

AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA

IM. STANISŁAWA STASZICA W KRAKOWIE

Wydział Elektrotechniki, Automatyki, Informatyki  
i Elektroniki



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

mgr inż. Joanna Rewera

Autoreferat rozprawy doktorskiej

Promotor: Prof. dr hab. inż. Ryszard Tadeusiewicz

Kraków, 2010

## Wstęp

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

Jako przyczynę problemów z terapią podaje się często brak odpowiedniej edukacji i niezrozumienie przez pacjentów procesów metabolicznych zachodzących w ich ciałach. W szczególności dotyczy to wpływu diety czy leków na poziom cukru we krwi. Stąd też zarówno polskie, jak i zagraniczne Towarzystwa Diabetologiczne (np. *Canadian Diabetes Association* oraz *American Diabetes Association*) wymieniają **edukację** jako jeden z pięciu najważniejszych czynników terapii obok samokontroli, diety, insulinoterapii i wysiłku fizycznego. Edukacja taka powinna być prowadzona z wykorzystaniem technik teleinformatycznych, ponieważ liczne opracowania teoretyczne, a także doświadczenia praktyczne dowodzą, że w podobnych zadaniach techniki nauczania komputerowo wspomaganego (tak zwany *e-learning*) są wyjątkowo efektywne i ekonomiczne (Tadeusiewicz [1]).

W rozprawie zaproponowano i opisano w warstwie koncepcyjnej i merytorycznej autorski system w postaci platformy edukacyjnej przeznaczonej dla pacjentów cierpiących na cukrzycę typu I oraz II. Stronę praktyczną implementacji i metodę publicznego udostępnienia wyników pracy reprezentuje aplikacja internetowa GIGISim (ang. *Glucose-Insulin and Glycemic Index Web Simulator*), która wykorzystuje dedykowane modele symulacyjne, aby wspomóc zrozumienie procesów metabolicznych w terapii cukrzycy, a tym samym podnieść efektywność tej terapii. Symulacje takie pozwolą nie tylko lepiej zrozumieć zależności pomiędzy wymienionymi aspektami terapii, ale też dzięki nim pacjent będzie mógł zminimalizować ryzyko powikłań związanych np. ze zmianami w dotychczasowej diecie, przeprowadzając wstępne symulacje i obserwując przewidywane reakcje swego organizmu na ekranie komputera, a dopiero potem podejmując decyzję o ich ewentualnym wprowadzeniu w życie.

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

Głównym przedmiotem pracy doktorskiej stał się model symulacyjny opracowany przez autorkę, jak również oprogramowanie zbudowane na jego bazie. Do realizacji tego celu konieczne było również opracowanie platformy telemedycznej w wybranej technologii webowej (tu ASP.NET, WCF, SOA).

## Modele metabolizmu węglowodanów

Istnieje wiele publikacji poświęconych modelom matematycznym możliwym do zastosowania w różnych aspektach terapii cukrzycy. Większość z tych modeli bazuje na dynamice glukozy i insuliny, niemniej nie wszystkie mogły być podstawą modelu symulacyjnego do zastosowań edukacyjnych, którego opracowania podjęto się w pracy.

Trzy modele matematyczne, wybrane wśród dostępnych w piśmiennictwie, które postanowiono wykorzystać w charakterze formuł opisujących rozważane procesy metaboliczne, poddano w rozprawie weryfikacji, przy czym proces weryfikacji uzyskanych wyników został oparty o:

- istniejące w literaturze medycznej i poradnikach cukrzycowych opisane przypadki wpływu diety, insulinoterapii, wysiłku czy leków na glikemię i wahania insuliny;
- konsultacje z pracownikami Poradni Diabetologicznej CM UJ.

Literaturowe zależności zostały wzbogacone przez autorkę tak, aby miały zastosowanie praktyczne w przewidzianej w tej pracy symulacji oraz (docelowo) we wspomaganiu terapii cukrzycy.

Przyjęto następujące oznaczenia dla podstawowych zmiennych i stałych:

$g$	Stężenie glukozy w plazmie krwi
$i$	Stężenie insuliny w plazmie krwi
$G$	Glukoza egzogenna, dostarczana w postaci wlewu dożylnego lub z układu pokarmowego
$I$	Insulina egzogenna, dostarczana w postaci wlewu dożylnego lub iniekcji
$G_B$	Wartość stężenia glukozy, dla której system znajduje się w stanie ustalonym
$I_B$	Wartość stężenia insuliny, dla której system znajduje się w stanie ustalonym

$\psi$	Progowa wartość stężenia glukozy we krwi, powyżej której uwalniana jest insulina
$\theta$	Progowa wartość stężenia glukozy we krwi, powyżej której glukoza jest wydalana z moczem
$\alpha, \beta, \nu, \mu, \lambda, \omega$	Parametry modelu

### Model A

Jako pierwszy wybrano model zaproponowany przez Stanisława Osowskiego w [4]. Model uwzględnia podstawowe procesy zachodzące pomiędzy glukozą i insuliną w stanie ustalonym oraz po spożyciu posiłku, wyrażone bilansem stężeń dla glukozy i insuliny w postaci równań różniczkowych.

$$\frac{dg}{dt} = \begin{cases} -\nu gi + \omega(\psi - g) + G, & g(t) < \psi \\ -\nu gi + G, & g(t) \geq \psi \end{cases} \quad (1a)$$

$$\frac{di}{dt} = \begin{cases} -\alpha i + I, & g(t) \leq \psi \\ -\alpha i + I + \beta(g - \psi), & g(t) > \psi \end{cases} \quad (1b)$$

Wartości współczynników proponowane przez Osowskiego zamieszczono w tabeli 1.

Tabela 1. Domyślne wartości parametrów modelu A

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

### Model B

Model został zaproponowany przez Stolwijka i Hardy'ego, a jego szczegółowy opis znajduje się w pozycji [5]. Równania dla modelu:

$$\frac{dg}{dt} = \begin{cases} \omega - \nu gi - \lambda g - \mu(g - \theta) + G, & g > \theta \\ \omega - \nu gi - \lambda g + G, & g \leq \theta \end{cases} \quad (2a)$$

$$\frac{di}{dt} = \begin{cases} -\alpha i + I, & g \leq \psi \\ -\alpha i + I + \beta(g - \psi), & g > \psi \end{cases} \quad (2b)$$

Wartości parametrów proponowane przez Stolwijk i Hardy'ego zawiera tabela 2.

Tabela 2. Domyślne wartości parametrów modelu B

Parametr	Wartości człowiek zdrowy	Wartości cukrzyca typ I	Wartości cukrzyca typ II	Jednostki
$\alpha$	7600	7600	7600	$\left[\frac{\text{ml}}{\text{h}}\right]$
$\beta$	1430	20% wartości parametru dla osoby zdrowej	1430	$\left[\frac{\text{mlUml}}{\text{mgh}}\right]$
$\nu$	139000	139000	20% wartości parametru dla osoby zdrowej	$\left[\frac{1}{\text{mlUh}}\right]$
$\mu$	7200	7200	7200	$\left[\frac{\text{ml}}{\text{h}}\right]$
$\lambda$	2470	2470	2470	$\left[\frac{\text{ml}}{\text{h}}\right]$
$\theta$	2.5	2.5	2.5	$\left[\frac{\text{mg}}{\text{ml}}\right]$
$\psi$	0.51	0.51	0.51	$\left[\frac{\text{mg}}{\text{ml}}\right]$
$\omega$	8400	8400	8400	$\left[\frac{\text{mg}}{\text{h}}\right]$

### Model C

Trzeci model został opracowany częściowo przez autorkę w oparciu o istniejący, prosty model symulacyjny utworzony dla programu edukacyjnego STELLA<sup>®</sup> [6, 7], który wspomaga edukację amerykańskich studentów medycyny, udostępniając środowisko budowy modeli symulacyjnych, farmakokinetycznych i epidemiologicznych z gotowych podzespołów i komponentów. Opisuje on system kontroli glukoza-insulina u osób zdrowych, stąd konieczne stało się zmodyfikowanie modelu tak, by uzyskać symulacje dla osób chorych na cukrzycę typu I oraz II.

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

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

$$\frac{dg}{dt} = -\nu(i)g + \omega + G \quad (3a)$$

$$\frac{di}{dt} = -\alpha i + \beta(g) + I \quad (3b)$$

### **Podstawowa weryfikacja**

Dla zmodyfikowanych modeli autorka przeprowadziła serię badań symulacyjnych, tak aby uzyskać wyniki glikemii i insulinemii odpowiadające reakcji układu metabolicznego obserwowalnej u osoby zdrowej oraz chorej na cukrzycę I lub II na czczo oraz po doustnym teście tolerancji glukozy 75g. Badania takie pozwoliły na walidację wyników symulacji i, co za tym idzie, określenie wiarygodności stworzonych modeli. Kryteriami weryfikacyjnymi w tym badaniu były kryteria rozpoznania cukrzycy stosowane powszechnie w praktyce klinicznej, opracowane wg raportów WHO, 1999 oraz American Diabetes Association (ADA), 1997.

### **Wpływ wysiłku fizycznego na metabolizm węglowodanów**

Dokładny wpływ wysiłku fizycznego na metabolizm glukozy jest trudny do zmierzenia i wyrażenia zależnościami matematycznymi; dzieje się tak, gdyż w czasie wysiłku fizycznego utlenione zostają nie tylko węglowodany, ale i inne substraty energetyczne, takie jak kwasy tłuszczowe czy ciała ketonowe, te przemiany zaś nie są objęte zależnościami w modelach opisanych w tej pracy. Z tego też powodu w pracy uproszczono model wysiłku fizycznego i odzwierciedlono jedynie zwiększone zapotrzebowanie organizmu na glukozę objawiające się spadkiem jej poziomu we krwi oraz zmianami, jakie zachodzą w układzie regulacji glukoza-insulina, gdyż zmiany te są istotne dla pacjentów leczonych insuliną.

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

Zaproponowana metoda umożliwiła poprawną symulację wysiłku dla modeli B i C. Ze względu na przyjętą strukturę modelu A (fakt, iż parametr  $\psi$  warunkuje  $G_B$ ) niemożliwe jest w nim zastosowanie jakiegokolwiek metody obniżającej czasowo poziom glikemii poniżej poziomu bazowego –  $G_B$ . Jakikolwiek wymuszenie powodujące obniżenie poziomu glukozy jest równoważone przez proporcjonalnie obniżający się poziom insuliny.

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

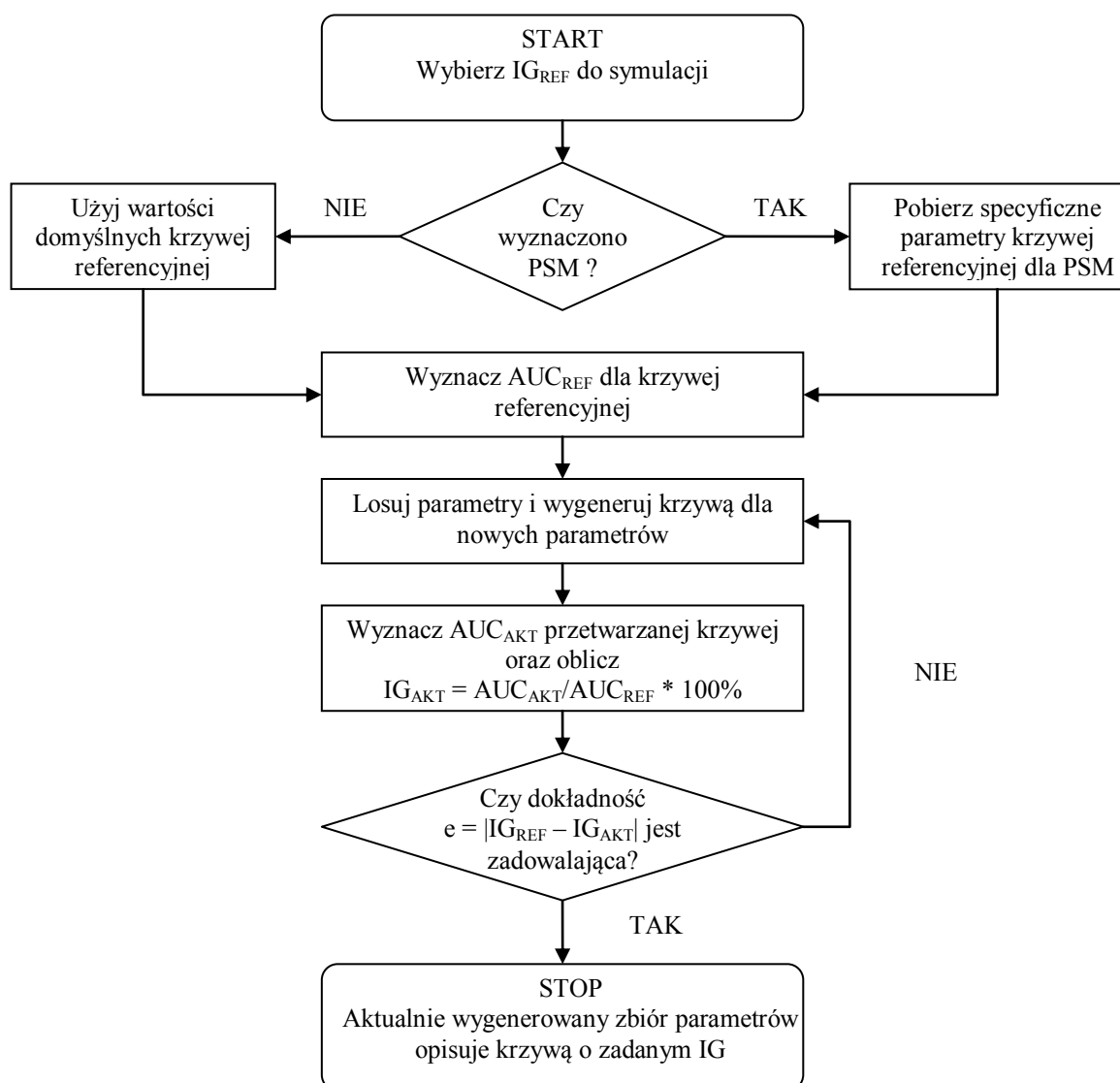
Odpowiedź metaboliczna na spożywanie węglowodanów jest w praktyce mierzona poziomem glukozy uwalnianej do krwi po spożyciu posiłku. Choć wymienniki węglowodanów (WW) to

jednostka powszechnie znana w literaturze diabetologicznej, służąca do uproszczonego szacowania dawki dziennie spożytych węglowodanów dowolnego rodzaju, zauważyć należy, iż nie wszystkie węglowodany uczestniczą w metabolicznym systemie kontroli poziomu glukozy w identyczny sposób, tym samym nie wszystkie wpłyną na kształt krzywej glikemicznej. System WW, choć łatwy do zastosowania, nie wprowadza dla pacjentów pełnego obrazu procesu biochemicznego – zakłada on bowiem, iż odpowiedź glikemiczna będzie identyczna po spożyciu jednakowej ilości węglowodanów. Tak jednak nie jest, czego dowodzą liczne badania przeprowadzone w przeciągu ostatnich lat [8]. Obecnie uważa się, iż Indeks Glikemiczny (IG) lepiej opisuje wpływ spożytego pokarmu na glikemię przez opisanie dynamiki tej zmiany liczbą z zakresu 1–100. Fizjologicznie efekt IG uzasadnia się istnieniem czynników spowalniających trawienie i wchłanianie węglowodanów, takich jak błonnik, tłuszcz i białko, oraz istnieniem węglowodanów niebiorących udziału w systemie kontroli stężenia glukozy.

Modelowanie efektu indeksu glikemicznego na podstawie analizy procesów biochemicznych i fizjologicznych zachodzących w przewodzie pokarmowym jest niezwykle trudne i wymaga wiedzy *a priori* o procentowej zawartości substancji odżywczych w produkcie oraz stopniu jego rozdrobnienia i przetworzenia w układzie pokarmowym. W pracy tej wykorzystano opracowaną przez autorkę metodę, która polega na generacji krzywych glikemii odpowiadających różnym IG w oparciu o zmodyfikowanie istniejących parametrów wejściowych wybranych modeli.

Modele A, B i C wzbogacono o możliwość wizualizowania indeksu glikemicznego poprzez znalezienie takiej postaci strumienia egzogennej glukozy dla którego uzyskiwane w symulacji krzywe glikemii spełnią warunki dla zadanego IG. Podstawową ideą jest więc rozważenie problemu poszukiwania krzywej o specyficznym  $AUC_{120}$  jako problemu optymalizacyjnego, gdzie przeszukiwaną przestrzenią jest przestrzeń możliwych wartości parametrów strumienia glukozy, a kryterium stopu – uzyskanie w symulacji krzywej glikemicznej o postaci odpowiadającej reakcji organizmu na założone IG. Algorytm jest zgodny z intuicyjnym zrozumieniem opisywanych procesów, gdzie postać strumienia trawionej w układzie pokarmowym glukozy warunkuje postać krzywej glikemicznej zaś schemat blokowy algorytmu prezentuje rysunek 1.

Dla wszystkich trzech modeli uzyskano poprawne krzywe reprezentujące dowolne zadane IG z przedziału 1-100.



Rysunek 1. Schemat blokowy proponowanego przez autorkę algorytmu symulacji IG

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

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



- istnienie różnych typów stosowanych w Polsce i na świecie insulin i jej analogów – różne ich rodzaje wykazują zmienną dynamikę i profil działania w czasie, co ma bezpośredni wpływ na wyniki uzyskane modelem symulacyjnym;
- istnienie różnych schematów podawania insulin np. *basal-bolus* itp.;
- istnienie różnych algorytmów wyznaczania dawek insulin.

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

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

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

Wybrano drugą metodę, która okazała się wiarygodna i właściwa dla modelu B. Dla modelu A ani dla modelu C nie udało się uzyskać efektu insulinoterapii – czy to jakościowego, czy ilościowego. W pierwszym przypadku próby sterowania symulacją przez strumień insuliny egzogennej prowadziły do pojawiania się ujemnych ( $< 0$ ) stężeń insuliny.

Choć uzyskane w pracy wyniki symulacji zbliżają się do wartości oczekiwanych w rzeczywistej insulinoterapii rozważanymi preparatami insulinowymi, zauważyć należy, iż u każdego pacjenta reakcja na określoną dawkę może być zupełnie inna, stąd następujący wniosek autorki: przy założeniu, iż moduł GIGISim ma zastosowanie edukacyjne, wystarczająca jest prezentacja profili (rozkład funkcji w czasie) wybranej insuliny, który będzie podobny u wszystkich pacjentów. Nie będzie więc istotne dokładne określenie wpływu (w mg/dl) dawki na glikemię, gdyż ten będzie różny dla pacjentów. Należy jednak w programie umieścić stosowne ostrzeżenie pod adresem pacjenta, powstrzymujące go przed podejmowaniem samodzielnych zmian w ustalonym przez lekarza dawkowaniu w oparciu o zmiany obserwowane w modelu. Różne jest też zastosowanie insulin. Analogi długo działające, jak Determir i Glargina, stosowane są, aby odtworzyć pulę podstawową insuliny, tzw. *basal*. Ich głównym działaniem jest utrzymanie pewnego poziomu insuliny przez całą dobę, stąd ich dawkowanie nie jest istotne dla obniżania hiperglikemii poposiłkowej (tzw. *bolus*). Insuliny czy też ich analogi krótko i średnio działające, jak Lyspro, NPH czy Regular, obniżają silnie glikemię. Wynik ilościowy uzyskany dla tych preparatów jest zadowalający, zaś wynik jakościowy (odzworowanie profili działania insulin) można uznać za bardzo dobry. Oczywiście ta dobra ocena

może być wystawiona przy uwzględnieniu celu modelowania, jakim są wizualizacje i symulacje edukacyjne, a nie próby odtworzenia badanych zjawisk z całą dokładnością.

## Projekt architektury GIGISim

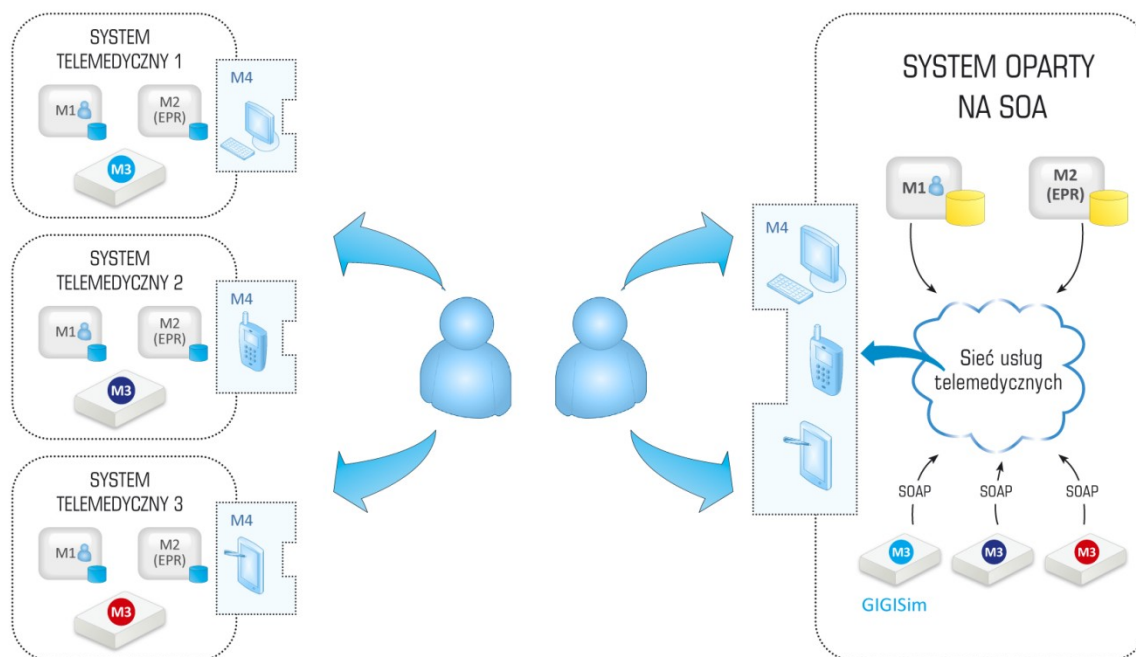
Chociaż rozwiązania telemedyczne zazwyczaj obniżają koszty prowadzenia terapii, sama budowa takiego rozwiązania informatycznego w praktyce jest bardzo kosztowna. Autorka zaproponowała więc budowę systemu GIGISim w oparciu o architekturę SOA, dzięki której koszty budowy tego modułu byłyby minimalne, zaś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

Wychodząc z podanych założeń, autorka przedstawiła propozycję architektury, implementacji i wdrożenia kompleksowego systemu do wspomagania terapii cukrzycy, w którym poszczególne komponenty byłyby dostarczane przez różne jednostki badawcze i medyczne w Polsce, dzięki czemu uzyskano by najniższy koszt wdrożenia takiego systemu oraz zapewniono największą integralność i jakość zgromadzonych w nim danych oraz świadczonych przez system usług – patrz rysunek 2 i 3.

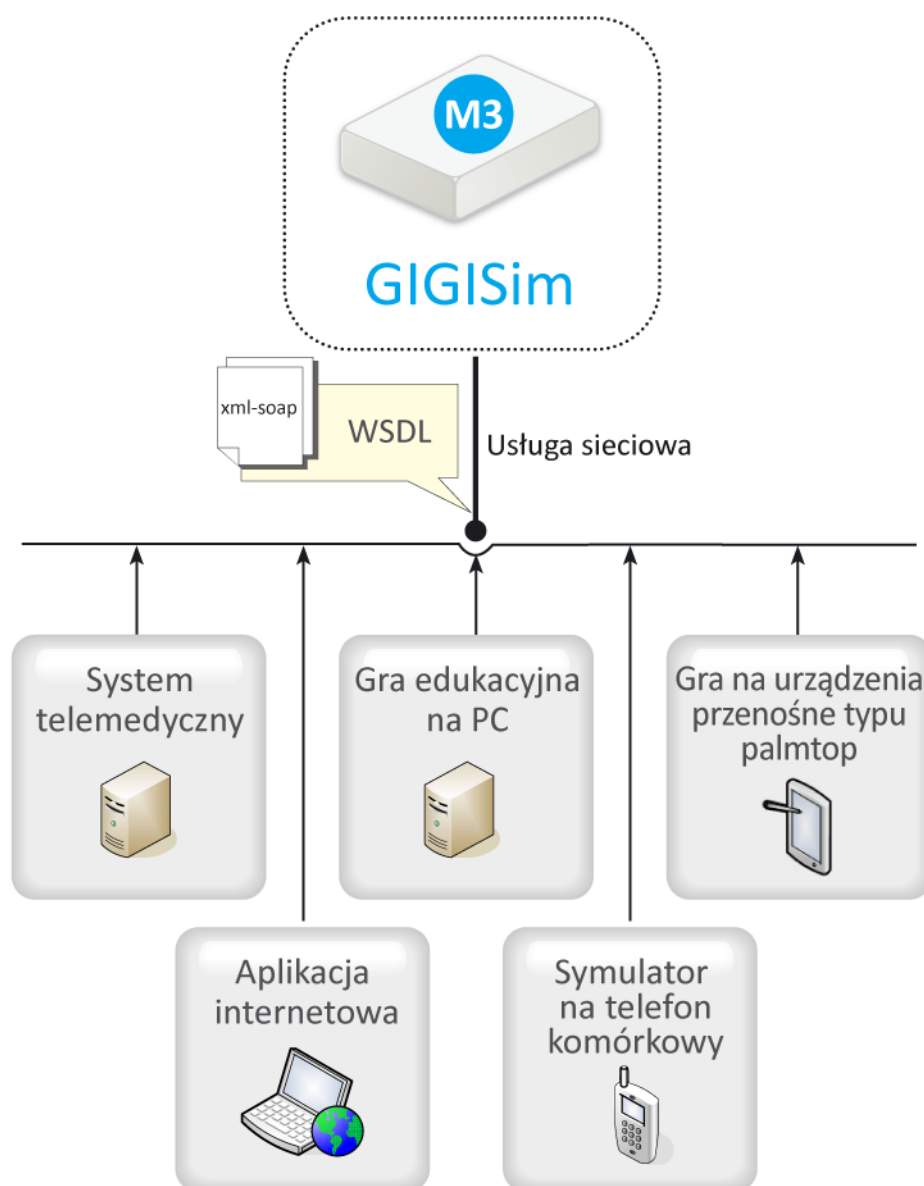
Oprócz części koncepcyjnej autorka przygotowała w tym zakresie w pełni działającą aplikację webową GIGISim dzięki której możliwe jest przeprowadzanie symulacji, oraz dostosowała system do pracy w sieci usług (SOA), dzięki czemu aplikacja może współpracować z innymi systemami telemedycznymi. Konieczność integracji różnych platform i rozwiązań medycznych w jeden system wymieniają Graszew i Roefols [9], wprowadzając jednocześnie pojęcie u-Health (ang. *ubiquitous health*) lub VH (ang. *virtual hospital*) dla określenia takiego systemu.

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

GIGISim udostępnia wyniki symulacji poprzez portal internetowy. Mogą być one również łatwo przeniesione i dostępne poprzez urządzenia przenośne, takie jak telefony komórkowe, co sprawia, iż system GIGISim może być uważany za rozwiązanie telemedyczne.



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



Rysunek 3. GIGISim jako niezależna usługa sieciowa udostępniająca w sieci Internet obliczenia symulacyjne. Dowolny inny system telemedyczny lub aplikacja na PC może wykorzystywać wyniki obliczeń dla potrzeb własnej logiki. Usługi, protokoły i formaty GIGISim zdefiniowane są w języku WSDL

## Oryginalne elementy pracy

W podsumowywanej tu pracy postawiono jako pierwszy cel opracowanie modelu do zastosowań edukacyjnych. Dążono przy tym do stworzenia modelu, który umożliwiłby symulowanie wpływu różnych aspektów terapii cukrzycy na stężenie glukozy i insuliny we krwi. W szczególności dążono do możliwości symulowania za pomocą tworzonych modeli następujących efektów:

- I. **Wpływu diety cukrzycowej na dynamikę glukozy i insuliny.** Zaproponowana metoda umożliwiła nie tylko powiązanie wyniku symulacji z ilością węglowodanów w diecie (WW), ale też z ich jakością wyrażoną indeksem glikemicznym (IG). Warto tu też podkreślić, iż obecnie spośród kilkudziesięciu istniejących modeli glukoza-insulina znane jest jedynie kilka propozycji modelowania tego efektu. Dlatego metoda autorki w tym zakresie może być wskazana jako oryginalny wkład do uprawianego obszaru wiedzy. Warto podkreślić, że zaproponowany przez autorkę algorytm daje wiarygodne jakościowo rezultaty i nadaje się do zastosowań edukacyjnych.
- II. **Wpływu wysiłku fizycznego,** który udało się zasymulować w uproszczony sposób, wystarczający jednak dla zastosowań edukacyjnych. Rozważane modele uwzględniają jedynie dynamikę glukozy i insuliny. Tymczasem zdaniem autorki, aby prawidłowo i w pełni zasymulować wpływ wysiłku fizycznego na glikemię, należy uwzględnić w modelu także inne hormony (np. antagonistyczne do insuliny) oraz opisać przemiany tłuszczowe. To jednak mogłoby podnieść złożoność modelu do stopnia uniemożliwiającego symulację innych procesów fizjologicznych, niezależnych od wysiłku, dlatego na obecnym etapie badań nie podejmowano takich prób.
- III. **Wpływu insulinoterapii.** Dzięki zaproponowanej metodzie możliwe jest pokazanie pacjentom różnic w działaniu pięciu insulin krótko i długo działających oraz zasymulowanie np. insulinoterapii w schemacie *basal-bolus*.

Najważniejszą zaletą proponowanego modelu jest możliwość uzyskania wszystkich trzech wymienionych wyżej aspektów równocześnie. Cechy tej nie posiada obecnie żaden ze znanych symulacyjnych. Dzięki tej zalecie opracowany model umożliwia tworzenie złożonych scenariuszy z życia codziennego, a więc na przykład analizowanie jednoczesnego wpływu diety, wysiłku itd. Wyniki uzyskane dla modeli A i C, dokładnie opisane w treści rozprawy, okazały się niewystarczające lub niewiarygodne fizjologicznie. Jednak model B daje prawidłowe wyniki dla celów edukacyjnych, i właśnie on został zaimplementowany w aplikacji GIGISim.

Najciekawszą cechą samej aplikacji telemedycznej GIGISim jest jej architektura, umożliwiająca współpracę z innymi systemami, wymianę danych oraz udostępnianie modułu obliczeniowo-symulacyjnego dla innych podmiotów w sieci. Rozwiązanie takie mogłoby z pewnością obniżyć koszty prowadzenia terapii cukrzycy. Rozwój technologii internetowych jest nieunikniony i coraz więcej usług, w tym medycznych, dostępnych będzie w sieci. Proponowana w tej pracy architektura, co warto podkreślić, gwarantuje najniższy koszt implementacji i wdrożenia systemu przy zachowaniu wysokiej jakości usług, jako że każda jednostka medyczna lub badawcza odpowiadałaby za budowę i specjalizację jedynie poszczególnych komponentów rozproszonego systemu.

## Literatura

- [1] Tadeusiewicz R. *Metody komputerowego wspomaganie nauczania. Próba systematyzacji i klasyfikacji*. Rozdział w książce: Banachowski L. *Postępy e-edukacji*. Wydawnictwo PJWSTK, Warszawa, 2010, pp. 8–15.
- [2] Otto-Buczowska E. (red.): *Cukrzyca – patogeneza, diagnostyka, leczenie. Wybrane zagadnienia*. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa, 2005.
- [3] Greenspan F.S., Gardner D.G. *Endokrynologia ogólna i kliniczna*. Wydanie I polskie. (red.): Andrzej Lewiński. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2004.
- [4] Osowski S. *Modelowanie układów dynamicznych z zastosowaniem języka SIMULINK. Modelowanie zmian zawartości cukru i insuliny we krwi*. Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, Warszawa, 2007, 191–196.
- [5] Khoo M. C.K. *Physiological Control Systems. Analysis, Simulation and Estimation*. Wiley–IEEE Press, 1999.
- [6] *STELLA® Glucose-Insulin model core learning goals activity for Science and Mathematics*. Opracowanie internetowe:  
<http://mvhs1.mbhs.edu/mvhsproj/glucose/glucose.html>
- [7] Anderson J.G., Jay S.J. *Dynamic computer simulation models: New methodology for continuing medical education*. *Journal of Continuing Education in the Health Professions*, 2007, 17, 32–41.
- [8] *Guidelines for the Nutritional Management of Diabetes Mellitus In the New Millennium. A position statement by the Canadian diabetes association*. Opracowanie internetowe:  
[http://www.diabetes.ca/Section\\_Professionals/nutriguide.asp](http://www.diabetes.ca/Section_Professionals/nutriguide.asp)
- [9] Graszew G., Roelofs T. *Telemedicine and e-Health as Tools For The Virtual Hospital of the Future*. 103rd ICB Seminar on Telecare in Diabetes, Warszawa, 2009, 23.