



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Ανάπτυξη εξατομικευμένου μοντέλου
προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης σε
άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου Ι
βασισμένο σε Αυτό-Οργανούμενους Χάρτες

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

ΕΛΕΝΗΣ ΛΙΤΣΑ

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
Αθήνα, Ιανουάριος 2014



Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών

Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας και Τεχνολογίας Υλικών

Εργαστήριο Βιοϊατρικών Προσομοιώσεων και Απεικονιστικής Τεχνολογίας

Ανάπτυξη εξατομικευμένου μοντέλου
προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης σε
άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου Ι
βασισμένο σε Αυτό-Οργανούμενους Χάρτες

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

ΕΛΕΝΗΣ ΛΙΤΣΑ

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 21η Ιανουαρίου 2014

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

.....

Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

.....

Ανδρέας Σταφυλοπάτης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....

Δημήτρης Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιανουάριος 2014

(Υπογραφή)

.....
ΕΛΕΝΗ ΛΙΤΣΑ

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

© 2014 – All rights reserved



Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο
Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών
Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας και Τεχνολογίας Υλικών
Εργαστήριο Βιοϊατρικών Προσομοιώσεων και Απεικονιστικής Τεχνολογίας

Copyright ©–All rights reserved Ελένη Λίτσα
Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς την συγγραφέα.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια κ. Κωνσταντίνα Νικήτα για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω τη διπλωματική μου στο εργαστήριο Βιοϊατρικών Προσομοιώσεων και Απεικονιστικής Τεχνολογίας αλλά και για την παρότρυνσή της να ασχοληθώ με ένα θέμα, με τόσο μεγάλο ενδιαφέρον, τόσο σε ερευνητικό όσο και σε πρακτικό επίπεδο, όπως η Διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη. Επίσης, ευχαριστώ ιδιαίτερα την κ. Κωνσταντία Ζαρκογιάννη για την καθοδήγησή της καθόλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου, για τις εύστοχες παρατηρήσεις της, τις πολύτιμες συμβουλές της και την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε.

Ακόμη, ευχαριστώ την κ. Ανδριανή Βαζαίου, παιδίατρο και υπεύθυνη του Διαβητολογικού Κέντρου στο Νοσοκομείο Παίδων Π. & Α. Κυριακού για την παραχώρηση των δεδομένων ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την πολύτιμη υποστήριξη που μου προσέφεραν όλα αυτά τα χρόνια.

Περίληψη

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής είναι η σχεδίαση, ανάπτυξη και αξιολόγηση εξατομικευμένου μοντέλου για την προσομοίωση της κινητικής της γλυκόζης σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔΤ1), τα οποία εφαρμόζουν αντλίες έγχυσης ινσουλίνης και Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης (ΔΣΜΓ). Κύριο χαρακτηριστικό της συγκεκριμένης πάθησης είναι τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος. Η απορρύθμιση του μεταβολισμού γλυκόζης οδηγεί στην εμφάνιση βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων επιπλοκών.

Η ανάπτυξη του μοντέλου βασίστηκε σε μεθόδους τεχνητής νοημοσύνης και πιο συγκεκριμένα στη χρήση των Αυτο-Οργανούμενων Χαρτών (Self Organizing Maps - SOMs). Τα SOMs χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο για την απεικόνιση δεδομένων πολλών διαστάσεων σε λιγότερες διαστάσεις καθώς στην ουσία υλοποιούν μία τεχνική κβαντοποίησης του χώρου εισόδου. Το μοντέλο που αναπτύχθηκε βασίζεται στην ιδιότητα της κβαντοποίησης προκειμένου να προσεγγίσει μία συνάρτηση η οποία θα εξάγει μελλοντικά επίπεδα γλυκόζης. Το μοντέλο συνδυάζεται με δύο Διαμερισματικά Μοντέλα (ΔΜ) τα οποία προσομοιώνουν την κινητική υποδόριας ινσουλίνης και την απορρόφηση γλυκόζης από το έντερο μετά την λήψη γευμάτων. Οι έξοδοι των μοντέλων καθώς και οι προηγούμενες καταγραφές γλυκόζης εισέρχονται στο μοντέλο κινητικής γλυκόζης για τον μετέπειτα υπολογισμό προβλέψεων γλυκόζης.

Για την ανάπτυξη και αξιολόγηση του μοντέλου χρησιμοποιήθηκαν ιατρικά δεδομένα 30 *in silico* ατόμων με ΣΔΤ1 όπως διατίθενται από τον UVa T1DM Simulator καθώς και δεδομένα ιατρικού φακέλου 12 ατόμων με ΣΔΤ1 που παραχωρήθηκαν από την Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου Π. & Α. Κυριακού. Η απόδοση του μοντέλου συγκρίθηκε με ένα αντίστοιχο μοντέλο το οποίο βασίστηκε στη χρήση ενός νευρωνικού δικτύου πρόσθιας τροφοδότησης καθώς και με ένα μοντέλο βασισμένο σε νευρωνικό δίκτυο ανατροφοδότησης.

Λέξεις Κλειδιά

Σακχαρώδης Διαβήτης, Γλυκόζη, Ινσουλίνη, Αυτο-Οργανούμενα Δίκτυα, Νευρωνικά Δίκτυα, Δυναμική Μοντελοποίηση, Αναγνώριση Συστήματος, Τεχνητό Πάγκρεας

Abstract

The present thesis aims at the design, the development and the evaluation of a personalized model for the simulation of the glucose kinetics in patients with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) who use insulin pumps and Continuous Glucose Monitor Systems (CGMS). This disease is characterised by elevated blood glucose levels. Glucose deregulation leads to short term as well as long term complications.

The development of the model is based on methods of artificial intelligence and specifically on Self-organizing Maps (SOMs). SOMs are mainly used for visualization of high dimensional data since they implement a vector quantisation method of the input space. The model is based on this vector quantization property in order to approximate a function able to provide future glucose estimations. The model is combined with two Compartmental Models (CM) which simulate subcutaneous insulin kinetics and glucose absorption into the blood from the gut after meal intake, respectively. The outputs of the CMs as well as the previous glucose records are used as inputs in the glucose kinetics model in order to estimate the future glucose profile.

For the development and the evaluation of the model, data generated from 30 *in silico* patients from the UVa T1DM Simulator as well as medical records of 12 patients with T1DM which were granted from the Diabetes Center, First Department of Pediatrics, P. & A. Kyriakou Children's Hospital, Athens, were used. The performance of the model was comparatively assessed with those obtained by applying a Feed Forward Neural Network based model and a Recurrent Neural Network based model.

Keywords

Diabetes Mellitus, Glucose, Insulin, Self-Organizing Maps, Neural Networks, Dynamic Modelling, System Identification, Artificial Pancreas

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	1
Περίληψη	3
Abstract	5
Περιεχόμενα	8
Κατάλογος Σχημάτων	10
Κατάλογος Πινάκων	12
1 Εισαγωγή	13
2 Σακχαρώδης Διαβήτης	15
2.1 Ο Ρόλος της Γλυκόζης	15
2.2 Ομοιόσταση της Γλυκόζης	16
2.3 Τύποι Σακχαρώδους Διαβήτη	20
2.4 Διάγνωση	21
2.5 Διαχείριση	23
2.6 Επιπλοκές	23
2.7 Στατιστικές	28
3 Γλυκαιμικός Έλεγχος	33
3.1 Μέτρηση Γλυκόζης	34
3.1.1 Συμβατικές Συσκευές	34
3.1.2 Συστήματα Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης	36
3.2 Έγχυση Ινσουλίνης	48
3.2.1 Πολλαπλές Ενέσεις Ινσουλίνης	51
3.2.2 Αντλίες Συνεχούς Έγχυσης Ινσουλίνης	52
4 Τεχνητό Πάγκρεας	57
4.1 Αλγόριθμοι Κλειστού Βρόχου για τον Έλεγχο της Γλυκόζης	58
4.1.1 On-Off	59

4.1.2	Αναλογικός - Ολοκληρωτικός - Διαφορικός Έλεγχος	59
4.1.3	Έλεγχος Βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης	61
4.1.4	H_∞ ελεγκτής	67
4.1.5	Έλεγχος βασισμένος στην Ασαφή Λογική	69
4.1.6	Βέλτιστος Έλεγχος	71
4.1.7	Αυτοσυντονιζόμενος Έλεγχος	73
4.1.8	Άλλες προσεγγίσεις	74
4.2	Υπολογιστικά Μοντέλα για την Αξιολόγηση των Ελεγκτών	75
4.2.1	Μοντέλα της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της Ινσουλίνης	76
4.2.2	Μοντέλα κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης	78
4.2.3	Μοντέλα κινητικής της υποδόριας γλυκόζης	78
4.2.4	Μοντέλα απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο	79
4.2.5	Μοντέλα της επίδρασης της φυσικής άσκησης στο μεταβολισμό της γλυκόζης	79
4.2.6	Μοντέλα προσομοίωσης του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 1	80
5	Ανάπτυξη εξατομικευμένου μοντέλου προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης	85
5.1	Μεθοδολογία	86
5.1.1	Μοντέλο Κινητικής της Υποδόριας Ινσουλίνης	87
5.1.2	Μοντέλο Απορρόφησης της Γλυκόζης από το Έντερο	87
5.1.3	Αυτο-Οργανούμενοι Χάρτες	89
6	Αξιολόγηση	97
6.1	Αξιολόγηση του μοντέλου κινητικής της γλυκόζης	97
6.1.1	Δεδομένα	97
6.1.2	Κριτήρια Αξιολόγησης	98
6.1.3	Αποτελέσματα	101
6.2	Σύγκριση με άλλα μοντέλα	122
6.2.1	Αποτελέσματα	123
7	Επίλογος	127
7.1	Συμπεράσματα	127
7.2	Μελλοντική Έρευνα	128
	Βιβλιογραφία	131
	Δημοσιεύσεις	141

Κατάλογος Σχημάτων

2.1	Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού ρύθμισης της γλυκόζης	17
2.2	Σχηματική απεικόνιση του ρόλου των ορμονών στο μεταβολισμό της γλυκόζης	19
2.3	Καινούρια περιστατικά ΣΔ ανά έτος	28
2.4	Η εξάπλωση του ΣΔ για το έτος 2011	29
2.5	Εξάπλωση μη διαγεγνωσμένου διαβήτη για το έτος 2011	30
2.6	Καινούρια περιστατικά ΣΔΤ1 σε παιδιά	30
2.7	Εκτίμηση για την εξάπλωση του ΣΔ για το έτος 2030	31
2.8	Εκτιμώμενα ποσοστά αύξησης της εξάπλωσης του ΣΔ έως το έτος 2030 . . .	31
3.1	Μέτρηση γλυκόζης ούρων με αντιδραστήριο χαλκού	34
3.2	Μέτρηση Γλυκόζης με Fingersticks	35
3.3	Λήψης αίματος για μέτρηση της γλυκόζης με laser	35
3.4	Συσκευή Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης	36
3.5	Καμπύλες Clarke	38
3.6	Αντίστροφος ιονισμός	43
3.7	Αισθητήρας Αντίστροφου Ιονισμού (Cygnus GlucoWatch)	43
3.8	Συσκευή καταγραφής γλυκόζης Abbott FreeStyle Navigator	46
3.9	Ρυθμοί έγχυσης basal - bolus και ενδογενής έκκριση ινσουλίνης	49
3.10	Η δράση διαφόρων τύπων ινσουλίνης	50
3.11	Στυλό ινσουλίνης	52
3.12	Jet Injector	53
3.13	Χορήγηση ινσουλίνης με στυλό, πίδακα υψηλής πίεσης και αντλία συνεχούς έγχυσης	53
3.14	Αντλία με σετ έγχυσης	54
3.15	Αντλία με σετ έγχυσης και αντλία τύπου patch	55
4.1	Διαγραμματική απεικόνιση του Τεχνητού Παγκρέατος	58
4.2	Έλεγχος Βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης	62
4.3	Η μορφή ενός H_{∞} προβλήματος	67
4.4	Αναπαράσταση του συστήματος Γλυκόζης - Ινσουλίνης	76
5.1	Υβριδικό Μοντέλο Κινητικής της Γλυκόζης	87
5.2	Καμπύλη ρυθμού γαστρικής κένωσης	89

5.3	SOM	90
5.4	Εκπαίδευση του SOM	91
6.1	Καμπύλες Clarke	100
6.2	Διαγραμματική απεικόνιση του RMSE συναρτήσεως του αριθμού των νευρώνων για τους 12 πραγματικούς ασθενείς	101
6.3	Διαγραμματική απεικόνιση του RMSE συναρτήσεως του αριθμού των εποχών για τους 12 πραγματικούς ασθενείς	102
6.4	Ακριβείς προβλέψεις, ήπια και σημαντικά σφάλματα συναρτήσεως των νευρώνων	102
6.5	Καμπύλες Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 30 λεπτά	104
6.6	Καμπύλες Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 60 λεπτά	104
6.7	Διαγράμματα γλυκόζης για τους ασθενείς 1-3 - 30 λεπτά	106
6.8	Διαγράμματα γλυκόζης για τους ασθενείς 4-6 - 30 λεπτά	107
6.9	Διαγράμματα γλυκόζης για τους ασθενείς 7-9 - 30 λεπτά	108
6.10	Διαγράμματα γλυκόζης για τους ασθενείς 10-12 - 30 λεπτά	109
6.11	Διαγράμματα γλυκόζης για τους ασθενείς πραγματικούς 1-3 - 60 λεπτά	110
6.12	Διαγράμματα γλυκόζης για τους πραγματικούς ασθενείς 4-6 - 60 λεπτά	111
6.13	Διαγράμματα γλυκόζης για τους πραγματικούς ασθενείς 7-9 - 60 λεπτά	112
6.14	Διαγράμματα γλυκόζης για τους πραγματικούς ασθενείς 10-12 - 60 λεπτά	113
6.15	Καμπύλες Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 30 λεπτά	115
6.16	Καμπύλες Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 60 λεπτά	115
6.17	Διαγράμματα γλυκόζης για τους εικονικούς ασθενείς 7, 14 και 28 - 30 λεπτά	118
6.18	Διαγράμματα γλυκόζης για τους εικονικούς ασθενείς 7, 14 και 28 - 30 λεπτά	119
6.19	Διαγράμματα γλυκόζης για τους εικονικούς ασθενείς 6, 15 και 25 - 30 λεπτά	120
6.20	Διαγράμματα γλυκόζης για τους εικονικούς ασθενείς 6, 15 και 25 - 60 λεπτά	121
6.21	Γενική Αρχιτεκτονική των μοντέλων προς σύγκριση	122

Κατάλογος Πινάκων

3.1	Ακρίβεια των αισθητήρων γλυκόζης	48
3.2	Προφίλ δράσης διαφόρων τύπων ινσουλίνης	50
3.3	Εμπορικά διαθέσιμες αντλίες με σετ έγχυσης	55
3.4	Εμπορικά διαθέσιμες αντλίες τύπου patch	56
6.1	Χαρακτηριστικά των ατόμων με ΣΔ	98
6.2	Στατιστικά στοιχεία των καταγραφών γλυκόζης από ΔΣΜΓ	98
6.3	Αποτελέσματα από την εφαρμογή του μοντέλου κινητικής της γλυκόζης σε πραγματικούς ασθενείς	103
6.4	Ποσοστά στις ζώνες των Καμπυλών Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 12 πραγματικών ασθενών	104
6.5	Ποσοστά στις ζώνες των Δυναμικών Καμπυλών Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 30 λεπτών για το σύνολο προβλέψεων των 12 πραγματικών ασθενών	105
6.6	Ποσοστά στις ζώνες των Δυναμικών Καμπυλών Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 60 λεπτών για το σύνολο προβλέψεων των 12 πραγματικών ασθενών	105
6.7	Ποσοστά στις ζώνες των Καμπυλών Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 30 εικονικών ασθενών	114
6.8	Αποτελέσματα από την εφαρμογή του μοντέλου κινητικής της γλυκόζης σε 30 εικονικούς ασθενείς	116
6.9	Ποσοστά στις ζώνες των Δυναμικών Καμπυλών Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 30 λεπτών για το σύνολο προβλέψεων των 30 εικονικών ασθενών	117
6.10	Ποσοστά στις ζώνες των Δυναμικών Καμπυλών Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 60 λεπτών για το σύνολο προβλέψεων των 30 εικονικών ασθενών	117
6.11	Συγκριτική παρουσίαση του RMSE, του CC και του MARD για τα τρία μοντέλα στους πραγματικούς ασθενείς	123
6.12	Συγκριτική παρουσίαση των ακριβών προβλέψεων, των ήπιων σφαλμάτων και των σημαντικών σφαλμάτων ανά περιοχή για τα τρία μοντέλα στους πραγματικούς ασθενείς	124
6.13	Συγκριτική παρουσίαση του RMSE, του CC και του MARD για τα τέσσερα μοντέλα στους εικονικούς ασθενείς	125

6.14 Συγκριτική παρουσίαση των ακριβών προβλέψεων, των ήπιων σφαλμάτων και των σημαντικών σφαλμάτων ανά περιοχή για τα τέσσερα μοντέλα στους εικονικούς ασθενείς	126
--	-----

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μία παθολογική κατάσταση, και πιο συγκεκριμένα πρόκειται για διαταραχή του μεταβολισμού γλυκόζης. Ο μεταβολισμός αφορά το σύνολο των διεργασιών που λαμβάνουν χώρα στο εσωτερικό των κυττάρων για την παραγωγή και κατανάλωση ενέργειας. Ως κύρια πηγή ενέργειας τα κύτταρα χρησιμοποιούν τη γλυκόζη, η οποία αποτελεί συστατικό των τροφών. Ωστόσο, προκειμένου να εισέλθει η γλυκόζη στο εσωτερικό των κυττάρων απαιτείται η παρουσία μιας ορμόνης, της ινσουλίνης, η οποία παράγεται από το πάγκρεας. Στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔΤ1) παρατηρείται μειωμένη ή μηδενική παραγωγή ινσουλίνης με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αφού αυτή δεν μπορεί να εισέλθει στα κύτταρα και να αξιοποιηθεί για την παραγωγή ενέργειας. Η ανεξέλεγκτη αύξηση της γλυκόζης στο αίμα μπορεί να προκαλέσει οξείες επιπλοκές στον οργανισμό ενώ τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης για παρατεταμένη χρονική περίοδο συνδέονται με την εμφάνιση μακροχρόνιων μικρο- και μακρο- αγγειακών επιπλοκών.

Ως εκ τούτου, τα άτομα με ΣΔΤ1 πρέπει να λαμβάνουν εξωγενή ινσουλίνη προκειμένου να μπορεί να αξιοποιηθεί η γλυκόζη από τα κύτταρα και να αποφευχθεί η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα. Ο πιο συνηθισμένος τρόπος χορήγησης εξωγενούς ινσουλίνης είναι οι πολλαπλές ενέσεις. Σύμφωνα με μελέτες, ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να προλάβει ή να καθυστερήσει την εμφάνιση μακροχρόνιων επιπλοκών οφειλόμενων στο ΣΔ. Η τεχνολογική πρόοδος στον τομέα των αισθητήρων και η ανάπτυξη αντλιών συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης κατέστησαν δυνατή τη δημιουργία συστημάτων συνεχούς χορήγησης ινσουλίνης. Τα συστήματα αυτά είναι προγραμματιζόμενα από τον θεράποντα ιατρό και η πληροφορία από τον αισθητήρα γλυκόζης χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση και τον επαναπρογραμματισμό του συστήματος. Ωστόσο, η μεγάλη πρόκληση βρίσκεται στο κλείσιμο του βρόχου για την κατασκευή του Τεχνητού Πάγκρεατος, στην αξιοποίηση δηλαδή της πληροφορίας από το ίδιο το σύστημα προκειμένου να καθορίζεται σε πραγματικό χρόνο ο βέλτιστος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης.

Προς αυτή την κατεύθυνση, ιδιαίτερα σημαντική κρίνεται η ανάπτυξη ενός μοντέλου προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης. Ένα τέτοιο μοντέλο θα λαμβάνει τις καταγραφές γλυκόζης από τον αισθητήρα γλυκόζης και τους ρυθμούς εγχυόμενης ινσουλίνης καθώς και επιπρόσθετη πληροφορία για τα λαμβανόμενα γεύματα ή άλλα στοιχεία που αφορούν τον τρόπο

ζωής του ασθενούς, και θα προβλέπει την εξέλιξη της γλυκόζης για ένα μελλοντικό χρονικό διάστημα. Η γνώση για κάποιο επικείμενο υπογλυκαιμικό ή υπεργλυκαιμικό επεισόδιο θα οδηγήσει σε έγκαιρη λήψη διορθωτικών μέτρων προκειμένου να αποφευχθούν αυτά τα φαινόμενα. Ένα μοντέλο προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης μπορεί να ενσωματωθεί σε έναν ελεγκτή για πραγματοποίηση ελέγχου κλειστού βρόχου ή να χρησιμοποιηθεί αυτόνομα για την ανίχνευση υπογλυκαιμιών και υπεργλυκαιμιών.

Η παρούσα εργασία αφορά στην ανάπτυξη και αξιολόγηση εξατομικευμένου μοντέλου προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης σε άτομα με ΣΔΤ1. Η οργάνωση του τόμου έχει ως εξής: Στο κεφάλαιο 2 περιγράφεται ο φυσιολογικός μεταβολισμός της γλυκόζης καθώς και η παθολογική κατάσταση που οδηγεί στον Σακχαρώδη Διαβήτη. Το κεφάλαιο 3 αφορά το γλυκαιμικό έλεγχο και την περιγραφή των διαθέσιμων τεχνολογιών όσων αφορά τους αισθητήρες γλυκόζης καθώς και τις συσκευές έγχυσης ινσουλίνης. Στο κεφάλαιο 4 περιγράφεται το Τεχνητό Πάγκρεας και γίνεται μία επισκόπηση στις μεθοδολογίες που έχουν διερευνηθεί προς την υλοποίησή του. Στο κεφάλαιο 5 παρουσιάζεται η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την ανάπτυξη ενός εξατομικευμένου μοντέλου προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης για άτομα με ΣΔΤ1. Στο κεφάλαιο 6 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από την αξιολόγηση του μοντέλου που αναπτύχθηκε και γίνεται μία σύγκριση με δύο ακόμη μοντέλα προσομοίωσης της γλυκόζης τα οποία βασίζονται στη χρήση διαφορετικού τύπου νευρωνικών δικτύων. Τέλος, στο κεφάλαιο 7 δίνονται τα συμπεράσματα της εργασίας καθώς και προτάσεις για μελλοντική έρευνα.

Κεφάλαιο 2

Σακχαρώδης Διαβήτης

Η γλυκόζη είναι η πιο σημαντική πηγή ενέργειας για τα κύτταρα. Αποτελεί συστατικό των τροφών και είναι διαθέσιμη στο έντερο, μετά τη διάσπαση της τροφής, από όπου είναι έτοιμη να περάσει στο αίμα και από εκεί να διοχετευθεί στα κύτταρα του σώματος. Στο εσωτερικό των κυττάρων, η γλυκόζη χρησιμεύει ως πηγή ενέργειας για τις διάφορες λειτουργίες του κυττάρου ενώ όταν δεν υπάρχουν ενεργειακές ανάγκες μετατρέπεται σε λιπαρά οξέα, αμινοξέα, και γλυκογόνο.

Η χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα καθώς και η υψηλή συγκέντρωση οδηγούν σε σοβαρά προβλήματα υγείας. Ως εκ τούτου, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα πρέπει να διατηρούνται μέσα σε στενά όρια. Η διαδικασία διατήρησης της γλυκόζης του αίματος σε ένα σταθερό επίπεδο καλείται ομοιόσταση της γλυκόζης. Ο οργανισμός χρησιμοποιεί μια σειρά μηχανισμών προκειμένου να διατηρηθεί η γλυκόζη μέσα στο φυσιολογικό εύρος. Η μακροπρόθεσμη αποτυχία αυτών των μηχανισμών οδηγεί σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία) αλλά και σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χαμηλών συγκεντρώσεων γλυκόζης στο αίμα (υπογλυκαιμία). Η κατάσταση αυτή συνιστά μια χρόνια μεταβολική νόσο γνωστή ως Σακχαρώδης Διαβήτης.

2.1 Ο Ρόλος της Γλυκόζης

Η γλυκόζη μεταβολίζεται στο εσωτερικό των κυττάρων και παράγει τριφωσφορική αδενοσίνη (adenosine triphosphate), ή αλλιώς ATP. Το μόριο αυτό αποτελείται από αδενοσίνη, η οποία συντίθεται από αδενίνη και ριβόζη, και τρεις φωσφορικές ομάδες που ενώνονται με δεσμούς υψηλής ενέργειας. Η υδρόλυση αυτών των δεσμών έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ενέργειας. Με τον τρόπο αυτό, η ενέργεια αποθηκεύεται στα μόρια ATP τα οποία την μεταφέρουν όπου υπάρχει ανάγκη.

Η γλυκόζη παίρνει μέρος σε μία σειρά από μεταβολικά μονοπάτια [1]:

- **Γλυκόλυση**

Η Γλυκόλυση είναι το μεταβολικό μονοπάτι το οποίο μετατρέπει κάθε μόριο γλυκόζης

$C_6H_{12}O_6$ σε 2 μόρια πυροσταφυλλικού οξέος $CH_3COCOOH$. Η ενέργεια που παράγεται κατά τη γλυκόλυση χρησιμοποιείται για την παραγωγή ATP καθώς και NADH (Nicotinamide adenine dinucleotide). Το NADH είναι ένα συνένζυμο το οποίο συμμετέχει στις αντιδράσεις ως μεταφορέας ηλεκτρονίων.

- **Γλυκονεογένεση**

Η γλυκονεογένεση είναι το μεταβολικό μονοπάτι το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή γλυκόζης από μη-υδατανθρακικές ενώσεις όπως πυροσταφυλικό οξύ, γαλακτικό οξύ, αμινοξέα και λιπαρά οξέα.

Πρόκειται για έναν από τους δύο βασικούς μηχανισμούς που ενεργοποιούνται για την αποφυγή της υπογλυκαιμίας σε περιόδους νηστείας. Ο δεύτερος μηχανισμός είναι η διάσπαση του γλυκογόνου.

Συνήθως, για τη γλυκονεογένεση χρησιμοποιείται το γαλακτικό οξύ το οποίο σχηματίζεται στους σκελετικούς μύες. Το γαλακτικό οξύ αφού περάσει στο αίμα μεταφέρεται στο ήπαρ όπου και μετατρέπεται σε γλυκόζη. Στη συνέχεια η γλυκόζη ελευθερώνεται στο αίμα όπου μπορεί να προσληφθεί εκ νέου από τα κύτταρα των μυών ως πηγή ενέργειας.

- **Γλυκογένεση**

Γλυκογένεση είναι η διαδικασία κατά την οποία χρησιμοποιείται η γλυκόζη για τη σύνθεση γλυκογόνου το οποίο αποθηκεύεται στους μύες και στο ήπαρ. Η διαδικασία αυτή συμβαίνει όταν η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα είναι αυξημένη, όπως μετά από ένα γεύμα, και οι ανάγκες για ενέργεια δεν είναι μεγάλες.

- **Γλυκογονόλυση**

Γλυκογονόλυση είναι η διάσπαση του γλυκογόνου για την παραγωγή γλυκόζης. Όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλά, το γλυκογόνο που είναι αποθηκευμένο στους μύες και στο ήπαρ μπορεί να διασπαστεί παράγοντας εκ νέου γλυκόζη προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα.

- **Λιπογένεση**

Λιπογένεση είναι η διαδικασία κατά την οποία απλά σάκχαρα, όπως η γλυκόζη, μετατρέπονται σε λιπαρά οξέα. Τα λιπαρά οξέα ακολούθως εστεροποιούνται με την γλυκερόλη σχηματίζοντας τριγλυκερίδια τα οποία ενώνονται με πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL) και εκκρίνονται από το ήπαρ.

2.2 Ομοιόσταση της Γλυκόζης

Η ομοιόσταση της γλυκόζης [1] αποτελείται από ένα σύνολο από μηχανισμούς οι οποίοι εμποδίζουν την εμφάνιση υπεργλυκαιμιών μετά από κατανάλωση γεύματος καθώς και την εμφάνιση υπογλυκαιμιών κατά τη διάρκεια μιας νηστείας. Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως μέσω της έκκρισης δύο ορμονών, της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης, οι οποίες έχουν αντίθετη δράση.



Σχήμα 2.1: Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού ρύθμισης της γλυκόζης

Όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα αυξάνεται λόγω ενός γεύματος, τα β -κύτταρα των νησίδων του Langerhans που βρίσκονται στο πάγκρεας, εκκρίνουν περισσότερη ινσουλίνη προκειμένου να μειωθεί η γλυκόζη στο αίμα. Αντίθετα, όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα μειώνεται, τα α -κύτταρα των νησίδων του Langerhans του παγκρέατος εκκρίνουν περισσότερη γλυκαγόνη για να αυξηθεί η γλυκόζη στο αίμα.

Το πάγκρεας είναι ένας αδένας ο οποίος ανήκει στο πεπτικό και στο ενδοκρινικό σύστημα. Είναι υπεύθυνο για την έκκριση αρκετών ορμονών όπως η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη, η σωματοστατίνη και το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο. Ταυτόχρονα συμμετέχει και στη διαδικασία της πέψης εκκρίνοντας παγκρεατικό υγρό, το οποίο περιέχει ένζυμα τα οποία βοηθούν στην απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, και στη διαδικασία της πέψης.

Τα νησίδια του Langerhans είναι ομάδες κυττάρων στο πάγκρεας τα οποία παράγουν ορμόνες. Υπάρχουν, κατά κύριο λόγο, τρεις διαφορετικοί τύποι τέτοιων κυττάρων:

- α -κύτταρα τα οποία παράγουν γλυκαγόνη
- β -κύτταρα τα οποία παράγουν ινσουλίνη και αμυλίνη
- δ -κύτταρα τα οποία παράγουν σωματοστατίνη

Κάθε ορμόνη έχει ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα:

• Ινσουλίνη

Η ανθρώπινη ινσουλίνη είναι μία πρωτεΐνη η οποία αποτελείται από 51 αμινοξέα. Είναι ένα διμερές μιας A-αλυσίδας και μιας B-αλυσίδας, οι οποίες συνδέονται με δισουλφιδικό δεσμό. Η ινσουλίνη εκκρίνεται από τα β -κύτταρα των νησίδων του Langerhans του

παγκρέατος έπειτα από πρόσληψη γλυκόζης ή αμινοξέων. Η ορμόνη αυτή προκαλεί την απορρόφηση της γλυκόζης από τα κύτταρα στο ήπαρ, στους σκελετικούς μύες και στον λιπώδη ιστό. Στο ήπαρ και στους σκελετικούς μύες, η γλυκόζη αποθηκεύεται ως γλυκογόνο ενώ στα λιποκύτταρα αποθηκεύεται με τη μορφή τριγλυκεριδίων.

Η ινσουλίνη εκτός από τον σημαντικό ρόλο που έχει στο μεταβολισμό της γλυκόζης, συνεισφέρει στη διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης και μέσω δύο ακόμη μηχανισμών: Μειώνει τη δράση κάποιων ορμονών οι οποίες αυξάνουν τα επίπεδα της γλυκόζης και μειώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης περιορίζοντας τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση.

Η ινσουλίνη εκκρίνεται μόνο όταν η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα είναι $> 3 \text{ mmol/L}$ και καθώς η συγκέντρωση της γλυκόζης αυξάνεται πέρα από αυτό το κατώφλι η έκκριση της ινσουλίνης γίνεται πιο έντονη. Όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι πάνω από 5 mmol/L τα β -κύτταρα αυξάνουν την παραγωγή ινσουλίνης. Έπειτα από ένα γεύμα, η έκκριση ινσουλίνης γίνεται σε δύο φάσεις: Μια αρχική απότομη απελευθέρωση προσχηματισμένης ινσουλίνης, η οποία ακολουθείται από μία πιο αργή έκκριση ινσουλίνης, η οποία εξαρτάται από τα επίπεδα γλυκόζης, και αυξανόμενη σύνθεση ινσουλίνης. Μακροχρόνια έκκριση ινσουλίνης συμβαίνει όταν τα επίπεδα γλυκόζης παραμένουν υψηλά.

- **Αμυλίνη**

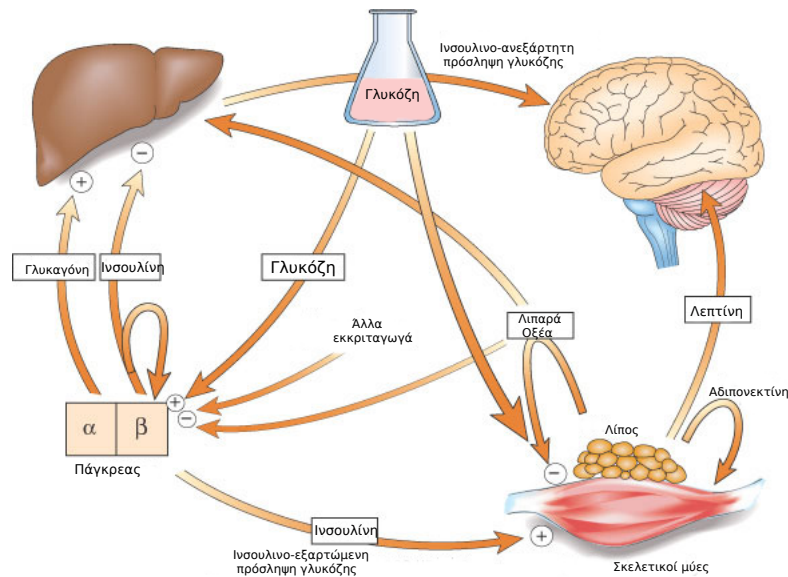
Η αμυλίνη είναι ορμόνη η οποία αποτελείται από 37 αμινοξέα. Εκκρίνεται, επίσης από τα β -κύτταρα των νησίδων του Langerhans του παγκρέατος, όπως η ινσουλίνη, αλλά με πολύ μικρότερο ρυθμό. Τα ίδια ερεθίσματα που διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης προκαλούν και την έκκριση αμυλίνης. Η συμμετοχή της αμυλίνης στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης γίνεται προκαλώντας επιβράδυνση στη γαστρική εκκένωση και δημιουργώντας αίσθημα κορεσμού εμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο την εμφάνιση μεταγευματικών υπεργλυκαιμιών.

- **Γλυκαγόνη**

Η γλυκαγόνη είναι μία ορμόνη η οποία αποτελείται από 29 αμινοξέα. Η δράση της είναι αντίθετη από αυτή της ινσουλίνης. Εκκρίνεται από τα α -κύτταρα των νησίδων του Langerhans του παγκρέατος όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα είναι σε χαμηλά επίπεδα. Η γλυκαγόνη προκαλεί αύξηση της γλυκόζης στο αίμα διεγείροντας την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ από το αποθηκευμένο γλυκογόνο.

- **Σωματοστατίνη**

Η σωματοστατίνη είναι μία ορμόνη η οποία εκκρίνεται από τα δ -κύτταρα του παγκρέατος καθώς επίσης και από το στομάχι και το έντερο. Η ορμόνη αυτή, ρυθμίζει το ενδοκρινικό σύστημα και επηρεάζει την νευροδιαβίβαση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Η σωματοστατίνη αναστέλλει την έκκριση κάποιων ορμονών μεταξύ των οποίων η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη.



Σχήμα 2.2: Σχηματική απεικόνιση του ρόλου των ορμονών στο μεταβολισμό της γλυκόζης

Εκτός από τις ορμόνες που αναφέρθηκαν προηγουμένως, διάφορες ορμόνες, οι οποίες εκκρίνονται στο έντερο ως απόκριση στην πρόσληψη τροφής, συμμετέχουν επίσης στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης. Αυτή είναι και η αιτία που η γλυκόζη που προέρχεται από την τροφή προκαλεί διαφορετικό ρυθμό έκκρισης ινσουλίνης από ότι η γλυκόζη που χορηγείται ενδοφλέβια. Υπάρχουν περισσότερες από 50 ορμόνες που εκκρίνονται και συντίθεται στο έντερο και είναι υπεύθυνες για την πέψη και την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Οι ορμόνες αυτές παράγονται από ειδικά κύτταρα τα οποία βρίσκονται στο επιθήλιο του στομάχου, του λεπτού εντέρου και του παχέος εντέρου.

Οι ορμόνες οι οποίες ελευθερώνονται από το έντερο και διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης από τα β -κύτταρα του παγκρέατος έπειτα από ένα γεύμα, ονομάζονται ινκρετίνες. Επιπλέον, οι ορμόνες αυτές επιβραδύνουν την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών από το αίμα μειώνοντας την γαστρική εκκένωση, περιορίζοντας με αυτόν τον τρόπο την πρόσληψη τροφής. Επιπλέον, αναστέλλουν την έκκριση γλυκαγόνης από τα α -κύτταρα του παγκρέατος.

Οι δύο κυριότερες ορμόνες οι οποίες έχουν χαρακτηριστεί ως ινκρετίνες είναι η **GLP-1** (Glucagon-Like Peptide-1) και η **GIP** (Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide).

Δύο ακόμη ορμόνες που εμπλέκονται στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης είναι η αδιπονεκτίνη και η λεπτίνη. Οι ορμόνες αυτές εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό στην κυκλοφορία του αίματος. Η αδιπονεκτίνη συμμετέχει στη ρύθμιση της γλυκόζης καθώς επίσης και στον καταβολισμό των λιπαρών οξέων. Η λεπτίνη έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της πρόσληψης και κατανάλωσης ενέργειας καθώς ελέγχει μεταξύ άλλων το αίσθημα πείνας και το μεταβολισμό.

2.3 Τύποι Σακχαρώδους Διαβήτη

Η ρύθμιση των επιπέδων της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα είναι μία πολύπλοκη διαδικασία η οποία πραγματοποιείται σε πολλά επίπεδα. Σε περίπτωση που ο μηχανισμός της ομοιόστασης της γλυκόζης αποτύχει να κρατήσει τα επίπεδα γλυκόζης μέσα σε φυσιολογικά πλαίσια δημιουργείται μία παθολογική κατάσταση η οποία αποτελεί τον Σακχαρώδη Διαβήτη.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) [2, 3] είναι μία μεταβολική διαταραχή με κύριο χαρακτηριστικό την υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα. Αιτία αυτής της κατάστασης είναι η έλλειψη ινσουλίνης ή η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος ή η αδυναμία του σώματος να χρησιμοποιήσει κατάλληλα τη διαθέσιμη ινσουλίνη.

Υπάρχουν αρκετοί τύποι σακχαρώδους διαβήτη από τους οποίους οι πιο διαδεδομένοι είναι τρεις:

- **Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 (ΣΔΤ1)**

Ο ΣΔΤ1 ονομάζεται επίσης και νεανικός διαβήτης ή ινσουλινο-εξαρτώμενος διαβήτης. Στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για αυτοάνοσο νόσημα στο οποίο το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται και καταστρέφει τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Επομένως, το σώμα δεν μπορεί να παράξει ινσουλίνη ή η παραγόμενη ινσουλίνη δεν είναι επαρκής για τις ανάγκες του σώματος.

Η αιτιολογία του ΣΔΤ1 είναι κατά κύριο λόγο γενετική, με πολλά γονίδια να ευθύνονται για τη δημιουργία του, ωστόσο οι περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται πως παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο. Η ασθένεια αυτή μπορεί να εμφανιστεί σε ανθρώπους κάθε ηλικίας αλλά συνήθως πρωτοεμφανίζεται στην παιδική ή εφηβική ηλικία για αυτό και ονομάζεται και νεανικός διαβήτης. Οι άνθρωποι που πάσχουν από ΣΔΤ1 χρειάζονται ενέσεις ινσουλίνης σε καθημερινή βάση προκειμένου να ελέγχουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Ο ΣΔΤ1 παρατηρείται περίπου στο 10% των ασθενών με ΣΔ. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΤ1 για τον γενικό πληθυσμό είναι 0.4%. Το 85% των περιπτώσεων συμβαίνουν σε άτομα τα οποία δεν έχουν κανένα μέλος της οικογένειας που έχει εμφανίσει ΣΔΤ1.

- **Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (ΣΔΤ2)**

Ο ΣΔΤ2 ονομάζεται επίσης και μη ινσουλινο-εξαρτώμενος διαβήτης και χαρακτηρίζεται από ινσουλινο-αντίσταση, μία κατάσταση στην οποία τα κύτταρα αποτυγχάνουν στο να χρησιμοποιήσουν κατάλληλα την ινσουλίνη. Πολύ συχνά η κατάσταση αυτή συνδυάζεται με μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης. Ο ΣΔΤ2 συνδέεται επίσης με μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τους μύες, διαταραχή της λειτουργίας των λιποκυττάρων και μειωμένη δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ.

Πρόκειται για μία πολυ-παραγοντική ασθένεια. Η κληρονομικότητα είναι ένας σημαντικός παράγοντας αλλά περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν πολύ σημαντική επίδραση. Πιο συγκεκριμένα, παράγοντες που συνδέονται με τον σύγχρονο τρόπο ζωής όπως η καθιστική ζωή και οι αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες έχουν ενοχοποιηθεί έντονα.

Από γενετικής πλευράς, στον ΣΔΤ2 εμπλέκονται πολλά γονίδια. Επιπλέον, ο ΣΔΤ2 χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια καθώς διαφορετικός συνδυασμός γονιδίων εντοπίζεται σε κάθε ασθενή.

Ο τύπος αυτός ΣΔ συναντάται σε τουλάχιστον 90% όλων των περιπτώσεων διαβήτη. Οι ασθενείς με ΣΔΤ2 μπορούν σε αρχικά στάδια να χειριστούν την κατάστασή τους με κατάλληλη δίαιτα σε συνδυασμό με φυσική άσκηση. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς κάποια στιγμή θα χρειαστεί να αρχίσουν είτε φαρμακευτική αγωγή είτε χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης.

• Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης

Ο ΣΔ κύησης εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης και χαρακτηρίζεται από το συνδυασμό μη επαρκούς έκκρισης ινσουλίνης και ινσουλινο-αντίστασης. Πρόκειται για την πιο συχνή διαταραχή που συμβαίνει κατά την κύηση και εμφανίζεται σε περίπου 2-5% όλων των κυήσεων. Συνήθως, μετά την κύηση υποχωρεί αλλά οι γυναίκες που έχουν εμφανίσει ΣΔ κύησης καθώς επίσης και τα παιδιά τους, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔΤ2 κάποια στιγμή στη ζωή τους. Περίπου οι μισές από τις γυναίκες με ΣΔ κύησης αναπτύσσουν ΣΔΤ2 αργότερα στη ζωή τους. Ο ΣΔ κύησης είναι θεραπεύσιμος αλλά απαιτεί κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή κατά την διάρκεια της κύησης. Σε περίπτωση που δεν υπάρξει θεραπεία, η μητέρα αλλά και το παιδί μπορεί να εμφανίσουν επιπλοκές. Οι κίνδυνοι για το παιδί είναι η μακροσωμία (αυξημένο ύψος κατά τη γέννηση), ανωμαλίες στο καρδιακό και στο νευρικό σύστημα και μυϊκές δυσμορφίες.

Άλλοι τύποι ΣΔ σχετίζονται με συγκεκριμένες γενετικές καταστάσεις, χειρουργεία, φάρμακα, μολύνσεις, ασθένειες του παγκρέατος και άλλες ασθένειες. Τέτοιοι τύποι ΣΔ ευθύνονται για το 1-5% όλων των περιπτώσεων διαβήτη.

2.4 Διάγνωση

Τα βασικά συμπτώματα του ΣΔ είναι:

- συχνουρία
- αυξημένη δίψα
- απώλεια βάρους χωρίς λόγο

Επίσης, συχνά παρατηρείται κόπωση, θολή όραση, αυξημένη πείνα και πληγές που δεν επουλώνονται.

Η εμφάνιση κάποιων από τα παραπάνω συμπτώματα καταδεικνύει την ανάγκη για περαιτέρω κλινικό έλεγχο. Επιπλέον, τα άτομα τα οποία ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ, όπως άτομα με κληρονομική προδιάθεση ή παχύσαρκα άτομα, θα πρέπει να βρίσκονται σε επαγρύπνηση και να εξετάζονται τακτικά. Με τον κλινικό έλεγχο είναι δυνατή η διάγνωση του ΣΔ πριν ακόμα εκδηλωθούν τα συμπτώματα και η πιο αποτελεσματική αντιμετώπισή του.

Για τη διάγνωση του ΣΔ [4,5] μπορεί να γίνει κάποια από τις ακόλουθες εξετάσεις :

- **Μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c):**

Ο έλεγχος της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) ενδείκνυται για τη διάγνωση του ΣΔΤ2 αλλά δεν συστήνεται για τη διάγνωση του ΣΔΤ1 ή για τον ΣΔ κύησης. Πρόκειται για αιματολογική εξέταση της οποίας η τιμή αντανακλά το μέσο όρο των επιπέδων της γλυκόζης αίματος ενός ατόμου για τους τελευταίους 3 μήνες χωρίς να αποτελεί δείκτη των καθημερινών διακυμάνσεων της γλυκόζης.

Η HbA1c προέρχεται από τη χημική ένωση της αιμοσφαιρίνης με τη γλυκόζη. Τα ερυθροκύτταρα έχουν διάρκεια ζωής 90-120 μέρες πριν αντικατασταθούν. Επομένως, μετρώντας την τιμή της HbA1c γνωρίζουμε το μέγεθος της γλυκόζης που έχει δεσμευτεί από την αιμοσφαιρίνη για το διάστημα αυτό και κατ'επέκταση μπορούμε να βγάλουμε ένα συμπέρασμα για τη μέση τιμή της γλυκόζης. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη μετράται σε ποσοστό επί τοις εκατό και αντιστοιχεί στο ποσοστό της αιμοσφαιρίνης που έχει υποστεί γλυκοζυλίωση. Φυσιολογικά οι τιμές της HbA1c κυμαίνονται από 4.8 έως 6.0%. Τιμές μεγαλύτερες από 6.5 σημαίνουν πως το άτομο έχει ΣΔ.

- **Μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG):**

Ο έλεγχος της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG από τα αρχικά των λέξεων Fasting Plasma Glucose) χρησιμεύει για τη διάγνωση του διαβήτη αλλά και του προδιαβήτη. Πρόκειται για αιματολογική εξέταση η οποία μετράει την γλυκόζη αίματος ενός ατόμου έπειτα από νηστεία 8 ωρών και είναι πιο αξιόπιστη όταν μετράται το πρωί. Τιμές γλυκόζης πλάσματος μεταξύ 100 και 125 mg/dL καταδεικνύουν την εμφάνιση προδιαβήτη. Σε περίπτωση που η γλυκόζη νηστείας είναι μεγαλύτερη από 125 mg/dL τότε το άτομο έχει διαβήτη. Απαραίτητη είναι σε αυτή την περίπτωση η επανάληψη του τεστ καθώς μία μέτρηση πάνω από το φυσιολογικό μπορεί να οφείλεται και σε κάποια άλλη αιτία όπως κάποια μόλυνση.

- **Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT):**

Η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT από τα αρχικά των λέξεων Oral Glucose Tolerance Test) ή αλλιώς καμπύλη σακχάρου χρησιμοποιείται για τη διάγνωση του διαβήτη αλλά και του προδιαβήτη. Θεωρείται πιο αξιόπιστο τεστ σε σχέση με τη μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας αλλά είναι πιο δύσκολο στην διεξαγωγή. Για το συγκεκριμένο έλεγχο, αρχικά μετράται η γλυκόζη πλάσματος νηστείας και στη συνέχεια μετράται η γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά την κατανάλωση ενός υγρού, το οποίο περιέχει 75 gr υδατανθράκων. Σε περίπτωση που η γλυκόζη αίματος μετά την κατανάλωση των υδατανθράκων είναι μεταξύ 140 και 199 mg/dL το άτομο έχει προδιαβήτη. Αν η γλυκόζη αίματος είναι πάνω από 200 mg/dL και αυτό επιβεβαιωθεί και από δεύτερο έλεγχο τότε το άτομο πάσχει από διαβήτη.

2.5 Διαχείριση

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι μία χρόνια ασθένεια για την οποία δεν υπάρχει κάποια γνωστή θεραπεία. Στο παρελθόν τα άτομα με ΣΔ ήταν πλήρως αβοήθητα. Από τη στιγμή που ανακαλύφθηκε η ινσουλίνη και έγινε κατανοητή η φυσιολογία της συγκεκριμένης πάθησης, οι ασθενείς με ΣΔ μπορούν πλέον να ζήσουν μία φυσιολογική ζωή.

Ακόμη δεν υπάρχει κάποια θεραπεία, ωστόσο, είναι πλέον δυνατή η διαχείριση των συμπτωμάτων του διαβήτη. Η ινσουλίνη, η οποία πλέον είναι εμπορικά διαθέσιμη, χρησιμοποιείται για τη διατήρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα σε φυσιολογικά επίπεδα. Σε πρώιμα στάδια του διαβήτη χρησιμοποιείται μόνο φαρμακευτική αγωγή χωρίς τη χορήγηση ινσουλίνης. Επίσης, αλλαγές στην καθημερινή ζωή του ασθενούς όπως η φυσική άσκηση και η υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού διαιτολογίου είναι απαραίτητες για την σωστή διαχείριση του διαβήτη. Επομένως, η σωστή πληροφόρηση του ασθενούς πάνω σε θέματα που αφορούν το διαβήτη είναι πρωταρχικής σημασίας για την αποτελεσματική αντιμετώπισή του. Επιπλέον, ο ασθενής πρέπει να δώσει προσοχή και σε άλλα ζητήματα υγείας όπως η υψηλή πίεση αίματος, η παχυσαρκία και η υψηλή χοληστερίνη, τα οποία μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα του διαβήτη και να αυξήσουν τις πιθανότητες για εμφάνιση μακροχρόνιων επιπλοκών. Επιβαρυντικό ρόλο έχουν και συνήθειες όπως το κάπνισμα και η καθιστική ζωή.

Για τους ασθενείς με ΣΔΤ1, για την αποφυγή υπεργλυκαιμικών επεισοδίων είναι απαραίτητη η χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης σε συνδυασμό με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Οι ασθενείς με ΣΔΤ2 συνήθως, ξεκινούν με φαρμακευτική αγωγή αλλά αρκετοί από αυτούς αργότερα χρειάζονται και ινσουλίνη.

Ωστόσο, η χορήγηση ινσουλίνης δεν αποτελεί θεραπεία του ΣΔ αλλά έναν τρόπο για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του και για αυτό πρέπει να γίνεται ανελλιπώς. Ταυτόχρονα, όμως, υπάρχουν έρευνες για την εύρεση μίας πιο μόνιμης θεραπείας. Οι έρευνες αυτές αφορούν είτε την μεταμόσχευση παγκρέατος είτε την γονιδιακή θεραπεία.

Η μεταμόσχευση παγκρέατος ή η μεταμόσχευση μόνο των νησίδων Langerhans από όπου παράγεται η ινσουλίνη, εφαρμόζεται σε ασθενείς με ΣΔΤ1 αλλά δεν μπορεί να θεωρηθεί ως γενική θεραπεία του διαβήτη λόγω διαφόρων περιοριστικών παραγόντων όπως ο μεγάλος χρόνος αναμονής για εύρεση μοσχεύματος, η μεγάλη πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματος και οι βραχυχρόνιες και μακροχρόνιες παρενέργειες από την καταστολή του ανοσοποιητικού που απαιτείται κατά τη μεταμόσχευση. Με τη γονιδιακή θεραπεία επιχειρείται η εισαγωγή των φυσιολογικών γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ινσουλίνης στο DNA των κυττάρων όπου εκφράζονται τα γονίδια αυτά. Η γονιδιακή θεραπεία βρίσκεται ακόμη σε πολύ αρχικό στάδιο και έχει εφαρμοστεί σε περιορισμένο βαθμό για συγκεκριμένες ασθένειες. Είναι μία πολλά υποσχόμενη μέθοδος αλλά με ιδιαίτερα υψηλό κόστος.

2.6 Επιπλοκές

Οι πιο συχνές επιπλοκές του ΣΔ είναι τα υπεργλυκαιμικά και τα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Σε περίπτωση που αυτές οι καταστάσεις δεν αντιμετωπιστούν κατάλληλα μπορεί να οδηγήσουν

σε ακόμη πιο σοβαρές καταστάσεις και να θέσουν σε κίνδυνο ακόμα και τη ζωή του ασθενούς. Επιπλέον, η παρατεταμένη απορρύθμιση του μηχανισμού ελέγχου της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση μακροχρόνιων επιπλοκών.

Βραχυχρόνιες επιπλοκές:

• Υπεργλυκαιμία

Ο όρος υπεργλυκαιμία δηλώνει την υψηλή συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα. Η αυξημένη γλυκόζη εμφανίζεται όταν η παραγόμενη ινσουλίνη δεν είναι επαρκής ή όταν ο οργανισμός δεν μπορεί να αξιοποιήσει κατάλληλα τη διαθέσιμη ινσουλίνη. Πρόκειται για μία σοβαρή κατάσταση για τους ανθρώπους που πάσχουν από ΣΔ.

Υπάρχουν δύο τύποι υπεργλυκαιμίας: 1) η υπεργλυκαιμία νηστείας, η οποία παρατηρείται μετά από τουλάχιστον 8 ώρες νηστείας και πρόκειται για συγκέντρωση γλυκόζης μεγαλύτερη από 130 mg/dL και 2) η μεταγευματική υπεργλυκαιμία, η οποία εμφανίζεται μετά την κατανάλωση ενός γεύματος και η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα είναι μεγαλύτερη από 180 mg/dL.

Ένας ασθενής με ΣΔ ο οποίος βρίσκεται υπό παρακολούθηση, μπορεί να εμφανίσει υπεργλυκαιμία αν παραλείψει κάποια δόση ινσουλίνης ή το συνταγογραφούμενο φάρμακο ή αν καταναλώσει μεγάλη ποσότητα υδατανθράκων. Επίσης, αύξηση της γλυκόζης μπορεί να προκαλέσει κάποια αρρώστια, μία μόλυνση, άγχος, ελλιπής φυσική δραστηριότητα ή ακόμη και έντονη φυσική άσκηση.

Επιπλέον, ένα συχνό φαινόμενο στους διαβητικούς ασθενείς είναι η εμφάνιση πρωινών υπεργλυκαιμιών, έπειτα, δηλαδή, από μία παρατεταμένη νηστεία κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αυτό συμβαίνει γιατί εφόσον δεν υπάρχει για μεγάλο χρονικό διάστημα εξωγενής λήψη γλυκόζης, ο οργανισμός ενεργοποιεί την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ. Στην περίπτωση των ατόμων με διαβήτη υπάρχει υπερέκκριση γλυκόζης από το ήπαρ με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας.

Ένας ακόμη λόγος για την εμφάνιση υπεργλυκαιμιών τις πρωινές ώρες είναι το λεγόμενο Φαινόμενο της αυγής. Κατά το φαινόμενο αυτό, το χρονικό διάστημα 4-8 π.μ. υπάρχουν μεγαλύτερες ανάγκες για ινσουλίνη γιατί σε αυτό το διάστημα εκκρίνονται σε μεγαλύτερο βαθμό ορμόνες οι οποίες δρουν ανταγωνιστικά με τη δράση της ινσουλίνης, όπως η αυξητική ορμόνη και η κορτιζόλη. Το φαινόμενο της αυγής μπορεί να αυξήσει την τιμή της γλυκόζης κατά 25-35 mg/dl. Μάλιστα, το πρόβλημα αυτό είναι ακόμα πιο έντονο στα παιδιά καθώς η έκκριση της αυξητικής ορμόνης είναι πιο έντονη.

Σημάδια για την εκδήλωση υπεργλυκαιμικού επεισοδίου είναι η αυξημένη δίψα, πονοκέφαλος, δυσκολία στη συγκέντρωση, μειωμένη όραση, συχνουρία, γενικευμένη αδυναμία και αίσθημα κόρασης.

• Υπογλυκαιμία

Η υπογλυκαιμία αφορά την χαμηλή συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα. Εμφανίζεται μετά από παρατεταμένη νηστεία ή σαν παρενέργεια της θεραπείας που χορηγείται για το διαβήτη. Σε κατάσταση νηστείας, η γλυκόζη αίματος μπορεί να πέσει κάτω από 60 mg/dL ή ακόμη και κάτω από 50 mg/dL. Η υπογλυκαιμία ορίζεται ως η κατάσταση στην οποία η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα είναι κάτω από 50 mg/dL με συμπτώματα νευρογλυκοπενίας ή η κατάσταση στην οποία η γλυκόζη είναι κάτω από 40 mg/dL και δεν έχουν εμφανιστεί συμπτώματα.

Κλινικά για να χαρακτηριστεί μία κατάσταση ως υπογλυκαιμία πρέπει να εντοπιστούν ταυτόχρονα και τα 3 ακόλουθα κριτήρια, τα οποία είναι γνωστά ως η τριάδα του Whipple:

1. Συμπτώματα νευρογλυκοπενίας (ανησυχία, διανοητική έκπτωση, ευερεθιστικότητα, διέγερση, κλπ.)
2. Συγκέντρωση γλυκόζης αίματος κάτω από 40 mg/dL
3. Ανακούφιση των συμπτωμάτων με χορήγηση γλυκόζης

Οξείες επιπλοκές:

• Διαβητική κετοξέωση

Η διαβητική κετοξέωση είναι μία επείγουσα και επικίνδυνη κατάσταση, η οποία προκαλείται από την έλλειψη ινσουλίνης. Η διαθέσιμη γλυκόζη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πηγή ενέργειας από τα κύτταρα λόγω της απουσίας της ινσουλίνης. Για το λόγο αυτό το ήπαρ μετατρέπει τα λιπαρά οξέα σε κετόνες προκειμένου να χρησιμοποιηθούν ως πηγή ενέργειας. Τα αυξημένα επίπεδα κετόνης στο αίμα μειώνουν το pH του αίματος οδηγώντας τελικά στην κετοξέωση.

Τα συμπτώματα από αυτή την κατάσταση είναι: αφυδάτωση, γρήγορες και βαθιές αναπνοές και κοιλιακός πόνος. Ο ασθενής μπορεί να χάσει τις αισθήσεις του, να υποστεί καταπληξία ή ακόμα και να πέσει σε κώμα. Η κατάσταση αυτή πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα και ο ασθενής πρέπει να μεταφερθεί σε νοσοκομείο διαφορετικά υπάρχει κίνδυνος για τη ζωή του.

Η διαβητική κετοξέωση είναι πολύ πιο συχνή στους ασθενείς με ΣΔΤ1 από ότι στους ασθενείς με ΣΔΤ2.

• Υπερωσμωτική μη κετωτική κατάσταση

Η υπερωσμωτική μη κετωτική κατάσταση είναι επίσης μία επείγουσα κατάσταση με αρκετά κοινά στοιχεία με την διαβητική κετοξέωση. Σε ασθενείς με πολύ υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, συνήθως πάνω από 300 mg/dL, νερό μεταφέρεται ωσμωτικά έξω από τα κύτταρα και τα νεφρά αρχίζουν να αποβάλλουν τη γλυκόζη με τα ούρα. Αυτό οδηγεί στην απώλεια υγρών και σε αύξηση της ωσμωτικότητας του αίματος. Εάν το υγρό δεν αναπληρωθεί τελικά εμφανίζεται σοβαρή αφυδάτωση. Τα κύτταρα του σώματος αφυδατώνονται και επηρεάζεται η αναλογία των ηλεκτρολυτών. Και σε αυτή την κατάσταση υπάρχει κίνδυνος ο ασθενής να πέσει σε κώμα και πρέπει άμεσα να μεταφερθεί σε νοσοκομείο.

Η υπερωσμωτική μη κετωτική κατάσταση είναι πολύ πιο συχνή στους ασθενείς με ΣΔΤ2 από ότι στους ασθενείς με ΣΔΤ1.

- **Διαβητικό κώμα**

Το διαβητικό κώμα είναι μία επείγουσα κατάσταση κατά την οποία ένας ασθενής με ΣΔ χάνει τις αισθήσεις του εξαιτίας κάποιας από τις οξείες επιπλοκές που οφείλονται στο διαβήτη:

1. Σοβαρή υπογλυκαιμία. Εκτιμάται πως ένα 2 με 15% των διαβητικών θα υποστούν τουλάχιστον μία φορά στη ζωή τους ένα επεισόδιο διαβητικού κώματος λόγω έντονης υπογλυκαιμίας.
2. Διαβητική κετοξέωση σε προχωρημένο στάδιο, η οποία οδηγεί σε απώλεια των αισθήσεων λόγω της έντονης υπεργλυκαιμίας σε συνδυασμό με αφυδάτωση, εξάντληση ή και καταπληξία.
3. Υπερωσμωτική μη κετωτική κατάσταση κατά την οποία η υπερβολικά αυξημένη γλυκόζη σε συνδυασμό με την έντονη αφυδάτωση οδηγούν σε απώλεια των αισθήσεων.

Μακροχρόνιες επιπλοκές

Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος που επιμένουν για μεγάλα χρονικά διαστήματα προκαλούν βλάβες στα αιμοφόρα αγγεία. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων απορροφούν περισσότερη γλυκόζη από το φυσιολογικό καθώς στα συγκεκριμένα κύτταρα η απορρόφηση της γλυκόζης γίνεται ανεξάρτητα από την παρουσία ινσουλίνης. Για το λόγο αυτό, συνθέτουν περισσότερες επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες από ότι θα σχημάτιζαν φυσιολογικά και αυτό προκαλεί αύξηση του πάχους της βασικής μεμβράνης και αποδυνάμωσή της, και τελικά οδηγεί στην εμφάνιση αγγειοπάθειας.

Επιπλέον, ο ΣΔ μεταβάλλει την ισορροπία των μεταβολιτών όπως οι υδατάνθρακες, τα λιπίδια και οι παράγοντες πήξης αίματος και κατ' επέκταση συμβάλλει στην εμφάνιση αγγειοπαθειών και καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Γενικά, οι μακροχρόνιες επιπλοκές που οφείλονται στο ΣΔ χωρίζονται σε 2 κατηγορίες: στις μικροαγγειακές επιπλοκές που αφορούν βλάβες στα μικρά αιμοφόρα αγγεία και στις μακροαγγειοπάθειες που αφορούν βλάβες στις αρτηρίες.

Οι πιο συχνές **μικροαγγειακές επιπλοκές** οι οποίες σχετίζονται με το ΣΔ είναι:

- **Διαβητική νεφροπάθεια:**

Πρόκειται για βλάβη στα νεφρά, η οποία προκαλείται από αγγειοπάθεια των τριχοειδών αγγείων που βρίσκονται στα νεφρά. Είναι μια προοδευτική ασθένεια, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια στην οποία η αιμοκάθαρση είναι απαραίτητη. Η νεφροπάθεια εμφανίζεται 15-25 χρόνια μετά τη διάγνωση του διαβήτη και επηρεάζει

το 25-35% των ασθενών σε ηλικία μικρότερη των 30 ετών. Είναι η βασική αιτία πρόωρου θανάτου στους διαβητικούς ασθενείς ηλικίας 50 έως 70 ετών. Η ασθένεια είναι προοδευτική και μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο 2 με 3 χρόνια μετά την εμφάνιση των πρώτων βλαβών και είναι πιο συχνή στους άνδρες. Ο ΣΔ είναι η πιο συχνή αιτία νεφρικής ανεπάρκειας παγκοσμίως στον ανεπτυγμένο κόσμο. Κίνδυνο διατρέχουν και οι ασθενείς με ΣΔΤ1 καθώς και αυτοί με ΣΔΤ2.

- **Διαβητική νευροπάθεια:**

Είναι μία ομάδα διαταραχών στα νεύρα που αφορούν όλο το σώμα και προκαλούνται από τον διαβήτη. Όταν συνυπάρχει με βλάβες στα αιμοφόρα αγγεία μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση του διαβητικού ποδιού. Είναι δυνατό να έχει δημιουργηθεί βλάβη στα νεύρα και να μην εκδηλώνονται καθόλου συμπτώματα. Τα πιο κοινά, όμως, συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν είναι πόνος, μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα, απώλεια αίσθησης στα χέρια, και τα πόδια. Περίπου το 60 με 70 % των διαβητικών εμφανίζουν κάποια μορφή νευροπάθειας.

Παράγοντες που συνδέονται με την εμφάνιση της διαβητικής νευροπάθειας είναι: 1) μεταβολικοί παράγοντες όπως η υψηλή γλυκόζη αίματος, η μεγάλη διάρκεια του διαβήτη και τα υψηλά επίπεδα λίπους στο αίμα, 2) νευροαγγειακοί παράγοντες οι οποίοι οδηγούν στην καταστροφή των αιμοφόρων αγγείων τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά στα νεύρα, 3) αυτοάνοσοι παράγοντες που συνδέονται με το διαβήτη και προκαλούν φλεγμονή στα νεύρα και 4) παράγοντες που αφορούν τον τρόπο ζωής όπως το κάπνισμα ή η χρήση αλκοόλ.

- **Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια:**

Είναι βλάβη στον αμφιβληστροειδή, η οποία προκαλείται από επιπλοκές του διαβήτη και μπορεί τελικά να οδηγήσει σε τύφλωση. Η αιτία αυτής της βλάβης είναι η εξασθένιση των αιμοφόρων αγγείων στον αμφιβληστροειδή που προκαλείται από την υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα. Επηρεάζει έως και το 80% του συνόλου των ασθενών που είχαν διαβήτη για 10 χρόνια ή και περισσότερο. Η συχνή παρακολούθηση των ματιών και η σωστή θεραπεία μπορεί να αποτρέψει τη βλάβη. Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας αυξάνει με τη διάρκεια του διαβήτη.

- **Διαβητικό πόδι:**

Πρόκειται για ένα συνδυασμό αισθητικής νευροπάθειας (μούδιασμα ή αναισθησία) και αγγειακής βλάβης. Μπορεί να οδηγήσει σε έλκη του δέρματος, λοίμωξη και, σε σοβαρές περιπτώσεις, νέκρωση και γάγγραινα. Το διαβητικό πόδι καθιστά τους διαβητικούς πιο επιρρεπείς στις λοιμώξεις του ποδιού και επιμηκύνει τη διάρκεια θεραπείας των τραυμάτων στο πόδι. Είναι η πιο κοινή αιτία ακρωτηριασμού χωρίς τραυματισμό στους ενήλικες στον αναπτυγμένο κόσμο.

Οι πιο σοβαρές επιπλοκές εξαιτίας του διαβητικού ποδιού είναι: έλκη στα πόδια, λοιμώξεις και νευροπαθητική οστεοαρθροπάθεια του ποδιού.

- **Μειωμένη ανοσολογική απόκριση:**

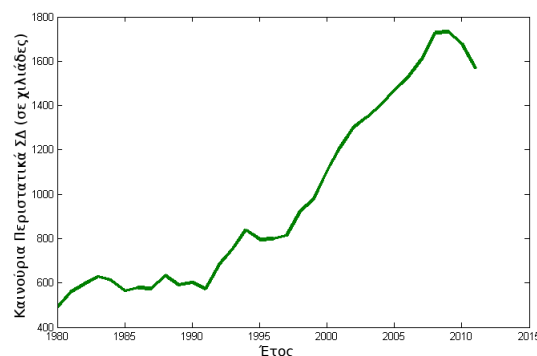
Σύμφωνα με μελέτες, η υπεργλυκαιμία μειώνει τη λειτουργία των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και εντείνει τη φλεγμονή. Επίσης, οι αγγειακές επιδράσεις του διαβήτη μεταβάλλουν τη λειτουργία των πνευμόνων με αποτέλεσμα αύξηση της ευαισθησίας σε λοιμώξεις του αναπνευστικού όπως πνευμονία και γρίπη. Αρκετές μελέτες δείχνουν, ότι ο διαβήτης σχετίζεται με πιο έντονα συμπτώματα κατά τη διάρκεια μιας νόσου αλλά και πιο αργή ανάκαμψη από λοιμώξεις του αναπνευστικού.

Οι πιο κοινοί τύποι **μακροαγγειοπαθειών** που σχετίζονται με το ΣΔ είναι:

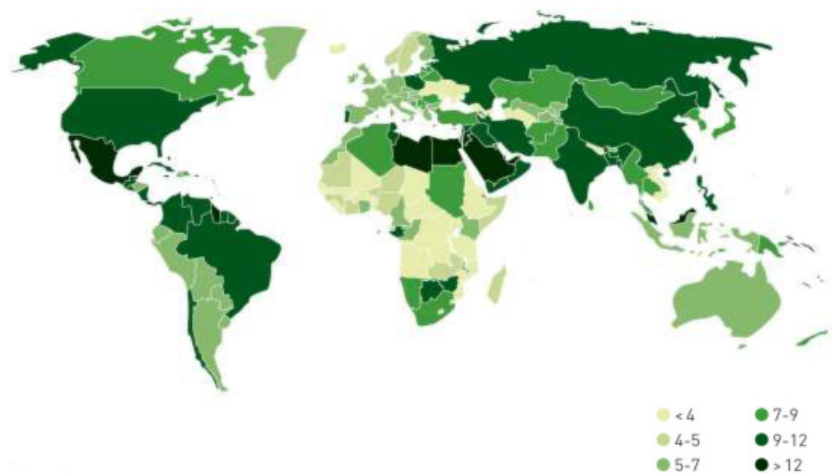
- Στεφανιαία νόσος, που οδηγεί σε στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου (καρδιακή προσβολή)
- Διαβητική μυονέκρωση (απώλεια μυϊκής μάζας)
- Περιφερική αγγειακή νόσος καθώς και διαβητικό πόδι
- Εγκεφαλικό επεισόδιο
- Βλάβες στους πνεύμονες

2.7 Στατιστικές

Σε παγκόσμιο επίπεδο, το 2011, εκτιμάται ότι περίπου 366 εκατομμύρια άνθρωποι είχαν ΣΔ και προβλέπεται πως ο αριθμός αυτός θα ανέλθει σε 552 εκατομμύρια έως το 2030 [6]. Περίπου το 90 % των περιπτώσεων ΣΔ αφορά άτομα με ΣΔΤ2. Τα περισσότερα περιστατικά ΣΔ σημειώνονται στις χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα και σε αυτές τις περιοχές αναμένεται και η μεγαλύτερη αύξηση στα επόμενα χρόνια. Το μεγαλύτερο πρόβλημα εντοπίζεται στην Ασία και την Αφρική, όπου πιθανολογείται ότι θα υπάρχουν τα περισσότερα κρούσματα μέχρι το 2030. Η αύξηση των κρουσμάτων στις αναπτυσσόμενες χώρες ερμηνεύεται από την τάση



Σχήμα 2.3: Καινούρια Περιστατικά (σε χιλιάδες) ΣΔ ανά έτος στις ΗΠΑ για άτομα ηλικίας 18-79 ετών



Σχήμα 2.4: Η εξάπλωση του ΣΔ για το έτος 2011 (επί τοις εκατό του συνολικού πληθυσμού κάθε χώρας)

της αστικοποίησης και των αλλαγών στον τρόπο ζωής, και κυρίως την υιοθέτηση μιας δυτικού τύπου διατροφής και της μείωσης της φυσικής δραστηριότητας.

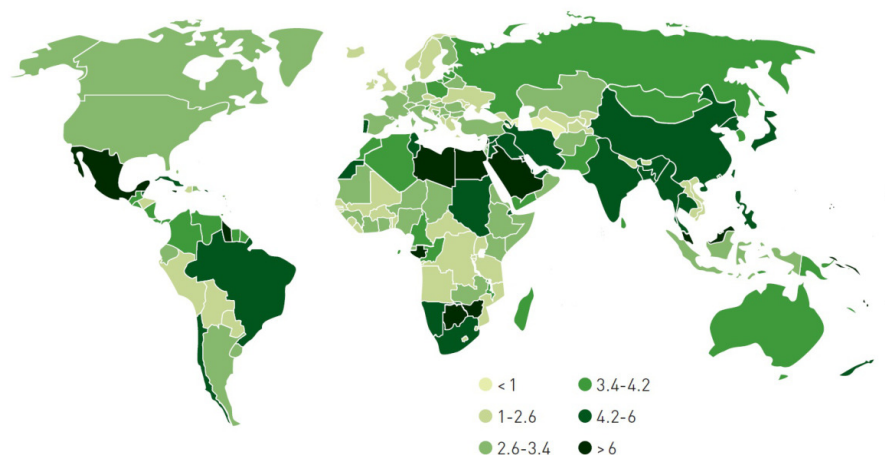
Στο σχήμα 2.3 απεικονίζεται η αύξηση στα νέα περιστατικά ΣΔ που καταγράφονται ετησίως στις Η.Π.Α. για άτομα ηλικίας 18-79 ετών [7]. Τα δεδομένα αφορούν το χρονικό διάστημα 1980 έως 2011 και όπως προκύπτει η μεγαλύτερη αύξηση έχει σημειωθεί από το 2000 και έπειτα.

Στο χάρτη 2.4 απεικονίζεται η εξάπλωση του ΣΔ όπως προκύπτει από τα στατιστικά στοιχεία για το έτος 2011. Οι αριθμοί αντιστοιχούν σε ποσοστά επί τοις εκατό του συνολικού πληθυσμού κάθε χώρας. Τα μεγαλύτερα ποσοστά εντοπίζονται στην Ινδία, την Κίνα, τις Η.Π.Α. και τη Ρωσία.

Εκτιμάται πως τα πραγματικά ποσοστά του ΣΔ είναι πολύ μεγαλύτερα καθώς πολύ συχνά η διάγνωση για ΣΔ γίνεται όταν η ασθένεια βρίσκεται σε πολύ προχωρημένο στάδιο ή μπορεί να μην γίνει και ποτέ. Το πρόβλημα αυτό είναι ιδιαίτερα έντονο στις αναπτυσσόμενες χώρες. Στο σχήμα 2.5 απεικονίζεται η εκτίμηση για την εξάπλωση του μη διαγεγνημένου διαβήτη για το έτος 2011.

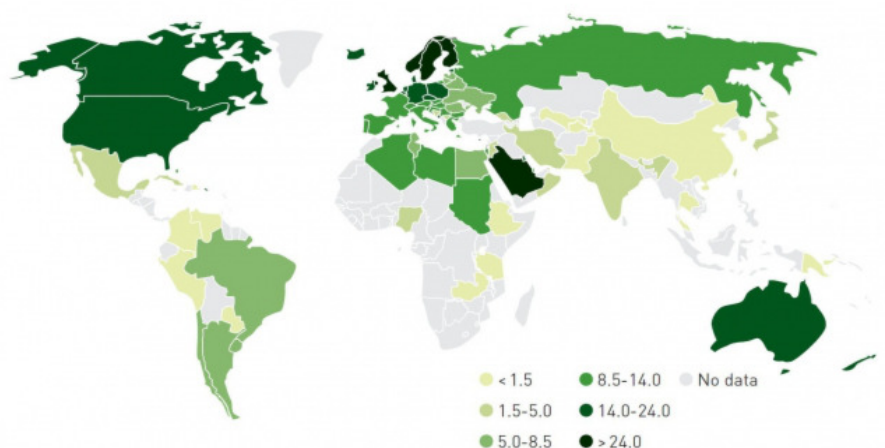
Η εμφάνιση ΣΔΤ2 συνδέεται έντονα με τον τρόπο ζωής, όπως τις διατροφικές συνήθειες, και αυτή είναι μία εξήγηση για την υψηλή συχνότητα περιστατικών ΣΔ που εμφανίζεται σε συγκεκριμένες περιοχές. Ωστόσο, ο ΣΔΤ1 εμφανίζεται σε νεαρά άτομα και η αιτιολογία είναι κατά κύριο λόγο γενετική επομένως η μελέτη της εξάπλωσης του ΣΔΤ1 ανά περιοχή έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Στο σχήμα 2.6 παρουσιάζονται τα ποσοστά νέων περιστατικών ΣΔΤ1 που αφορούν παιδιά ηλικίας έως 14 χρόνων. Το μεγαλύτερο πρόβλημα εντοπίζεται στις σκανδιναβικές χώρες, την Αυστραλία και τη Βόρεια Αμερική.

Στο σχήμα 2.7 παρουσιάζονται τα εκτιμώμενα ποσοστά ΣΔ για το έτος 2030. Στο σχήμα

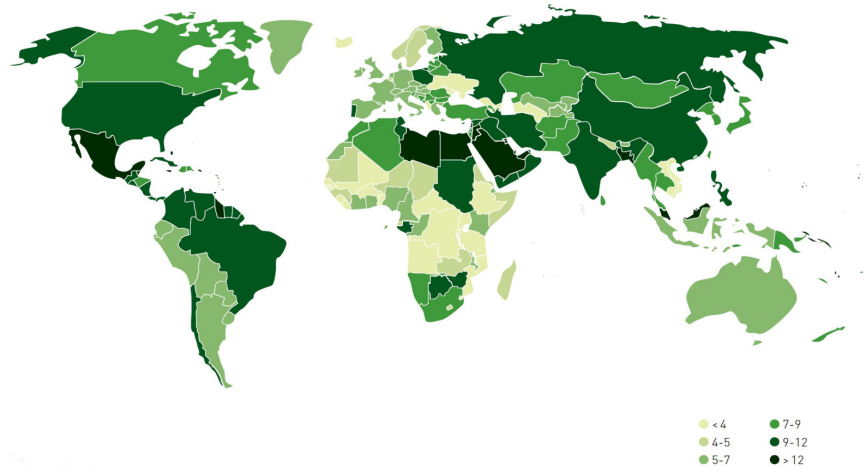


Σχήμα 2.5: Εξάπλωση μη διαγεγνωσμένου διαβήτη για το έτος 2011 (επί τοις εκατό του συνολικού πληθυσμού κάθε χώρας)

2.8 απεικονίζεται η εκτίμηση για την αύξηση της εξάπλωσης του ΣΔ έως το έτος 2030, ανά περιοχή. Η μεγαλύτερη αύξηση αναμένεται στις αναπτυσσόμενες χώρες με το μεγαλύτερο πρόβλημα να εντοπίζεται στην Αφρική όπου εκτιμάται πως έως το 2030 τα κρούσματα θα έχουν διπλασιαστεί.



Σχήμα 2.6: Καινούρια περιστατικά ΣΔΤ1 σε παιδιά (0-14 χρόνων) ανά 100.000 παιδιά για το έτος 2011

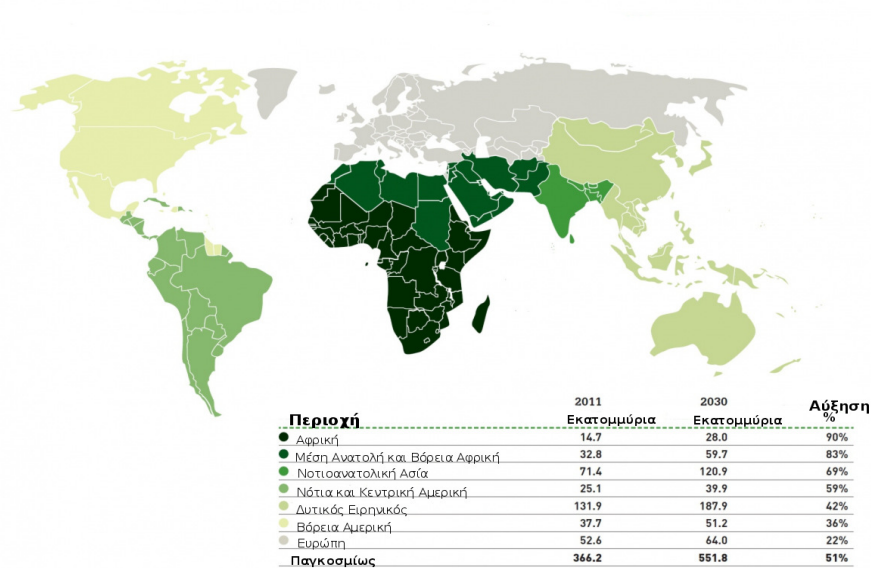


Σχήμα 2.7: Εκτίμηση για την εξάπλωση του ΣΔ για το έτος 2030 (επί τοις εκατό του συνολικού πληθυσμού κάθε χώρας)

Σύμφωνα με το Εθνικό Δελτίο για το Διαβήτη για το έτος 2011 [8], το οποίο δίνει στατιστικά στοιχεία και εκτιμήσεις σχετικά με το διαβήτη και τον προδιαβήτη στις Ηνωμένες Πολιτείες:

- **Αριθμοί**

- Ο συνολικός αριθμός των ατόμων που πάσχουν από ΣΔ στις ΗΠΑ είναι 25.8



Σχήμα 2.8: Εκτιμώμενα ποσοστά αύξησης της εξάπλωσης του ΣΔ έως το έτος 2030

εκατομμύρια, το οποίο αντιστοιχεί στο 8.3 % του πληθυσμού. Από αυτούς, 7 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν μη διαγνωσμένο διαβήτη.

- 79 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν προδιαβήτη που είναι μια κατάσταση κατά την οποία τα επίπεδα γλυκόζης ή της HbA1c είναι υψηλότερα από το κανονικό, αλλά όχι αρκετά υψηλά για να χαρακτηριστεί ως διαβήτης. Τα άτομα με προδιαβήτη έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔΤ2, καρδιακή νόσο και εγκεφαλικό επεισόδιο.
- 1.9 εκατομμύρια νέων περιπτώσεων διαβήτη αφορούν άτομα ηλικίας 20 ετών και άνω.

• Θεραπεία

Μεταξύ των ενηλίκων με διαγεγνωσμένο ΣΔ (τύπου 1 ή τύπου 2), το 12% παίρνει μόνο ινσουλίνη, το 14% λαμβάνει τόσο ινσουλίνη όσο και από του στόματος φαρμακευτική αγωγή, το 58% λαμβάνει από του στόματος φαρμακευτική αγωγή μόνο και το 16% δεν λαμβάνουν ούτε ινσουλίνη ούτε από του στόματος φαρμακευτική αγωγή.

• Θάνατοι

Ο διαβήτης είναι η έβδομη κύρια αιτία θανάτου στις ΗΠΑ με βάση τα πιστοποιητικά θανάτου για το έτος 2007. Η κατάταξη αυτή βασίστηκε σε 71.382 πιστοποιητικά θανάτου, στα οποία ο διαβήτης ήταν η βασική αιτία θανάτου. Ωστόσο, ο διαβήτης εμφανίστηκε σαν παράγοντας που συνέβαλε στο θάνατο σε επιπλέον 160.022 πιστοποιητικά θανάτου για ένα σύνολο 231.404 πιστοποιητικών.

Γενικά, ο κίνδυνος θανάτου μεταξύ των ανθρώπων με ΣΔ είναι περίπου διπλάσιος από εκείνον των ατόμων της ίδιας ηλικίας χωρίς διαβήτη.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το 2012, 4.8 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως έχασαν τη ζωή τους από αίτια που σχετίζονται με το ΣΔ.

• Κόστος

Το συνολικό (άμεσο και έμμεσο) κόστος για τα άτομα με ΣΔ στις ΗΠΑ το 2007 υπολογίστηκε σε 174 δισεκατομμύρια δολάρια. Το άμεσο κόστος ήταν 116 δισεκατομμύρια δολάρια, ενώ το έμμεσο, το οποίο περιλαμβάνει τη μειωμένη παραγωγικότητα που προκαλείται από το διαβήτη, ήταν 58 δισεκατομμύρια δολάρια. Σε γενικές γραμμές, εκτιμάται ότι τα ιατρικά έξοδα για τα άτομα με ΣΔ είναι περισσότερο από δύο φορές υψηλότερα από ό,τι για τους ανθρώπους χωρίς ΣΔ.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, οι συνολικές δαπάνες για φαρμακευτική περίθαλψη το 2012 σε παγκόσμιο επίπεδο, εκτιμάται ότι ξεπέρασαν τα 471 εκατομμύρια δολάρια. Για το 2011, το αντίστοιχο κόστος ανήλθε στα 465 εκατομμύρια δολάρια.

Κεφάλαιο 3

Γλυκαιμικός Έλεγχος

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Η εξάπλωση του διαβήτη συνεχίζει να αυξάνεται λόγω της εντεινόμενης αστικοποίησης και των αλλαγών στον τρόπο ζωής, όπως η μείωση της φυσικής δραστηριότητας και οι αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες. Ο ΣΔ είναι υπεύθυνος για την εμφάνιση πολλών μακροχρόνιων επιπλοκών που μειώνουν το βιοτικό επίπεδο των διαβητικών ασθενών. Το συνολικό ετήσιο κόστος για τον διαβήτη είναι εξαιρετικά υψηλό.

Σύμφωνα με μελέτες, οι μικροαγγειακές επιπλοκές (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια) και οι μακροαγγειακές (εγκεφαλικό επεισόδιο και στεφανιαία νόσος) που συνδέονται με τον διαβήτη μπορούν να καθυστερήσουν ή να προληφθούν με εντατικό έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Στην περίπτωση του ΣΔΤ2 η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα μπορεί να ελεγχθεί με κατάλληλη διατροφή, τακτική φυσική άσκηση και πιθανώς κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Σε προχωρημένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης. Αντιθέτως, τα άτομα με ΣΔΤ1 χρειάζονται πάντα ινσουλίνη.

Ωστόσο, όσων αφορά τους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εξωγενή ινσουλίνη, η αναγκαία δόση μεταβάλλεται από άνθρωπο σε άνθρωπο αλλά και για το ίδιο άτομο δεν είναι πάντα ίδια, καθώς εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η ποσότητα και το είδος των γευμάτων, η φυσική δραστηριότητα, το άγχος ή κάποια μόλυνση. Προκειμένου να καθοριστεί η κατάλληλη δόση ινσουλίνης πρέπει να είναι γνωστή η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα. Με αυτό τον τρόπο, τα υπεργλυκαιμικά καθώς και τα υπογλυκαιμικά επεισόδια μπορούν να αποφευχθούν σε σημαντικό βαθμό.

Για το λόγο αυτό, έχουν αναπτυχθεί συσκευές για την παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος κατ' οίκον από τον ίδιο τον ασθενή. Οι ασθενείς μπορούν να τις χρησιμοποιούν συχνά προκειμένου να συγκεντρώνουν στοιχεία που θα τους βοηθήσουν να καθορίσουν τις δόσεις ινσουλίνης ή να τροποποιήσουν τα γεύματά τους έτσι ώστε να διατηρούν τη γλυκόζη εντός φυσιολογικών επιπέδων. Τα τελευταία χρόνια, αναπτύχθηκαν φορητές συσκευές για τη συνεχή παρακολούθηση της γλυκόζης. Επιπλέον, δημιουργήθηκαν αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης. Τα δύο αυτά τελευταία τεχνολογικά επιτεύγματα καθιστούν πλέον ρεαλιστικό το στόχο για την κατασκευή ενός Τεχνητού Παγκρέατος, ενός ελεγκτή, δηλαδή, ο οποίος για κάθε χρονική στιγμή θα γνωρίζει τη γλυκόζη αίματος και θα δίνει την απαραίτητη ποσότητα

ινσουλίνης.

3.1 Μέτρηση Γλυκόζης

3.1.1 Συμβατικές Συσκευές

Στα άτομα με ΣΔ αποβάλλεται μεγαλύτερη ποσότητα γλυκόζης από τα ούρα σε μία προσπάθεια να ελαττωθεί η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα από τον ίδιο τον οργανισμό. Το γεγονός αυτό είχε γίνει αντιληπτό από πολύ παλιά και η εξέταση των ούρων αποτελούσε το μοναδικό εργαλείο για τη διάγνωση του ΣΔ. Οι πρώτες διατάξεις για τη μέτρηση γλυκόζης χρησιμοποιούσαν δείγμα ούρων. Ήδη από το 1908, ο Stamley Benedict χρησιμοποίησε ένα αντιδραστήριο χαλκού για τη μέτρηση της γλυκόζης στα ούρα [9]. Η ιδέα αυτή αποτέλεσε τη βάση για τις διατάξεις μέτρησης γλυκόζης που χρησιμοποιήθηκαν για πάνω από 50 χρόνια. Για τη μέτρηση της γλυκόζης χρησιμοποιούσαν χαλκό καθώς και άλλα αντιδραστήρια μέσα σε δοκιμαστικό σωλήνα και πρόσθεταν μία μικρή ποσότητα ούρων. Το χρώμα του προϊόντος που προέκυπτε από την αντίδραση ήταν ενδεικτικό της συγκέντρωσης της γλυκόζης στα ούρα.

Μία πολύ σημαντική εξέλιξη ήταν η ανάπτυξη ξηρών αντιδραστηρίων με τη μορφή ταινιών τα οποία βασιζόντουσαν στη χρήση του ενζύμου οξυδάση της γλυκόζης. Η οξυδάση της γλυκόζης καταλύει την οξείδωση της γλυκόζης και παρουσία οξυγόνου σχηματίζει υπεροξειδίου του υδρογόνου. Το 1956, οι Keston και Teller, ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο, χρησιμοποίησαν το συγκεκριμένο ένζυμο σε μία σειρά αντιδράσεων για τον προσδιορισμό της γλυκόζης ούρων [9]. Αργότερα, η μέθοδος αυτή υιοθετήθηκε για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της γλυκόζης πλάσματος σε κλινικά εργαστήρια.

Το 1971 στις ΗΠΑ, ο Anton Clemens ανέπτυξε μία συσκευή για τη μέτρηση γλυκόζης η οποία ονομάστηκε Μετρητής Ανάκλασης Ames [9]. Επρόκειτο για συσκευή η οποία χρησιμοποιούσε το ανακλώμενο φως από μία ταινία, το οποίο ανιχνευόταν από ένα φωτοηλεκτρικό κύτταρο και παρήγαγε ένα σήμα το οποίο κινούσε ένα δείκτη ανάμεσα σε τρεις σκάλες: 0-4, 4-10 και 10-55 mmol/L. Σύμφωνα με μικρό αριθμό ερευνών, η συσκευή αυτή είχε καλή συσχέτιση, ήταν αξιόπιστη και έδινε γρήγορα αποτελέσματα. Η συσκευή αυτή ζύγιζε 1.2kg ωστόσο η ανάπτυξη αυτή ήταν πολύ σημαντική για την εξέλιξη των μετρητών γλυκόζης.

Οι επόμενοι μετρητές ήταν πιο εύχρηστοι, μικρότεροι σε μέγεθος και προσέφεραν επιπλέον δυνατότητες όπως η αποθήκευση των μετρήσεων σε μία μνήμη. Επιπλέον, οι επόμενες



Σχήμα 3.1: Μέτρηση γλυκόζης ούρων με αντιδραστήριο χαλκού

ενζυματικές ταινίες απαιτούσαν μικρότερη ποσότητα αίματος.

Σήμερα ο πιο διαδεδομένος τρόπος μέτρησης της γλυκόζης είναι τα fingersticks. Πρόκειται για διατάξεις που αποτελούνται από ενζυματικές ταινίες και μία συσκευή. Στην ενζυματική ταινία εφαρμόζεται μία μικρή ποσότητα αίματος η οποία λαμβάνεται με διάτρηση του δέρματος, κατά κύριο λόγο στο δάχτυλο. Η ταινία τοποθετείται σε κατάλληλη υποδοχή στη συσκευή όπου η μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης βασίζεται σε κάποιο ηλεκτρικό χαρακτηριστικό.



Σχήμα 3.2: Μέτρηση Γλυκόζης με Fingersticks

Η διάτρηση του δέρματος με τα fingersticks είναι μία επίπονη διαδικασία και για το λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί διάφορες εναλλακτικές τεχνολογίες:

- Η συσκευή Lasette [10] αντλεί μια σταγόνα αίματος από το δάχτυλο χρησιμοποιώντας την τεχνολογία των laser. Το laser δημιουργεί μια μικρή τρύπα στο δέρμα ανώδυνα, δημιουργώντας μόνο μία ήπια αίσθηση μούδιασματος. Η συσκευή αυτή εφαρμόζει έναν παλμό φωτός laser διάρκειας μικρότερης από μισό millisecond ο οποίος εξαχνώνει τον ιστό δημιουργώντας μία τρύπα παρόμοιας διαμέτρου με αυτή που παράγει μία βελόνα. Ο παλμός laser δεν προκαλεί αύξηση της θερμοκρασίας στους ιστούς. Το βασικό μειονέκτημα του συγκεκριμένου προϊόντος είναι η υψηλή τιμή.
- Πολλές εταιρείες κατασκευάζουν συσκευές οι οποίες αντλούν αίμα από περιοχές διαφορετικές των δακτύλων, όπως του άνω βραχίονα ή του μηρού. Οι περιοχές αυτές είναι



Σχήμα 3.3: Εναλλακτικός τρόπος λήψης αίματος για μέτρηση της γλυκόζης με χρήση laser

λιγότερο ευαίσθητες συγκριτικά με τα δάκτυλα, για αυτό η χρήση τους είναι λιγότερο επίπονη. Επιπλέον, οι συσκευές αυτές απαιτούν μικρότερη ποσότητα αίματος.

- Η συσκευή Sof-Tact μπορεί επίσης, να χρησιμοποιηθεί και σε άλλες περιοχές εκτός των δακτύλων με λιγότερα νεύρα. Η δοκιμαστική ταινία, όπως επίσης και η ακίδα διάτρησης του δέρματος, είναι ενσωματωμένα στη συσκευή και χρησιμοποιείται κατάλληλη τεχνολογία ώστε να μειωθεί ο πόνος κατά τη διάτρηση. Τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα σε 20 δευτερόλεπτα.

Στους ασθενείς με ΣΔ συστήνεται να παρακολουθούν τακτικά τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Για τους ασθενείς με ΣΔΤ2 ο έλεγχος πρέπει να γίνεται τουλάχιστον μία φορά την ημέρα. Σε όσους χορηγείται ινσουλίνη οι μετρήσεις πρέπει να είναι πιο συχνές, συνήθως 3 με 10 φορές την ημέρα, έτσι ώστε αφενός να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των προηγούμενων δόσεων ινσουλίνης και αφετέρου να εκτιμηθεί η επόμενη δόση. Φυσικά, οι μεμονωμένες μετρήσεις δεν είναι πάντα ενδεικτικές των διακυμάνσεων των επιπέδων γλυκόζης στη διάρκεια της μέρας και για αυτό πλέον η έρευνα προσανατολίζεται στην κατασκευή συστημάτων συνεχούς μέτρησης γλυκόζης.

3.1.2 Συστήματα Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης

Τα συστήματα συνεχούς παρακολούθησης της γλυκόζης [11] μετρούν τα επίπεδα γλυκόζης σε συνεχή βάση (κάθε λίγα λεπτά). Ένα τέτοιο σύστημα αποτελείται από:

- έναν αισθητήρα γλυκόζης ο οποίος τοποθετείται κάτω από το δέρμα και αντικαθίσταται μετά από ένα διάστημα χρήσης, συνήθως λίγων ημερών
- μια σύνδεση από τον αισθητήρα με ένα μη-εμφυτεύσιμο πομπό ο οποίος επικοινωνεί με ένα ραδιοφωνικό δέκτη
- ένα ηλεκτρονικό δέκτη ο οποίος βρίσκεται πάνω στον ασθενή και απεικονίζει τα επίπεδα γλυκόζης με συνεχείς ενημερώσεις.



Σχήμα 3.4: Συσκευή Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης

Τα συστήματα συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης λαμβάνουν μετρήσεις χρησιμοποιώντας το μεσοκυττάριο υγρό. Το μεσοκυττάριο υγρό είναι ένα μικρού όγκου διαμέρισμα. Η γλυκόζη εισέρχεται σε αυτό από το αίμα με μια ταχεία ανταλλαγή και απομακρύνεται από αυτό μέσω της απορρόφησης από τα κύτταρα εντός του διαμερίσματος.

Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό εξαρτάται από τη ροή του αίματος, το μεταβολικό ρυθμό και το ρυθμό μεταβολής της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα. Η μέγιστη συγκέντρωση γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό εμφανίζει μία χρονική υστέρηση σε σχέση με τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα από 2 έως 45 λεπτά με ένα μέσο χρόνο 6.7 λεπτά. Ωστόσο, όταν η γλυκόζη του αίματος μειώνεται, η συγκέντρωση της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό μπορεί να μειωθεί γρηγορότερα από ότι στο αίμα και έτσι οι τιμές που λαμβάνονται από το μεσοκυττάριο υγρό μπορούν να αποτελέσουν μία έγκαιρη προειδοποίηση για υπογλυκαιμία. Η χρονική υστέρηση μεταξύ της γλυκόζης αίματος και της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό εξαρτάται από τον τύπο του αισθητήρα, το μέγεθος του αισθητήρα, το εφαρμοζόμενο ερέθισμα (γεύμα ή ενέσιμη γλυκόζη), την ύπαρξη διαβήτη και το βάθος του αισθητήρα στον ιστό. Η υστέρηση αυτή σημαίνει ότι οι αισθητήρες αυτοί πρέπει να βαθμονομούνται σε τιμή που αντιστοιχεί στη γλυκόζη αίματος σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Η χρονική διαφορά μεταξύ της γλυκόζης αίματος και μεσοκυττάριου υγρού δυσχεραίνει τη χρήση των συγκεκριμένων αισθητήρων για συστήματα χορήγησης ινσουλίνης κλειστού βρόχου. Μάλιστα σε περίπτωση που σε ένα σύστημα κλειστού βρόχου η ινσουλίνη χορηγείται στον υποδόριο χώρο τότε προστίθεται μία επιπλέον καθυστέρηση λόγω του χρόνου που απαιτείται για να μεταφερθεί η ινσουλίνη στο αίμα και να αρχίσει η δράση της.

Επειδή οι αισθητήρες αυτοί απαιτούν βαθμονόμηση, οι ασθενείς πρέπει να τους χρησιμοποιούν σε συνδυασμό με τις συμβατικές συσκευές μέτρησης, όπως είναι τα fingersticks προκειμένου να γίνεται η ρύθμιση. Επίσης, συχνά ενθαρρύνεται η παράλληλη χρήση των συμβατικών συσκευών προκειμένου να επαληθευτούν οι ενδείξεις των συσκευών συνεχούς μέτρησης πριν ο ασθενής προβεί σε κάποια διορθωτική κίνηση (χορήγηση ινσουλίνης ή γεύματος).

Τα πλεονεκτήματα από τη χρήση των συστημάτων συνεχούς μέτρησης γλυκόζης είναι πολλαπλά. Με τη συνεχή παρακολούθηση της γλυκόζης μπορεί να διαπιστωθεί ο τρόπος με τον οποίο τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μεταβάλλονται με την ινσουλίνη, την άσκηση, την τροφή και άλλους παράγοντες. Τα δεδομένα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό των σωστών δοσολογιών ινσουλίνης για την αποφυγή υπεργλυκαιμιών ή υπογλυκαιμιών. Η παρακολούθηση της γλυκόζης για διαστήματα κατά τα οποία δεν υπάρχει ουσιαστικός έλεγχος γλυκόζης, όπως κατά τη διάρκεια της νύχτας, βοηθά στον εντοπισμό λαθών στη δόσολογία της ινσουλίνης. Επιπλέον, τα συστήματα αυτά είναι δυνατό να ενημερώνουν τους ασθενείς για επερχόμενες υπογλυκαιμίες ή υπεργλυκαιμίες έτσι ώστε ο ασθενής να μπορέσει να προβεί σε κάποια διορθωτική κίνηση, όπως να λάβει κάποιο γεύμα. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με συνεχή παρακολούθηση της γλυκόζης βιώνουν λιγότερα επεισόδια υπεργλυκαιμίας και επίσης μειώνουν τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

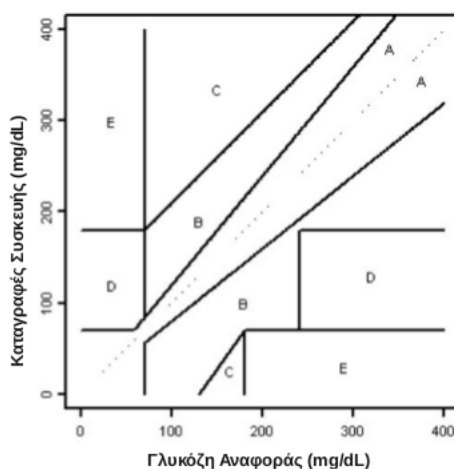
Αξιολόγηση των Συστημάτων Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης

Η ορθότητα και η ακρίβεια των αισθητήρων γλυκόζης μπορεί να μετρηθεί με πολλούς τρόπους. Η μέση απόκλιση και ο συντελεστής συσχέτισης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να διαπιστωθεί η ακρίβεια των μετρήσεων, ωστόσο, η κλινική σημασία ενός σφάλματος στη μέτρηση της γλυκόζης εξαρτάται από την απόλυτη τιμή της διαφοράς της τιμής που καταγράφει ο αισθητήρας και της τιμής αναφοράς, καθώς και από την κατεύθυνση του σφάλματος.

Μια συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος αξιολόγησης του κλινικού κινδύνου των συστημάτων παρακολούθησης της γλυκόζης είναι η μέθοδος καμπυλών Clarke η οποία αναπτύχθηκε στη δεκαετία του 1980. Η μέθοδος αυτή αντιστοιχεί την απόκριση της συσκευής στο y άξονα ενώ τη γλυκόζη αναφοράς στο x άξονα. Το επίπεδο xy χωρίζεται σε 5 περιοχές, τις A, B, C, D, E κάθε μία από τις οποίες αντιστοιχεί σε διαφορετικό βαθμό κινδύνου:

- ζώνη A: σημεία με απόκλιση μέχρι 20% από το σήμα αναφοράς
- ζώνη B: σημεία με απόκλιση μεγαλύτερη από 20% τα οποία όμως δεν οδηγούν σε λάθος θεραπεία
- ζώνη C: σημεία τα οποία οδηγούν σε λάθος θεραπεία
- ζώνη D: σημεία τα οποία καταδεικνύουν αποτυχία να ανιχνευθεί υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία
- ζώνη E: σημεία τα οποία αντί για υπογλυκαιμία δείχνουν υπεργλυκαιμία και αντίστροφα, αντί για υπεργλυκαιμία δείχνουν υπογλυκαιμία

Ο ζώνες A και B είναι κλινικά αποδεκτές αλλά τα σημεία τα οποία πέφτουν στη ζώνη C πιθανό να οδηγήσουν σε λάθος θεραπεία η οποία θα προκαλέσει υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία. Η ζώνη D δηλώνει αποτυχία για ανίχνευση υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας και η ζώνη E αντιπροσωπεύει σημαντικά λάθη.



Σχήμα 3.5: Καμπύλες Clarke

Οι καμπύλες Clarke, η απόκλιση και η συσχέτιση ελέγχουν τη στατική ακρίβεια των δεδομένων χωρίς να λαμβάνουν υπόψη τη χρονική αλληλουχία των δεδομένων. Ωστόσο, για την αξιολόγηση των συστημάτων συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης πρέπει να ληφθεί υπόψη η χρονική ακολουθία των γεγονότων.

Το 2004, η ομάδα του Kovatchev ανέπτυξε μία μέθοδο για τη δυναμική ανάλυση των δεδομένων γνωστή ως Continuous Glucose Error Grid Analysis (CG-EGA) [12]. Η μέθοδος αυτή λαμβάνει υπόψη τα χρονικά χαρακτηριστικά των συσκευών συνεχούς παρακολούθησης και τη χρονική υστέρηση μεταξύ της τιμής της γλυκόζης αίματος και της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο που μετρούν οι αισθητήρες. Η CG-EGA χρησιμοποιεί το άθροισμα των σφαλμάτων όλων των σημείων καθώς και τον ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης. Η απόδοση του αισθητήρα υπολογίζεται χωριστά για κάθε περιοχή, υπογλυκαιμία - ευγλυκαιμία - υπεργλυκαιμία, λαμβάνοντας υπόψη τα διαφορετικά χαρακτηριστικά απόδοσης των αισθητήρων σε αυτές τις περιοχές. Τα αποτελέσματα της CG-EGA εξαρτώνται από την συχνότητα δειγματοληψίας. Η χρονική υστέρηση μεταξύ γλυκόζης αίματος και υποδόριας περιοχής θεωρείται ίση με 7 λεπτά.

Μη Επεμβατικοί Αισθητήρες Γλυκόζης

- **Οπτικοί αισθητήρες**

Η λειτουργία των οπτικών αισθητήρων [13] βασίζεται στην πληροφορία που παρέχεται από την αλληλεπίδραση του φωτός με τους ιστούς. Η απορρόφηση του φωτός από το δέρμα εξαρτάται μεταξύ άλλων και από τη συγκέντρωση γλυκόζης. Επομένως, οι μεταβολές της ακτίνας φωτός, στην ένταση, το μήκος κύματος ή την πόλωση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της γλυκόζης στους ιστούς.

- **Φασματοσκόπηση με υπέρυθρη ακτινοβολία**

Το μέσο-υπέρυθρο (MIR) φως έχει μήκος κύματος μεταξύ 2.5 και 50 μm . Στην φασματοσκοπία απορρόφησης, χρησιμοποιείται μία δέσμη φωτός συγκεκριμένου μήκους κύματος της οποίας μετράται η ένταση πριν και μετά την αλληλεπίδραση με την ύλη. Η MIR φασματοσκοπία έχει χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση συγκεντρώσεων γλυκόζης στο αίμα. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή παρουσιάζει δύο βασικά μειονεκτήματα: Πρώτον, η MIR ακτινοβολία απορροφάται έντονα και από άλλα μόρια εκτός της γλυκόζης και, δεύτερον, σε αυτά τα μήκη κύματος το βάθος διείσδυσης είναι μικρό, το οποίο σημαίνει ότι μπορεί να μετρήσει μόνο επιφανειακές συγκεντρώσεις. Σε αντίθεση με την MIR ακτινοβολία, το εγγύς υπέρυθρο (NIR) φως, με μήκος κύματος 0.7-1.4 μm επιτρέπει στο 90-95% του φωτός να διέλθει διαμέσου της κεράτινης στιβάδας και της επιδερμίδας στον υποδόριο χώρο. Προκειμένου να υπολογιστεί η συγκέντρωση γλυκόζης, από το φάσμα απορρόφησης χρησιμοποιούνται τεχνικές διάδοσης και αντανάκλασης της ακτινοβολίας. Για την μέτρηση μιας συγκεκριμένης διαλυμένης ουσίας σε ένα σύνθετο διάλυμα, χρησιμοποιούνται διάφορα μήκη κύματος.

Σύμφωνα με κλινικές δοκιμές συσκευών που χρησιμοποιούν NIR ακτινοβολία η μέση διαφορά των μετρήσεων σε σχέση με τις εργαστηριακές μετρήσεις ήταν 15.1% ενώ στις περιοχές A και B των καμπυλών Clarke βρίσκονταν το 99.3% των σημείων.

– Θερμική υπέρυθρη ακτινοβολία

Η χρήση της θερμικής υπέρυθρης ακτινοβολίας βασίζεται στην αρχή ότι η δερματική μικροκυκλοφορία εξαρτάται από την τοπική συγκέντρωση της γλυκόζης. Το γεγονός αυτό αξιοποιείται με ελεγχόμενη επαγωγή, περιοδικές μεταβολές της θερμοκρασίας στο δέρμα και μέτρηση του σχεδάζόμενου φωτός για διαφορετικά βάθη διείσδυσης. Μετά τη βαθμονόμηση στη θερμοκρασία, η συγκέντρωση της γλυκόζης προσδιορίζεται από το βαθμό σκέδασης. Σύμφωνα με μελέτες βρέθηκε ότι η συγκεκριμένη μέθοδος παρουσιάζει καλή συσχέτιση ($r = 0.87$) και επιπλέον το 100% των σημείων ήταν στις περιοχές A και B των καμπυλών Clarke.

– Φασματοσκοπία Raman

Η φασματοσκοπία Raman μετρά την σκέδαση ακτινοβολίας συγκεκριμένου μήκους κύματος. Η σκέδαση εξαρτάται από την περιστροφική ή δονητική ενέργεια μέσα σε ένα μόριο. Με αυτόν τον τρόπο εντοπίζονται ζώνες με συγκεκριμένη απορρόφηση οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναγνώριση και την ποσοτικοποίηση μορίων. Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου έναντι της χρήσης MIR ή NIR φασματοσκοπίας είναι η μειωμένη παρεμβολή από το νερό. Ωστόσο, το σήμα από τη φασματοσκοπία Raman είναι ασθενέστερο από ότι στις άλλες τεχνολογίες και για αυτό απαιτούνται ισχυροί ανιχνευτές για φυσιολογικές συγκεντρώσεις γλυκόζης. Επίσης, το σήμα Raman είναι ευαίσθητο στην θολότητα, τον αιματοκρίτη, το πάχος του δέρματος και τη μελανίνη.

In vitro δοκιμές της φασματοσκοπίας Raman έδειξαν κλινικά αποδεκτή ανίχνευση της γλυκόζης σε διάλυμα στο οποίο εμπεριεχόταν ουρία, ασκορβικό και γαλακτικό οξύ. Σε μικρές κλινικές μελέτες βρέθηκε καλή συσχέτιση ($r = 0.91$).

– Μέτρηση της πόλωσης

Η τεχνική αυτή μετρά την οπτική περιστροφική διασπορά σε πολωμένο φως. Πολωμένο είναι το φως στο οποίο όλα τα κύματα ταλαντώνονται στο ίδιο επίπεδο. Μια ουσία χαρακτηρίζεται οπτικά ενεργή αν μπορεί να στρέψει το επίπεδο του πολωμένου φωτός. Όταν το πολωμένο φως περνά μέσω ενός διαλύματος μιας οπτικά ενεργής ουσίας, κατά την έξοδό του από το διάλυμα ανιχνεύεται αλλαγή της πόλωσης. Η περιστροφή του φωτός εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το pH, η θερμοκρασία, το μήκος κύματος του φωτός, το μήκος διαδρομής του φωτός και της συγκέντρωσης του μορίου στόχου. Όταν το πολωμένο φως διαπεράσει το δέρμα δεν είναι δυνατό να διατηρήσει την πόλωση του και για το λόγο αυτό η τεχνική αυτή δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την μέτρηση της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο. Μπορεί, όμως, να εφαρμοστεί στον πρόσθιο θάλαμο του οφθαλμού όπου η περιστροφή που προκαλείται από τον κερατοειδή είναι πιο εύκολο να αντισταθμι-

στεί με κατάλληλες ρυθμίσεις. Ωστόσο, και εδώ υπάρχει μία χρονική καθυστέρηση μεταξύ των μέγιστων τιμών της γλυκόζης στο αίμα και της γλυκόζης στο υγρό του ματιού.

In vitro έρευνες σε κουνέλια έδειξαν καλή συσχέτιση ($r = 0.99$).

– Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT)

Η οπτική τομογραφία συνοχής αναπτύχθηκε για πρώτη φορά για την τομογραφική απεικόνιση του οφθαλμού. Ένα τέτοιο σύστημα χρησιμοποιεί μια χαμηλής ισχύος πηγή laser, ένα σύστημα εν τω βάθην σάρωσης, μία διάταξη δειγματοληψίας και έναν ανιχνευτή φωτός. Το δέρμα ακτινοβολείται με φως στο οποίο τα εκπεμπόμενα φωτόνια είναι συγχρονισμένα στο χώρο και το χρόνο και στη συνέχεια καταγράφεται η οπισθοσχεδαζόμενη ακτινοβολία. Αυτή η τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο χόριο. Οι μετρήσεις επηρεάζονται από την κίνηση, την ετερογένεια του ιστού και παρεμβαλλόμενες ουσίες αλλά δεν επηρεάζεται από την ουρία, το χλωριούχο νάτριο, το χλωριούχο κάλιο, τη θερμοκρασία ($\pm 1^{\circ}\text{C}$), την πίεση του αίματος, τον καρδιακό ρυθμό και τον αιματοκρίτη. Η μέθοδος αυτή έχει δοκιμαστεί *in vivo* με καλά αποτελέσματα συσχέτισης ($r = 0.8-0.95$).

– Μέτρηση σκέδασης

Οι οπτικές ιδιότητες σκέδασης ενός ιστού εξαρτώνται από τους σχετικούς δείκτες διάθλασης ενός σωματιδίου (π.χ. κυτταρικές μεμβράνες, ίνες κολλαγόνου) και του μέσου που το περιβάλλει (π.χ. αίμα, μεσοκυττάριο υγρό). Όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης αυξάνεται, ο δείκτης διάθλασης του αίματος ή του μεσοκυττάριου υγρού μειώνεται, ενώ ο δείκτης διάθλασης του σωματιδίου παραμένει σταθερός, μεταβάλλοντας το βαθμό της σκέδασης της ακτινοβολίας NIR. Επομένως, η μέτρηση της σκέδασης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της γλυκόζης. *In vivo* μελέτες έχουν δείξει ότι η σκέδαση μειώνεται κατά περίπου 1% για αύξηση της συγκέντρωσης γλυκόζης κατά 5.5 mmol/L.

Έρευνα για την αξιολόγηση της μεθόδου έδειξε πως σε 19 από 26 μετρήσεις η συσχέτιση ήταν μεγαλύτερη από 0.75.

– Φασματοσκοπία απόφραξης

Η φασματοσκοπία απόφραξης βασίζεται στην τεχνική διάχυσης και χρησιμοποιεί την παλμική αρτηριακή ροή. Η συνάντηση ερυθροκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα πιο έντονη μετάδοση του φωτός και μπορεί να αναπαραχθεί *in vivo* με την εφαρμογή μεγαλύτερης από την συστολική πίεση στην άκρη του δακτύλου για 2-3 δευτερόλεπτα. Μετρώντας τη σκέδαση στην περιοχή της συσσώρευσης των ερυθροκυττάρων είναι δυνατός ο υπολογισμός της συγκέντρωσης γλυκόζης. Το πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής είναι ότι μετρά αρτηριακή γλυκόζη ωστόσο, οι τιμές μπορεί να επηρεαστούν από διάφορες μεταβλητές όπως η φαρμακευτική αγωγή, η εγγενής συσσωμάτωση ερυθροκυττάρων και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα.

Μία κλινική μελέτη έδειξε μια σχετική μέση απόλυτη διαφορά 17.2% ενώ το 95.5% των τιμών βρέθηκαν στις ζώνες A και B των καμπυλών Clarke.

– Φωτοακουστική φασματοσκοπία

Η φωτοακουστική φασματοσκοπία βασίζεται στην αρχή ότι η απορρόφηση φωτός προκαλεί κύματα υπερήχων. Κατά την τεχνική αυτή ο ιστός φωτίζεται από μια πηγής φωτός συγκεκριμένου μήκους κύματος και η απορροφούμενη ακτινοβολία προκαλεί τοπική θέρμανση. Η μικρή αύξηση της θερμοκρασίας εξαρτάται από την ειδική θερμοχωρητικότητα του ακτινοβολούμενου ιστού. Η ογκομετρική διαστολή λόγω της θέρμανσης δημιουργεί ένα παλμό υπερήχων ο οποίος μπορεί να ανιχνευθεί. Όταν η συγκέντρωση γλυκόζης στους ιστούς είναι αυξημένη, η ειδική θερμοχωρητικότητα μειώνεται και αυτό προκαλεί την αύξηση της ταχύτητας του παραγόμενου παλμού. Έτσι, η φωτοακουστική φασματοσκοπία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης.

Αρχικές έρευνες σε 10 φυσιολογικούς ανθρώπους έδειξαν καλή συσχέτιση και όλα τα σημεία ήταν στις περιοχές A και B των καμπυλών Clarke. Πιο πρόσφατη μελέτη σε 62 ασθενείς έδειξε απόλυτο σφάλμα των μετρήσεων 19.9% ενώ το 95% των σημείων ήταν στις περιοχές A και B των καμπυλών Clarke.

– Φθορισμός

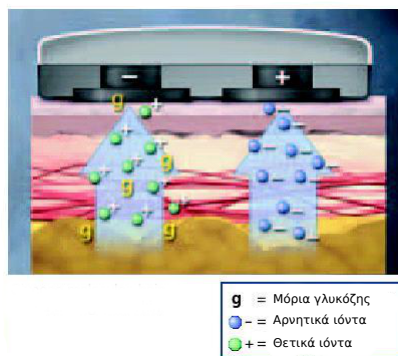
Η τεχνική αυτή βασίζεται στο γεγονός πως μόρια τα οποία βρίσκονται σε διαφορετική κατάσταση έχουν διαφορετική εκπομπή φωτός. Είναι μία γρήγορη τεχνική και εξαιρετικά ευαίσθητη. Πολλοί αισθητήρες γλυκόζης που βασίζονται στην αρχή του φθορισμού χρησιμοποιούν μία ουσία η οποία λειτουργεί σαν αποδέκτης και έχει δύο θέσεις πρόσδεσης μορίων και σε αυτήν προσδέεται η γλυκόζη μαζί με μία φθορίζουσα ουσία.

• Διαδερμικοί αισθητήρες

Στους διαδερμικούς αισθητήρες [13] χρησιμοποιείται φυσική ενέργεια για πρόσβαση στο μεσοκυττάριο υγρό ή στο αίμα. Η μέθοδος αυτή θεωρείται ως μη επεμβατική, καθώς δεν διαπερνάται το φράγμα του δέρματος. Ωστόσο, μεταβάλλονται οι ιδιότητες του δέρματος και μπορεί να προκληθεί ερύθημα, τοπικός ερεθισμός και φουσκάλες.

– Αντίστροφος ιονισμός

Ο αντίστροφος ιονισμός είναι μια διαδερμική τεχνική στην οποία χρησιμοποιείται η φυσική ενέργεια για πρόσβαση στο μεσοκυττάριο υγρό. Ένα χαμηλής έντασης ηλεκτρικό ρεύμα εφαρμόζεται στο δέρμα με δύο ηλεκτρόδια, προκαλώντας την είσοδο στο χόριο φορτισμένων και μη φορτισμένων σωματιδίων με ρυθμό πολύ μεγαλύτερο από ότι συμβαίνει στην παθητική διαπερατότητα, με αποτέλεσμα ιόντα να μετακινούνται μέσω του δέρματος για να διατηρηθεί η ουδετερότητά της. Σε φυσιολογικό pH το δέρμα είναι αρνητικά φορτισμένο και έτσι είναι επιλεκτικά διαπερατό σε κατιόντα και κυρίως σε νάτριο. Η ροή που προκαλείται από τον αντίστροφο ιονισμό μεταφέρει ουδέτερα μόρια, όπως η γλυκόζη, από την άνοδο στην κάθοδο.



Σχήμα 3.6: Αντίστροφος ιονισμός

Η συγκέντρωση της γλυκόζης η οποία συλλέγεται μέσω του αντίστροφου ιονισμού είναι 1000 φορές μικρότερη από εκείνη στο μεσοκυττάριο υγρό. Η γλυκόζη μπορεί να ανιχνευθεί χρησιμοποιώντας ένα ηλεκτρόδιο με βάση την οξειδάση της γλυκόζης, ένα ένζυμο το οποίο καταλύει την οξείδωση της γλυκόζης παράγοντας H_2O_2 το οποίο και τελικά μετράται.

Σε *in vivo*, δοκιμές το 96.0-98.9% των σημείων ήταν στις περιοχές A και B των καμπυλών Clarke και η συσχέτιση ήταν μεταξύ 0.78 και 0.9.

Ο Cygnus GlucoWatch [15] αισθητήρας αντίστροφου ιονισμού ήταν ο πρώτος διαδερμικός αισθητήρας γλυκόζης που πήρε άδεια από τον Οργανισμό Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων. Κλινικές δοκιμές έδειξαν επαρκή ακρίβεια για κατ' οίκον παρακολούθηση της γλυκόζης. Ωστόσο, δεν ήταν χρήσιμη για την ανίχνευση της υπογλυκαιμίας όπου η ευαισθησία ήταν 23% για συγκεντρώσεις γλυκόζης μικρότερες από 3.3 mmol/l και το 51% των ειδοποιήσεων για επερχόμενο υπογλυκαιμικό επεισόδιο ήταν λάθος. Η συσκευή αποσύρθηκε το 2008.

– Χρήση Υπερήχων

Με την τεχνική αυτή χρησιμοποιούνται χαμηλής συχνότητας υπέρηχοι για την αύξηση της διαπερατότητας του δέρματος. Οι υπέρηχοι προκαλούν διαστολή και συστολή σε περιοχές εντός της κεράτινης στιβάδας ανοίγοντας μονοπάτια προς το μεσοκυττάριο υγρό. Σε κλινικές δοκιμές, η εφαρμογή υπερήχων για 2 λεπτά είχε



Σχήμα 3.7: Αισθητήρας Αντίστροφου Ιονισμού (Cygnus GlucoWatch)

ως αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας για 5 λεπτά και με την εφαρμογή κενού αέρος στο δέρμα προκλήθηκε εξαγωγή του μεσοκυττάριου υγρού με ρυθμό $25 \mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{h}$ (μεγαλύτερο από τον αντίστροφο ιονισμό). Η ποσότητα του συλλεγόμενου υγρού διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ασθενών αλλά και μεταξύ διαφόρων περιοχών στον ίδιο ασθενή.

Η ανάλυση του εξαγόμενου μεσοκυττάριου υγρού έδειξε μία μέση απόκλιση 23.92% σε σχέση με τη μέθοδο αναφοράς και συσχέτιση $r > 0.7$. Σε επόμενη έρευνα, η τεχνική τροποποιήθηκε και η εφαρμογή κενού αέρος δεν ήταν απαραίτητη.

– Αναρρόφηση δερματικής φυσαλίδας

Όταν εφαρμοστεί κενό αέρος σε μια μικρή περιοχή του δέρματος εμφανίζεται μία φυσαλίδα διαμέτρου μερικών χιλιοστών μεταξύ της δερμικής - διαδερμικής ένωσης. Από τη φυσαλίδα αυτή μπορεί να συλλεχθεί υγρό και να αναλυθεί. Το υγρό εντός της φυσαλίδας είναι παρόμοιο σε σύνθεση με τον ορό αλλά με χαμηλότερη συγκέντρωση πρωτεΐνης.

Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο υγρό είναι χαμηλότερη από εκείνη του πλάσματος αλλά υπάρχει καλή συσχέτιση. Η αναρρόφηση μιας δερματικής φυσαλίδας είναι μια ανώδυνη τεχνική με χαμηλό κίνδυνο μόλυνσης.

– Μικροπόροι και μικροβελόνες

Οι τεχνικές μικροπόρων τρυπούν την κεράτινη στιβάδα χωρίς όμως, να διαπερνούν το πλήρες πάχος του δέρματος. Οι μικροπόροι μπορεί να σχηματιστούν με παλμικό laser ή με την τοπική εφαρμογή θερμότητας. Το μεσοκυττάριο υγρό μπορεί να συλλεχθεί με την εφαρμογή κενού αέρος. Κλινικές δοκιμές με χρήση παλμικού laser σε 56 διαβητικούς ασθενείς έδειξαν καλή συσχέτιση ($r = 0.95$) ενώ το 93% των αποτελεσμάτων ήταν εντός των περιοχών A και B του πλέγματος Clarke.

Μικροβελόνες με πάχος $175 \mu\text{m}$, έχουν χρησιμοποιηθεί για λήψη δείγματος τριχοειδικού αίματος. Οι βελόνες αυτές μπορούν να αντλήσουν 200 nL τριχοειδικού αίματος ενώ δεν προκαλούν σχεδόν καθόλου πόνο. Το αίμα μπορεί να αναλυθεί χρησιμοποιώντας ηλεκτρόδιο με ενζυματική βάση. Κλινική δοκιμή με χρήση μικροβελόνων σε τριχοειδικό αίμα έδειξε καλή συσχέτιση.

– Φασματοσκοπία αντίστασης

Η φασματοσκοπία αντίστασης, επίσης γνωστή ως διηλεκτρική φασματοσκοπία ή φασματοσκοπία ραδιοκυμάτων, μετρά τις διηλεκτρικές ιδιότητες ενός ιστού. Ένα μικρής έντασης εναλλασσόμενο ρεύμα διοχετεύεται σε έναν ιστό και καταγράφεται η αντίσταση ως συνάρτηση της συχνότητας. Η γλυκόζη μετράται έμμεσα από την αλληλεπίδρασή της με τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Το πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής είναι ότι οι πληροφορίες που παρέχονται αφορούν το αγγειακό διαμέρισμα. Ωστόσο, τα αποτελέσματα μπορούν να επηρεαστούν από τη διακύμανση της θερμοκρασίας, την εφίδρωση και την κίνηση και για αυτό απαιτείται βαθμονόμηση της συσκευής. Σύμφωνα με μελέτες, το μέσο σχετικό σφάλμα της συσκευής ήταν 52%. Το 78.4% των αποτελεσμάτων ήταν εντός των περιοχών A και B του πλέγματος Clarke

ενώ 4.3% ήταν στην περιοχή E. Η συσχέτιση ήταν $r=0.59$.

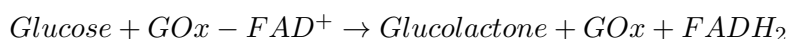
Επεμβατικοί Αισθητήρες Γλυκόζης

- **Βιοαισθητήρες**

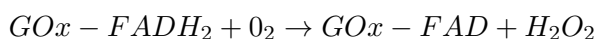
Ένας βιοαισθητήρας [13] αποτελείται από τρία κύρια μέρη: (i) τα βιολογικά στοιχεία που εντοπίζουν τα μόρια-στόχους παρουσία διαφόρων χημικών ουσιών, (ii) ένα μετατροπέα ο οποίος μετατρέπει το βιολογικό σήμα από την αναγνώριση του μορίου-στόχου σε ένα μετρήσιμο σήμα, και (iii) ένα σύστημα επεξεργασίας σήματος που μετατρέπει το σήμα σε αναγνώσιμη μορφή.

Τα μοριακά στοιχεία που χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση των μορίων-στόχων μπορεί να είναι υποδοχείς, ένζυμα, αντισώματα, νουκλεϊνικά οξέα, μικροοργανισμοί και λεκτίνες. Οι βασικότερες κατηγορίες ενεργειακού μετατροπέα είναι ηλεκτροχημικοί, οπτικοί, θερμομετρικοί, πιεζοηλεκτρικοί και μαγνητικοί. Η πλειοψηφία των σύγχρονων βιοαισθητήρων γλυκόζης είναι ηλεκτροχημικού τύπου λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας, της εύκολης συντήρησης καθώς και του χαμηλού κόστους. Οι ηλεκτροχημικοί αισθητήρες διακρίνονται σε ποτενσιομετρικούς, αμπερομετρικούς και αγωγιμομετρικούς. Οι πιο διαδεδομένοι είναι οι ενζυμικοί αμπερομετρικοί βιοαισθητήρες γλυκόζης. Οι αμπερομετρικοί αισθητήρες μετρούν το ρεύμα που δημιουργείται όταν ηλεκτρόνια ανταλλάσσονται, άμεσα ή έμμεσα, μεταξύ ενός βιολογικού συστήματος και ενός ηλεκτροδίου.

Γενικά, οι μετρήσεις της γλυκόζης βασίζονται σε αλληλεπιδράσεις με ένα από τα τρία ένζυμα: εξοκινάση, οξειδάση της γλυκόζης (GOx) ή γλυκόζη-1-αφυδρογονάση (GDH). Οι βιοαισθητήρες συνεχούς μέτρησης γλυκόζης συνήθως βασίζονται στη χρήση των ενζύμων GOx και GDH. Το ένζυμο GOx χρησιμοποιείται ευρέως στους βιοαισθητήρες λόγω της σχετικά υψηλότερης επιλεκτικότητας στη γλυκόζη. Οι βιοαισθητήρες αυτοί βασίζονται στο γεγονός πως το ένζυμο GOx καταλύει την οξείδωση της γλυκόζης με μοριακό οξυγόνο παράγοντας γλυκονικό οξύ και υπεροξειδίο του υδρογόνου. Προκειμένου να λειτουργήσει ως καταλύτης, το ένζυμο GOx χρειάζεται ένα οξειδοαναγωγικό συμπαράγοντα, το δινουκλεοσίδιο αδενης (FAD). Το FAD λειτουργεί ως ο αρχικός αποδέκτης ηλεκτρονίων ο οποίος μετατρέπεται σε FADH₂.



Ο συμπαράγοντας αναδημιουργείται με αντίδραση με οξυγόνο, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό του υπεροξειδίου του υδρογόνου.



Το υπεροξειδίο του υδρογόνου οξειδώνεται σε μία καταλυτική άνοδο από λευκόχρυσο. Στο ηλεκτρόδιο μετράται η ροή των ηλεκτρονίων η οποία είναι ανάλογη του αριθμού των μορίων γλυκόζης στο αίμα.

Γενικά, χρησιμοποιούνται τρεις γενικές τεχνικές για την ηλεκτροχημική ανίχνευση της γλυκόζης: Μετρώντας την κατανάλωση οξυγόνου, μετρώντας την ποσότητα του υπεροξειδίου του υδρογόνου που παράγεται από την ενζυμική αντίδραση ή χρησιμοποιώντας ένα μέσο για τη μεταφορά των ηλεκτρονίων από το GOx στο ηλεκτρόδιο.

Το σύστημα συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης της εταιρείας Medtronic χρησιμοποιεί ένα υποδόριο αμπερομετρικό ηλεκτρόδιο με GOx. Έχει μέσο χρόνο εγγραφής 63 ώρες και χρόνο απόκρισης 4 λεπτά.

Παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τις μετρήσεις είναι η συσσώρευση στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου κυττάρων και πρωτεϊνών, η μεταβαλλόμενη τάση του οξυγόνου στους ιστούς και η αλλαγή της αιματικής ροής γύρω από το ηλεκτρόδιο λόγω της πληγής που δημιουργείται. Για το λόγο αυτό, ο αισθητήρας χρειάζεται βαθμονόμηση τέσσερις φορές την ημέρα.

Κλινικές δοκιμές της συγκεκριμένης συσκευής έδειξαν συσχέτιση $r = 0.85$ ενώ το 96.6% των αποτελεσμάτων ήταν εντός των περιοχών A και B του πλέγματος Clarke.

Οι συσκευές DexCom STS (της εταιρείας Dexcom) και Abbott FreeStyle Navigator (της εταιρείας Abbott Diabetes) είναι νεότερες συσκευές που χρησιμοποιούν επίσης ένα υποδόριο, ενζυματικό ηλεκτρόδιο. Και οι δύο συσκευές είναι ασύρματες. Η DexCom STS έχει μέσο χρόνο εγγραφής 3 ημέρες ενώ η συσκευή FreeStyle Navigator 5 ημέρες. Κλινικές μελέτες για την DexCom STS έδειξαν πως το 95.4% των αποτελεσμάτων ήταν στις περιοχές A και B του πλέγματος Clarke και συσχέτιση $r=0.88$ ενώ για την Abbott FreeStyle Navigator το 98.4% των αποτελεσμάτων ήταν στις ζώνες A και B του πλέγματος Clarke και συσχέτιση $r=0.84$.

• Μικροδιάλυση

Τα συστήματα μικροδιάλυσης χρησιμοποιούν μια λεπτή, κοίλη ίνα μικροδιάλυσης η οποία τοποθετείται υποδορίως. Η ίνα αυτή διαποτίζεται με ισοτονικό υγρό και η γλυκόζη από το μεσοκυττάριο υγρό διαχέεται ελεύθερα στην ίνα, από όπου αντλείται σε ένα ηλεκτροχημικό αισθητήρα τύπου GOx. Ο αισθητήρας δεν είναι υποδόριος αλλά τοποθετείται εξωτερικά και έτσι αποφεύγεται η επικάλυψη με κύτταρα και πρωτεΐνες που συμβαίνει στους βιοαισθητήρες. Για το λόγο αυτό η βαθμονόμηση γίνεται μόνο μία φορά τη μέρα. Η τεχνολογία της μικροδιάλυσης χρησιμοποιήθηκε στην συσκευή Menarini GlucoDay (της εταιρείας Menarini Diagnostics), μελέτες για την οποία έδειξαν 95.5% των τιμών εντός των περιοχών A και B του πλέγματος Clarke με συσχέτιση $r = 0.9$.



Σχήμα 3.8: Συσκευή καταγραφής γλυκόζης Abbott FreeStyle Navigator

Τα συστήματα μικροδιάλυσης έχουν μια εγγενή χρονική υστέρηση που οφείλεται στο διάστημα που απαιτείται για να γίνει η άντληση του δείγματος στον αισθητήρα. Επιπλέον, οι συσκευές είναι μεγαλύτερες λόγω του ισοτονικού υγρού που απαιτείται στη διαδικασία. Ακόμη, η ποσότητα της γλυκόζης που ανιχνεύεται στο υγρό που αντλείται μπορεί να μην είναι ίδια με την ποσότητα γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό. Η ισορροπία μεταξύ των δύο υγρών όσων αφορά τη συγκέντρωση γλυκόζης μεταβάλλεται και επηρεάζεται από παράγοντες που αφορούν τη μεμβράνη, του αναλύτη και τον περιβάλλοντα ιστό. Οι φυσικές και χημικές ιδιότητες της μεμβράνης μπορεί να αλλάξουν με το χρόνο, όπως επίσης και τα χαρακτηριστικά του ιστού, όπως η πίεση, ο όγκος, η θερμοκρασία και η ενυδάτωση. Επομένως, και σε αυτή τη μέθοδο η τακτική βαθμονόμηση είναι απαραίτητη.

- **Εμφυτεύσιμοι αισθητήρες**

Οι εμφυτεύσιμοι αισθητήρες [17] είναι μία τεχνολογία που δεν είναι ακόμη εμπορικά διαθέσιμη. Η έρευνα όμως, στρέφεται προς αυτή την κατεύθυνση με την προοπτική πως θα αντικαταστήσει τους επεμβατικούς υποδόριους αισθητήρες οι οποίοι είναι επιρρεπείς στις μολύνσεις και ιδιαίτερα άβολοι. Οι αισθητήρες αυτοί θα μπορούν να εμφυτεύονται είτε ενδοφλεβίως είτε σε ιστούς για μεγάλες χρονικές περιόδους όπως για ένα έτος. Ένας τέτοιος αισθητήρας θα μπορούσε να συνδυαστεί με ένα εμφυτευμένο σύστημα τηλεμετρίας που μεταδίδει πληροφορίες σε ένα εξωτερικό δέκτη. Ο αισθητήρας μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε για παρακολούθηση της γλυκόζης είτε ως μέρος ενός συστήματος κλειστού βρόχου για χορήγηση ινσουλίνης.

Ένα σημαντικό πρόβλημα της συγκεκριμένης τεχνολογίας είναι ότι σε δοκιμές που έγιναν παρατηρήθηκε μία μείωση της ευαισθησίας του αισθητήρα με το χρόνο εμφύτευσης. Ένα επίσης σημαντικό ζήτημα είναι η ενδεχόμενη απόρριψη του αισθητήρα από το ανοσοποιητικό σύστημα. Επιπλέον, η συσκευή δεν θα πρέπει να απαιτεί τακτική βαθμονόμηση.

Η SMSI (Sensors for Medicine and Science) αναπτύσσει αυτή την περίοδο έναν εμφυτεύσιμο αισθητήρα γλυκόζης που έχει σχεδιαστεί για αυτόματη μέτρηση της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό κάθε λίγα λεπτά. Ο αισθητήρας επικοινωνεί ασύρματα με μία μικρή εξωτερική συσκευή απεικόνισης της γλυκόζης, επιτρέποντάς την παρακολούθηση των μεταβολών στη συγκέντρωση της γλυκόζης και την προειδοποίηση του χρήστη για επικείμενη υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία. Σύμφωνα με την SMSI, ο χρόνος της λειτουργικής ζωής του εμφυτεύματος στοχεύεται να είναι 6-12 μήνες, μετά το πέρας αυτού του διαστήματος θα πρέπει να αντικαθίσταται.

Η λειτουργία του αισθητήρα της SMSI βασίζεται σε επαγόμενες μεταβολές φθορισμού. Το πιο ενδιαφέρον χαρακτηριστικό είναι ότι ούτε ο δείκτης ούτε ο αναλύτης καταναλώνονται. Το φθορίζον μόριο δείκτη και ο αναλύτης αλληλεπιδρούν απευθείας αλλά με αντιστρέψιμο τρόπο. Το γεγονός αυτό αποτελεί μία καινοτομία καθώς όλοι οι διαθέσιμοι αισθητήρες απαιτούν διαρκώς νέα αντιδραστήρια ή ταινίες δοκιμών.

Τα δεδομένα από μια πιλοτική μελέτη σε ανθρώπους έδειξαν υψηλές επιδόσεις ακρίβειας. Στις ζώνες A και B του πλέγματος Clarke άνηχε το 96.8% των αποτελεσμάτων. Η μέση

Πίνακας 3.1: Ακρίβεια των αισθητήρων γλυκόζης

Τεχνική	Σημεία στις περιοχές A+B του πλέγματος Clarke	Συσχέτιση
Φωτοακουστική φασματοσκοπία	89.7 (OGTT) 94.5 (Meal test) 90.1 (IVGTT)	0.71
Οπτική τομογραφία συνοχής	-	0.8-0.95
Μέτρηση σκέδασης	-	>0.75
Φασματοσκοπία απόφραξης	-	>0.75
Μέτρηση πόλωσης	-	0.99
Θερμική υπέρυθη ακτινοβολία	100	0.87
Φασματοσκοπία Raman	-	0.91
MIR φασματοσκοπία	-	-
NIR φασματοσκοπία	99.3	-
Φασματοσκοπία αντίστασης	78.4	0.59
Αναρρόφηση δερματικής φυσαλίδας	-	-
Χρήση υπερήχων	92	>0.70
Αντίστροφος ιονισμός	96-98.9	0.78-0.90
Μικροπόροι/Μικροβελόνες	93	0.95
Ενδοφλέβια Εμφήτευση	95.8	0.83-0.93
Μικροδιάλυση	95.5	0.90
Medtronic CGMS	96.6	0.85
Abbott FreeStyle Navigator	98.4	0.84
Dexcom STS	95.4	0.88

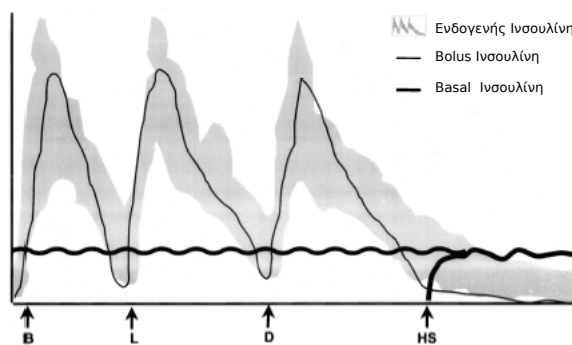
απόλυτη σχετική διαφορά ήταν 12.2%. Τα αποτελέσματα αφορούν χρονικό διάστημα εμφύτευσης του αισθητήρα μεγαλύτερο των 6 μηνών.

Στον πίνακα 3.1 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά η συσχέτιση και το ποσοστό των σημείων που εμπίπτουν στις περιοχές A και B του πλέγματος για διαφορετικούς τύπους αισθητήρων γλυκόζης.

3.2 Έγχυση Ινσουλίνης

Η ινσουλίνη φυσιολογικά παράγεται από το πάγκρεας με δύο τρόπους: βασική (basal) και εφάπαξ (bolus).

- Η basal ινσουλίνη είναι ινσουλίνη που εκκρίνεται συνεχώς από το πάγκρεας και είναι απαραίτητη προκειμένου να διατηρηθεί η γλυκόζη στο αίμα σε σταθερά επίπεδα, όταν δεν καταναλώνεται κάποιο γεύμα. Η basal ινσουλίνη εκκρίνεται συνεχώς, ακόμα και κατά τη διάρκεια του ύπνου.



Σχήμα 3.9: Ρυθμοί έγχυσης basal - bolus και ενδογενής έκκριση ινσουλίνης

- Η bolus ινσουλίνη είναι μία εφάπαξ δόση ινσουλίνης η οποία παράγεται όταν καταναλώνεται φαγητό.

Σε ένα υγιές άτομο, το πάγκρεας παράγει αυτόματα την ακριβή ποσότητα basal και bolus ινσουλίνης που απαιτείται για τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Η ποσότητα της ινσουλίνης μεταβάλλεται με την ποσότητα και το είδος της τροφής, με το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και με άλλους παράγοντες όπως το στρες ή κάποια μόλυνση.

Σε έναν ασθενή με ΣΔΤ1 το πάγκρεας δεν εκκρίνει καθόλου ινσουλίνη ή η ποσότητα της ινσουλίνης που εκκρίνεται δεν είναι επαρκής για τη διατήρηση της γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα. Οι ασθενείς αυτοί έχουν ανάγκη από εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης τύπου basal και bolus. Προκειμένου να προσαρμοστούν κατάλληλα οι δόσεις ινσουλίνης πρέπει η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα να μετράται αρκετές φορές σε καθημερινή βάση.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι ινσουλίνης που είναι διαθέσιμοι:

- Ινσουλίνη βραχείας δράσης, η οποία δίνεται ως εφάπαξ δόση πριν ένα γεύμα.
- Ινσουλίνη μακράς δράσης, η οποία χορηγείται μία φορά τη μέρα και λειτουργεί για 24 ώρες.
- Ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης η οποία χορηγείται ως βασική ινσουλίνη αλλά χρειάζονται πολλαπλές ενέσεις ημερησίως.
- Ενδοφλέβια Ινσουλίνη η οποία είναι ταχείας δράσης και έχει χρόνο ημιζωής 3-5 λεπτά.

Στον πίνακα 3.2 δίνεται ο χρόνος έναρξης της δράσης της ινσουλίνης, ο χρόνος μέγιστης δράσης και η διάρκεια δράσης για διάφορους τύπους ινσουλίνης. Στο σχήμα 3.10 απεικονίζεται γραφικά η δράση διαφόρων τύπων ινσουλίνης.

Προκειμένου να μεταβληθεί ο χρόνος δράσης της ινσουλίνης, είτε γίνεται χημική επεξεργασία είτε τροποποιείται η αλληλουχία των αμινοξέων στο μόριο της ινσουλίνης. Οι τύποι αυτοί ινσουλίνης ονομάζονται ανάλογα ινσουλίνης και παρά την επεξεργασία που έχουν υποστεί παραμένουν λειτουργικοί μέσα στο ανθρώπινο σώμα και συνδέονται κανονικά με τους υποδοχείς ινσουλίνης. Με αυτόν τον τρόπο έχουν δημιουργηθεί δύο τύποι ινσουλίνης: αυτοί

Πίνακας 3.2: Προφίλ δράσης διαφόρων τύπων ινσουλίνης

Όνομα Ινσουλίνης	Αρχή της δράσης	Μέγιστη δράση	Διάρκεια
Humalog/NovoRapid/Apidra	10-15 λεπτά	60-90 λεπτά	4-5 ώρες
Regular/Toronto	30-60 λεπτά	2-4 ώρες	5-8 ώρες
NPH	13 ώρες	5-8 ώρες	πάνω από 18 ώρες
Lantus/Levemir	1-1.5 ώρες	δεν έχει	18-24 ώρες

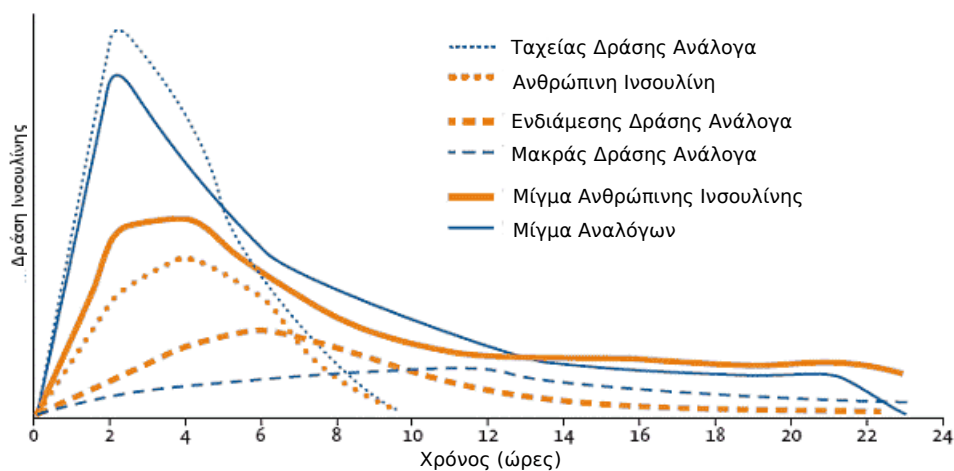
που δρουν πιο γρήγορα από την ανθρώπινη ινσουλίνη και χρησιμοποιούνται ως εφάπαξ (bolus) δόσεις ινσουλίνης μετά από ένα γεύμα και αυτοί που παραμένουν ενεργοί για μεγάλο χρονικό διάστημα (8 έως 24 ώρες) και χρησιμοποιούνται ως βασική (basal) δόση ινσουλίνης.

Οι βασικοί τρόποι χορήγησης εξωγενούς ινσουλίνης είναι:

1. Πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης σε καθημερινή βάση
2. Αντλία συνεχούς χορήγησης ινσουλίνης

Στον τομέα της χορήγησης ινσουλίνης έχει σημειωθεί πολύ σημαντική τεχνολογική πρόοδος τα τελευταία χρόνια. Τις κοινές σύριγγες διαδέχτηκαν οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης με μέγεθος που πλέον είναι περίπου όσο ένα κινητό τηλέφωνο. Πλέον υπάρχουν συστήματα που δεν χρησιμοποιούν καν βελόνα, συστήματα που μεταφέρονται εύκολα, δεν είναι πολύπλοκα στη χρήση και είναι ανώδυνα. Τελευταία, αναπτύχθηκαν και εμφυτεύσιμες αντλίες ινσουλίνης.

Ένα ανοικτό ζήτημα στην χορήγηση της ινσουλίνης είναι η οδός έγχυσης που θα επιλεγεί προκειμένου να εξασφαλιστεί η γρήγορη δράση της ινσουλίνης [19]. Η ενδοφλέβια οδός δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική διότι η ινσουλίνη περνά κυρίως στους περιφερικούς ιστούς και επιπλέον δεν είναι δυνατή η συνεχής διαθεσιμότητα της ινσουλίνης. Η ενδοπεριτοναϊκή οδός

**Σχήμα 3.10:** Η δράση διαφόρων τύπων ινσουλίνης [18]

θεωρείται μία καλύτερη επιλογή καθώς το μεγαλύτερο μέρος της ινσουλίνης προσλαμβάνεται από το ήπαρ και το υπόλοιπο περνά στους περιφερικούς ιστούς. Επίσης, έρευνες έχουν δείξει πως με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται διαρκής διαθεσιμότητα της ινσουλίνης. Εμφυτεύσιμες αντλίες ινσουλίνης που χρησιμοποιούν την ενδοπεριτοναϊκή οδό είναι ακόμη σε ερευνητικό στάδιο καθώς υπάρχουν ανοικτά ζητήματα που πρέπει να επιλυθούν όπως η σταδιακή απόφραξη του περιτοναϊκού καθετήρα και η δυναμική ανάπτυξη αντισωμάτων που θα περιορίζουν τη δράση της ινσουλίνης. Μέχρι σήμερα, πιο κοινή είναι η επιλογή του υποδόριου χώρου για την έγχυση ινσουλίνης. Η μέθοδος αυτή όμως, εισάγει το ζήτημα της χρονικής καθυστέρησης που οφείλεται στο χρόνο που η ινσουλίνη χρειάζεται για να περάσει από τον υποδόριο χώρο στο αίμα καθώς και στο χρόνο που απαιτείται για να φτάσει στο μέγιστο της δράσης της. Τα ανάλογα ινσουλίνης έχουν μειώσει αυτό το χρόνο, ωστόσο, παραμένει ακόμη ένα σημαντικό ζήτημα.

3.2.1 Πολλαπλές Ενέσεις Ινσουλίνης

Οι πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης ή αλλιώς basal/bolus σύστημα περιλαμβάνουν μία ή δύο ενέσεις μακράς δράσης ινσουλίνης τη μέρα (basal δόσεις) καθώς και ενέσεις με βραχείας δράσης (bolus δόσεις) ινσουλίνη σε κάθε γεύμα.

Πριν την εμφάνιση των αναλόγων ινσουλίνης, συνήθως οι ενέσεις ινσουλίνης γινόντουσαν 2 φορές τη μέρα και περιελάμβαναν μακράς δράσης ινσουλίνη. Το γεγονός αυτό περιορίζει τους ασθενείς στον προγραμματισμό των γευμάτων και της φυσικής δραστηριότητας. Αντίθετα, στις πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης, χορηγείται γρήγορης δράσης ινσουλίνη και επομένως ο ασθενής μπορεί να λάβει αμέσως μετά την ένεση το γεύμα του αλλά και να γυμναστεί λίγες ώρες μετά τη δόση ινσουλίνης αποκτώντας μεγαλύτερη ευελιξία. Επιπλέον, με τις πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης είναι πιο εύκολο να γίνει διόρθωση μιας λάθους δόσης ινσουλίνης και να δοθεί μία επιπλέον bolus δόση μεταξύ των γευμάτων σε περίπτωση που τα επίπεδα γλυκόζης παραμένουν υψηλά.

Γενικά, οι bolus δόσεις πρέπει να προσαρμόζονται στην ποσότητα υδατανθράκων που καταναλώνεται αλλά και στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Οι ασθενείς πρέπει οι ίδιοι να αποφασίζουν για την ποσότητα της ινσουλίνης που θα λάβουν με βάση το γεύμα που πρόκειται να καταναλώσουν. Επιπλέον, πρέπει να μετράνε συχνά τη συγκέντρωση γλυκόζης με χρήση fingersticks. Επομένως, η συγκεκριμένη προσέγγιση δεν είναι κατάλληλη για όλους τους ασθενείς με διαβήτη καθώς απαιτεί ένα βαθμό εξοικείωσης με τη διαχείριση του διαβήτη.

Για τη χορήγηση των δόσεων ινσουλίνης, κυκλοφορούν στο εμπόριο, πέρα από τις κλασικές σύριγγες, και άλλες συσκευές. Οι συσκευές αυτές στοχεύουν στο να κάνουν τη χορήγηση της ινσουλίνης λιγότερο επίπονη και πιο απλοποιημένη διαδικασία που θα μπορεί να γίνει από το κάθε άτομο και σε κάθε χώρο. Τέτοιες συσκευές είναι τα στυλό ινσουλίνης και οι συσκευές σε μορφή πίδακα υψηλής πίεσης.

- **Στυλό Ινσουλίνης (Insulin Pens)**

Τα στυλό ινσουλίνης είναι μια αρκετά δημοφιλής επιλογή χορήγησης ινσουλίνης τα τελευταία χρόνια. Οι συσκευές αυτού του τύπου συνδυάζουν το δοχείο ινσουλίνης και τη



Σχήμα 3.11: Στυλό ινσουλίνης [20]

σύριγγα σε μία ενιαία μονάδα, η οποία επιτρέπει την ακριβή και εύκολη χορήγηση ινσουλίνης. Ο ασθενής επισυνάπτει μία βελόνα στη συσκευή, ρυθμίζει τη δόση της ινσουλίνης και στη συνέχεια πιέζει το έμβολο για τη χορήγηση της δόσης. Η πρώτη συσκευή αυτού του τύπου κυκλοφόρησε το 1987 με το όνομα NovoPen από την εταιρεία Novo Nordisk.

Τα στυλό ινσουλίνης διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

- Διαρκείας
Τα στυλό διαρκείας χρησιμοποιούν φυσίγγια ινσουλίνης μιας χρήσης τα οποία αντικαθίστανται σε κάθε νέα χρήση.
- Γεμισμένα εκ των προτέρων
Τα γεμισμένα εκ των προτέρων στυλό έχουν μία αρχική ποσότητα ινσουλίνης η οποία όταν τελειώσει, πετιούνται και δεν μπορούν να ξανά χρησιμοποιηθούν.

Τα πλεονεκτήματα των στυλό ινσουλίνης είναι η ευκολία στη μεταφορά, μιας και αποτελούν μία ενιαία μονάδα με μικρό μέγεθος, η ευκολία στη χρήση και ο ακριβής ορισμός των δόσεων.

• Πίδακες Υψηλής Πίεσης (Jet Injectors)

Τα συστήματα αυτά δεν χρησιμοποιούν βελόνα αλλά χορηγούν την ινσουλίνη διαδερμικά. Η ινσουλίνη βγαίνει με υψηλή ταχύτητα και κάτω από υψηλή πίεση προκειμένου να μπορέσει να διαπεράσει το δέρμα. Τα πλεονεκτήματα των συσκευών αυτού του τύπου είναι πως αποτελούν μία ενιαία μονάδα και φυσικά η έλλειψη βελόνας. Επιπλέον, θεωρείται ότι η ινσουλίνη που χορηγείται με αυτόν τον τρόπο απορροφάται πιο γρήγορα. Ωστόσο, οι συσκευές αυτές μπορούν να προκαλέσουν τοπικό ερεθισμό στο δέρμα και παρά την έλλειψη βελόνας δεν είναι ανώδυνη μέθοδος χορήγησης ινσουλίνης. Γενικά, η τεχνολογία αυτή δεν είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη κυρίως λόγω του υψηλού κόστους της.

3.2.2 Αντλίες Συνεχούς Έγχυσης Ινσουλίνης

Οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης αποτελούν μία σχετικά πρόσφατη εξέλιξη η οποία έρχεται να αντικαταστήσει τις πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης οι οποίες είναι αρκετά περιοριστικές για τη ζωή των διαβητικών. Επιπλέον, σε συνδυασμό με τις συσκευές συνεχούς μέτρησης



Σχήμα 3.12: Jet Injector [21]

γλυκόζης αποτελούν ένα πολύ σημαντικό βήμα προς την υλοποίηση του Τεχνητού Παγκρέατος.

Με τη χρήση των αντλιών συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης οι ασθενείς με ΣΔ μπορούν να ζήσουν μία φυσιολογική ζωή χωρίς να χρειάζεται να μετρούν διαρκώς τη γλυκόζη με fingersticks και να κάνουν ενέσεις ινσουλίνης. Έχουν μεγαλύτερη ελευθερία στις επιλογές των γευμάτων τους και επιπλέον μπορούν να ασκούνται με μικρότερο κίνδυνο για υπογλυκαιμίες. Ένα ακόμη πλεονέκτημα μεγάλης σημασίας από τη χρήση αντλιών συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης είναι η μείωση του κινδύνου για εμφάνιση μακροχρόνιων επιπλοκών που σχετίζονται με την εμφάνιση του διαβήτη όπως προβλήματα στα νεφρά, στα νεύρα, στα μάτια και στην καρδιά.

Το σύστημα συνεχούς χορήγησης ινσουλίνης αποτελείται από:

- την αντλία
- ένα δοχείο μιας χρήσης για την ινσουλίνη
- ένα σετ έγχυσης, το οποίο περιλαμβάνει μία βελόνα που τοποθετείται υποδόρια και ένα σωληνάκι που συνδέει τη βελόνα με το δοχείο ινσουλίνης ή εναλλακτικά ένα αυτοκόλλητο (τύπου patch) που προσκολλάται στο δέρμα και εμπεριέχει την αντλία ινσουλίνης

Η βελόνα εισάγεται στον υποδόριο χώρο συνήθως στην περιοχή της κοιλιάς, του βραχίονα, του μηρού ή στους γλουτούς. Το σετ έγχυσης συστήνεται να αντικαθίσταται κάθε δύο με τρεις μέρες για να μειωθεί ο κίνδυνος της μόλυνσης. Οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης, συνήθως, χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με μία συσκευή συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης.



Σχήμα 3.13: Χορήγηση ινσουλίνης με στυλό, πίδακα υψηλής πίεσης και αντλία συνεχούς έγχυσης [22]

Η παροχή ινσουλίνης από την αντλία προγραμματίζεται εκ των προτέρων από τον θεράποντα ιατρό ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Ο ρυθμός παροχής ινσουλίνης μπορεί να αλλάζει στη διάρκεια μιας μέρας προκειμένου να προσαρμόζεται στο πρόγραμμα του ασθενούς. Σε αντίθεση με τις πολλαπλές ενέσεις όπου επιλέγεται ινσουλίνη βραδείας δράσης, εδώ χρησιμοποιείται ινσουλίνη ταχείας δράσης ως bolus ινσουλίνη η οποία χορηγείται διαρκώς σε μικρές ποσότητες. Επιπλέον, υπάρχει η δυνατότητα παροχής bolus δόσεων ινσουλίνης όταν γίνεται λήψη φαγητού. Τα δεδομένα από τον αισθητήρα γλυκόζης βοηθούν στην πρόληψη υπογλυκαιμικών και υπεργλυκαιμικών επεισοδίων είτε με λήψη τροφής είτε με χορήγηση bolus δόσης ινσουλίνης, αντίστοιχα. Τα δεδομένα που καταγράφονται από τον αισθητήρα είναι πολύ σημαντικά και για έναν ακόμη λόγο: σε αυτά βασίζεται ο θεράπων ιατρός προκειμένου να αναπροσαρμόσει τις δόσεις ινσουλίνης του ασθενούς.

Οι αντλίες συνεχούς χορήγησης ινσουλίνης βρίσκονται πιο κοντά στη λειτουργία του παγκρέατος συγκριτικά με τις πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης. Παρέχουν συνεχώς μικρές δόσεις ινσουλίνης αλλά και bolus δόσεις κατά τη λήψη γευμάτων όπως κάνει και το πάγκρεας. Αντίθετα, στις πολλαπλές ενέσεις η ινσουλίνη χορηγείται εφάπαξ με αποτέλεσμα μεγαλύτερο κίνδυνο για υπογλυκαιμικά και υπεργλυκαιμικά επεισόδια. Ωστόσο, οι αντλίες συνεχούς χορήγησης ινσουλίνης δεν διαθέτουν αυτονομία καθώς οι δόσεις ινσουλίνης είναι προκαθορισμένες από τον θεράποντα ιατρό. Η προσθήκη ενός ελεγκτή ο οποίος θα αποφασίζει για κάθε χρονική στιγμή τη βέλτιστη ποσότητα ινσουλίνης ανάλογα με τις ενδείξεις του αισθητήρα γλυκόζης, το επονομαζόμενο δηλαδή Τεχνητό Πάγκρεας, βρίσκεται ακόμη υπό έρευνα.

Κάποιες σύγχρονες αντλίες ινσουλίνης υπολογίζουν αυτόματα την bolus δόση ινσουλίνης με βάση την ποσότητα των υδατανθράκων που πρόκειται να καταναλωθούν και την ένδειξη του αισθητήρα γλυκόζης. Για να συμβεί αυτό πρέπει με βάση το ιστορικό του ασθενούς να έχει υπολογιστεί ο παράγοντας ευαισθησίας στην ινσουλίνη και να είναι διαθέσιμη η αντιστοιχία ινσουλίνης - υδατανθράκων. Επίσης, ο χρήστης πρέπει σε κάθε γεύμα να υπολογίζει την περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες.

Οι αντλίες ινσουλίνης χωρίζονται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τον τρόπο σύνδεσής τους στο σώμα: αντλίες με σωληνάκι (σετ έγχυσης) και αντλίες χωρίς σωληνάκι ή αλλιώς αντλίες τύπου patch. Επίσης, υπάρχουν και οι εμφυτεύσιμες αντλίες, οι οποίες όμως είναι ακόμη σε ερευνητικό στάδιο και δεν είναι εμπορικά διαθέσιμες.



Σχήμα 3.14: Αντλία με σετ έγχυσης [23]

Πίνακας 3.3: Εμπορικά διαθέσιμες αντλίες με σετ έγχυσης

Κατασκευαστής	Όνομα προϊόντος
Animas Corporation	OneTouch Ping
Fornia	Fornia
Medtronic	Paradigm
Nipro Diabetes Systems	Nipro Amigo
Roche	Accu-chek Combo
Tandem	T-Slim
SOOIL	DANA Diabecare

- **Αντλίες με σετ έγχυσης**

Οι αντλίες που χρησιμοποιούν σετ έγχυσης είναι οι πιο διαδεδομένες. Η αντλία έχει μέγεθος λίγο μεγαλύτερο από ένα κινητό τηλέφωνο και φοριέται εξωτερικά στο σώμα πάνω στη ζώνη για παράδειγμα ή στην τσέπη. Ένα εύκαμπτο σωληνάκι συνδέει την αντλία με μία βελόνα, τύπου κάνουλας (βελόνα με ένα μικρό σωληνάκι κάτω από το δέρμα το οποίο συνδέεται με το σωληνάκι που έρχεται από την αντλία), που τοποθετείται υποδόρια στον ασθενή. Η ινσουλίνη βρίσκεται σε μία μικρή δεξαμενή χωρητικότητας περίπου 180-300 μονάδων ινσουλίνης. Από τη δεξαμενή, η ινσουλίνη περνά στην αντλία και από εκεί στο σωληνάκι που έχει η βελόνα. Αυτού του τύπου οι αντλίες συνήθως επιτρέπουν απομακρυσμένο έλεγχο της συσκευής μέσω ενός τηλεχειριστηρίου ή μέσω συσκευής χειρός (συνήθως με ενσωματωμένο μετρητή γλυκόζης), προκειμένου να είναι δυνατή η ασύρματη αποστολή σήματος για τη χορήγηση μιας bolus δόσης.

Στον πίνακα 3.3 παρουσιάζονται κάποιες εμπορικά διαθέσιμες αντλίες με σετ έγχυσης.

- **Αντλίες τύπου patch**

Αυτοί οι τύποι των αντλιών ινσουλίνης προσδένονται απευθείας στο δέρμα με ένα συγκολλητικό τύπου patch. Συνήθως αφαιρούνται μετά από 2-3 ημέρες και απορρίπτονται. Σε αυτή την κατηγορία αντλιών δεν υπάρχει σωλήνωση. Η δεξαμενή της ινσουλίνης και ο μηχανισμός που προωθεί την ινσουλίνη περιλαμβάνονται στην αντλία ινσουλίνης που προσκολλάται στο δέρμα. Συνήθως, οι αντλίες αυτές συνδυάζονται με μία συσκευή χειρός για απομακρυσμένο έλεγχο και αποστολή σήματος για χορήγηση bolus δόσεως.



Σχήμα 3.15: Αντλία με σετ έγχυσης (αριστερά) και αντλία τύπου patch (δεξιά) [24]

Αυτού του τύπου οι αντλίες έχουν μεγαλύτερο κόστος ωστόσο, αποτελούν ελκυστική επιλογή για άτομα που αθλούνται καθώς με τις αντλίες με σετ έγχυσης υπάρχει μεγάλος κίνδυνος να μετακινηθεί και να αποσυνδεθεί το σωληνάκι.

Στον πίνακα 3.4 παρουσιάζονται κάποιες εμπορικά διαθέσιμες αντλίες τύπου patch.

Πίνακας 3.4: Εμπορικά διαθέσιμες αντλίες τύπου patch

Κατασκευαστής	Όνομα προϊόντος
CellNovo	CellNovo
Debiotech	Jewel Pump
Insulet Corporation	OmniPod
Medingo	Solo Micro pump
Valeritas	V-Go

- **Εμφυτεύσιμη αντλία ινσουλίνης**

Οι εμφυτεύσιμες αντλίες ινσουλίνης δεν είναι εμπορικά διαθέσιμες αλλά χρησιμοποιούνται μόνο σε ερευνητικό επίπεδο. Οι αντλίες αυτές εμφυτεύονται χειρουργικά κάτω από το δέρμα και η ινσουλίνη εγχέεται στην περιτοναϊκή περιοχή (ο χώρος μεταξύ των κοιλιακών μυών και των οργάνων). Η δεξαμενή της ινσουλίνης βρίσκεται κάτω από το δέρμα, αλλά μπορεί να γεμίσει εκ νέου από το εξωτερικό του σώματος χρησιμοποιώντας μια μεγάλη σύριγγα.

Οι εμφυτεύσιμες αντλίες ινσουλίνης είναι πιο βολικές για τους ασθενείς καθώς δεν χρειάζεται να φέρουν εξωτερικά στο σώμα τους κάποια συσκευή. Ωστόσο, το μεγαλύτερο πλεονέκτημα από αυτές τις αντλίες είναι η χορήγηση της ινσουλίνης στην περιτοναϊκή περιοχή αντί στην υποδόρια. Σε ένα υγιές άτομο, η ινσουλίνη μεταφέρεται από το πάγκρεας απευθείας στο ήπαρ μέσω του αίματος. Το πάγκρεας δεσμεύει την ποσότητα που χρειάζεται, η οποία αντιστοιχεί σε πάνω από τη μισή της παραγόμενης ινσουλίνης, και η υπόλοιπη ποσότητα περνά στο υπόλοιπο σώμα. Αντίθετα, στην περίπτωση εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο, η ινσουλίνη πηγαίνει πρώτα στους περιφερικούς ιστούς και μετά περνάει στο ήπαρ, το οποίο τελικά δεν λαμβάνει την ποσότητα που χρειάζεται. Από την άλλη, οι περιφερικοί ιστοί λαμβάνουν μεγαλύτερη ποσότητα ινσουλίνης από όση χρειάζονται και αυτό οδηγεί σε μία κατάσταση που λέγεται υπερ-ινσουλιναιμία η οποία τελικά μπορεί να προκαλέσει μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Οι εμφυτεύσιμες αντλίες εγχέουν την ινσουλίνη στην περιτοναϊκή περιοχή μιμούμενες τον τρόπο με τον οποίο το πάγκρεας εκκρίνει ινσουλίνη [19].

Κεφάλαιο 4

Τεχνητό Πάγκρεας

Ένας από τους ρόλους του παγκρέατος μέσα στον οργανισμό είναι η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης μέσα σε φυσιολογικά επίπεδα. Το πάγκρεας όταν αντιλαμβάνεται αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης εκκρίνει περισσότερη ινσουλίνη για να μειώσει τη γλυκόζη ενώ όταν αντιλαμβάνεται μείωση της γλυκόζης εκκρίνει γλυκαγόνη προκειμένου να αυξήσει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Στην ουσία, δηλαδή, η λειτουργία του παγκρέατος προσομοιάζει τη λειτουργία ενός ελεγκτή: η προς έλεγχο μεταβλητή είναι η γλυκόζη, η μεταβλητή ελέγχου είναι η ινσουλίνη και το πάγκρεας ο ελεγκτής.

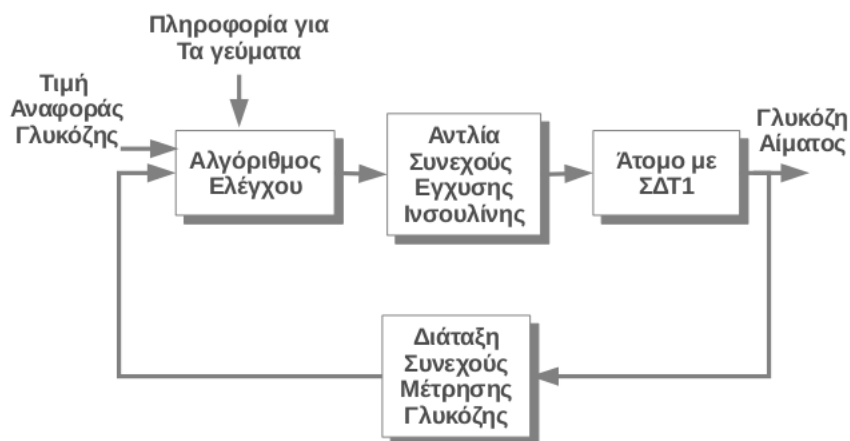
Ιδανικά θα θέλαμε ο τρόπος εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης στους ασθενείς με ΣΔ να προσεγγίζει τη λειτουργία του παγκρέατος. Στόχος δηλαδή, είναι οι δόσεις ινσουλίνης να μην είναι προκαθορισμένες αλλά να προσαρμόζονται δυναμικά στις απαιτήσεις του οργανισμού για ινσουλίνη. Το στόχο αυτό επιχειρεί να πραγματοποιήσει το Τεχνητό Πάγκρεας. Το Τεχνητό Πάγκρεας, στην ουσία αποτελεί μία αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης η οποία χορηγεί τη βέλτιστη δόση ινσουλίνης με βάση τις τιμές γλυκόζης που λαμβάνονται από έναν αισθητήρα συνεχούς μέτρησης γλυκόζης.

Επομένως, το Τεχνητό Πάγκρεας αποτελείται από:

- Μία διάταξη συνεχούς μέτρησης γλυκόζης.
- Μία αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης.
- Έναν αλγόριθμο ελέγχου γλυκόζης, κλειστού βρόχου.

Πλέον είναι εμπορικά διαθέσιμες συσκευές για τη συνεχή μέτρηση της γλυκόζης και τη συνεχή χορήγηση ινσουλίνης. Το κομμάτι που υπολείπεται προκειμένου να κλείσει ο βρόχος είναι ένας αλγόριθμος ελέγχου. Ένας τέτοιος αλγόριθμος πρέπει να διαθέτει κάποια συγκεκριμένα χαρακτηριστικά:

- Να είναι ασφαλής καθώς θα δουλεύει αυτόνομα. Οι δόσεις ινσουλίνης θα καθορίζονται από τον ελεγκτή, επομένως, ένα σημαντικό λάθος μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς.



Σχήμα 4.1: Διαγραμματική απεικόνιση του Τεχνητού Παγκρέατος

- Να μπορεί να προσαρμόζεται στις διαφοροποιήσεις μεταξύ των ασθενών (inter-patient variability) αλλά και στο ίδιο άτομο με το πέρασμα του χρόνου (intra-patient variability). Ο μεταβολισμός της γλυκόζης δεν είναι ίδιος σε όλα τα άτομα αλλά και στο ίδιο άτομο μεταβάλλεται στη διάρκεια μίας ημέρας με τον καρδιακό ρυθμό. Επομένως, κάποιες από τις παραμέτρους του ελεγκτή πρέπει να προσαρμόζονται στα δεδομένα του ασθενούς ώστε να έχουμε εξατομικευμένο έλεγχο.
- Να λαμβάνει υπόψιν τις καθυστερήσεις που εισάγονται στο σύστημα. Οι καθυστερήσεις οφείλονται αφενός στο χρόνο που χρειάζεται η μεταβολή της γλυκόζης στο αίμα για να γίνει ορατή στον υποδόριο χώρο (στην περίπτωση που χρησιμοποιείται υποδόριος αισθητήρας γλυκόζης) και αφετέρου στο χρόνο που χρειάζεται η ινσουλίνη για να περάσει από τον υποδόριο χώρο (στην περίπτωση που χορηγείται υποδόρια) στο αίμα και να αρχίσει η δράση της.
- Να μην είναι ευαίσθητος σε σφάλματα μετρήσεων. Οι μετρήσεις από τον αισθητήρα γλυκόζης έχουν μία μέση απόκλιση από τις πραγματικές τιμές 16%. Τέτοια σφάλματα θα πρέπει να είναι ανεκτά από τον ελεγκτή και να μην επηρεάζουν την απόδοσή του.

4.1 Αλγόριθμοι Κλειστού Βρόχου για τον Έλεγχο της Γλυκόζης

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει σημαντική έρευνα για την ανάπτυξη του Τεχνητού Παγκρέατος [25–30]. Διάφοροι αλγόριθμοι ελέγχου έχουν προταθεί για χρήση στον έλεγχο της γλυκόζης ωστόσο, η έρευνα έχει επικεντρωθεί στον Αναλογικό - Ολοκληρωτικό - Διαφορικό ελεγκτή (PID) και στον προβλεπτικό ελεγκτή (MPC) και σε διαφοροποιήσεις αυτών. Παράλληλα όμως, διερευνάται και η χρήση άλλων μεθοδολογιών ελέγχου όπως ο βέλτιστος γραμμικός έλεγχος, ο αυτοσυντονιζόμενος έλεγχος, ο H_∞ έλεγχος και τελευταία, ο έλεγχος

βασισμένος σε ασαφή λογική.

Στόχος είναι το Τεχνητό Πάγκρεας να έχει πλήρη αυτονομία, δηλαδή ο ασθενής να μην χρειάζεται να δίνει κάποια είσοδο. Ωστόσο, οι δοκιμές που έχουν γίνει δείχνουν πως η ανακοίνωση ενός γεύματος και η πληροφορία της ποσότητας των υδατανθράκων που πρόκειται να ληφθούν έχει καλύτερα αποτελέσματα στην πρόληψη των μεταγευματικών υπεργλυκαιμιών σε σχέση με ένα πλήρως αυτόνομο Τεχνητό Πάγκρεας. Σε πολλές προσεγγίσεις, πριν από κάθε γεύμα δίνεται μία bolus δόση ινσουλίνης ανάλογα με την ποσότητα των υδατανθράκων οδηγώντας όχι σε πλήρως κλειστού βρόχου συστήματα αλλά σε ημι-κλειστού βρόχου έλεγχο.

4.1.1 On-Off

Ο έλεγχος On-Off είναι η πιο απλή μορφή ελέγχου που μπορεί να εφαρμοστεί στη ρύθμιση της γλυκόζης. Ο συγκεκριμένος ελεγκτής δεν καθορίζει τον ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης αλλά το πότε θα ξεκινήσει και πότε θα σταματήσει η χορήγηση ινσουλίνης. Ο ρυθμός έγχυσης της ινσουλίνης είναι προκαθορισμένος. Όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης πέσει κάτω από ένα κατώφλι, η αντλία κλείνει.

Ο ελεγκτής αυτός έχει δοκιμαστεί [31, 32] σε συνδυασμό με ένα σύστημα προβλέψεων των μελλοντικών τιμών γλυκόζης βασισμένο σε φίλτρο Kalman και επέδειξε μεγαλύτερη ευελιξία στην περίπτωση αισθητήρων με μεταβλητό χρόνο δειγματοληψίας καθώς και στην περίπτωση αποτυχίας του αισθητήρα. Ωστόσο, ο ελεγκτής αυτός έχει ένα πολύ μικρό βαθμό αυτοματισμού και δεν καταφέρνει να προσαρμοστεί στις ιδιαιτερότητες κάθε ασθενή και στις απαιτήσεις κάθε χρονικής στιγμής. Προκειμένου να ικανοποιηθούν οι απαιτήσεις που πρέπει να πληρεί το τεχνητό πάγκρεας, ο ελεγκτής πρέπει να είναι πιο σύνθετος.

4.1.2 Αναλογικός - Ολοκληρωτικός - Διαφορικός Έλεγχος

Ο Αναλογικός - Ολοκληρωτικός - Διαφορικός ελεγκτής ή αλλιώς PID (Proportional-Integral-Derivative) είναι ιδιαίτερα διαδεδομένος στα βιομηχανικά συστήματα ελέγχου. Ο PID υπολογίζει το σφάλμα μεταξύ μίας μετρούμενης μεταβλητής και μίας τιμής αναφοράς και προσπαθεί να το ελαχιστοποιήσει προσαρμόζοντας κατάλληλα τη μεταβλητή ελέγχου. Ο PID λαμβάνει υπόψιν τρεις όρους: έναν αναλογικό, έναν ολοκληρωτικό και έναν διαφορικό. Ο αναλογικός όρος αφορά την τιμή του σφάλματος της μετρούμενης τιμής από την τιμή αναφοράς. Ο ολοκληρωτικός όρος συμπεριλαμβάνει το ιστορικό, δηλαδή τα σφάλματα για προηγούμενες χρονικές στιγμές. Τέλος, ο διαφορικός όρος αφορά το ρυθμό με τον οποίο αλλάζει η μετρούμενη μεταβλητή και επομένως μπορεί να προβλέψει την μελλοντική εξέλιξη του σφάλματος.

Η έξοδος $u(t)$ του PID για κάθε χρονική στιγμή t είναι το άθροισμα των τριών αυτών όρων και περιγράφεται με την ακόλουθη εξίσωση:

$$u(t) = K_p e(t) + K_i \int_0^t e(\tau) d\tau + K_d \frac{d}{dt} e(t) \quad (4.1)$$

όπου:

K_p : Το αναλογικό κέρδος

K_i : Το ολοκληρωτικό κέρδος

K_d : Το διαφορικό κέρδος

e : Το σφάλμα (Μετρούμενη τιμή - Τιμή αναφοράς)

t : Η παρούσα χρονική στιγμή

τ : Μεταβλητή ολοκλήρωσης

Ο PID καθορίζεται από τις τιμές που θα επιλεγούν για τις παραμέτρους K_p , K_i και K_d .

Ο PID θεωρείται κατάλληλος ελεγκτής για την ανάπτυξη του Τεχνητού Παγκρέατος καθώς η λειτουργία του μπορεί να θεωρηθεί ότι προσομοιώνει τη λειτουργία του παγκρέατος. Για κάθε χρονική στιγμή, ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης καθορίζεται από την απόκλιση της μετρούμενης γλυκόζης από μία τιμή αναφοράς (αναλογικός όρος), από τις τιμές ινσουλίνης που έχουν δοθεί στο παρελθόν (ολοκληρωτικός όρος) και από τον ρυθμό με τον οποίο μεταβάλλεται η γλυκόζη (διαφορικός όρος). Για το λόγο αυτό πολλές προσεγγίσεις για την ανάπτυξη του Τεχνητού Παγκρέατος είναι βασισμένες στη χρήση του PID ελεγκτή.

Η εταιρεία Medtronic ανέπτυξε Τεχνητό Πάγκρεας, πλήρως εμφυτεύσιμο, βασισμένο σε PID ελεγκτή συνδυασμένο με εμφυτεύσιμη αντλία ινσουλίνης, η οποία χρησιμοποιεί την περιτοναϊκή οδό, και εμφυτεύσιμο μετρητή γλυκόζης [33,34]. Σύμφωνα με έρευνα που περιελάμβανε 48-ωρες δοκιμές σε ανθρώπους με προκαθορισμένα γεύματα, 22-42% του χρόνου η γλυκόζη ήταν μέσα στα αυστηρά όρια ευγλυκαιμίας (80-120 mg/dL), 5-6% του χρόνου ήταν <80 mg/dL, 50-60% μεταξύ 120 και 240 mg/dL και 2-10% >240mg/dL. Κατά τη διάρκεια της νύχτας, η γλυκόζη ήταν σχεδόν σε φυσιολογικά επίπεδα. Αντίθετα, φαινόμενα υπεργλυκαιμίας σημειώθηκαν ακόμα και μετά το πέρας κάποιων ωρών από τη λήψη κάποιου γεύματος. Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια δεν ήταν συχνά.

Σε επόμενη έρευνα, η Medtronic πρόσθεσε στο προηγούμενο σύστημα μία προγευματική δόση ινσουλίνης καταλήγοντας σε ένα ημι-κλειστού βρόχου Τεχνητό Πάγκρεας. Με τον τρόπο αυτό οι μεταγευματικές υπεργλυκαιμίες μειώθηκαν σε σημαντικό βαθμό, το ίδιο συνέβη και με τα φαινόμενα υπογλυκαιμίας. Στο 100% του χρόνου παρατήρησης, η γλυκόζη ήταν μεταξύ 80 και 240 mg/dL, ενώ στο 35% του χρόνου ήταν μεταξύ 80 και 120 mg/dL. Ωστόσο, παρατηρήθηκε πως το σύστημα είχε περιορισμένο χρόνο ζωής, περίπου 6 μήνες, λόγω της μείωσης της απόδοσης του εμφυτεύσιμου αισθητήρα.

Σε μία ακόμη έρευνα που έγινε στο διάστημα 2007-2008, χρησιμοποιήθηκε υποδόριος ενζυματικός αισθητήρας γλυκόζης και εμφυτεύσιμη αντλία ινσουλίνης που χρησιμοποιεί την περιτοναϊκή οδό σε συνδυασμό με ένα βελτιωμένο PID αλγόριθμο ο οποίος ρυθμίζει την έγχυση ινσουλίνης με βάση τα εκτιμώμενα επίπεδα ενεργής ινσουλίνης που έχουν χορηγηθεί σε προηγούμενες χρονικές στιγμές [35]. Τα αποτελέσματα έδειξαν καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο σε σχέση με την περίπτωση που οι ασθενείς ρύθμιζαν τις δόσεις ινσουλίνης με τη μέθοδο των fingersticks. Στις δοκιμές κλειστού βρόχου, το 39% του χρόνου η γλυκόζη ήταν σε επίπεδα ευγλυκαιμίας (80-120 mg/dL) ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην λειτουργία ανοικτού βρόχου ήταν 28%.

Μία από τις ενστάσεις στη χρήση του PID ελεγκτή στο Τεχνητό Πάγκρεας αφορά τον

ολοκληρωτικό όρο. Για κάθε χρονική στιγμή, η βέλτιστη δόση ινσουλίνης εξαρτάται από την ινσουλίνη που έχει δοθεί τις προηγούμενες χρονικές στιγμές και παραμένει ενεργή. Ωστόσο, ο PID λαμβάνει υπόψη και τιμές ινσουλίνης που έχουν δοθεί στο παρελθόν και πλέον έχει περάσει η επίδρασή τους. Για το λόγο αυτό αναπτύχθηκαν παραλλαγές του βασικού PID ελεγκτή. Μία πρώτη προσέγγιση αφορά την αφαίρεση του ολοκληρωτικού όρου καταλήγωντας σε έναν PD ελεγκτή [36]. Μία ακόμη εναλλακτική αποτελεί ο PD ελεγκτής με ξεθώριασμα μνήμης (fading memory proportional derivative (FMPD)), ο οποίος είναι ένας PD ελεγκτής ο οποίος λαμβάνει υπόψη τα πιο πρόσφατα σφάλματα. Ο Van Bon και οι συνεργάτες του, το 2010, δοκίμασαν έναν PD ελεγκτή στον οποίο προστέθηκε και αντλία χορήγησης γλυκαγόνης [37]. Το 2012 η ίδια ομάδα χρησιμοποίησε έναν προσαρμοστικό PD ελεγκτή ο οποίος χειρίζεται τη χορήγηση ινσουλίνης και γλυκαγόνης ο οποίος μπορούσε να ανταποκριθεί σε λήψη γευμάτων και σε 30 λεπτά μέτριας φυσικής άσκησης [38].

Γενικά, ο PID θεωρείται μία ενδιαφέρουσα επιλογή για τον έλεγχο της γλυκόζης αίματος καθώς η λειτουργία του προσομοιάζει σε σημαντικό βαθμό αυτή του παγκρέατος. Ωστόσο, έχουν σημειωθεί αρκετές αδυναμίες του συγκεκριμένου ελεγκτή και για αυτό το λόγο έχουν προταθεί πολλές διαφοροποιήσεις του βασικού αλγορίθμου. Από μία διαφορετική θεώρηση, πρόκειται για έναν ιδιαίτερα απλουστευμένο αλγόριθμο που αδυνατεί να συλλάβει την πολύπλοκη λειτουργία του παγκρέατος και για αυτό απαιτείται ένας πιο προηγμένος αλγόριθμος ελέγχου.

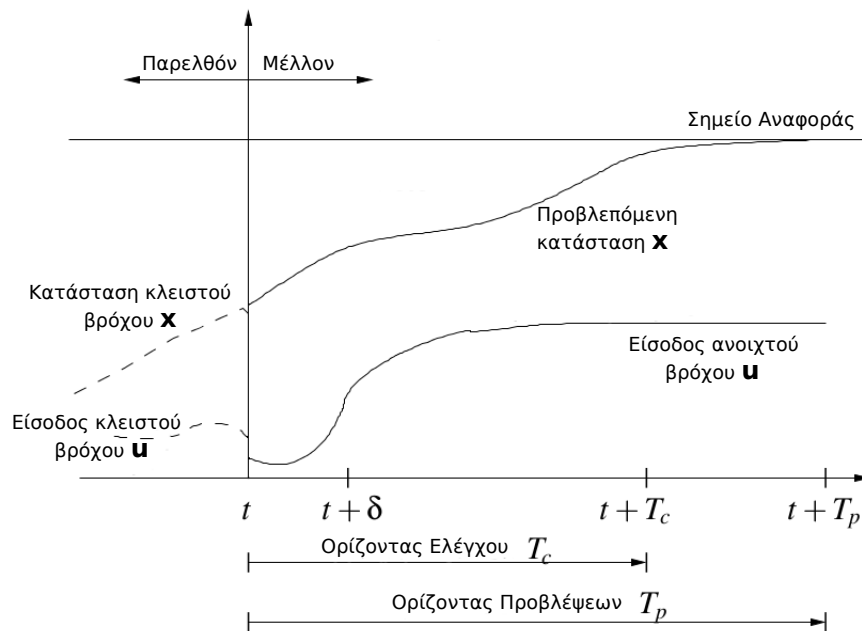
4.1.3 Έλεγχος Βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης

Ο έλεγχος βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης ή αλλιώς MPC (Model Predictive Control) είναι πιο σύγχρονη και πιο προηγμένη τεχνική ελέγχου. Τα τελευταία χρόνια έχει βρει ευρεία αποδοχή σε βιομηχανικές εφαρμογές. Ο MPC είναι ιδιαίτερα δημοφιλής καθώς μπορεί να χειρίζεται:

- Συστήματα πολλών μεταβλητών
- Χρονικές καθυστερήσεις
- Μη γραμμικά συστήματα
- Συστήματα με περιορισμούς

Η βασική ιδέα του MPC [39] είναι πως το βέλτιστο σχήμα ελέγχου καθορίζεται με βάση τις τιμές της ελεγχόμενης μεταβλητής στο άμεσο μέλλον. Στην ουσία, ο MPC επιλύει σε πραγματικό χρόνο ένα πεπερασμένου ορίζοντα, ανοιχτού βρόχου πρόβλημα βέλτιστου ελέγχου με δεδομένη τη δυναμική του συστήματος και τους περιορισμούς του προβλήματος.

Η δυναμική του συστήματος μπορεί να περιγράφεται από γραμμικό ή μη γραμμικό μοντέλο. Ο γραμμικός MPC (LMPC - Linear Model Predictive Control) βασίζεται σε κάποιο γραμμικό μοντέλο για να προβλέψει την εξέλιξη του συστήματος και μπορεί να χειρίζεται γραμμικούς περιορισμούς. Τα γραμμικά μοντέλα συνήθως προκύπτουν από γραμμική προσέγγιση μη γραμμικών μοντέλων. Πολύ συχνά όμως, στις εφαρμογές ελέγχου υπάρχει ανάγκη



Σχήμα 4.2: Για τον ορίζοντα ελέγχου παράγεται μία ακολουθία σημάτων εισόδου έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί μία συνάρτηση κόστους με δεδομένη την κατάσταση του συστήματος για τον ορίζοντα προβλέψεων. Εφαρμόζεται μόνο το πρώτο σήμα ελέγχου και μετά από χρόνο δ λαμβάνεται η επόμενη μέτρηση και η διαδικασία επαναλαμβάνεται.

για πιο αυστηρή κάλυψη των προδιαγραφών του συστήματος καθώς και χειρισμό πολλών περιορισμών. Τις ανάγκες αυτές έρχεται να καλύψει ο μη γραμμικός MPC (NMPC - Nonlinear Model Predictive Control), ο οποίος χρησιμοποιεί ένα μη γραμμικό μοντέλο για την περιγραφή της δυναμικής του συστήματος και μπορεί να χειρίζεται μη γραμμικούς περιορισμούς. Ο γραμμικός MPC επιλύει ένα κυρτό πρόβλημα βελτιστοποίησης και εγγυάται την ευστάθεια του συστήματος σε αντίθεση με τον μη γραμμικό MPC όπου η ευστάθεια εξασφαλίζεται με κατάλληλες διαφοροποιήσεις.

Για κάθε χρονική στιγμή t , ο MPC προβλέπει την συμπεριφορά του συστήματος για έναν χρονικό ορίζοντα προβλέψεων T_p και καθορίζει για έναν χρονικό ορίζοντα ελέγχου $T_c \leq T_p$ την είσοδο έτσι ώστε να βελτιστοποιηθεί μία προκαθορισμένη ανοιχτού βρόχου λειτουργία. Αν υποθέσουμε πως δεν υπάρχουν εξωτερικές διαταραχές του συστήματος και πως το μοντέλο περιγραφής του συστήματος είναι ακριβές τότε η λύση του προβλήματος βελτιστοποίησης για την χρονική στιγμή $t = 0$ θα μπορούσε να εφαρμοστεί για κάθε χρονική στιγμή $t > 0$. Ωστόσο, σε ένα πραγματικό σύστημα υπάρχουν εξωτερικές διαταραχές και επιπλέον η πραγματική συμπεριφορά του συστήματος είναι διαφορετική από την συμπεριφορά που προβλέπεται από το μοντέλο. Για το λόγο αυτό, σε κάθε χρονική στιγμή πρέπει να υπάρχει κάποιου είδους ανατροφοδότηση με πληροφορία για το σύστημα. Έτσι, η ανοιχτού βρόχου είσοδος εφαρμόζεται μέχρι η επόμενη μέτρηση να είναι διαθέσιμη. Εάν, η επόμενη μέτρηση λαμβάνεται μετά από χρόνο δ , τότε σε χρόνο $t + \delta$ η διαδικασία επαναλαμβάνεται:

γίνεται πρόβλεψη για την εξέλιξη του συστήματος και υπολογίζεται μία νέα ακολουθία σημάτων εισόδου. Σε κάθε χρονική στιγμή, εφαρμόζεται μόνο το πρώτο βήμα της ακολουθίας.

Η γενική μορφή της συνάρτησης κόστους για το πρόβλημα βελτιστοποίησης είναι:

$$J = \sum_{i=1}^N W_{x_i} (r_i - x_i)^2 + \sum_{i=1}^N W_{u_i} \Delta u_i \quad (4.2)$$

με περιορισμούς: $x(t) \in \mathcal{X}$ και $u(t) \in \mathcal{U}$

όπου:

x_i : η ελεγχόμενη μεταβλητή και \mathcal{X} το σύνολο τιμών της

r_i : η τιμή αναφοράς

u_i : η μεταβλητή ελέγχου και \mathcal{U} το σύνολο τιμών της

w_{x_i}, w_{u_i} : συντελεστές βαρύτητας

N : ο ορίζοντας προβλέψεων

Τα χαρακτηριστικά του MPC τον καθιστούν κατάλληλο για την ανάπτυξη του Τεχνητού Παγκρέατος. Ωστόσο, καθοριστικής σημασίας στην απόδοση του ελεγκτή είναι η επιλογή του μοντέλου πρόβλεψης επιπέδων γλυκόζης. Το μοντέλο αυτό θα πρέπει να δέχεται ως είσοδο προηγούμενες τιμές γλυκόζης και προηγούμενες δόσεις ινσουλίνης και ίσως και άλλα επιπρόσθετα δεδομένα, όπως ποσότητα υδατανθράκων που έχουν καταναλωθεί ή δεδομένα που θα ποσοτικοποιούν τη φυσική άσκηση όπως καρδιακός ρυθμός, και θα δίνει ως έξοδο εκτιμήσεις μελλοντικών τιμών γλυκόζης για ένα συγκεκριμένο χρονικό ορίζοντα. Ως μοντέλα πρόβλεψης της γλυκόζης μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα μαθηματικά μοντέλα που περιγράφουν τη δυναμική της γλυκόζης ή κάποια γραμμική προσέγγισή τους. Επίσης, μπορούν να κατασκευαστούν μοντέλα οδηγούμενα από τα δεδομένα (data driven models) τα οποία αναγνωρίζουν τη δυναμική του συστήματος γλυκόζης - ινσουλίνης εξατομικευμένα για κάθε ασθενή. Έτσι, τα μοντέλα παραγωγής προβλέψεων επιπέδων γλυκόζης διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, στα Μαθηματικά Μοντέλα και στα μοντέλα οδηγούμενα από τα δεδομένα. Στα Μαθηματικά Μοντέλα υπάγονται τα διαμερισματικά μοντέλα, τα μη αναδρομικά φίλτρα, τα αυτοπαλινδρομικά μοντέλα και το φίλτρο Kalman. Τα μοντέλα οδηγούμενα από δεδομένα βασίζονται κυρίως στη χρήση των Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων. Τέλος, υπάρχουν και τα υβριδικά μοντέλα στα οποία συνδυάζονται μαθηματικά μοντέλα με μοντέλα οδηγούμενα από δεδομένα.

Τα διαμερισματικά μοντέλα χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν τη μεταφορά μίας ουσίας μέσα σε ένα βιολογικό σύστημα. Ως διαμέρισμα ορίζεται η ποσότητα μίας ουσίας, η οποία συμπεριφέρεται σαν να είναι καλά αναμειγμένη και κινητικά ομοιογενής. Ένα διαμερισματικό μοντέλο αποτελείται από πεπερασμένο αριθμό διαμερισμάτων με καθορισμένο τρόπο σύνδεσης μεταξύ τους. Οι συνδέσεις των διαμερισμάτων αντιπροσωπεύουν τη ροή ουσίας από ένα διαμέρισμα σε ένα άλλο. Η ροή των ουσιών ακολουθεί κάποιους κανόνες οι οποίοι μπορούν να περιγραφούν με μαθηματικές εξισώσεις.

Τα μη αναδρομικά ή αλλιώς FIR (Finite Impulse Response) φίλτρα έχουν έξοδο η οποία εξαρτάται από την παρούσα τιμή και από προηγούμενες τιμές του σήματος εισόδου ενώ δεν

εξαρτάται από τις προηγούμενες τιμές εξόδου. Η απόκριση δίνεται από τη σχέση:

$$y[n] = \sum_{i=0}^N b_i \cdot x(n - i) \quad (4.3)$$

όπου:

$x[n]$: είναι το σήμα εισόδου,

$y[n]$: είναι το σήμα εξόδου,

b_i : τα βάρη,

N : η τάξη του φίλτρου.

Το φίλτρο Kalman ανήκει στα αναδρομικά φίλτρα που σημαίνει πως η έξοδος εξαρτάται και από τις προηγούμενες εξόδους του φίλτρου. Το φίλτρο Kalman χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της παρούσας κατάστασης ενός γραμμικού, δυναμικού συστήματος έχοντας ως είσοδο μετρήσεις που σχετίζονται γραμμικά με την κατάσταση του συστήματος και που υπόκεινται σε θόρυβο.

Τα μαθηματικά μοντέλα, γενικά, επιχειρούν να περιγράψουν ένα σύστημα με μαθηματικές σχέσεις. Αυτό δεν είναι όμως, πάντα εφικτό και ιδιαίτερα για πολύπλοκα συστήματα τα οποία επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες. Για παράδειγμα, η μοντελοποίηση της κινητικής της γλυκόζης σε έναν ασθενή με ΣΔ με χρήση μαθηματικών μοντέλων είναι ιδιαίτερα δύσκολη καθώς πρέπει να συνεκτιμηθούν και να ποσοτικοποιηθούν παράγοντες όπως η δράση των ορμονών, η κατανάλωση φαγητού, η φυσική άσκηση και το άγχος. Επιπλέον, ένα μαθηματικό μοντέλο δεν μπορεί να προσαρμοστεί στις ιδιαίτερες ανάγκες κάθε ασθενούς αλλά ούτε και στις μεταβολές του μεταβολισμού που συμβαίνουν σε έναν ασθενή στη διάρκεια μίας ημέρας. Σε περιπτώσεις πολύπλοκων συστημάτων προτιμάται η χρήση Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων.

Τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ΤΝΔ), είναι εμπνευσμένα από τη λειτουργία των νευρώνων του νευρικού συστήματος του ανθρώπου και αποτελούν ένα πολύ σημαντικό εργαλείο για την επίλυση δύσκολων προβλημάτων σε ένα μεγάλο εύρος εφαρμογών. Τα ΤΝΔ είναι ένα είδος μαύρου κουτιού σε αντίθεση με τα μαθηματικά μοντέλα για τα οποία πρέπει να γνωρίζουμε την ακριβή μαθηματική περιγραφή του μοντέλου. Χρησιμοποιούνται συχνά για προβλήματα ταξινόμησης ή ομαδοποίησης δεδομένων καθώς και για προσέγγιση συνάρτησης όταν είναι δύσκολο ή αδύνατο να βρεθεί μαθηματική σχέση για μεταβλητές που συνδέονται μεταξύ τους.

Τα ΤΝΔ αποτελούνται από ένα σύνολο νευρώνων οι οποίοι συνδέονται μεταξύ τους όπως ακριβώς συμβαίνει και στο ανθρώπινο νευρικό σύστημα. Τα ΤΝΔ εκπαιδεύονται με ένα σύνολο δεδομένων και κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης μεταβάλλονται τα βάρη των συνάψεων των νευρώνων με τέτοιο τρόπο ώστε να συλλάβουν τα χαρακτηριστικά των δεδομένων εκπαίδευσης. Μία πολύ σημαντική ιδιότητα των ΤΝΔ είναι η γενίκευση, τα ΤΝΔ μπορούν να παράξουν έξοδο και για εισόδους που δεν ανήκουν στο σύνολο εκπαίδευσης. Υπάρχουν πολλές κατηγορίες ΤΝΔ με πιο γνωστά τα Πολυεπίπεδα Νευρωνικά Δίκτυα (Multilayer Perceptrons).

Τα ΤΝΔ θεωρούνται τα πλέον κατάλληλα για την παραγωγή μοντέλων προβλέψεων τιμών γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔ καθώς εκπαιδεύονται με τα δεδομένα του κάθε ασθενούς και

έτσι προσαρμόζονται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή. Ουσιαστικά, στην προκειμένη περίπτωση επιχειρείται η προσέγγιση μιας συνάρτησης η οποία θα δέχεται ως είσοδο προηγούμενες τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης και ίσως επιπρόσθετα δεδομένα όπως ποσότητα υδατανθράκων που έχουν καταναλωθεί ή καρδιακός ρυθμός και θα παράγει ως έξοδο εκτιμήσεις για μελλοντικές τιμές γλυκόζης. Οι προβλέψεις γλυκόζης μπορούν να αξιοποιηθούν από έναν MPC ελεγκτή για τον καθορισμό της βέλτιστης δόσης ινσουλίνης έτσι ώστε η γλυκόζη να βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα.

Σε κάθε χρονική στιγμή, ο MPC ελεγκτής υπολογίζει μία ακολουθία από σήματα ελέγχου, δηλαδή από δόσεις ινσουλίνης, ελαχιστοποιώντας τη συνάρτηση κόστους, η οποία συνυπολογίζει τα σφάλματα των εκτιμώμενων τιμών γλυκόζης από μία τιμή αναφοράς για ένα συγκεκριμένο χρονικό ορίζοντα στο μέλλον. Κατά τη βελτιστοποίηση πρέπει να ικανοποιούνται κάποιοι περιορισμοί, για παράδειγμα οι τιμές ινσουλίνης πρέπει να είναι μεγαλύτερες ή ίσες με μηδέν και δεν πρέπει να ξεπερνούν μία ανώτατη τιμή. Σε κάθε επανάληψη, εφαρμόζεται μόνο το πρώτο σήμα της ακολουθίας και όταν ληφθεί η επόμενη μέτρηση γλυκόζης η διαδικασία επαναλαμβάνεται.

Ο γραμμικός MPC (LMPC) χρησιμοποιεί μία γραμμική προσέγγιση του μοντέλου της δυναμικής της γλυκόζης. Η παραμετροποίηση του μοντέλου γίνεται με βάση δεδομένα που έχουν συλλεχθεί από τον ασθενή κατά τη διάρκεια της συμβατικής θεραπείας. Από υπολογιστικής άποψης, ο LMPC χωρίς περιορισμούς είναι προτιμότερος. Πρόκειται για το απλούστερο δυνατό σχήμα LMPC όπου χρησιμοποιείται ένα γραμμικό μοντέλο χωρίς περιορισμούς.

Μία κλινική δοκιμή σε 20 ασθενείς με LMPC χωρίς περιορισμούς [40] είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων από 23 σε 5 σε σύγκριση με τον έλεγχο ανοικτού βρόχου. Επίσης, ο χρόνος κατά τον οποίο η γλυκόζη ήταν εντός του στόχου 70-140 mg/dl αυξήθηκε από 64% σε 78% του συνολικού χρόνου.

Τα βασικότερα μειονεκτήματα του LMPC χωρίς περιορισμούς είναι: (1) χρησιμοποιείται ένα απλοποιημένο γραμμικό μοντέλο, και (2) αγνοούνται οι περιορισμοί, και ειδικά η ελάχιστη αποδεκτή γλυκαιμία. Τα μειονεκτήματα αυτά αντισταθμίζονται από την υλοποίηση μιας πολύ απλής εφαρμογής, η οποία θα μπορούσε να αποτελέσει μία ελκυστική επιλογή για μία αρχιτεκτονική που περιλαμβάνει μονάδα ασφαλείας για την πρόληψη των υπεργλυκαιμιών.

Σε μία ακόμη έρευνα, το 2000, αναπτύχθηκε σύστημα χορήγησης ινσουλίνης βασισμένο σε MPC ελεγκτή με χρήση μη συμμετρικής συνάρτησης κόστους η οποία δίνει διαφορετική βαρύτητα στις καταστάσεις υπογλυκαιμίας από ότι στις καταστάσεις υπεργλυκαιμίας [41]. Η τεχνική αυτή συγκρίθηκε με απλό MPC συμμετρικής συνάρτησης κόστους και επέδειξε πιο αποδοτική λειτουργία.

Στα πλαίσια του προγράμματος Advanced Insulin Infusion using a Control Loop (ADI-COL) αναπτύχθηκε εξωτερικό ήμι-κλειστού βρόχου Τεχνητό Πάγκρεας το οποίο αποτελείται από ένα ελάχιστο επεμβατικό υποδόριο αισθητήρα γλυκόζης, ένα φορητό υπολογιστή και μία αντλία ινσουλίνης που χορηγεί υποδόρια ινσουλίνη [42]. Ο ελεγκτής ήταν τύπου MPC. *In silico* δοκιμές έδειξαν ικανοποιητικό έλεγχο κατά τη διάρκεια νηστείας και κατά την λήψη γευμάτων.

Σε μία ακόμη έρευνα από την ομάδα του Hovorka, η οποία έγινε σε ασθενείς που βρίσκονταν στην μονάδα εντατικής θεραπείας λόγω εγχείρισης καρδιάς, έγινε σύγκριση μεταξύ του συμβατικού ελέγχου γλυκόζης και του αλγορίθμου MPC με μεταβλητό ρυθμό δειγματοληψίας (enhanced model predictive control - eMPC) [43]. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως ο MPC ήταν πιο αποδοτικός στη διατήρηση της ευγλυκαιμίας συγκριτικά με τον συμβατικό έλεγχο της γλυκόζης.

Το 2007 η ομάδα των Kovatchev και Cobelli ανέπτυξε MPC ελεγκτή για την έγχυση ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο με βάση μετρήσεις γλυκόζης από υποδόριο αισθητήρα [44]. Ο MPC ήταν κοινός για όλους τους εικονικούς ασθενείς στους οποίους ελέγχθηκε η απόδοση και παραμετροποιήθηκε με βάση τις μέσες τιμές των ασθενών. Στον ελεγκτή έγιναν και κάποιες ρυθμίσεις εξατομίκευσης, ωστόσο ακόμη και με τον μη εξατομικευμένο MPC τα αποτελέσματα ήταν ικανοποιητικά. Διαπιστώθηκε πως μόνο το βάρος του σφάλματος της γλυκόζης πρέπει να ρυθμίζεται σε κάθε ασθενή. Επίσης, διαπιστώθηκε η ικανότητα του MPC να αξιοποιεί την πληροφορία από την ανακοίνωση ενός γεύματος. Ατελής γνώση της ποσότητας των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων προκάλεσε μόνο οριακή επιδείνωση της απόδοσης. Επιπλέον, ο ελεγκτής επέδειξε ανοχή στις καθυστερήσεις. Σε γενικές γραμμές ο MPC επέδειξε καλύτερη απόδοση συγκρινόμενος με τον PID περιορίζοντας σημαντικά τις διακυμάνσεις των τιμών γλυκόζης.

Το 2009 οι Bequette και Lee χρησιμοποίησαν MPC ελεγκτή με περιορισμούς με στόχο τη μείωση του κινδύνου για υπό- και υπέρ-γλυκαιμία [45]. Επιπλέον, ανέπτυξαν αλγορίθμους για ανίχνευση γεύματος και την εκτίμηση της ποσότητας του γεύματος σε περίπτωση που ο χρήστης δεν έχει ενημερώσει για την επερχόμενη λήψη φαγητού. Η απόδοση του ελεγκτή αξιολογήθηκε *in silico* καταδεικνύοντας την ικανότητα του MPC να χειρίζεται γεύματα ακόμη κι αν αυτά δεν έχουν ανακοινωθεί από τον ασθενή.

Αργότερα, το 2012, η ομάδα του Cobelli ανέπτυξε 2 παραλλαγές Τεχνητού Παγκρέατος βασισμένο σε MPC ελεγκτή με στόχο τη διερεύνηση της ικανότητάς του να προσαρμόζεται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς και της ικανότητάς του να διαχειρίζεται τα γεύματα [46]. Η εξατομίκευση επιτυγχάνεται είτε ρυθμίζοντας τη συνάρτηση κόστους με βάση κάποιες γνωστές κλινικές παραμέτρους (MPC1) είτε χρησιμοποιώντας ένα εξατομικευμένο μοντέλο που προκύπτει από τεχνικές αναγνώρισης συστήματος και βέλτιστη ρύθμιση της συνάρτησης κόστους βασισμένες σε δοκιμές πραγματικής λειτουργίας (MPC2). *In silico* δοκιμές πάνω σε 4 διαφορετικά σενάρια έδειξαν ικανοποιητική απόδοση για τον MPC1 και πρόσθετες βελτιώσεις από τον MPC2.

Το 2006 ο Gaston Schlotthauer και οι συνεργάτες του κατασκεύασαν NMPC ελεγκτή [47] σε συνδυασμό με Πολυεπίπεδο Νευρωνικό Δίκτυο για τη χορήγηση ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο. Η απόδοση του ελεγκτή μελετήθηκε *in silico* για την ικανότητα επαναφοράς της γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα από μία αρχική κατάσταση υπεργλυκαιμίας και για την ικανότητα διαχείρισης των γευμάτων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ικανοποιητικό έλεγχο και επαναφορά της γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα με λογικές καθυστερήσεις. Ωστόσο, δεν μελετήθηκε η συμπεριφορά του ελεγκτή σε περίπτωση προστιθέμενου θορύβου καθώς και η ευρωστία του ελεγκτή.

Η ομάδα του Hovorka ανέπτυξε μη γραμμικό NMPC ελεγκτή για τη διατήρηση της ευγλυκαιμίας κατά τη διάρκεια περιόδων νηστείας όπως κατά τη διάρκεια της νύκτας [48]. Ο ελεγκτής χρησιμοποιεί διαμερισματικό μοντέλο το οποίο περιγράφει τη ρύθμιση της γλυκόζης και εμπεριέχει υπό-μοντέλα που αναπαριστούν την απορρόφηση της υποδόριας ινσουλίνης και την απορρόφηση των υδατανθράκων στο έντερο. Οι παράμετροι του ελεγκτή εκτιμώνται με Bayesian μέθοδο. Η απόδοση του ελεγκτή αξιολογήθηκε με δεδομένα από 15 ασθενείς με ΣΔΤ1. Ο ελεγκτής λαμβάνει υπόψιν μετρήσεις υποδόριας γλυκόζης και χορηγεί ινσουλίνη στην υποδόρια οδό. Οι προβλέψεις γλυκόζης ήταν κατά 95% στην περιοχή A του πλέγματος σφάλματος Clarke και το 5% στην περιοχή B.

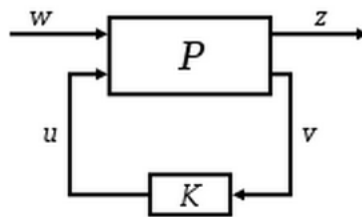
Το 2011 από την ομάδα της Ζαρχογιάννη [49] στη μονάδα Βιοϊατρικών Προσομοιώσεων και Απεικονιστικής Τεχνολογίας του Ε.Μ.Π. αναπτύχθηκε Συμβουλευτικό Σύστημα Έγχυσης Ινσουλίνης (ΣΣΕΙ) βασισμένο σε προσαρμοστικό NMPC ελεγκτή. Το σύστημα βασίζεται στη συνδυαστική χρήση δύο διαμερισματικών μοντέλων, τα οποία περιγράφουν την κινητική της υποδόριας ινσουλίνης και την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο, με ένα Δίκτυο Ανατροφοδότησης (Recurrent Neural Network). Το ΣΣΕΙ λαμβάνει πληροφορίες για τα λαμβανόμενα γεύματα, μετρήσεις υποδόριας γλυκόζης από συσκευή συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης και προηγούμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και καθορίζει το βέλτιστο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης. Η απόδοση του ΣΣΕΙ αξιολογήθηκε σε 30 *in silico* ασθενείς και κρίθηκε ικανό να χειριστεί τα γεύματα και την κατάσταση της νηστείας καθώς και την μεταβλητότητα στον μεταβολισμό της γλυκόζης μεταξύ των ασθενών αλλά και στον ίδιο ασθενή στη διάρκεια της ημέρας. Επίσης, μπορούσε να χειριστεί καταστάσεις στις οποίες η ποσότητα του λαμβανόμενου γεύματος δεν είχε εκτιμηθεί σωστά.

4.1.4 H_∞ ελεγκτής

Οι H_∞ ελεγκτές [50] χρησιμοποιούνται σε συστήματα πολλών μεταβλητών στα οποία υπάρχει αβεβαιότητα ως προς τις παραμέτρους. Το πρόβλημα ελέγχου διατυπώνεται ως ένα μαθηματικό πρόβλημα βελτιστοποίησης. Επομένως, είναι απαραίτητο να υπάρχει ένα ακριβές μαθηματικό μοντέλο του συστήματος προκειμένου να βρεθεί ο βέλτιστος ελεγκτής. Ένα μειονέκτημα αυτών των ελεγκτών είναι πως δεν διαχειρίζονται καλά μη γραμμικούς περιορισμούς.

Το σύστημα P είναι της ακόλουθης μορφής:

- Έχει 2 εισόδους: την εξωγενή είσοδο w , η οποία περιλαμβάνει το σήμα αναφοράς και τις διαταραχές του συστήματος, και τις ελεγχόμενες μεταβλητές u .



Σχήμα 4.3: Η μορφή ενός H_∞ προβλήματος

- Έχει 2 εξόδους: το σήμα σφάλματος z , το οποίο και θέλουμε να ελαχιστοποιήσουμε, και τις μετρούμενες μεταβλητές v .

Τα σήματα w, u, z, v είναι διανύσματα ενώ τα P, K είναι πίνακες.

Το σύστημα περιγράφεται από τις ακόλουθες εξισώσεις:

$$\begin{bmatrix} z \\ v \end{bmatrix} = P(s) \cdot \begin{bmatrix} w \\ u \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} P_{11}(s) & P_{12}(s) \\ P_{21}(s) & P_{22}(s) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} w \\ u \end{bmatrix} \quad (4.4)$$

$$u = K(s)v \quad (4.5)$$

Όπου το z μπορεί να εκφραστεί ως συνάρτηση του w :

$$z = F_l(P, K)w \quad (4.6)$$

με $F_l(P, K) = P_{11} + P_{12}K(I - P_{22}K)^{-1}P_{21}$.

Ο στόχος του H_∞ ελεγκτή είναι η εύρεση ενός ελεγκτή K έτσι ώστε το $F_l(P, K)$ να ελαχιστοποιηθεί με βάση την H_∞ νόρμα.

Η H_∞ νόρμα ορίζεται ως:

$$\|F_l(P, K)\|_\infty = \sup_{\omega} \bar{\sigma}(F_l(P, K)(j\omega)) \quad (4.7)$$

όπου $\bar{\sigma}$ είναι η μέγιστη ιδιάζουσα τιμή του πίνακα $F_l(P, K)(j\omega)$.

Το 2004 χρησιμοποιήθηκε ένας H_∞ ελεγκτής για τη ρύθμιση της έγχυσης ινσουλίνης ενδοφλέβια, με βάση μετρήσεις υποδόριας γλυκόζης [51]. Το πρόβλημα αντιμετωπίστηκε ως ένα πρόβλημα παρακολούθησης τιμής όπου η καμπύλη ανοχής στη γλυκόζη υγιών ατόμων χρησιμοποιείται ως μοντέλο αναφοράς το οποίο πρέπει να ακολουθείται από την γλυκόζη του ασθενούς. Κατά τις δοκιμές οι μετρήσεις γλυκόζης γενικά ακολουθούσαν την τιμή αναφοράς ενώ η μέγιστη απόκλιση που καταγράφηκε ήταν 15mg/dL.

Λίγα χρόνια αργότερα, το 2010, η ίδια ομάδα ανέπτυξε τεχνητό πάγκρεας όπου χρησιμοποιήθηκε H_∞ ελεγκτής για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης [52]. Ο ελεγκτής αξιολογήθηκε ως προς την ικανότητα του να διαχειρίζεται υπεργλυκαιμίες, τη φυσική άσκηση και τις νυκτερινές υπογλυκαιμίες. Προκειμένου ο ελεγκτής να προσεγγίσει τη λειτουργία του φυσιολογικού παγκρέατος προστέθηκαν μαθηματικά μοντέλα που περιγράφουν τη σχέση μεταξύ της γλυκόζης και διαφόρων βιοσημάτων. Συγκεκριμένα, οι αλλαγές στις απαιτήσεις ενέργειας από τα κύτταρα αντιμετωπίζονται σαν διαταραχές του συστήματος οι οποίες περιγράφονται από μαθηματικά μοντέλα. Ο ελεγκτής διαχειρίζεται αυτού του τύπου τις διαταραχές με αλλαγή στη συχνότητα έγχυσης ινσουλίνης σύμφωνα με πρότυπο που ακολουθείται σε υγιή ασθενή. Ο ελεγκτής επέδειξε καλή απόδοση στη διατήρηση της ευγλυκαιμίας σε διάφορα σενάρια, αποφυγή υπεργλυκαιμιών για παρατεταμένο χρονικό διάστημα και καλή διαχείριση των γευμάτων, της φυσικής άσκησης και της νυκτερινής υπογλυκαιμίας.

Σε μία επόμενη έρευνα [53] αξιολογήθηκαν 3 ελεγκτές με βάση τον H_∞ έλεγχο ως προς την ικανότητα διαχείρισης των υπογλυκαιμιών που προκαλούνται από μεταβολικές παραμέτρους. Οι ελεγκτές βασίστηκαν σε μη γραμμικό διαμερισματικό μοντέλο ασθενούς με ΣΔΤ1. Η πρώτη προσέγγιση αφορά ένα απλό πρόβλημα ρύθμισης όπου η συγκέντρωση της γλυκόζης διατηρείται σταθερή σε μία τυχαία τιμή ευγλυκαιμίας ενώ οι διαταραχές από γεύματα και οι παραμετρικές αβεβαιότητες αντισταθμίζονται από τον ελεγκτή. Η δεύτερη προσέγγιση αντιστοιχεί σε ένα πρόβλημα παρακολούθησης τιμής με εξωτερικές διαταραχές, όπου το επίπεδο γλυκόζης του διαβητικού ασθενούς παρακολουθεί την απόκριση ενός υγιούς ατόμου προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι διαταραχές και οι παραμετρικές αβεβαιότητες. Η τρίτη προσέγγιση περιλαμβάνει βιοσήματα τα οποία αντιμετωπίζονται ως διαταραχές του συστήματος. Ο ελεγκτής διαχειρίζεται τις διαταραχές αυτές με ρύθμιση της συχνότητας έγχυσης ινσουλίνης σύμφωνα με τη λειτουργία ενός φυσιολογικού παγκρέατος. Τα αποτελέσματα από *in silico* δοκιμές έδειξαν ότι και οι 3 ελεγκτές απέτρεψαν την εμφάνιση υπογλυκαιμιών ακόμη και όταν υπήρχαν σημαντικές διαφοροποιήσεις στις παραμέτρους. Ωστόσο, οι ελεγκτές δεν μπορούσαν να διαχειριστούν υπογλυκαιμικά σενάρια όπως επικίνδυνα χαμηλές τιμές γλυκόζης.

4.1.5 Έλεγχος βασισμένος στην Ασαφή Λογική

Οι ελεγκτές ασαφούς λογικής αναπτύχθηκαν σχετικά πρόσφατα και έγιναν γρήγορα αποδεκτοί λόγω του ότι είναι εύρωστοι, μπορούν να χειρίζονται συστήματα πολλαπλών εισόδων-πολλαπλών εξόδων, μπορούν εύκολα να τροποποιηθούν και έχουν απλή και οικονομική υλοποίηση.

Η ασαφής λογική εισάγει μία ασάφεια γύρω από την ισχύ ενός γεγονότος. Στην κλασική μαθηματική λογική ένα γεγονός είναι είτε αληθές είτε ψευδές, δηλαδή μπορεί να πάρει τιμές 0 και 1. Στην ασαφή λογική ένα γεγονός μπορεί να πάρει οποιαδήποτε τιμή στο διάστημα $[0,1]$ που σημαίνει ότι ένα γεγονός είναι αληθές σε κάποιο βαθμό και ταυτόχρονα ψευδές σε κάποιο βαθμό. Η ασαφής λογική έχει μεγαλύτερη εκφραστικότητα από την κλασική μαθηματική λογική. Για παράδειγμα, στην περίπτωση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα, για τον ορισμό της ευγλυκαιμίας πρέπει να οριστεί ένα διάστημα τιμών γλυκόζης που θεωρούνται φυσιολογικές (70-180mg/dL) ενώ μικρότερες τιμές αντιστοιχούν σε υπογλυκαιμία και μεγαλύτερες σε υπεργλυκαιμία. Ωστόσο, με αυτή τη λογική, τιμές οι οποίες βρίσκονται εκατέρωθεν των ορίων και απέχουν λίγο μεταξύ τους θα ερμηνευτούν με διαφορετικό τρόπο. Η ασαφής λογική αντιμετωπίζει την κατάσταση αυτή αποδίδοντας σε κάθε τιμή συγκέντρωσης γλυκόζης τρεις βαθμούς που δηλώνουν το κατά πόσο η τιμή αυτή ανήκει στην υπογλυκαιμία, στην ευγλυκαιμία και στην υπεργλυκαιμία.

Ένας ελεγκτής ασαφούς λογικής αποτελείται από 3 στάδια. Το πρώτο στάδιο είναι το στάδιο της ασαφοποίησης όπου κατασκευάζονται οι συναρτήσεις συμμετοχής προκειμένου να αντιστοιχηθεί κάθε πιθανή τιμή μίας μεταβλητής εισόδου σε έναν βαθμό συμμετοχής. Οι συναρτήσεις συμμετοχής συνήθως έχουν τριγωνική μορφή, τραπεζοειδή, γκαουσιανή ή καμπανοειδή. Στο δεύτερο στάδιο γίνεται η αποτίμηση των ασαφών κανόνων. Οι ασαφείς κανόνες είναι συνήθως της μορφής IF-THEN. Στο τελικό στάδιο γίνεται η αποσαφοποίηση όπου το

ασαφές σύνολο που προκύπτει ως αποτέλεσμα από την αποτίμηση των κανόνων μετατρέπεται σε μία τιμή που αντιστοιχεί στο παραγόμενο σήμα ελέγχου. Για την αποσαφoποίηση χρησιμοποιείται συνήθως η μέθοδος κέντρου βάρους, η μέθοδος μέσης τιμής των μεγίστων ή η μέθοδος διχοτόμου της επιφάνειας.

Οι ελεγκτές ασαφούς λογικής βασίζονται στην ανθρώπινη εμπειρία και ως εκ τούτου δεν απαιτούν ακριβή μαθηματικά μοντέλα. Το γεγονός αυτό καθιστά τους ελεγκτές αυτού του τύπου ιδανικούς για χρήση σε βιολογικά συστήματα όπου τα μοντέλα συνήθως είναι ιδιαίτερα πολύπλοκα ή υπέρ-απλουστευμένα. Ένα ακόμη σημαντικό πλεονέκτημα από τη χρήση ελεγκτών ασαφούς λογικής είναι πως δεν είναι ευαίσθητοι στις μεταβολές των παραμέτρων του συστήματος καθώς οι παράμετροι συχνά ποικίλουν από ασθενή σε ασθενή και συχνά δεν είναι ακριβείς.

Η χρήση της ασαφούς λογικής για την αποφυγή μεταγευματικών υπεργλυκαιμιών διερευνήθηκε από τον Bartolomeo Cosenza το 2012 [54]. Τεχνικές ασαφούς λογικής σε συνδυασμό με νευρωνικά δίκτυα χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη συμβουλευτικού συστήματος για τον καθορισμό του βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης μετά από ένα γεύμα. Το σύστημα λαμβάνει ως είσοδο δεδομένα που αφορούν το γεύμα, τη συγκέντρωση γλυκόζης πριν το γεύμα καθώς και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ασαφής λογική επιλέγεται γιατί το σύστημα χειρίζεται δεδομένα τα οποία συχνά δεν είναι ακριβή και παρουσιάζουν μία εγγενή ασάφεια και επιπλέον η χρήση ενός αξιόπιστου και αποτελεσματικού μαθηματικού μοντέλου δεν είναι δυνατή λόγω της πολυπλοκότητας του βιολογικού συστήματος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η ασαφής λογική οδηγεί σε πιο αποδοτικό έλεγχο της ευγλυκαιμίας σε σύγκριση με τη ρύθμιση των δόσεων ινσουλίνης από τον θεράποντα ιατρό. Η φυσιολογική γλυκαιμία εξασφαλίστηκε για αρκετές ώρες μετά τη λήψη του γεύματος.

Σε μία προγενέστερη έρευνα από την ομάδα του Pezzarossa, το 2000 [55], μελετήθηκε η απόδοση ενός ελεγκτή ασαφούς λογικής σε συνδυασμό με τεχνικές Νευρωνικών Δικτύων στον καθορισμό της βέλτιστης δόσης ινσουλίνης έπειτα από έγχυση γλυκόζης. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν δύο ομάδες διαβητικών ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε γλυκόζη και κάλιο. Στην ομάδα A ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης προσαρμοζόταν κάθε 4 ώρες με ένα βήμα μεταξύ -1.5 και 1.5 U/h σύμφωνα με έναν ελεγκτή ασαφούς λογικής ενώ στην ομάδα B η δόση ινσουλίνης καθοριζόταν με ένα συμβατικό αλγόριθμο. Στην ομάδα A η συγκέντρωση της γλυκόζης αίματος μειώθηκε πιο γρήγορα από ότι στην ομάδα B, και συγκεκριμένα έπεσε κατά 10 mmol/L σε χρόνο 8.2 ± 0.7 h για την ομάδα A ενώ για την ομάδα B σε χρόνο 13 ± 1.8 h. Η μέση τιμή της γλυκόζης ήταν 7.8 ± 0.2 mmol/L στην ομάδα A ενώ στην ομάδα B ήταν 10.6 ± 0.3 mmol/L. Τιμές γλυκόζης μικρότερες από 4.4 mmol/L για την ομάδα A αντιστοιχούσαν στο 5.8% ενώ στην ομάδα B στο 10.2% . Τιμές μικρότερες από 2.5 mmol/L δεν παρατηρήθηκαν.

Σε μία ακόμη έρευνα από τον Ibbini [56], έγινε σύγκριση μεταξύ ενός ασαφούς PI ελεγκτή με έναν συμβατικό PID ελεγκτή ως προς την ικανότητά τους να διαχειρίζονται διαταραχές και συγκεκριμένα τη λήψη φαγητού και τις μεταβολές των παραμέτρων του συστήματος. Ο ασαφής PI ελεγκτής επέδειξε καλύτερη συμπεριφορά συγκριτικά με τον συμβατικό PID.

Σε μία πιο πρόσφατη δουλειά από την ομάδα του Fayrouz [57], σχεδιάστηκε κλειστό βρόχου ελεγκτής τύπου NMPC με χρήση ασαφούς λογικής για τη ρύθμιση της συγκέντρω-

σης της γλυκόζης το οποίο δεν απαιτεί καμία είσοδο από τον ασθενή. Το σύστημα αυτό προσαρμόζεται σε κάθε ασθενή. Ένα νευρωνικό δίκτυο ανατροφοδότησης (Recurrent Neural Network) χρησιμοποιείται για την παραγωγή προβλέψεων και ένας ελεγκτής ασαφούς λογικής χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της απαραίτητης δόσης ινσουλίνης για την ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης. Η έγχυση ινσουλίνης περιορίζεται από την ποσότητα της ινσουλίνης που έχει δοθεί σε προηγούμενες χρονικές στιγμές και παραμένει ενεργή (insulin on board - IOB) για την αποφυγή υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Η απόδοση του ελεγκτή αξιολογήθηκε *in silico* σε συγκεκριμένες συνθήκες όπως η λήψη ενός γεύματος, η νηστεία, η εσφαλμένη εκτίμηση γεύματος και η φυσική άσκηση. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως ο συνδυασμός του νευρωνικού δικτύου με έναν ελεγκτή ασαφούς λογικής μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση γλυκόζης μετά τη λήψη ενός γεύματος. Επίσης, κατά τη διάρκεια της νηστείας αποφεύχθηκαν τα υπογλυκαιμικά επεισόδια και ο ελεγκτής επέδειξε δυναμική προσαρμογή σε διαφορετικές προκλήσεις.

4.1.6 Βέλτιστος Έλεγχος

Ο Βέλτιστος Έλεγχος είναι μία μέθοδος μαθηματικής βελτιστοποίησης η οποία παρέχει έναν νόμο ελέγχου για ένα δεδομένο σύστημα έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ένα κριτήριο βελτιστοποίησης. Το πρόβλημα ελέγχου αποτελείται από μία συνάρτηση κόστους και από μεταβλητές ελέγχου. Ο Βέλτιστος Έλεγχος αποτελείται από ένα σύνολο διαφορικών εξισώσεων που περιγράφουν τη δυναμική των μεταβλητών ελέγχου που ελαχιστοποιούν τη συνάρτηση κόστους.

Μία ειδική περίπτωση του γενικού προβλήματος Βέλτιστου Ελέγχου είναι ο Γραμμικός Τετραγωνικός Βέλτιστος Έλεγχος όπου το πρόβλημα είναι η ελαχιστοποίηση της τετραγωνικής συνάρτησης κόστους:

$$J = \int ((x^T(t)Qx(t)) + (u^T(t)Ru(t)))dt \quad (4.8)$$

όπου Q είναι θετικά ημιορισμένος πίνακας και R θετικά ορισμένος, δεδομένων των εξισώσεων που περιγράφουν το γραμμικό σύστημα:

$$\dot{x} = Ax + Bu \quad (4.9)$$

$$\dot{y} = Cx \quad (4.10)$$

όπου x το διάνυσμα μεταβλητών κατάστασης, y το διάνυσμα μεταβλητών εξόδου, u το διάνυσμα μεταβλητών εισόδου και A, B, C πίνακες με σταθερούς συντελεστές.

Το πρόβλημα αυτό επιλύεται μέσω του τετραπλού γραμμικού ρυθμιστή:

$$u(t) = -K(t) \cdot x(t) \quad (4.11)$$

όπου $K(t) = R^{-1}B^T S$ είναι το κέρδος ελέγχου και S η λύση της εξίσωσης Riccati $\dot{S} = -SA - A^T S + SBR^{-1}B^T S - Q$.

Μία πρώτη διερεύνηση για τη χρήση του Βέλτιστου Ελέγχου στην περίπτωση του ΣΔ έγινε το 1982 από τον G.W.Swan [58]. Οι μεταβλητές κατάστασης του συστήματος είναι η γλυκόζη (x_1) και η ινσουλίνη (x_2) οι οποίες ορίζονται από τις σχέσεις

$$x_1(t) = G(t) - G_0 \quad (4.12)$$

$$x_2(t) = I(t) - I_0 \quad (4.13)$$

όπου G_0, I_0 είναι οι τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης αντίστοιχα σε κατάσταση νηστείας. Οι διαφορικές εξισώσεις που περιγράφουν το σύστημα είναι:

$$\dot{x}_1(t) = -m_1x_1 - m_2x_2, \quad x_1(0) = x_{10} \quad (4.14)$$

$$\dot{x}_2(t) = -m_3x_2 + m_4x_1 + u, \quad x_2(0) = x_{20} \quad (4.15)$$

$$m_1, m_2, m_3 > 0, \quad m_4 \geq 0 \quad (4.16)$$

Έστω x_d μία προκαθορισμένη τιμή γλυκόζης και $x(t) - x_d$ η διαφορά μεταξύ της γλυκόζης αίματος τη χρονική στιγμή t και της τιμής x_d . Η τετραγωνική συνάρτηση κόστους θα μπορούσε να γραφεί ως

$$J = \int [(x(t) - x_d)^2 + \rho u^2(t)] dt \quad (4.17)$$

όπου ρ είναι ένας συντελεστής βάρους. Το πρόβλημα συνίσταται στον καθορισμό του u το οποίο ελαχιστοποιεί τη συνάρτηση κόστους.

Με τη μέθοδο αυτή υπολογίζεται η ελάχιστη ποσότητα ινσουλίνης που μπορεί να χορηγηθεί για την σταθεροποίηση του συστήματος. Η απόδοση του ελεγκτή στην επαναφορά της γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα ήταν ικανοποιητική ωστόσο διαπιστώθηκε η ανάγκη για χρησιμοποίηση πιο ακριβών μοντέλων τα οποία δυνητικά θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν και τη δράση της γλυκαγόνης.

Σε μία δεύτερη προσέγγιση [59], χρησιμοποιήθηκε τετραγωνική συνάρτηση κόστους και για την περιγραφή της δυναμικής του συστήματος χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικά μοντέλα της κινητικής της γλυκόζης - ινσουλίνης, ένα γραμμικό και ένα μη γραμμικό. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε το γραμμικό μοντέλο του Ackerman [60] του οποίου οι εξισώσεις κατάστασης είναι οι συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα. *In silico* δοκιμές έδειξαν την ικανότητα του ελεγκτή στην επαναφορά και διατήρηση της γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα. Για περαιτέρω βελτίωση χρησιμοποιήθηκε ένα υψηλής τάξης μη γραμμικό μοντέλο της κινητικής της γλυκόζης - ινσουλίνης.

Τα μοντέλα της κινητικής της γλυκόζης που χρησιμοποιήθηκαν είναι το μοντέλο του Ackerman (γραμμικό) [60] και το μοντέλο του Sorensen (μη γραμμικό) [61]. Στο σύστημα προστέθηκε ένα φίλτρο Kalman για την αντιμετώπιση του θορύβου στην εκτίμηση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης καθώς και ένας μηχανισμός για ρύθμιση των συντελεστών βαρύτητας του προβλήματος βελτιστοποίησης σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς. Η κατάλληλη

ρύθμιση των συντελεστών βαρύτητας μπορεί να αυξήσει την ταχύτητα απόκρισης του ελεγκτή και να μειώσει τις ταλαντώσεις των τιμών της γλυκόζης και να αποφύγει την υπογλυκαιμία.

Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη [62] χρησιμοποιήθηκε βέλτιστος έλεγχος σε συνδυασμό με στοχαστικές τεχνικές προκειμένου να διαχειριστούν οι χρόνο-εξαρτώμενες αβεβαιότητες και να επιτευχθεί καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος. Η απαιτούμενη ποσότητα ινσουλίνης μπορεί να είναι διαφορετική για δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές ακόμη κι αν οι διαταραχές του συστήματος (γεύμα, φυσική άσκηση) είναι ακριβώς ίδιες. Αυτή η μη ντετερμινιστική συμπεριφορά του συστήματος επιχειρείται να αντιμετωπιστεί με ένα στοχαστικό ελεγκτή. Για τον έλεγχο της αποδοτικότητας του στοχαστικού ελεγκτή χρησιμοποιήθηκαν πειραματικά δεδομένα από έναν ασθενή ενώ έγινε και σύγκρισή με ντετερμινιστικό βέλτιστο ελεγκτή. Τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων έδειξαν πως ο στοχαστικός ελεγκτής αποδίδει περισσότερη ινσουλίνη στο χρόνο με αποτέλεσμα να οδηγεί σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης και λιγότερες διακυμάνσεις από την τιμή αναφοράς. Η τυπική απόκλιση ήταν 0.39 και 0.35 για τον ντετερμινιστική και για τον στοχαστικό ελεγκτή αντίστοιχα. Οι δύο ελεγκτές είχαν παρόμοια κατανομή των τιμών της γλυκόζης με τον στοχαστικό να έχει ως πιο πιθανή τιμή την τιμή αναφοράς, 4.5 mmol/L, ενώ ο ντετερμινιστικός λίγο υψηλότερη τιμή, 4.7 mmol/L.

4.1.7 Αυτοσυντονιζόμενος Έλεγχος

Ο Αυτοσυντονιζόμενος Έλεγχος χρησιμοποιείται σε προβλήματα ελέγχου στα οποία υπεισέρχονται άγνωστες παράμετροι. Ο Αυτοσυντονιζόμενος Έλεγχος τιμοδοτεί αυτές τις παραμέτρους ώστε ο ελεγκτής να προσαρμόζεται στις μεταβαλλόμενες συνθήκες του προβλήματος προκειμένου να εξασφαλιστεί η μεγιστοποίηση της απόδοσης του ή η ελαχιστοποίηση του σφάλματος.

Γενικά, οι παράμετροι ενός συστήματος έχουν μεγάλη επίδραση στην ευστάθεια του συστήματος και στην ποιότητα του ελέγχου και στην περίπτωση του μη αυτοσυντονιζόμενου ελέγχου η επιλογή αυτών των παραμέτρων είναι πολύ δύσκολη. Επιπλέον, αν οι παράμετροι πάρουν σταθερές τιμές ενώ οι συνθήκες του συστήματος μεταβάλλονται τότε το σύστημα μπορεί να γίνει ασταθές.

Ο αυτοσυντονιζόμενος έλεγχος μπορεί να συνδυαστεί με κάποια τεχνική ελέγχου όπως ο PID ή η ελαχιστοποίηση κάποιας συνάρτησης κόστους.

Το 1993 η ομάδα του Cobelli ανέπτυξε αυτοσυντονιζόμενο μη γραμμικό ελεγκτή για τη χορήγηση ινσουλίνης [63]. Η εκτίμηση των παραμέτρων βασίστηκε σε έναν αναδρομικό αλγόριθμο ελαχίστων τετραγώνων ο οποίος εφαρμόστηκε σε ένα απλοποιημένο μαθηματικό μοντέλο του συστήματος της γλυκόζης. Ο ελεγκτής, ο οποίος ήταν ενσωματωμένος με τον εκτιμητή παραμέτρων, χρησιμοποιούσε μία επέκταση της μεθόδου ελάχιστης διακύμανσης. Ο ελεγκτής συνδυάστηκε με διαφορετικούς αισθητήρες γλυκόζης και με διαφορετικές τεχνικές για την αποφυγή των υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Σε όλες τις δοκιμές ο ελεγκτής επέδειξε ικανοποιητική συμπεριφορά.

Σε μία ακόμη έρευνα [64], αναπτύχθηκε προσαρμοστικός ελεγκτής για τη διατήρηση της συσχέτισης της γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα ο οποίος θα προσαρμόζεται δυναμικά

στις διαταραχές του συστήματος. Ο υπολογισμός της απαιτούμενης ινσουλίνης βασίζεται στη χρήση μαθηματικού μοντέλου ενώ οι παράμετροι του μοντέλου ρυθμίζονται αναδρομικά. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε ένα φίλτρο για το χειρισμό τις χρονικής καθυστέρησης μεταξύ της γλυκόζης αίματος και της υποδόριας γλυκόζης καθώς και ένα σύστημα πρόβλεψης για την αντιμετώπιση της καθυστέρησης στη δράση της ινσουλίνης. Η συγκεκριμένη προσέγγιση δεν απαιτεί κάποια λεπτομερή περιγραφή της κινητικής της γλυκόζης αφού το σύστημα προσαρμόζεται στα πειραματικά δεδομένα που λαμβάνονται από τον ασθενή. Επιπλέον, δεν απαιτεί κάποια πρόσθετη μοντελοποίηση των διαταραχών και δεν απαιτεί τη χειροκίνητη εισαγωγή δεδομένων από τον ασθενή. *In silico* δοκιμές κατέδειξαν την ικανότητα του ελεγκτή να διατηρεί τις τιμές γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα.

4.1.8 Άλλες προσεγγίσεις

- Η μέθοδος Error Dynamics Shaping (EDS) [65] είναι μία μέθοδος μη γραμμικού ελέγχου η οποία επιτρέπει την σταθεροποίηση συστημάτων κλειστού βρόχου τα οποία υπόκεινται σε αβεβαιότητες και εξωτερικές διαταραχές. Η μέθοδος αυτή παρέχει κανόνες ανόδρασης οι παράμετροι των οποίων καθορίζονται από διαισθητικά κριτήρια. Η μόνη προϋπόθεση της μεθόδου είναι η γνώση ενός αναλυτικού μοντέλου του ελεγχόμενου συστήματος με τη μορφή συνεχών εξισώσεων κατάστασης, ενδεχομένως μη γραμμικών. Το μοντέλο που χειρίζεται ο ελεγκτής δεν χρειάζεται να μετατραπεί σε διακριτού χρόνου όπως συμβαίνει σε άλλες προσεγγίσεις όπως στον MPC έλεγχο. Μία ακόμη παραδοχή κατά τη σχεδίαση του ελεγκτή είναι πως δεν λαμβάνονται υπόψιν οι δυνητικές διαταραχές του συστήματος. Με αυτό τον τρόπο, ο ελεγκτής από τη στιγμή που έχει συντεθεί μπορεί να επιτύχει τη ρύθμιση χωρίς να χρειάζεται καμία πληροφορία για τις διαταραχές που συμβαίνουν και έτσι τις απορρίπτει. Αυτό επιτυγχάνεται λόγω της εγγενούς ευρωστίας του ελεγκτή.

Η τεχνική EDS προτάθηκε ως μία εναλλακτική για την κατασκευή ελεγκτή κλειστού βρόχου για τη ρύθμιση της συγκέντρωσης της γλυκόζης αίματος σε άτομα με ΣΔΤ1 χρησιμοποιώντας την υποδόρια οδό [66]. *In silico* δοκιμές κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα και την ευρωστία του ελεγκτή. Κατά τις δοκιμές ελήφθησαν υπόψιν διάφοροι πρακτικοί περιοριστικοί παράγοντες όπως η ύπαρξη θορύβου στις μετρήσεις και η συχνότητα λήψης μετρήσεων. Αξίζει να σημειωθεί πως το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε για τη σχεδίαση του ελεγκτή είναι διαφορετικό από αυτό που χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της αποδοτικότητας. Η απόδοση αυτή του ελεγκτή αφορά τη λειτουργία χωρίς να υπάρχει είσοδος από τον ασθενή για πληροφορία σχετικά με τα γεύματα. Αναμένεται περαιτέρω βελτίωση της λειτουργίας με χρήση ανακοίνωσης γεύματος. Κατά τις δοκιμές δεν καταγράφηκαν καθόλου υπογλυκαιμίες. Συγκριτικά με άλλες τεχνικές που έχουν δοκιμαστεί, η τεχνική EDS παρουσιάζει καλύτερη ισορροπία μεταξύ των υπογλυκαιμικών επεισοδίων και των μεταγευματικών υπεργλυκαιμιών.

- Η μέθοδος Actor-Critic ανήκει στους αλγόριθμους ενισχυτικής μάθησης, όπου ένας πράκτορας επιχειρεί να βελτιώσει την επίδοσή του στο χρόνο πάνω σε μία δεδομένη

εργασία κατά την οποία αλληλεπιδρά με το περιβάλλον του, το οποίο συνήθως, είναι άγνωστο. Το περιβάλλον θεωρείται ότι είναι μία διαδικασία απόφασης Markov με πεπερασμένο χώρο καταστάσεων X και πεπερασμένο χώρο δράσης U ο οποίος μπορεί να μην είναι μετρήσιμος. Η μετάβαση από την κατάσταση x στην επόμενη κατάσταση y εξαρτάται από την κατάσταση x και την τρέχουσα δράση ελέγχου u μέσω μίας συνάρτησης πιθανότητας μετάβασης $p(y|x, u)$. Σε κάθε κατάσταση αντιστοιχίζεται ένα τοπικό κόστος $c(x, u)$ που αντιπροσωπεύει την ποιότητά της. Η τακτική ελέγχου που εφαρμόζεται είναι μία παραμετρική δεσμευμένη συνάρτηση πιθανότητας $\mu(u|x, \theta)$, η οποία απεικονίζει την κατάσταση x στην είσοδο ελέγχου u δεδομένης μίας ομάδας παραμέτρων $\theta \in R^K$.

Αναπτύχθηκε προσαρμοστικός ελεγκτής βασισμένος στην τεχνική Actor-Critic (AC) για τη ρύθμιση της γλυκόζης σε άτομα με ΣΔΤ1 μέσω της χορήγησης ινσουλίνης [67]. Η συγκεκριμένη προσέγγιση δεν βασίζεται στη χρήση μοντέλου της δυναμικής της γλυκόζης, σε μία προσπάθεια να περιοριστούν οι ανακρίβειες που εισάγονται στο σύστημα. Αναπτύχθηκαν 2 AC αλγόριθμοι ένας για την εκτίμηση της basal δόσης και ένας για την bolus δόση. Για τον έλεγχο της αποδοτικότητας του ελεγκτή έγιναν *in silico* δοκιμές σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά. Ο ελεγκτής λαμβάνει πληροφορία για τα επερχόμενα γεύματα ενώ λαμβάνεται υπόψη μία απόκλιση $\pm 25\%$ στην εκτίμηση της ποσότητας των υδατανθράκων. Τα αποτελέσματα των δοκιμών έδειξαν αποτελεσματική ρύθμιση της γλυκόζης και για τις τρεις ηλικιακές ομάδες ακόμη και όταν υπήρχε απόκλιση στην εκτίμηση της ποσότητας των υδατανθράκων.

4.2 Υπολογιστικά Μοντέλα για την Αξιολόγηση των Ελεγκτών

Μαθηματικά μοντέλα που περιγράφουν την κινητική της γλυκόζης [68] έχουν προταθεί από το 1960 [69] βασισμένα σε πειραματικά δεδομένα. Έως το 1980 είχαν αναπτυχθεί διάφορα μοντέλα τα οποία οδήγησαν στην καλύτερη κατανόηση της ομοιόστασης της γλυκόζης και στην εξέλιξη των μεθόδων διάγνωσης και αντιμετώπισης του διαβήτη. Τα μαθηματικά μοντέλα έχουν χρησιμοποιηθεί για εκπαιδευτικούς σκοπούς βοηθώντας θεραπευτές και ασθενείς να κατανοήσουν καλύτερα το διαβήτη. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί συμβουλευτικά συστήματα βασισμένα σε μαθηματικά μοντέλα για να υποστηρίξουν τη λήψη αποφάσεων στις θεραπείες. Επιπλέον, μαθηματικά μοντέλα έχουν χρησιμοποιηθεί για να παρέχουν εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Τέλος, η ύπαρξη μοντέλων της κινητικής της γλυκόζης μπορούν να συντελέσει στην ανάπτυξη νέων θεραπειών και νέων φαρμάκων για το διαβήτη.

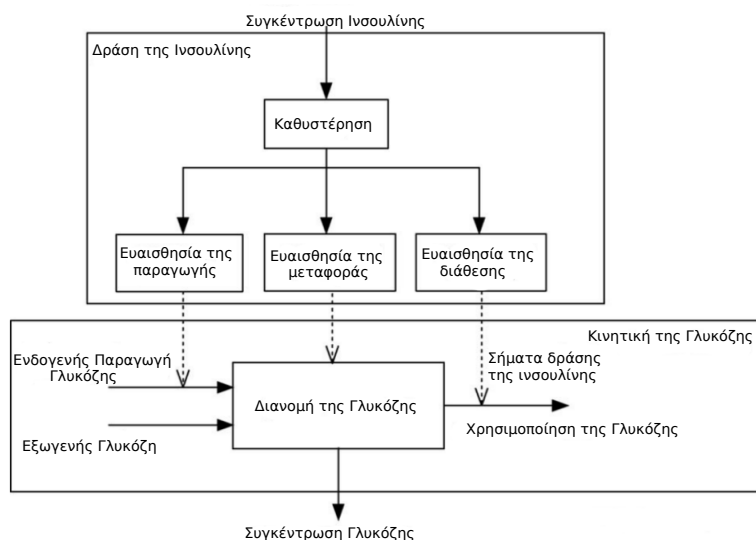
Η ύπαρξη μαθηματικών μοντέλων είναι πολύ σημαντική για την ανάπτυξη του Τεχνητού Παγκρέατος. Τα μαθηματικά μοντέλα χρησιμοποιούνται και κατά το σχεδιασμό αλλά και για τη διεξαγωγή *in silico* δοκιμών. Οι *in silico* δοκιμές σε ακριβή μοντέλα είναι απαραίτητες πριν επιχειρηθεί μία κλινική δοκιμή. Κατά κύριο λόγο, για τη σχεδίαση χρησιμοποιείται κάποιο απλοποιημένο μαθηματικό μοντέλο, συνήθως μία γραμμική προσέγγιση ενός πιο περίπλοκου μοντέλου, ενώ το ακριβές μοντέλο χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της λειτουργίας του.

Τα μοντέλα που περιγράφουν τη ρύθμιση της γλυκόζης διακρίνονται σε μοντέλα οδηγούμενα από τα δεδομένα και σε μαθηματικά μοντέλα. Στην πρώτη περίπτωση, οι παράμετροι του μοντέλου υπολογίζονται για κάθε ασθενή ξεχωριστά με βάση πειραματικά δεδομένα. Στην περίπτωση των μαθηματικών μοντέλων λαμβάνεται υπόψη η θεωρητική γνώση για τη φυσιολογία και τις μεταβολικές διαδικασίες. Κάθε όργανο ή ιστός αντιμετωπίζεται ως ένα ξεχωριστό διαμέρισμα που χαρακτηρίζεται από κάποιες εξισώσεις ισορροπίας μάζας και μία λεπτομερή περιγραφή των μεταβολικών διαδικασιών. Τα μαθηματικά μοντέλα περιέχουν ένα σύνολο παραμέτρων οι οποίες μπορούν να καθοριστούν από τις μέσες τιμές του πληθυσμού ή από τα πειραματικά δεδομένα ασθενών. Στην πλειοψηφία των μοντέλων ακολουθείται η δεύτερη τακτική δίνοντας τη δυνατότητα να γίνουν προσομοιώσεις σε ατομικό επίπεδο και να ληφθεί υπόψη η ποικιλομορφία που υφίσταται μεταξύ των διαβητικών ασθενών. Η πλειοψηφία των μοντέλων προσομοίωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι μαθηματικά μοντέλα και κυρίως διαμερισματικά μοντέλα.

Τα μοντέλα που περιγράφουν τη ρύθμιση της γλυκόζης αποτελούνται από υπό-μοντέλα που περιγράφουν την κινητική της γλυκόζης και τη δράση της ινσουλίνης, την κινητική της υποδόριας ινσουλίνης, την κινητική της υποδόριας γλυκόζης, την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο καθώς και την επίδραση της φυσικής άσκησης στην κινητική της γλυκόζης.

4.2.1 Μοντέλα της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της Ινσουλίνης

Το γενικό πρότυπο που ακολουθούν τα μοντέλα που προσομοιώνουν την κινητική της γλυκόζης και τη δράση της ινσουλίνης απεικονίζεται στο σχήμα 4.4. Το μοντέλο περιγράφει την κατανομή, την παραγωγή και τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης καθώς και τον έλεγχο από την ινσουλίνη. Το μοντέλο της δράσης της ινσουλίνης περιλαμβάνει ένα απομακρυσμένο διαμέρισμα που αντιπροσωπεύει την καθυστέρηση στη δράση της ινσουλίνης. Ένα από τα πρώτα



Σχήμα 4.4: Αναπαράσταση του συστήματος Γλυκόζης - Ινσουλίνης

μοντέλα του συστήματος γλυκόζης - ινσουλίνης που χρησιμοποιήθηκε σε προσομοιώσεις είναι το γραμμικό μοντέλο του Ackerman [60]. Το συγκεκριμένο μοντέλο αποτελεί μία υπεραπλούστευση του συστήματος ρύθμισης της γλυκόζης και αποτελείται από τέσσερις παραμέτρους και δύο διαφορικές εξισώσεις, ωστόσο, έχει το πλεονέκτημα πως οι παράμετροί του ρυθμίζονται από κλινικά δεδομένα.

Ένα πρώιμο παράδειγμα χαμηλής τάξης μοντέλου αποτελεί το απλοποιημένο μοντέλο του Bergman [70]. Αρχικά, αναπτύχθηκε για την εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της αποτελεσματικότητας της γλυκόζης αλλά μετέπειτα είχε αρκετές εφαρμογές και στον έλεγχο της γλυκόζης. Το μοντέλο του Bergman έχει δύο μεταβλητές κατάστασης και περιγράφει τη δυναμική της γλυκόζης πλάσματος με βάση την παροχή ινσουλίνης πλάσματος σε ένα απομακρυσμένο διαμέρισμα ινσουλίνης. Το αρχικό μοντέλο αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα που προέρχονται από Ενδοφλέβια Τεστ Ανοχής στη Γλυκόζη. Το μοντέλο έχει δύο διαμερίσματα τα οποία αντιπροσωπεύουν τη γλυκόζη πλάσματος και την απομακρυσμένη ινσουλίνη. Στο συγκεκριμένο μοντέλο, ο ρυθμός μεταβολής της τιμής της γλυκόζης ισούται με τη διαφορά μεταξύ του ηπατικού ισοζυγίου και της χρήσης της γλυκόζης από τους περιφερειακούς ιστούς. Το μοντέλο περιλαμβάνει τέσσερις παραμέτρους, μεταξύ των οποίων η ευαισθησία στην ινσουλίνη και η αποτελεσματικότητα της γλυκόζης, που αποτελούν τους μεταβολικούς δείκτες και υπολογίζονται με την τεχνική της μη γραμμικής παλινδρόμησης.

Το απλοποιημένο μοντέλο του Bergman παρουσιάζει αρκετά μειονεκτήματα με πιο σημαντικό την αδυναμία του να διαχωρίσει την παραγωγή γλυκόζης από την απομάκρυνσή της. Αυτό που περιγράφεται είναι το ηπατικό ισοζύγιο ή αλλιώς η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης. Επομένως, οι μεταβολικοί δείκτες δεν μετρούν μόνο την επίδραση της ινσουλίνης και της γλυκόζης για την απομάκρυνση της γλυκόζης αλλά και την ανασταλτική τους επίδραση στην παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ. Ένα ακόμη πρόβλημα του συγκεκριμένου μοντέλου είναι η μικρή ακρίβεια στις εκτιμήσεις των παραμέτρων.

Προκειμένου να ξεπεραστούν αυτοί οι περιορισμοί, αναπτύχθηκε το επισημασμένο Ενδοφλέβιο Τεστ Ανοχής στη Γλυκόζη καθώς και απλοποιημένα μοντέλα με ιχνηθέτη [71, 72]. Τα μοντέλα με ιχνηθέτη επιτρέπουν την εκτίμηση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη και της αποτελεσματικότητας της γλυκόζης χωρίς να επηρεάζεται η επίδραση της γλυκόζης και της ινσουλίνης στην παραγωγή ηπατικής γλυκόζης. Παρά τις βελτιώσεις αυτές, οι Caumo και Cobelli [73] παρατήρησαν πως το απλοποιημένο μοντέλο δίνει μια φυσιολογικά αβάσιμη πρόβλεψη της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Πιθανό το σφάλμα αυτό να οφείλεται στη χρήση μόνο ενός διαμερίσματος για την προσομοίωση της κινητικής της γλυκόζης. Για την βελτίωση του απλοποιημένου μοντέλου του Bergman έχουν προταθεί μοντέλα κινητικής της γλυκόζης με δύο διαμερίσματα γλυκόζης [73–75].

Με αυτό τον τρόπο ο αριθμός των παραμέτρων αυξήθηκε σε έξι και επιπλέον η εκτίμηση των παραμέτρων δεν μπορούσε να γίνει μόνο από τα δεδομένα. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίστηκε με χρήση εφάπαξ δόσεων ιχνηθέτη γλυκόζης και φυσιολογικούς περιορισμούς [73, 74] ή εφαρμόζοντας την τεχνική εκτίμησης Bayesian [75]. Ο Ferranini και η ομάδα του [76] επιχείρησαν για πρώτη φορά την εκτίμηση της ευαισθησίας στην πρόσληψη γλυκόζης από τους περιφερειακούς ιστούς, της ευαισθησίας της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και της ευαισθησίας

της μεταφοράς/διανομής της γλυκόζης. Ο διαχωρισμός των τριών ευαισθησιών ινσουλίνης έγινε από την ομάδα του Honorka [77] χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο γλυκόζης δύο διαμερισμάτων.

4.2.2 Μοντέλα κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης

Η απορρόφηση της υποδόριας ινσουλίνης είναι μία πολύπλοκη διαδικασία η οποία επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως τον τύπο της ινσουλίνης, τη συγκέντρωσή της, την εγχυόμενη ποσότητα, την περιοχή και το βάθος χορήγησης της ένεσης καθώς και τη ροή αίματος στους ιστούς. Αρκετά μοντέλα, ως επί το πλείστον διαμερισματικά, έχουν προταθεί για διάφορα παρασκευάσματα ινσουλίνης.

Μια διεξοδική αναθεώρηση αυτών των μοντέλων από τους Nusci και Cobelli [78] συγκρίνει έξι μοντέλα της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης που κυμαίνονται από απλά διαμερισματικά μοντέλα, σε εμπειρικά εξαγόμενα και σε πολύπλοκα εννοιολογικά μοντέλα. Σε όλα τα μοντέλα με εξαίρεση του Honorka, η ινσουλίνη πλάσματος θεωρείται ότι είναι ένα μόνο διαμέρισμα. Τα διαμερισματικά μοντέλα διαφέρουν κυρίως στον τρόπο που περιγράφουν την απορρόφηση της υποδόριας ινσουλίνης. Ο Kobayashi και η ομάδα του [79] πρότειναν ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων, του πλάσματος και του υποδόριου ιστού, για την περιγραφή της απορρόφησης της ινσουλίνης.

Οι Kraegen και Chisholm [80] πρότειναν ένα μοντέλο με δύο υποδόρια διαμερίσματα και πέντε παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένου του ρυθμού αποδόμησης της ινσουλίνης στον υποδόριο ιστό. Οι Puckett και Lightfoot [81] πρότειναν ένα απλούστερο μοντέλο τριών διαμερισμάτων, το οποίο έχει βρει ευρεία αποδοχή. Το μοντέλο αυτό έχει τρεις παραμέτρους που υπολογίζονται με βάση κλινικά δεδομένα διαβητικών ασθενών. Η ομάδα του Shimoda [82] πρότεινε ένα μοντέλο τριών διαμερισμάτων διαλυτής ινσουλίνης και ενός μονομερούς αναλόγου ινσουλίνης για χρήση στο Τεχνητό Πάγκρεας. Σε αντίθεση με το μοντέλο των Kraegen και Chisholm, η αποδόμηση της ινσουλίνης στον υποδόριο ιστό δεν ήταν αμελητέα. Ο Wilinska [83] και η ομάδα του αξιολόγησαν δέκα εναλλακτικά μοντέλα κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης διαφορετικής πολυπλοκότητας και με βάση κλινικά δεδομένα ασθενών με ΣΔΤ1 επέλεξαν το πιο οικονομικό, από άποψη υπολογιστικότητας, και πιο εύλογο, από φυσιολογική άποψη, μοντέλο. Το συγκεκριμένο μοντέλο καταδεικνύει την ύπαρξη ενός καναλιού με γρήγορη και αργή απορρόφηση καθώς και την τοπική αποδόμηση της ινσουλίνης στον υποδόριο ιστό.

4.2.3 Μοντέλα κινητικής της υποδόριας γλυκόζης

Η κατανόηση της δυναμικής της σχέσης μεταξύ της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό και της γλυκόζης πλάσματος εξαρτάται από την κατανόηση και την ποσοτικοποίηση των φυσιολογικών διεργασιών που συντελούνται στο διάμεσο υγρό που περιβάλλεται από το λιπώδη ιστό. Η γλυκόζη πλάσματος διαχωρίζεται από τη γλυκόζη του διαμέσου υγρού με ένα τοίχο από τριχοειδή και ως εκ τούτου, οι μεταβολές στη γλυκόζη του διαμέσου υγρού σχετίζονται με τις μεταβολές της γλυκόζης πλάσματος μέσω του ρυθμού διάχυσης της γλυκόζης κατά μήκος

του τριχοειδικού τοίχου καθώς και από το ρυθμό απομάκρυνσης της γλυκόζης από το διάμεσο υγρό που αντιπροσωπεύει την πρόσληψη γλυκόζης από το λιπώδη ιστό. Μελέτες με τεχνικές μικροδιάλυσης [84] έχουν δείξει την ύπαρξη κλίσης μεταβλητού μεγέθους μεταξύ της γλυκόζης πλάσματος και της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό. Αρκετές έρευνες [85, 86] έχουν καταδείξει την ύπαρξη χρονικής καθυστέρησης μεταξύ της γλυκόζης πλάσματος και της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό. Μοντέλα κινητικής της υποδόριας γλυκόζης έχουν προταθεί από τον Bonnacaze και τους συνεργάτες του [87, 88]. Η ομάδα του Wilinska [89] έχει προτείνει εννέα διαφορετικά μοντέλα για την αντιμετώπιση της μεταβαλλόμενης κλίσης μεταξύ της γλυκόζης πλάσματος και της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό. Όλα τα μοντέλα έχουν προσαρμοστεί σε πειραματικά δεδομένα ασθενών με ΣΔΤ1. Το μοντέλο το οποίο ταίριαζε καλύτερα στα κλινικά δεδομένα περιελάμβανε μηδενικής τάξης διάθεση της γλυκόζης από το διάμεσο υγρό και μία επίδραση της ινσουλίνης στη μεταφορά της γλυκόζης από το πλάσμα στο διάμεσο υγρό.

4.2.4 Μοντέλα απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο

Μετά την λήψη ενός γεύματος και τη διάσπαση της τροφής στα συστατικά της, η γλυκόζη απορροφάται στον άνω γαστρεντερικό σωλήνα, μεταφέρεται στο ήπαρ και στη συνέχεια στην περιφερική κυκλοφορία. Ο Worthington [90] πρότεινε ένα απλό μοντέλο για την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο, το οποίο αποτελείται από δύο διαμερίσματα και έχει ίδιους συντελεστές ρυθμού μεταφοράς μεταξύ των διαμερισμάτων. Το μοντέλο αποδείχθηκε επαρκές για την αναπαράσταση της μεταφοράς της γλυκόζης από το έντερο. Ο Arleth και οι συνεργάτες του [91] διαίρεσαν την εντερική απορρόφηση σε τρεις όρους, κάθε ένας από τους οποίους αντιστοιχεί σε μια κατηγορία υδατανθράκων με διαφορετικό ποσοστό απορρόφησης: σάκχαρα, άμυλο με γρήγορη απορρόφηση και άμυλο με αργή απορρόφηση. Σε μία πιο πρόσφατη προσέγγιση, ο Dalla Man και η ομάδα του [92] πρότειναν ένα μη γραμμικό μοντέλο τριών διαμερισμάτων όπου τα δύο διαμερίσματα αντιπροσωπεύουν το στομάχι (στερεά και υγρή φάση) και το τρίτο διαμέρισμα αντιπροσωπεύει το έντερο. Στο συγκεκριμένο μοντέλο, ο ρυθμός εντερικής απορρόφησης θεωρείται σταθερός ενώ ο ρυθμός γαστρικής κένωσης εξαρτάται από τη συνολική ποσότητα των θρεπτικών ουσιών στο στομάχι.

4.2.5 Μοντέλα της επίδρασης της φυσικής άσκησης στο μεταβολισμό της γλυκόζης

Η φυσική άσκηση έχει συσχετισθεί με μια παροδική αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της ινσουλινοεξαρτώμενης πρόσληψης γλυκόζης από τους μύες μέσω της αυξημένης διαθεσιμότητας των μεταφορών γλυκόζης. Στο ΣΔΤ1, οι μεγάλες διακυμάνσεις της γλυκόζης που προκαλούνται από τη φυσική άσκηση μπορεί να είναι δύσκολο να διαχειριστούν και τελικά να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το γεγονός αυτό εγείρει προβληματισμό γύρω από την ανάπτυξη συστήματος κλειστού βρόχου για τον έλεγχο της γλυκόζης. Η χρήση μαθηματικών μοντέλων για πρόβλεψη των δυναμικών μεταβολών της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της άσκησης κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική.

Μέχρι σήμερα πολύ λίγα μοντέλα έχουν προταθεί [93–96] για την προσομοίωση της επίδρα-

σης της φυσικής άσκησης στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Τα δύο μοντέλα με αναγνωρίσιμες παραμέτρους και δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν σε κλειστού βρόχου έλεγχο γλυκόζης έχουν προταθεί από τους Derouich - Boutayeb [93] και τον Breton [96]. Και τα δύο μοντέλα είναι επεκτάσεις του απλοποιημένου μοντέλου της κινητικής της γλυκόζης.

Η προσέγγιση του Breton είχε σκοπό να ανιχνεύσει και να ποσοτικοποιήσει την άσκηση μέσω των μεταβολών στο ρυθμό της καρδιάς. Οι Hernandez - Ordonez και Campos - Delgado [94] επέκτειναν το μοντέλο του Sorensen [61] έτσι ώστε να αναπαράγει τις μεταβολές στη συγκέντρωση της γλυκόζης που προκαλούνται από την άσκηση στο ΣΔΤ1. Το εκτεταμένο μοντέλο επαληθεύτηκε χρησιμοποιώντας πειραματικά δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια μέτριας έντασης άσκησης. Η επίδραση της άσκησης υψηλής έντασης προσομοιώθηκε με επέκταση του μοντέλου προσομοίωσης της άσκησης μέτριας έντασης. Ωστόσο, οι φυσιολογικές διαφορές μεταξύ μέτριας και έντονης άσκησης δεν έχουν ακόμη κατανοηθεί πλήρως [97].

4.2.6 Μοντέλα προσομοίωσης του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 1

Για την ανάπτυξη του Τεχνητού Παγκρέατος είναι απαραίτητη η ύπαρξη ενός επικυρωμένου μοντέλου προσομοίωσης του ΣΔΤ1 για τον *in silico* έλεγχο της απόδοσης του ελεγκτή. Παραδείγματα από τέτοια περιβάλλοντα προσομοίωσης παρουσιάζονται ακολούθως.

Μοντέλο Hovorka

Το μοντέλο προσομοίωσης που περιγράφεται από τον Hovorka και την ομάδα του [98] βασίζεται σε ένα διαμερισματικό μοντέλο προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης [77]. Άλλα υποσυστήματα περιλαμβάνουν μοντέλα δύο διαμερισμάτων της υποδόριας ινσουλίνης και της κινητικής της υποδόριας γλυκόζης καθώς και ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο.

Μια σημαντική ιδιότητα του συγκεκριμένου περιβάλλοντος προσομοίωσης είναι η ικανότητά του να αναπαριστά τη μεταβλητότητα του μεταβολισμού της γλυκόζης από άτομο σε άτομο αλλά και για το ίδιο άτομο τη μεταβλητότητα στη διάρκεια της ημέρας. Η μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων εξασφαλίζεται από έναν πληθυσμό 18 εικονικών ατόμων με ΣΔΤ1. Η μεταβλητότητα του μεταβολισμού της γλυκόζης για το ίδιο άτομο επιτυγχάνεται εφαρμόζοντας υπέρθεση ημιτονοειδών ταλαντώσεων σε ένα υποσύνολο παραμέτρων του μοντέλου. Οι παράμετροι του μοντέλου καθορίστηκαν είτε από κλινικές μελέτες σε άτομα με ΣΔΤ1 ή από κατανομές πιθανότητας.

Μια πιθανή αδυναμία του μοντέλου εικονικών ασθενών του Hovorka είναι η απλουστευμένη αναπαράσταση της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο η οποία πιθανώς να χρειάζεται βελτίωση. Περαιτέρω επεξεργασία πιθανώς να χρειάζεται και η αναπαράσταση της μεταβλητότητας του μεταβολισμού της γλυκόζης για τον ίδιο ασθενή.

Το συγκεκριμένο μοντέλο προσομοίωσης χρησιμοποιήθηκε από την ομάδα του Hovorka για την ανάπτυξη ενός πρωτότυπου συστήματος χορήγησης ινσουλίνης κλειστού βρόχου για

παιδιά και εφήβους με ΣΔΤ1 στα πλαίσια του Artificial Pancreas Consortium το οποίο υποστηρίζεται από τον Juvenile Diabetes Research Foundation.

Μοντέλο εικονικού ασθενή της Medtronic

Η προσέγγιση της Medtronic για την ανάπτυξη συστήματος κλειστού βρόχου για τη χορήγηση ινσουλίνης σε ασθενείς με ΣΔΤ1 βασίζεται στη χρήση ενός PID ελεγκτή. Ο ελεγκτής συνδυάζεται με ένα υποδόριο μετρητή γλυκόζης συνεχούς μέτρησης της ίδιας εταιρείας και μία αντλία υποδόριας χορήγησης ινσουλίνης ταχείας δράσης. Χρησιμοποιώντας δεδομένα από προηγούμενες μελέτες κλειστού βρόχου σε ασθενείς με ΣΔΤ1, η Medtronic ανέπτυξε ένα μοντέλο προσομοίωσης για την αξιολόγηση της απόδοσης του ελεγκτή [99]. Το μοντέλο προσομοίωσης βασίστηκε στο απλοποιημένο μοντέλο του Bergman σε συνδυασμό με δύο διαμερισματικά μοντέλα της κινητικής της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο και της απορρόφησης της γλυκόζης στο έντερο.

Οι ημερήσιες μεταβολές των παραμέτρων του απλοποιημένου μοντέλου, όπως η ευαισθησία της ινσουλίνης, η δράση της γλυκόζης για μηδενική συγκέντρωση ινσουλίνης και η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης, εισάγονταν κάθε φορά που η ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος μεταξύ των προβλέψεων του μοντέλου και της μετρούμενης γλυκόζης ήταν πάνω από 222 mg/dl. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα του μοντέλου είναι η μεταβολή των παραμέτρων με το χρόνο, ωστόσο, η ακρίβεια του μοντέλου περιορίζεται από την απλοϊκή αναπαράσταση της κινητικής της γλυκόζης από το απλοποιημένο μοντέλο του Bergman συμπεριλαμβανομένης της σύντομης δράσης της ινσουλίνης και της υπερεκτίμησης της αποτελεσματικότητας της γλυκόζης.

Μοντέλο Dalla Man

Η ομάδα των Dalla Man και Cobelli, στην Padova της Ιταλίας, ανέπτυξε ένα μοντέλο προσομοίωσης του συστήματος γλυκόζης - ινσουλίνης κατά τη λήψη γεύματος με βάση δεδομένα που συλλέχθηκαν από 204 υγιή άτομα που υποβλήθηκαν σε πρωτόκολλο τριπλού γεύματος ιχνηθέτη [100]. Η εφαρμογή ιχνηθετών γλυκόζης επιτρέπει τον υπολογισμό των ροών της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Το μοντέλο προσομοίωσης αποτελείται από αρκετά υπομοντέλα που περιγράφουν τις διάφορες διαδικασίες που έχουν αναγνωριστεί χρησιμοποιώντας μια στρατηγική συνάρτησης επιβολής. Υπάρχουν δύο βασικά υποσυστήματα του μοντέλου: Το υποσύστημα γλυκόζης και το υποσύστημα ινσουλίνης, κάθε ένα από τα οποία περιγράφεται από ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων. Οι παράμετροι των μοντέλων των διαφόρων διαδικασιών του συστήματος εκτιμήθηκαν με βάση τον μέσο όρο δεδομένων που προέκυψαν από εφαρμογή της συνάρτησης επιβολής. Η ίδια στρατηγική εφαρμόστηκε σε μια μικρότερη βάση δεδομένων που αφορούσε 14 άτομα με ΣΔΤ2 για την εκτίμηση των αντίστοιχων παραμέτρων στην περίπτωση προσομοίωσης ατόμων με ΣΔΤ2.

Το συγκεκριμένο μοντέλο έχει χρησιμοποιηθεί για την προσομοίωση μίας τυπικής ημέρας με τρία γεύματα για ένα υγιές άτομο. Για να συνεκτιμηθούν οι ημερήσιες διακυμάνσεις στην ευαισθησία της ινσουλίνης και στην απόκριση των β-κυττάρων, θεωρήθηκε ότι η ευαισθησία

στην ινσουλίνη είναι 25% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια του βραδινού γεύματος σε σύγκριση με το πρωινό και το μεσημεριανό γεύμα και η απόκριση των β -κυττάρων είναι 25% μειωμένη κατά τη διάρκεια του μεσημεριανού και του βραδινού γεύματος σε σύγκριση με το πρωινό. Η κύρια καινοτομία αυτού του μοντέλου προσομοίωσης είναι η πιο λεπτομερής αναπαράσταση της διέλευσης της γλυκόζης μέσω της γαστρεντερικού σωλήνα. Η βασικότερη αδυναμία του μοντέλου είναι ότι οι ημερήσιες διακυμάνσεις ορισμένων παραμέτρων του μοντέλου δεν έχουν μοντελοποιηθεί.

Παρόλο που το αρχικό μοντέλο προσδιορίστηκε με βάση δεδομένα που συλλέχθηκαν από φυσιολογικά άτομα χρησιμοποιείται επίσης και για την προσομοίωση ατόμων με ΣΔΤ1. Οι συγγραφείς αντικατέστησαν το μοντέλο έκκρισης ινσουλίνης με το μοντέλο κινητικής της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο. Προκειμένου να ληφθούν υπόψη τα γενικά υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης στους ασθενείς με ΣΔΤ1 αυξήθηκε η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης. Οι υπόλοιπες παράμετροι παρέμειναν ίδιες. Το μοντέλο έγινε δεκτό από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων για την αντικατάσταση των πειραμάτων σε ζώα για δοκιμές των ελεγκτών γλυκόζης.

Μοντέλο Sorensen

Το μοντέλο του Sorensen [61] ανήκει στην κατηγορία των πολύπλοκων φυσιολογικά, διαμερισματικών μοντέλων. Το μοντέλο αυτό βασίζεται σε προηγούμενη εργασία της ομάδας του Guyton [101] και διαιρεί το σώμα σε έξι φυσιολογικά διαμερίσματα: (1) τον εγκέφαλο, που αντιπροσωπεύει το κεντρικό νευρικό σύστημα, (2) την καρδιά και τους πνεύμονες, που αντιπροσωπεύουν τους ταχέως αναμειγνυόμενους όγκους της καρδιάς, τους πνεύμονες και τις αρτηρίες, (3) την περιφέρεια, η οποία περιλαμβάνει τους σκελετικούς μύες και το λιπώδη ιστό, (4) το έντερο, (5) το ήπαρ και (6) τους νεφρούς. Τα υποσυστήματα της γλυκόζης και της ινσουλίνης θεωρούνται ξεχωριστά με σύζευξη μέσω μεταβολικών διεργασιών.

Το μοντέλο αναπτύχθηκε αρχικά για την αναπαράσταση του υγιούς ατόμου χρησιμοποιώντας 22 μη γραμμικές διαφορικές εξισώσεις, συμπεριλαμβανομένων 3 εξισώσεων για την περιγραφή της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης. Για την προσομοίωση ατόμου με ΣΔΤ1, ο όρος που αντιστοιχεί στην έκκριση ινσουλίνης παραλείπεται δίνοντας ένα μοντέλο που αποτελείται από 19 διαφορικές εξισώσεις και 44 παραμέτρους. Οι τιμές των παραμέτρων καθορίστηκαν με βάση βιβλιογραφικές μελέτες και αυτό σημαίνει πως το συγκεκριμένο μοντέλο προσομοιώνει ένα μέσο εικονικό ασθενή με ΣΔΤ1. Επειδή όλες οι παράμετροι του μοντέλου αυτού είναι αναλλοίωτες στο χρόνο, το μοντέλο αποτυγχάνει στο να αναπαραστήσει το μεταβαλλόμενο μεταβολισμό της γλυκόζης για έναν ασθενή.

Μοντέλο Fabietti

Η ομάδα του Fabietti, στην Perugia της Ιταλίας, ανέπτυξε ένα μοντέλο της δυναμικής της ινσουλίνης και της γλυκόζης στο ΣΔΤ1, με σκοπό να διευκολυνθεί ο σχεδιασμός και η αξιολόγηση των αλγορίθμων ελέγχου στο εξωτερικό Τεχνητό Πάγκρεας που χρησιμοποιεί την υποδόρια οδό [102]. Το μοντέλο αυτό αποτελεί μία παραλλαγή του απλοποιημένου μο-

ντέλου του Bergman. Η ενδογενής έκκριση ινσουλίνης έχει αντικατασταθεί από την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο και η κινητική της γλυκόζης αναπαρίσταται από δύο διαμερίσματα αντί ενός. Εξωτερικές εισόδοι του μοντέλου, όπως τα γεύματα και οι ενδοφλέβιες bolus δόσεις γλυκόζης, έχουν προστεθεί στο υπομοντέλο της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο.

Ένα ενδιαφέρον χαρακτηριστικό του μοντέλου είναι η ημιτονοειδής αναπαράσταση της κίρκαδικής μεταβλητότητας της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Το πλάτος και η φάση του κίρκαδικού ρυθμού εκτιμώνται σε κατάσταση εκτός λειτουργίας για τον χαρακτηρισμό ενός συγκεκριμένου ασθενή. Η κίρκαδική μεταβλητότητα δεν λαμβάνεται υπόψη εάν το μοντέλο πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε έναν αυτο-ρυθμιζόμενο ελεγκτή. Επιπλέον, 4 από τις 14 παραμέτρους του μοντέλου υπολογίζονται από κλινικά δεδομένα. Αυτές είναι η ευαισθησία στην ινσουλίνη, μια σταθερά που σχετίζεται με τον όγκο κατανομής της ινσουλίνης πλάσματος και μια σταθερά χρόνου για τη διάχυση της ινσουλίνης στο πλάσμα και στα απομακρυσμένα διαμερίσματα ινσουλίνης. Οι περισσότερες από τις υπόλοιπες παραμέτρους καθορίζονται με βάση τη βιβλιογραφία ή με την προσαρμογή σε δημοσιευμένα δεδομένα. Παρόλο που η κίρκαδική μεταβλητότητα της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μπορεί να θεωρηθεί ως το δυνατό σημείο του συγκεκριμένου μοντέλου προσομοίωσης, και αυτό το μοντέλο προσομοιώνει τον μέσο εικονικό ασθενή.

Προσομοιωτής UVa T1DM

Ο προσομοιωτής UVa T1DM ενσωματώνει το μοντέλο Dalla Man, το οποίο αποτελείται από ένα πολύπλοκο δίκτυο διαμερισμάτων. Το μοντέλο Dalla Man τροποποιήθηκε κατάλληλα έτσι ώστε να προσομοιώνει: i) το μεταβολισμό γλυκόζης σε άτομα με ΣΔΤ1, ii) υποδόριες μετρήσεις γλυκόζης και iii) εξωγενή χορήγηση υποδόριας ινσουλίνης. Το συγκεκριμένο μοντέλο αποτελεί τον πυρήνα του προσομοιωτή UVa T1DM, ο οποίος περιλαμβάνει δύο επιπλέον μοντέλα: i) μοντέλο προσομοίωσης των ανακρίβειών στις μετρήσεις γλυκόζης και ii) μοντέλο προσομοίωσης της αντλίας έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης. Ο προσομοιωτής ενσωματώνει την έντονη διαφοροποίηση στη συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης που υπάρχει μεταξύ των ατόμων με ΣΔΤ1 προσομοιώνοντας πληθυσμούς εικονικών ασθενών.

Κεφάλαιο 5

Ανάπτυξη εξατομικευμένου μοντέλου προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης

Τα άτομα με ΣΔΤ1 χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια ινσουλίνης με συνέπεια αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Η κατάσταση αυτή μπορεί να προκαλέσει οξείες επιπλοκές ή να οδηγήσει σε μακροχρόνια προβλήματα. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει πως ο στενός γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση επιπλοκών. Μία πολλά υποσχόμενη μέθοδος συνεχούς γλυκαιμικού ελέγχου, η οποία βρίσκεται ακόμη σε ερευνητικό στάδιο, είναι το Τεχνητό Πάγκρεας.

Πολλές από τις νεότερες έρευνες για την ανάπτυξη του Τεχνητού Παγκρέατος, προσανατολίζονται στη χρήση του προβλεπτικού ελεγκτή (MPC) καθώς μπορεί να χειρίζεται μη γραμμικά συστήματα στα οποία υπεισέρχονται καθυστερήσεις και υποβάλλονται σε περιορισμούς. Η αποτελεσματικότητα ενός MPC ελεγκτή εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από το μοντέλο που θα επιλεγεί για την εκτίμηση της μελλοντικής κατάστασης του συστήματος. Στην περίπτωση του Τεχνητού Παγκρέατος απαιτείται ένα μοντέλο για την εκτίμηση των μελλοντικών τιμών γλυκόζης. Ένα τέτοιο μοντέλο μπορεί να προκύψει είτε από τη θεωρητική γνώση που έχουμε για το σύστημα με τη χρήση μαθηματικών εξισώσεων είτε από τα δεδομένα ασθενών με εξαγωγή μοντέλων οδηγούμενων από δεδομένα. Η χρήση θεωρητικών μοντέλων αποφεύγεται για τους εξής λόγους: Καταρχήν, ένα θεωρητικό μοντέλο δεν μπορεί να προσαρμοστεί στις ιδιαιτερότητες κάθε ατόμου. Επίσης, δεν μπορεί να αναπαραστήσει τις μεταβολές στο μεταβολισμό της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας και κατά την επίδραση εξωτερικών ερεθισμάτων όπως η τροφή, η φυσική άσκηση και το άγχος. Τέλος, επειδή συχνά χρησιμοποιείται κάποιο απλουστευμένο μοντέλο για την ανάπτυξη του Τεχνητού Παγκρέατος και στη συνέχεια χρησιμοποιείται η πιο ακριβής μορφή του ίδιου μοντέλου για την αξιολόγησή του, τα αποτελέσματα δεν μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστα.

Αντίθετα, τα μοντέλα οδηγούμενα από δεδομένα φαίνονται να είναι πιο κατάλληλα για την προσομοίωση της κινητικής της γλυκόζης σε άτομα με ΣΔΤ1. Συνήθως, για την εξαγωγή γνώσης από τα δεδομένα χρησιμοποιούνται τεχνικές μηχανικής μάθησης όπως τα τεχνητά νευ-

ρωνικά δίκτυα. Τα νευρωνικά δίκτυα εκπαιδεύονται πάνω σε δεδομένα που έχουν ληφθεί από το άτομο στο οποίο θα εφαρμοστεί τελικά ο γλυκαιμικός έλεγχος. Αυτό σημαίνει πως το μοντέλο που προκύπτει θα έχει προσαρμοστεί στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου ατόμου και θα έχει συλλάβει τον τρόπο με τον οποίο τα ερεθίσματα επιδρούν στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Τα νευρωνικά δίκτυα δεν απαιτούν κανενός είδους θεωρητική γνώση για το σύστημα και επομένως, δεν εισάγουν επιπλέον ανακρίβειες.

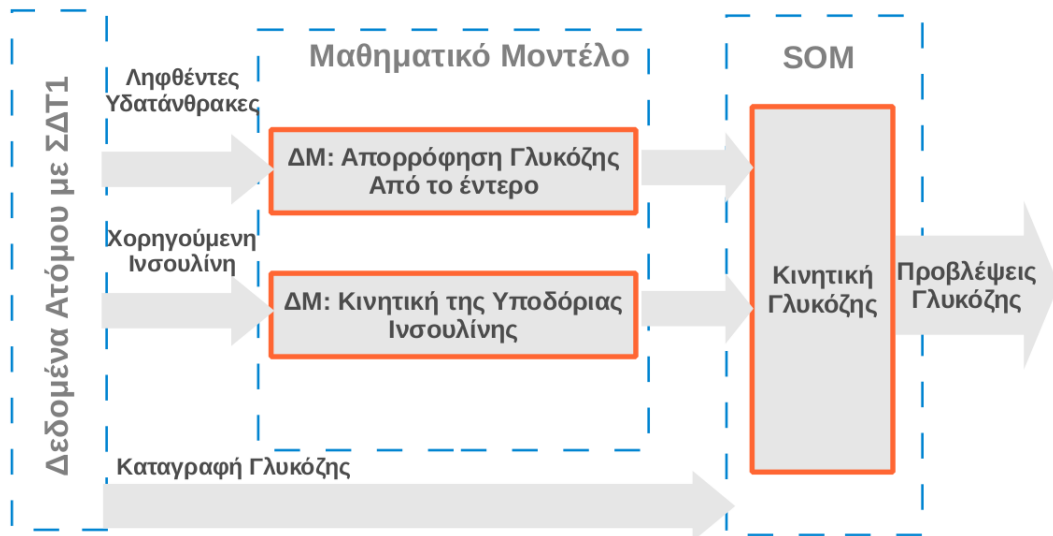
Η ύπαρξη ενός εξατομικευμένου μοντέλου για την προσομοίωση της κινητικής της γλυκόζης είναι πολύ σημαντική για την αποτελεσματική διαχείριση των συμπτωμάτων του ΣΔ. Όπως προαναφέρθηκε, ένα τέτοιο μοντέλο μπορεί να αποτελέσει μέρος ενός MPC ελεγκτή για την κατασκευή του Τεχνητού Παγκρέατος. Επιπλέον, ένα μοντέλο προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αποφυγή υπογλυκαιμικών και υπεργλυκαιμικών επεισοδίων. Εάν για παράδειγμα, το μοντέλο εκτιμά πως επίκειται υπογλυκαιμία στα επόμενα 30 λεπτά τότε το άτομο ενημερώνεται και μπορεί να προβεί σε κάποια διορθωτική κίνηση, όπως στην συγκεκριμένη περίπτωση, να λάβει ένα γεύμα.

Στην παρούσα εργασία επιχειρείται η ανάπτυξη και αξιολόγηση εξατομικευμένου μοντέλου για την προσομοίωση της κινητικής της γλυκόζης σε άτομα με ΣΔΤ1. Το μοντέλο βασίζεται στη χρήση τεχνικών Μηχανικής Μάθησης και πιο συγκεκριμένα βασίζεται στους Αυτο-Οργανούμενους Χάρτες (Self-Organizing Maps). Το μοντέλο συνδυάζεται με δύο Διαμερισματικά Μοντέλα (ΔΜ) τα οποία προσομοιώνουν την κινητική υποδόριας ινσουλίνης και την απορρόφηση γλυκόζης από το έντερο μετά την λήψη γευμάτων. Οι έξοδοι των μοντέλων καθώς και οι προηγούμενες καταγραφές γλυκόζης χρησιμοποιούνται σαν είσοδοι στο μοντέλο προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης για την εξαγωγή μελλοντικού προφίλ γλυκόζης.

5.1 Μεθοδολογία

Το εξατομικευμένο μοντέλο κινητικής της γλυκόζης βασίζεται στη συνδυασμένη χρήση δύο Διαμερισματικών Μοντέλων (ΔΜ) και ενός Αυτο-Οργανούμενου Δίκτυου (SOM). Τα ΔΜ προσομοιώνουν την κινητική της υποδόριας ινσουλίνης και την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο μετά την λήψη γευμάτων, αντίστοιχα. Το SOM προσομοιώνει την κινητική της γλυκόζης και εκπαιδεύεται με δεδομένα ατόμων με ΣΔΤ1 προκειμένου να συλλάβει τον τρόπο με τον οποίο μεταβάλλεται η γλυκόζη εξατομικευμένα για κάθε άτομο.

Το μοντέλο δέχεται ως είσοδο τιμές γλυκόζης που καταγράφονται από έναν υποδόριο αισθητήρα, τιμές χορηγούμενης ινσουλίνης από μία υποδόρια αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης καθώς και την ποσότητα των λαμβανόμενων υδατανθράκων. Η υποδόρια ινσουλίνη διέρχεται από το ΔΜ κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης και ως έξοδος προκύπτει η ινσουλίνη που περνά στο αίμα. Το ΔΜ απορρόφησης της γλυκόζης παίρνει ως είσοδο την ποσότητα των περιεχόμενων υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα και δίνει ως έξοδο τη γλυκόζη που περνά στο αίμα μετά τη διάσπαση της τροφής και την απορρόφησή της γλυκόζης από το έντερο. Η ινσουλίνη και η γλυκόζη πλάσματος καθώς και προηγούμενες τιμές γλυκόζης που έχουν καταγραφεί από τον αισθητήρα μπαίνουν ως είσοδοι στο SOM για τον μετέπειτα υπολογισμό εκτιμήσεων μελλοντικών τιμών γλυκόζης. Η γενική αρχιτεκτονική του υβριδικού



Σχήμα 5.1: Υβριδικό μοντέλο προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης - ινσουλίνης βασισμένο στη συνδυασμένη χρήση ενός Μαθηματικού Μοντέλου και ενός SOM

μοντέλου παρουσιάζεται στο σχήμα 5.1.

5.1.1 Μοντέλο Κινητικής της Υποδόριας Ινσουλίνης

Σύμφωνα με το μοντέλο κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης [49, 103, 104], ο ρυθμός εμφάνισης της ινσουλίνης στο πλάσμα έπεται από την χορήγηση ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο, περιγράφεται από ένα γραμμικό ΔΜ σύμφωνα με τις ακόλουθες εξισώσεις:

$$\dot{I}_{sc1}(t) = -(k_d + k_{a1}) \cdot I_{sc1}(t) + I_{sc}(t), \quad I_{sc1}(0) = I_{sc1ss} \quad (5.1)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = k_d \cdot I_{sc1}(t) - k_{a2} \cdot I_{sc2}(t), \quad I_{sc2}(0) = I_{sc2ss} \quad (5.2)$$

$$I_u(t) = k_{a1} \cdot I_{sc1}(t) + k_{a2} \cdot I_{sc2}(t) \quad (5.3)$$

όπου I_{sc1}, I_{sc2} είναι οι ποσότητες μονομερούς και μη μονομερούς ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο αντίστοιχα, $I_{sc}(t)$ ($pmol/Kg/min$) είναι ο ρυθμός έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης, $K_d = 0.0164 \text{ min}^{-1}$ είναι ο σταθερός ρυθμός διάσπασης της ινσουλίνης και τέλος οι τιμές $k_{a1} = 0.0018 \text{ min}^{-1}$ και $k_{a2} = 0.0182 \text{ min}^{-1}$ αντιστοιχούν στους σταθερούς ρυθμούς απορρόφησης της μονομερούς και μη μονομερούς ινσουλίνης, αντίστοιχα.

5.1.2 Μοντέλο Απορρόφησης της Γλυκόζης από το Έντερο

Μετά την κατανάλωση ενός γεύματος, η τροφή διασπάται στο στομάχι και στη συνέχεια περνά στο έντερο όπου γίνεται η απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Η γλυκόζη αποτελεί συστατικό των τροφών και πηγή ενέργειας των κυττάρων του σώματος. Αφού η τροφή διασπαστεί, η γλυκόζη απορροφάται στο έντερο και περνά στη συστηματική κυκλοφορία.

Το μοντέλο που χρησιμοποιείται για την προσομοίωση της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο [49, 103] είναι βασισμένο στο μοντέλο απορρόφησης της γλυκόζης που προτάθηκε από τον Dalla Man [92] και πρόκειται για ένα μη γραμμικό ΔM το οποίο αποτελείται από τρία διαμερίσματα τα δύο εκ των οποίων αναπαριστούν το στομάχι (στερεή και υγρή μορφή) και το τρίτο το έντερο. Ο ρυθμός απορρόφησης από το έντερο θεωρείται σταθερός, ενώ ο ρυθμός γαστρικής κένωσης εξαρτάται από τη συνολική ποσότητα της τροφής στο στομάχι. Κατά τη λήψη γεύματος, ο ρυθμός εισαγωγής γλυκόζης στο πλάσμα ($R(t)$) υπολογίζεται από τις ακόλουθες διαφορικές εξισώσεις:

$$q_{sto}(t) = q_{sto1}(t) + q_{sto2}(t), \quad q_{sto}(0) = 0 \quad (5.4)$$

$$\dot{q}_{sto1}(t) = -k_{gri} \cdot q_{sto1}(t) + D \cdot d(t), \quad q_{sto1}(0) = 0 \quad (5.5)$$

$$\dot{q}_{sto2}(t) = -k_{empty}(q_{sto}) \cdot q_{sto2}(t) + k_{gri} \cdot q_{sto1}(t), \quad q_{sto2}(0) = 0 \quad (5.6)$$

$$\dot{q}_{gut}(t) = -k_{abs} \cdot q_{gut}(t) + k_{empty}(q_{sto}) \cdot q_{sto2}(t), \quad q_{gut}(0) = 0 \quad (5.7)$$

$$R(t) = \frac{f \cdot k_{abs} \cdot q_{gut}(t)}{BW}, \quad R(0) = 0 \quad (5.8)$$

όπου:

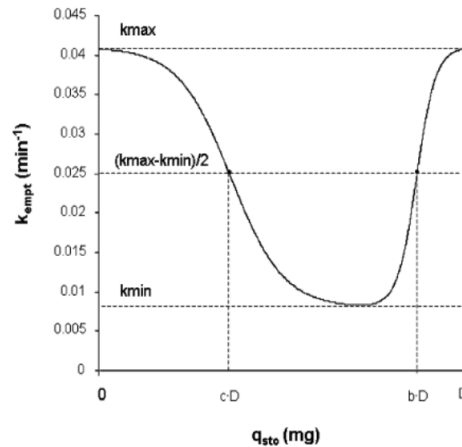
$$k_{empty}(q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \cdot [\tanh[\alpha(q_{sto} - b \cdot D)] - \tanh[\beta(q_{sto} - c \cdot D)] + 2] \quad (5.9)$$

$$\alpha = \frac{5}{2 \cdot D \cdot (1 - b)} \quad (5.10)$$

$$\beta = \frac{5}{2 \cdot D \cdot c} \quad (5.11)$$

όπου q_{sto} είναι η ποσότητα της γλυκόζης στο στομάχι σε γραμμάρια με q_{sto1} να αντιστοιχεί στην στερεά φάση και q_{sto2} στην υγρή, q_{gut} η ποσότητα της γλυκόζης στο έντερο, $k_{gri} = 0.0558 \text{ min}^{-1}$ ο ρυθμός μετατροπής της γλυκόζης από στερεά σε υγρή φάση, $k_{empt}(q_{sto})$ (min^{-1}) ο ρυθμός γαστρικής κένωσης, ο οποίος είναι μη γραμμική συνάρτηση του q_{sto} και $k_{abs} = 0.057 \text{ min}^{-1}$ είναι ο σταθερός ρυθμός απορρόφησης από το έντερο. Επιπλέον, τα $f = 0.90$, $D(\text{mg})$ και $BW(\text{kg})$ αντιπροσωπεύουν το ποσοστό της εντερικής απορρόφησης που εμφανίζεται στην πραγματικότητα στο πλάσμα, την ποσότητα λαμβανόμενων υδατανθράκων και το σωματικό βάρος, αντίστοιχα.

Κατά τη λήψη γεύματος, το στομάχι περιέχει $D \text{ mg}$ γλυκόζης και ο ρυθμός γαστρικής κένωσης είναι ίσος με τη μέγιστη τιμή του $k_{max} = 0.0558$ και αρχίζει να μειώνεται με ένα ρυθμό α μέχρι να φτάσει στην ελάχιστη τιμή του $k_{min} = 0.008$. Στη συνέχεια, επανέρχεται στην αρχική τιμή του με ένα ρυθμό β . Οι τιμές $b = 0.82$ και $\psi = 0.00236$ αντιπροσωπεύουν τα ποσοστά των δόσεων που αντιστοιχούν σε ρυθμό γαστρικής κένωσης ίσο με $\frac{k_{max} - k_{min}}{2}$ [105].



Σχήμα 5.2: Καμπύλη του ρυθμού γαστρικής κένωσης συναρτήσει της ποσότητας γλυκόζης στο στομάχι

5.1.3 Αυτο-Οργανούμενοι Χάρτες

Οι τιμές γλυκόζης εξαρτώνται από τις πιο πρόσφατες καταγραφές γλυκόζης, από τις προηγούμενες δόσεις ινσουλίνης και από την ποσότητα των υδατανθράκων που έχουν καταναλωθεί. Επιπλέον, επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, όπως η ύπαρξη φυσικής άσκησης και η έντασή της. Στην παρούσα προσέγγιση επιχειρείται να εκφραστεί η τιμή της γλυκόζης σαν συνάρτηση των προηγούμενων τιμών γλυκόζης και ινσουλίνης και της ποσότητας των υδατανθράκων που έχουν καταναλωθεί. Φυσικά, μπορούν να προστεθούν και άλλες εισοδοί, όπως καρδιακός ρυθμός για την ποσοτικοποίηση της φυσικής άσκησης, σε περίπτωση που είναι διαθέσιμα τέτοια δεδομένα. Το ζητούμενο είναι μία συνάρτηση f τέτοια ώστε:

$$G(t+1) = f[G(t), \dots, G(t-n_G+1); I(t), \dots, I(t-n_I+1); R(t), \dots, R(t-n_R+1)] \quad (5.12)$$

όπου $G(t)$ η γλυκόζη πλάσματος, $I(t)$ η ινσουλίνη πλάσματος και $R(t)$ ο ρυθμός εμφάνισης της γλυκόζης στο πλάσμα από την απορρόφηση στο έντερο, και n_G, n_I, n_R τα χρονικά παράθυρα

στο παρελθόν για τη γλυκόζη, την ινσουλίνη και το ρυθμό εμφάνισης γλυκόζης στο πλάσμα, αντίστοιχα.

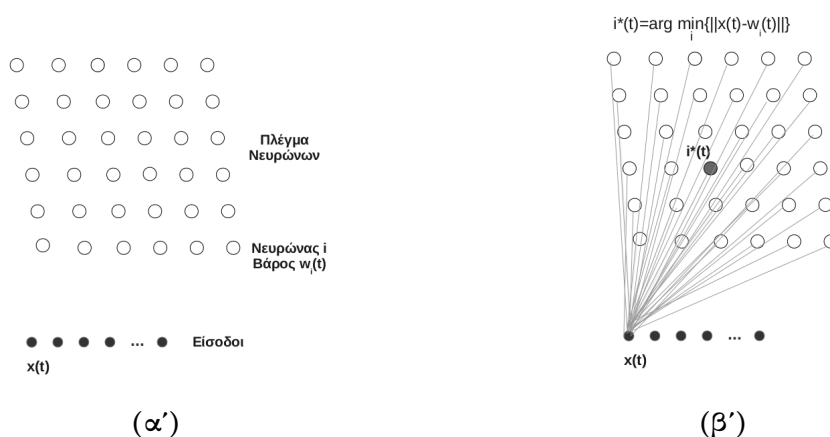
Η χρήση μαθηματικών εξισώσεων για την έκφραση της γλυκόζης συναρτήσει των προηγούμενων τιμών γλυκόζης, ινσουλίνης και υδατανθράκων δεν επιλέγεται διότι ο μεταβολισμός της γλυκόζης είναι μία ιδιαίτερα πολύπλοκη διαδικασία, η οποία επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες που είναι δύσκολο ή και αδύνατο να ποσοτικοποιηθούν. Για το λόγο αυτό επιλέγεται η χρήση νευρωνικών δικτύων, τα οποία μέσω της εκπαίδευσής τους πάνω σε κλινικά δεδομένα ενός ασθενούς συλλαμβάνουν τη δυναμική του συστήματος του συγκεκριμένου ασθενούς χωρίς να απαιτείται η μαθηματική περιγραφή του συστήματος. Η συγκεκριμένη προσέγγιση βασίζεται στη χρήση των Αυτο-Οργανούμενων Δικτύων και πιο συγκεκριμένα σε μία τεχνική αναγνώρισης της δυναμικής ενός συστήματος βασισμένη στην ιδιότητα της χβαντοποίησης του χώρου εισόδου που παρέχεται από τα Αυτο-Οργανούμενα Δίκτυα [106].

Γενικά, τα Αυτο-Οργανούμενα Δίκτυα ή αλλιώς SOMs (Self-Organizing Maps) είναι ένας τύπος νευρωνικών δικτύων στα οποία η μάθηση είναι ανταγωνιστική και χωρίς επίβλεψη. Προτάθηκαν το 1982 από τον Τεουνο Kohonen κυρίως ως ένα εργαλείο για την οπτικοποίηση δεδομένων πολλών διαστάσεων [107]. Ένα SOM απεικονίζει πολύπλοκες, μη γραμμικές σχέσεις μεταξύ δεδομένων πολλών διαστάσεων σε ένα πλέγμα λίγων διαστάσεων, συνήθως δύο. Στην ουσία ένα SOM καταφέρνει να συμπιέσει πληροφορία ενώ διατηρεί την τοπολογία και τις μετρικές σχέσεις των αρχικών δεδομένων.

Τα SOMs είναι εμπνευσμένα από τον τρόπο λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Ο ανθρώπινος εγκέφαλος χωρίζεται σε πολλές επιμέρους περιοχές σαν ένας τοπολογικός χάρτης και κάθε εξωτερικό ερέθισμα αντιστοιχίζεται σε μία συγκεκριμένη περιοχή αυτού του χάρτη. Η διαδικασία της μάθησης στον άνθρωπο επιτυγχάνεται μέσω μίας τοπικής μεταβολής των συνάψεων των νευρικών κυττάρων στην περιοχή που έχει δεχτεί το ερέθισμα. Η εμβέλεια αλλά και η ένταση της μεταβολής αυτής μειώνεται με το χρόνο μέχρι η επιρροή του ερεθίσματος να εξασθενήσει τελείως.

Ένα SOM αποτελείται από ένα σύνολο νευρώνων που συνήθως συνιστούν ένα δισδιάστατο πλέγμα. Κάθε νευρώνας χαρακτηρίζεται από ένα διάνυσμα βάρους n διαστάσεων. Κάθε είσοδος του δικτύου περιγράφεται επίσης, από ένα n -διάστατο διάνυσμα και αντιστοιχίζεται με το πιο κοντινό νευρώνα σύμφωνα με μία μετρική σχέση και τροποποιεί τα βάρη των γειτονικών νευρώνων. Στην ουσία δηλαδή, πρόκειται για μία μέθοδο χβαντοποίησης των διανυσμάτων εισόδου αφού αυτά πλέον αναπαριστώνται από ένα πλήθος νευρώνων μικρότερο από το πλήθος διανυσμάτων εισόδου.

Πιο αναλυτικά: Αρχικά κατασκευάζεται ένα πλέγμα νευρώνων του οποίου η τοπολογία μπορεί να είναι γραμμική, τετραγωνική, ρομβοειδής ή οποιαδήποτε άλλη. Στην τοπολογία αυτή, η θέση κάθε νευρώνα είναι γνωστή και σταθερή όπως και οι αποστάσεις μεταξύ των νευρώνων. Σε κάθε νευρώνα i αντιστοιχίζεται ένα n -διάστατο διάνυσμα βάρους w_i το οποίο



Σχήμα 5.3: (α'): Σε κάθε νευρώνα αντιστοιχεί ένα διάνυσμα βάρους w_i , (β'): Για κάθε νέα είσοδο υπολογίζονται οι αποστάσεις από κάθε νευρώνα. Νικητής είναι ο νευρώνας με την ελάχιστη απόσταση

αρχικοποιείται με τυχαία τιμή. Για κάθε νέα είσοδο x , η οποία έχει ίδιες διαστάσεις με τα διανύσματα βαρών των νευρώνων, υπολογίζεται η απόσταση από κάθε νευρώνα. Ως μετρική σχέση χρησιμοποιείται συνήθως η ευκλείδεια απόσταση, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και οποιαδήποτε άλλη έκφραση απόστασης. Ο νευρώνας με την μικρότερη απόσταση i^* από το διάνυσμα εισόδου καλείται νικητής νευρώνας.

$$\|x(t) - w_{i^*}(t)\| \leq \|x(t) - w_i(t)\|, \forall i \quad (5.13)$$

όπου t είναι το τρέχον βήμα επανάληψης.

Στη συνέχεια τα βάρη των νευρώνων που βρίσκονται στην τοπολογική γειτονιά του νικητή νευρώνα ανανεώνονται έτσι ώστε να προσαρμοστούν στο διάνυσμα εισόδου x . Αρχικά, το ερέθισμα επηρεάζει μία μεγάλη περιοχή νευρώνων, συνήθως όλους, αλλά όσο οι εποχές περνούν η εμβέλεια της επιρροής μικραίνει μέχρι τελικά να επηρεάσει μόνο το νικητή νευρώνα και έπειτα να πάψει τελείως η επιρροή. Η γειτονιά που επηρεάζεται σε κάθε βήμα μειώνεται εκθετικά με το χρόνο. Το ίδιο συμβαίνει και με το ρυθμό μάθησης. Ο κανόνας που περιγράφει την αλλαγή των βαρών ενός νευρώνα i είναι:

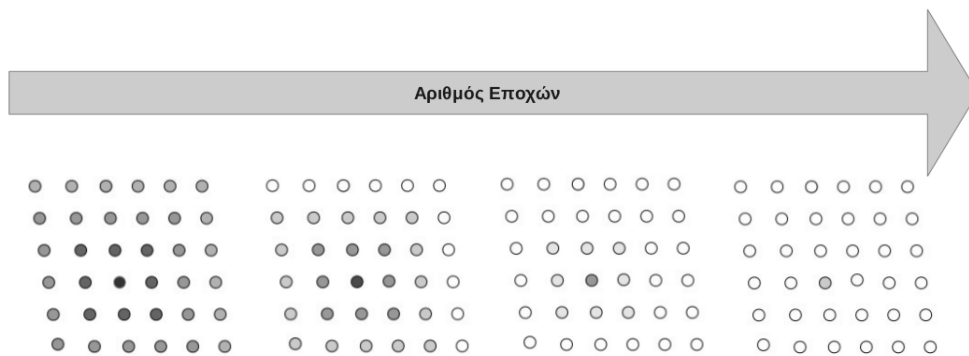
$$w_i(t+1) = w_i(t) + \alpha(t)h(i^*, i; t)(x(t) - w_i(t)) \quad (5.14)$$

όπου $\alpha(t)$ είναι ο ρυθμός μάθησης ο οποίος μειώνεται εκθετικά με το πέρασμα των εποχών:

$$\alpha(t) = \alpha_0 \left(\frac{\alpha_T}{\alpha_0} \right)^{\left(\frac{t}{T} \right)} \quad (5.15)$$

όπου α_0 , α_T είναι η αρχική και η τελική τιμή του ρυθμού μάθησης αντίστοιχα και T ο συνολικός αριθμός εποχών, και $h(i^*, i; t)$ είναι η συνάρτηση γειτονιάς η οποία συνήθως επιλέγεται ως μία γκαουσιανή συνάρτηση:

$$h(i^*, i; t) = \exp \left(-\frac{\|r_i(t) - r_{i^*}(t)\|^2}{2\sigma^2(t)} \right) \quad (5.16)$$



Σχήμα 5.4: Εκπαίδευση του SOM: Με το πέρασμα των εποχών μικραίνει η εμβέλεια και η ένταση του ερεθίσματος

όπου $r_i(t)$, $r_{i^*}(t)$ είναι αντίστοιχα τα διανύσματα θέσης του νευρώνα i και του νικητή νευρώνα i^* και η παράμετρος $\sigma(t)$ μειώνεται επίσης, εκθετικά με το χρόνο:

$$\sigma(t) = \sigma_0 \left(\frac{\sigma_T}{\sigma_0} \right)^{\left(\frac{t}{T} \right)} \quad (5.17)$$

με αρχική και τελική τιμή σ_0 , σ_T αντίστοιχα.

Σε ένα εκπαιδευμένο SOM, κάθε νέο διάνυσμα εισόδου θα αντιστοιχίζεται με τον νευρώνα του οποίου το διάνυσμα βάρους είναι πιο κοντά στο διάνυσμα εισόδου σύμφωνα με τη μετρική σχέση με την οποία έγινε η εκπαίδευση, π.χ. ευκλείδεια απόσταση. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται για την οπτικοποίηση δεδομένων πολλών διαστάσεων, την ταξινόμηση και την ομαδοποίηση δεδομένων. Γενικά, συντελείται μία διαδικασία κβαντοποίησης του συνόλου των δεδομένων εισόδου σε ένα μικρότερο σύνολο νευρώνων.

Στην ιδιότητα της κβαντοποίησης έχουν βασιστεί διάφορες τεχνικές, οι οποίες χρησιμοποιούν τα SOMs για την πρόβλεψη τιμών χρονοσειρών ή για την προσέγγιση συναρτήσεων [106, 108, 109]. Το γενικό σκεπτικό πίσω από αυτή την τεχνική είναι:

Έστω ένα σύστημα με είσοδο $u(t)$ και έξοδο $y(t)$ και έστω ότι το σήμα εξόδου $y(t)$ εξαρτάται από τις προηγούμενες τιμές του y καθώς και από το σήμα εισόδου u και τις προηγούμενες τιμές του. Τότε, η τιμή $y(t+1)$ εκφράζεται ως:

$$y(t+1) = f[y(t), \dots, y(t-n_y+1); u(t), \dots, u(t-n_u+1)] \quad (5.18)$$

όπου f είναι γενικά μη γραμμική συνάρτηση διακριτού χρόνου και n_y , n_u τα χρονικά παράθυρα στο παρελθόν για τα σήματα y , u αντίστοιχα.

Έστω ένα SOM με ένα πλέγμα N νευρώνων όπου σε κάθε νευρώνα i αντιστοιχίζεται ένα διάνυσμα βαρών w^{in} καθώς και μία τιμή w^{out} , τα οποία αρχικοποιούνται με τυχαίες τιμές. Τα διανύσματα εισόδου για την εκπαίδευση του SOM έχουν τη μορφή:

$$x^{in}(t) = [y(t), \dots, y(t-n_y+1); u(t), \dots, u(t-n_u+1)] \quad (5.19)$$

Σε κάθε διάνυσμα εισόδου αντιστοιχεί μία τιμή x^{out} η οποία είναι η αμέσως επόμενη τιμή του σήματος y δηλαδή:

$$x^{out}(t) = y(t+1) \quad (5.20)$$

Τα διανύσματα x^{in} και w^{in} έχουν τις ίδιες διαστάσεις. Κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης, για κάθε είσοδο, νικητής είναι ο νευρώνας για τον οποίο η απόσταση μεταξύ του διανύσματος εισόδου x^{in} και του διανύσματος βαρών του νευρώνα w_i^{in} είναι ελάχιστη. Για τον υπολογισμό της απόστασης μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε μετρική σχέση. Σε κάθε εποχή, ανανεώνονται τα βάρη w^{in} και w^{out} σύμφωνα με τον κανόνα (5.14).

Με αυτό τον τρόπο, το SOM προσπαθεί να συλλάβει τη δυναμική του συστήματος καθώς μαθαίνει να συσχετίζει το διάνυσμα εισόδου $[y(t), \dots, y(t-n_y+1); u(t), \dots, u(t-n_u+1)]$ με την έξοδο $y(t+1)$. Μετά το πέρας της εκπαίδευσης, το SOM μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσεγγίσει την συνάρτηση f η οποία παράγει εκτιμήσεις για τις μελλοντικές τιμές του σήματος y : $\hat{y}(t+1) = f[y(t), \dots, y(t-n_y+1); u(t), \dots, u(t-n_u+1)]$. Για κάθε

καινούρια είσοδο $x^{in}(t) = [y(t), \dots, y(t - n_y + 1); u(t), \dots, u(t - n_u + 1)]$ υπολογίζεται ο νικητής νευρώνας και η τιμή $y(t + 1)$ αντιστοιχεί στην τιμή w^{out} του νικητή νευρώνα. Η εκτιμώμενη τιμή $\hat{y}(t + 1)$ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή της επόμενης εκτίμησης $\hat{y}(t + 2)$ και με αυτό τον τρόπο μπορούν να παραχθούν προβλέψεις για οποιοδήποτε μελλοντικό χρονικό παράθυρο.

Προκειμένου να εξασφαλιστεί η ακρίβεια στις προβλέψεις, απαιτείται αρκετά μεγάλος αριθμός νευρώνων. Διαφορετικά, η απόκλιση από τις πραγματικές τιμές θα είναι σημαντική με το πρόβλημα να είναι ακόμη πιο έντονο για τις τιμές που δεν εμφανίζονται συχνά. Ωστόσο, ο αριθμός των νευρώνων πρέπει να κρατηθεί χαμηλός έτσι ώστε το υπολογιστικό κόστος να μην είναι απαγορευτικό.

Μία εναλλακτική προσέγγιση, για τη μείωση του αριθμού των νευρώνων και την αύξηση της ακρίβειας, είναι η δημιουργία ενός γραμμικού μοντέλου αυτοπαλινδρόμησης με εξωγενή είσοδο (ARX Model) προσαρμοσμένο στους πίνακες βαρών w^{in} και w^{out} που περιλαμβάνουν τα βάρη $w_i^{in}(t) = [(w)_{i,1}^{in}(t), \dots, (w)_{i,n_y}^{in}(t), (w)_{i,n_y+1}^{in}(t), \dots, (w)_{i,n_y+n_u}^{in}(t)]$ και $w_i^{out} = (w)_i^{out}(t)$ για κάθε νευρώνα i με $i = 1, \dots, N$ μετά την εκπαίδευση του SOM [106].

Σε ένα γραμμικό ARX μοντέλο, η τιμή $\hat{y}(t + 1)$ δίνεται από τη σχέση:

$$\hat{y}(t + 1) = \sum_{k=0}^{n_y-1} \alpha_k y(t - k) + \sum_{j=0}^{n_u-1} b_j y(t - j) \quad (5.21)$$

όπου $\alpha = [\alpha_0 \alpha_1 \dots \alpha_{n_y}]^T$ και $b = [b_0 b_1 \dots b_{n_u}]^T$ είναι οι συντελεστές του μοντέλου οι οποίοι υπολογίζονται με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων από τις σχέσεις:

$$\alpha = (R_y^T R_y)^{-1} R_y^T p \quad (5.22)$$

και

$$b = (R_u^T R_u)^{-1} R_u^T p \quad (5.23)$$

όπου

$$p = [(w)_1^{out}(t), (w)_2^{out}(t), \dots, (w)_N^{out}(t)]^T \quad (5.24)$$

$$R_y = \begin{pmatrix} (w)_{1,1}^{in}(t) & (w)_{1,2}^{in}(t) & \dots & (w)_{1,n_y}^{in}(t) \\ (w)_{2,1}^{in}(t) & (w)_{2,2}^{in}(t) & \dots & (w)_{2,n_y}^{in}(t) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ (w)_{N,1}^{in}(t) & (w)_{N,2}^{in}(t) & \dots & (w)_{N,n_y}^{in}(t) \end{pmatrix} \quad (5.25)$$

$$R_u = \begin{pmatrix} (w)_{1,1+n_y}^{in}(t) & (w)_{1,2+n_y}^{in}(t) & \dots & (w)_{1,n_u+n_y}^{in}(t) \\ (w)_{2,1+n_y}^{in}(t) & (w)_{2,2+n_y}^{in}(t) & \dots & (w)_{2,n_u+n_y}^{in}(t) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ (w)_{N,1+n_y}^{in}(t) & (w)_{N,2+n_y}^{in}(t) & \dots & (w)_{N,n_u+n_y}^{in}(t) \end{pmatrix} \quad (5.26)$$

Για τον υπολογισμό των συντελεστών λαμβάνονται υπόψη τα βάρη όλων των νευρώνων και με αυτό τον τρόπο παράγεται ένα καθολικό γραμμικό μοντέλο. Εναλλακτικά, από κά-

θε γειτονιά νευρώνων μπορεί να προκύψει ένα τοπικό γραμμικό μοντέλο από τα βάρη των νευρώνων της γειτονιάς δίνοντας μεγαλύτερη ευελιξία στο σύστημα.

Η μέθοδος παραγωγής των συντελεστών του γραμμικού μοντέλου με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων προϋποθέτει τον υπολογισμό του αντιστρόφου ενός πίνακα (εξισώσεις (5.22) και (5.23)). Το γεγονός αυτό, πέραν του ότι αυξάνει το υπολογιστικό κόστος του αλγορίθμου, επιπλέον, προσθέτει ανακρίβεια στους υπολογισμούς.

Ένας εναλλακτικός τρόπος υπολογισμού των συντελεστών, χωρίς τον υπολογισμό του αντιστρόφου πίνακα, είναι ο καθορισμός των συντελεστών κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης [109, 110]. Σε κάθε νευρώνα i αντιστοιχίζεται ένα διάνυσμα συντελεστών $c_i(t)$ έτσι ώστε ο κάθε νευρώνας να ορίζει ένα τοπικό γραμμικό μοντέλο. Οι συντελεστές αρχικοποιούνται με μηδενικές τιμές και οι τιμές τους ανανεώνονται σε κάθε εποχή σύμφωνα με τον κανόνα:

$$\Delta c_i(t) = \alpha(t) \cdot h(i^*, i, t) \cdot [x^{out}(t+1) - c_i(t)x^{in}(t)] \cdot \frac{x^{in}(t)}{\|x^{in}(t)\|^2} \quad (5.27)$$

όπου $\alpha(t)$ είναι ο ρυθμός μάθησης, ο οποίος δίνεται από τη σχέση (5.15) και $h(i^*, i; t)$ είναι η συνάρτηση γειτονιάς, η οποία δίνεται από τη σχέση (5.16). Με αυτόν τον τρόπο οι συντελεστές καθορίζονται όπως ακριβώς και τα βάρη των νευρώνων. Στην ανανέωση των συντελεστών αρχικά συνεισφέρουν όλοι οι νευρώνες ενώ καθώς οι εποχές περνούν, μία όλο και μικρότερη γειτονιά νευρώνων καθορίζει το αποτέλεσμα παράγοντας ένα τοπικό γραμμικό μοντέλο. Επίσης, ο ρυθμός μεταβολής των συντελεστών μειώνεται εκθετικά με το χρόνο.

Μοντέλο κινητικής της γλυκόζης βασισμένο σε SOM

Για την προσέγγιση της συνάρτησης που δίνει μελλοντικές εκτιμήσεις των τιμών της γλυκόζης σε έναν ασθενή με ΣΔΤ1 το SOM εκπαιδεύεται ως εξής:

Τα διανύσματα εισόδου είναι της μορφής:

$$x^{in}(t) = [G(t-4), G(t-3), G(t-2), G(t-1), G(t), I(t+1), R(t+1)] \quad (5.28)$$

όπου G η γλυκόζη, I ο ρυθμός εμφάνισης της ινσουλίνης στο πλάσμα, R ο ρυθμός εμφάνισης της γλυκόζης στο πλάσμα μετά την κατανάλωση φαγητού και t η τρέχουσα χρονική στιγμή. Η κάθε μέτρηση απέχει χρονικά από την προηγούμενη κατά 5 λεπτά. Αυτό σημαίνει ότι η τιμή $G(t-1)$ αντιστοιχεί στη μέτρηση γλυκόζης 5 λεπτά πριν την τρέχουσα χρονική στιγμή. Επομένως, για την πρόβλεψη της επόμενης τιμής γλυκόζης, λαμβάνονται υπόψιν οι καταγραφές γλυκόζης για τα προηγούμενα 25 λεπτά καθώς και η ινσουλίνη πλάσματος και ο ρυθμός εμφάνισης της γλυκόζης στο πλάσμα για την επόμενη χρονική στιγμή όπως προκύπτουν από τα μοντέλα προσομοίωσης της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης και της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο.

Σε κάθε διάνυσμα εισόδου αντιστοιχεί μία τιμή x^{out} η οποία είναι η επόμενη τιμή της γλυκόζης, δηλαδή:

$$x^{out}(t) = G(t+1) \quad (5.29)$$

Σε κάθε νευρώνα αντιστοιχεί ένα διάνυσμα $w^{in}(t)$ ίδιων διαστάσεων με το διάνυσμα $x^{in}(t)$ και μία τιμή $w^{out}(t)$ που αντιστοιχούν στα βάρη του νευρώνα και επιπλέον, ένα διάνυσμα $c_i(t)$ το οποίο αντιστοιχεί στους συντελεστές του τοπικού γραμμικού μοντέλου που αντιστοιχεί στο νευρώνα. Το SOM εκπαιδεύεται όπως περιγράφηκε στις εξισώσεις (5.14) έως (5.17) και (5.27). Ως μετρική σχέση για τον υπολογισμό του νικητή νευρώνα επιλέχθηκε η ευκλείδεια απόσταση. Μετά την εκπαίδευση του SOM έχουν παραχθεί πολλαπλά γραμμικά μοντέλα. Για κάθε νέα είσοδο, υπολογίζεται ο νικητής νευρώνας και από το γραμμικό μοντέλο που αυτός ορίζει εκτιμάται η επόμενη τιμή γλυκόζης. Η παραγόμενη τιμή γλυκόζης τροφοδοτείται στο μοντέλο δημιουργώντας ένα νέο διάνυσμα εισόδου, μετατοπισμένο στο χρόνο, και έτσι παράγεται η επόμενη τιμή της γλυκόζης. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται έως ότου παραχθούν εκτιμήσεις της γλυκόζης για το χρονικό διάστημα που μας ενδιαφέρει.

Αρχικοποίηση του SOM

Η τοπολογία νευρώνων που επιλέχθηκε είναι ένα δισδιάστατο τετραγωνικό πλέγμα αποτελούμενο από 3×3 ($N=9$) νευρώνες. Ο αριθμός των εποχών εκπαίδευσης επιλέχθηκε ίσος με 200. Για την επιλογή αυτών των τιμών εφαρμόστηκε η μέθοδος δοκιμής και σφάλματος και η επιλογή έγινε με κριτήριο την αξιοπιστία του μοντέλου αλλά και την μειωμένη πολυπλοκότητα του συστήματος.

Η αρχική και η τελική τιμή του ρυθμού μάθησης $\alpha(t)$ τέθηκαν ίσες με $\alpha_0 = 0.9$ και $\alpha_T = 0.01$ αντίστοιχα. Η αρχική και η τελική τιμή της παραμέτρου $\sigma(t)$ (5.17) που χρησιμοποιείται στον υπολογισμό της συνάρτησης γειτονιάς, (5.16), τέθηκαν ίσες με $\sigma_0 = 2$, που αντιστοιχεί στη μέγιστη απόσταση μεταξύ των νευρώνων για ένα πλέγμα 3×3 , και $\sigma_T = 1$ αντίστοιχα.

Τα βάρη των νευρώνων $w^{in}(t)$ και $w^{out}(t)$ αρχικοποιήθηκαν με τυχαίες τιμές στο διάστημα $[0,1]$ ενώ οι συντελεστές $c_i(t)$ των γραμμικών μοντέλων αρχικοποιήθηκαν με μηδενικές τιμές.

Σημειώνεται πως τα δεδομένα των ασθενών κανονικοποιήθηκαν στο διάστημα $[0,1]$. Η κανονικοποίηση ήταν απαραίτητη καθώς για την εξαγωγή της ευκλείδειας απόστασης μεταξύ των διανυσμάτων εισόδου και των διανυσμάτων βαρών των νευρώνων πρέπει όλες οι τιμές να ανήκουν στην ίδια τάξη μεγέθους. Διαφορετικά το αποτέλεσμα για την απόσταση θα καθορίζονται από τις τιμές της γλυκόζης οι οποίες παίρνουν τιμές σε μεγαλύτερο εύρος από ότι η ινσουλίνη και η πρόσληψη γλυκόζης από την τροφή.

Κεφάλαιο 6

Αξιολόγηση

6.1 Αξιολόγηση του μοντέλου κινητικής της γλυκόζης

Το μοντέλο προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης αξιολογήθηκε ως προς την ικανότητά του να παρέχει προβλέψεις γλυκόζης για χρονικό ορίζοντα μισής και μίας ώρας.

6.1.1 Δεδομένα

Η ανάπτυξη του εξατομικευμένου μοντέλου προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης απαιτεί την ύπαρξη ενός ικανοποιητικού αριθμού δεδομένων από άτομα με ΣΔΤ1. Απαιτούνται καταγραφές γλυκόζης και τιμές χορηγούμενης ινσουλίνης καθώς και πληροφορίες για τα λαμβανόμενα γεύματα (χρόνος και ποσότητα). Στην παρούσα εργασία, τόσο για την ανάπτυξη όσο και για την αξιολόγηση του μοντέλου προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 30 *in silico* ασθενείς καθώς και δεδομένα από 12 πραγματικούς ασθενείς. Οι *in silico* ασθενείς προσομοιώνονται από τον UVa T1DM Simulator και ο πληθυσμός τους αποτελείται από 10 εφήβους, 10 ενήλικες και 10 παιδιά.

Τα δεδομένα των πραγματικών ασθενών με ΣΔΤ1 παραχωρήθηκαν από την Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου Π. & Α. Κυριακού. Τα δεδομένα αυτά αφορούν καταγραφές της γλυκόζης από Διάταξη Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης και ινσουλίνης χορηγούμενης από Αντλία Συνεχούς Έγχυσης Ινσουλίνης για χρονικό διάστημα δέκα ημερών. Επιπλέον, για αυτό το χρονικό διάστημα δόθηκαν συστάσεις στους ασθενείς να καταγράφουν την περιεχόμενη ποσότητα υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα. Τα χαρακτηριστικά των ατόμων αυτών παρουσιάζονται στον πίνακα 6.1 από όπου παρατηρείται πως μεταξύ των ασθενών υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα. Στον πίνακα 6.2 παρουσιάζονται στατιστικά στοιχεία για τις καταγραφές γλυκόζης από τη Διάταξη Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης.

Τόσο στους πραγματικούς όσο και στους εικονικούς ασθενείς, για την εκπαίδευση του δικτύου χρησιμοποιήθηκε το 60% των δεδομένων ενώ για την αξιολόγηση του μοντέλου χρησιμοποιήθηκε το υπόλοιπο 40%.

Πίνακας 6.1: Χαρακτηριστικά των ατόμων με ΣΔ

A/A Ατόμου	Ηλικία (σε έτη)	Φύλλο	Διάρκεια του ΣΔ	Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m^2)	HbA1c
1	3	A	2	18.90	6.3
2	3	A	1	16.69	8
3	9	Θ	5	16.47	6.6
4	13	Θ	12	24.29	7.5
5	18	Θ	12	18.25	7.2
6	18	A	10	18.56	5.7
7	18	A	16	19.83	7.8
8	20	Θ	10	24.41	6.2
9	25	Θ	17	29.24	8.3
10	>35	A	22	19.84	5.7
11	35	A	22	19.84	5.7
12	38	A	19	27.44	6

Πίνακας 6.2: Στατιστικά στοιχεία των καταγραφών γλυκόζης από ΔΣΜΓ

A/A Ατόμου	Αριθμός Δεδομένων	Min Γλυκόζης	Max Γλυκόζης	Μέση Τιμή Γλυκόζης	Τυπική Απόκλιση	% Υπο-γλυκαιμιών	% Υπερ-γλυκαιμιών
1	2730	40	400	161.31	61.60	4.10	33.91
2	2653	46	400	171.89	63.43	2.29	40.33
3	2798	54	338	129.21	46.97	2.93	14.43
4	2718	76	342	163.34	42.40	0	31.12
5	2674	46	288	143.93	47.71	4.93	21.31
6	2821	46	196	104.29	27.23	9.64	0.31
7	2449	44	260	131.61	44.80	8.86	15.43
8	2819	54	214	117.50	28.47	3.61	1.52
9	2805	68	372	183.18	59.35	0.392	48.44
10	2818	40	310	150.04	57.39	4.75	30.34
11	2664	52	280	129.34	37.34	2.85	8.89
12	2802	40	330	149.21	51.92	3.31	26.15

6.1.2 Κριτήρια Αξιολόγησης

Για την αξιολόγηση του μοντέλου προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι δείκτες:

- **Τετραγωνική Ρίζα του Μέσου Τετραγωνικού Σφάλματος (Root Mean Square Error - RMSE)**

Για ένα σύνολο N μετρήσεων η Τετραγωνική Ρίζα του Μέσου Τετραγωνικού Σφάλμα-

τος ορίζεται ως:

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (G_{est}(i) - G_{act}(i))^2}{N}} \quad (6.1)$$

όπου G_{est} είναι η εκτιμώμενη τιμή της γλυκόζης και G_{act} η πραγματική τιμή όπως προκύπτει από τον αισθητήρα γλυκόζης.

Το RMSE δίνει μία μέση τιμή για την απόκλιση των εκτιμώμενων τιμών από τις πραγματικές.

- **Συντελεστής Συσχέτισης (Correlation Coefficient - CC)**

Για ένα σύνολο N μετρήσεων ο Συντελεστής Συσχέτισης ορίζεται ως:

$$CC = \frac{\sum_{i=1}^N (G_{est}(i) - \bar{G}_{est})(G_{act}(i) - \bar{G}_{act})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (G_{est}(i) - \bar{G}_{est})^2 \sum_{i=1}^N (G_{act}(i) - \bar{G}_{act})^2}} \quad (6.2)$$

όπου G_{est} είναι η εκτιμώμενη τιμή της γλυκόζης και G_{act} η πραγματική τιμή και \bar{G}_{est} , \bar{G}_{act} είναι οι αντίστοιχες μέσες τιμές.

Ο CC εξαρτάται επίσης, από την απόκλιση των εκτιμώμενων τιμών από τις πραγματικές.

- **Μέση Απόλυτη Σχετική Διαφορά (Mean Absolute Relative Difference - MARD)**

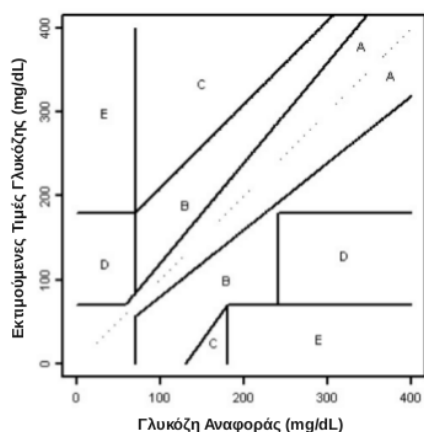
Η Μέση Απόλυτη Σχετική Διαφορά MARD [111] χρησιμοποιείται ως ένα κριτήριο για την αξιολόγηση του μοντέλου ως προς την ικανότητα του να ανιχνεύει υπογλυκαιμίες. Γενικότερα, το MARD υπολογίζεται για τους αισθητήρες συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης ως ένας δείκτης απόδοσης στην περιοχή της υπογλυκαιμίας. Για να είναι αποδεκτή μία διάταξη συνεχούς μέτρησης γλυκόζης πρέπει οι λανθασμένα θετικές ενδείξεις υπογλυκαιμίας να είναι κάτω από 10% ενώ οι λανθασμένα αρνητικές να είναι κάτω από 5%. Έχει βρεθεί ότι για να διατηρηθούν αυτοί οι περιορισμοί πρέπει το MARD να είναι $\leq 7.5\%$ [111].

$$MARD = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N \frac{|G_{est}(i) - G_{act}(i)|}{G_{act}(i)} \quad (6.3)$$

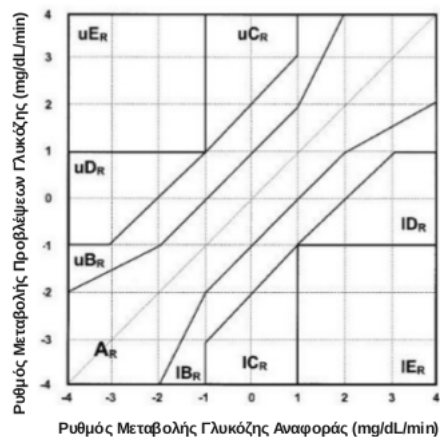
- **Καμπύλες Clarke**

Για την κλινική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν οι κλασικές καμπύλες Clarke καθώς και οι δυναμικές καμπύλες Clarke.

Στις κλασικές καμπύλες Clarke [12], ο άξονας y του καρτεσιανού επιπέδου αντιστοιχεί στις εκτιμώμενες από το μοντέλο τιμές γλυκόζης, ενώ ο άξονας x αντιστοιχεί στις τιμές αναφοράς. Το επίπεδο xy χωρίζεται σε 5 περιοχές, τις A, B, C, D, E, κάθε μία από τις οποίες αντιστοιχεί σε διαφορετικό βαθμό κινδύνου.



(α')



(β')

Σχήμα 6.1: (α'): Κλασικές Καμπύλες Clarke - (β'): Δυναμικές Καμπύλες Clarke

- ζώνη A: σημεία με απόκλιση μέχρι 20% από το σήμα αναφοράς
- ζώνη B: σημεία με απόκλιση μεγαλύτερη από 20% τα οποία όμως δεν οδηγούν σε λάθος θεραπεία
- ζώνη C: σημεία τα οποία οδηγούν σε λάθος θεραπεία
- ζώνη D: σημεία τα οποία καταδεικνύουν αποτυχία να ανιχνευθεί υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία
- ζώνη E: σημεία τα οποία αντί για υπογλυκαιμία δείχνουν υπεργλυκαιμία και αντίστροφα, αντί για υπεργλυκαιμία δείχνουν υπογλυκαιμία

Οι ζώνες A και B είναι κλινικά αποδεκτές, αλλά τα σημεία τα οποία πέφτουν στη ζώνη C πιθανό να οδηγήσουν σε λάθος θεραπεία η οποία θα προκαλέσει υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία. Η ζώνη D δηλώνει αποτυχία για ανίχνευση υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας και η ζώνη E αντιπροσωπεύει σημαντικά λάθη.

Οι δυναμικές καμπύλες Clarke [12] αποτελούν επέκταση των κλασικών καμπυλών Clarke και στοχεύουν στην ταυτόχρονη αξιολόγηση των καταγραφών γλυκόζης (Point Error Grid Analysis, P-EGA) και των ρυθμών μεταβολής γλυκόζης (Rate Error Grid Analysis, R-EGA)

Τα επίπεδα P-EGA και R-EGA χωρίζονται σε ζώνες A – E, οι οποίες έχουν παρόμοια κλινική σημασία με τις αντίστοιχες περιοχές των κλασικών καμπυλών Clarke. Κάθε σημείο στη δυναμική καμπύλη Clarke αντιστοιχεί στο ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης αναφοράς και στο ρυθμό μεταβολής της αντίστοιχης πρόβλεψης γλυκόζης. Η ζώνη A_R περιλαμβάνει την περιοχή πλησίον της διαγωνίου και αντιπροσωπεύει ακριβείς εκτιμήσεις των ρυθμών μεταβολής της γλυκόζης. Στη ζώνη B_R ανήκουν κλινικώς αποδεκτά σφάλματα τα οποία δεν οδηγούν σε λανθασμένες ενέργειες διόρθωσης της γλυκόζης. Τα σημεία στη ζώνη C_R δείχνουν ότι οι εκτιμούμενοι ρυθμοί μεταβολής της γλυκόζης

αποκλίνουν σημαντικά από τους πραγματικούς με αποτέλεσμα να οδηγούν σε λανθασμένες ενέργειες για τη διόρθωση της γλυκόζης. Στη ζώνη D_R το μοντέλο κινητικής της γλυκόζης αποτυγχάνει να ανιχνεύσει τις απότομες διακυμάνσεις της γλυκόζης αναφοράς. Στη ζώνη E_R οι εκτιμώμενοι ρυθμοί μεταβολής της γλυκόζης είναι αντίθετοι από τους πραγματικούς.

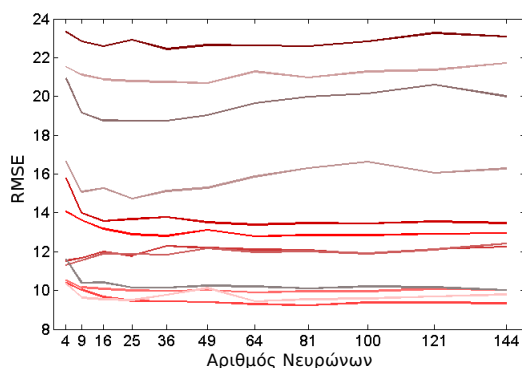
Σημειώνεται ότι για λόγους αξιοπιστίας, για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων δεν έχουν ληφθεί υπόψιν τα χρονικά διαστήματα στα οποία συμβαίνει κάποιο γεγονός, όπως λήψη τροφής ή αλλαγή στο ρυθμό εγχυόμενης ινσουλίνης, καθώς πρόκειται για γνώση που αφορά μελλοντικά γεγονότα και δεν μπορεί να είναι διαθέσιμη εκ των προτέρων.

Επίσης, για κάθε διάνυσμα εισόδου γίνεται πρόβλεψη για την εξέλιξη της γλυκόζης στην επόμενη μισή και στην επόμενη μία ώρα. Το επόμενο διάνυσμα εισόδου είναι μετατοπισμένο χρονικά κατά 5 λεπτά σε σχέση με το προηγούμενο, δηλαδή μία μέτρηση, από τη στιγμή που οι μετρήσεις λαμβάνονται ανά πεντάλεπτο. Επομένως, στις προβλέψεις υπάρχει μία χρονική επικάλυψη. Για την αξιολόγηση του συστήματος χρησιμοποιήθηκε το σύνολο αυτών των μετρήσεων καθώς το ζητούμενο είναι να αξιολογηθεί η απόδοση του μοντέλου για κάθε δυνατή είσοδο. Για την εξαγωγή των διαγραμμάτων, ωστόσο, λαμβάνονται υπόψη μόνο οι προβλέψεις που εξάγονται ανά μισή ώρα, στην περίπτωση που ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων είναι η μισή ώρα, ή ανά μία ώρα στην περίπτωση που ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων είναι η μία ώρα, έτσι ώστε να μην υπάρχει χρονική επικάλυψη.

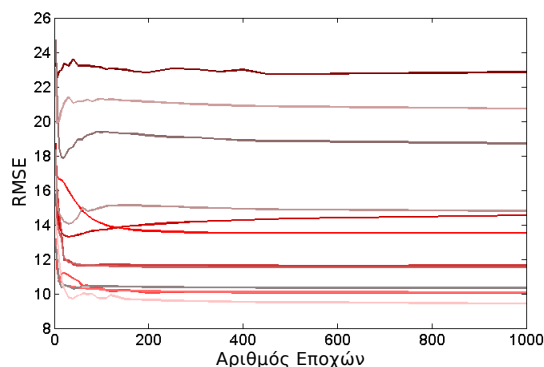
6.1.3 Αποτελέσματα

Πραγματικοί Ασθενείς

Για τους 12 ασθενείς υπολογίστηκε το RMSE για διαφορετικό αριθμό νευρώνων, διατηρώντας τον αριθμό των εποχών σταθερό και ίσο με 200. Η γραφική παράσταση του RMSE συναρτήσει του αριθμού των νευρώνων απεικονίζεται στο σχήμα 6.2. Όπως προκύπτει από το διάγραμμα απαιτείται ένας αρκετά μικρός αριθμός νευρώνων μπορεί να κρατηθεί σε χαμηλά επίπεδα εξασφαλίζοντας χαμηλό RMSE και ταυτόχρονα χαμηλή πολυπλοκότητα. Μάλιστα,



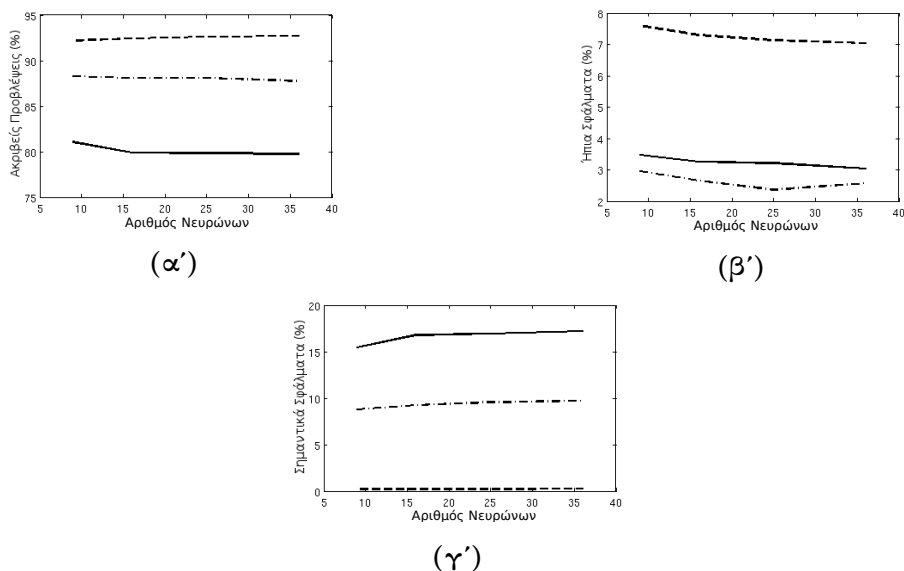
Σχήμα 6.2: Διαγραμματική απεικόνιση του RMSE συναρτήσει του αριθμού των νευρώνων για τους 12 πραγματικούς ασθενείς



Σχήμα 6.3: Διαγραμματική απεικόνιση του RMSE συναρτήσει του αριθμού των εποχών για τους 12 πραγματικούς ασθενείς

η αύξηση του αριθμού των νευρώνων σε κάποιους ασθενείς χειροτερεύει την απόδοση του μοντέλου. Πιθανό, η αύξηση του αριθμού των νευρώνων να απαιτεί ταυτόχρονη αύξηση και του αριθμού των εποχών. Ένα πλέγμα 9 νευρώνων φαίνεται να είναι ικανό να καταγράφει την δυναμική του συστήματος.

Επιπλέον, για τους 12 ασθενείς υπολογίστηκε το RMSE για διαφορετικό αριθμό εποχών κρατώντας τον αριθμό των νευρώνων σταθερό και ίσο με 9. Η γραφική παράσταση του RMSE συναρτήσει του αριθμού των νευρώνων απεικονίζεται στο σχήμα 6.3. Όπως φαίνεται η αύξηση των εποχών πέρα από τις 200 δεν προσφέρει κάτι στην απόδοση του μοντέλου. Ακόμη και με χαμηλότερο αριθμό εποχών δεν παρατηρείται σημαντική μείωση της αξιοπιστίας. Ωστόσο, παρατηρήθηκε πως προκειμένου να σταθεροποιηθούν οι τιμές των συντελεστών των



Σχήμα 6.4: Ποσοστό ακριβών προβλέψεων (α'), ήπιων (β') και σημαντικών σφαλμάτων (γ') συναρτήσει του αριθμού των νευρώνων για την περιοχή της υπογλυκαιμίας (συνεχής γραμμή), της ευγλυκαιμίας (διακεκομμένη γραμμή) και της υπεργλυκαιμίας (εναλλαγή παύλας - τελείας)

γραμμικών μοντέλων που υπολογίζονται κατά την εκπαίδευση του δικτύου, πρέπει ο αριθμός των εποχών να είναι πάνω από 200.

Επίσης, υπολογίστηκε το ποσοστό των ακριβών προβλέψεων, των ήπιων σφαλμάτων και των σημαντικών σφαλμάτων όπως προκύπτουν από την Error Grid Analysis για κάθε περιοχή, υπογλυκαιμία-ευγλυκαιμία-υπεργλυκαιμία. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στα σχήματα 6.4α', 6.4β' και 6.4γ'. Και αυτή η ανάλυση δείχνει πως η αύξηση του αριθμού των νευρώνων δεν προσθέτει κάτι στην αξιοπιστία του μοντέλου. Μάλιστα, φαίνεται πως ένα πλέγμα 9 νευρώνων έχει καλύτερη απόδοση στην ανίχνευση υπογλυκαιμιών από ότι ένα πλέγμα με περισσότερους νευρώνες.

Στον πίνακα 6.3 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά για τους 12 ασθενείς η τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος (RMSE), ο συντελεστής συσχέτισης (CC) και η μέση απόλυτη σχετική διαφορά (MARD). Στον πίνακα 6.4 παρουσιάζονται τα ποσοστά στις ζώνες των καμπυλών Clarke για χρονικό ορίζοντα μισής και μίας ώρας τα οποία απεικονίζονται και στα σχήματα 6.5 και 6.6. Στον πίνακα 6.5 παρουσιάζονται τα ποσοστά στις ζώνες των δυναμικών καμπυλών Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων μισής ώρας ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για χρονικό ορίζοντα μίας ώρας παρουσιάζονται στον πίνακα 6.6.

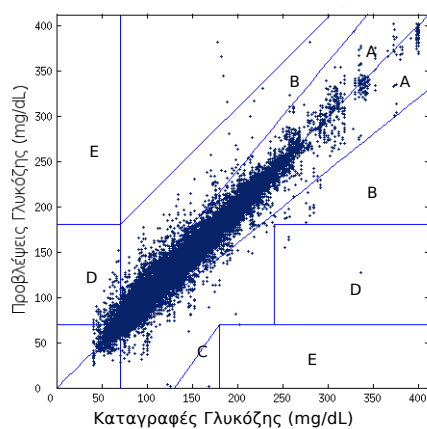
Στα σχήματα 6.7 έως 6.14 απεικονίζονται τα διαγράμματα γλυκόζης για τους 12 πραγματικούς ασθενείς. Έχουν εξαχθεί διαγράμματα για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων μισής ώρας και για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων μίας ώρας. Με την κόκκινη διακεκομμένη γραμμή απεικονίζονται οι προβλέψεις που παράγονται από το μοντέλο κινητικής της γλυκόζης ενώ με μαύρη συνεχή γραμμή οι καταγραφές γλυκόζης από τη Διάταξη Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης.

Πίνακας 6.3: Αποτελέσματα από την εφαρμογή του μοντέλου κινητικής της γλυκόζης σε πραγματικούς ασθενείς

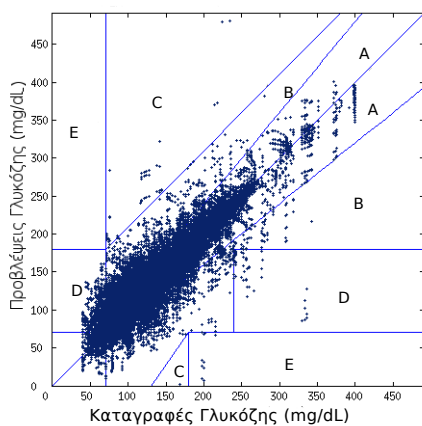
Α/Α Ατόμου	Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων					
	30 λεπτά			60 λεπτά		
	RMSE	CC	MARD(%)	RMSE	CC	MARD(%)
1	22.8235	0.94	10.22	34.0395	0.87	16.37
2	14.0026	0.97	5.74	22.3678	0.93	11.14
3	13.6344	0.95	6.53	24.3554	0.85	13.20
4	11.6616	0.97	4.35	19.5811	0.90	7.44
5	10.0387	0.96	6.04	20.0571	0.83	12.80
6	10.1511	0.91	7.74	16.6644	0.72	13.70
7	11.5549	0.96	7.44	19.5800	0.88	14.25
8	10.3848	0.92	6.96	17.1764	0.80	12.49
9	19.1728	0.94	4.89	31.5576	0.84	9.14
10	21.1240	0.93	11.14	33.0959	0.81	18.82
11	9.6328	0.97	5.36	16.2165	0.91	9.75
12	15.0857	0.93	6.06	23.6356	0.80	10.71
Μέση Τιμή	14.1056	0.95	6.87	23.1939	0.84	12.48
Τυπική Απόκλιση	4.5790	0.02	2.04	6.4055	0.06	3.16

Πίνακας 6.4: Ποσοστά στις ζώνες των Καμπυλών Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 12 πραγματικών ασθενών

Ζώνη	Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων	
	30 λεπτά	60 λεπτά
A	94.48%	81.66%
B	4.70%	16.20%
C	0.05%	0.20%
D	0.74%	1.90%
E	0.00%	0.03%



Σχήμα 6.5: Καμπύλες Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 30 λεπτά για το σύνολο προβλέψεων των 12 πραγματικών ασθενών



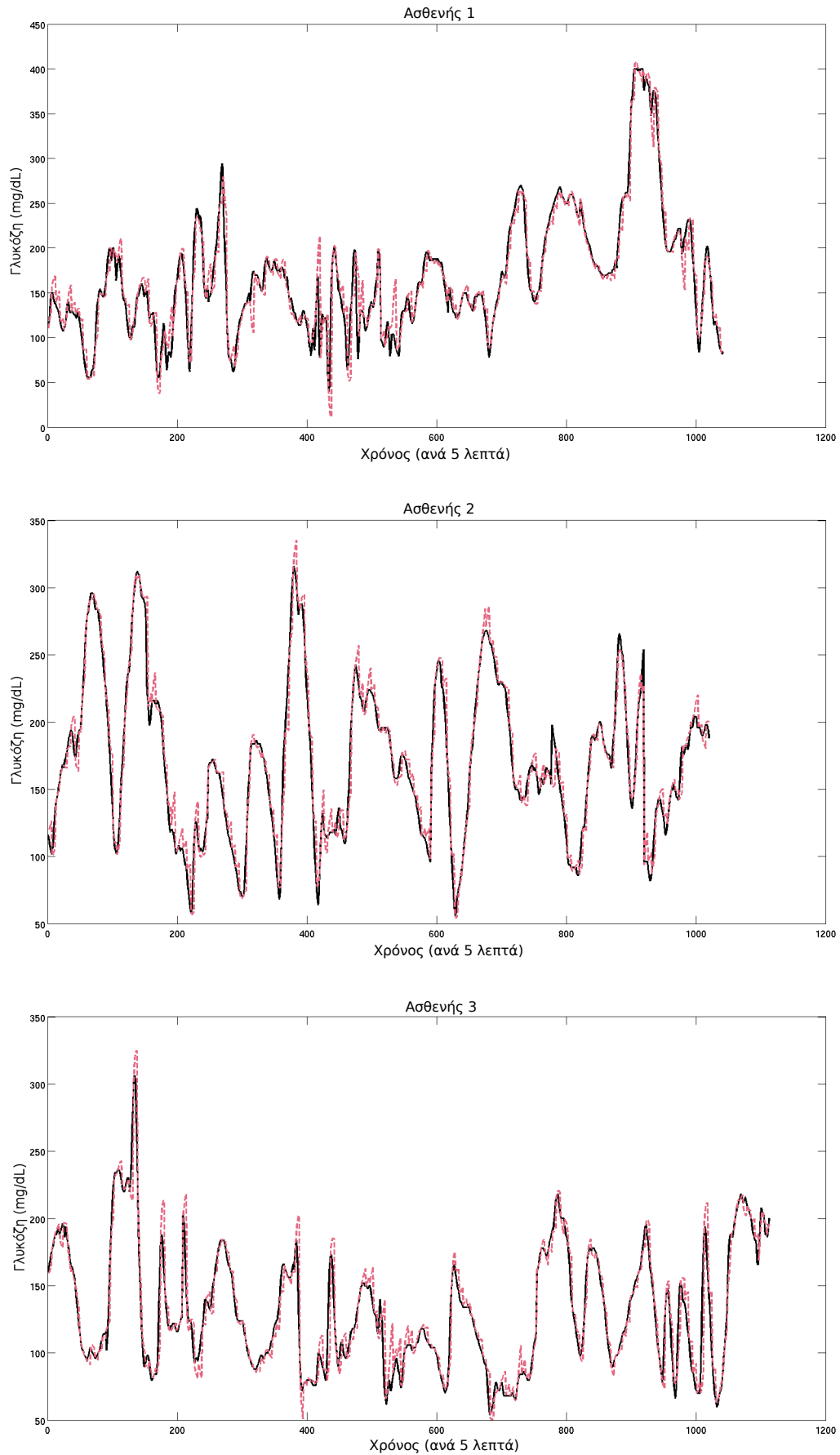
Σχήμα 6.6: Καμπύλες Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 60 λεπτά για το σύνολο προβλέψεων των 12 πραγματικών ασθενών

Πίνακας 6.5: Ποσοστά στις ζώνες των Δυναμικών Καμπυλών Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 30 λεπτών για το σύνολο προβλέψεων των 12 πραγματικών ασθενών

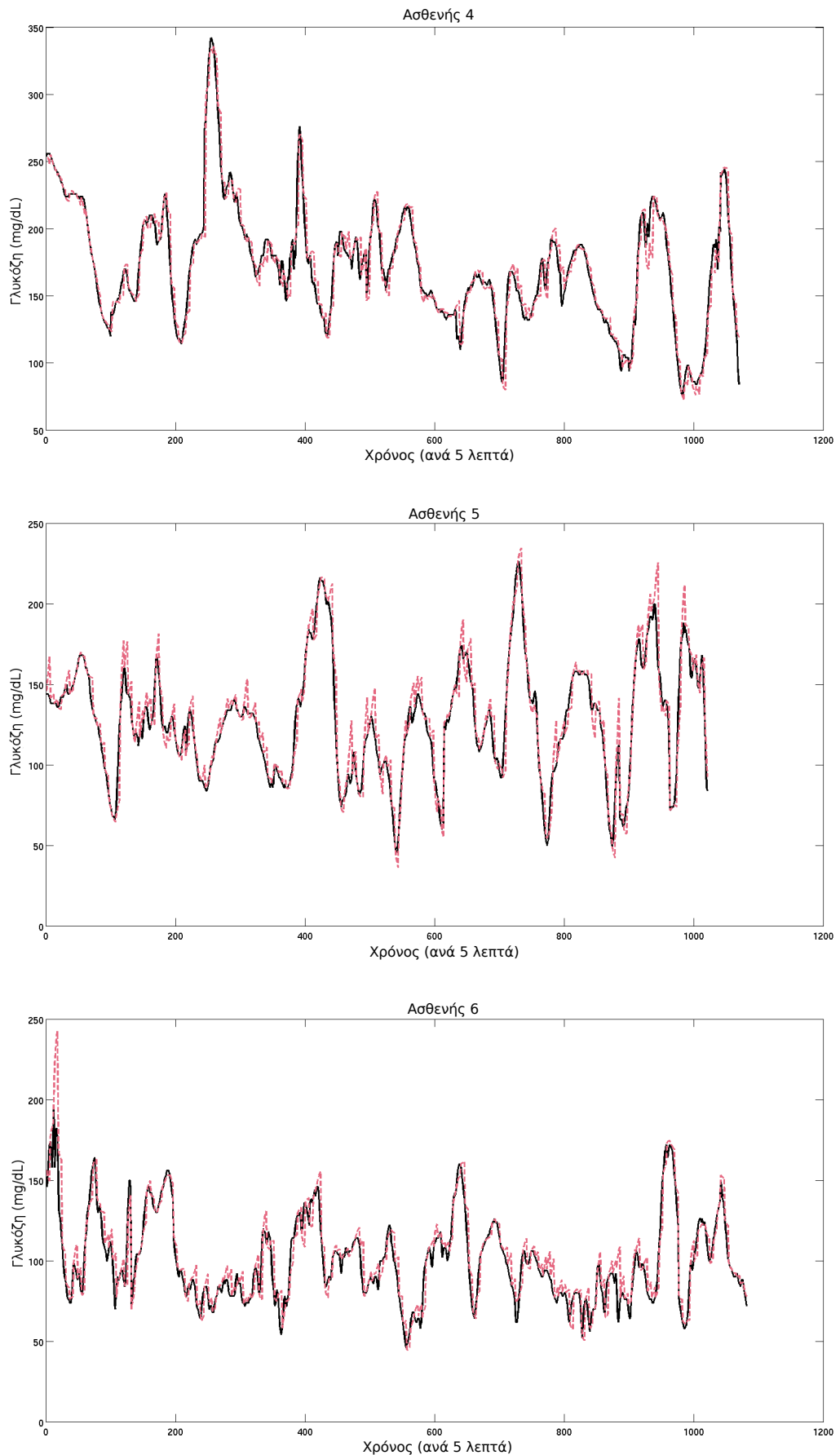
		P-EGA										
		Υπογλυκαιμία			Ευγλυκαιμία			Υπεργλυκαιμία				
		A	D	E	A	B	C	A	B	C	D	E
R-EGA	A_R	75.72	7.56	0.00	80.06	2.51	0.00	74.67	0.88	0.00	0.01	0.00
	B_R	5.34	4.69	0.00	8.03	1.58	0.00	12.12	0.59	0.00	0.06	0.00
	uC_R	0.00	0.22	0.00	0.11	0.18	0.00	0.25	0.05	0.03	0.00	0.00
	IC_R	0.04	0.00	0.00	0.03	0.03	0.00	0.20	0.03	0.00	0.02	0.01
	uD_R	1.09	1.69	0.00	1.05	0.45	0.02	2.14	0.28	0.11	0.00	0.00
	ID_R	3.08	0.22	0.00	4.99	0.75	0.01	7.31	0.53	0.00	0.06	0.00
	uE_R	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00
	IE_R	0.35	0.00	0.00	0.07	0.07	0.00	0.43	0.16	0.00	0.01	0.00
Ακριβείς Μετρήσεις		81.06			92.18			88.27				
Ήπια σφάλματα		3.48			7.59			2.96				
Σημαντικά σφάλματα		15.46			0.20			8.77				

Πίνακας 6.6: Ποσοστά στις ζώνες των Δυναμικών Καμπυλών Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 60 λεπτών για το σύνολο προβλέψεων των 12 πραγματικών ασθενών

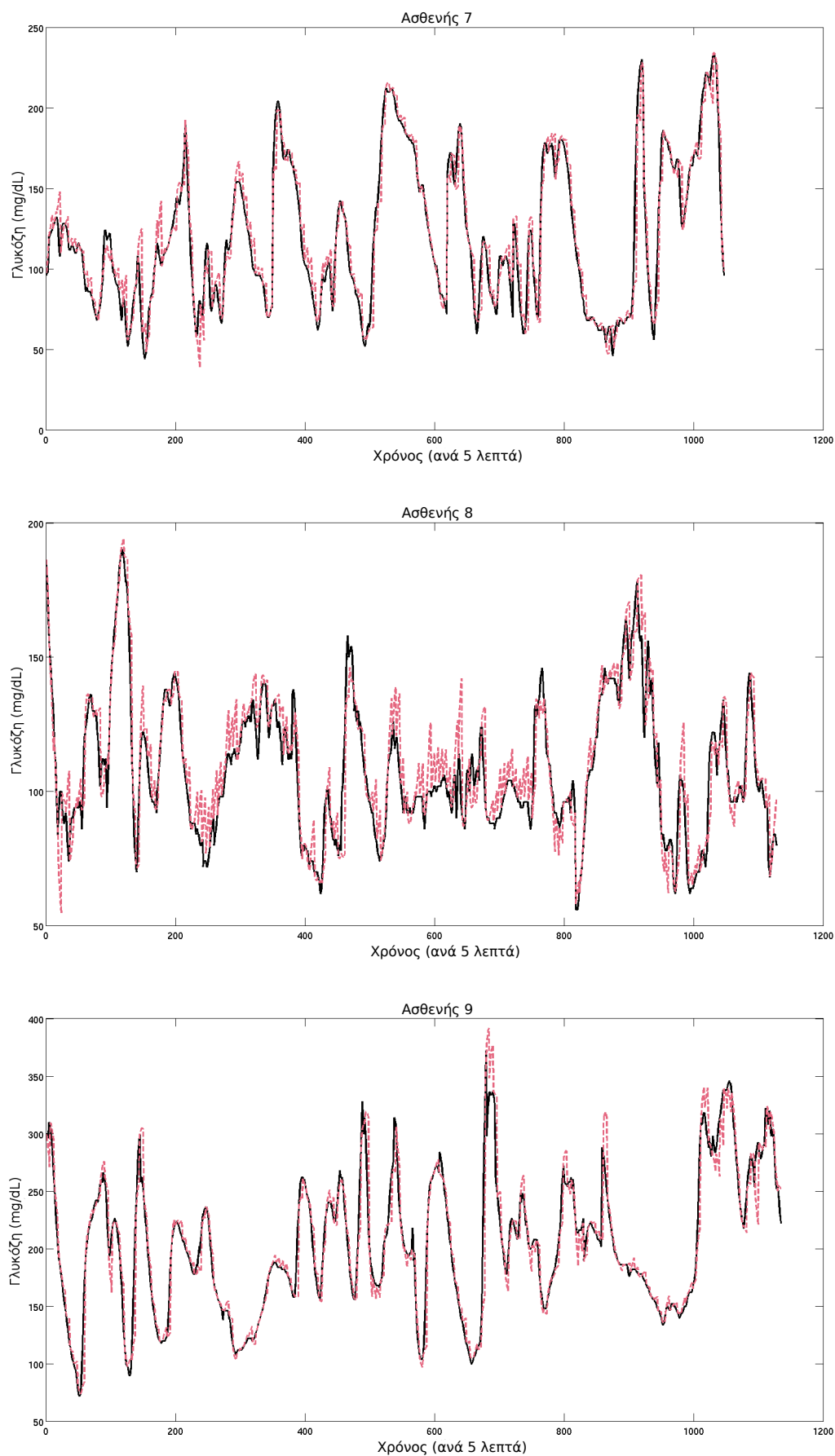
		P-EGA										
		Υπογλυκαιμία			Ευγλυκαιμία			Υπεργλυκαιμία				
		A	D	E	A	B	C	A	B	C	D	E
R-EGA	A_R	58.80	23.59	0.00	68.72	12.90	0.07	69.92	4.02	0.00	0.33	0.09
	B_R	4.42	7.78	0.00	6.54	3.55	0.06	11.16	2.09	0.00	0.15	0.02
	uC_R	0.00	0.13	0.00	0.06	0.12	0.00	0.11	0.03	0.03	0.00	0.00
	IC_R	0.03	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.07	0.02	0.00	0.02	0.01
	uD_R	0.48	1.27	0.00	0.93	0.78	0.06	2.63	0.60	0.11	0.02	0.00
	ID_R	2.48	0.70	0.00	4.42	1.65	0.01	5.91	1.95	0.00	0.25	0.03
	uE_R	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
	IE_R	0.32	0.00	0.00	0.04	0.05	0.00	0.18	0.00	0.00	0.02	0.00
Ακριβείς Μετρήσεις		63.22			91.71			87.19				
Ήπια σφάλματα		2.83			7.97			3.45				
Σημαντικά σφάλματα		33.95			0.29			9.36				



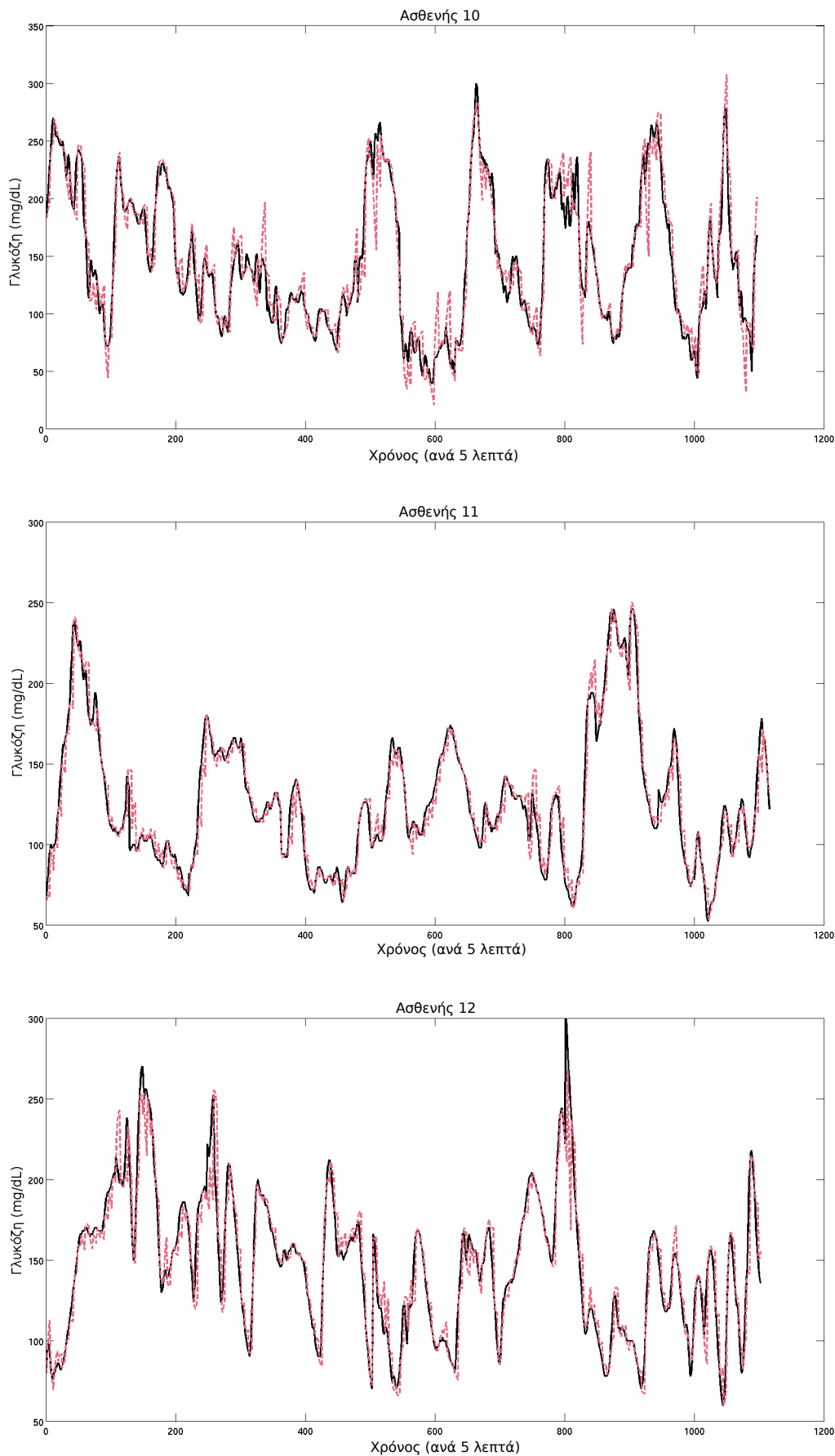
Σχήμα 6.7: Απεικόνιση των εκτιμούμενων (διακεκομμένη κόκκινη γραμμή) και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης (συνεχής μαύρη γραμμή) για τους πραγματικούς ασθενείς 1 έως 3 - Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων 30 λεπτά



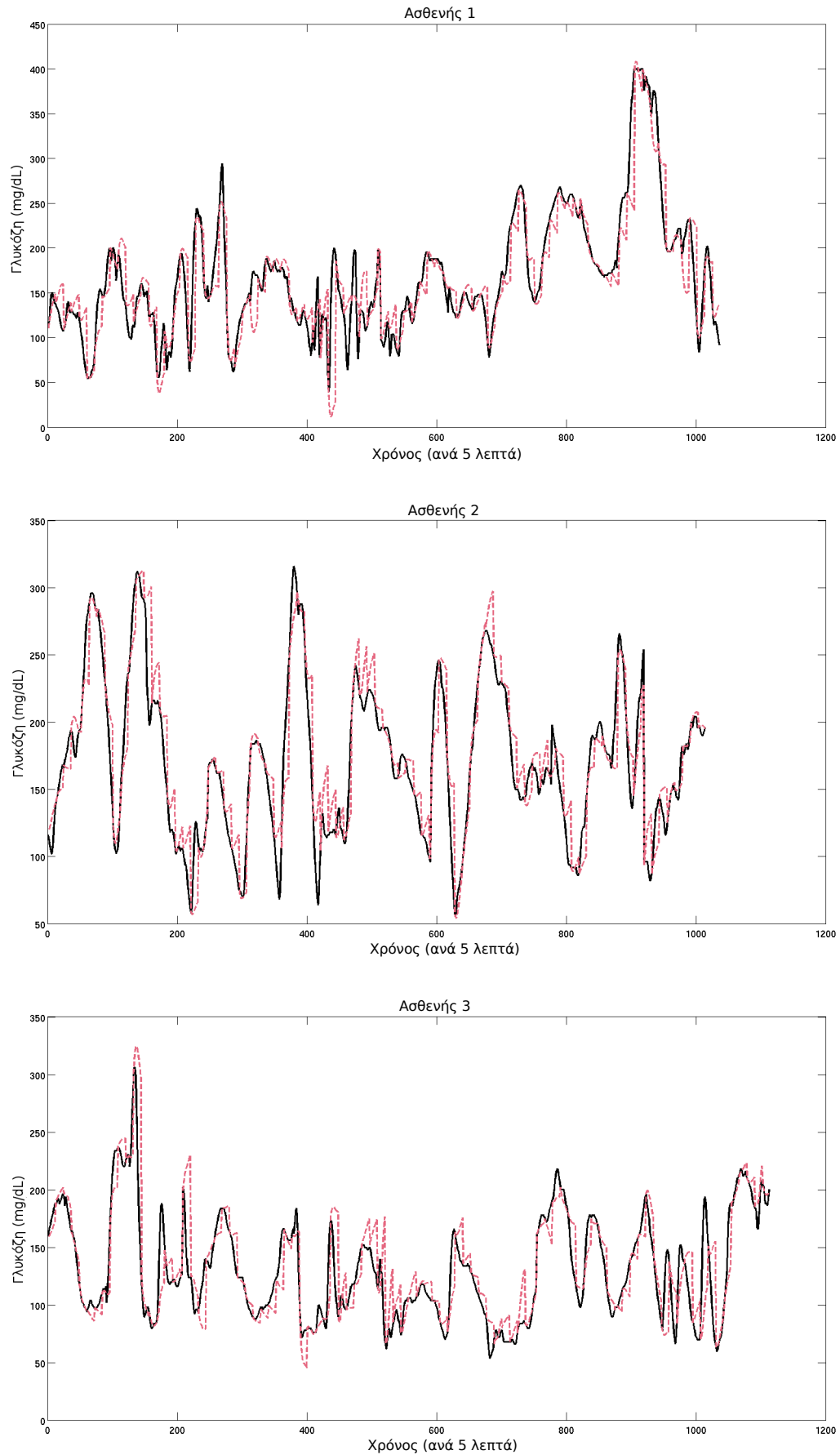
Σχήμα 6.8: Απεικόνιση των εκτιμώμενων (διακεκομμένη κόκκινη γραμμή) και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης (συνεχής μαύρη γραμμή) για τους πραγματικούς ασθενείς 4 έως 6 - Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων 30 λεπτά



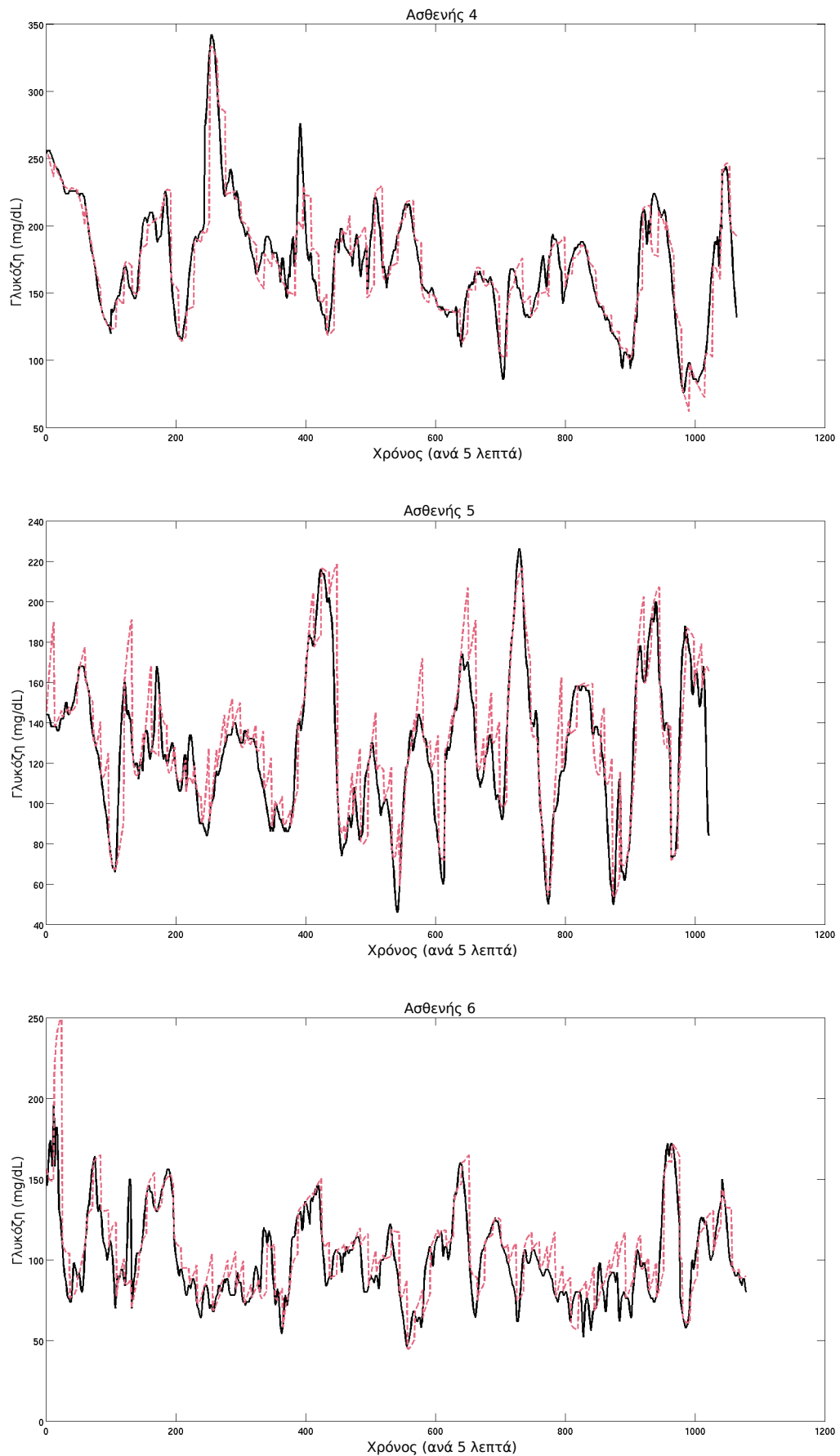
Σχήμα 6.9: Απεικόνιση των εκτιμούμενων (διακεκομμένη κόκκινη γραμμή) και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης (συνεχής μαύρη γραμμή) για τους πραγματικούς ασθενείς 7 έως 9 - Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων 30 λεπτά



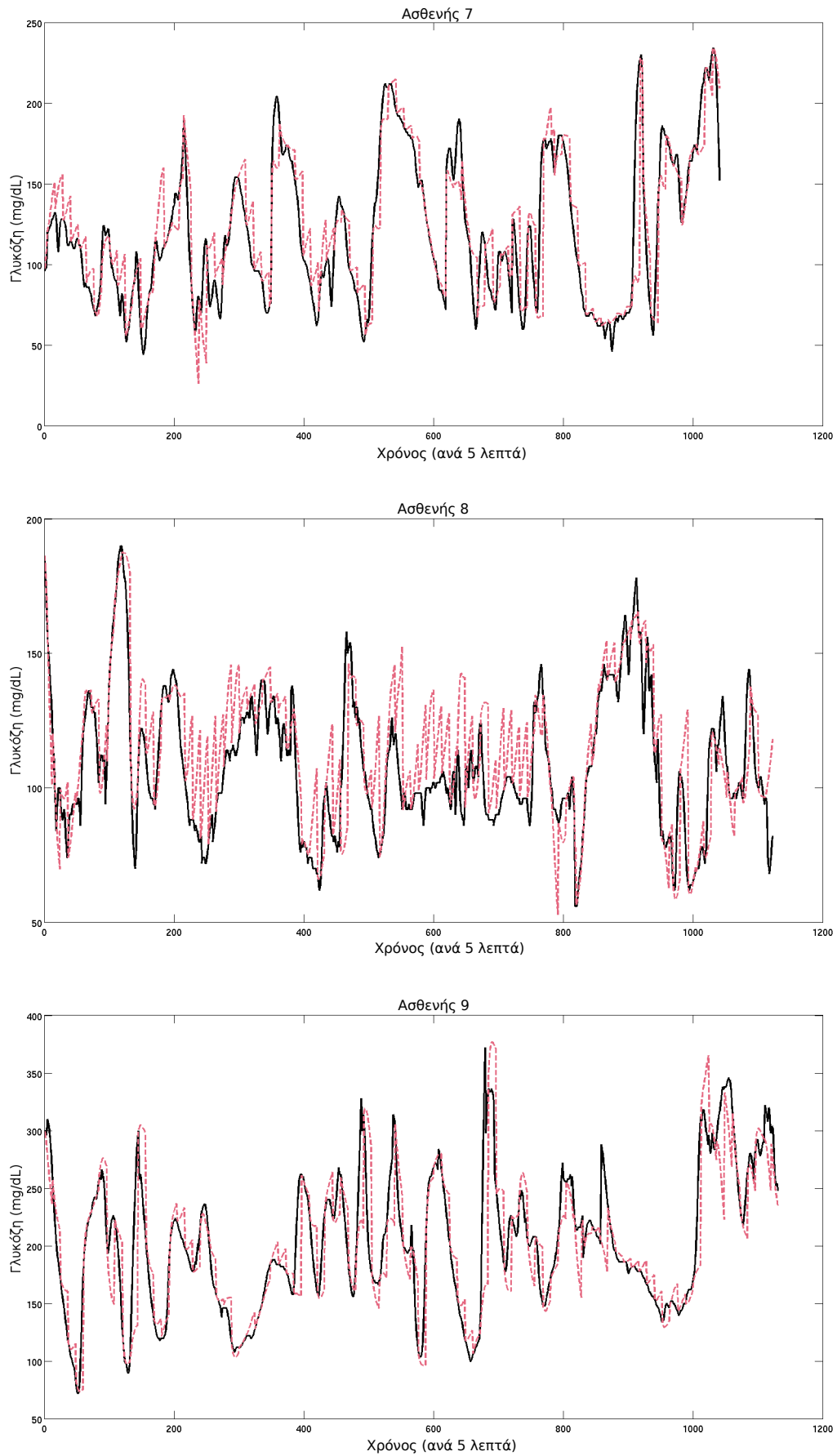
Σχήμα 6.10: Απεικόνιση των εκτιμώμενων (διακεκομμένη κόκκινη γραμμή) και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης (συνεχής μαύρη γραμμή) για τους πραγματικούς ασθενείς 10 έως 12 - Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων 30 λεπτά



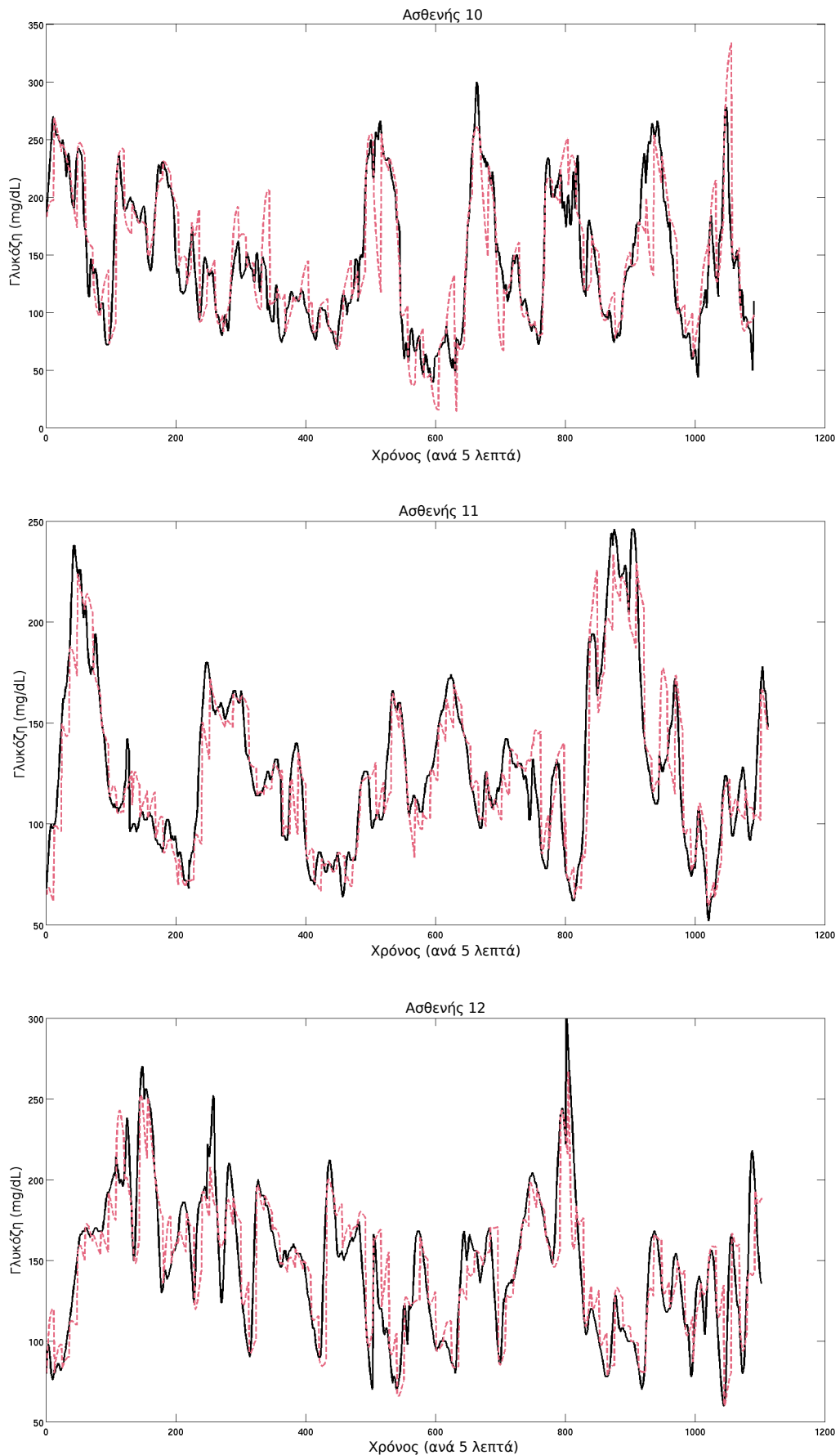
Σχήμα 6.11: Απεικόνιση των εκτιμώμενων (διακεκομμένη κόκκινη γραμμή) και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης (συνεχής μαύρη γραμμή) για τους πραγματικούς ασθενείς 1 έως 3 - Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων 60 λεπτά



Σχήμα 6.12: Απεικόνιση των εκτιμώμενων (διακεκομμένη κόκκινη γραμμή) και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης (συνεχής μαύρη γραμμή) για τους πραγματικούς ασθενείς 4 έως 6 - Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων 60 λεπτά



Σχήμα 6.13: Απεικόνιση των εκτιμώμενων (διακεκομμένη κόκκινη γραμμή) και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης (συνεχής μαύρη γραμμή) για τους πραγματικούς ασθενείς 7 έως 9 - Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων 60 λεπτά



Σχήμα 6.14: Απεικόνιση των εκτιμώμενων (διακεκομμένη κόκκινη γραμμή) και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης (συνεχής μαύρη γραμμή) για τους πραγματικούς ασθενείς 10 έως 12 - Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων 60 λεπτά

In silico Ασθενείς

Το μοντέλο προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης αξιολογήθηκε και σε 30 εικονικούς ασθενείς οι οποίοι προσομοιώνονται από τον UVa T1DM Simulator. Από αυτούς οι ασθενείς 1-10 αντιστοιχούν σε εφήβους, οι ασθενείς 11-20 αντιστοιχούν σε ενήλικες και οι ασθενείς 21-30 αντιστοιχούν σε παιδιά.

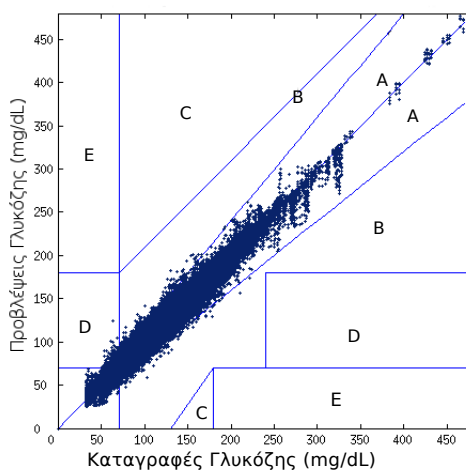
Στον πίνακα 6.7 παρουσιάζονται τα ποσοστά στις ζώνες των καμπυλών Clarke για χρονικό ορίζοντα μισής και μίας ώρας ενώ τα αντίστοιχα διαγράμματα απεικονίζονται στα σχήματα 6.15 και 6.16. Στον πίνακα 6.8 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά η τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος (RMSE), ο συντελεστής συσχέτισης (CC) και η μέση απόλυτη σχετική διαφορά (MARD). Στον πίνακα 6.9 παρουσιάζονται τα ποσοστά στις ζώνες των δυναμικών καμπυλών Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων μισής ώρας ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για χρονικό ορίζοντα μίας ώρας παρουσιάζονται στον πίνακα 6.10.

Σημειώνεται πως στην περίπτωση των εικονικών ασθενών ο αριθμός των μετρήσεων γλυκόζης που βρίσκεται στην περιοχή της υπογλυκαιμίας είναι μικρός. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο προκύπτουν αναπάντεχα υψηλά ποσοστά ακριβών προβλέψεων για την περιοχή της υπογλυκαιμίας.

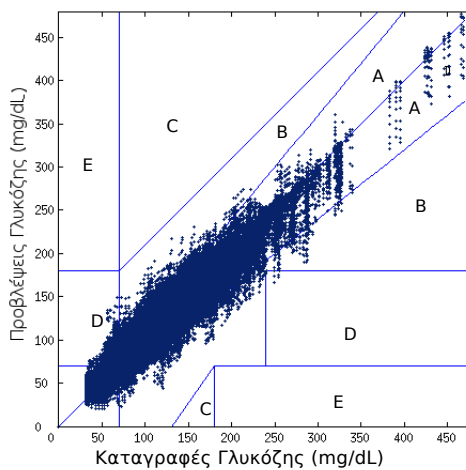
Πίνακας 6.7: Ποσοστά στις ζώνες των Καμπυλών Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 30 εικονικών ασθενών

Ζώνη	Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων	
	30 λεπτά	60 λεπτά
A	98.80%	92.95%
B	0.94%	6.07%
C	0.00%	0.00%
D	0.26%	0.98%
E	0.00%	0.00%

Στα σχήματα 6.17 έως 6.20 παρουσιάζεται ενδεικτικά για κάθε ηλικιακή κατηγορία (έφηβοι - ενήλικες - παιδιά) ένα διάγραμμα στο οποίο η εκτιμώμενη γλυκόζη είναι πιο κοντά στην καταγραφόμενη (ασθενείς 7, 14 και 28) και ένα διάγραμμα στο οποίο οι αποκλίσεις είναι μεγαλύτερες (ασθενείς 6, 15 και 25).



Σχήμα 6.15: Καμπύλες Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 30 λεπτά για το σύνολο προβλέψεων των 30 εικονικών ασθενών



Σχήμα 6.16: Καμπύλες Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 60 λεπτά για το σύνολο προβλέψεων των 30 εικονικών ασθενών

Πίνακας 6.8: Αποτελέσματα από την εφαρμογή του μοντέλου κινητικής της γλυκόζης σε 30 εικονικούς ασθενείς

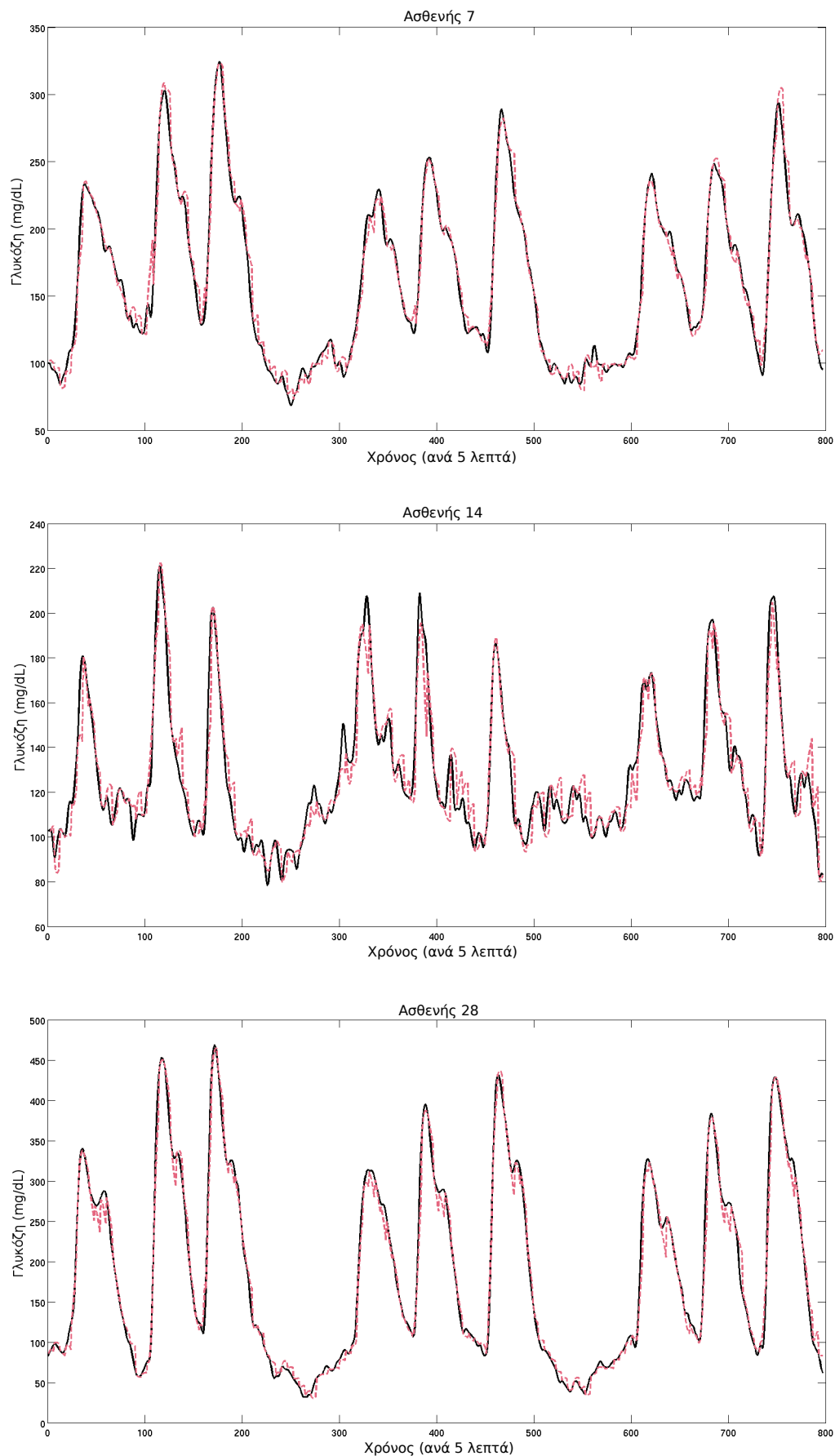
A/A Ατόμου	Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων					
	30 λεπτά			60 λεπτά		
	RMSE	CC	MARD(%)	RMSE	CC	MARD(%)
1	7.0582	0.91	4.08	10.7471	0.80	6.55
2	9.3065	0.98	4.02	14.6111	0.95	6.75
3	7.49	0.97	3.85	13.0831	0.91	6.35
4	7.5134	0.98	3.93	11.9810	0.95	6.45
5	8.1655	0.98	3.93	14.9373	0.95	6.98
6	8.2711	0.92	4.36	13.8407	0.76	7.52
7	8.3871	0.99	3.71	14.9133	0.97	6.13
8	8.8163	0.98	3.80	15.0525	0.95	6.42
9	7.4876	0.98	3.91	12.3356	0.94	6.58
10	6.2989	0.95	3.83	9.0038	0.9161	5.75
11	8.4243	0.97	4.87	13.6198	0.91	8.16
12	6.5610	0.96	4.23	9.4735	0.91	6.32
13	7.2630	0.92	3.86	11.9735	0.77	6.43
14	8.6995	0.96	4.55	13.6054	0.80	7.33
15	8.0622	0.92	4.45	12.6706	0.80	7.33
16	7.1219	0.97	3.62	10.6214	0.93	5.55
17	7.1384	0.92	4.03	11.3380	0.80	6.63
18	6.9821	0.94	4.56	11.0150	0.84	7.52
19	8.6232	0.97	5.41	14.3241	0.90	9.16
20	8.0691	0.97	3.99	13.1721	0.92	6.69
21	10.2910	0.97	6.99	18.6528	0.90	13.41
22	7.2739	0.98	4.85	12.8217	0.93	8.87
23	10.0685	0.99	5.23	16.6330	0.96	8.69
24	8.2851	0.95	7.89	12.7588	0.89	12.73
25	7.1179	0.94	6.47	11.4472	0.86	11.05
26	9.7019	0.98	5.09	18.6540	0.92	9.82
27	7.4882	0.91	5.93	12.1765	0.75	9.90
28	12.4612	0.99	4.89	23.7631	0.98	9.60
29	10.6298	0.96	6.98	17.1167	0.88	11.97
30	9.9038	0.99	5.08	17.8306	0.96	9.22
Μέση Τιμή	8.2986	0.96	4.75	13.8059	0.89	8.06
Τυπική Απόκλιση	1.3801	0.03	1.11	3.1232	0.07	2.11

Πίνακας 6.9: Ποσοστά στις ζώνες των Δυναμικών Καμπυλών Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 30 λεπτών για το σύνολο προβλέψεων των 30 εικονικών ασθενών

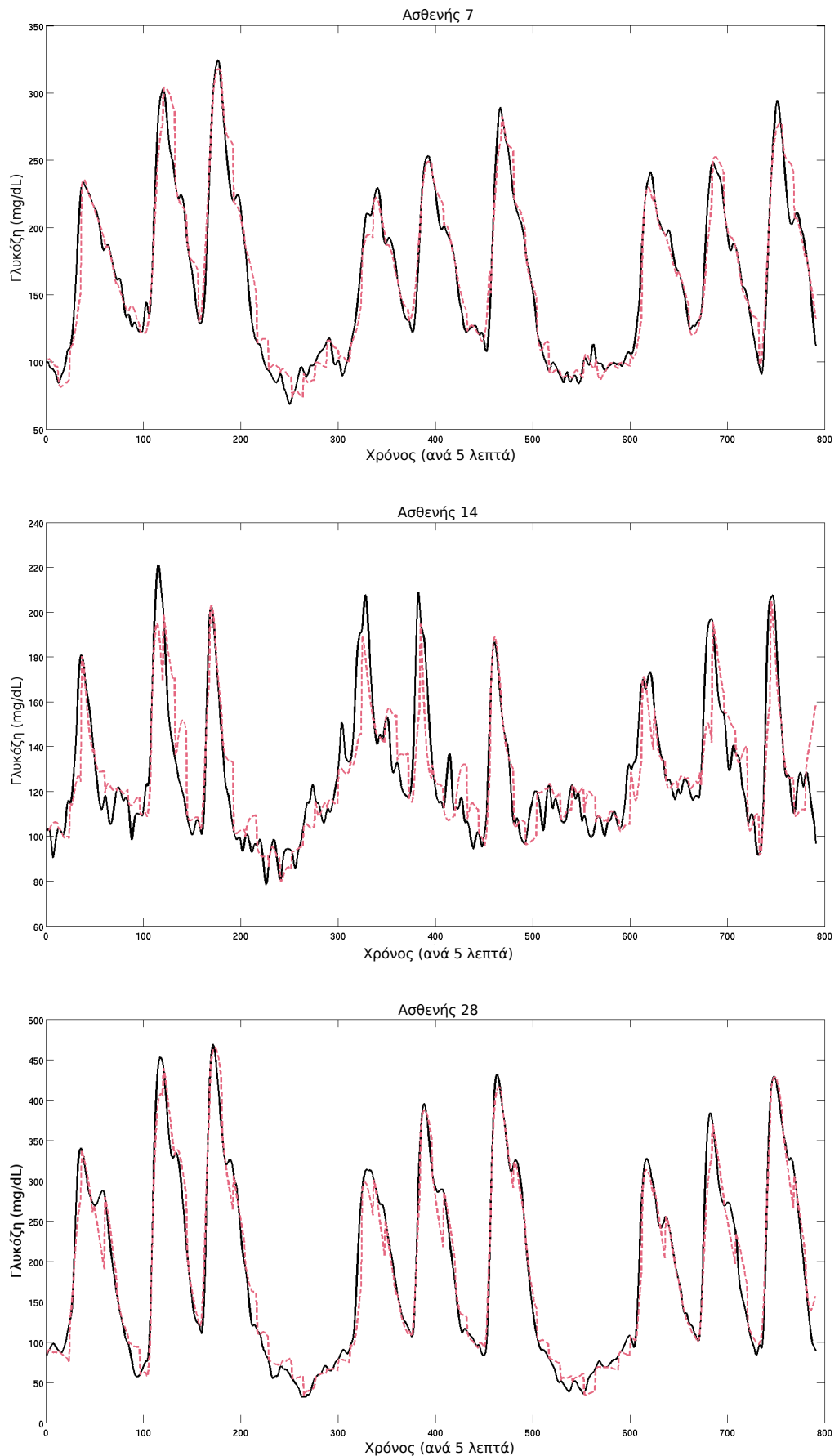
		P-EGA										
		Υπογλυκαιμία			Ευγλυκαιμία			Υπεργλυκαιμία				
		A	D	E	A	B	C	A	B	C	D	E
R-EGA	A_R	93.06	2.98	0.00	92.30	0.84	0.00	86.67	0.09	0.00	0.00	0.00
	B_R	2.36	0.50	0.00	3.95	0.24	0.00	9.62	0.02	0.00	0.00	0.00
	uC_R	0.10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.03	0.00	0.00
	IC_R	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.31	0.00	0.00	0.00	0.00
	uD_R	0.05	0.04	0.00	0.08	0.01	0.00	0.29	0.00	0.11	0.00	0.00
	ID_R	0.89	0.00	0.00	2.54	0.04	0.00	2.89	0.05	0.00	0.00	0.00
	uE_R	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	IE_R	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00
Ακριβείς Μετρήσεις		95.43			97.33			96.40				
Ήπια σφάλματα		1.00			2.67			0.63				
Σημαντικά σφάλματα		3.57			0.00			2.97				

Πίνακας 6.10: Ποσοστά στις ζώνες των Δυναμικών Καμπυλών Clarke για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 60 λεπτών για το σύνολο προβλέψεων των 30 εικονικών ασθενών

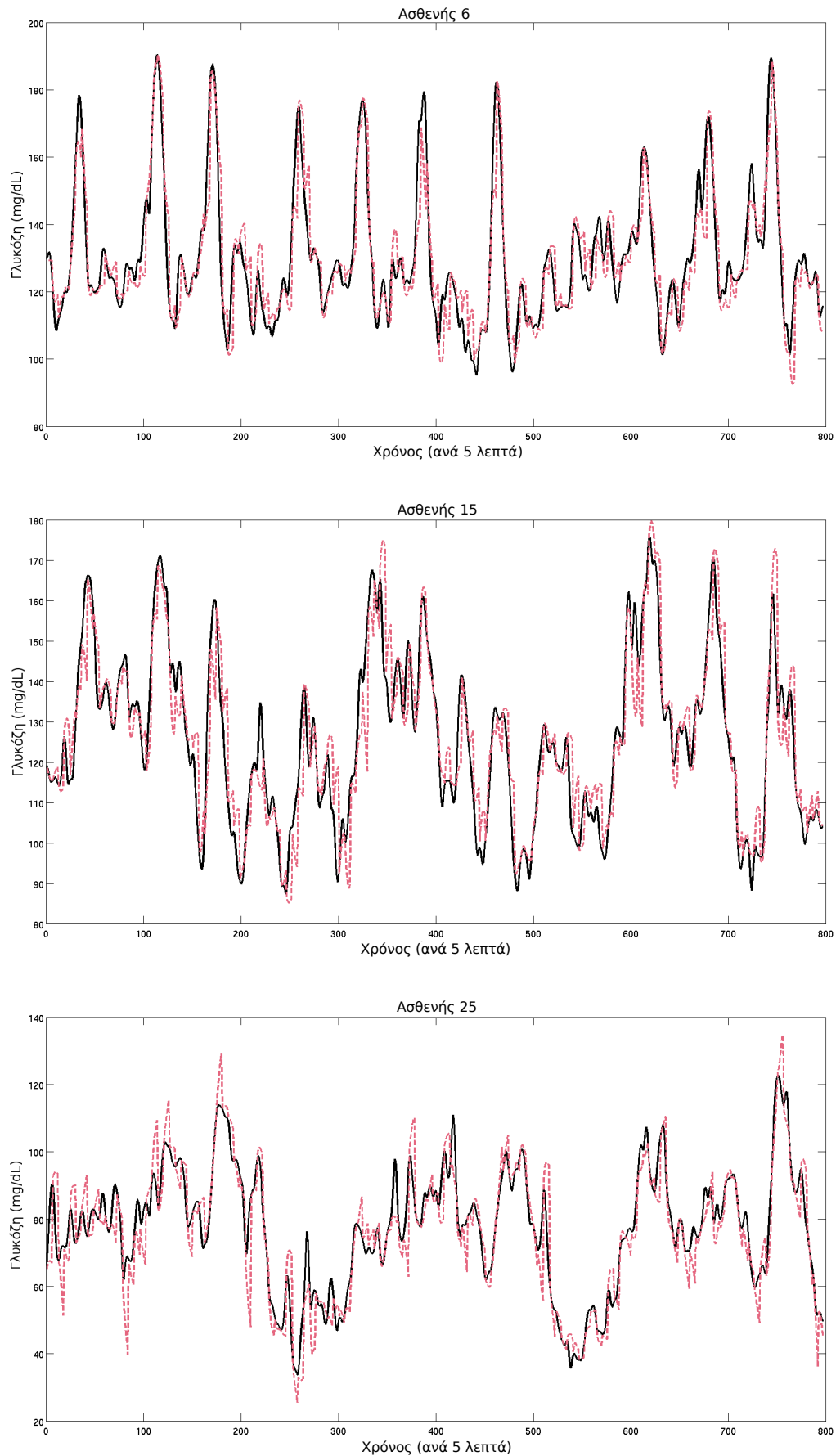
		P-EGA										
		Υπογλυκαιμία			Ευγλυκαιμία			Υπεργλυκαιμία				
		A	D	E	A	B	C	A	B	C	D	E
R-EGA	A_R	83.83	12.12	0.00	86.81	6.07	0.00	80.56	3.28	0.00	0.05	0.00
	B_R	2.33	0.75	0.00	3.86	0.63	0.00	10.87	0.66	0.00	0.01	0.00
	uC_R	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.030	0.00	0.00
	IC_R	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.39	0.13	0.00	0.00	0.00
	uD_R	0.11	0.02	0.00	0.05	0.05	0.00	0.35	0.02	0.00	0.00	0.00
	ID_R	0.77	0.01	0.00	2.40	2.40	0.00	3.31	0.33	0.00	0.00	0.00
	uE_R	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	IE_R	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00
Ακριβείς Μετρήσεις		86.16			97.36			95.36				
Ήπια σφάλματα		0.83			2.64			0.90				
Σημαντικά σφάλματα		13.00			0.00			3.74				



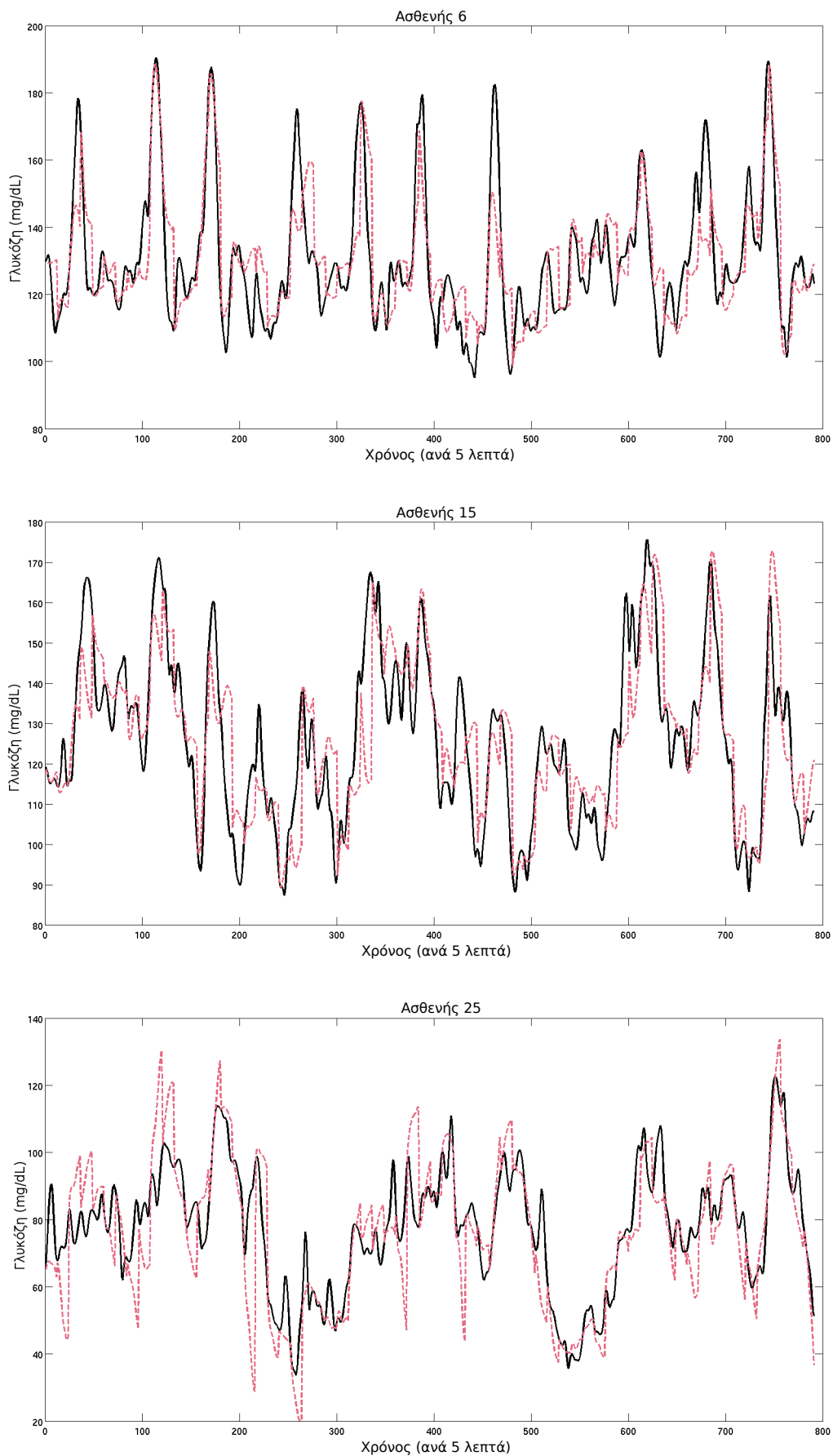
Σχήμα 6.17: Απεικόνιση των εκτιμώμενων (διακεκομμένη κόκκινη γραμμή) και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης (συνεχής μαύρη γραμμή) για τους ασθενείς 7, 14 και 28 - Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων 30 λεπτά



Σχήμα 6.18: Απεικόνιση των εκτιμώμενων (διακεκομμένη κόκκινη γραμμή) και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης (συνεχής μαύρη γραμμή) για τους ασθενείς 7, 14 και 28 - Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων 60 λεπτά



Σχήμα 6.19: Απεικόνιση των εκτιμώμενων (διακεκομμένη κόκκινη γραμμή) και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης (συνεχής μαύρη γραμμή) για τους ασθενείς 6, 15 και 25 - Χρονικός Οριζοντας Προβλέψεων 30 λεπτά

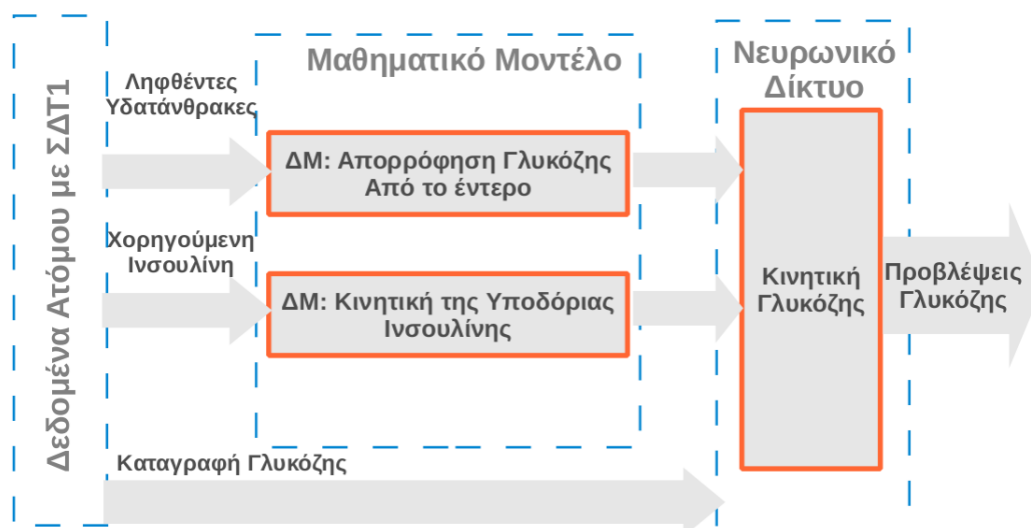


Σχήμα 6.20: Απεικόνιση των εκτιμώμενων (διακεκομμένη κόκκινη γραμμή) και πραγματικών επιπέδων γλυκόζης (συνεχής μαύρη γραμμή) για τους ασθενείς 6, 15 και 25 - Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων 60 λεπτά

6.2 Σύγκριση με άλλα μοντέλα

Για την καλύτερη αξιολόγηση του μοντέλου προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης, αναπτύχθηκε ένα ακόμη μοντέλο βασισμένο σε ένα Νευρωνικό Δίκτυο Πρόσθιας Τροφοδότησης (Feed Forward Neural Network - FFNN) προκειμένου να γίνει συγκριτική μελέτη. Επιπλέον, από την εργασία [103] υπήρχαν διαθέσιμα αποτελέσματα από την εφαρμογή ενός αντίστοιχου μοντέλου προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης στα ίδια δεδομένα των 12 πραγματικών ασθενών, το οποίο βασίζεται σε ένα Νευρωνικό Δίκτυο Ανατροφοδότησης (Recurrent Neural Network - RNN). Για το RNN υπήρχαν διαθέσιμα η Τετραγωνική Ρίζα του Μέσου Τετραγωνικού Σφάλματος (RMSE) και ο Συντελεστής Συσχέτισης (CC) για χρονικά ορίζοντα προβλέψεων μισής και μίας ώρας. Τόσο στο μοντέλο που βασίζεται στο FFNN όσο και στο μοντέλο που είναι βασισμένο σε RNN έχουν χρησιμοποιηθεί τα ίδια μοντέλα για την προσομοίωση της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης και της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο. Επίσης, η εκπαίδευση αλλά και η επικύρωση έγινε για το ίδιο σύνολο δεδομένων για όλα τα μοντέλα. Η διαφορά ανάμεσα στα προς σύγκριση μοντέλα έγκειται στον τύπο του νευρωνικού δικτύου που καλείται να προσομοιώσει την κινητική της γλυκόζης. Η γενική αρχιτεκτονική των συγκρινόμενων μοντέλων απεικονίζεται στο σχήμα 6.21.

Το FFNN που κατασκευάστηκε αποτελείται από ένα κρυφό επίπεδο 10 νευρώνων. Ως άνω όριο στον αριθμό εποχών τέθηκε το 200 ενώ χρησιμοποιήθηκε και η μέθοδος Πρώωρου Τερματισμού (Early Stopping) για την αποφυγή της υπερεκπαίδευσης του δικτύου. Ο αλγόριθμος εκπαίδευσης του δικτύου που επιλέχθηκε είναι ο αλγόριθμος των Lavenberg-Marquardt. Ως συνάρτηση ενεργοποίησης χρησιμοποιήθηκε η \tanh . Ο ρυθμός εκπαίδευσης τέθηκε ίσος με 0.05. Οι αρχικοποιήσεις αυτές έγιναν μετά από διερεύνηση.



Σχήμα 6.21: Γενική Αρχιτεκτονική των μοντέλων προς σύγκριση: Τα μαθηματικά μοντέλα προσομοίωσης της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης και απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο είναι κοινά, ενώ ο τύπος νευρωνικού δικτύου για την προσομοίωση της κινητικής της γλυκόζης είναι διαφορετικός

Στο FFNN τα αποτελέσματα εξαρτώνται έντονα από την αρχικοποίηση των βαρών των νευρώνων και για το λόγο αυτό, για την εύρεση των βέλτιστων βαρών εφαρμόστηκε ο 2-πλός μηχανισμός διασταυρωμένης επικύρωσης (2-fold cross validation) σε 10 διαφορετικά δίκτυα: Το σύνολο των διανυσμάτων που αποτελούν τα δεδομένα εκπαίδευσης χωρίστηκε με τυχαία κατανομή σε δύο σύνολα. Στην πρώτη φάση το πρώτο σύνολο χρησιμοποιήθηκε για εκπαίδευση και το δεύτερο για έλεγχο και στην επόμενη φάση έγινε το αντίστροφο. Από τους δύο ελέγχους υπολογίστηκε η μέση τιμή του RMSE. Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε για 10 διαφορετικά δίκτυα (με διαφορετικά αρχικά βάρη νευρώνων) και επιλέχθηκε το δίκτυο με την ελάχιστη τιμή της μέσης τιμής του RMSE.

6.2.1 Αποτελέσματα

Πραγματικοί ασθενείς

Στους πίνακες 6.11 και 6.12 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από την σύγκριση του μοντέλου που αναπτύχθηκε με το μοντέλο που βασίζεται σε Νευρωνικό Δίκτυο Ανατροφοδότησης (RNN) και με το μοντέλο που βασίζεται σε Νευρωνικό Δίκτυο Πρόσθιας Τροφοδότησης (FFNN). Η σύγκριση των μοντέλων έγινε ως προς το RMSE, τον CC, το MARD και τα ποσοστά ακριβών προβλέψεων, ήπιων και σημαντικών σφαλμάτων ανά περιοχή (υπογλυκαιμία, ευγλυκαιμία και υπεργλυκαιμία). Για το μοντέλο που είναι βασισμένο σε RNN δεν υπήρχαν αποτελέσματα για το MARD.

Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα, το μοντέλο προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης βασισμένο σε SOM εμφανίζει το χαμηλότερο RMSE και το χαμηλότερο MARD ενώ έχει τον υψηλότερο δείκτη συσχέτισης CC από τα τρία μοντέλα με το FFNN να παρουσιάζει τη χειρότερη απόδοση. Το σημαντικότερο όμως, που παρατηρείται από την σύγκριση των

Πίνακας 6.11: Συγκριτική παρουσίαση του RMSE, του CC και του MARD για τα τρία μοντέλα στους πραγματικούς ασθενείς

		Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων					
		30 λεπτά			60 λεπτά		
		SOM	RNN	FFNN	SOM	RNN	FFNN
RMSE	Μέση Τιμή	14.1056	16.2358	18.1393	23.1939	25.4858	28.8756
	Τυπική Απόκλιση	4.5790	4.5199	6.1783	6.4055	6.3489	10.0395
CC	Μέση Τιμή	0.95	0.94	0.91	0.84	0.83	0.77
	Τυπική Απόκλιση	0.02	0.02	0.02	0.06	0.04	0.06
MARD	Μέση Τιμή	6.87	-	8.50	12.48	-	15.22
	Τυπική Απόκλιση	2.04	-	2.17	3.16	-	4.22

Πίνακας 6.12: Συγκριτική παρουσίαση των ακριβών προβλέψεων, των ήπιων σφαλμάτων και των σημαντικών σφαλμάτων ανά περιοχή για τα τρία μοντέλα στους πραγματικούς ασθενείς

		Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων					
		30 λεπτά			60 λεπτά		
		SOM	RNN	FFNN	SOM	RNN	FFNN
Υπογλυκαιμία	Ακριβείς Προβλέψεις	81.06	75.20	66.46	63.22	53.67	50.65
	Ήπια Σφάλματα	3.48	8.42	1.48	2.83	6.55	1.67
	Σημαντικά Σφάλματα	15.46	16.38	32.06	33.95	39.78	47.68
Ευγλυκαιμία	Ακριβείς Προβλέψεις	92.18	92.04	91.33	91.71	93.63	90.72
	Ήπια Σφάλματα	7.59	7.95	8.38	7.97	6.34	8.81
	Σημαντικά Σφάλματα	0.20	0.01	0.29	0.29	0.03	0.47
Υπεργλυκαιμία	Ακριβείς Προβλέψεις	88.27	88.29	81.79	87.19	88.63	81.67
	Ήπια Σφάλματα	2.96	11.44	7.44	3.45	10.43	6.37
	Σημαντικά Σφάλματα	8.77	0.27	10.76	9.36	0.94	11.96

τριών μοντέλων είναι πως το SOM εμφανίζει σημαντικά μεγαλύτερη ακρίβεια στην ανίχνευση υπογλυκαιμιών και από τα δύο άλλα μοντέλα ενώ στην ευγλυκαιμία και στην υπεργλυκαιμία δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών μοντέλων.

In silico ασθενείς

Για τους 30 *in silico* ασθενείς έγινε σύγκριση μεταξύ του μοντέλου προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης βασισμένο σε SOM που αναπτύχθηκε, με το μοντέλο που είναι βασισμένο στη χρήση ενός FFNN όπως περιγράφηκε προηγουμένως. Επιπλέον, και στα δύο αυτά μοντέλα επιχειρήθηκε η αύξηση του αριθμού των νευρώνων προκειμένου να διαπιστωθεί η επίδραση αυτής της μεταβολής στην απόδοση των μοντέλων. Έτσι, κατασκευάστηκε ένα ακόμη μοντέλο βασισμένο σε SOM 16 νευρώνων (πλέγματος 4×4) και ένα ακόμη μοντέλο βασισμένο σε FFNN 15 νευρώνων ενός κρυφού επιπέδου. Τα αποτελέσματα από τη σύγκριση των 4 μοντέλων παρουσιάζονται στους πίνακες 6.13 και 6.14. Η σύγκριση των μοντέλων έγινε ως προς το RMSE, τον CC, το MARD και τα ποσοστά ακριβών προβλέψεων, ήπιων και σημαντικών σφαλμάτων ανά περιοχή (υπογλυκαιμία, ευγλυκαιμία και υπεργλυκαιμία).

Από την σύγκριση των τεσσάρων μοντέλων την καλύτερη απόδοση εμφανίζει το SOM 16 νευρώνων. Η αύξηση στον αριθμό των νευρώνων βελτίωσε σημαντικά τα αποτελέσματα στο SOM (κάτι που δεν παρατηρήθηκε και στους πραγματικούς ασθενείς). Αντίθετα, στο FFNN

Πίνακας 6.13: Συγκριτική παρουσίαση του RMSE, του CC και του MARD για τα τέσσερα μοντέλα στους εικονικούς ασθενείς

		Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων							
		30 λεπτά				60 λεπτά			
Νευρώνες		SOM 9	SOM 16	FFNN 10	FFNN 15	SOM 9	SOM 16	FFNN 10	FFNN 15
RMSE	Μέση Τιμή	8.2986	7.6116	7.9483	8.6136	13.8059	11.9537	13.0807	14.1065
	Τυπική Απόκλιση	1.3801	1.0122	1.2178	1.9666	3.1232	2.2245	3.5045	4.1495
CC	Μέση Τιμή	0.96	0.96	0.96	0.95	0.89	0.91	0.90	0.89
	Τυπική Απόκλιση	0.03	0.02	0.03	0.03	0.07	0.06	0.06	0.08
MARD	Μέση Τιμή	4.75	4.48	4.36	4.54	8.06	7.27	7.43	7.65
	Τυπική Απόκλιση	1.11	0.98	1.19	1.30	2.11	1.75	2.24	2.21

η αύξηση του αριθμού των νευρώνων χειροτέρευσε την απόδοση του μοντέλου. Και στην περίπτωση των εικονικών ασθενών παρατηρείται πως το SOM εμφανίζει μεγαλύτερη ακρίβεια στην πρόβλεψη υπογλυκαιμιών.

Πίνακας 6.14: Συγκριτική παρουσίαση των ακριβών προβλέψεων, των ήπιων σφαλμάτων και των σημαντικών σφαλμάτων ανά περιοχή για τα τέσσερα μοντέλα στους εικονικούς ασθενείς

		Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων							
		30 λεπτά				60 λεπτά			
		SOM 9	SOM 16	FFNN 10	FFNN 15	SOM 9	SOM 16	FFNN 10	FFNN 15
	Νευρώνες								
Υπογλυκαιμία	Ακριβείς Προβλέψεις	95.43	95.65	93.77	92.95	86.16	86.44	84.74	84.12
	Ήπια Σφάλματα	0.99	0.83	1.18	1.24	0.83	0.72	0.92	0.94
	Σημαντικά Σφάλματα	3.57	3.52	5.03	5.79	13.00	12.84	14.34	14.94
Ευγλυκαιμία	Ακριβείς Προβλέψεις	97.33	97.79	98.00	97.55	97.36	97.82	97.93	97.50
	Ήπια Σφάλματα	2.67	2.21	1.96	2.32	2.64	2.18	2.04	2.35
	Σημαντικά Σφάλματα	0.00	0.00	0.04	0.13	0.00	0.00	0.03	0.15
Υπεργλυκαιμία	Ακριβείς Προβλέψεις	96.40	97.86	96.72	96.59	95.36	97.36	95.35	95.07
	Ήπια Σφάλματα	0.63	0.29	0.89	0.89	0.90	0.52	1.17	0.95
	Σημαντικά Σφάλματα	2.97	1.85	2.39	2.52	3.74	2.12	3.48	3.98

Κεφάλαιο 7

Επίλογος

7.1 Συμπεράσματα

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί μία μεταβολική ασθένεια η οποία πλήττει ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού και συνεχίζει να εξαπλώνεται με ταχείς ρυθμούς. Η ασθένεια αυτή είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση πολλών βραχυχρόνιων και μακροχρόνιων επιπλοκών μειώνοντας το επίπεδο ζωής των διαβητικών. Ταυτόχρονα, το συνολικό κόστος που προκύπτει από το ΣΔ, για φαρμακευτική περίθαλψη καθώς και λόγω μειωμένης παραγωγικότητας, σε παγκόσμιο επίπεδο είναι ιδιαίτερα υψηλό. Για τους λόγους αυτούς, η έρευνα στέφεται στη βελτίωση της διαχείρισης του διαβήτη με σκοπό την πρόληψη των επιπλοκών. Προς το παρόν, το μόνο διαθέσιμο μέσο για τη διαχείριση του ΣΔ είναι η χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης. Στην περίπτωση αυτή, η αποτελεσματικότητα του γλυκαιμικού ελέγχου εξαρτάται από τη ρύθμιση των δόσεων ινσουλίνης. Ιδανικά, το ζητούμενο είναι οι δόσεις ινσουλίνης να προσαρμόζονται για κάθε χρονική στιγμή στις εκάστοτε απαιτήσεις του οργανισμού. Αυτό επιχειρεί να υλοποιήσει το Τεχνητό Πάγκρεας, να ρυθμίζει δηλαδή, τις δόσεις ινσουλίνης σε πραγματικό χρόνο ανάλογα με τα επίπεδα γλυκόζης του οργανισμού και τις διαταραχές του συστήματος όπως λήψη τροφής και φυσική άσκηση.

Για την υλοποίηση του Τεχνητού Παγκρέατος ιδιαίτερα σημαντική κρίνεται η ύπαρξη ενός μοντέλου προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης. Ένα τέτοιο μοντέλο μπορεί να παρέχει μία εκτίμηση του μελλοντικού προφίλ γλυκόζης του ατόμου με δεδομένες τις καταγραφές γλυκόζης από μία Διάταξη Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης, αλλά και τις διαταραχές του συστήματος. Η πληροφορία για την εξέλιξη της γλυκόζης μπορεί να αξιοποιηθεί από το Τεχνητό Πάγκρεας για τον πιο αποδοτικό έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης. Επιπλέον, ένα μοντέλο προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης μπορεί να αξιοποιηθεί ανεξάρτητα από τον έλεγχο κλειστού βρόχου, απλά για την έγκαιρη ανίχνευση υπογλυκαιμιών και υπεργλυκαιμιών επεισοδίων έτσι ώστε να υπάρξει κάποια διορθωτική κίνηση όπως λήψη τροφής ή χορήγηση ινσουλίνης. Η ανίχνευση υπογλυκαιμιών κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική για τους διαβητικούς καθώς οι υπογλυκαιμίες είναι ένα συχνό πρόβλημα που αντιμετωπίζουν οι διαβητικοί, συχνά λόγω λάθους εκτίμησης της δόσης ινσουλίνης.

Με την παρούσα διπλωματική εργασία αναπτύχθηκε και αξιολογήθηκε ένα εξατομικευμέ-

νο μοντέλο προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης για άτομα με ΣΔΤ1 βασισμένο σε Αυτο-Οργανούμενους Χάρτες (SOMs). Το μοντέλο αξιολογήθηκε για την ικανότητά του να παρέχει προβλέψεις γλυκόζης για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων μισής και μίας ώρας. Για την αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 12 πραγματικούς ασθενείς καθώς και δεδομένα από 30 εικονικούς ασθενείς. Επίσης, το μοντέλο συγκρίθηκε με δύο ακόμα μοντέλα προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης βασισμένα σε ένα Νευρωνικό Δίκτυο Ανατροφοδότησης (Reccurent Neural Network - RNN) και σε ένα Νευρωνικό Δίκτυο Πρόσθιας Τροφοδότησης (Feed Forward Neural Network - FFNN), αντίστοιχα.

Από τα αποτελέσματα προέκυψε πως το μοντέλο που αναπτύχθηκε εμφανίζει μεγάλη ακρίβεια στις προβλέψεις. Συγκρινόμενο με τα άλλα δύο μοντέλα, όσον αφορά τους εικονικούς ασθενείς, παρουσίασε σχεδόν παρόμοια συμπεριφορά με το μοντέλο βασισμένο σε FFNN ενώ στους πραγματικούς ασθενείς επέδειξε σημαντικά καλύτερη συμπεριφορά. Η γλυκόζη στους εικονικούς ασθενείς παρουσιάζει μία περιοδική συμπεριφορά με αποτέλεσμα η δυναμική να μπορεί εύκολα να συλληφθεί και από ένα απλό νευρωνικό δίκτυο. Αντίθετα, στους πραγματικούς ασθενείς υπάρχουν τυχαιότητες και άγνωστες διαταραχές και είναι πιο δύσκολο για ένα νευρωνικό δίκτυο να συλλάβει τη δυναμική της γλυκόζης. Ένα πολύ σημαντικό εύρημα από τη σύγκριση του μοντέλου βασισμένο σε SOM με τα δύο άλλα μοντέλα είναι η υπεροχή του μοντέλου ως προς την ανίχνευση υπογλυκαιμιών. Από πλευράς υλοποίησης, ένα πλεονέκτημα του μοντέλου που βασίζεται σε SOM είναι πως τα αποτελέσματα δεν επηρεάζονται από την αρχικοποίηση των βαρών των νευρώνων. Αντίθετα, και στα άλλα δύο μοντέλα τα αποτελέσματα εξαρτώνται από την επιλογή των αρχικών βαρών πράγμα που σημαίνει πως απαιτείται συστηματική αναζήτηση για την επιλογή των βέλτιστων αρχικών βαρών.

Επιπλέον, η απόδοση του μοντέλου που αναπτύχθηκε είναι ικανοποιητική για μικρό αριθμό νευρώνων πράγμα που σημαίνει πως η πολυπλοκότητα του συστήματος διατηρείται χαμηλή. Ένα ακόμη σημαντικό χαρακτηριστικό του συγκεκριμένου μοντέλου είναι πως μπορεί να διαχειριστεί δεδομένα τα οποία χαρακτηρίζονται από θόρυβο καθώς η κβαντοποίηση που υλοποιείται από το SOM λειτουργεί σαν αποθρομβοποιητής των καταγραφών γλυκόζης.

7.2 Μελλοντική Έρευνα

Τα αποτελέσματα από την αξιολόγηση του μοντέλου ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά ωστόσο κατέδειξαν τα σημεία στα οποία υπάρχει χώρος για βελτιώσεις:

- Καταρχήν, παρατηρήθηκε πως τα βέλτιστα αποτελέσματα δεν προέκυπταν απαραίτητα για τον ίδιο αριθμό νευρώνων σε όλους τους ασθενείς. Επομένως, σε επόμενο στάδιο πρέπει με έναν κατάλληλο αλγόριθμο ο αριθμός των νευρώνων να προσαρμόζεται στον κάθε ασθενή.
- Επιπλέον, παρατηρήθηκε πως η μεγάλη ακρίβεια στην περιοχή των υπογλυκαιμιών εξασφαλιζόταν για μικρό αριθμό νευρώνων ενώ με την αύξηση των νευρώνων το πλεονέκτημα αυτό περιοριζόταν. Το γεγονός αυτό δεν παρατηρήθηκε και για τις περιοχές της

ευγλυκαιμίας και της υπεργλυκαιμίας. Μία τακτική που θα μπορούσε να διερευνηθεί μελλοντικά είναι η χρήση πολλαπλών SOMs, διαφορετικών για κάθε περιοχή.

- Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η ενσωμάτωση του μοντέλου προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης σε έναν ελεγκτή για την υλοποίηση του Τεχνητού Παγκρέατος. Οι εκτιμήσεις μελλοντικών τιμών γλυκόζης που παρέχονται από το μοντέλο προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης μπορούν να αξιοποιηθούν από έναν προβλεπτικό ελεγκτή (MPC) για την εύρεση της βέλτιστης δόσης ινσουλίνης σε πραγματικό χρόνο σε ασθενείς με ΣΔΤ1.
- Επίσης, αναμένεται βελτίωση της απόδοσης του μοντέλου με την προσθήκη μίας ακόμη μεταβλητής εισόδου στο σύστημα που θα ποσοτικοποιεί τη φυσική άσκηση, όπως ο καρδιακός ρυθμός, σε περίπτωση που είναι διαθέσιμα δεδομένα που παρέχουν τέτοια πληροφορία.
- Τέλος, αξίζει να γίνει διερεύνηση της απόδοσης του μοντέλου εφαρμόζοντας κάποια διαφορετική της ευκλείδειας απόστασης, μετρική σχέση για την εκπαίδευση του δικτύου.

Βιβλιογραφία

- [1] L. Szablewski, “Glucose homeostasis - mechanism and defects,” in *Diabetes - Damages and Treatments*, 2011.
- [2] Wikipedia, The Free Encyclopedia. Diabetes mellitus. [Online]. Available: http://en.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus
- [3] About Diabetes. International Diabetes Federation. [Online]. Available: <http://www.idf.org/about-diabetes>
- [4] “Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia,” World Health Organization, 2006.
- [5] National Diabetes Information Clearinghouse. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). [Online]. Available: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/diagnosis/>
- [6] D. Whiting, L. Guariguata, C. Weil, and J. Shaw, “IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030,” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 94, no. 3, pp. 311–321, 2011.
- [7] Diabetes Public Health Resource. Centers for Disease Control and Prevention. [Online]. Available: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/incidence/fig1.htm>
- [8] National Diabetes Fact Sheet. Centers for Disease Control and Prevention. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf
- [9] S. Clarke and J. Foster, “A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus,” *British Journal of Biomedical Science*, vol. 69, no. 2, pp. 83–93, 2012.
- [10] Laser Systems. Wolfson Applied Science Project. [Online]. Available: <http://www.watl.bham.ac.uk/WASP/LANCETS/Laser-~1.htm>
- [11] Diabetes and Continuous Glucose Monitoring. WebMD. [Online]. Available: <http://www.webmd.com/diabetes/continuous-glucose-monitoring>

- [12] B. P. Kovathev, D. J. Cox, L. A. Gonder-Frederick, and W. L. Clarke, “Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors,” *Diabetes Care*, vol. 27, no. 8, pp. 1922–1928, 2004.
- [13] N. Oliver, C. Toumazou, A. Cass, and D. Johnston, “Glucose sensors: a review of current and emerging technology,” *Diabetic Medicine*, vol. 26, pp. 197–210, 2009.
- [14] Gluowatch - it can read blood glucose, but what about time? HippocraTech. [Online]. Available: <http://hippocratech.wordpress.com/2007/12/19/gluowatch-it-can-read-blood-glucose-but-what-about-time/>
- [15] D. Mendosa. The Gluowatch Biographer. [Online]. Available: <http://www.mendosa.com/gluowatch.htm>
- [16] Continuous Glucose Monitoring (CGM) system. Children with Diabetes in the UK. [Online]. Available: <http://www.childrenwithdiabetesuk.org/helpful-information/insulin-regimes-and-blood-monitoring/continuous-glucose-monitoring-cgm-system/>
- [17] D. A. Gough and J. C. Armour, “Development of the implantable glucose sensor - What are the prospects and why is it taking so long?” *Diabetes*, vol. 44, no. 9, pp. 1006–1009, 1995.
- [18] Premixed insulin analogues: A comparison with other treatments for Type 2 Diabetes. Agency for Healthcare Research and Quality. [Online]. Available: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayProduct&productID=124>
- [19] The Implantable Insulin pump. [Online]. Available: <http://theiipump.com/>
- [20] Andrews, Bernstein, Maranto, and Nicotra. Insulin Pen Exposure. [Online]. Available: <http://www.insulinpenexposure.com/>
- [21] Jet injector - About the technology. PATH. [Online]. Available: <http://www.path.org/projects/jet-injector-technology.php>
- [22] Endocrinology and Diabetes. Penn Medicine. [Online]. Available: http://www.pennmedicine.org/health_info/diabetes1/000263.html
- [23] Insulin pump and travelling. Enseval Medica Prima. [Online]. Available: <http://emp.co.id/?ForceFlash=true/blog/News-Insulin-pump-and-Travelling.html>
- [24] Insulin Pumps. MedTech Blog. [Online]. Available: <http://medtechblog.com/tag/insulin-pumps/>
- [25] E. Semizer, M. Yuceer, I. Atasoy, and R. Berber, “Comparison of control algorithms for the blood glucose concentration in a virtual patient with an artificial pancreas,” *Chemical Engineering Research and Design*, vol. 90, no. 7, pp. 926–937, 2012.

- [26] B. W. Bequette, “Challenges and recent progress in the development of a closed-loop artificial pancreas,” *Annual Reviews in Control*, vol. 36, no. 2, pp. 255–266, 2012.
- [27] K. Lunze, T. Singh, M. Walter, M. D. Brendel, and S. Leonhardt, “Blood glucose control algorithms for type 1 diabetic patients: A methodological review,” *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 8, no. 2, pp. 107–119, 2013.
- [28] J. E. Yousef, J. Castle, and W. K. Ward, “A review of closed-loop algorithms for glycemic control in the treatment of type 1 diabetes,” *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 2, no. 1, pp. 518–532, 2009.
- [29] E. Renarda, A. Farret, J. Placec, A. Wojtusciszyn, and J. Bringer, “Towards an artificial pancreas at home,” *Diabetes & Metabolism*, vol. 37, no. 4, pp. 94–98, 2011.
- [30] R. Hovorka, M. E. Wilinska, L. J. Chassin, and D. B. Dunger, “Roadmap to the artificial pancreas,” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 74, no. 2, pp. 178–182, 2006.
- [31] F. Cameron, D. Wilson, B. Buckingham, H. Arzumanyan, P. Clinton, H. Chase, J. Lum, D. Maahs, P. Calhoun, and B. Bequette, “In-patient studies of a kalman filter based predictive pump shut-off algorithm,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 6, no. 5, pp. 1142–1147, 2012.
- [32] B. Buckingham, F. Cameron, J. Lum, D. Maahs, P. Clinton, B. Harris, J. Realsen, B. Bequette, D. Wilson, R. Beck, and H. Chase, “Randomized outpatient in-home pilot trial of predictive nocturnal pump shut-off,” in *72nd Scientific Meeting of the American Diabetes Association*, Philadelphia, 2012.
- [33] E. Renard, “Implantable closed loop glucose-sensing and insulin delivery: the future for insulin pump therapy,” *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 2, no. 6, pp. 708–716, 2002.
- [34] E. Renard, G. Costalat, H. Chevassus, and J. Bringer, “Artificial beta-cell: clinical experience toward an implantable closed-loop insulin delivery system,” *Diabetes & Metabolism*, vol. 32, no. 5, pp. 497–502, 2006.
- [35] E. Renard, J. Place, M. Cantwell, H. Chevassus, and M. Palerm, “Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas,” *Diabetes Care*, vol. 33, no. 1, pp. 121–127, 2010.
- [36] A. V. Bon, J. Hermanides, J. Koops, J. Hoekstra, and J. DeVries, “Postprandial glycemic excursions with the use of a closed-loop platform in subjects with type 1 diabetes: A pilot study,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 4, no. 4, pp. 923–928, 2010.

- [37] A. V. Bon, L. Jonker, R. Doebrugge, R. Koops, J. Hoekstra, and J. DeVries, “Feasibility of a bihormonal closed-loop system to control postexercise and postprandial glucose excursions,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 6, no. 5, pp. 1114–1122, 2012.
- [38] A. V. Bon, E. Verbitskiy, G. von Basum, J. Hoekstra, and J. DeVries, “Exercise in closed-loop control: A major hurdle,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 5, no. 6, pp. 1337–1341, 2011.
- [39] R. Findeisen and F. Allgower, “An introduction to nonlinear model predictive control,” 2002.
- [40] B. Kovatchev, C. Cobelli, E. Renard, S. Anderson, M. Breton, S. Patek, W. Clarke, D. Bruttomesso, A. Maran, S. Costa, A. Avogaro, C. D. Man, A. Facchinetti, L. Magni, G. D. Nicolao, J. Place, and A. Farret, “Multinational study of subcutaneous model-predictive closed-loop control in type 1 diabetes mellitus: Summary of results,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 4, no. 6, pp. 1374–1381, 2010.
- [41] R. Parker, E. Gatzke, and F. Dowie, “Advanced model predictive control (MPC) for type i diabetic patient blood glucose control,” in *American Control Conference*, vol. 5, Chicago, 28-30 Jun 2000.
- [42] R. Hovorka, L. Chassin, M. Wilinska, V. Canonico, J. Akwi, M. Federici, M. Massi-Benedetti, I. Hutzli, C. Zaugg, H. Kaufmann, M. Both, T. Vering, H. Schaller, L. Schaupp, M. Bodenlenz, and T. Pieber, “Closing the loop: the adicol experience,” *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 6, no. 3, pp. 307–318, 2004.
- [43] R. Hovorka, J. Kremen, J. Blaha, M. Matias, K. Anderlova, L. Bosanska, T. Roubicek, M. Wilinska, L. Chassin, S. Svacina, and M. Haluzik, “Blood glucose control by a model predictive control algorithm with variable sampling rate versus a routine glucose management protocol in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial,” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 92, no. 8, pp. 2960–2964, 2007.
- [44] L. Magni, D. Raimondo, C. D. Man., G. D. Nicolao, B. Kovatchev, and C. Cobelli, “Model predictive control of glucose concentration in type i diabetic patients: An in silico trial,” *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 4, no. 4, pp. 338–346, 2009.
- [45] H. Lee and B. Bequette, “A closed-loop artificial pancreas based on model predictive control: Human-friendly identification and automatic meal disturbance rejection,” *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 4, no. 4, pp. 347–354, 2009.

- [46] P. Soru, G. D. Nicolao, C. Toffanin, C. D. Man, C. Cobelli, and L. Magni, “MPC based artificial pancreas: Strategies for individualization and meal compensation,” *Annual Reviews in Control*, vol. 36, no. 1, pp. 118–128, 2012.
- [47] G. Schlotthauer, L. G. Gamero, M. E. Torres, and G. A. Nicolini, “Modeling, identification and nonlinear model predictive control of type i diabetic patient,” *Medical Engineering & Physics*, vol. 28, no. 3, pp. 240–250, 2006.
- [48] R. Hovorka, V. Canonico, L. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M. O. Federici, T. Pieber, H. Schaller, L. Schaupp, T. Vering, and M. Wilinska, “Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes,” *Physiological Measurement*, vol. 25, no. 4, pp. 905–920, 2004.
- [49] K. Zarkogianni, A. Vazeou, S. Mougiakakou, A. Prountzou, and K. Nikita, “An insulin advisory system based on autotuning nonlinear model-predictive control,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 58, no. 9, pp. 2467–2477, 2011.
- [50] Wikipedia. H-infinity methods in control theory. [Online]. Available: http://http://en.wikipedia.org/wiki/H-infinity_methods_in_control_theory
- [51] E. Ruiz-Velazqueza, R. Femat, and D. Campos-Delgado, “Blood glucose control for type i diabetes mellitus: A robust tracking h_∞ problem,” *Control Engineering Practice*, vol. 12, no. 9, pp. 1179–1195, 2004.
- [52] G. Quiroz and R. Femat, “Theoretical blood glucose control in hyper- and hypoglycemic and exercise scenarios by means of an h_∞ algorithm,” *Journal of Theoretical Biology*, vol. 263, no. 1, pp. 154–160, 2010.
- [53] C. Flores-Gutierrez, R. Femat, and E. Ruiz-Velazquez, “On hypoglycemic levels induced by h_∞ control on type i diabetes mellitus,” *Applied Mathematics and Computation*, vol. 218, no. 2, pp. 376–385, 2011.
- [54] B. Cosenza, “Off-line control of the postprandial glycemia in type 1 diabetes patients by a fuzzy logic decision support,” *Expert Systems with Applications*, vol. 39, no. 12, pp. 10 693–10 699, 2012.
- [55] D. Dazzi, F. Taddei, A. Gavarini, E. Uggeri, R. Negro, and A. Pezzarossa, “The control of blood glucose in the critical diabetic patient - a neuro-fuzzy method,” *Journal of Diabetes and its Complications*, vol. 15, no. 2, pp. 80–87, 2001.
- [56] M. Ibbini, “A PI-fuzzy, logic controller for the regulation of blood glucose level in diabetic patients,” *Journal of Medical Engineering & Technology*, vol. 30, no. 2, pp. 83–92, 2006.
- [57] F. Allam, Z. Nossair, H. Gomma, I. Ibrahim, and M. Abdelsalam, “Evaluation of using a recurrent neural network (RNN) and a fuzzy logic controller (FLC) in

- closed loop system to regulate blood glucose for type-1 diabetic patients,” *Intelligent Systems and Applications*, vol. 4, no. 10, pp. 58–71, 2012.
- [58] G. Swan, “An optimal control model of diabetes mellitus,” *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 44, no. 6, pp. 793–808, 1982.
- [59] S. O. M. C. Y. Irma Sanchez Chavez, Ruben Morales-Menendez, “Glucose optimal control system in diabetes treatment,” *Applied Mathematics and Computation*, vol. 209, no. 1, pp. 19–30, 2009.
- [60] E. Ackerman, L. Gatewood, J. Rosevear, and G. Molnar, “Model studies of blood-glucose regulation,” *The Bulletin of Mathematical Biophysics*, vol. 27, pp. 21–37, 1965.
- [61] J. Sorensen, “A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes,” Thesis (Sc. D.), Massachusetts Institute of Technology, 1985.
- [62] S. U. Acikgoz and U. M. Diwekar, “Blood glucose regulation with stochastic optimal control for insulin-dependent diabetic patients,” *Chemical Engineering Science*, vol. 65, no. 3, pp. 1227–1236, 2010.
- [63] P. Brunetti, C. Cobelli, P. Cruciani, P. Fabietti, F. Filippucci, F. Santeusano, and E. Sarti, “A simulation study on a self-tuning portable controller of blood glucose,” *Journal of Artificial Organs*, vol. 16, no. 1, pp. 51–57, 1993.
- [64] M. Eren-Oruklu, A. Cinar, L. Quinn, and D. Smith, “Adaptive control strategy for regulation of blood glucose levels in patients with type 1 diabetes,” *Journal of Process Control*, vol. 19, no. 8, pp. 1333–1346, 2009.
- [65] P. Richard and H. Cormerais, “Error Dynamics Shaping: a new robust control for nonlinear systems,” in *Proceedings of the 18th IFAC World Congress*, vol. 18, Milano (Italy), Aug 28 - Sep 2 2011.
- [66] H. Cormerais and P. Richard, “Artificial pancreas for type 1 diabetes: Closed-loop algorithm based on Error Dynamics Shaping,” *Journal of Process Control*, vol. 22, no. 7, pp. 1219–1227, 2012.
- [67] E. Daskalaki, P. Diem, and S. G. Mougiakakou, “An Actor-Critic based controller for glucose regulation in type 1 diabetes,” *Computer Programs and Methods in Biomedicine*, vol. 109, no. 2, pp. 116–125, 2013.
- [68] M. E. Wilinska and R. Hovorka, “Simulation models for in silico testing of closed-loop glucose controllers in type i diabetes,” *Drug Discovery Today: Disease Models*, vol. 5, no. 4, pp. 289–298, 2008.

- [69] V. Bolie, “Coefficients of normal blood glucose regulation,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 16, no. 5, pp. 783–788, 1961.
- [70] R. N. Bergman, L. S. Phillips, and C. Cobelli, “Physiological avaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and β -cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose,” *Journal of Clirical Investigation*, vol. 68, no. 6, pp. 1456–1467, 1981.
- [71] C. Cobelli, G. Pacini, G. Toffolo, and L. Sacca, “Estimation of insulin sensitivity and glucose clearance from minimal model: new insights from labeled IVGTT,” *The American Journal of Physiology*, vol. 250, no. 5, pp. 591–598, 1986.
- [72] A. Avogaro, J. Bristow, D. Bier, C. Cobelli, and G. Toffolo, “Stable-labebe intra-venous glucose tolerance test minimal model,” *Diabetes*, vol. 38, no. 8, pp. 1048–1055, 1989.
- [73] A. Caumo and C. Cobelli, “Hepatic glucose production during the labeled IVGTT: estimation by deconvolution with a new minimal model,” *The American Journal of Physiology*, vol. 264, no. 5, pp. 829–841, 1993.
- [74] P. Vicini, A. Caumo, and C. Cobelli, “The hot IVGTT two-compartment minimal model: indexes of glucose effectiveness and insulin sensitivity,” *The American Journal of Physiology*, vol. 273, no. 5, pp. 1024–1032, 1997.
- [75] C. Cobelli, A. Caumo, and M. Omenetto, “Minimal model s-g overestimation and s-i underestimation: improved accuracy by a bayesian two-compartment model,” *The American Journal of Physiology*, vol. 277, no. 3, pp. 481–488, 1999.
- [76] E. Ferrannini, J. Smith, C. Cobelli, G. Toffolo, A. Pilo, and R. DeFronzo, “Effect of insulin on the distribution and disposition of glucose in man,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 76, no. 1, pp. 357–364, 1985.
- [77] R. Hovorka, F. Shojaee-Moradie, P. Carroll, L. Chassin, I. Gowrie, N. Jackson, R. Tudor, A. Umpleby, and R. Jones, “Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT,” *American Journal of Physiology*, vol. 282, no. 5, pp. 992–1007, 2002.
- [78] G. Nucci and C. Cobelli, “Models of subcutaneous insulin kinetics - a critical review,” *Computation Methods and Programs in Biomedecine*, vol. 62, no. 3, pp. 249–257, 2000.
- [79] T. Kobayashi, S. Sawano, T. Itoh, K. Kosaka, H. Hirayama, and Y. Kasuya, “The pharmacokinetics of insulin after continuous subcutaneous infusion or bolus subcutaneous injection in diabetic patients,” *Diabetes*, vol. 32, no. 4, pp. 331–336, 1983.

- [80] E. Kraegen and D. Chisholm, “Insulin responses to varying profiles of subcutaneous insulin infusion: kinetic modelling studies,” *Diabetologia*, vol. 26, no. 3, pp. 208–213, 1984.
- [81] W. Puckett and M. Lightfoot, “A model for multiple subcutaneous insulin injections developed from individual diabetic patient data,” *American Journal of Physiology*, vol. 269, no. 6, pp. 1115–1124, 1995.
- [82] S. Shimoda, K. Nishida, M. Sakakida, Y. Konno, M. U. K. Ichinose, T. Nowak, and M. Shichiri, “Closed-loop subcutaneous insulin infusion algorithm with a short-acting insulin analog for long-term clinical application of a wearable artificial endocrine pancreas,” *Frontiers of Medical and Biological Engineering*, vol. 8, no. 3, pp. 197–211, 1997.
- [83] M. Wilinska, L. Chassin, H. Schaller, L. Schaupp, T. Pieber, and R. Hovorka, “Insulin kinetics in type-1 diabetes: continuous and bolus delivery of rapid acting insulin,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 52, no. 1, pp. 3–12, 2005.
- [84] J. Bolinder, U. Ungerstedt, and P. Arner, “Long-term continuous glucose monitoring with microdialysis in ambulatory insulin-dependent diabetic-patients,” *Lancet*, vol. 342, no. 8879, pp. 1080–1085, 1993.
- [85] E. Pfeiffer, C. Meyerhoff, F. Bischof, F. Keck, and W. Kerner, “On line continuous monitoring of subcutaneous tissue glucose is feasible by combining portable glucosensor with microdialysis,” *Hormone and Metabolic Research*, vol. 25, no. 2, pp. 121–124, 1993.
- [86] F. Sternberg, C. Meyerhoff, F. Mennel, H. Mayer, F. Bischof, and E. Pfeiffer, “Does fall in tissue glucose precede fall in blood glucose?” *Diabetologia*, vol. 39, no. 5, pp. 609–612, 1996.
- [87] A. Freeland and R. Bonnecaze, “Inference of blood glucose concentrations from subcutaneous glucose concentrations: applications to glucose biosensors,” *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 27, no. 4, pp. 525–537, 1999.
- [88] D. Schmidtke, A. Freeland, A. Heller, and R. Bonnecaze, “Measurement and modeling of the transient difference between blood and subcutaneous glucose concentrations in the rat after injection of insulin,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*, vol. 95, no. 1, pp. 294–299, 1998.
- [89] M. Wilinska, M. Bodenlenz, L. Chassin, H. Schaller, L. Schaupp, T. Pieber, and R. Hovorka, “Interstitial glucose kinetics in subjects with type 1 diabetes under physiologic conditions,” *Metabolism: Clinical and Experimental*, vol. 53, no. 11, pp. 1484–1491, 2004.

- [90] D. Worthington, “Minimal model of food absorption in the gut,” *Medical Informatics*, vol. 22, no. 1, pp. 35–45, 1997.
- [91] T. Arleth, S. Andreassen, M. Orisini-Federici, A. Timi, and M. M. Benedetti, “A model of glucose absorption from mixed meals,” in *Modelling and control in biomedical systems: 4th IFAC Symposium*, Karlsburg/Greifswald, Germany, 30 March-1 April 2000, pp. 307–312.
- [92] C. D. Man, R. Rizza, and C. Cobelli, “Mixed meal simulation model of glucose - insulin system,” in *28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, New York, Aug. 30 2006-Sept 3 2006, pp. 307–310.
- [93] M. Derouich and A. Boutayeb, “The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin,” *Journal of Biomechanics*, vol. 35, no. 7, pp. 911–917, 2002.
- [94] M. Hernandez-Ordonez and D. Campos-Delgado, “An extension to the compartmental model of type 1 diabetic patients to reproduce exercise periods with glycogen depletion and replenishment,” *Journal of Biomechanics*, vol. 41, no. 4, pp. 744–752, 2008.
- [95] J. Kim, G. Saidel, and M. Cabrera, “Multi-scale computational model of fuel homeostasis during exercise: effect of hormonal control,” *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 35, no. 1, pp. 69–90, 2007.
- [96] M. Breton, “Physical activity - the major unaccounted impediment to closed loop control,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 2, no. 1, pp. 169–174, 2008.
- [97] K. Guelfi, T. Jones, and P. Fournier, “The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 28, no. 6, pp. 1289–1294, 2005.
- [98] R. Hovorka, V. Canonico, L. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M. O. Federici, T. Pieber, H. Schaller, L. Schaupp, T. Vering, and M. Wilinska, “Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes,” *Physiological Measurement*, vol. 25, no. 4, pp. 905–920, 2004.
- [99] K. S., “Modeling glucose profiles obtained using closed loop insulin delivery - implications for controller optimization,” *Diabetes*, vol. 55, p. 98, 2006.
- [100] C. D. Man, R. Rizza, and C. Cobelli, “Meal simulation model of the glucose - insulin system,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 54, no. 10, pp. 1740–1749, 2007.
- [101] J. Guyton, R. Foster, J. Soeldner, M. Tan, C. Kahn, L. Koncz, and R. Gleason, “A model of glucose-insulin homeostasis in man that incorporates the heterogeneous fast

- pool theory of pancreatic insulin release,” *Diabetes*, vol. 27, no. 10, pp. 1027–1042, 1978.
- [102] P. Fabietti, V. Canonico, M. Federici, M. Benedetti, and E. Sarti, “Control oriented model of insulin and glucose dynamics in type 1 diabetics,” *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 44, pp. 69–78, 2006.
- [103] Κωνσταντία Ζαρχογιάννη, “Ευφυή Συστήματα Υποστηρίξης Εξατομικευμένων Ιατρικών Αποφάσεων για τη Διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη”, Διδακτορική Διατριβή, ΕΜΠ, 2011.
- [104] R. R. C.D. Man, D.M. Raimondo and C. Cobelli, “GIM, simulation software of meal glucose-insulin model,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 1, no. 3, pp. 323–330, 2007.
- [105] Κωνσταντίνια Σπ. Νικίτα, *Προσομοίωση Φυσιολογικών Συστημάτων*, Εκδόσεις Τζιόλα, 2011.
- [106] G. A. Barreto and A. F. R. Araujo, “Identification and control of dynamical systems using the Self-Organizing Map,” *IEEE Transactions on Neural Networks*, vol. 15, no. 5, pp. 1244–1259, 2004.
- [107] T. Kohonen, “The Self-Organizing Map,” *Neurocomputing*, vol. 21, pp. 1–6, 1998.
- [108] J. Prinsipe, L. Wang, and M. Motter, “Local dynamic modelling with Self-Organizing Maps and application to nonlinear system identification and control,” *Proceedings of the IEEE*, vol. 86, no. 11, pp. 2240–2258, 1998.
- [109] G. A. Barreto, “Time series prediction with the Self-Organizing Map: A review,” *Studies in Computational Intelligence*, vol. 77, pp. 135–158, 2007.
- [110] J. Walter, H. Ritter, and K. Schulten, “Non-linear prediction with the Self-Organizing Maps,” in *Proceedings of the IEEE International Joint Conference on Neural Networks*, vol. 1, 1990.
- [111] E. S. Noujaim, D. Horwitz, M. Sharma, and J. Marhoul, “Accuracy requirements for a hypoglycemia detector: an analytical model to evaluate the effects of bias, precision, and rate of glucose change,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 1, no. 5, pp. 652–66, 2007.

Δημοσιεύσεις

Δημοσιεύσεις που έχουν προκύψει από την παρούσα εργασία:

- K.Zarkogianni, E.Litsa, A. Vazeou, K.S.Nikita. “Personalized Glucose Metabolism Model based on Self-Organizing Maps for Patients with Type I Diabetes Mellitus”. International Conference on Bioinformatics and BioEngineering, November 10-13, 2013, Chania, Greece.

