

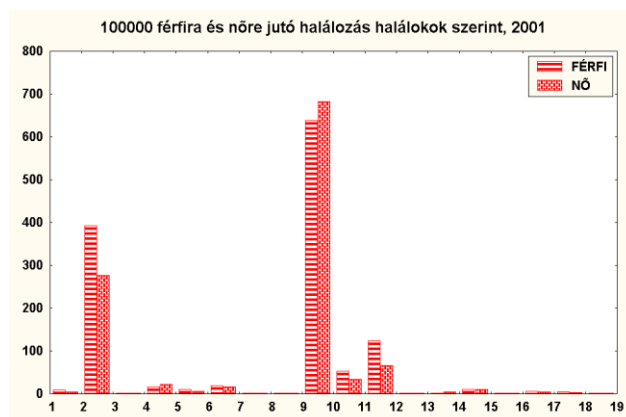
Az egészségi állapot társadalmi léptékű és egyénre szabott szabályozása

Prof. Kozmann György

Pannon Egyetem, Villamosmérnöki és Információs Rendszerek Tsz. Veszprém

Morbidity és mortalitási statisztikák, trendek

Hazai, és OECD statisztikák bizonyítják, hogy az iparilag fejlettebb régiókban így Magyarországon is, a népegészségi helyzetet döntően befolyásolják a szív- és érrendszeri betegségek (CVD), ezek követelik a legtöbb halálos áldozatot is (1. ábra).



1. ábra. Példa a hazai halálozási adatokra, a betegségek nemzetközi osztályozásának (BNO) kategóriái szerint csoportosítva (vízszintes tengely). A 2. kategória a daganatos betegségek, a 9. kategória a szív-, és érrendszeri betegségek adatait tartalmazza, férfiakra és nőkre külön-külön.

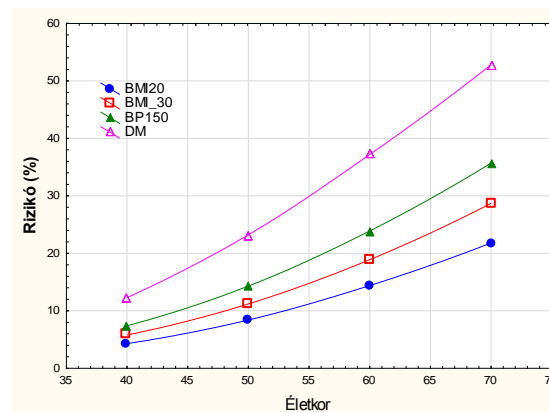
Az orvosi kutatások szerint az említett két kategóriában, de több más esetben is, a betegségek kialakulásában, majd a halálozásokban nagy szerepe van az életmódnak, amelyből a jelen összefoglaló nevesítve az étkezési szokásokat, a fizikai aktivitást, valamint a dohányzást említi. Társadalmi szinten, a szabályozás/megelőzés elsődlegesen az életmód megváltoztatásán keresztül lehetséges. Az életmódváltozás várható hatásának becslésénél, jelen összefoglalóban az un. Framingham-tanulmányok rizikó elemzéseire [1,2] támaszkodunk, amelyek az élet során kialakuló kórok „egymásra épülését”, ok-okozati kapcsolatát is valószínűsítik.

	Betegség	HBP	DM	CVD	stroke
rizikótényezők (Framingham)	dohányzás	x	x	x	x
	BMI	x	x	x	x
	HBP		x	x	x
	DM			x	x
	CVD				x
	AF				x

1. táblázat. Egyszerűsített ábrázolás a szív- és érrendszeri betegségek kategóriájában definiált közvetlen (az életmódon keresztül érvényesülő) és közvetett rizikótényezőkről (amikor az egyik kialakult kóros állapot elősegíti egy másik állapot bekövetkezését). A bemutatott betegségek mindegyike függ a dohányzástól, valamint az életmódtól/túlsúlytól, esetenként közvetve, a (body mass indexen) BMI-n mint paraméteren keresztül. Az oszlopok egymásutánisága (vízszintes tengely) tendenciájában arányos az életkorral. Például, a magas vérnyomás (HBP) már maga is rizikótényező az azt követő betegségek szempontjából, stb. Jelölések az angol megnevezés rövidítése alapján: magas vérnyomás: HBP, cukorbetegség: DM, kardiovaszkuláris betegség: CVD, pitvari fibrilláció: AF)

A tárgyalást a szív és érrendszeri betegségek csoportjára szűkítve, az 1. táblázat vázlatosan mutatja azok kialakulásának fontosabb rizikótényezőit. Meg kell jegyezni, hogy a táblázatban vastag vonallal bekeretezett primer rizikótényezőként szereplő testtömeg index (BMI) és dohányzás a daganatos betegségek esetében is kitüntetett szerepet játszik. A mostani tárgyalás szempontjából elsősorban a befolyásolható rizikótényezőkkal foglalkozunk, olyan fontos kérdések, mint az életkor, a genetikai hajlam, direkt módon nem szerepel a tárgyalásban.

A konkrét esetre vonatkozó Framingham-típusú rizikóbecslés mutatja, hogy az életkor növekedésével a kardiovaszkuláris betegségek valószínűsége mindenképpen nő, de a helytelen életmód hatása ezt lényegesen megnöveli.



2. ábra. A kardiovaszkuláris betegségek 10 éven belüli kialakulási valószínűsége az életkor függvényében, kezdetben egészséges egyének estén (BMI20). A BMI30 görbe a valószínűség módosulását (növekedését) mutatja kórosan túlsúlyos férfi esetén), majd a BP150 jelű görbe, ha ezen túl még 150 mmHg a vérnyomása, és végül, ha cukorbetegsége is van (DM).

A fejezet további része a kóros BMI kialakulásával, a következményként megjelenő cukorbetegség folyamatának vázlatos megismerésével, valamint a megelőzés, a kialakulóban lévő és a már kialakult betegség életmódbeli kezelésével, fenntartható „szabályozásával” foglalkozik, különös tekintettel a feladat informatikai vonatkozásaira. A kérdés fontosságát hangsúlyozza, hogy Magyarország népegészségi szempontból Európában az egyik legkedvezőtlenebb helyen szerepel, ez részben magyarázza a magas morbiditási és mortalitási adatokat. A következményes megbetegedések közül, a 2. ábra szerint is, a legkedvezőtlenebb a 2-típusú diabetes mellitus (T2DM), amelynek gyakorisága (prevalenciája) Magyarországon, de a világ számos más országában is, rohamosan növekszik [3]. Hazánkban az érintettek száma meghaladja a félmilliót, tehát egészség-gazdasági szempontból is fontos tétel.

Az 1. táblázat értelmében a BMI prevalencia és a DM növekedés valószínűsíti a CVD, valamint a stroke esetek számának a növekedését is. A WHO a $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (súly/magasságnégyzet méterben kifejezve) értékben definiálta a klinikailag kóros elhízottsági állapotot.

Az elhízottság korunk egyik legnagyobb problémája, ami jelentős részben a helytelen táplálkozás, az energia bevitelhez viszonyított elégtelen fizikai aktivitás következménye. Az elhízottság bizonyítottan, lépésről-lépésre megnöveli, az ún. inzulin rezisztencia, a kettes-típusú diabétesz mellitusz (T2DM), a magas vérnyomás, a stroke, a kardiovaszkuláris érbetegségek, a szívelégtelenség, az aritmiák és még több más betegség kialakulását. Az elhízottság terjedése tipikus jelenség a nyugati világban, de már Kínában és Indiában is. Az OECD egyik kimutatása szerint Magyarország az elhízottsági ranglista 3. helyét foglalja el, Európában vezet.



3. ábra. BMI eloszlás az OECD statisztikája szerint (OECD Factbook 2013: Economic, Environmental and Social Statistics)

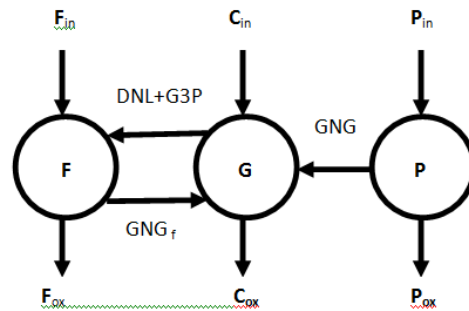
A fentiek miatt különös fontossággal bír az elhízottsághoz vezető mechanizmus megértése, annak érdekében, hogy eredményesebben lehessen küzdeni ellene [4]. A potenciális lehetőségek bemutatására álljon itt az elhízottsággal és a következményes diabétesz visszaszorítással kapcsolatos, a szlovén populációra vonatkozó tanulmány néhány fontos következtetése [5]. Megállapították, hogy már egy szerény mértékű fizikai aktivitás, valamint egészséges táplálkozás esetén a túlsúlyos és kövér populáció létszáma néhány év alatt a felére, a diabéteszes betegek száma harmadára csökkenhetne! Ez mindenképpen biztató kilátás, aminek a megvalósítása, ide értve az elkerülhetetlenül szükséges személyre szabott informatikai támogatást is, lelkesítő feladat. Egy lehetséges részfeladat megoldást az Életmód tanácsadó rendszer c. alfejezet tárgyal.

Az elhízási folyamat jellemzése rekeszmodellel

Elfogadva az 1. táblázat logikáját, a továbbiakban a kóros BMI kialakulás folyamatát tárgyaljuk (4. ábra) a tápanyag egyensúly egyszerűsített rekeszmodellje segítségével [6]

Az elhízás kialakulása nyilvánvalóan a huzamosan pozitív energia mérleg következménye, azaz amikor az energia bevitel tartósan meghaladja az energia felhasználást. Ilyenkor a

feleslegesen bevitt energia kis része glikogén formájában tárolódik a májban és az izomsejtekben, a túlnyomó része azonban a test zsírszöveteiben tárolódik, amelyek a kapacitása szinte „végtelen” [4]. A pillanatnyi érdeklődésünk a túlsúly kialakulás folyamatát tekinti, de más aspektusból fontos az anorexia, az éhezés következtében kialakuló energia beviteli és felhasználás egyensúlyi állapot megértése is. A 4. ábra jelöli az átalakulások lehetséges irányait, de nem ad választ arra, hogy mi határozza meg, hogy a bevitt táplálékból mennyi fordítódik pl. az izom, ill. a zsírszövet képzésére, és miként hat az egész folyamat a test globális vagy lokális összetételének változására?



4.ábra. A tápanyag felhasználás folyamatainak sematikus jellemzése, rekeszmodellel. A zsír (F), a glikogén (G) és a protein (P) időbeli változásai a bemenő zsír (F_{in}), szénhidrát (C_{in}) és protein (P_{in}) bevitel, a zsírból történő glükoneogenezis (a májban történő szőlőcukor újraképzés) (GNG_F), a proteinből történő glükoneogenezis (GNG_P), a de novo lipogenezis (DNL), glicerol 3 foszfát szintézis (G3P), valamint a zsír, a szénhidrát és protein oxidációjának (F_{ox} , C_{ox} és P_{ox}) függvényében [5].

A folyamatok részleteit, energia szükségletét illetően utalunk az irodalomra [6,7]. A jelenleg rendelkezésre álló adatok az un. „Minnesota starvation program” kísérlet eredményeiből származnak [7]. A kiindulási egyenlet, az energia megmaradás egyik kifejeződési módja, amelyik a felvett energia mennyiséget, a felhasznált, és végül az (átalakított) és zsír formában eltárolt energiát jellemzi. A folyamat három differenciálegyenlete [4,6-7]:

$$\rho_G \frac{dG}{dt} = C_{in} + GNG_F + GNG_P - DNL - G3P - C_{ox}$$

$$\rho_F \frac{dF}{dt} = KF_{in} + DNL - GNG_F + G3P - F_{ox}$$

$$\rho_P \frac{dP}{dt} = P_{in} - GNG_P - P_{ox}$$

ahol:

G: glikogén tömeg [g]

F: zsírtömeg [g]

P: fehérje tömeg [g]

K: a triglicerid és a szabad zsírsav molekulatömegéből számított konstans

ρ_C , ρ_F , ρ_P : a szénhidrát, a zsír és a protein fajlagos energiasűrűsége [kcal/g]

C_{ox} , F_{ox} és P_{ox} : a három forrásból származó energia felhasználás (oxidáció)

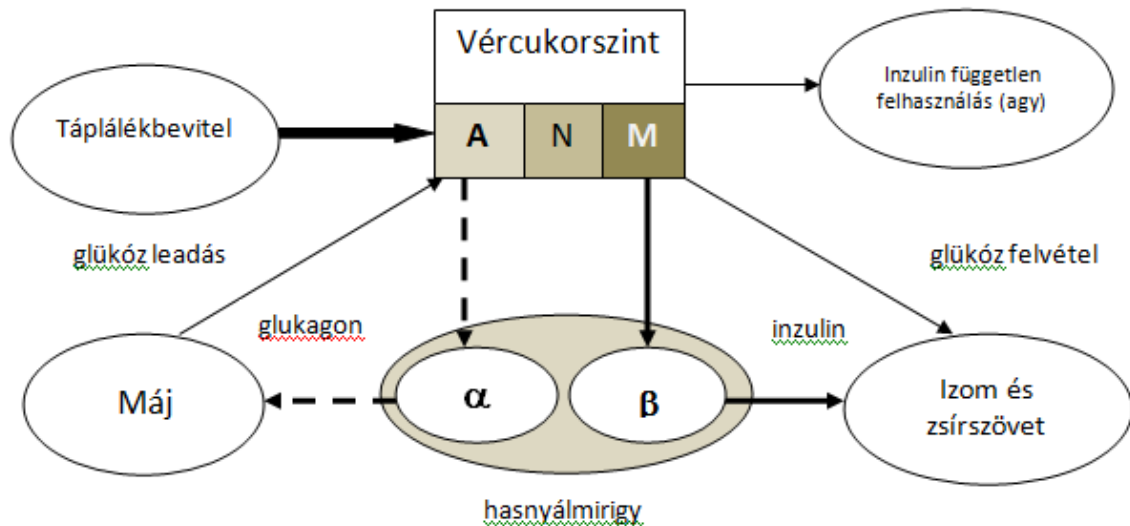
A hízási folyamat vizsgálata során az érdemi változások időkoordinátája sok hét vagy hónap hosszúságú. A változások időigénye vonatkozásában utalunk Christiansen és mtsi vizsgálatára

[7], amely során példaként kiszámították, hogy 71 kJ/nap beviteli energia többlet vezetett 1kg/év súlygyarapodásra. Ebben az esetben a szereplő mennyiségek napi szinten gyakorlatilag mérhetetlenek. A DM kialakulás szempontjából a BMI változáson túl, fontos szerepe van a derékbőség alakulásának is (ami a BMI-től független rizikótényező, ha $25 < \text{BMI} \leq 35$). Férfiaknál a 102 cm, nőknél a 88 cm értéket meghaladó méretet tekintik kórosnak. A kutatások szerint ugyanis a DM szempontjából a centrális/hasi/zsigeri zsírréteg hatása a döntő [8,9]

A glükóz-inzulin szabályozás fogalmai

A glükóz (cukor) a sejtek energia forrása, amit a szervezet elsősorban a táplálkozás során bevitt szénhidrátokból biztosít. Fiziológias esetben, a szervezet szabályozó mechanizmusok segítségével igyekszik a glükóz szintet egy relatíve keskeny tartományon belül tartani (glükóz homeosztázis). A vércukorszint szabályozás működését az alábbi bekezdések és az 5. ábra szemlélteti.

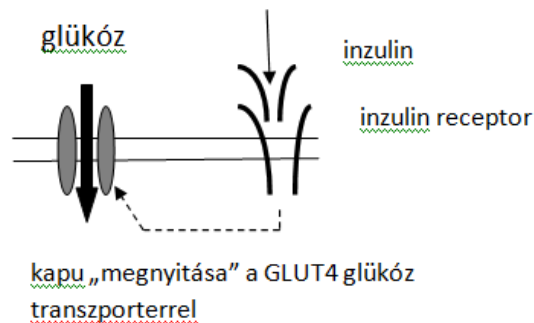
Étkezést követően a vér megnövekedett glükóz szintjét a hasnyálmirigyben, az ún. Langerhans-szigetekben található β -sejtek érzékelik (ezen túlmenően az ízlelő bimbóktól kiindulva a béltraktus egyes részeiig, számos elosztott érzékelő van). A glükóz szint érzékelését követően a β -sejtek egyrészt az általuk "készen tárolt" inzulin molekulákat bejuttatják a véráramba (gyors válasz), valamint további inzulin molekulákat kezdenek termelni (lassú válasz). A szabályozó rendszernek van egy bizonyos rugalmassága, ugyanis tartós glükóz többlet esetén szaporodik a működő β -sejtek száma, részben úgy, hogy megnő az életciklusuk, más feltételezések szerint, úgy, hogy megnő a számuk [10-12].



5. ábra. A vércukor szabályozás globális, blokséma szintű vázlatos/kvalitatív folyamata (A: alacsony, N: normális, M: magas vércukorszint)

Ellentétes esetben, amikor a vércukorszint csökken (pl. fizikai aktivitás következtében), a hasnyálmirigy ún. α -sejtjei glucagon nevű hormont termelnek, amely a májban glükózzá alakulva, majd a véráramba kerülve, növeli a vérben keringő glükóz mennyiségét. A 4. ábra értelmében, a glükóz leadáshoz hozzájárulhat a zsírból történő glükoneogenezis, a májban történő szőlőcukor újraképzés is.

A vér cukorszintjének szabályozása (csökkentése) celluláris szinten azáltal valósul meg, hogy az inzulin hormon, lehetővé teszi, hogy a sejtek, a sejtmembránon keresztül a vérből felvegyék a működésükhöz szükséges glükóz mennyiséget, ezáltal a vérben keringő cukorszintet csökkentik. Az inzulin a glükóz felvételt azáltal éri el, hogy a 6. ábrán látható módon a sejtekben tárolt inzulinvezérlésű GLUT4 nevű glükóz-transzporter közreműködésével megnyitja a sejtmembrán glükóz felvételre alkalmas csatornáit. Alapállapotban a GLUT4 a zsír és az izomsejtek belsejében található, és az inzulin hatására jut a sejtmembrán közelébe, ahol elvégzi az említett „feladatát”.



6. ábra. A sejtfa­lak permeabilitásának (glükóz át­eresztő képességének) meg­változása inzulin hatására. Szim­bolikusan látható, hogy az inzulin a sejtmembrán inzulin receptorán keresztül aktívált glükóz transzporter segítségével nyitja meg a „kaput” a glükóz molekulák szá­mára.

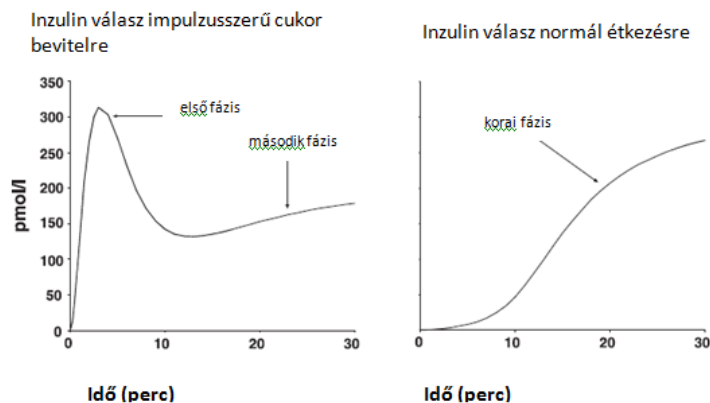
A 2. táblázat mutatja, hogy egy étkezés körül milyen tartományban tartja a cukorszintet a szabályozó rendszer.

2.Táblázat. Néhány jellemző vércukor érték egészséges és 2-es típusú diabéteszes betegek esetében.

Megengedhető vércukor szintek	étkezés előtt	2 órával az étkezés után
Egészségesek	4-től 5.9 mmol/L	7.8 mmol/L alatt
Kettes-típusú diabétesz	4-től 7 mmol/L	8.5 mmol/L alatt

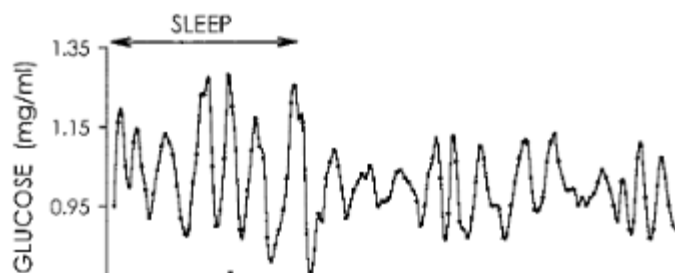
A következő fejezetben bemutatott modellezési célkitűzések és eredmények gondos biológiai kísérletek eredményére épülnek. Ezek közül két megfigyelést emelünk ki.

1. Kísérletek igazolták, hogy fizi­ológias körülmények között, röviddel a táplálkozást követően, kb. 2 perc késleltetéssel, megindul az inzulin bejuttatás első, impulzus jellegű fázisa, amely 10-15 perc után leáll, átadva a helyét az inzulin kiválasztás lassúbb, második fázisának. A kísérletes vizsgálatok azt is kimutatták, hogy a T2DM esetében, a kóros működés korai jele az első-fázis elmaradása. A jelenséget azzal magyarázták, hogy a diabéteszt megelőző állapot során, a növekvő inzulin rezisztencia következtében a β -sejtek lassan „kimerülnek” [13] Caumo vizsgálatai szerint, az inzulin kiválasztás mérhető jele nem törvényszerűen bifázisos [14]. A jelenséget a 7. ábra szemlélteti.



6. ábra A baloldalon látható inzulin koncentráció görbe az impulzusszerű intravénás cukorbevitel (intravénás glükóz tolerancia vizsgálat) esetére (IVGTT) vonatkozik. Itt jól kirajzolódik az első és a második fázis. A jobb oldali görbe azt ábrázolja, amikor a táplálékbevitel az időben elhúzódó, normál étkezésként történik, ilyenkor a két fázis többé-kevésbé egybeolvad. Minden esetben, a jobb oldali görbe is érzékelteti, hogy diabétesz esetén, ha az első fázis elmarad, az inzulin koncentráció lassabban növekszik, következésképpen a vércukor szintben a normál esethez viszonyítva túllövés lesz tapasztalható. A két görbe különbözősége érzékelteti az IVGTT vizsgálat hasznosságát, hiszen normál esetben annak mutatnia kell a bifázisos jelleget. Az IVGTT és az orális glükóz tolerancia vizsgálat (OVGTT) összehasonlítás vonatkozásában utalunk Overgard cikkére és modell számítására [15]).

2. A fentiekben említett kétféle inzulin kibocsátáson túlmenően a kísérleti adatok igazoltak (az étkezés után) egy harmadik, lassú kvázi-periódikus inzulin ingadozást is, amelynek a periódusideje 50-150 perc. Ez a jelenség az alábbiakban ismertetett két-késleltetési modell esetében is előállítható, a 10. ábrán bemutatott két késleltetés, τ_1 és τ_2 meghatározott arányai mellett.



8. ábra Napi (ultradian) glükóz oszcilláció (Simon and Brandenberger [16] nyomán. Li két-késleltetési modellje [17] ezt is képes leírni.)

A vércukor szabályozás modellezés vizsgálata

A kísérleti eredményekhez igazodó modell három visszacsatoló hurkot tartalmaz [10]. A modell komponensei a kísérleti megfigyelésekre támaszkodva, az inzulin növelését részben az

inzulin termelés szabályozásával, részben az eltárolt inzulin mennyiség felhasználásával éri el.

1. A leggyorsabb visszacsatoló hurok biztosítja a glukóz stimulust követő „azonnali” inzulin kibocsátást. A tapasztalati tényeken alapuló modell azt feltételezi, hogy a gyors választ a hasnyálmirigy a megfelelő rekeszeiben tárolt inzulinból fedezi (tehát nem akkor állítja elő). Ily módon az inzulin csúcs legkésőbb 5 percen belül eléri a maximumát.
2. A második visszacsatolt kör biztosítja a glukóz függő inzulintermelést. Az inzulintermelés látható jelei kb. 10 perc után érzékelhetők.
3. A leglassúbb visszacsatoló hurok biztosítja a β -ciklus hosszának a növekedését. Arról van szó, hogy amennyiben az első két hurok hatására a glukóz-szint nem csökken a megengedett tartományba, azaz magasabb marad, a hiperglikémia megnyújtja a β -sejtek életciklusát (újabb visszacsatolás!), ami így több inzulintermelő sejtet eredményez [11].

A három komponensből álló szabályozó rendszer teljes ismertetése szempontjából utalunk az irodalomra [10]. Az alábbiakban csupán a 2. szabályozó kör modellezésére szorítkozunk, amely leírja a glukóz termelést. A modellben szereplő két késleltetés megfelelő megválasztásával szimulálható a diurnális oszcilláció is. Tekintettel arra, hogy az első gyors inzulin kibocsátás a T2DM esetében eltűnik, a modell a T2DM esetében teljes leírást ad.

A megmaradási tételek alkalmazásával:

$$\frac{dG(t)}{dt} = \text{glukóz termelés} - \text{glukóz fogyasztás}$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \text{inzulin termelés} - \text{inzulin eltávolítás}$$

A fentiek alapján (egyszerűsített jelölésekkel) a két késleltetést tartalmazó differenciálegyenlet (a pontos leírást ld. Li és Makroglu cikkeiben [17,18]):

$$\frac{dG(t)}{dt} = G_{be} + f_2(G(t)) - f_3(G(t))f_4I(t) + f_5(I(t - \tau_2))$$

$$\frac{dI(t)}{d(t)} = f_1(G(t - \tau_1)) - d_i I(t)$$

ahol:

G_{be} : az éjszakai étkezési szünetet (kb. 8 óra) követően infúzió formájában (pl. konstans térfogati sebességgel) bevitt glukóz mennyiség

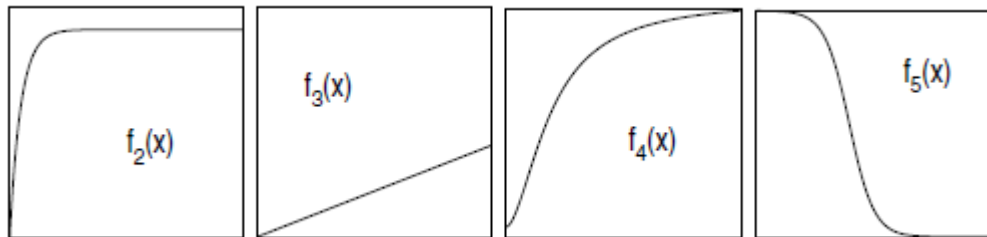
$f_1(G)$: az inzulin szekréció, a glukóz szint függvényében. A függvénybe be van építve a τ_1 késleltetés. $f_1(G)$ függvényformája szigmoid görbe, amely kifejezi, hogy a glukóz szint növekedése növekedést vált ki az inzulin szintben, egy meghatározott időn belül.

$f_2(G)$: az inzulin-független sejtekben (elsősorban az agyban és az idegsejtekben) történő glukóz fogyasztást írja le. $f_2(G)$ olyan növekvő függvény, amely aszimptotikusan közelít egy biológiailag meghatározott értékhez. Fizikailag azt fejezi ki, hogy az agy és az ideg sejtek a mindenkor rendelkezésre álló glukóznak egy hányadát elfogyasztja.

$f_3(G)$ és $f_4(I)$: az inzulin-függő glukóz fogyasztás értékét határozzák meg, az izom és zsírszövet sejtekben. Az $f_3(G)$ lineárisan növekvő függvénye a glukóz szintnek, $f_4(I)$ pedig logaritmikusan növekvő függvény.

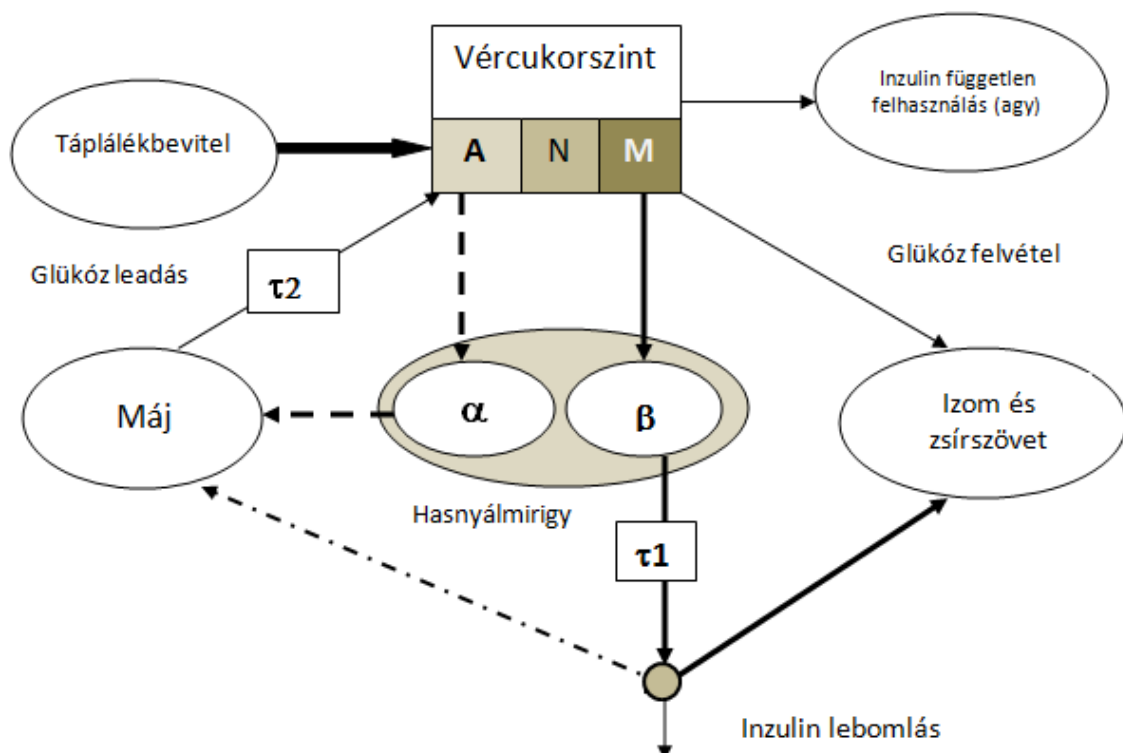
$f_5(I)$: a máj glükóz termelését mutatja, az inzulin szint függvényében. Ez is szigmoid formájú, de csökkenő függvény, azaz, a magas inzulin szint, bizonyos τ_2 késleltetést követően leállítja a máj glükóz termelését.

$d_i I(t)$: az inzulin kiürülése a szabályozó rendszerből. (Az inzulin rövid felezési idővel rendelkezik (kb. 4-6 perc), lehetővé téve, az anyagcsere relatíve gyors szabályozását). A véráramban keringő inzulin kiválasztását részben a máj végzi, az ún. portális keringésen keresztül. A nagyvérkörben lévő inzulin eltávolításában részt vesz még a vese (a vese rossz működése ezen a funkción keresztül problémát okoz a vércukor szabályozásban).



9. ábra. A két késleltetési modellben szereplő függvények jellege (Wang nyomán [19,20])

Li és mtsi szerint az ultradian oszcilláció lehetséges magyarázata a modellben szereplő kétféle késleltetés következménye is lehet [17].



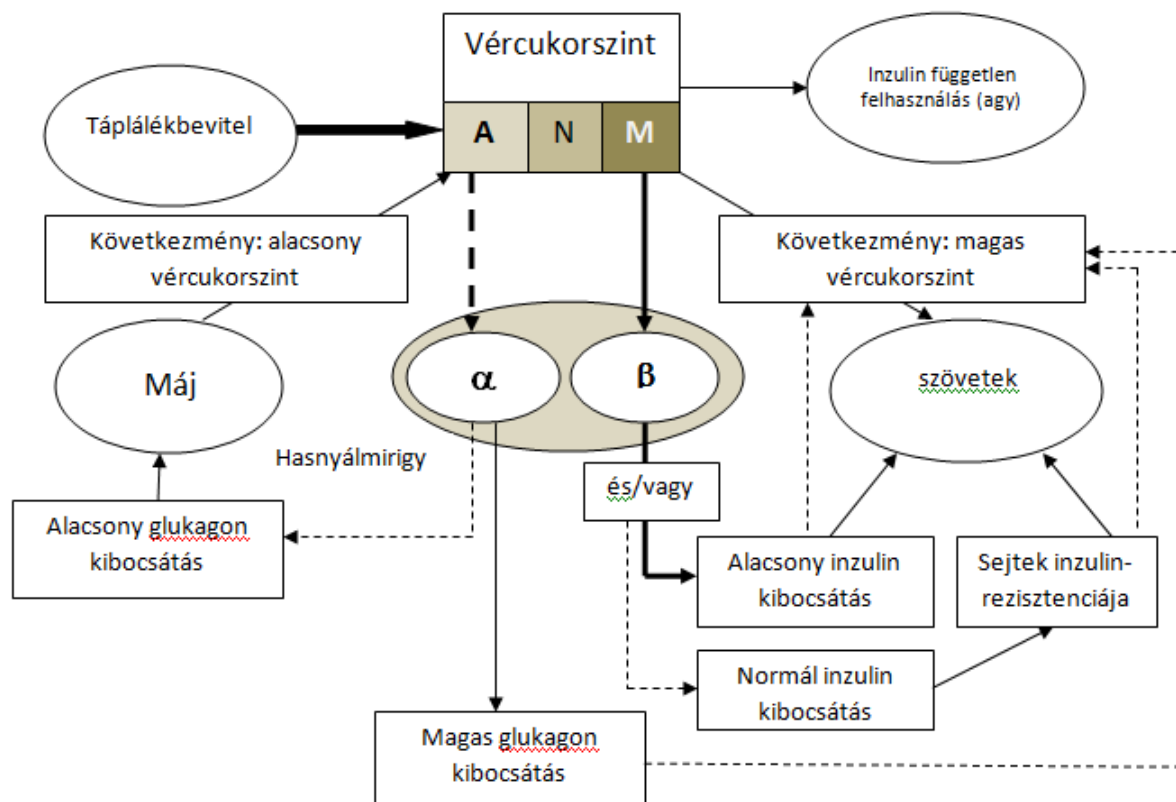
10. ábra. A két-késleltetési (rekesz-) modell vázlata. A vastag vonallal ábrázolt kapcsolat ábrázolja az inzulin kiválasztás megindulását a béta sejtekben τ_1 késleltetéssel. A pontvonal kapcsolat mutatja, hogy az inzulin leállítja a máj glükóz termelését egy bizonyos τ_2 késleltetéssel.

Diabétesz mellitus

A cukorbetegség (diabétesz mellitus) olyan anyagcsere betegség, amelynél a sejtek (izom és zsírszövet) nem képesek elegendő cukrot felvenni a vérből, következésképpen a vércukorszint kórosan megnövekszik. A jelenség hátterében az inzulin abszolút vagy relatív hiánya áll. Ennek értelmében beszélünk 1-es vagy 2-es típusú diabétesz mellitusról (T1DM ill. T2DM). A két típus etiológiai szempontból jelentősen különbözik. A T1DM esetében autoimmun betegség következtében gyakorlatilag teljesen megszűnik az inzulintermelés, mesterségesen, kívülről kell pótolni. A T2DM esetében a háttérben korlátozott inzulintermelés és/vagy inzulin rezisztencia áll, következésképpen, a sejtek nem képesek (ill. korlátozott mértékben képesek) felvenni, a véráramban keringő glükózt.

A biológiai mérések valamint a kapcsolódó modellek jelentős szerepet játszanak a folyamatok mélyebb megértésében, és a védekezés módszereinek kidolgozásában. Ajmera és mtsi [21] több mint 220 matematikai modellt számoltak össze, amelyeket a kutatók az utóbbi 50 évben dolgoztak ki, hogy a diabétesz egészének vagy valamely részproblémájának értelmezését segítsék.

A T2DM esetében a helyzet kialakulásáért jelentős mértékben a tartósan helytelen táplálkozás, elhízás áll. Ebből az is következik, hogy a megelőzés is elsősorban a helyes életmód/táplálkozás és fizikai aktivitás segítségével érhető el. Kutatási eredmények szerint [8] egészséges testfelépítés esetén a zsírszövet bőr alatti és zsigeri részei is képesek a glükóz felvételre, de a zsigeri rész glükóz felvétele lényegesen meghaladja a bőr alatti réteget. Túlsúlyos egyének esetén a zsírszövet inzulin rezisztenssé válik, egyes adatok szerint már jóval kisebb túlsúlynál, mint korábban gondolták. A fenti tulajdonság a centrális elhízás esetén jelentkezik [8,9].



11. ábra. A szabályozórendszer kóros működése diabétesz mellitus esetén. A kóros működés során kialakuló különbségeket ld. a 6. ábra alapján [18].

Egyes kutatások szerint [17,18] a relatív vagy abszolút inzulinhiány esetén a vércukor szabályozás normális (fiziológiás) folyamata megszűnik, a β -sejtek nem képesek adaptálódni a kialakult helyzethez. A β -sejtek megromlott működése a glükóz toxicitás eredménye [22-24]. Ez azt jelenti, hogy a krónikus hiperglikémia elősegíti a β -sejtek pusztulását. A hiperglikémia hátterében a helytelen táplálkozás, az elhízás, és az ennek következményeként kialakuló „oxidatív stressz” fontos szerepet foglal el (Megj: „Oxidatív stressz” akkor lép fel, amikor a reaktív oxigén fajták és a test saját védő antioxidánsai közötti egyensúly, a „homeosztázis” felbillen).

A kialakult (vagy kialakulóban lévő) betegség esetében az első lépést az új helyzethez igazodó életmód (táplálkozás és fizikai aktivitás) kialakítása/visszaállítása jelenti, amelynek konkrét formáit számos cikk és állásfoglalás tartalmazza [25]. Az egészség megőrzésével táplálkozástudományi oldalról foglalkozó óriási szakirodalom a megelőzés, majd később a szekunder prevenció érdekében fontos szempontokat dolgozott ki. Ezen szempontok egy része beépült a következő fejezetben ismertetett táplálkozási tanácsadó rendszerbe.

Érdekes megjegyezni, hogy a 2-es típusú diabetes esetében az ismertetendő táplálkozási megközelítéseken kívül, a farmakológiai szabályozás különleges lehetősége lehet a β -sejt tömegének/mennyiségének pótlása, szabályozása is. Ennek módját illetően ld. [11,12]

Táplálkozási és életmód tanácsadás/tanítás, prevenció

A T2DM esetében az elsődleges klinikai célkitűzés az átlagos vércukorszint meghatározott korlátok között tartása [25]. A klinikai gyakorlatban az átlagos vércukorszint jellemzésére/ellenőrzésére a HbA1C szintet használják, amit átlagosan háromhavonta végzett mérésekkel ellenőriznek. (A HbA1c vagy glikohemoglobin a vörösvértestekben található és a vért vörösre festő hemoglobin egy formája, melyben a hemoglobinhoz glükózt köt. A glükózzal kötésben lévő (glikozilált) hemoglobin aránya a teljes hemoglobinhoz képest (százalékban kifejezve) a cukorbetegség kezelésének egyik fontos laborparamétere.) Segítségével megállapítható, hogy milyen volt a beteg átlagos vércukorszintje az elmúlt három hónapban. A cukorbetegség kezelésének a célja, hogy a HbA1c érték 6,5% (de inkább 6%) alatt maradjon, hogy a cukorbetegség hosszú távú szövődései csak később vagy egyáltalán ne jelentkezzenek. A fenti %-os érték azt jelenti, hogy újbegyől vett minták esetén a vércukorszintnek 6.1, de maximum 7.2 mmol/l alatt kell maradni.

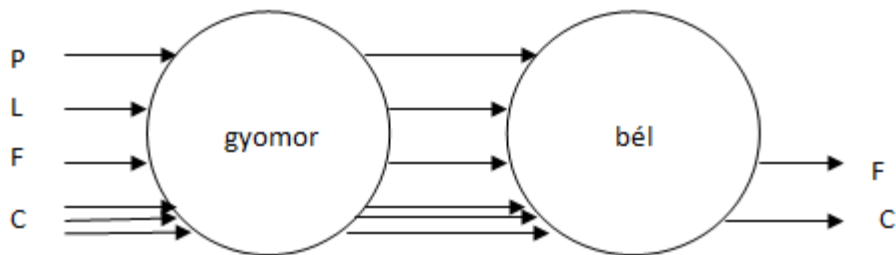
Az újabb vizsgálatok szerint a HbA1c önmagában nem jellemzi a T2DM beteg állapotát, ugyanis a helyes diagnózis és terápia igényli a vércukorszint variabilitásának ismeretét is. A kutatási eredmények szerint olyan gyógymódra van szükség, amely nem csupán az átlagos vércukorszintet, de a glükóz variancia értéket is alacsony szinten tartja, a sejteket pusztító ún. oxidatív stressz elkerülése/mérséklése érdekében [23,24]. Monnier szerint a variabilitás kívánatos szintje (3SD): legfeljebb 40 mg/dl, =2.2 mmol/l [26] a T2DM betegeknél.

A megfelelő táplálkozás megtervezése

A fentiekben tárgyalt két rekeszes modell kapcsolatot teremtett a bevitt glükóz és a válaszként megjelenő inzulin koncentráció között, az idő függvényében. Impulzusszerű glükóz bevitel esetén (IVGTT), a számítás egyszerű, ahogy arra a 8. ábra mutatott példát. A valóságos táplálkozás esetén a helyzet lényegesen bonyolultabb, hiszen a táplálékbevitel nem impulzusszerűen, hanem időben elhúzódóan, és vegyes összetételben történik, erre utal a 12.

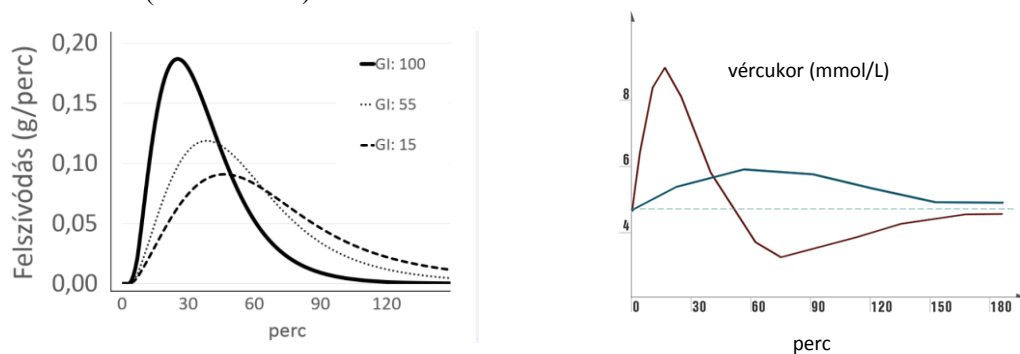
ábra. Nyilvánvaló, hogy a teljes folyamat leírása a táplálékbeviteltől, a tápanyagok felszívódásától az anyagcsere termékek eltávolításáig, matematikailag is bonyolult feladat, és számos egyszerűsítő lépést/közelítést igényel, amelyek háttérben megfelelően kivitelezett kísérletes vizsgálatok, paraméter meghatározások állnak. A dolgot bonyolítja, hogy a folyamatok paraméterei személyenként változóak.

A részletes modell vizsgálatára a T1DM betegeknél van szükség, különösen a mesterséges hasnyálmirigy fejlesztés érdekében. Az alábbi ábra érzékelteti a kétrekeszes modell bemenő és kimenő paramétereit, amelyeket kvantitatívan összesen 14, a figyelembe vett 14 állapotváltozó viselkedését jellemző differenciálegyenlet ír le [27,28].



12. ábra. Két rekeszes modell a felszívódási tulajdonságok vizsgálatára. A sok bemenő és kimenő nyíl reprezentálja a kevert táplálkozás komponenseit, amelyek különböző felszívódási tulajdonságokkal jellemezhetők. Első lépésben a feldolgozás a gyomorban, második lépésben, a bélrendszerben (elsősorban a vékonybélben) történik. Az ábra megkülönbözteti a táplálék fő komponenseit, amelyek felszívódási tulajdonságai különbözőek [27]. (P:protein, L:lipid, F:rost, C: mono- és poliszacharidok)

A 13.a ábra példát mutat be az azonos szénhidrát tartalmú, de különböző glikémiás indexű táplálékbevitel esetén megvalósuló szénhidrát abszorpcióra. (A glikémiás index jelentése: egy tápanyag inzulinszintet emelő hatása a cukorhoz képest. A cukor glikémiás indexe 100.) A 13b ábra a vércukorszint választ mutatja magas és alacsony glikémiás indexű táplálékbevitelt követően. Fontos észrevenni, hogy a magas glikémiás indexű étel fogyasztása gyors és magas vércukorszint emelkedést okoz, de ugyanakkor a vércukorszint a magas értékről az indulási érték alá zuhan. Ez éhség érzetet vált ki, ami újabb táplálékbevitelre készíti az adott személyt. A magas vércukorszint stimulálja az inzulin kiválasztást, ezen keresztül a sejtek glükóz felvételét, majd a zsírszövetekben történő elraktározást (azaz a hízást) is.



13. ábra. Azonos szénhidrát tartalmú, háromféle étel felszívódási görbéje (a), vércukor válasz magas és alacsony glikémiás indexű táplálékbevitel esetén [29] (b).

Az alacsony glikémiás indexű táplálkozás azon túlmenően, hogy csökkenti a glükóz variabilitást, további előnyös következményekkel is jár, csökkenti a metabolikus szindróma

kialakulás esélyét. A metabolikus szindrómáról akkor beszélünk, ha az alábbi kockázati tényezők közül legalább három jele van [30] :

- * elhízás (centrális, ún. alma-típusú)
- * kóros vérzsír-összetétel (alacsony HDL-kolesztrein, emelkedett triglicerid)
- * magas éhgyomri vércukor szint
- * emelkedett vérnyomás

Életmód tanácsadó rendszer

Az alábbiakban a Pannon Egyetemen kifejlesztett LAVINIA tanító/tanácsadó szakértői rendszer vázlatos ismertetésére kerül sor általában, és konkrétan az okostelefonra alapozott rendszer kapcsán [31,32].

A LAVINIA elsődleges feladata, az egészséges táplálkozás kialakítása, az egészségmegőrzés segítése volt. A nemzetközi ajánlások értelmében az egészségmegőrzés érdekében a táplálkozás és a fizikai aktivitás egyensúlyba hozásával tehetünk a legtöbbet (ld. hízás modell). Ez a korábbihoz képest jelentősen megváltozott életmódú, civilizált világban, egy célzott, személyre szabott tanítási folyamattal segíthető. Nyilvánvaló, hogy a tanítás hagyományos módon, azaz személyes konzultációk során, egyénre szabottan, az érintettek nagy száma miatt nem végezhető el, de az informatikai eszköztár és a felhalmozott táplálkozástudományi ismeretek alapján megoldható.

A fejlesztés későbbi fázisában a célkitűzés kiterjedt a T2DM, illetve az azt megelőző állapot mérséklésére. Nemzetközi ajánlások alapján, ebben a fázisban a cél a túltáplálás megállítása, valamint a kiegyensúlyozott táplálékbevitel biztosítása [25], a testsúly, a magasság, és a fizikai aktivitás adatai alapján. Az össz-energiabevitel mérséklésen túl szükséges a főkomponenseknek, azaz a fehérjének, a cukornak és zsírbevitelnek a részarányát is meghatározni. Erre nomogramok, kalkulátorok állnak rendelkezésre. Ezek az adatok módosulhatnak speciális kívánások, körülmények esetén. A céladatok rögzítése, orvosi közreműködéssel a rendszer használat elején szükséges, a későbbiekben a páciens napi adatbevitelének naplózása, alapján a rendszer automatikusan véleményezi a táplálkozást, a helytelennek tartott tételeket konkrétan visszacsatolja a felhasználó számára. A táplálék összetétel finomabb struktúráját az ún. táplálkozási piramisok határozzák meg, egészségesek, és betegek, például cukorbetegség esetén (18. ábra). Különbőféle krónikus betegségek esetén az egészségmegőrzés érdekében kifejlesztett tanácsadó rendszer továbbra is használható, de ilyenkor a célparamétereket orvosi, ill. nemzetközi ajánlások alapján módosítani kell (példaként ld. a 3. táblázatot).

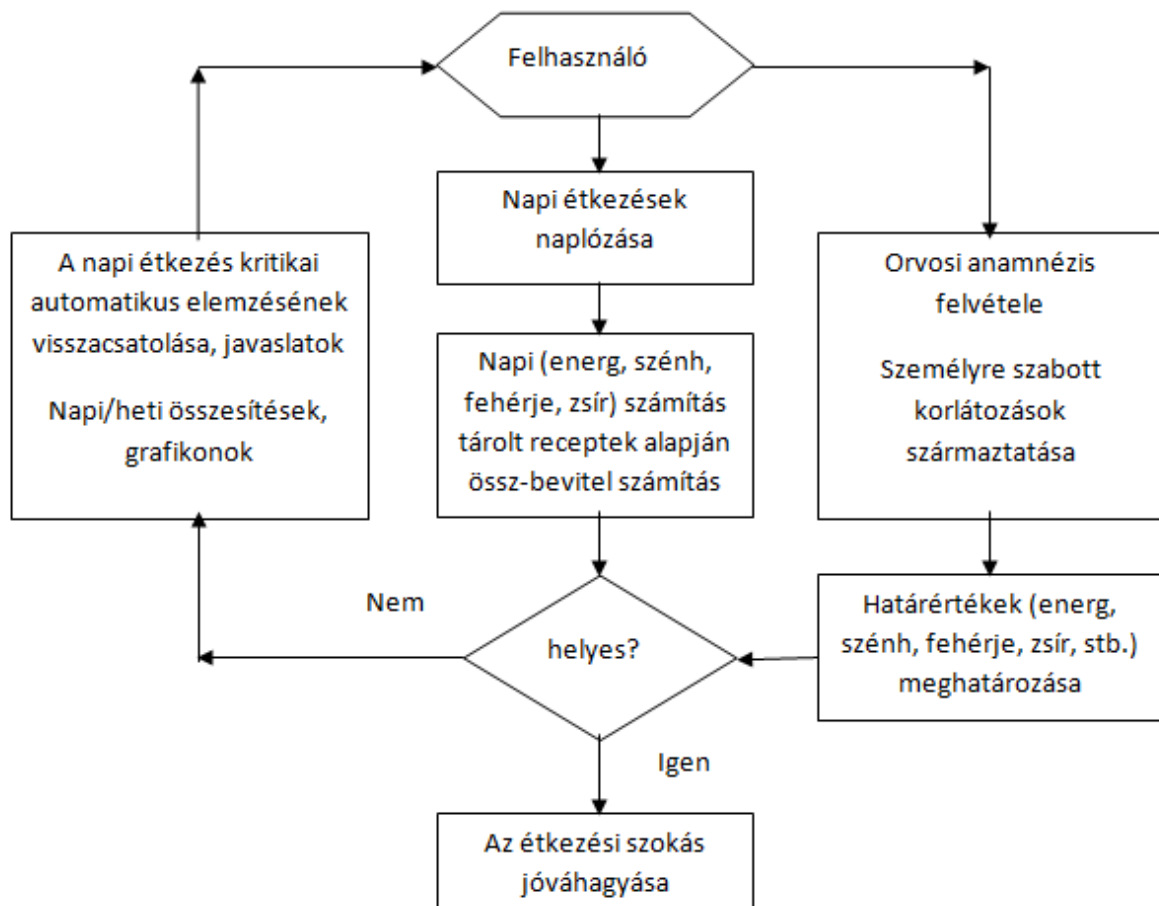
A 16. ábrán vázolt szakértői rendszer magját egy nagy tápanyag-adatbázis képezi, amely több forrásból tartalmaz táplálkozással kapcsolatos ismereteket, többek között az USDA (US Department of Agriculture) adatbázisából. Az adatbázis tervezéséből fakadóan támogatja a többnyelvű működést, a címkék mindenhol többnyelvűek. A Laviniát fejlesztő dietetikus szakértők számos élelmiszert és receptet is feltöltöttek az adatbázisba, ami jelenleg 1742 élelmiszert (az USDA élelmiszerekkel együtt 9364) tartalmaz. Továbbá, az adatbázis részét képezi 1070 recept.

A Lavinia „dietétikai anamnézis” modulja fiziológiai paraméterekből (pl. magasság, testsúly), az ismert krónikus betegségekből, és allergiákból épül fel, amelyekből kiszámolja páciensre szabottan az ideális határértékeket, és meghatározza az élelmiszerek azon halmazát, amelyek nem ajánlottak számára. A jelenlegi dietétikai adatbázis 21 betegségre vonatkozó adatot tartalmaz, amelyek átlagosan 5 határértéket foglalnak magukba.

Az alkalmazás lelkét egy étkezési és fizikai aktivitási tevékenységet rögzítő naplózás jelenti. Tipikusan egy nap után, a rendszer automatikusan összesíti a bevitt ételek mennyiségét és összetételét, valamint hasonlóan jár el, csak egyszerűbb kritériumok szintjén a fizikai aktivitással kapcsolatban. Az összesítést a szolgáltatást igénybevevő személy előzetes orvosi vizsgálata/jóváhagyása alapján meghatározott célokhoz kell igazítani. Egészséges személyek esetében a cél az optimális BMI elérése és tartása a táplálkozástudományi kritériumok szerint összeállított menük segítségével. Betegeknél, pl. diabétesz (T2DM), a cél valamelyest módosul, de a naplózás, illetve a visszacsatolással történő tanítás marad. Nyilvánvaló, hogy amennyiben a naplózás csak az elfogyasztott ételek nevét tartalmazza, és a részletes recepteket nem, a rendszer nem képes értékelni, ill. minimalizálni a napi vércukor variabilitást, ami a korábban elmondottak szerint elsőrendű követelmény.

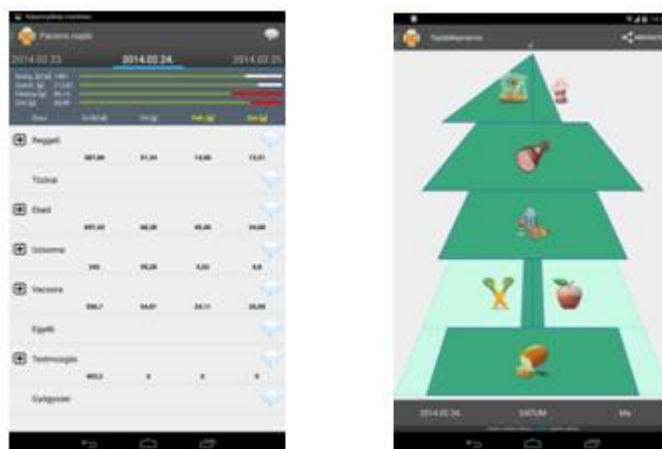
3.táblázat. Részletek az American Diabetes Association ajánlásaiból [25]

Javaslatok	
Energia bevitel, túlsúly és elhízás	Diabéteszes, vagy diabétesz veszélyeztetett túlsúlyos vagy kövér páciensek esetében mérsékelt súlycsökkentés (5-10%) ajánlott az inzulinrezisztencia mértékének javítása érdekében
	Életmódváltás, csökkentett zsír bevitel (a teljes energia bevitel 30%-a), rendszeres fizikai aktivitás hosszabb távon 5-7% súlyvesztést eredményez.
	Rendszeres fizikai aktivitás az életmódváltással együtt hosszú távon is tartósítja a súlyvesztést.
Diabétesz prevenció	A T2DM szempontjából veszélyeztetett személyek esetében életmódváltás, kb. 7%-os súlycsökkentés, rendszeres fizikai aktivitás (pl. séta, 150 perc/hét), és a redukált zsír bevitel csökkenti a T2DM kialakulásának a kockázatát, ezért ajánlott.
	A T2DM szempontjából veszélyeztetett személyek esetében ajánlott az USDA által tanácsolt 14g/1000 kcal rostbevitel, és növényi mag tartalmú táplálékbevitel (legalább a mag bevitel felében)
	Alacsony glikémiás indexű, rostokban gazdag tápanyagbevitel ajánlott.
	Egyes tanulmányok szerint a mérsékelt alkohol fogyasztás csökkentheti a diabétesz kialakulásának kockázatát, de a diabétesz szempontjából veszélyeztetett személyeknek nem ajánlott az alkohol fogyasztása.
Néhány ajánlás a T2DM betegek részére	A gyümölcs, főzelék, magvas étel, zöldség, alacsony zsír-tartalmú étkezés ajánlott.
	A 130g/nap értéknél alacsonyabb szénhidrát bevitel nem ajánlott.
	A glikémiás index figyelembevétele előnyös lehet.
	Diabétesz esetén a kardiovaszkuláris rizikó mértéke azonos mint a nem diabéteszes, de már kardiovaszkuláris betegségen átesett beteg esetében. Ezért az ajánlás szerint a telített zsírok mennyisége ne haladja meg a teljes kalóriabevitel 7%-át.
	Amennyiben diabéteszes beteg alkoholt fogyaszt, annak mennyisége ne haladja a napi 1 pohár mennyiséget nők esetében, 2 pohár férfiaknál.
	Addicionális vitaminok vagy ásványi sók fogyasztása nem indokolt.



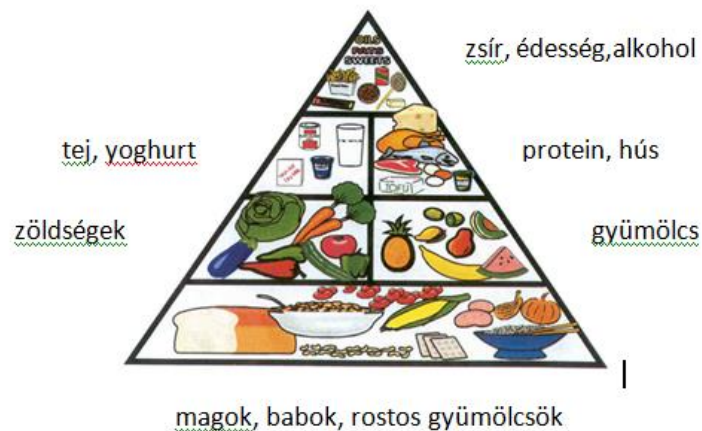
14.ábra. A visszacsatolt táplálkozási tanácsadó rendszer (Lavinia) logikai felépítése.

A fenti szempontok alapján készült okostelefonos megoldás két felületét a 15.a és 15.b ábrák mutatják.



15. ábra. 15.a a naplózás kezelőfelülete, 15.b a napi bevitel kiegyensúlyozottságát grafikus formában mutató, (ebben az esetben) „torzult” táplálkozási piramis felület.

Jól látható, hogy a zöldség gyümölcs bevitel lényegesen elmaradt a kívánatostól, míg pl. a húsfélék lényegesen meghaladták azt. A diabéteszes betegek esetében ajánlott fogyasztási profil ábrázolását a 16. ábra mutatja.



16.ábra. A diabéteszes betegek kívánatos táplálkozási struktúráját bemutató táplálkozási piramis.

Automatikus étkezési terv generálása mesterséges intelligencia modullal

A számítógéppel segített, a táplálkozástudományi ajánlásoknak, esetleg gazdasági előírásoknak eleget tevő menütervezés aktív kutatási terület már az 1960-as évek óta. A probléma nehézségét az a tény adja, hogy a keresési tér rendkívül sokdimenziós, valamint sok numerikus határértéknek kell megfelelni. A másik nehézséget az okozza, hogy dietetikai tudás lefordítása a számítógépek nyelvére bonyolult modellezési feladat. A genetikus algoritmusok (GA) köztudottan jól viselkednek nagy keresési terekben, valamint a szakértői tudás aránylag egyszerűen integrálható az algoritmus fitness függvényébe [33].

A genetikus algoritmusok alapelve hasonló a biológiából ismert evolúcióhoz. A genetikus algoritmusokban a populációk lehetséges megoldások absztrakt reprezentációit tartalmazzák, amelyek jobb megoldások felé evolválódnak különböző genetikus technikák segítségével, mint az öröklés, a mutáció, vagy a keresztezés. A megoldás jóságát az ún. fitness függvény határozza meg. A menügenerálási folyamat egy kezdő populáció generálásával indul. Ezen a ponton lehetőségünk van előző esetek felhasználására is, ezzel gyorsítva a generálás folyamatát. A populációban található egyedek sztochasztikusan kiválasztódnak, mutálódnak, és újrakombinálódnak; ezzel áll össze a következő iteráció számára a populáció. N iteráció után a legjobb egyedek reprezentálják a probléma „optimálisnak tekinthető” megoldásait (optimális étkezési terv, amely megfelel a mennyiségi megkötéseknek, valamint a harmóniaszabályoknak).

A MenuGene többszintű, többcélú genetikus algoritmust (GA) használ a numerikus megkötések kielégítésére, és egy halmazalapú szabálykészletet a harmóniaszabályok leírására. A szabályhalmaz is a Dietary alkalmazásban szerkeszthető. A Pannon Egyetem munkacsoportja által implementált GA egy heti étkezési javaslat generálására alkalmas, miközben törekszik a numerikus megkötések és a harmóniaszabályok lehető legpontosabb kielégítésére.

A kísérletek szerint a numerikus korlátoknak, valamint a harmóniaszabályoknak megfelelő egy hétre szóló étkezési tervek generálási ideje 1 perc, miközben egy ilyen folyamat legalább

3 óra ráfordítást igényel egy szakértőtől. Amennyiben a receptek figyelembe veszik a glikémiás indexeket is, a rendszer elvileg képes a T2DM esetében megkívánt menüket generálni.

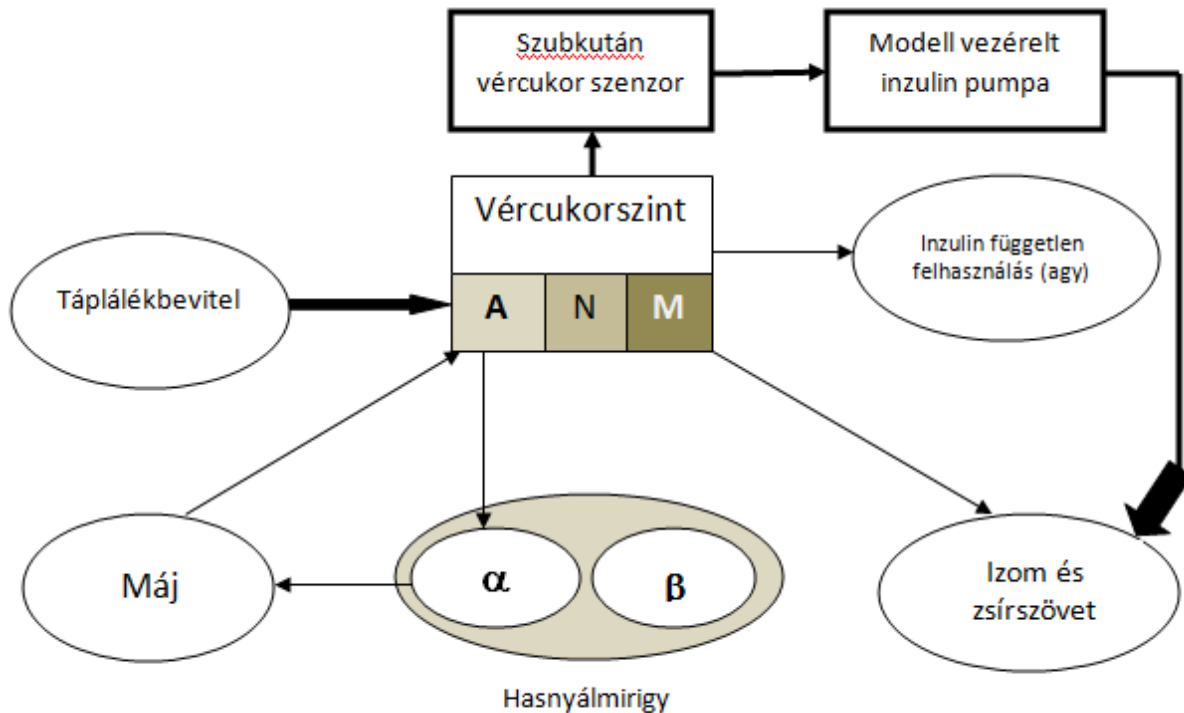
Dietétikai anamnézis/ táplálkozási és fizikai aktivitási célkitűzés megfogalmazás (hogyan tartható az egysúly pusztán a be-, és kimenet szabályozással)

Egészségeseknél, és a T2DM esetén a táplálék bevitelre és a fizikai aktivitásra egyaránt vannak korlátozások/ajánlások. A T2DM (a diabéteszes betegek közel 90%-a) esetén a cél, a megváltozott paraméterek (inzulin termelés, inzulin rezisztencia, stb.) mellett az átlagos glukóz szint, és variabilitás megfelelő keretek között tartása. A szabályozási feladat itt a táplálékbevitel optimalizálása, a szénhidrát bevitel korlátozása/személyre szabása, stb. Inzulinos besegítés csak akkor kell, ha az életmód változtatás és a tablettás gyógymód már nem elegendően hatékony.

T1DM : mesterséges hasnyálmirigy

A T1DM-ben szenvedő betegek esetében a vércukorszint szabályozása napi többszöri inzulin injekció alkalmazásával, akár folytonos, ún. szubkután (bőr alá szúrt) inzulin bevitellel és szigorú előírásokkal (táplálkozásra, fizikai aktivitásra vonatkozó) valósítható meg. Az életminőség javítása érdekében jelentős előrelépés az lehetne, ha a nem működő hasnyálmirigyet egy mesterséges hasnyálmirigy helyettesíthetné. Az ilyen irányú kutatások előrehaladott állapotban vannak. A feladat megoldásához számos ismeret szükséges, amelyek jobbára rendelkezésre állnak, de bizonyos technológiai megoldások további fejlesztése szükséges. A működés elvi hátterét a szabályozás érdekében kifejlesztett modellek jelentik. A kutatások eredményeképpen ma már rendelkezésre állnak „folyamatos” vércukor mérők (CGM), amelyek egy glukóz érzékelőből, egy mérő és adatátvivő rendszerből, és egy kis külső kijelző egységből állnak. A glukóz szenzor a hasi részen, a szubkután rétegbe szúrt tű, amely ezen réteg glukóz szintjét méri, ami nem azonos a vérben keringő értékkel, de ebből a vércukorszint becsülhető (egy alkalmas kibővített rekeszmodell segítségével). Az érzékelőt a felhelyezés után egy kis tapasz tartja a helyén addig a néhány napig, amíg új érzékelőt szükséges behelyezni. A glukóz szenzor felhelyezését egy speciális felhelyező eszköz könnyíti. A folyamatos mérések kiértékelését követően egy inzulin pumpa juttatja be a megfelelő mennyiségű inzulint, ugyancsak a szubkután rétegbe.

A gyakorlati alkalmazást jelenleg több probléma is nehezíti. Az egyik az, hogy a jelenlegi szenzor rendszerek csak néhány napig működőképesek, ezt követően az érzékelő cserélendő. Elvi problémát jelent, hogy a jelenlegi megoldások többnyire csak az inzulin adagolását biztosítják, ellentétben a valóságos hasnyálmiriggyel, amely a vércukor szint csökkenésére a glukagon termelés megindításával, az inzulin termelés leállításával és a májon keresztül a véráramba történő glukóz fecskendezésével reagál. Ez, az előbbinél komplexebb feladat, de léteznek már ilyen irányú, „bi-hormonal” szabályozást végző fejlesztések is. További probléma a mérési zajra érzéketlen, kellően robusztus algoritmusok fejlesztése.



17. ábra. A mesterséges hasnyálmirigy elvi felépítése. A vastag vonallal rajzolt részek külső, szubkután módon csatlakozó egységekkel vannak megoldva.

A külső folytonos mérőegységgel és inzulinpumpával rendelkező mesterséges hasnyálmirigy működését jellemző összefüggések közül az első, a glükóz időfüggését leíró egyenlet hasonló a fiziológiás működésnél leírt késleltetéses differenciálegyenlethez. Az inzulin szint változását leíró differenciálegyenlet első tagja ebben az esetben a kívülről történő bevitel intenzitását tartalmazza, a második tag változatlan.

$$\frac{dG(t)}{dt} = G_{in} + f_2(G(t)) - f_3(G(t))f_4I(t) + f_5(I(t - \tau_2))$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = I_{in}(t) - d_i I(t)$$

ahol:

$I_{in}(t)$: a kívülről történő inzulin bevitel intenzitása

G_{in} : a glükóz bevitel intenzitása

Irodalom

1. Vasan RS. A Risk Score for Predicting Near-Term Incidence of Hypertension: The Framingham Heart Study', Ann Intern Med. 2008 Jan 15;148(2):102-10.
2. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. A General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study Circulation. 2008 Feb 12;117(6):743-53.
3. Jermendy G, Nadas J, Szigethy E, Széles G, Nagy A, Hídvégi T, Paragh G, Ádány R. Prevalence rate of diabetes mellitus and impaired fasting glycemia in Hungary: cross-sectional

- study on nationally representative sample of people aged 20-69 years. *Croat Med J.* 2010 Apr;51(2):151-6.
4. Smith JM, Maas JA, Garnsworthy PC, Owen MR, Coombes S, Pillay TS, Barrett DA, Symonds ME. Mathematical modeling of glucose homeostasis and its relationship with energy balance and body fat. *Obesity (Silver Spring).* 2009 Apr;17(4):632-9.
 5. Atanasijević-Kunc M, and Drinovec J: Burden of Diabetes Type 2 Through Modelling and Simulation
 6. Hall KD. Computational model of in vivo human energy metabolism during semistarvation and refeeding. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006 Jul;291(1):E23-37. Epub 2006 Jan 31.
 7. Christiansen E, Garby L, Sørensen TI. Quantitative analysis of the energy requirements for development of obesity. *J Theor Biol.* 2005 May 7;234(1):99-106.
 8. Stolic M, Russell A, Hutley L, Fielding G, Hay J, MacDonald G, Whitehead J, Prins J. Glucose uptake and insulin action in human adipose tissue--influence of BMI, anatomical depot and body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002 Jan;26(1):17-23.
 9. Wijesekara N, Thong, F.S.L, Costin N. Antonescu CN, Klip A: Diverse Signals Regulate Glucose Uptake into Skeletal Muscle, *Canadian Journal of Diabetes* Volume 30, Issue 1, 2006, Pages 80–88
 10. Gallenberger M, Castell W, Hense BA, Kuttler C: Dynamics of glucose and insulin concentration connected to the β -cell cycle: model development and analysis *Theoretical Biology and Medical Modelling* 2012, 9:46
 11. Bouwens L, Rooman I: Regulation of pancreatic beta-cell mass. *Physiol Rev* 2005, 85:1255–1270.
 12. Dor Y, Brown J, Martinez OI, Melton DA. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature.* 2004 May 6;429(6987):41-6.
 13. Gerich JE: Is Reduced First-Phase Insulin Release the Earliest Detectable Abnormality in Individuals Destined to Develop Type 2 Diabetes? *Diabetes* 51 (Suppl. 1): S117–S121, 2002
 14. Caumo A and Luzi L: First-phase insulin secretion: does it exist in real life? Considerations on shape and function *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E371–E385, 2004;
 15. Overgaard RV, Jelic K, Karlsson M, Henriksen JE, Madsen H. Mathematical beta cell model for insulin secretion following IVGTT and OGTT. *Ann Biomed Eng.* 2006 Aug;34(8):1343-54.
 16. Simon C, Brandenberger G. Ultradian oscillations of insulin secretion in humans. *Diabetes.* 2002 Feb;51 Suppl 1:S258-61.
 17. Li J, Kuang Y, Mason CC. Modeling the glucose-insulin regulatory system and ultradian insulin secretory oscillations with two explicit time delays. *J Theor Biol.* 2006 Oct 7;242(3):722-35.
 18. Makroglou A, Li J, Kuang Y: Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview. *Appl. Numerical mathematics* 56, 559-573, 2006.
 19. Wang H, Li J, Kuang Y.: Mathematical modeling and qualitative analysis of insulin therapies. *Math Biosci.* 2007 Nov;210(1):17-33.
 20. Wang H, Li J, Kuang Y.: Enhanced modelling of the glucose–insulin system and its applications in insulin therapies. *J Biol Dyn.* 2009 Jan;3(1):22-38.
 21. Ajmera I, Swat M, Laibe C, Novère NL, Chelliah V. The impact of mathematical modeling on the understanding of diabetes and related complications. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013 Jul 10;2:e54.
 22. Unger RH, Grundy S. Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. *Diabetologia* 1985; 28:119.
 23. Wright E Jr, Scism-Bacon JL, Glass LC. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *Int J Clin Pract.* 2006 Mar;60(3):308-14.
 24. Sartore G, Chillelli NC, Burlina S, Di Stefano P, Piarulli F, Fedele D, Mosca A, Lapolla A. The importance of HbA1c and glucose variability in patients with type 1 and type 2 diabetes:

- outcome of continuous glucose monitoring (CGM). *Acta Diabetol.* 2012 Dec;49 Suppl 1:S153-60.
25. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML. Nutrition recommendations and interventions for diabetes--2006: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006 Sep;29(9):2140-57
 26. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care.* 2008 Feb;31 Suppl 2:S150-4.
 27. Arleth T, Andreassen S, Orsini-Federici M, Timi A, Massi-Benedetti M: Optimisation of a model of glucose absorption from mixed meals.
 28. Hejlesen OK, Andreassen S, Hovorka R, Cavan DA. DIAS--the diabetes advisory system: an outline of the system and the evaluation results obtained so far. *Comput Methods Programs Biomed.* 1997 Sep;54(1-2):49-58.
 29. Brand-Miller JC, Holt SH, Pawlak DB, McMillan J. Glycemic index and obesity. *Am J Clin Nutr.* 2002 Jul;76(1):281S-5S.
 30. Radulian G, Rusu E, Dragomir A, Posea M. Metabolic effects of low glycaemic index diets. *Nutr J.* 2009 Jan 29;8:5.
 31. Kósa I, Tamás R, Vassányi I, Nemes M, Kozmann Gy.: Életmód-változtatást támogató mobil informatikai alkalmazások, *IME*, 2013. XII. 8. szám 58-61.
 32. Gaál B, Vassányi I, Pintér B, Kozmann Gy, Mák E: Táplálkozási tanácsadó szakértői rendszer *IME*, 2011. X. 5. szám, 33-37.
 33. Gaál B, Vassányi I, Kozmann G.: A novel artificial intelligence method for weekly dietary menu planning. *Methods Inf Med.* 2005;44(5):655-64