mihály: Orvostechnikai eszközök alkalmazásának kritériumai, ORVOS- ÉS KÓRHÁZTECHNIKA 38:(3) pp. 71-76. (2000)

Dió Mihály: Szempontgyűjtemény műszerbeszerzésekhez, KÓRHÁZ ÉS ORVOSTECHNIKA 37:(5) pp. 180-189. (1999)

Dió Mihály: Ajánlott szempontok orvostechnikai készülékek vásárlásakor, KÓRHÁZ ÉS ORVOSTECHNIKA 36:(4) pp. 138-139. (1998)

Dió Mihály: Leggyakoribb kémiai áramforrások orvostechnikai készülékekben, KÓRHÁZ ÉS ORVOSTECHNIKA 35:(3) pp. 91-98. (1997)

Forgács Lajos, Dió Mihály: BUDAMED '96 Konferencia nemzetközi részvétellel, KÓRHÁZ ÉS ORVOSTECHNIKA 34:(6) pp. 195-198. (1996)

Forgács Lajos, Dárday Vilmos, Dió Mihály: Egy szakmai tanulmányút tapasztalatai, KÓRHÁZ ÉS ORVOSTECHNIKA 34:(1) pp. 28-34. (1996)

Forgács Lajos, Dió Mihály: A klinikai mérnök az egészségügyi intézményben, KÓRHÁZ ÉS ORVOSTECHNIKA 34:(3) pp. 61-68. (1996)

Forgács Lajos, Dárday Vilmos, Dió Mihály: Egy szakmai tanulmányút tapasztalatai, KÓRHÁZ ÉS ORVOSTECHNIKA 33:(6) pp. 287-292. (1995)



## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

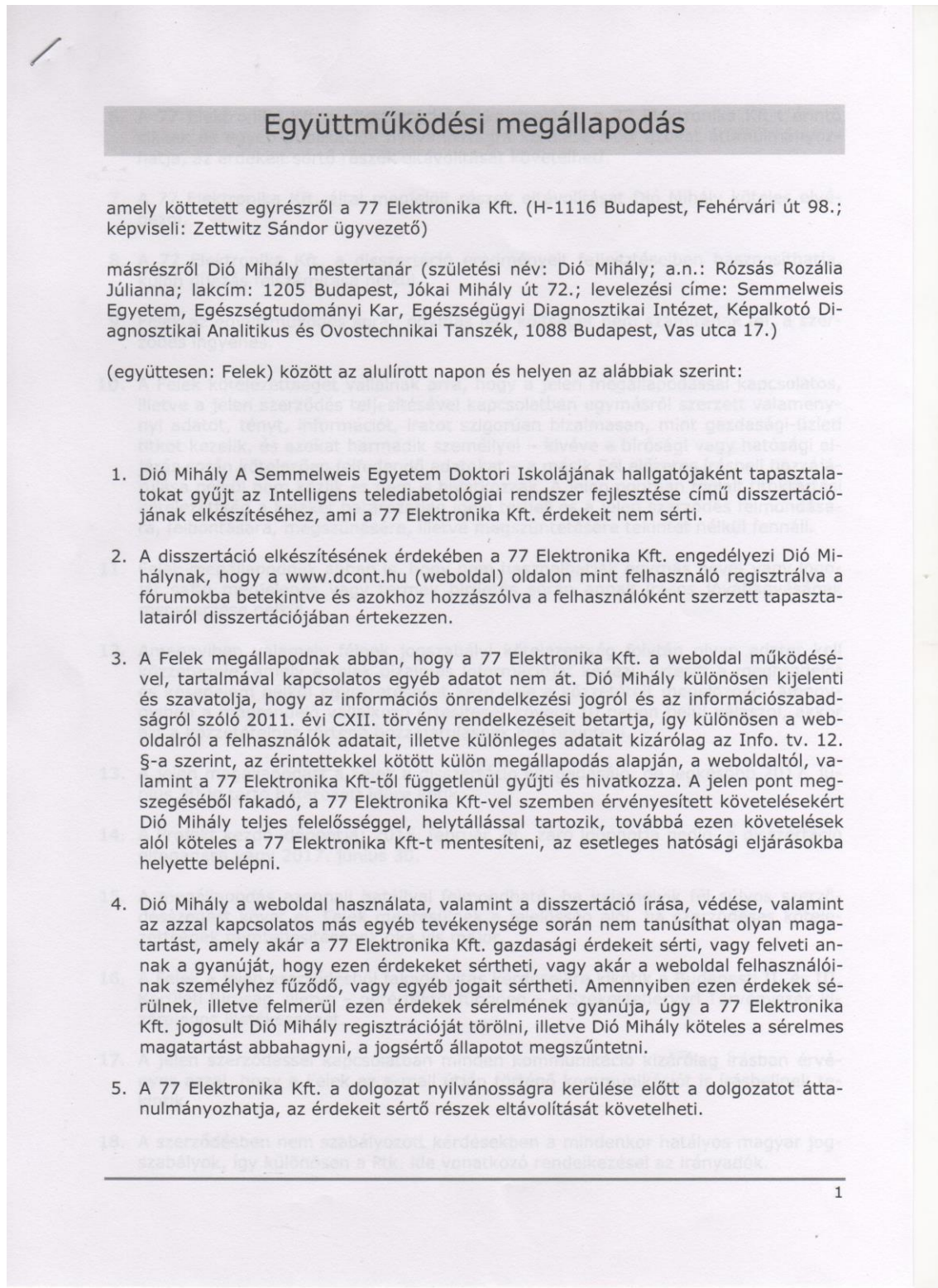
Az értekezés végén hálás szívvel mondok köszönetet mindazoknak, akik nélkül nem sikerülhetett volna mindez. Legnagyobb köszönet Dr. Deutsch Tibor témavezetőmet illeti, aki bevont ebbe a hasznos és izgalmas kutatásába, amellyel igen szerteágazó és konstruktív munkát tett lehetővé számomra. Köszönöm Dr. Mészáros Judit dékán asszonynak a sok-sok segítséget az utam egyengetésében és abban, hogy sosem hagyott eltérni a kijelölt útról. Köszönöm Dr. Doros Attila munkahelyi vezetőmnek, hogy lehetőséget teremtett a kutatás időigényes feladatainak elvégzésére. Köszönöm a számos hasznos útmutatást Dr. Almási Zsuzsanna főorvos asszonynak a Heim Pál KH belgyógyászati osztályán.

Köszönöm Zettwitz Sándor ügyvezető igazgató úrnak, hogy a legnagyobb nyitottsággal és készséggel fogadtak a 77 Elektronika Kft-ben, ahol fantáziát láttak kutatásomban. Köszönet Ági Tamás belkereskedelmi igazgató helyettes úrnak és Békefi Zsuzsanna belkereskedelmi menedzser asszonynak a sok adatért és információért.

Végezetül köszönet családomnak: feleségemnek és kisfiamnak, akiknek sokszor csak apa hátát lehetett látniuk a számítógép előtt. De mindez egyúttal mintául is szolgált mindkettőjüknek arra, hogy minden életkorban lehet és kell is tanulni, mert a tudás mindig értékesebbé tesz.

## MELLÉKLET

1. számú melléklet: Együttműködési megállapodás a 77 Elektronika Kft. és a szerző között (3 oldal).



6. A 77 Elektronika Kft. a disszertációhoz kapcsolódó, a 77 Elektronika Kft-t érintő cikkek és egyéb publikációk nyilvánosságra kerülése előtt azokat áttanulmányozhatja, az érdekeit sértő részek eltávolítását követelheti.
7. A 77 Elektronika Kft. által megjelölt részek eltávolítását Dió Mihály köteles elvégezni.
8. A 77 Elektronika Kft. a disszertáció eredményeit fejlesztéseiben hasznosíthatja, külön díjazás felszámítása nélkül.
9. Felek az együttműködés során egymás felé költséget nem számítanak fel, a szerződés ingyenes.
10. A Felek kötelezettséget vállalnak arra, hogy a jelen megállapodással kapcsolatos, illetve a jelen szerződés teljesítésével kapcsolatban egymásról szerzett valamennyi adatot, tény, információt, iratot szigorúan bizalmasan, mint gazdasági-üzleti titkot kezelik, és azokat harmadik személlyel – kivéve a bírósági vagy hatósági eljárás során kötelezően felfedendő adatokat – a másik Fél előzetes írásbeli hozzájárulása nélkül nem közlik és nem is hivatkozzák. A jelen pontban foglalt titoktartási kötelezettség a Feleket határozatlan ideig terheli és a jelen szerződés felmondására, felbontására, megszűnésére, illetve megszüntetésére tekintet nélkül fennáll.
11. Felek megállapodnak abban is, hogy nem használhatják egymás nevét vagy logóját sajtó megjelenés vagy termék hirdetés során annak írásos jóváhagyásának megszerzése nélkül.
12. Amennyiben valamely félnek jogszabályi kötelezettség folytán olyan adatot kell közzétennie, amely a felek bizalmas információját képezi, értesíti a megrendelőt és késedelem nélkül egyeztetéseket kezd vele a közzétételt megelőzően. Amennyiben a megrendelő vállalkozó értesítését követő 10 napon belül válaszol, akkor azt a közzétételhez történő hozzájárulásnak kell tekinteni.
13. A jelen megállapodást a Felek a disszertáció elfogadásáig, de legkésőbb 2017. június 30-ig tartó határozott időre kötik.
14. A Projekt kezdő időpontja: 2015. február 28., záró időpontja pedig a disszertáció elfogadása vagy 2017. június 30.
15. A megállapodás azonnali hatállyal felmondható, ha valamelyik fél súlyos szerződésszegést követ el. Felek mentesülnek a felelősség alól, ha szerződéses kötelezettségek nemteljesítésének oka vis major.
16. A Felek a jelen szerződésből fakadó vitás kérdéseikre kikötik a Budapesti II. és III. Kerületi Bíróság, illetve – perértéktől függően – a Székesfehérvári Törvényszék kizárólagos illetékességét.
17. A jelen szerződéssel kapcsolatban minden kommunikáció kizárólag írásban érvényes azzal, hogy a Felek az e-mail útján történő kommunikációt is írásbelinek tekintik.
18. A szerződésben nem szabályozott kérdésekben a mindenkor hatályos magyar jogszabályok, így különösen a Ptk. ide vonatkozó rendelkezései az irányadók.

19. A jelen megállapodást a Felek mint akaratukkal mindenben megegyezőt, elolvasás és értelmezés után jóváhagyólag írják alá.

Kelt: 2015. május 29.

77 Elektronika Kft.  
képviseletén: Zettwitz Sándor ügyvezető

77 ELEKTRONIKA KFT.  
1116 Budapest, Fehérvári út 98.  
26.

Dió Mihály



1. Dió Mihály a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájának hallgatójaként tevékenységet végez az "Intelligens telekommunikációs rendszer fejlesztése" című disszertációjának elkészítéséhez, ami a 77 Elektronika Kft. érdekeit nem sérti.
2. A disszertáció elkészítésének érdekében a 77 Elektronika Kft. engedélyezi Dió Mihálynak, hogy a [www.dbont.hu](http://www.dbont.hu) (weboldal) címen mint felhasználó regisztrálva a felmerülő betekintve és azokhoz hozzáférése a felhasználóként szerzett útasztó-kiszárló disszertációjában értekezzen.
3. A Felek megállapodnak abban, hogy a 77 Elektronika Kft. a weboldal működésével, tartalmával kapcsolatos egyéb adatot nem is. Dió Mihály különösen kijelenti és nyilatkozza, hogy az információs önrendelkezési jogról és az információszabadságról szóló 2011. évi CXII. törvény rendelkezéseit betartja, így különösen a weboldaltól a felhasználók adatait, illetve különleges adatait kizárólag az Info. tv. 12. §-a szerint, az érintettekkel kötött külön megállapodás alapján, a weboldaltól, valamint a 77 Elektronika Kft.-től függetlenül gyűjt és hivatkozza. A jelen pont megszegésével járó, a 77 Elektronika Kft.-vel szemben érvényesített követelésekért Dió Mihály teljes felelősséggel, nyilatkozással tartozik, továbbá ezen követelések kifizetése a 77 Elektronika Kft.-t mentesíteni, az esetleges hatósági eljárásokba helyettes belépni.
4. Dió Mihály a weboldal használatát, valamint a disszertáció írása, védése, valamint az ezzel kapcsolatos más egyéb tevékenysége során nem tanúsíthat olyan magatartást, amely akár a 77 Elektronika Kft. gazdasági érdekeit sérti, vagy felveti annak a gyanúját, hogy ezen érdekeket sérti, vagy akár a weboldal felhasználóinak személtézhez tartozó, vagy egyéb jogait sérti. Amennyiben ezen érdekek sértődnek, illetve felmerül ezen érdekek sérelmének gyanúja, úgy a 77 Elektronika Kft. jogosult Dió Mihály regisztrációját törölni, illetve Dió Mihály köteles a sérelmes magatartást abbahagyni, a megsértő állományt megszüntetni.
5. A 77 Elektronika Kft. a dolgozat nyilvánosságra kerülése előtt a dolgozatot titkalmazhatja, az érdeket sértő részes átvalóztatást követően.