

# Intelligens telediabetológiai rendszer fejlesztése

Doktori tézisek

**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:

Dr. Forgács Iván, CSc., professzor emeritus

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Nagyné Dr. Baji Ildikó, Ph.D., főiskolai docens  
Dr. Erdősi Erika, Ph.D., főiskolai docens

Budapest  
2016

## 1. BEVEZETÉS

Az International Diabetes Federation 2015-ös közleménye szerint a világon 415 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. A költségek túlnyomó hányada szövődményekből (végtag amputáció, látásromlás, érbetegségek) és akut betegségekből (szívizom infarktus, stroke, stb.) származik. Különböző multicentrikus vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy a diabétesz súlyos késői szövődményei megfelelő beállítással jelentősen késleltethetők és sok esetben elkerülhetők. Ehhez a betegek vércukor szintjét egy meghatározott céltartományban kell tartani.

Az 1-es típusú (T1D) típusú cukorbetegségben a hasnyálmirigy egyáltalán nem termel inzulint. Ezek a betegek ezért feltétlenül külső inzulin bevitelre szorulnak. A kezeléshez különböző hatásidejű inzulin készítmények állnak rendelkezésre. Az inzulin adagok titrálása a vércukor szintek rendszeres ellenőrzésén nyugszik. Ennek nélkülözhetetlen eszközei a különböző vércukor mérők (glükométerek). A jelenleg használatos vércukor mérők háromnegyede képes a tárolt adatokat letölteni egy számítógépbe. A kezelési naplóba a mért vércukor értékek mellett – ideális esetben - az inzulin adagok, hipoglikémiás epizódok leírásai és kiegészítő megjegyzések is bekerülnek.

A gondozott betegek általában 2-3 havonta keresik fel az orvosukat. A vizitek alkalmával a kezelő orvos áttekinti a napló adatait, igyekszik feltárni a beállítási problémákat és azok okait, majd – szükség esetén - javaslatot tesz az aktuális kezelés módosítására. A gondozási folyamatban gyakran előfordul, hogy a páciensek ún. korrekciós dózisokat alkalmaznak, például olyan esetekben, amikor az aktuális vércukor értékük kiugróan magas, vagy a szokásosnál jóval több szénhidrátot fogyasztanak. Máskor az inzulin adagok módosítására több napon keresztül megfigyelhető speciális vércukor mintázatok miatt van szükség (vércukor mintázat menedzsment).

A korszerű inzulin készítmények és a glükométerek elterjedt használata ellenére nagyon sok cukorbeteg nincs megfelelően beállítva. Ennek többféle oka lehet. A vizit szűkre szabott ideje alatt a gondozó orvos számára sokszor nehézséget jelent a nagytömegű vércukor önellenőrzési adat értelmezése és a legmegfelelőbb terápia kiválasztása. A beállítás kudarc gyakran egyértelműen a beteg számlájára írandó, hiszen sokan nem tartják be az orvosi javaslatokat. 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 volna előzni.

A fenti információkezelési problémák megoldására kiváló eszközt kínálnak a különböző telemedicinális rendszerek. 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. A korszerű rendszerek ezen kívül segítik az önellenőrzési adatok elemzését, és a felmerülő beállítási problémák megoldását.

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 és a tárolt adatokból a felhasználó igényei szerint készít statisztikai összesítéseket, grafikus ábrákat és leíró statisztikákat. A fokozatosan terjedő m-health rendszerekben mobil eszközökre (pld. okos telefonokra) telepített alkalmazások végzik az adatok elemzését és a tanácsadást.

Az irodalomban leírt telediabetológiai rendszerek egy részében az adatok vizualizációját és statisztikai összesítését meghaladó adat- és tudásmenedzsment történik. Néhány rendszer olyan adatértelmezési szolgáltatásokat kínál, melyek az önellenőrzési adatokban rejtőző klinikailag releváns mintázatok kinyerését szolgálják. Ezek a programok jellemzően idősor-elemzést, mintaillesztést és időbeli absztrakciót végeznek a beállítási problémák feltárásához.

A telemedicinális rendszerek végső célja természetesen az, hogy a használható (actionable) információ birtokában próbálják megoldani a felmerülő beállítási problémákat. Ezért a telemedicinális rendszerekben kiemelkedő szerepet kapnak a különböző döntéstámogató szolgáltatások. Ezek nagy része az inzulin adagok beállítását és módosítását segíti. Az adagokra vonatkozó tanácsadás többnyire „ha ... akkor ...” típusú ún. produkciós szabályok vagy a szénhidrát anyagcsere egyénre szabott matematikai modelljének segítségével történik.

Az elterjedten használt összesítő statisztikák lényeges hiányossága, hogy teljesen figyelmen kívül hagyják a különböző időpontokban mért vércukor értékek kapcsolatát. Nyilvánvaló például, hogy az egymást követő vércukormérések nem függetlenek egymástól. Egy ebéd előtt mért 9,5 mmol/l vércukor érték egész mást jelent, ha a reggel mért vércukor szint 4,6 mmol/l vagy 17,3 mmol/l volt.

A másik lényeges problémát a statisztikai elemzések esetlegessége jelenti. Az orvosok és betegek sokféleképpen próbálhatják vizsgálni a rögzített adatokat, de standard módszer hiányában a levont következtetések szükségszerűen esetlegesek lesznek. Az önellenőrzési adatokban rejlő információ kinyeréséhez intelligens adatelemző módszerekre van szükség.

Munkám során ezeknek a hiányzó módszereknek a kidolgozására törekedtem. 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.

## **2. 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 előre rögzített gondozási szituációkban.
- módszer kidolgozása a korrekciós inzulin adagok meghatározásához tetszőleges gondozási szituációban az aktuális vércukor érték és az utoljára beadott inzulin adag ismeretében,
- módszer kidolgozása a vércukor mintázat menedzsment során szükséges inzulin adag módosítások meghatározására.

## **3. MÓDSZEREK**

A kidolgozott módszerek teszteléséhez öt T1D páciens 2-3 hónapos vércukor-önellenőrzési adatait használtam. Az idősorok a londoni St. Thomas Kórház diabetológiai osztályán gondozott betegektől származtak. Az adatsorban a főétkezéséhez kapcsolódó pre- és post-prandiális értékek valamint éjszaka mért vércukor értékek, továbbá inzulin adagok szerepeltek. A szokásos diétától és testmozgástól való eltéréseket a betegek nagyon hiányosan jelölték, ezért ezt az információt nem tudtam figyelembe venni.

## **Adatelemző módszerek**

A vércukor értékek összegzésére különböző leíró statisztikákat alkalmaztam. Az adatok ismeret-alapú értelmezésénél különböző adat-absztrakciós, minta-illesztési és időbeli érvelési eljárásokat vettem igénybe. Az alapgondolat az volt, hogy az önellenőrzési adatokban rejlő információt leginkább a különböző időbeli vércukor mintázatok hordozzák. A vércukor mintázatokot a mért értékek absztrakciójával határoztam meg. Főként állapot- és változás absztrakciókat alkalmaztam. 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. Az összetett absztrakciók fontos példája a napi vércukor-mérleg profil. Egy (p,p,z,n) jelzésű profil esetében reggeli és ebéd között illetve ebéd és vacsora között a vércukor szint emelkedik (a glükóz mérleg pozitív (p) > 3 mmol/l, vacsora és lefekvés között a mérleg közel zérus (z), míg az éjszaka során a vércukor szint jelentősen csökkent (n) (a csökkenés > 3 mmol/l). A küszöbértéket természetesen szabadon be lehet állítani (pld. 3 mmol/l helyett 2 mmol/l értékre).

## **Szabály alapú döntések**

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.

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. Mindig azt az inzulin komponenst módosítjuk, melyek az adott időszakban maximális hatást fejt ki.

A korrekciós inzulinadagokra vonatkozó ismereteket szabály alakban fogalmaztam meg. Azokban az esetekben, amikor a beteg a szokásosnál több szénhidrátot fogyaszt, és ismerjük az extra szénhidrát mennyiségét, az ún. carb:inzulin arány ismeretében határoztam 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:

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

ahol ID a napi inzulin adag, IS pedig a vércukor szint (mmol/l) csökkenését adja meg 1 E gyors hatású inzulin adását követően. Mivel a képletben szereplő inzulin érzékenység egyénenként változik, használatával az inzulin adagokra vonatkozó tanácsok egyénre szabhatók.

Ha a beteg extra fizikai aktivitást tervez, szabályok segítségével definiáltam az extra szénhidrát bevitelt, mellyel a fenyegető hipoglikémiát ki lehet védeni. A módosítás mértéke természetesen a testmozgás intenzitásától és tartamától függ.

A mintázat menedzsmenthez szükséges ismereteket döntési táblák segítségével fogalmaztam meg a PROLOGA rendszerben. A mintázat menedzsment segítségével két vizit közötti 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. Az inzulin adagokban egy alkalommal max. 10%-os módosítást hajtunk végre.

### **Az inzulin farmakokinetikai modellje**

Az előzőekben említett szabályok kizárólag előre specifikált szituációkban használhatók. A gondozási folyamatban azonban számos olyan helyzet adódhat, melyre vonatkozóan nincsenek általános szabályok és döntési algoritmusok. Ilyen esetekben az inzulin adagok meghatározásánál az inzulin farmakokinetikai modelljére támaszkodtam.

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

A különböző hatásidejű inzulin készítmények felszívódását egy generikus modellel írtam le. Ez a modell képes megragadni a különböző fizikai és kémiai folyamatokat a beadás helyén valamennyi elérhető inzulin készítménynél beleértve a gyors és elhúzódó hatású analóg készítményeket is. A szimulációhoz a MATLAB™ programot használtam. A numerikus integráláshoz az Euler módszert alkalmaztam (lépésköz = 0.01 perc).

Az inzulin adagok kiszámításánál feltételeztem, hogy az inzulin hatása egy adott időtartományban arányos a plazma-idő görbe alatti területtel.

#### **4. EREDMÉNYEK**

A munkám során elért eredmények egyik része az önellenőrzési adatok komplex elemzéséhez kapcsolódik. A másik rész az inzulin adagok kiszámítására szolgáló eljárásokat tartalmazza.

##### **Vércukor önellenőrzési adatok komplex elemzése**

A betegek által rögzített adatok jelentik az intelligens adatelemzés nyersanyagát. Az adott intervallumba eső vércukormérési eredmények táblázatosan 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.

Az adatokkal azonban óvatosan kell bánnunk, ha nincsenek összhangban az előzetes várakozásainkkal és/vagy a gondozás során mért egyéb adatokkal (konzisztencia vizsgálat). A kidolgozott algoritmus első lépésében azt vizsgáltam, 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 használtam, mely jól mutatja, hogy az inzulin adagok módosítása milyen hatást gyakorolt a különböző időpontokban mért vércukor értékek eloszlására. Az önellenőrzési adatokat csak akkor lehet tovább elemezni, ha az önellenőrzési adatokból egy konzisztens történet rajzolódik ki.

Az önellenőrzési adatokat az alábbi szempontok szerint elemeztem:

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

## Monitorozás minősége

A monitorozás minőségét a beérkező vércukor mérések számából és eloszlásából állapítottam meg. A monitorozás minőségéhez megadjuk (1) vércukor mérések összes számát, (2) a mérések számát az egyes időpontokban (éjjel, reggeli előtt és után, stb.), (3) a mérési párok számát az egyes napszakokban (reggeli előtt/reggeli után, reggeli előtt/ebéd előtt, stb.) és (4) a napi vércukor profilok száma (az 5 pontos profil post-prandiális mérések nélkül, a 8 pontos napi profilban post-prandiális vércukormérések is szerepelnek).

Ezekből a leíró statisztikákból állapítjuk meg, hogy a beteg mennyire követte az orvosi előírásokat.

## Vércukor értékek vizsgálata

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

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

- vércukor értékek átlaga és medián értéke.
- 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

- vércukor értékek szórása, variációs együtthatója, legalacsonyabb és legmagasabb érték, tartomány (a szórás és tartomány érzékeny a kiugró értékekre).
- percentilisek, és interquartilis tartomány
- 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.

*4. szempont:* Mintázatok az adatokban

Az adatok intelligens értelmezése során azt vizsgáljuk, hogy az önellenőrzési adatokban mikor, milyen gyakorisággal és milyen mintázatok fordulnak elő. Ezek a mintázatok



hasonlóak azokhoz a kategóriákhoz, melyekkel az orvosok próbálják megragadni, hogy mi is történt két egymást követő vizit közti időszakban?

Érdekes mintázat például a 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, a 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) vagy kiegyensúlyozatlan napi vércukor profil (a legnagyobb és legkisebb napi pre-prandiális vércukor érték közti eltérés meghaladja a 3,5 mmol/l értéket). Az SMBG adatok elemzésének egyik legfontosabb célja a napi vércukor profil megszerkesztése.

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.

### **Problémák feltárása**

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

Problémát jelent például (1) éjszakai hipoglikémia (már egy is elég), (2) 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), (3) 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, vagy (4) elégtelen monitorozás (az elvégzett mérések száma több mint 50%-al elmarad a javasolt monitorozási gyakoriságtól).

A folyamat utolsó fázisában természetesen választ kell adnunk arra a kérdésre is, hogy mi okozta a jelentkező problémákat. Ennek megválaszolására speciális vizualizációs módszereket alkalmaztam, melyek segítenek kapcsolatot találni a feltárt mintázatok, valamint a páciens életmódja, együttműködési készsége, diétája, és kezelése között. A mintázat menedzsment során a tényleges okok feltárásához jó szolgálatot tesz, ha a gondozási napló adatait a kérdéses időszak környezetére fókuszálva mutatjuk be.

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 inzulin adagok módosítása**

Munkám 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. Az általam kidolgozott módszerek mindegyike számol az inzulin érzékenység egyéni változékonyságával.

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. 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.

## KÖVETKEZTETÉSEK

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.

Ezért nagyon lényeges, hogy a kidolgozott adatelemző- és döntés támogató eljárásokat könnyen be lehet építeni intelligens telediabetológiai rendszerek különböző adatkezelő- és döntés támogató moduljaiba. 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 rendszerben 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 rendszer 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. 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). 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.

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 telediabetológiai rendszerben az orvosok hozzá tudnak férni a mért vércukor, életmód- és kezelési adatokhoz, 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 használata 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 rendszerek alkalmazása 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.

## **Új eredmények**

A kutatás során elért eredményeket az alábbi felsorolás tartalmazza:

- 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 T1 DM betegek gondozása során jelentkező compliance és beállítási problémákat és azokat a vércukor mintázatokat, melyek valamilyen beállítási problémáról 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 felszódott 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.

## 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)