

Informatikai technológiák alkalmazása az orvoslásban

BENYÓ BALÁZS

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
bbenyo@iit.bme.hu

Kulcsszavak: orvos informatika, modell alapú megközelítés, szoros vércukor szabályozás, STAR

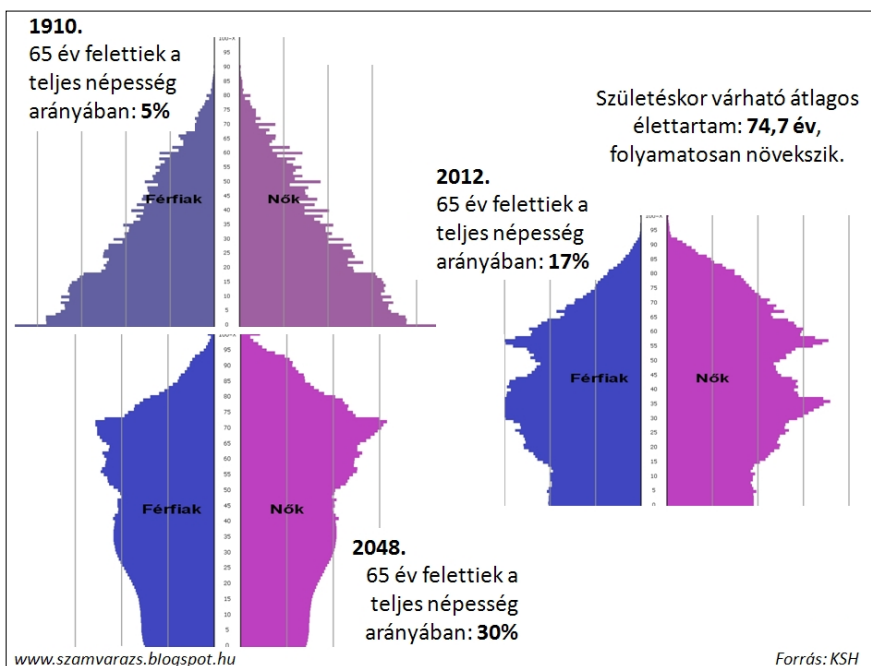
A modell alapú megközelítés lehetőséget teremt az orvosi diagnosztikai és terápiás feladatok informatikai támogatására és ezáltal azok hatékony végrehajtására, mely az egészségügy számára létkérdés az ellátás színvonalának megtartása érdekében. A cikk egy konkrét orvosi terápiás módszeren, az úgynevezett szoros vércukor szabályozást célzó STAR protokoll megvalósításán, mint példán keresztül mutatja be a modell alapú orvosi módszerek kidolgozásának, alkalmazásának lépéseit, ismertette a megközelítés tipikus problémáit és alkalmazásának jellemző módszertanát.

1. Bevezetés

A megfelelő egészségügyi ellátás biztosítása az elkövetkező évtizedekben egyre növekvő terhet jelent az egészségügyi ellátórendszer számára. Ezt számos, – évtizedek óta tartó – a társadalmat, az orvostudományt, valamint a diagnosztika és gyógyítás technológiai hátterét biztosító műszaki területeket érintő változás okozza.

A terhek növekedésének egyik közvetlen oka az ellátásra szoruló arányának folyamatos növekedése. Az egyébként üdvözlendő átlagéletkor-növekedés és az – elsősorban a nyugati társadalmakban tapasztalható – születésszám-csökkenés az egyes korosztályokba tartozó népesség eloszlását mutató korfa jelenős megváltozását eredményezte (1. ábra).

1. ábra A korfa változása az elmúlt száz évben

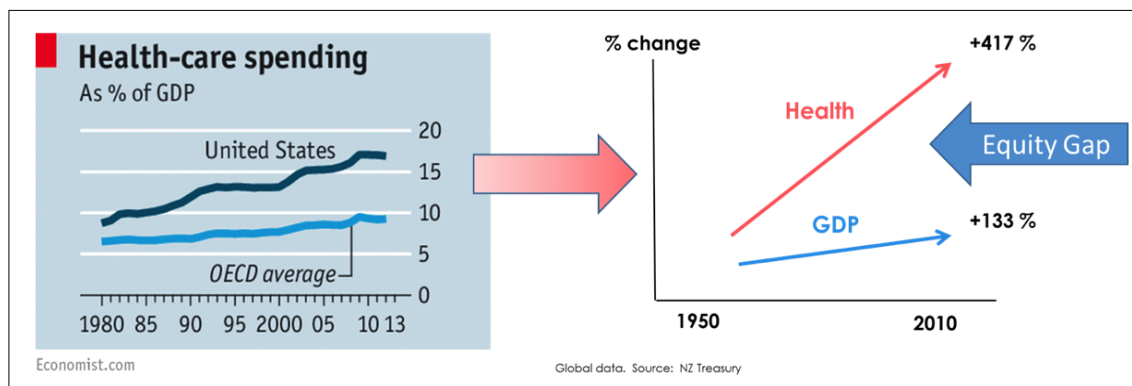


Az aktuális kilátások alapján a 65 éven felüli lakosság a jelenlegi 17%-ról kb. 30%-ra növekszik 2048-ra. Amennyiben ehhez hozzáteszük az egészségügyi ellátás szempontjából fontos tény, hogy az emberek jellemzően 65 év felett veszik igénybe az életük során igénybe vett orvosi ellátás nagyjából kétharmadát, akkor jól érzékelhető, hogy a korfa megváltozását eredményező társadalmi változások milyen mértékben növelték az egészségügyi ellátórendszer terheit.

Ezzel párhuzamosan az orvostudomány fejlődése eredményeként megjelenő új diagnosztikai és terápiás módszerek, valamint az új módszerek megvalósítását lehetővé tevő mérnöki rendszerek ára drasztikusan megnövelte egy-egy betegség gyógyításának költségeit. A képalkotó diagnosztikai berendezések fejlődése jól illusztrálja ezeket a változásokat. Ezek a ma már rutinszerűen használt berendezések többszázmillió forintos ára az egészségügyi intézmények költségvetését jelentősen megterhelik, gyors fejlődésük, a különböző új technológiák, új modalitások megjelenése kikényszeríti azok rendszeres cseréjüket.

Az egészségügyi ellátásra fordított források drasztikus növekedése jól látható azok évenkénti bontásán (2. ábra). Az abszolút számok vizsgálatánál talán többet mond, ha a GDP arányában vizsgáljuk meg ezeket az értékeket. A grafikon egyértelműen mutatja, hogy a GDP-hez viszonyított költségek drasztikusan megnöttek és ez a trend várhatóan a jövőben is folytatódik.

A közegészségügy válasza – nagyon helyesen – ezekre a változásokra egyértelmű: egyre nagyobb súlyt fektetnek a megelőzésre, valamint az egészséges életmód pro-



2. ábra
Az egészségügyi ellátásra fordított források és a GDP változása

pagálására, mint a betegségek kialakulását leghatékonyabban elősegítő módszerére. Ugyan a betegségek megelőzését célzó erőfeszítések sikerrel tudják csökkenteni az egészségügyi ellátórendszer terheit, azonban a felvázolt trend megfordítását nem várhatjuk tőlük.

Annak érdekében, hogy az egészségügyi ellátás költségnövekedésének ütemét meg lehessen fékezni, és elkerülni, hogy a megfelelő színvonalú egészségügyi ellátás ne váljon megfizethetlenné, lényeges változásokra van szükség. Az orvosi beavatkozások, diagnosztikai és terápiás módszerek költségeit csökkenteni kell. Erre a leghatékonyabb módszer a modell alapú orvosi diagnosztikai és terápiás módszerek kidolgozása és elterjesztése. Ezek lényege az orvosi probléma, betegség szempontjából releváns élettani folyamatok modellezése, majd a modell felhasználása a diagnosztikai döntések, terápiás módszerek kidolgozásában és megvalósításában. A modell alapú módszerek használatának előnye, hogy lehetővé teszik az egyes lépések informatikai eszközökkel történő támogatást, megteremtik a lehetőségét azok automatizálásának. Ezzel hatékonyabbá tehető az orvosi és ápolói munka, szélesebb körben válik elérhetővé az orvosi szaktudás, hatékonyabbá téve az ellátást.

A modell alapú megközelítés természetesen régen jelen van az orvostudományban. A napjainkban zajló, ezen a területen tapasztalható trendfordulót a modell alapú módszereknek a korábbiaknál szélesebb körű felhasználása, valamint azok alkalmazási módszertanának egységes kereteinek kialakulása jellemzi. A modell alapú orvosi megoldások egyik fontos eleme az infokommunikációs technológiák intenzív alkalmazása a diagnosztikai és terápiás módszerek megvalósítása során. A modell alapú megoldások elterjedését az orvosi gyakorlatban leginkább ahhoz a folyamathoz lehet hasonlítani, ami a huszadik század második felében zajlott az iparban, amikor az ipari termelés folyamatait lényegesen megváltoztatta az informatikai technológiák széleskörű bevonása az egyes tervezési és gyártási fázisokba.

A cikkben egy konkrét orvosi terápiás módszeren, az ún. szoros vércukor szabályozást célzó STAR protokoll megvalósításán, mint példán keresztül mutatjuk be a modell alapú orvosi módszerek kidolgozásának, alkalmazásának lépéseit, ismertetve a megközelítés tipikus problémáit és alkalmazásának jellemző módszertanát.

1.1. Szoros vércukor szabályozás

Az intenzív osztályon ápolott betegek viszonylag magas, akár 60 százalékánál előfordul a metabolikus rendszer egyensúlyának felborulása. Ezen betegek vércukorszintje közvetlenül jelzi ezt, a vércukorszint elhagyja az ún. normoglikémiás tartományt. Az egészségesnek ítélt, normoglikémiás vércukor tartomány definíciója kismértékben függ az ápolási helytől, illetve az ápolott betegek állapotától, kutatásunk során a 4-8 mmol/l-es tartományt alkalmaztuk.

Abban az esetben, ha a tartományból felfelé lép ki a beteg, inzulinadagolással vagy a táplálás mértékének csökkentésével lehet beavatkozni, amennyiben ez lefelé történik meg, az inzulinadagolás csökkentésével/leállításával, illetve a tápanyag bevitel növelésével, esetleges glükóz bólus beadásával.

A betegnek beadandó inzulin mennyiségét valamint a tápanyagbevitel mértékét meghatározó protokollokat szoros vagy szigorú vércukor-szabályozási protokolloknak nevezzük. Ilyen protokollok létrehozása számos kihívással jár [1–4], ezek megoldása sajnos több esetben sikertelennek bizonyult.

A nemzetközi együttműködésben – a University of Canterbury és a University of Liege munkatársaival közösen – végzett kutatásunk célja egy ilyen szoros vércukor-szabályozási protokoll kidolgozása volt.

1.2. A cikk felépítése

A bevezetés után következő szakasz az alkalmazott módszereket tárgyalja, nevezetesen a STAR protokoll megvalósításához szükséges modellt, magát a protokollt, végül a megvalósítás során alkalmazott in-silico szimulációs technikát [14]. Az ezt követő szakasz az eredményeket ismerteti azok értékelésével egyetemben. A cikket a tágabb kitekintést is tartalmazó összefoglalás zárja.

2. Módszerek

2.1. ICING modell

A modell alapú orvosi módszerek megalkotásának a legfontosabb lépése a vizsgált élettani jelenséget leíró modell felállítása. A legnagyobb kihívást az jelenti, hogy megtaláljuk a helyes kompromisszumot a megalkotott modell valóságshűsége és annak komplexitása között.

A fiziológiás rendszerek jellemzője a benne zajló folyamatok összetettsége és azok bonyolult egymásra hatása. Ezen viszonyok valósághű leírása általában olyan komplex modelleket eredményez, melyeket nem lehetséges alkalmazni a gyakorlati probléma megoldásakor. Ennek oka leggyakrabban az élettani modell paramétereinek meghatározásához rendelkezésre álló mérések elégtelen száma vagy a modell komplexitásából adódó túl nagy számítási bonyolultsága. A élettani rendszereket leíró modell létrehozásának az alapvető problémája így, hogy meghatározzuk, hogy mely jelenségek, élettani folyamatok azok, melyek elhanyagolása nem okoz a megoldandó feladat szempontjából elfogadhatatlan hibát vagy bizonytalanságot. Ennek megfelelően jellemző, hogy iteratív módon több modellváltozatot készítünk és elemezzük ezek alkalmazhatóságát az adott gyakorlati probléma megoldásakor.

Esetünkben a vércukor-háztartás leírására alkotott modell a ICING (Intensive Control Insulin-Nutrition-Glucose) modell lett. Ennek is több változata jött létre, míg a mostani formáját megkapta [6,8]. Az ICING modell egy kompartment modell. Leírja az emésztőcsatornán keresztül, valamint a szervezet más tárolóiból a vérbe kerülő vércukor transzportfolyamatokat, a vérbe kerülő inzulin áramlását a szövetközi térbe, ahol az irányítja sejtek anyagcseréjét. A modell számos paramétert tartalmaz, azonban az egyes betegek személyre szabott modellverziójának előállításakor ezek nagy többségét konstansnak választjuk [8]. Egyedül az inzulin-érzékenységnek SI értéke fog a beteg állapota szerint változni. Ez az inzulin-érzékenység lényegében a vérbe került inzulin vércukorszintre gyakorolt hatásának az erőssége.

A modell leíró differenciálegyenlet-rendszer a következő:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -p_G G(t) - S_I(t)G(t) \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)} + \frac{P(t) + EGP - CNS}{V_G},$$

$$\frac{dQ(t)}{dt} = n_I(I(t) - Q(t)) - n_C \frac{Q(t)}{1 + \alpha_G Q(t)},$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -n_K I(t) - n_L \frac{I(t)}{1 + \alpha_I I(t)} - n_I(I(t) - Q(t)) + \frac{u_{ex}(t)}{V_I} + (1 - x_L) \frac{u_{en}(t)}{V_I},$$

$$\frac{dP_1(t)}{dt} = -d_1 P_1(t) + D(t),$$

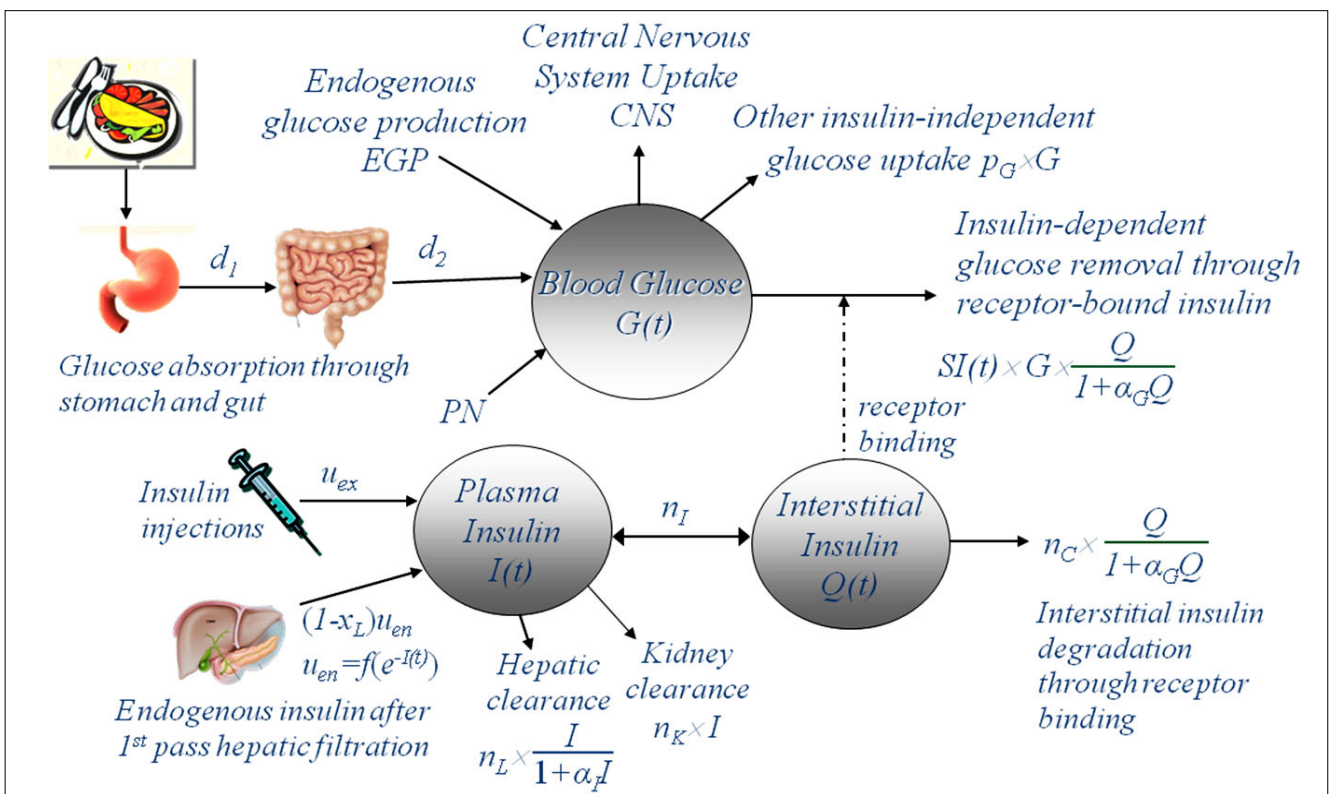
$$\frac{dP_2(t)}{dt} = -\min(d_2 P_2(t), P_{max}) + d_1 P_1(t)$$

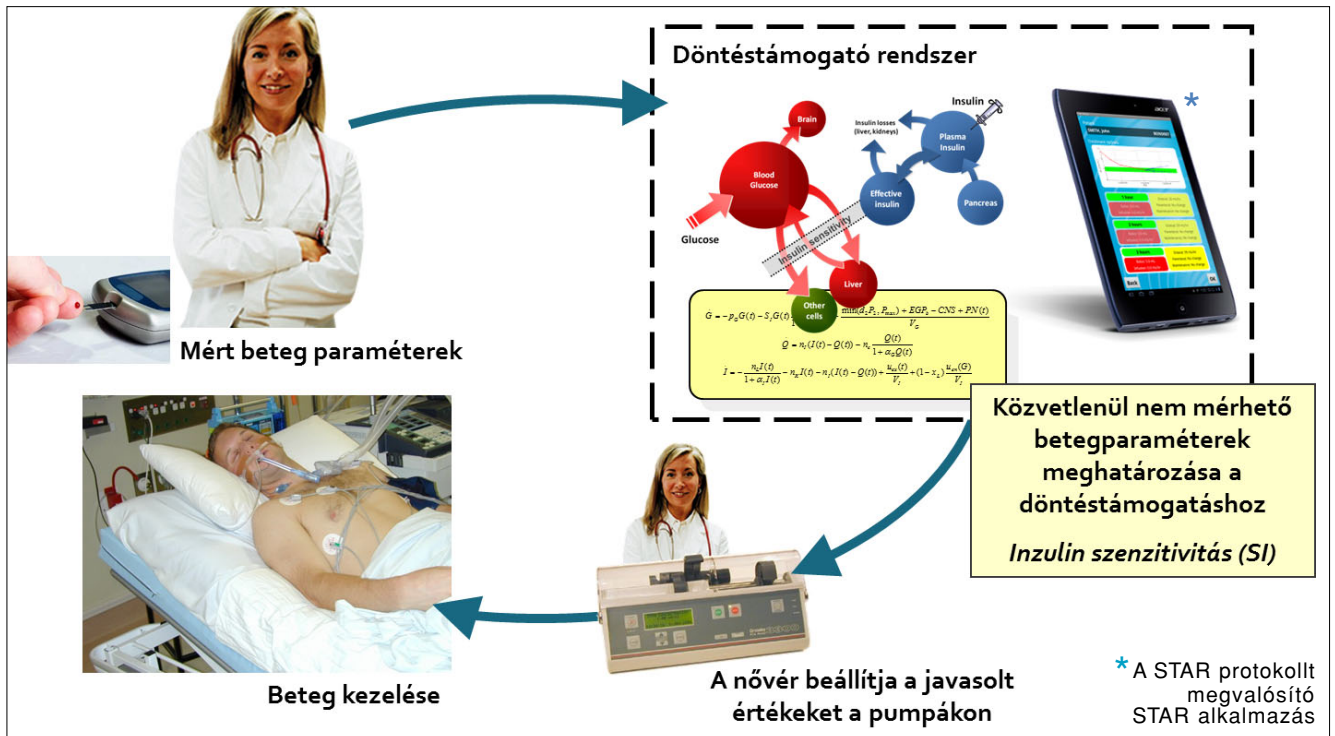
$$P(t) = \min(d_2 P_2(t), P_{max}) + P_N(t)$$

$$u_{en}(t) = \min(\max(u_{min}, k_1 G(t) + k_2), u_{max})$$

ahol G a vér vércukor-koncentrációját, I az inzulin koncentrációját jelöli, míg Q a szövetközi tér vércukor-koncentrációját jelöli. A modell részletes bemutatását, a használt paraméterek leírását és értékét a [8] és [5] irodalmak ismertetik. A 3. ábra összefoglalja a modell által leírt legfontosabb folyamatokat, illetve hatásokat.

3. ábra Az ICING modell sematikus bemutatása





4. ábra A STAR protokoll alkalmazása

A modell változóinak betegcsoportról készített statisztikák alapján számolt konstans értékre történő választása és az SI érték betegállapot-leíró változóként történő használata a korábban említett modellezés kompromisszum [10]. Az így kapott modell alapján minden egyes vércukormérés alkalmával meg tudjuk határozni az inzulin érzékenység mértékét. A modell bonyolultsága pedig megengedi, hogy a tanácsadó rendszer az egyes javasolt inzulin és tápanyag adagolási tanácsok összehasonlításakor szükséges számításokat néhány másodperc alatt elvégezze.

2.2. STAR protokoll

A STAR (Stochastic TARTgeted control) protokoll egy „nurse-in-the-loop” típusú protokoll (4. ábra) [7]. A nővér a STAR tanácsadó rendszert használja a beteg tápanyagbevitelének és inzulinadagolásának meghatározására. Ehhez a kezelés megkezdésekor a beteg adatait, valamint a megcélzott tápanyag-beviteli célértéket és annak formáját (felhasznált oldat összetételét és a beviteli utat: enterális/parenterális) beviszi a rendszerbe. A nővér ezután rendszeresen megméri a beteg vércukorszintjét, amely értékeket ugyancsak rögzít a rendszerben. A tanácsadó alkalmazás ezután kiszámolja a korábban rögzített orvosi kritériumok alapján azt a terápiát, alkalmazandó tápanyag- és inzulinbevitelt, mely optimális a beteg számára és a normoglikémiás tartományban tartja. A javasolt értékeket a kezelő személyzet természetesen minden alkalommal felülbíráhatja, amellet, hogy a megváltoztatott értékeket a rendszerben rögzítenie kell a későbbi kezelés helyes számítása érdekében.

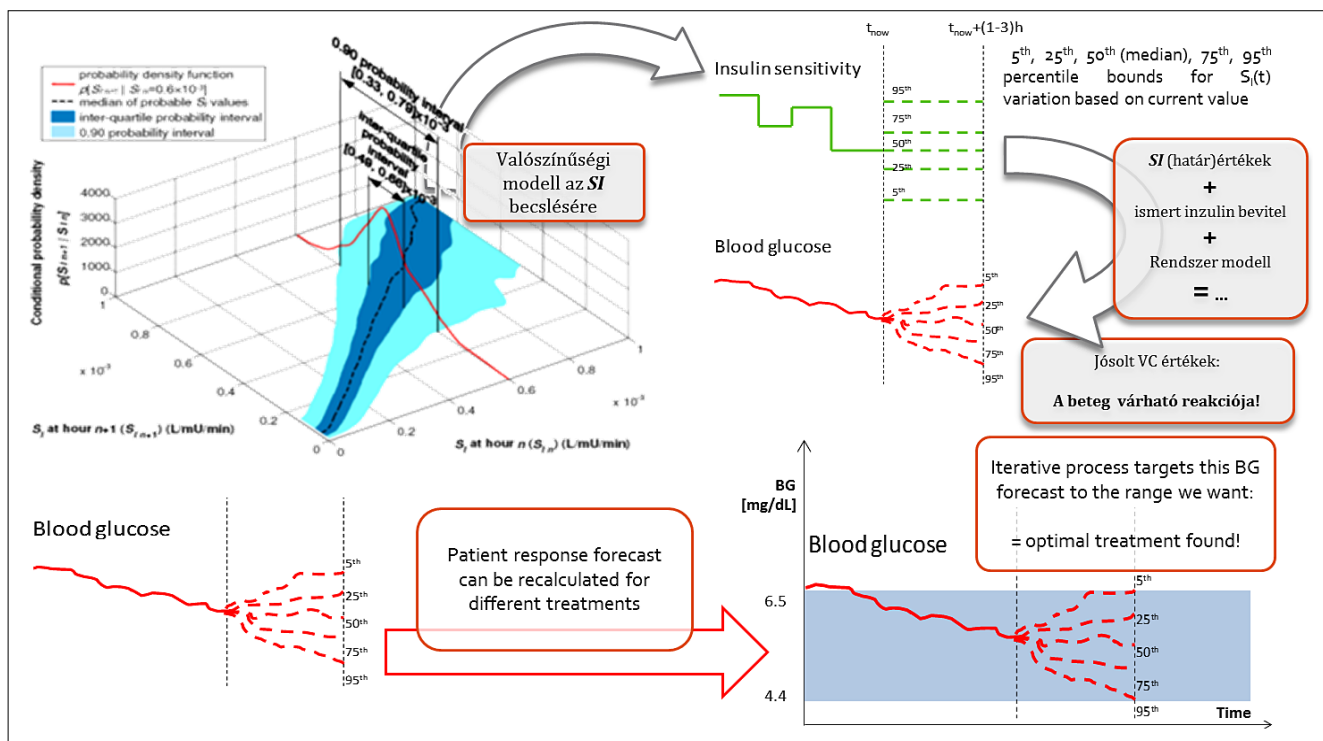
A tanácsadó rendszer a lehetséges alternatív terápiai lehetőségek összehasonlítását a modell alapján

végzi. Első lépésként egy egyszerű paraméter-identifikációt végez [11], meghatározza a beteg aktuális inzulinérzékenységi (SI) értékét (5. ábra). Ehhez minden adott, hiszen ismert a beteg aktuális vércukorszintje és a korábban bevitt tápanyag inzulinmennyiségei. Ezután a korábbi kezelések alapján készített valószínűségi modell alapján [9] meghatározza, milyen SI tartományba fog kerülni a kezelt beteg 90% konfidenciaszinttel. Ebből származtatott minimum és maximum SI értékek felhasználásával, a lehetséges paraméterterben történő szabály alapú heurisztikus kereséssel megkeresi a beteg számára optimális kezelést. Ehhez megint csak a modellt használja, azonban ebben az esetben az SI ismert paraméter, így ez alapján határozza meg a beteg jövőben várható vércukorszintjét.

A STAR tanácsadó rendszer egy Java nyelven készült, Android környezetben futó alkalmazás, melyet az orvosok és nővérek egy tableten használnak. Az alkalmazás ergonomikus felhasználói felületen teszi lehetővé az ápolási adatok gyors rögzítését, valamint az elementett és azok alapján számított adatok igény szerinti megjelenítését. A kezelések lezárása után az adatok automatikusan archiválásra kerülnek wireless hálózati kapcsolaton keresztül. Az archivált adatok hosszú távú tárolásra felhőbe kerülnek, ahonnan – megfelelő jogosítványok megléte esetén – elérhetőek mind az orvosok számára az ápolás elemzése céljából, mind a kutatók számára a protokoll továbbfejlesztése érdekében.

2.3. In-silico szimuláció

A vércukorháztartást leíró ICING modellt használjuk a protokoll tervezésekor, illetve annak módosításakor. A modellt eben az esetben úgynevezett in-silico szimulációra használjuk, mely egy általános módszer orvosi



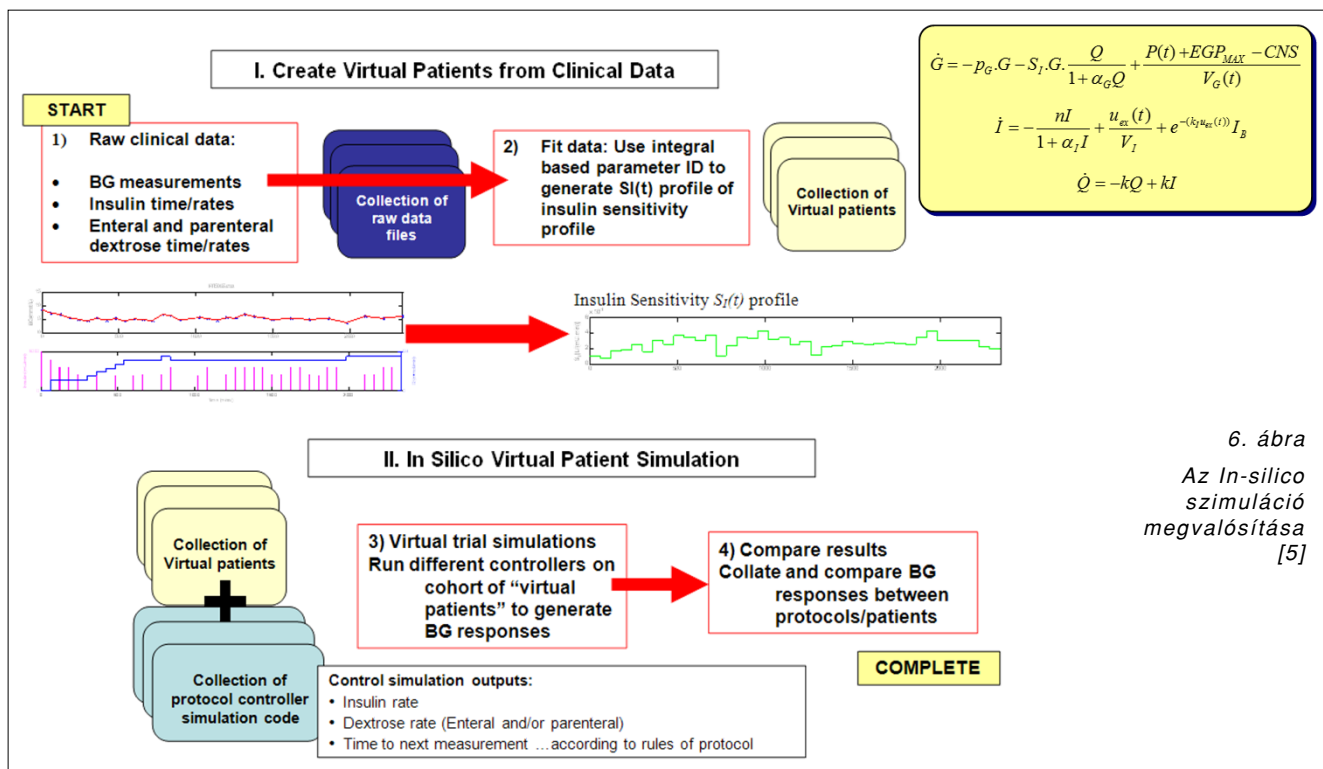
5. ábra A STAR protokoll áttekintése

vagy biológiai problémák megoldásakor. Az általános módszer lényege, hogy valós kezelések vagy kísérletek során összegyűjtött adatok alapján eltároljuk az élettani rendszer időben változó állapotát, állapot történetét.

Amennyiben rendelkezésre áll az élettani rendszer megfelelően pontos modellje, akkor az eltárolt állapotváltozók lehetőségét adnak a valós élettani rendszer szimulációjára. A módszer lényege, hogy – helyesen

elkészített modell esetén – a szimulált rendszer nemcsak azokkal a bemeneti adatokkal használható, mely esetén az állapotváltozókat előállítottuk, hanem bármilyen más bemenetek esetén is.

Az ICING modell esetén a beteg állapotát leíró változó az inzulinérzékenység (SI). A kezelések során ezt a paramétert határozzuk meg és ennek időbeni változását mentjük el. Ez az adathalmaz fog egy virtuális beteg reprezentálni, annak történetét leírni.



6. ábra Az In-silico szimuláció megvalósítása [5]

A szimuláció során a modell felhasználásával az éppen vizsgált protokoll alapján adagolt inzulin és táplálási értékek felhasználásával meg tudjuk határozni a beteg vércukorszint változását, vagyis össze tudjuk hasonlítani az egyes kezelés protokollok hatékonyságát (6. ábra).

3. Eredmények és értékelés

A STAR protokollt Magyarországon és Új-Zélandon számos kórház alkalmazza a gyakorlatban. Az 1. táblázatban a gyulai Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórházban és az Új-Zéland-i Christchurch Hospital-ban ápolott betegek kezelése során gyűjtött adatok statisztikai elemzése szerepel. Ez az a két kórház, amely a legrégebbi alkalmazói a protokollnak [16]. Az elemzés két, egymással hasonló betegcsoport adatainak a felhasználásával készült.

A táblázatban jól látható a normoglikémiás tartományban töltött viszonylag magas, 80% feletti idő. Az orvosi kezelés szempontjából az egyik legfontosabb tényező a kezelés biztonsága, mely a kórosan alacsony vércukorszintek gyakoriságával jellemezhető, nagyon kedvező képet mutat, egy százalék alatti értékkel.

Az elsődleges orvosi kritériumok mellett érdemes megvizsgálni a protokoll megvalósításához szükséges emberi munkát, mely azt mutatja, hogy a nővéreknek átlagosan két óránként kellett vércukorméréseket végezni. Ha ehhez hozzászámoljuk, hogy a tanácsadó rend-

szert lehetővé teszi az inzulin- és tápanyag-adagolási szintek gyakorlatilag a méréssel egy időben történő meghatározását szakorvosi konzultáció nélkül, úgy azonnal tapasztalható a protokoll hatékonyságra gyakorolt pozitív hatása.

4. Összefoglalás

A cikkben egy példán keresztül bemutattuk, hogy milyen jellemző feladatokkal és nehézségekkel szembesül az orvos-diagnosztikai és terápiás módszerek kidolgozója egy modell alapú megközelítéssel történő probléma megoldása során. A modell alapú megközelítés alkalmazása az orvoslásban lehetővé teszi az infokommunikációs módszerek felhasználását orvosi környezetben, megteremtve ezzel a lehetőségét a diagnosztikai és a kezelési feladatok megfelelő kontroll melletti automatizálásának. Ezen előnyök az egészségügyi feladatok költséghatékonyabb ellátását teszik lehetővé, ami a bemutatott modell alapú megközelítés terjedésének meghatározó oka a területen.

Az ismertetett példa ezt jól alátámasztja; nem csak a kezelés minősége és biztonsága, hanem a megvalósításához szükséges orvosi és ápolási idő is csökkent. A bemutatott STAR alkalmazás ebben egyedülálló a már létező szoros vércukor-szabályozási protokollokkal összehasonlítva [10]. A protokoll megvalósításához alkalmazott infokommunikációs alkalmazás hatékonyan támogatja az orvosi célok megvalósítását, amellet, hogy

1. táblázat ASTAR protokoll alkalmazásának eredményei [17]

	STAR Chch	STAR Gyula
Workload		
# VC mérések száma (ápolási óra/betegszám):	12369 (22948/336)	3050 (6244/47)
Átlagos mérési gyakoriság (óra):	1,85	2,05
Control performance		
VC median [IQR] (mmol/L):	6,8 [6,0 – 7,9]	6,8 [5,8 – 7,8]
VC céltartományban töltött idő (4,4-8mmol/L)	82,6%	85,7%
VC > 10 mmol/L tartományban töltött idő	4,4%	3,0%
Safety		
VC < 4.0 mmol/L tartományban töltött idő	0,6%	0,9%
VC < 2.2 mmol/L tartományban töltött idő	0,004%	0%
Beteg < 2.2 mmol/L alatt (nyers adat alapján)	4 (1,5%)	2 (4,3%)
Clinical interventions		
Median insulin [IQR] (U/óra):	2,7 [1,9 – 3,5]	3,2 [2,4 – 4,6]
Median szénhidrát [IQR] (g/óra):	5,1 [4,0 – 6,2]	7,4 [6,2 – 8,9]
Median táplálás arány a célhoz képest [IQR] (%)	86 [64 - 97]	80 [74 - 88]

modern technológiai megoldást kínál az azt használó egészségügyi dolgozók számára.

Az orvosi területen a modell alapú megközelítés terjedését számos helyen felismerték. Az Európai Unió mind az FP7-es, mind a H2020-as kutatási programjában nagy súlyt fektet a területen folyó kutatások ösztönzésére. Míg az FP7-es program kutatási felhívásai elsősorban a modellek kidolgozására koncentráltak – mely projektek eredményeként kialakult a Virtual Physiological Human (VPH) program [13] –, úgy a H2020-as program már a modellek gyakorlati felhasználására fókuszál, így külön felhívásokat szántak az in-silico technikák kutatásának [12].

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki minden együttműködő partnerünknek és munkatársamnak, akik ebben a cikkben ismertetett kutatásban részt vettek. Külön köszönet illeti Prof. Geoffrey Chase-t, akivel történő együttműködés lehetővé tette a STAR protokoll kutatásába történő aktív részvételt, valamint Dr. Illyés Attilának, aki úttörő módon, Magyarországon első alkalommal alkalmazta a STAR protokollt a gyakorlatban. A kutatás megvalósításához a következő programok adtak támogatást:

OTKA K116574: Sztochasztikus modellek kidolgozása intenzív terápiában alkalmazható új generációs modell alapú szoros vércukor szabályozási módszerhez: új modellektől és módszerektől a klinikai validációig,
 FP7-PEOPLE-2012-IRSES: eTime – Engineering Technology-based Innovation in Medicine, Project nr. 318943 (Marie Curie Actions – International Research Staff Exchange Scheme).
 Nagylelkű támogatásukat ez úton is köszönjük.

A szerzőről



BENYÓ BALÁZS a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemen szerzett villamosmérnöki diplomát 1992-ben, majd PhD fokozatot 1998-ban, miután megszerezte a műszaki tudomány kandidátusa címet. 2013-ban habilitált a BME-n. Jelenleg a BME Irányítástechnikai és Informatika Tanszékén egyetemi tanár. Szakterülete az orvos-diagnosztikai és orvos-informatikai rendszerek, orvosi képfeldolgozás és képfeldolgozás, biztonságkritikus szoftver- és hardverrendszerek, mobil és érintés nélküli technológiák. Számos nemzetközi és hazai alapvető kutatási és kutatásfejlesztési projekt vezetője, valamint több nemzetközi szervezet tagja, az IFAC TC 8.2 Biological and Medical Systems technikai bizottságának alelnöke. Tudományos közleményeinek száma közel háromszáz.

Irodalomjegyzék

[1] Van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., Vlasselaers, D., Ferdinande, P., Lauwers, P., & Bouillon, R. (2001). Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *The New England Journal of Medicine*, 345(19), pp.1359–1367.

[2] Wiener, R. S., Wiener, D. C., & Larson, R. J. (2008). Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *Jama*, 300(8), pp.933–944.

[3] Meijering, Sofie, et al. “Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature.” *Critical Care* 10.1 (2006): 1.

[4] Chase, JGeoffrey, et al. “Implementation and evaluation of the SPRINT protocol for tight glycaemic control in critically ill patients: a clinical practice change.” *Critical care* 12.2 (2008): 1.

[5] Fisk, L. M., Le Compte, A. J., Shaw, G. M., & Chase, J. G. (2012a). Improving Safety of Glucose Control in Intensive Care using Virtual Patients and Simulated Clinical Trials. *Journal of Healthcare Engineering*, 3(3), pp.415–430.

[6] Fisk, L. M., Le Compte, A. J., Shaw, G. M., Penning, S., Desai, T., & Chase, J. G. (2012b). STAR development and protocol comparison. *IEEE Trans Biomed Eng*, 59(12), pp.3357–3364.

[7] Evans, Alicia, et al. “Stochastic targeted (STAR) glycemic control: design, safety, and performance.” *Journal of diabetes science and technology* 6.1 (2012): 102–115.

[8] Lin, Jessica, et al. “A physiological Intensive Control Insulin-Nutrition-Glucose (ICING) model validated in critically ill patients.” *Computer methods and programs in biomedicine* 102.2 (2011): 192–205.

[9] Lin, Jessica, et al. “Stochastic modelling of insulin sensitivity variability in critical care.” *Biomedical Signal Processing and Control* 1.3 (2006): 229–242.

[10] Palumbo, Pasquale, et al. “Mathematical modeling of the glucose-insulin system: a review.” *Mathematical biosciences* 244.2 (2013): 69–81.

[11] Hann, C. E., Chase, J. G., Lin, J., Lotz, T., Doran, C. V., & Shaw, G. M. (2005). Integral-based parameter identification for long-term dynamic verification of a glucose-insulin system lmodel. *Comput Methods Programs Biomed*, 77(3), pp.259–270.

[12] Hunter, Peter, et al. “A vision and strategy for the virtual physiological human: 2012 update.” *Interface focus* 3.2 (2013): 20130004.

[13] Viceconti, M., Gordon Clapworthy & Serge Van Sint Jan. “The Virtual Physiological Human-a European initiative for in silico human modelling.” *The Journal of Physiological Sciences* 58.7 (2008): 441–446.

[14] Wong, Xing-Wei, et al. “Development of a clinical type 1 diabetes metabolic system model and in silico simulation tool.” *Journal of diabetes science and technology* 2.3 (2008): 424–435.

[15] Ferenci, Tamás, et al. “Daily evolution of insulin sensitivity variability with respect to diagnosis in the critically ill.” *PloS one* 8.2 (2013): e57119.

[16] Benyó, Balázs, et al. “Pilot study of the SPRINT glycemic control protocol in a Hungarian medical intensive care unit.” *Journal of diabetes science and technology* 6.6 (2012): 1464–1477.

[17] Stewart, Kent W., et al. “Safety, efficacy and clinical generalization of the STAR protocol: a retrospective analysis.” *Annals of intensive care* 6.1 (2016): 1.