



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Ανάπτυξη Αναλογικού-Ολοκληρωτικού-Διαφορικού και
Αναλογικού-Διαφορικού Ελεγκτή Γλυκόζης για Άτομα με
Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου Ι

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

του

ΘΕΟΔΩΡΟΥ Ι. ΚΟΥΣΚΟΥΛΙΑΝΟΥ

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα,
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Δεκέμβριος 2013



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Ανάπτυξη Αναλογικού-Ολοκληρωτικού-Διαφορικού και
Αναλογικού-Διαφορικού Ελεγκτή Γλυκόζης για Άτομα με
Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου I

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΟΥ

ΘΕΟΔΩΡΟΥ Ι. ΚΟΥΣΚΟΥΛΙΑΝΟΥ

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα,
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την...**16^η Δεκεμβρίου**....2013.

.....
Νικήτα Κωνσταντίνα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

.....
Τζαφέστας Κωνσταντίνος
Επίκουρος Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Κουτσούρης Διονύσιος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Δεκέμβριος 2013

.....

Θεόδωρος Ι. Κουσκουλιάνος,

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

Copyright © Θεόδωρος Ι. Κουσκουλιάνος, 2013

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved ®

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 στο συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια, εξαιτίας των ταχύτατων εξελίξεων στον τομέα της επιστήμης και της τεχνολογίας, καθίσταται εφικτή η ανάπτυξη εξωτερικού «Τεχνητού Παγκρέατος». Το «Τεχνητό Πάγκρεας», είναι ένα σύστημα γλυκαιμικού ελέγχου κλειστού βρόχου και εφαρμόζεται κυρίως σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I, τα οποία χαρακτηρίζονται από ελλιπή παραγωγή ινσουλίνης. Αποτελείται από τρία μέρη: α)την Διάταξη Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης, β)την αντλία έγχυσης ινσουλίνης, και γ)τον ελεγκτή γλυκόζης. Ο αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης λαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τις πρόσφατες καταγραφές γλυκόζης και τους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και εκτιμά τους απαραίτητους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης ώστε τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα να διατηρούνται εντός των αποδεκτών ορίων.

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η σχεδίαση, ανάπτυξη και σύγκριση ενός Αναλογικού-Ολοκληρωτικού-Διαφορικού(ΑΟΔ) ελεγκτή και ενός Αναλογικού-Διαφορικού(ΑΔ) ελεγκτή. Οι παραπάνω ελεγκτές γλυκόζης χρησιμοποιούν την υποδόρια οδό για την μέτρηση της γλυκόζης και την χορήγηση ινσουλίνης. Για την *in silico* αξιολόγηση των αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης χρησιμοποιήθηκε το υπολογιστικό μοντέλο UVa Simulator, το οποίο έχει λάβει έγκριση από τον οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ για προκλινικές δοκιμές σε ζώα. Συγκεκριμένα, εξετάστηκαν ως προς την ικανότητά τους να διαχειρίζονται περιόδους νηστείας, διαταραχές γευμάτων, καθυστερήσεις και ανακρίβειες στις μετρήσεις γλυκόζης, καθώς και τη διαφορετική συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης που υφίσταται ανάμεσα στα άτομα με ΣΔ Τύπου I.

Λέξεις-Κλειδιά:

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου I, Τεχνητό Πάγκρεας, Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός ελεγκτής, Αναλογικός-Διαφορικός ελεγκτής.

Abstract

In recent years, due to the rapid developments in science and technology, it becomes feasible the development of external «Artificial Pancreas». The «Artificial Pancreas» is a closed-loop glucose regulatory system and is mainly applied in subjects with type I Diabetes Mellitus, who encounter lack of insulin production. It consists of three parts: a) the Continuous Blood Glucose Measuring Device, b) the insulin infusion pump and c) the glucose controller. The glucose control algorithm gets information about the recent glucose levels and insulin infusion rates and estimates the appropriate insulin infusion rates so that the levels of blood glucose in the blood are maintained within acceptable limits.

The scope of the present thesis is the design, the development and the comparison of a Proportional-Integral-Derivative (PID) controller and a Proportional-Derivative (PD) controller. These glucose controllers use the subcutaneous route for measurement of glucose and insulin. For the *in silico* evaluation of glucose control algorithms, it has been used the computational model UVa simulator, which has been accepted by Food and Drug Administration of USA for preclinical testing in animal. Specifically, these controllers were tested for their ability to handle fasting conditions, meal disturbances, time tags and uncertainties during glucose measuring and inter-patient variability.

Key words:

Type I Diabetes Mellitus, Artificial Pancreas, Proportional-Integral-Derivative controller, Proportional-Derivative controller.

Ευχαριστίες

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια μου κα. Κωνσταντίνα Νικήτα για την δυνατότητα που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο σοβαρό και ενδιαφέρον ερευνητικό θέμα.

Επίσης, θα εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην κα. Κωνσταντίνα Ζαρκογιάννη για την άψογη συνεργασία μας καθώς για την άριστη βοήθεια και καθοδήγησή της κατά την διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος, ευχαριστώ τους γονείς μου Ιωάννη και Χρυσάνθη, τον αδερφό μου Παναγιώτη αλλά και τους αγαπημένους μου φίλους Φαίη, Σάββα, Μιχάλη και Γιάννη για την καθημερινή ψυχολογική υποστήριξη που μου προσέφεραν κατά την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας αλλά και καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	5
Abstract.....	6
Ευχαριστίες.....	8
Περιεχόμενα.....	10
Κατάλογος σχημάτων.....	12
Κατάλογος πινάκων.....	18
1. Σακχαρώδης Διαβήτης(ΣΔ).....	19
1.1 Ομοιόσταση γλυκόζης.....	19
1.2 Τύποι ΣΔ.....	23
1.3 Βραχυπρόθεσμες επιπλοκές ΣΔ.....	26
1.4 Μακροπρόθεσμες επιπλοκές ΣΔ.....	27
1.5 Στατιστικά στοιχεία.....	29
2. Γλυκαιμικός έλεγχος.....	37
2.1 Διατάξεις μέτρησης γλυκόζης.....	37
2.1.1 Συμβατικές διατάξεις.....	38
2.1.2 Διατάξεις συνεχούς μέτρησης.....	39
2.2 Εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης.....	47
2.2.1 Πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης.....	47
2.2.2 Αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης.....	48
2.3 Ινσουλινοθεραπεία.....	50
3 «Τεχνητό» πάγκρεας.....	53
3.1 Το «τεχνητό πάγκρεας».....	53
3.2 Αλγόριθμοι ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου.....	56
3.2.1 Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Έλεγχος.....	56
3.2.2 Προβλεπτικός Έλεγχος.....	60
3.2.3 Βέλτιστος Γραμμικός Έλεγχος.....	63

3.2.4	Αυτοσυντονιζόμενος Έλεγχος.....	64
3.2.5	Η ∞ Ελεγκτής.....	65
3.3	Υπολογιστικά Μοντέλα για την In Silico Αξιολόγηση των Ελεγκτών.....	
	Γλυκόζης.....	67
3.3.1	Μοντέλο Hovorka.....	69
3.3.2	Μοντέλο Sorensen.....	69
3.3.3	Μοντέλο Fabietti.....	71
3.3.4	Μοντέλο Dalla Man.....	71
3.3.5	Εικονικό Μοντέλο ασθενούς της Medtronic.....	73
3.3.6	UVa simulator.....	74
4.	Σχεδίαση και ανάπτυξη ελεγκτών γλυκόζης.....	76
4.1	Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής (PID Controller).....	76
4.2	Αναλογικός-Διαφορικός ελεγκτής (PD Controller).....	80
5.	Αξιολόγηση ελεγκτών γλυκόζης.....	81
5.1	Αποτελέσματα.....	81
5.1.1	Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής.....	81
5.1.2	Αναλογικός-Διαφορικός Ελεγκτής.....	97
5.2	Σύγκριση των δύο ελεγκτών.....	113
6.	Συμπεράσματα – Μελλοντικές Ενέργειες.....	121
6.1	Συμπεράσματα της σύγκρισης των δύο ελεγκτών.....	121
6.2	Βελτιστοποίηση ελεγκτών.....	123
6.3	Ανοικτά ζητήματα στην ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος.....	124
	Βιβλιογραφία.....	125

Κατάλογων σχημάτων

Σχήμα 1.1: Διάγραμμα μεταβολισμού γλυκόζης λαμβάνοντας υπόψη ως ορμόνες ελέγχου την γλυκαγόνη και την ινσουλίνη.....	22
Σχήμα 1.2: Εξάπλωση ΣΔ(% του πληθυσμού) για άτομα 20-79 ετών ανά περιοχή, 2011 και 2030.....	29
Σχήμα 1.3: Εξάπλωση του ΣΔ(%) για άτομα 20-79 ετών ανά χώρα, 2011.....	30
Σχήμα 1.4: Εξάπλωση του ΣΔ(%) για άτομα 20-79 ετών ανά χώρα, 2030.....	30
Σχήμα 1.5: Εκτιμώμενη εξάπλωση του ΣΔ για άτομα 20-79 ετών ανά εισοδηματική ομάδα,2011 και 2030.....	31
Σχήμα 1.6: Εκτιμώμενη εξάπλωση του ΣΔ για άτομα 20-79 ετών ανά εισοδηματική και ηλικιακή ομάδα,2011.....	32
Σχήμα 1.7: Εξάπλωση του ΣΔ ανά ηλικιακή ομάδα για κάθε φύλο,2011.....	33
Σχήμα 1.8: Εκτιμώμενος αριθμός παιδιών 0-14 ετών με ΣΔ τύπου I ανά περιοχή, 2011...	34
Σχήμα 1.9: Νέα περιστατικά ΣΔ τύπου I σε παιδιά 0-14 ετών(ανά 100000 πληθυσμού, ανά έτος), 2011.....	34
Σχήμα 1.10: Αριθμός θανάτων που σχετίζονται με ΣΔ για άτομα 20-79 ετών, 2011.....	35
Σχήμα 1.11: Μέση δαπάνη ανά άτομο για την αντιμετώπιση του ΣΔ(\$), 2011.....	36
Σχήμα 2.1: Συμβατική διάταξη μέτρησης γλυκόζης με λήψη αίματος από το ακροδάκτυλο.....	38
Σχήμα 2.2: ΔΣΜΓ πραγματικού χρόνου. (A) STS (Dexcom), (B) Minimed Paradigm, ενσωματωμένη με αντλία ινσουλίνης(Medtronic), (C) Navigator (Abbott).....	39
Σχήμα 2.3: ΔΣΜΓ. (a) εμφυτεύσιμος αισθητήρας με βελόνα, (b) ελάχιστα επεμβατική αισθητήρας βασισμένος στην μέθοδο της μικροδιάλυσης, (c) μη επεμβατικός οπτικός αισθητήρας βασισμένος στην μέθοδο της φασματοσκοπίας.....	44
Σχήμα 2.4: Glucowatch G2 (Cygnum).....	46
Σχήμα 2.5: Pendra.....	46
Σχήμα 2.6: Freestyle Navigator.....	46
Σχήμα 2.7: Προγεμισμένα στυλό ινσουλίνης.....	48
Σχήμα 2.8: Η ιστορία των αντλιών.....	49

Σχήμα 3.1: Σχηματικό διάγραμμα εξωτερικού «τεχνητού» παγκρέατος.....	54
Σχήμα 3.2: Long-Term Sensor System(Minimed-Medtronic), ένα εμφυτεύσιμο τεχνητό β-κύτταρο. Συνδυάζει μία εμφυτεύσιμη αντλία έγχυσης ινσουλίνης στην περιτοναϊκή κοιλότητα και έναν κεντρικό ενδοφλέβιο ενζυματικό αισθητήρα, που συνδέονται μέσω της υποδόριας οδού που επιτρέπει την επικοινωνία αισθητήρα και αντλίας. Το λογισμικό, που διαχειρίζεται τους αλγόριθμους ελέγχου, φορτώνεται στην αντλία επιτρέποντας την αυτοματοποιημένη έγχυση ινσουλίνης ανάλογα με τις μετρήσεις γλυκόζης.....	55
Σχήμα 3.3: Σχηματικό διάγραμμα ενός PID ελεγκτή.....	56
Σχήμα 3.4: Βηματική απόκριση. Η χρονική υστέρηση του συστήματος(τ_{dead}), η σταθερά χρόνου(τ) και η μέγιστη τιμή της απόκρισης στην μόνιμη κατάσταση(M_u) για δεδομένη βηματική μεταβολή(X_0) στην είσοδο.....	59
Σχήμα 3.5: Αρχιτεκτονική ελεγκτή MPC. Στο μοντέλο εισέρχεται ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης και οι προηγούμενες τιμές γλυκόζης ώστε να προβλεφθούν οι επόμενες τιμές γλυκόζης. Στο βελτιστοποιητή εισέρχονται τα σφάλματα και ελαχιστοποιείται κατάλληλη συνάρτηση κόστους για την εξαγωγή του βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης.....	61
Σχήμα 3.6: Αρχιτεκτονική κλειστού βρόχου για τον έλεγχο της συγκέντρωσης της γλυκόζης με βέλτιστο γραμμικό ελεγκτή	64
Σχήμα 3.7: Αρχιτεκτονική αυτοσυντονιζόμενου ελέγχου.....	64
Σχήμα 3.8: Σύνθεση H_∞ προβλήματος.....	65
Σχήμα 3.9: Εικονικοί ασθενείς με ΣΔ Τύπου I και υπολογιστικό μοντέλο προσομοίωσης του μηχανισμού ρύθμισης της γλυκόζης. Οι εικονικοί ασθενείς μπορεί να είναι παιδιά , έφηβοι, ενήλικες, έγκυες κτλ.....	68
Σχήμα 3.10: Διάγραμμα ροής του μοντέλου γλυκόζης του Sorensen.....	70
Σχήμα 3.11: Διαμερισματικά μοντέλα γλυκόζης και ινσουλίνης.....	72
Σχήμα 3.12: Μοντέλο Dalla-Man.....	72
Σχήμα 3.13: Τα βασικά στοιχεία του UVa Simulator: ο ελεγκτής, η αντλία ινσουλίνης και ο αισθητήρας.....	75
Σχήμα 4.1: Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής με σταθερές παραμέτρους (PID Controller).....	79
Σχήμα 4.2: Αναλογικός-Διαφορικός Ελεγκτής με σταθερές παραμέτρους (PD Controller).....	80

- Σχήμα 5.10:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους ενήλικες 9 και 10(σχήματα (ι)-(κ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης..... 91
- Σχήμα 5.11:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 1 και 2(σχήματα (α)-(β) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης 92
- Σχήμα 5.12:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 3 και 4(σχήματα (γ)-(δ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης 93
- Σχήμα 5.13:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 5 και 6(σχήματα (ε)-(ζ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης..... 94
- Σχήμα 5.14:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 7 και 8(σχήματα (η)-(θ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης 95
- Σχήμα 5.15:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 9 και 10(σχήματα (ι)-(κ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης..... 96
- Σχήμα 5.16:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους εφήβους 1 και 2(σχήματα (α)-(β) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης 98
- Σχήμα 5.17:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους εφήβους 3 και 4(σχήματα (γ)-(δ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης 99
- Σχήμα 5.18:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους εφήβους 5 και 6(σχήματα (ε)-(ζ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης 100

- Σχήμα 5.19:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους εφήβους 7 και 8(σχήματα (η)-(θ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης 101
- Σχήμα 5.20:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους εφήβους 9 και 10(σχήματα (ι)-(κ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης..... 102
- Σχήμα 5.21:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους ενήλικες 1 και 2(σχήματα (α)-(β) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης 103
- Σχήμα 5.22:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους ενήλικες 3 και 4(σχήματα (γ)-(δ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης 104
- Σχήμα 5.23:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους ενήλικες 5 και 6(σχήματα (ε)-(ζ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης 105
- Σχήμα 5.24:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους ενήλικες 7 και 8(σχήματα (η)-(θ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης 106
- Σχήμα 5.25:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους ενήλικες 9 και 10(σχήματα (ι)-(κ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.....107
- Σχήμα 5.26:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 1 και 2(σχήματα (α)-(β) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης 108
- Σχήμα 5.27:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 3 και 4(σχήματα (γ)-(δ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης 109

- Σχήμα 5.28:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 5 και 6(σχήματα (ε)-(ζ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης 110
- Σχήμα 5.29:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 7 και 8(σχήματα (η)-(θ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης 111
- Σχήμα 5.30:** Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 9 και 10(σχήματα (ι)-(κ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης 112
- Σχήμα 5.31:** CVGA για τους 10 εφήβους κατά τον έλεγχο με τον PID(άνω διάγραμμα).
CVGA για τους 10 εφήβους κατά τον έλεγχο με τον PD(κάτω διάγραμμα)..... 118
- Σχήμα 5.32:** CVGA για τους 10 ενήλικες κατά τον έλεγχο με τον PID(άνω διάγραμμα).
CVGA για τους 10 ενήλικες κατά τον έλεγχο με τον PD(κάτω διάγραμμα)..... 119
- Σχήμα 5.33:** CVGA για τα 10 παιδιά κατά τον έλεγχο με τον PID(άνω διάγραμμα).
CVGA για τα 10 παιδιά κατά τον έλεγχο με τον PD(κάτω διάγραμμα).....120

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 2.1: Οι πιο συνηθισμένοι τύποι ινσουλίνης.....	50
Πίνακας 4.1: Οι συντελεστές K_o , M_u , X_o για τους in silico ασθενείς του UVa simulator...	77
Πίνακας 4.2: Οι παράμετροι K_p , K_d , K_i του PID ελεγκτή για τους in silico ασθενείς του UVa simulator.....	78
Πίνακας 5.1: Προφίλ γευμάτων.....	81
Πίνακας 5.2: Μέση τιμή της γλυκόζης, προγευματική γλυκόζη, μεταγευματική γλυκόζη, ποσοστό υπογλυκαιμιών (<70 mg/dl), ποσοστό των υπεργλυκαιμιών(>180 mg/dl), ποσοστό φυσιολογικών τιμών γλυκόζης(70-180 mg/dl), LBGI, HBGI, Risk index και τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης για τους δύο ελεγκτές που χρησιμοποιήθηκαν στους 10 εφήβους.....	114
Πίνακας 5.3: Μέση τιμή της γλυκόζης, προγευματική γλυκόζη, μεταγευματική γλυκόζη, ποσοστό υπογλυκαιμιών (<70 mg/dl), ποσοστό των υπεργλυκαιμιών(>180 mg/dl), ποσοστό φυσιολογικών τιμών γλυκόζης(70-180 mg/dl), LBGI, HBGI, Risk index και τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης για τους δύο ελεγκτές που χρησιμοποιήθηκαν στους 10 ενήλικες.....	115
Πίνακας 5.4: Μέση τιμή της γλυκόζης, προγευματική γλυκόζη, μεταγευματική γλυκόζη, ποσοστό υπογλυκαιμιών (<70 mg/dl), ποσοστό των υπεργλυκαιμιών(>180 mg/dl), ποσοστό φυσιολογικών τιμών γλυκόζης(70-180 mg/dl), LBGI, HBGI, Risk index και τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης για τους δύο ελεγκτές που χρησιμοποιήθηκαν στα 10 παιδιά.....	116
Πίνακας 5.5: Ζώνες της CVGA.....	117

Κεφάλαιο 1

Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης(ΣΔ) αποτελεί μία ομάδα μεταβολικών παθήσεων οι οποίες χαρακτηρίζονται από αύξηση της συγκέντρωσης του σακχάρου στο αίμα και γενικά από διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης των λιπιδίων και των πρωτεϊνών που οφείλεται, είτε στην μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, είτε στην ελάττωση ευαισθησίας των κυττάρων του οργανισμού μας στην ινσουλίνη, είτε και στα δύο. Συχνά, οι ανωτέρω διαταραχές συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή, χωρίς να μπορεί να καθοριστεί η κύρια αιτία της υπεργλυκαιμίας. Η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη που εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και, η οποία μαζί με την γλυκαγόνη και άλλες ορμόνες που παράγονται στο πάγκρεας, ρυθμίζουν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα και είναι απαραίτητες για την μεταφορά γλυκόζης στα κύτταρα.

Η γλυκόζη αποτελεί την σημαντικότερη πηγή ενέργειας στον οργανισμό διότι η διάσπαση της οδηγεί στην παραγωγή ενώσεων με δεσμούς υψηλής χημικής ενέργειας. Υπάρχει μια ποικιλία παθογενετικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του ΣΔ, συμπεριλαμβανομένων της αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων του παγκρέατος, με επακόλουθο την ινσουλινοανεπάρκεια. Όταν το πάγκρεας δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη ή η ινσουλίνη που παράγει δεν δρα σωστά, τότε η γλυκόζη δεν εισέρχεται στα κύτταρα και παραμένει στο αίμα, με αποτέλεσμα την αύξηση της γλυκόζης και την εκδήλωση της πάθησης. Αποτελεί παγκοσμίως μία από τις σοβαρότερες αιτίες θνησιμότητας, νοσηρότητας, αναπηρίας και γενικά μείωσης της οικονομικής ανάπτυξης.

1.1 Ομοιόσταση γλυκόζης

Οι κύριες πηγές ενέργειας είναι τα σάκχαρα(γλυκόζη) και τα λιπαρά οξέα, τα οποία εισάγονται στον οργανισμό με την τροφή και σε περιόδους ασιτίας τα αμινοξέα. Σχεδόν κάθε τροφή μετατρέπεται σε γλυκόζη η οποία απορροφάται από το έντερο και μέσω της κυκλοφορίας του αίματος καταλήγει σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού από τα οποία τελικά χρησιμοποιείται για την παραγωγή ενέργειας.

Μέσα στο κύτταρο, η γλυκόζη και γενικά τα συστατικά των τροφών αντιδρούν χημικά με το οξυγόνο, υπό την επίδραση διαφόρων ενζύμων, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ενέργειας.

Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα είναι συνάρτηση δύο παραγόντων: i) του ρυθμού εισαγωγής της γλυκόζης στο κυκλοφορικό και ii) του ρυθμού απομάκρυνσης της γλυκόζης από το κυκλοφορικό. Ο οργανισμός προσπαθεί να διατηρήσει σταθερή και σε συγκεκριμένα επίπεδα την ποσότητα γλυκόζης στο αίμα. Όταν υπάρχει περίσσεια γλυκόζης, η παραπάνω αυτή ποσότητα αποθηκεύεται στο ήπαρ και τους μύες, με τη μορφή γλυκογόνου, κατά την διαδικασία της γλυκογένεσης. Αντίθετα, όταν υπάρχει έλλειψη γλυκόζης, το αποθηκευμένο στο ήπαρ γλυκογόνο, με την διαδικασία της γλυκογονόλυσης, αποσυντίθεται σε γλυκόζη ενώ με την διαδικασία της γλυκονεογένεσης, η γλυκόζη παράγεται και από άλλα οργανικά μόρια όπως το πυροσταφυλικό οξύ, η γλυκερόλη, η λακτόζη και τα αμινοξέα. Παράλληλα, το άτομο διεγείρεται να καταναλώσει τροφή. Κατά τις πρώτες ώρες νηστείας, η κύρια πηγή παραγωγής γλυκόζης είναι η γλυκογονόλυση (η οποία προωθείται από την γλυκαγόνη), ενώ για μεγαλύτερα διαστήματα νηστείας η γλυκόζη απελευθερώνεται από το ήπαρ μέσω της γλυκονεογένεσης.

Το πάγκρεας είναι ένας αδένας που βρίσκεται πίσω από το στομάχι και αποτελείται από δύο είδη ιστών: την ενδοκρινή και την εξωκρινή μοίρα. Τα κύτταρα της εξωκρινούς μοίρας παράγουν ένζυμα τα οποία στην ουσία είναι πρωτεΐνες που εκκρίνονται από τον δωδεκαδάχτυλο και βοηθούν στην πέψη. Αντίθετα, η ενδοκρινής μοίρα αποτελείται από ομάδες κυττάρων, τα “νησίδια του Langerhans”, τα οποία εκκρίνουν ορμόνες στην κυκλοφορία του αίματος.

Οι κύριες ορμόνες, που παράγονται από τα “νησίδια του Langerhans” και είναι υπεύθυνες για την ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης, είναι:

- i) Η ινσουλίνη και η αμυλίνη που παράγονται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.
- ii) Η γλυκαγόνη που παράγεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος.

Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη είναι μία μικρή ορμόνη-πρωτεΐνη η οποία αποτελείται από την σύνθεση δύο πολυπεπτιδικών αλυσίδων με 51 αμινοξέα. Εκκρίνεται όταν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος και αμινοξέων, που παρατηρούνται μετά την λήψη γευμάτων, είναι υψηλά και ο κύριος στόχος της είναι η απομάκρυνση της γλυκόζης από το κυκλοφορικό, μέσω της σύνδεσής της με συγκεκριμένους υποδοχείς που βρίσκονται σε πολλά κύτταρα του οργανισμού όπως των λιπών, του ήπατος και των μυών.

Η ινσουλίνη έχει την εξής δράση:

- i) Σηματοδοτεί την αύξηση απορρόφησης της γλυκόζης από τους περιφερειακούς ιστούς.
- ii) Διεγείρει το ήπαρ και τα μυϊκά κύτταρα για την ενεργοποίηση της διαδικασίας της γλυκογονόλησης (αποθήκευσης γλυκόζης με μορφή γλυκογόνου)

- iii) Αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος, προκαλώντας την αναστολή των διαδικασιών της γλυκογονόλυσης και της γλυκονεογένεσης.

Αμυλίνη

Είναι μια πεπτιδική ορμόνη 37 αμινοξέων και εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης και της αμυλίνης αυξάνονται και μειώνονται ταυτόχρονα. Έχει την εξής δράση:

- i) Καθυστερεί την γαστρική εκκένωση κατά την λήψη γεύματος.
- ii) Αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης.

Επομένως, η αμυλίνη ρυθμίζει τον ρυθμό εισαγωγής γλυκόζης στο κυκλοφορικό ενώ η ινσουλίνη ελέγχει τον ρυθμό απομάκρυνσης της γλυκόζης από το κυκλοφορικό.

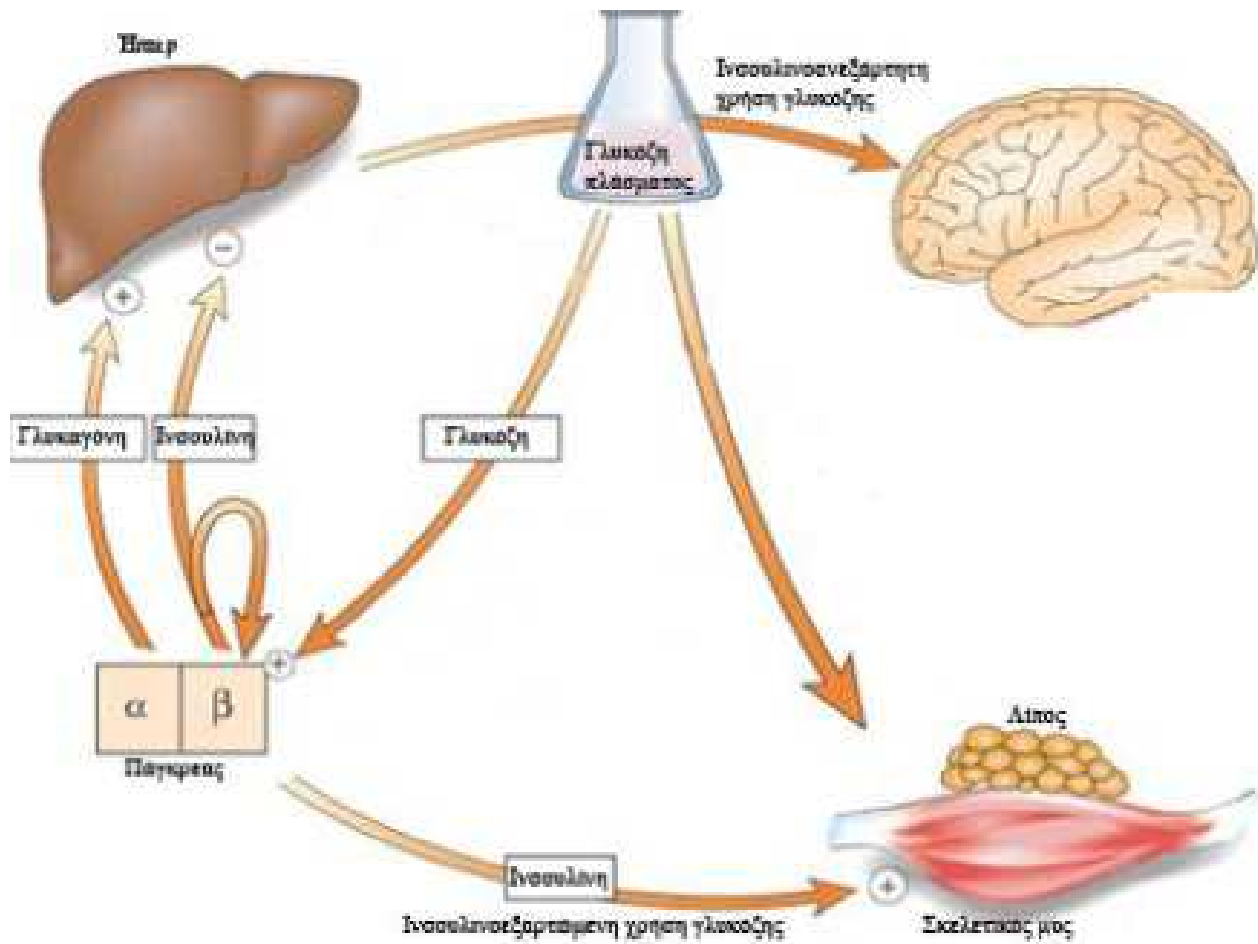
Γλυκαγόνη

Παράγεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος και αποτελείται από 29 αμινοξέα. Ελευθερώνεται σε περιόδους νηστείας, ώστε ο οργανισμός να παράγει γλυκόζη. Έχει την εξής δράση:

- i) Διεγείρει το ήπαρ και τους μύες για την έναρξη της διαδικασίας της γλυκογονόλυσης(διάσπαση αποθηκευμένου γλυκογόνου και απελευθέρωση γλυκόζης).
- ii) Διεγείρει την γλυκονεογένεση.

Η γλυκαγόνη, έχει αντίθετη δράση από την ινσουλίνη, καθώς εκκρίνεται όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι πολύ χαμηλά και διεγείρει την απελευθέρωση γλυκόζης.

Η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης δεν είναι απαραίτητη κατά την διάρκεια και αμέσως μετά τη λήψη γεύματος, για αυτό το λόγο η έκκριση γλυκαγόνης αναστέλλεται. Ο συνδυασμός της αναστολής της γλυκαγόνης με την άμεση δράση της ινσουλίνης οδηγεί σε ολική αναστολή της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ.



Σχήμα 1.1: Διάγραμμα μεταβολισμού γλυκόζης λαμβάνοντας υπόψη ως ορμόνες ελέγχου την γλυκαγόνη και την ινσουλίνη.

Στον ΣΔ παρατηρείται ανεπαρκής αναστολή της μεταγευματικής έκκρισης γλυκαγόνης, με συνέπεια την αύξηση παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ.

1.2 Τύποι ΣΔ

Ένας άνθρωπος πάσχει από ΣΔ όταν ισχύει ένα από τα παρακάτω:

- i) Όταν έχει εμφανή συμπτώματα λόγω ΣΔ, όπως πολυδιψία, πολυουρία, απώλεια βάρους και σε τυχαία μέτρηση κατά την διάρκεια της ημέρας το σάκχαρο είναι μεγαλύτερο ή ίσο του 200mg/dl.
- ii) Όταν δύο ώρες μετά από την πόση ειδικού υγρού, κατά την διάρκεια μιας εξέτασης ανοχής γλυκόζης, το μετρούμενο σάκχαρο είναι μεγαλύτερο ή ίσο του 200mg/dl.
- iii) Όταν το μετρούμενο σάκχαρο, ενώ είναι νηστικός και χωρίς να έχει φάει εννέα ώρες πριν την μέτρηση, είναι μεγαλύτερο ή ίσο του 126mg/dl ακόμα και αν δεν έχει συμπτώματα.

Διαβητική κετοξέωση Ορισμός 1.1

Μια από τις σημαντικότερες, απειλητικές για την ζωή, επιπλοκές που παρατηρείται σε όλους τους τύπους ΣΔ είναι η διαβητική κετοξέωση. Μέχρι τώρα ήταν «προνόμιο» των ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I λόγω ανεπαρκούς χορήγησης ινσουλίνης. Κάθε μέρα και περισσότερο εμφανίζεται σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II που βρίσκονται κάτω από ινσουλινοθεραπεία.

Για να συμβεί Διαβητική κετοξέωση πρέπει να υπάρχει απόλυτη ή σχετικά μεγάλη έλλειψη ινσουλίνης. Διάφορες καταστάσεις που αυξάνουν την πιθανότητα να συμβεί κετοξέωση είναι: κάποιο στρεσογόνο ερέθισμα(εμπύρετες λοιμώξεις, έμφραγμα του μυοκαρδίου, κατάχρηση αλκοόλ, τραυματισμοί), υπεργλυκαιμία από κατάχρηση τροφών, μεταβολισμός ελεύθερων λιπαρών οξέων και υπερπαραγωγή κετοσωμάτων τα οποία είναι τοξικά σε υψηλά επίπεδα.

Τα συμπτώματα είναι: πολυδιψία, πολυουρία, αδυναμία, εμετοί, διανοητική σύγχυση, κοιλιακοί πόνοι, δυσκολία στην αναπνοή, υπνηλία ακόμα και κώμα.

Η θεραπεία περιλαμβάνει ταχεία ενυδάτωση, ινσουλινοθεραπεία και ηλεκτρολυτική αποκατάσταση κυρίως του καλίου.

Οι κυριότεροι τύποι ΣΔ είναι:

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I

Χωρίζεται σε δύο κατηγορίες:

i) Αυτοάνοσος ΣΔ

Ονομάζεται και ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης καθώς συναντάται κυρίως σε παιδιά, χωρίς όμως να αποκλείεται η εκδήλωσή του σε οποιαδήποτε ηλικία. Προκαλείται από την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, με συνέπεια την τακτική εμφάνιση υπεργλυκαιμιών, λόγω της ολικής έλλειψης ή μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης.

Η συχνότητα καταστροφής των β-κυττάρων ποικίλει από ταχεία, ιδίως σε νηπιακή και παιδική ηλικία, μέχρι βραδεία, ιδίως στους ενήλικες. Σε μερικούς ασθενείς, η κετοξέωση αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του ΣΔ. Άλλοι ασθενείς παρουσιάζουν μετρίου βαρύτητας υπεργλυκαιμία νηστείας που μπορεί να εξελιχθεί σε σοβαρή υπεργλυκαιμία ή κετοξέωση κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες. Αντίθετα, άλλοι ασθενείς διατηρούν κάποια υπολειμματική λειτουργία των β-κυττάρων, ικανή να τους προφυλάξει από την εμφάνιση κετοξέωσης για αρκετά χρόνια, αν και τελικά χρειάζονται ινσουλίνη για την επιβίωσή τους. Σε αυτό το τελικό στάδιο της νόσου, παρατηρείται ελάχιστη έως καθόλου έκκριση ενδογενούς ινσουλίνης.

Η αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων αποδίδεται σε πολλαπλούς γενετικούς προδιαθεσιακούς αλλά και περιβαλλοντικών παραγόντων. Αν και οι ασθενείς σπάνια είναι υπέρβαροι, δεν αποκλείεται ωστόσο η παρουσία παχυσαρκίας.

ii) Ιδιοπαθής ΣΔ

Σε μερικές μορφές ΣΔ τύπου I δεν ανευρίσκεται αιτιολογικός παράγοντας. Κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζουν μόνιμη ινσουλινοπενία και έχουν προδιάθεση για κετοξέωση χωρίς όμως αυτοάνοσο υπόβαθρο. Αποτελούν μειονότητα και οι περισσότεροι είναι ασιατικής ή αφρικάνικης καταγωγής. Η ανάγκη ινσουλινοθεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς ποικίλλει.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II

Αφορά το 90-95% των ασθενών με ΣΔ και συχνά αναφέρεται και ως μη-ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ ή ΣΔ ενηλίκων. Προέρχεται από τον συνδυασμό μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης και ελαττωμένης ευαισθησίας των κυττάρων στην ινσουλίνη. Παρόλο που τα επίπεδα ινσουλίνης στον οργανισμό είναι συνήθως αυξημένα, η μειωμένη δράση της ινσουλίνης αποτελεί την κύρια διαταραχή στα αρχικά στάδια της νόσου. Αρχικά τουλάχιστον, και συχνά εφ'όρου ζωής, οι ασθενείς δεν χρήζουν ινσουλινοθεραπείας για την επιβίωσή τους.

Τα αίτια αυτού του τύπου ΣΔ ποικίλλουν, χωρίς να μπορούν να διευκρινιστούν, ωστόσο δεν παρατηρείται αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων ούτε ανευρίσκονται οι αιτιολογικοί παράγοντες των υπολοίπων τύπων ΣΔ.

Πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό και η ηλικία. Αυτός ο τύπος ΣΔ μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματικός και να μην διαγνωστεί για πολλά χρόνια. Η διάγνωση γίνεται από επιπλοκές ή τυχαία με βάση κάποιο τεστ γλυκόζης. Η κετοξέωση σπάνια εμφανίζεται αυτόματα, ενώ συνήθως προκαλείται από συνυπάρχουσα παθολογική διεργασία, όπως λοίμωξη.

Σακχαρώδης διαβήτης κύησης

Εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά την διάρκεια της κύησης και συνήθως υποχωρεί μετά τον τοκετό. Προσβάλλει το 3-5% των κυήσεων. Όμοια με το ΣΔ τύπου II, ο ΣΔ κύησης χαρακτηρίζεται από μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και μειωμένη ευαισθησία των κύτταρων στην ινσουλίνη που οφείλεται σε ορμόνες που εμποδίζουν την δράση της ινσουλίνης. Η παχυσαρκία αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ κύησης, ενώ 30-40% των γυναικών με ΣΔ κύησης εμφανίζουν ΣΔ τύπου II αργότερα στην ζωή τους. Τα νεογνά από μητέρες με ΣΔ κύησης κινδυνεύουν να αναπτύξουν στην ζωή τους παχυσαρκία και δυνητικά διαταραχή ανοχής γλυκόζης ή και ΣΔ.

Άλλοι τύποι ΣΔ

Οφείλονται σε γενετικές διαταραχές των β-κυττάρων, νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, φάρμακα, κ.τ.λ.

1.3 Βραχυπρόθεσμες επιπλοκές ΣΔ

- Διαβητική κετωξέωση

Ορισμός 1.1

- Υπερωσμωτική κατάσταση

Συμβαίνει συνήθως σε ηλικιωμένα άτομα με ΣΔ τύπου ΙΙ με αφορμή κάποια οξεία νόσο. Το σάκχαρο είναι υπερβολικά υψηλό, παρατηρείται μεγάλη αφυδάτωση και αν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα μπορεί να οδηγήσει σε κώμα.

- Υπογλυκαιμία

Παρατηρείται όταν το σάκχαρο στο αίμα πέσει κάτω από 45-50 mg/dl. Συνήθως οφείλεται σε μη τήρηση της συνιστώμενης διαίτας, αύξηση της δόσης ινσουλίνης και έντονη σωματική άσκηση. Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας είναι ιδρώτας, τρόμος, αίσθημα παλμών, ζάλη, διαταραχές της διάθεσης και πείνα. Αν τα αντιληφθεί έγκαιρα ο ασθενής μπορεί να αντιμετωπίσει την υπογλυκαιμία με κατανάλωση τροφής που εμπεριέχει γλυκόζη.

1.4 Μακροπρόθεσμες επιπλοκές ΣΔ

Η συχνή διακύμανση των επιπέδων γλυκόζης εκτός των φυσιολογικών ορίων προκαλεί σοβαρές μακροπρόθεσμες επιπλοκές. Αυτό οφείλεται σε αλλοίωση της λειτουργίας των αιμοφόρων αγγείων κατά την αύξηση συγκέντρωσης της γλυκόζης. Διακρίνονται σε μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές.

Οι μικροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν:

Νεφροπάθεια

Οι νεφροί φιλτράρουν τα πολύ μικρά άχρηστα σωματίδια, ώστε να συγκρατούν μόνο τις πρωτεΐνες, τις οποίες επαναφέρουν στην κυκλοφορία του αίματος. Όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι υψηλά, η γλυκόζη αντιδρά με τις πρωτεΐνες και παράγονται τα AGEs (advanced glycosylation end products), τα οποία με την πάροδο του χρόνου συσσωρεύονται στα τοιχώματα των νεφρών και έτσι αυτοί γίνονται πιο πορώδεις. Ως αποτέλεσμα, οι πρωτεΐνες περνούν στα ούρα (πρωτεϊνουρία). Επομένως, η ανεξέλεγκτη αύξηση των επιπέδων γλυκόζης οδηγεί σε δραματική μείωση της ικανότητας φιλτραρίσματος των νεφρών. Η νεφροπάθεια δε γίνεται εύκολα αντιληπτή καθώς δεν παρουσιάζει εμφανή συμπτώματα στις αρχές παρά μόνο όταν η κατάσταση είναι δύσκολα αντιστρέψιμη. Αν δεν εντοπιστεί έγκαιρα μπορεί να οδηγήσει και σε αιμοκάθαρση. Έτσι, το 15% των ατόμων με ΣΔ πεθαίνουν από νεφρική ανεπάρκεια.

Νευροπάθεια

Όταν οι τιμές σακχάρου είναι σε υψηλά επίπεδα, συναντάται η νευροπάθεια τόσο του περιφερικού όσο και του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η περιφερική νευροπάθεια εκδηλώνεται κυρίως στα πόδια με συμπτώματα όπως μούδιασμα, τσιμπήματα, κάψιμο, πόνος και απώλεια της αισθητικότητας. Η απώλεια της αισθητικότητας κρίνεται αξιοσημάντη καθώς μπορεί να μην γίνει αντιληπτός ο οποιοσδήποτε τραυματισμός σε αυτό το σημείο και να συντελέσει σε δημιουργία έλκους λοίμωξης ή και ακρωτηριασμό (Διαβητικό Πόδι). Αντίθετα, η νευροπάθεια του αυτόνομου συναντάται με διάφορα συμπτώματα όπως ιδρώτες, δυσκοιλιότητα, διάρροιες, φουσκώματα στο στομάχι, στυτική δυσλειτουργία και ορθοστατική υπόταση. Έχει αποδειχθεί πως περίπου το 50% των διαβητικών, μετά από 15 χρόνια θεραπευτικής αγωγής πάσχουν από νευροπάθεια.

Αμφιβληστροειδοπάθεια

Ο ΣΔ μπορεί να βλάψει την όραση και κάποιες φορές μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση. Μια συχνή επιπλοκή του ΣΔ είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια όπου παρατηρείται σταδιακή φθορά του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, ο οποίος βρίσκεται στο βυθό του ματιού. Αν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα και ξεπεραστούν τα αρχικά στάδια μπορεί να προκληθεί τύφλωση σαν αποτέλεσμα των επανειλημμένων αιμορραγιών στο πίσω μέρος του ματιού. Επειδή στα πρώτα στάδια δεν υπάρχουν συμπτώματα είναι σημαντικό να γίνεται βυθοσκόπηση από οφθαλμίατρο κάθε χρόνο.

Αντίθετα, οι μακροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν:

- **Εγκεφαλικά επεισόδια:** Συναντώνται όταν μια περιοχή του εγκεφάλου σταματά να παίρνει αίμα με αποτέλεσμα τον θάνατο των κυττάρων της συγκεκριμένης περιοχής.
- **Στεφανιαία νόσο:** Χαρακτηρίζεται από αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών και μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- **Περιφερική αγγειοπάθεια:** Καρδιακή πάθηση λόγω αθηροσκλήρυνσης.

1.5 Στατιστικά στοιχεία

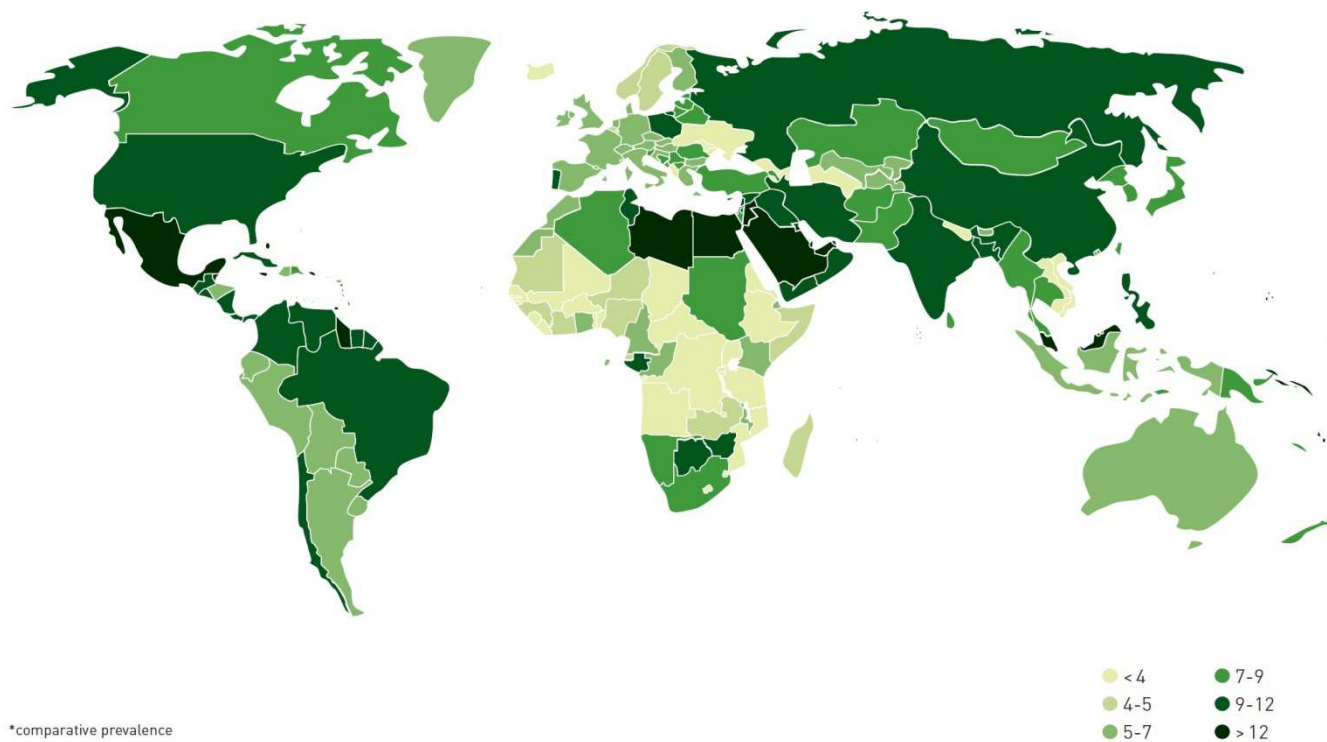
Ο ΣΔ αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας αφού ο αριθμός των διαβητικών ασθενών αυξάνεται συνεχώς. Από τους πιο πάνω τύπους ΣΔ, ο πρώτος εμφανίζεται σπανιότερα ενώ ο δεύτερος τύπος εμφανίζεται στο 90% των ατόμων με ΣΔ. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας(ΠΟΥ) πάνω από 350 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως πάσχουν από ΣΔ. Στο 30% των ασθενών που πάσχουν από ΣΔ τύπου II, η διάγνωση γίνεται τυχαία στα πλαίσια άλλου ελέγχου (π.χ. προεγχειρητικά) ή λόγω εμφάνισης μίας διαβητικής επιπλοκής (π.χ. διαταραχή όρασης). Ο αριθμός των διαβητικών ασθενών αυξάνει συνεχώς και σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 2030 θα έχει ξεπεράσει τα 550 εκατομμύρια άτομα ενώ το 1985 ήταν μόλις στα 30 εκατομμύρια άτομα. Η ταχεία αυτή εξάπλωση του ΣΔ οφείλεται κυρίως σε παράγοντες όπως οι πολιτιστικές και κοινωνικές αλλαγές, η αύξηση του μέσου όρου ζωής, η αύξηση της αστικοποίησης, οι διατροφικές αλλαγές, η «καθιστική» ζωή και άλλοι ανθυγιεινών παράγοντες.

Figure 2.1. Prevalence* (%) of diabetes (20-79 years) by IDF region, 2011 and 2030



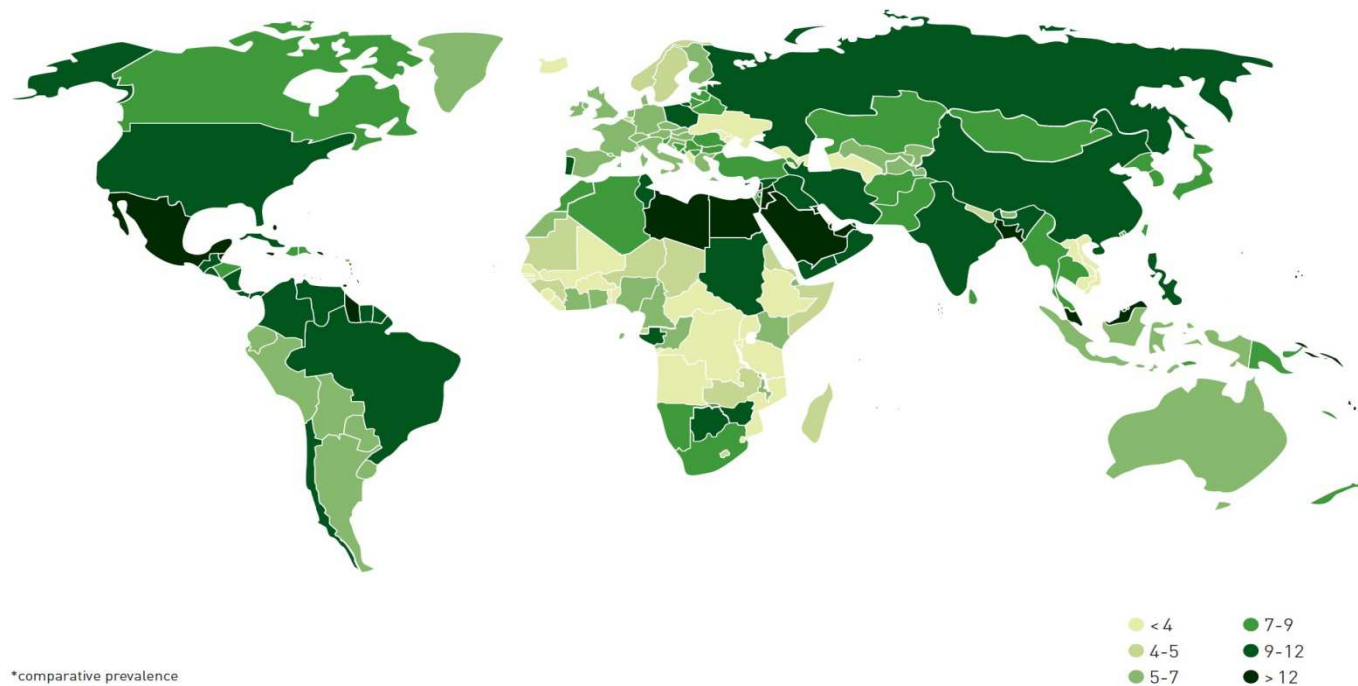
Σχήμα 1.2: Εξάπλωση ΣΔ(% του πληθυσμού) για άτομα 20-79 ετών ανά περιοχή, 2011 και 2030.

Map 2.1. Prevalence* (%) of diabetes in (20-79 years), 2011



Σχήμα 1.3: Εξάπλωση του ΣΔ(%) για άτομα 20-79 ετών ανά χώρα, 2011.

Map 2.2. Prevalence* (%) of diabetes (20-79 years), 2030



Σχήμα 1.4: Εξάπλωση του ΣΔ(%) για άτομα 20-79 ετών ανά χώρα, 2030.

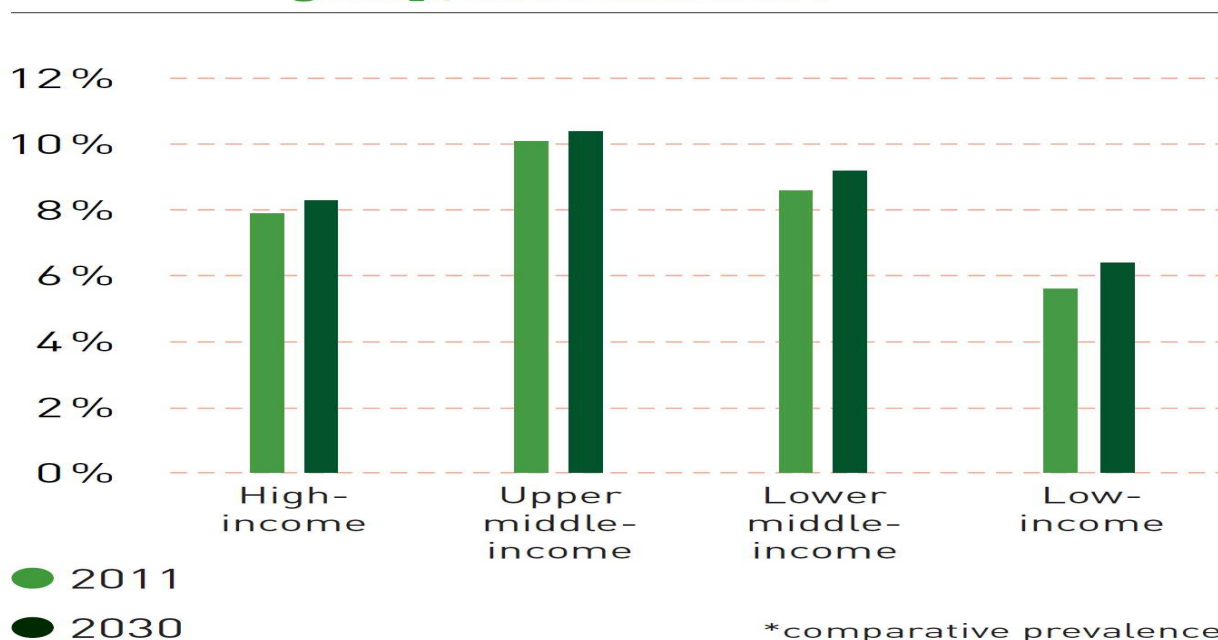
Όλα τα κράτη, ασχέτως της οικονομικής τους κατάστασης, υποφέρουν από τις επιπτώσεις του διαβήτη. Ωστόσο, ο ΣΔ επηρεάζει ιδιαίτερα τους κοινωνικά και οικονομικά ασθενέστερους.

Ο ΣΔ παραδοσιακά θεωρείται ασθένεια των ανεπτυγμένων χωρών. Όμως, εκτιμάται ότι 4 στους 5 διαβητικούς ζουν σε μη-αναπτυγμένες ή αναπτυσσόμενες χώρες. Συγκεκριμένα, από τα 3.6 δις των ενηλίκων που ζουν σήμερα σε αυτές τις χώρες, τα 291 εκ. έχουν διαβήτη. Σε αντίθεση με αυτό, 75 εκ. ενήλικες με διαβήτη ζουν σε αναπτυγμένες χώρες.

Το ποσοστό των διαβητικών είναι υψηλότερο σε αναπτυγμένες χώρες(10%) από ότι είναι στις μη-αναπτυγμένες χώρες(8%). Αυτό οφείλεται κυρίως στην αύξηση του μέσου όρου ζωής και τον ανθυγιεινό τρόπο ζωής.

Στις ανεπτυγμένες χώρες προσβάλλει κατά μέσο όρο το 10% του πληθυσμού. Στις μέρες μας, το 8,3% των ενηλίκων παγκοσμίως πάσχουν από διαβήτη. Το 80% ζουν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Εκτιμάται ότι τα επόμενα χρόνια η μεγαλύτερη εξάπλωση θα πραγματοποιηθεί σε αναπτυσσόμενες χώρες, όπως την Κίνα, οι χώρες της Αφρικής και οι χώρες της Μέσης Ανατολής.

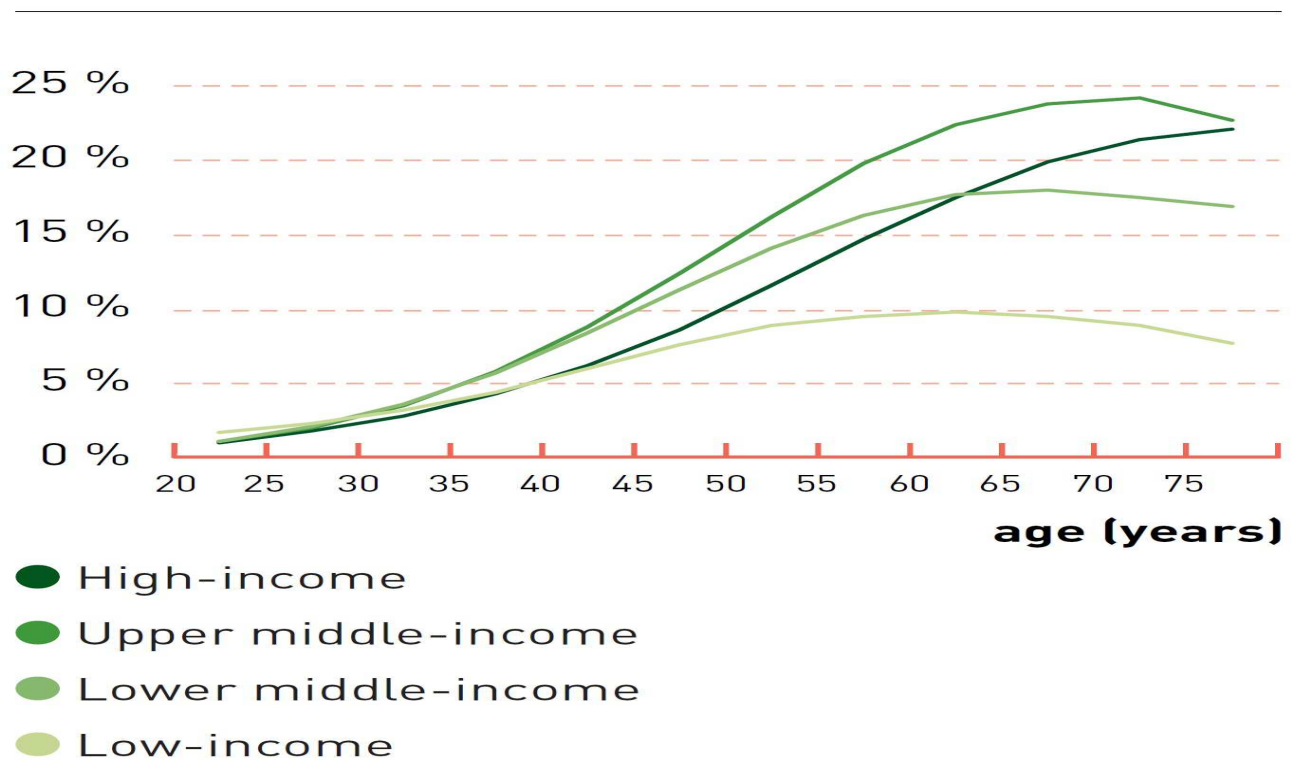
Figure 4.1. Prevalence* (%) estimates of diabetes (20-79 years) by income group, 2011 and 2030



Σχήμα 1.5: Εκτιμώμενη εξάπλωση του ΣΔ για άτομα 20-79 ετών ανά εισοδηματική ομάδα, 2011 και 2030.

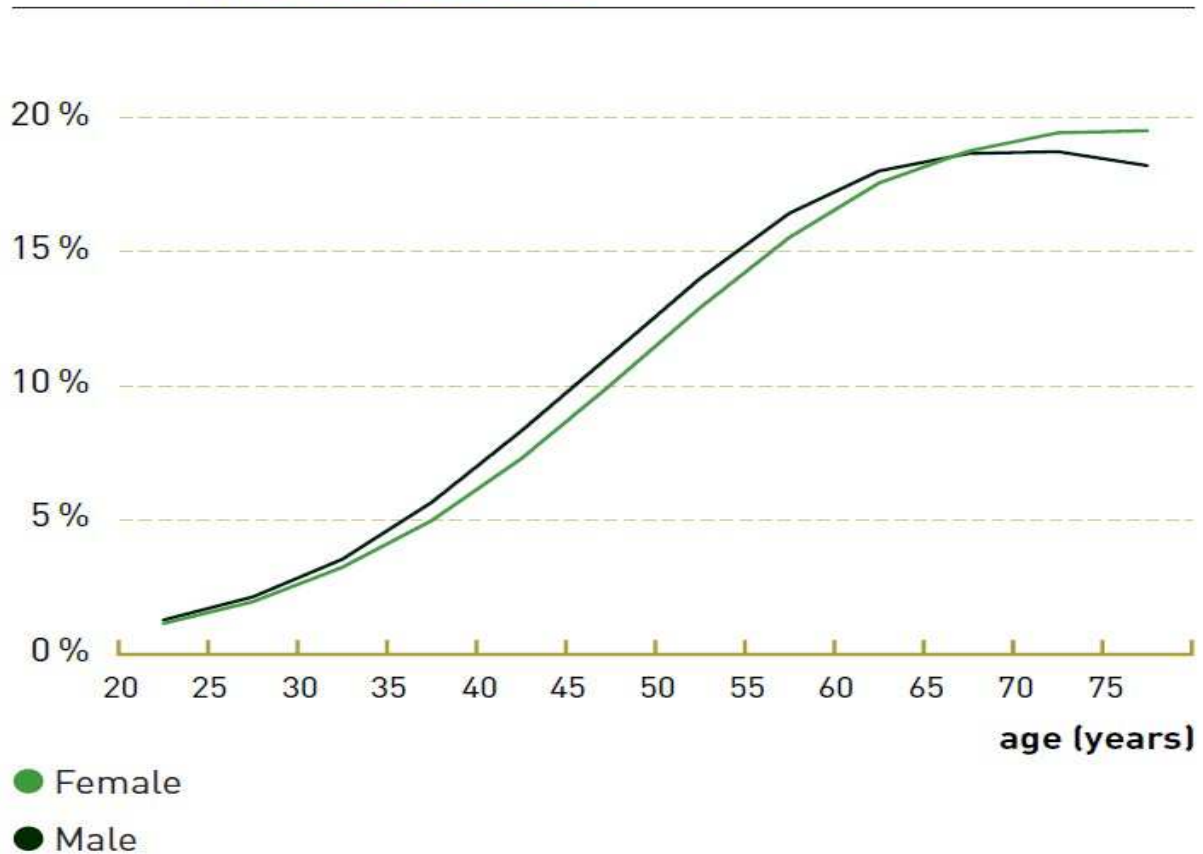
Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η εξάπλωση του ΣΔ είναι ελαφρώς αυξημένη στους άντρες με ηλικία μικρότερη των 60 ετών και στις γυναίκες με μεγαλύτερες ηλικίες. Ωστόσο, ο ρυθμός εξάπλωσης είναι μεγαλύτερος στους άντρες παρόλο που ο αριθμός γυναικών με ΣΔ ξεπερνά τον αριθμό των αντρών με ΣΔ. Αυτό οφείλεται στο μεγαλύτερο αριθμό ηλικιωμένων γυναικών σε συνδυασμό με τον αυξημένο ρυθμό εξάπλωσης στις μεγάλες ηλικίες. Στις αναπτυσσόμενες χώρες η πλειοψηφία των ατόμων ανήκει στις ηλικίες 45-64 ετών, ενώ στις αναπτυγμένες χώρες το μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων με ΣΔ είναι πάνω από τα 54 έτη.

Figure 4.2. Prevalence (%) estimates of diabetes (20-79 years) by income group and age, 2011



Σχήμα 1.6: Εκτιμώμενη εξάπλωση του ΣΔ για άτομα 20-79 ετών ανά εισοδηματική και ηλικιακή ομάδα, 2011.

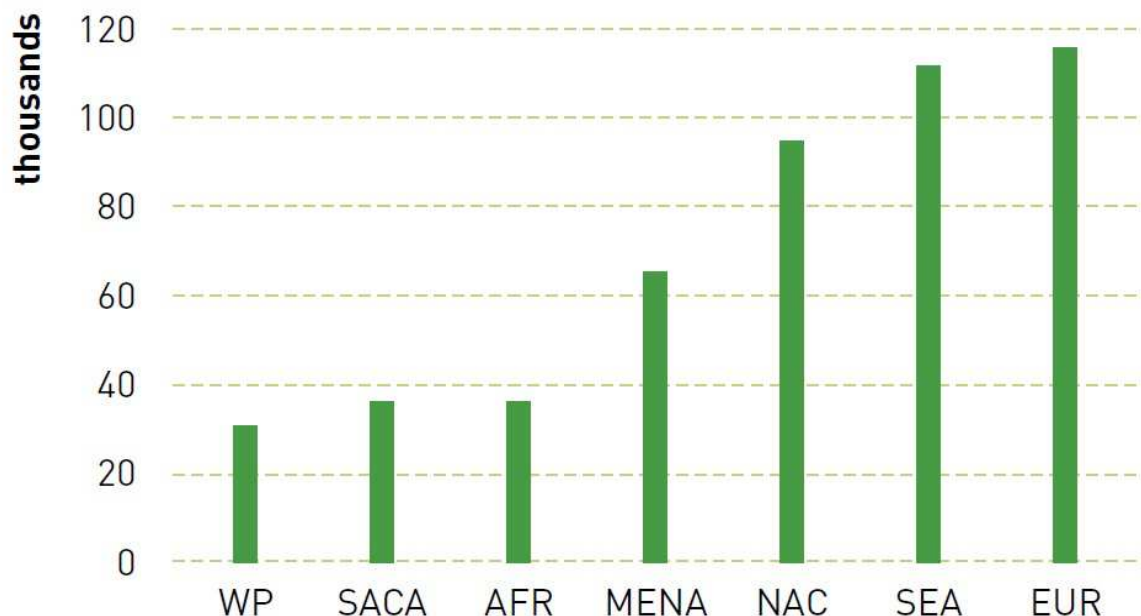
Figure 2.2. Prevalence (%) of people with diabetes by age and sex, 2011



Σχήμα 1.7: Εξάπλωση του ΣΔ ανά ηλικιακή ομάδα για κάθε φύλο, 2011.

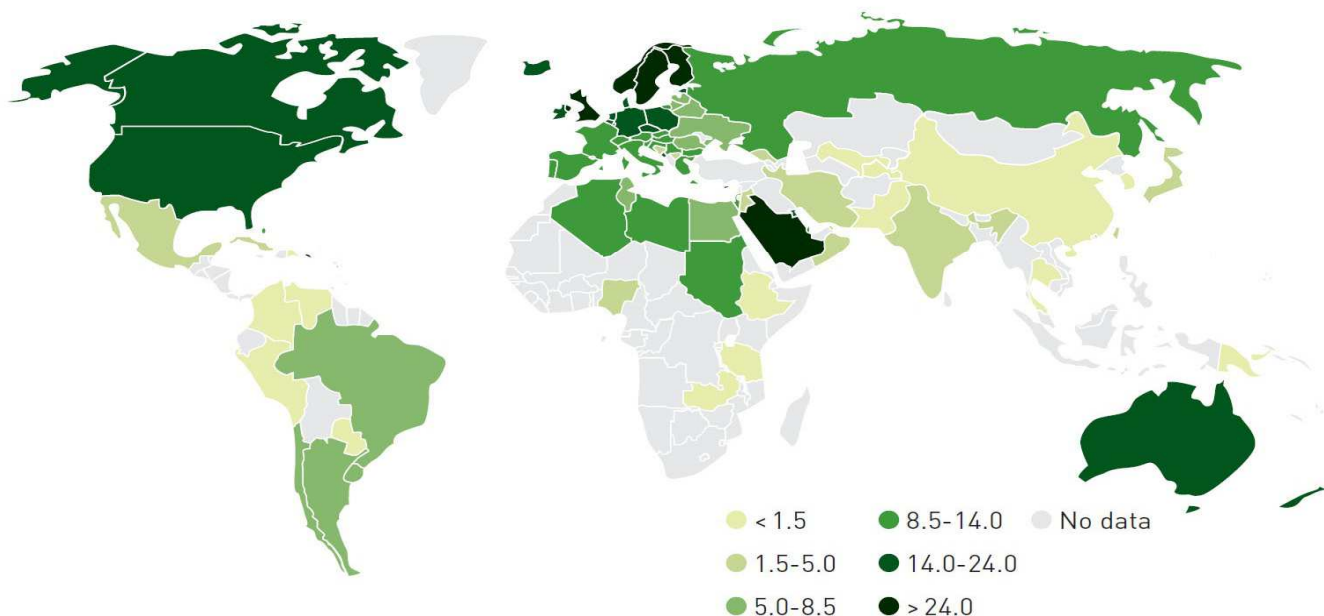
Ο αριθμός των παιδιών με ΣΔ τύπου I ανέρχεται στις 490.000, ενώ κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται 78.000 παιδιά κάτω των 15 ετών με ΣΔ τύπου I. Το 24% των περιπτώσεων ανήκει στην Νοτιο-ανατολική Ασία και το 23% στην Ευρώπη. Στην Ελλάδα πάσχουν από νεανικό ΣΔ 30.000 παιδιά και νέοι κάτω των 30 ετών, ενώ κάθε χρόνο προστίθενται 500 άτομα κάτω των 16 ετών.

Figure 2.5. Estimated number of children (0-14 years) with type 1 diabetes by IDF region, 2011



Σχήμα 1.8: Εκτιμώμενος αριθμός παιδιών 0-14 ετών με ΣΔ τύπου I ανά περιοχή, 2011

Map 2.5. New cases of type 1 diabetes (0-14 years per 100,000 children per year), 2011

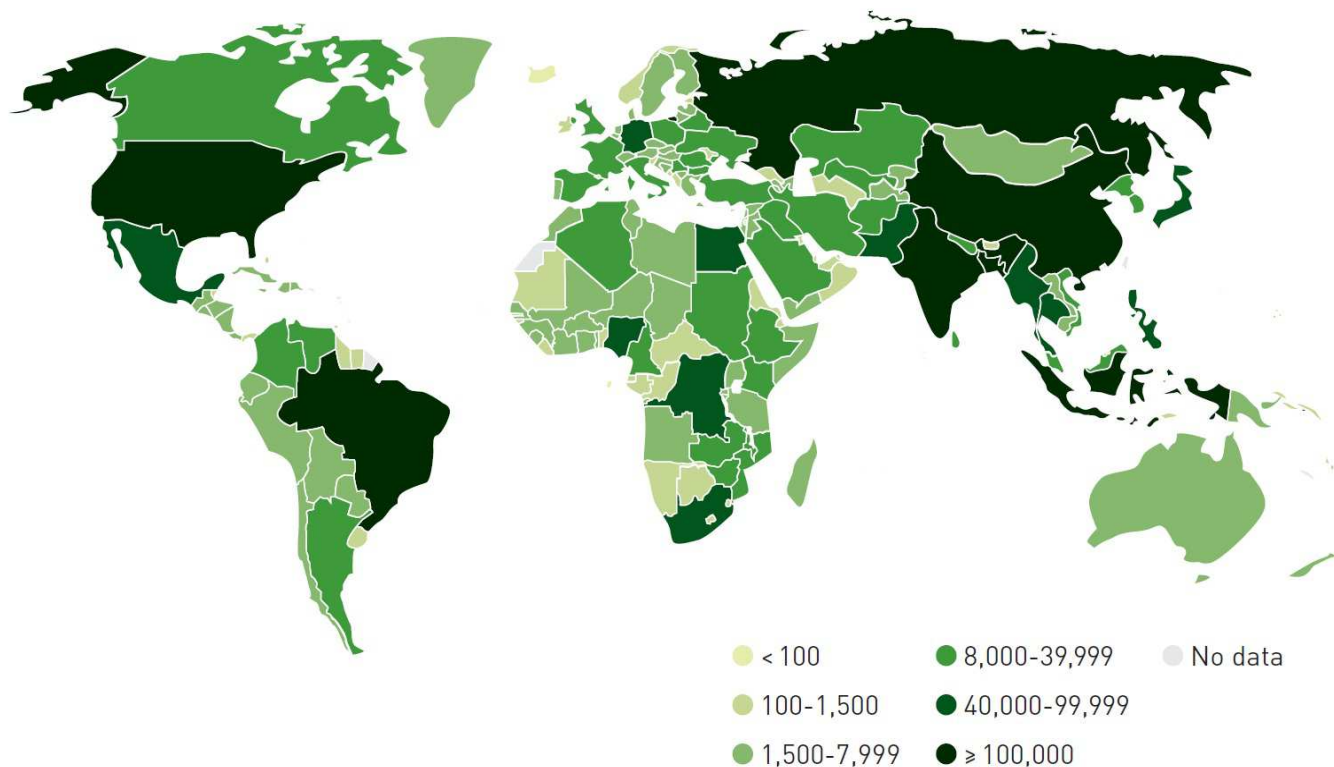


Σχήμα 1.9: Νέα περιστατικά ΣΔ τύπου I σε παιδιά 0-14 ετών(ανά 100000 πληθυσμού, ανά έτος), 2011

Το 1990, η συχνότητα εμφάνισης ΣΔ σε Έλληνες ηλικίας 50-79 ετών ήταν 7,7-19,5%. Επίσης, στα ποσοστά αυτά θα πρέπει να προστεθεί και ο σχετικά υψηλός αριθμός των περιπτώσεων με αδιάγνωστο ΣΔ. Στην Ελλάδα, το 14% των ανδρών και το 19% των γυναικών πάσχουν από κάποιο τύπο ΣΔ. Το 2002 είχαν καταγραφεί 700.000 άτομα με ΣΔ ενώ αυτή την στιγμή ξεπερνούν το 1.000.000.

Η καρδιαγγειακή πάθηση είναι η κύρια αιτία θανάτου για τους διαβητικούς και υπολογίζεται ότι σε ορισμένους πληθυσμούς πάνω από 50% των θανάτων οφείλονται στον ΣΔ. Εκτιμάται ότι ο μεγαλύτερος αριθμός θανάτων οφείλονται στο ότι πάνω από το 1/3 των χωρών δεν έχουν καμία πληροφόρηση για τους θανάτους που σχετίζονται με τον διαβήτη. Επίσης, τα υπάρχουσα παραδοσιακά στατιστικά υγείας υποτιμούν τον αριθμό των θανάτων που οφείλονται στον διαβήτη. Περίπου 4,6 εκ. άτομα ηλικίας 20-79 ετών έχουν πεθάνει από ΣΔ και αποτελεί των 8.2% των θανάτων παγκοσμίως. Ισοδυναμεί με έναν θάνατο ανά 7 δευτερόλεπτα. Το 48% των θανάτων εξαιτίας του ΣΔ είναι κάτω των 60 ετών. Ο μεγαλύτερος αριθμός θανάτων καταγράφεται στην Ινδία, Κίνα, Η.Π.Α και Ρωσία.

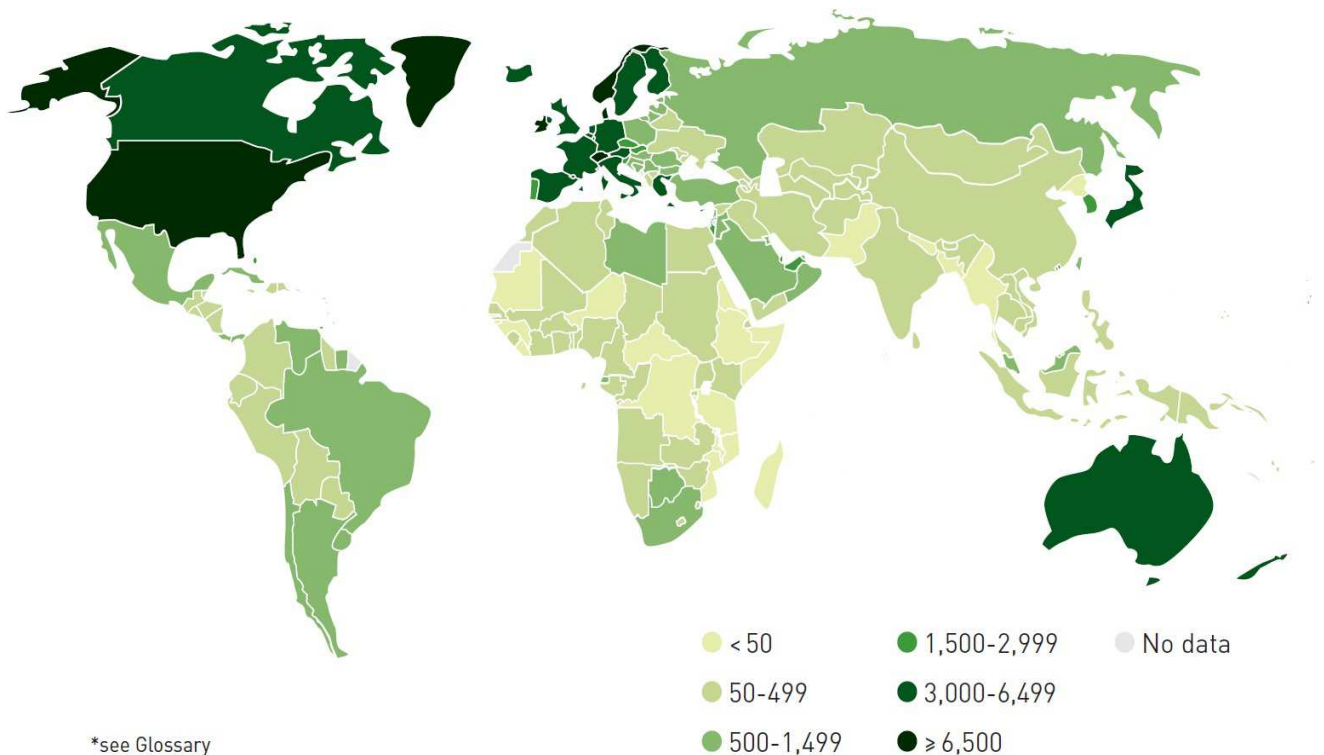
Map 2.6. Deaths attributable to diabetes (20-79 years), 2011



Σχήμα 1.10: Αριθμός θανάτων που σχετίζονται με ΣΔ για άτομα 20-79 ετών, 2011.

Οι επενδύσεις για την υγειονομική περίθαλψη του ΣΔ υπολογίζονται γύρω στο 11% των συνολικών επενδύσεων για την υγεία. Το 80% των χωρών εκτιμάται ότι ξοδεύουν για τον ΣΔ το 5-18% των συνολικών τους επενδύσεων για την υγεία. Οι επενδύσεις αυτές προέρχονται τόσο από το κρατικό σύστημα υγείας όσο και από ανθρώπους που πάσχουν από ΣΔ. Σήμερα, το συνολικό ποσό των επενδύσεων που ξοδεύεται στην θεραπεία αλλά και την πρόληψη των επιπλοκών του ΣΔ ανέρχεται στα 465 δισ. δολάρια ενώ μέχρι το 2030 εκτιμάται ότι θα ανέλθει στα 595 δισ. δολάρια. Περίπου 1.274 δολάρια κατά μέσο όρο ξοδεύονται παγκοσμίως ανά άτομο με ΣΔ στην θεραπεία και διαχείριση της ασθένειας. Οι επενδύσεις για την ασθένεια δεν κατανέμονται εξίσου σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Εκτιμάται ότι πάνω από τα ¾ των επενδύσεων για τον ΣΔ απευθύνονται σε άτομα 50-79 ετών.

Map 2.7. Mean diabetes-related healthcare expenditures per person with diabetes (20-79 years) (USD), R=2*, 2011



Σχήμα 1.11: Μέση δαπάνη ανά άτομο για την αντιμετώπιση του ΣΔ(\$), 2011.

Κεφάλαιο 2

Γλυκαιμικός Έλεγχος

Όλες οι επιπλοκές του ΣΔ μπορούν να προληφθούν μέσω τακτικού γλυκαιμικού ελέγχου. Ο γλυκαιμικός έλεγχος αναφέρεται στην τακτική μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης αίματος κατά την διάρκεια της ημέρας και στη ρύθμισή της σε φυσιολογικά επίπεδα όταν αυτό απαιτείται. Δυστυχώς όμως αυτό δεν είναι και τόσο εύκολο καθώς η τιμή της γλυκόζης εξαρτάται και από πάρα πολλές παραμέτρους, όπως η εξωτερικά χορηγούμενη ινσουλίνη, η διαίτα, το άγχος, η σωματική άσκηση αλλά και διάφορες ενδογενείς παράμετροι όπως η λειτουργία του ήπατος ή των νεφρών. Το πρόβλημα είναι πως ο έλεγχος όλων αυτών είναι ιδιαίτερα δύσκολος λόγω του πολύπλοκου μηχανισμού αλληλεπίδρασής τους αλλά και του συνεχώς μεταβαλλόμενου και απρόβλεπτου χαρακτήρα της συμπεριφοράς της γλυκόζης κατά την διάρκεια της ημέρας. Για αυτούς τους λόγους, τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί ραγδαία ανάπτυξη στις διατάξεις συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης αλλά και στις αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης πέρα από τα συμβατικά σχήματα χορήγησης ινσουλίνης με ενέσεις.

2.1 Διατάξεις μέτρησης γλυκόζης

Οι διαθέσιμες διατάξεις μέτρησης γλυκόζης είναι οι Συμβατικές Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης(ΣΔΜΓ) και οι Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης(ΔΣΜΓ).

2.1.1 Συμβατικές διατάξεις

Οι συμβατικές διατάξεις μέτρησης γλυκόζης περιλαμβάνουν την λήψη μικρής ποσότητας τριχοειδικού αίματος από το ακροδάκτυλο και την άμεση και αξιόπιστη παροχή αποτελεσμάτων για την συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος. Αφού γίνει η λήψη του αίματος μέσω μιας μικρής βελόνας από το ακροδάκτυλο, στη συνέχεια το δείγμα τοποθετείται σε μια δοκιμαστική ταινία μιας χρήσης. Η ταινία αυτή είναι καλυμμένη με ειδικές χημικές ενώσεις που αντιδρούν με την γλυκόζη. Τέλος, η ταινία εισάγεται στη συσκευή και υπολογίζεται άμεσα η συγκέντρωση της γλυκόζης. Υπάρχουν πάνω από 25 είδη συσκευών οι οποίες χωρίζονται ανάλογα με την μέθοδο υπολογισμού της γλυκόζης και τις λειτουργίες που επιτελούν. Οι διάφορες συσκευές στηρίζονται κυρίως σε δύο μεθόδους υπολογισμού, είτε στη μέτρηση της ποσότητας ηλεκτρικού ρεύματος που μπορεί να περάσει από το αίμα, είτε στη μέτρηση της ποσότητας της ανακλώμενης ακτινοβολίας από το δείγμα. Επιπλέον, ανάλογα με το λογισμικό της συσκευής μπορεί να επιτελούν λειτουργίες όπως η δυνατότητα καταγραφής και αποθήκευσης μεγάλου αριθμού διαδοχικών μετρήσεων, η σύνδεση μέσω θύρας usb ή ασύρματα στον υπολογιστή για επεξεργασία ενός συνόλου αποτελεσμάτων και η εξαγωγή στατιστικών συμπερασμάτων. Το κυριότερο πλεονέκτημα αυτών των συσκευών είναι η ευκολία και ταχύτητα πραγματοποίησης των μετρήσεων ενώ το κυριότερο μειονέκτημα είναι η ενόχληση από τα επαναλαμβανόμενα τρυπήματα των ακροδακτύλων, λόγω των νευρικών απολήξεων της περιοχής. Γι' αυτόν τον λόγο, έχουν γίνει προσπάθειες για την ανάπτυξη συσκευών που επιτρέπουν την λήψη αίματος από εναλλακτικά σημεία όπως η βάση του αντίχειρα και ο μηρός. Ωστόσο, αυτό ακόμα δεν θεωρείται πολύ αξιόπιστο καθώς τα διάφορα εναλλακτικά σημεία παρουσιάζουν πιο αργές μεταβολές στην συγκέντρωση της γλυκόζης σε σχέση με τα ακροδάκτυλα.

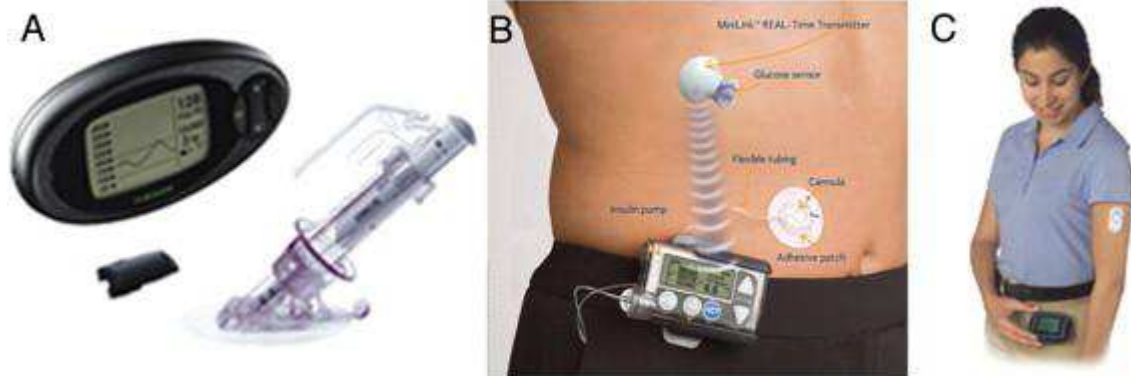


Σχήμα 2.1: Συμβατική διάταξη μέτρησης γλυκόζης με λήψη αίματος από το ακροδάκτυλο.

© ADAM, Inc.

2.1.2 Διατάξεις συνεχούς μέτρησης

Εκτός από τις Συμβατικές Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης, που αποτελούν ένα είδος αυτό-παρακολούθησης, έχουν αναπτυχθεί οι ΔΣΜΓ οι οποίες είναι οι πιο σύγχρονες εμπορικά διαθέσιμες διατάξεις. Οι ΔΣΜΓ χωρίζονται σε κατηγορίες με βάση την βιοχημική μέθοδο που εφαρμόζουν για την μέτρηση της γλυκόζης και συγκεκριμένα με βάση τον τύπο αισθητήρων που χρησιμοποιούν, υποδόριοι ή ενδοφλέβιοι.



Σχήμα 2.2: ΔΣΜΓ πραγματικού χρόνου. (A) STS (Dexcom), (B) Minimed Paradigm, ενσωματωμένη με αντλία ινσουλίνης (Medtronic), (C) Navigator (Abbott).

Οι αισθητήρες συνεχούς μέτρησης γλυκόζης χωρίζονται σε δυο βασικές κατηγορίες:

- i. Επεμβατικοί αισθητήρες: Οι αισθητήρες αυτοί τοποθετούνται στον ιστό για να εκτίθενται στο μεσοκυττάριο υγρό ή το υγρό μεταφέρεται έξω από το σώμα. Σε αυτούς τους αισθητήρες η γλυκόζη μπορεί να μετρηθεί με απόλυτη συγκέντρωση.
- ii. Μη-επεμβατικοί αισθητήρες: Χρησιμοποιούν κυρίως οπτικούς ή δερματικούς αισθητήρες. Ωστόσο, η πραγματοποίηση των μετρήσεων δεν γίνεται με επαρκή ακρίβεια.

Οι επεμβατικοί χωρίζονται στις εξής κατηγορίες:

Υποδόριος ενζυματικός αισθητήρας

Αποτελούν τους πιο διαδομένους αισθητήρες. Περιλαμβάνουν ένα ηλεκτρόδιο που στο άκρο του περιέχει κάποιο ένζυμο και τοποθετείται στον υποδόριο ιστό είτε με τη μορφή βελονοειδούς καθετήρα που διαπερνά το δέρμα στον υποδόριο ιστό με τον αισθητήρα στην άκρη είτε πλήρως εμφυτεύσιμος υποδόρια. Το πιο χρησιμοποιούμενο ένζυμο είναι η οξειδάση της γλυκόζης η οποία λειτουργεί ως καταλύτης στην οξείδωση της γλυκόζης: $\text{γλυκόζη} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{γλυκονικό οξύ} + \text{υπεροξειδίου του υδρογόνου}(\text{H}_2\text{O}_2)$. Το υπεροξειδίου του υδρογόνου με την σειρά του, υπό την επίδραση του ηλεκτρικού ρεύματος, διασπάται σε $2\text{H}^+ + \text{O}_2 + 2\text{e}$. Η διάσπαση αυτή τροποποιεί το ηλεκτρικό σήμα, ενώ το ηλεκτρόδιο μετρά το επιπλέον ηλεκτρικό φορτίο που παρήχθηκε. Τέλος, η συγκέντρωση της γλυκόζης υπολογίζεται με βάση το επιπλέον ηλεκτρικό φορτίο καθώς η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι ανάλογη της ισχύς του παραγόμενου ηλεκτρικού σήματος.

Σε παλιότερα μοντέλα ΔΣΜΓ υπήρχε φυσική σύνδεση μεταξύ του αισθητήρα και της συσκευής παρακολούθησης της γλυκόζης. Τα τελευταία μοντέλα περιλαμβάνουν έναν πομπό τοποθετημένο στον αισθητήρα που μεταδίδει πληροφορίες στη συσκευή παρακολούθησης. Η συχνότητα μέτρησης της γλυκόζης είναι 1-5 λεπτά.

Επιπλέον, υπάρχουν ΔΣΜΓ πραγματικού χρόνου όπου τα επίπεδα της γλυκόζης εμφανίζονται στην οθόνη σε πραγματικό χρόνο αλλά και ΔΣΜΓ των οποίων οι καταγραφές είναι διαθέσιμες αναδρομικά.

Παρουσιάζουν τα εξής μειονεκτήματα:

- Οι αισθητήρες πρέπει να αλλάζουν κάθε 3-7 μέρες, καθώς οι πρωτεΐνες παγιδεύονται στο σύστημα εμποδίζοντας την διάχυση της γλυκόζης προκαλώντας «Βιολογική Απόφραξη» και αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης φλεγμονών. Για την αύξηση του χρόνου ζωής τους αναπτύχθηκαν αισθητήρες με ειδική βιο-προστατευτική μεμβράνη.
- Μετά από κάθε αλλαγή αισθητήρα απαιτείται βαθμονόμηση του συστήματος με την λήψη μετρήσεων χρησιμοποιώντας συμβατικές διατάξεις μέτρησης γλυκόζης. Η ακρίβεια της βαθμονόμησης εξαρτάται από την χρονική καθυστέρηση που παρουσιάζει η γλυκόζη στον υποδόριο ιστό σε σχέση με το αίμα και την έμφυτη ανακρίβεια που έχουν οι συμβατικές διατάξεις μέτρησης γλυκόζης. Αυτό μπορεί να διορθωθεί με απευθείας ενδοφλέβια είσοδο του ενζυματικού αισθητήρα. Ωστόσο, αυτό δεν είναι πλήρως εφαρμόσιμο στον άνθρωπο λόγω του κινδύνου μολύνσεων, αιμορραγιών και θρομβώσεων.
- Μετά την τοποθέτηση του αισθητήρα, απαιτείται ένα χρονικό διάστημα για να ζεσταθεί προτού να είναι σε θέση να μετρήσει την γλυκόζη.

Αισθητήρας μικροδιάλυσης

Μιμείται την λειτουργία των τριχοειδών αγγείων. Περιλαμβάνει μία μεμβράνη η οποία είναι διαποτισμένη με κάποιο ισοτονικό υγρό και εισάγεται στον υποδόριο ιστό. Η γλυκόζη διαχέεται από το μεσοκυττάριο χώρο στο υγρό της μεμβράνης εξαιτίας της κλίσης της συγκέντρωσης του ισοτονικού υγρού και του υγρού στον υποδόριο ιστό. Στη συνέχεια, το ισοτονικό υγρό εμπλουτισμένο με την γλυκόζη πλέον αντλείται σε έναν αισθητήρα, που περιέχεται σε μία εξωσωματική συσκευή, όπου η γλυκόζη μετράται μέσω της δράσης της οξειδάσης της γλυκόζης.

Το κυριότερο πλεονέκτημα του είναι ότι αποφεύγονται πιθανές αντιδράσεις με ξένα υλικά επιτρέποντας την συνεχή παρακολούθηση χωρίς μετατόπιση του σήματος. Από τα μειονεκτήματα αυτής της τεχνικής είναι η ανάγκη για καθημερινή βαθμονόμηση και η χρονική καθυστέρηση λόγω παραγόντων όπως η εσωτερική διάμετρο των μεμβρανών και ο ρυθμός ροής του ισοτονικού υγρού.

Εμφυτεύσιμος αισθητήρας

Γενικά, η χρήση ενδοφλέβιων αισθητήρων θεωρείται επικίνδυνη τεχνική λόγω του κινδύνου ανάπτυξης θρομβώσεων και μολύνσεων. Ωστόσο, αυτοί οι αισθητήρες βρίσκονται σε φάση ανάπτυξης και οι πρώτες δοκιμές που έγιναν είχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς την ακρίβεια και ασφάλειά τους. Τα αναμενόμενα πλεονεκτήματα τους είναι ο αυξημένος χρόνος ζωής και η μικρότερη συχνότητα βαθμονόμησης.

Αισθητήρες που τοποθετήθηκαν στην άνω κοίλη φλέβα ήταν σε θέση να δίνουν ακριβείς μετρήσεις γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο για αρκετούς μήνες χωρίς να προκαλέσουν φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή.

Αντίθετα, οι μη-επεμβατικοί χωρίζονται στις εξής κατηγορίες:

Οπτικοί αισθητήρες

Είναι μία μη-επεμβατική μέθοδος η οποία πραγματοποιείται με εστίαση μιας δέσμης φωτός σε κάποιο σημείο του οργανισμού. Το φως, κατά την μετάδοσή του από την εστιαζόμενη περιοχή, τροποποιείται από τον ιστό ενώ η διάχυσή του δημιουργεί συγκεκριμένο αποτύπωμα της σύστασης του ιστού. Η απορρόφηση του φωτός από το δέρμα εξαρτάται από τα χημικά συστατικά του δέρματος, όπως το νερό, το λίπος και η γλυκόζη. Συνεπώς, η συγκέντρωση της γλυκόζης μπορεί να καθοριστεί από τις μεταβολές της έντασης, του μήκους κύματος και της πόλωσης του διερχόμενου οπτικού σήματος. Το βασικότερο μειονέκτημά τους είναι το γεγονός ότι το σώμα επιτρέπει την διείσδυση του φωτός μέχρι μερικά εκατοστά μέσα στο εσωτερικό του μόνο σε συγκεκριμένα μήκη κύματος όπως η εγγύς υπέρυθη ακτινοβολία.

Η γλυκόζη παρουσιάζει ένα τυπικό φάσμα απορρόφησης όταν μια δέσμη φωτός κατευθύνεται μέσα σε μια κυψελίδα με διάλυμα γλυκόζης σε νερό. Γενικά, η φασματοσκοπία χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση διαλυμένων ουσιών στο ορατό, εγγύς υπέρυθρο και μεσαίο υπέρυθρο.

Ακολούθως παρουσιάζονται οι διάφορες μεθοδολογίες καταγραφής της γλυκόζης.

Φασματοσκοπία στο εγγύς υπέρυθρο

Τα συστήματα που χρησιμοποιούν φασματοσκοπία στο εγγύς υπέρυθρο έχουν μήκος κύματος που κυμαίνεται μεταξύ 1000-2500 nm και το βάθος διείσδυσης τους είναι 1-100 mm. Γενικά, όμως το βάθος αυξάνεται με την αύξηση του μήκους κύματος. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι τα κύματα αυτού του μήκους κύματος δεν αποτελούνται ιδιαίτερα από το νερό.

Συνεπώς, η ακτινοβολία εγγύς υπέρυθρου μπορεί να διεισδύσει σε μεγάλο βάθος και επομένως να δειγματίσει ένα μεγάλο μέρος του ιστού. Επειδή όμως η γλυκόζη δεν απορροφά ισχυρά σε αυτά τα μήκη κύματος και επειδή η συγκέντρωσή της είναι μικρή τα σήματα που παράγονται είναι πολύ μικρά και ευαίσθητα και η δυσκολία έγκειται στην πολύ απαιτητική επεξεργασία που χρειάζεται. Πραγματοποιήθηκαν προσπάθειες μέτρησης είτε της μετάδοσης της ακτινοβολίας του εγγύς υπέρυθρου μέσω του ιστού του δακτύλου και του λοβού του ώτους είτε της ανάκλασής από το δέρμα του πήχυ και τον βλεννογόνο των χειλιών.

Υπέρυθρη φασματοσκοπία

Τα συστήματα που χρησιμοποιούν υπέρυθρη φασματοσκοπία έχουν μήκος κύματος που κυμαίνεται μεταξύ 700-1000 nm και το βάθος διείσδυσης τους είναι 10-50 mm. Δεν μετρούν την γλυκόζη που περιέχεται στους ιστούς αλλά εφαρμόστηκαν κυρίως για την μέτρηση της γλυκόζης που περιέχεται στο σίελο του στοματικού βλεννογόνου.

Φασματοσκοπία Raman

Η φασματοσκοπία Raman μετρά την ένταση του σκεδαζόμενου φωτός το οποίο επηρεάζεται από την περιστροφή της σκέδασης και την ταλάντωση. Έχει εφαρμοστεί στο αίμα, το νερό, τον ορρό και το μάτι. Ωστόσο, υπάρχουν κάποια προβλήματα που δυσκολεύουν τις δοκιμές σε ανθρώπους όπως η αστάθεια του μήκους κύματος και της έντασης του λέιζερ και διάφορα σφάλματα στις μετρήσεις.

Μέτρηση της διάχυσης του σκεδαζόμενου φωτός

Εκτός από την απορρόφηση, ένας άλλος μηχανισμός αλληλεπίδρασης του φωτός με τους ιστούς είναι η σκέδαση. Υπάρχουν πολλές δομές στους ιστούς όπως τα κυτταρικά οργανίδια αλλά και η γλυκόζη. Η σκέδαση του φωτός εξαρτάται από τον λόγο των δεικτών διάθλασης των σωματιδίων και του διαλύματος. Η αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα οδηγεί σε μια αύξηση του δείκτη διάθλασης του αίματος και του μεσοκυττάριου υγρού ενώ ο δείκτης διάθλασης των σωματιδίων σκέδασης στο δέρμα παραμένει αμετάβλητος.

Δερματικοί αισθητήρες

Χωρίζονται σε δύο βασικές μεθοδολογίες:

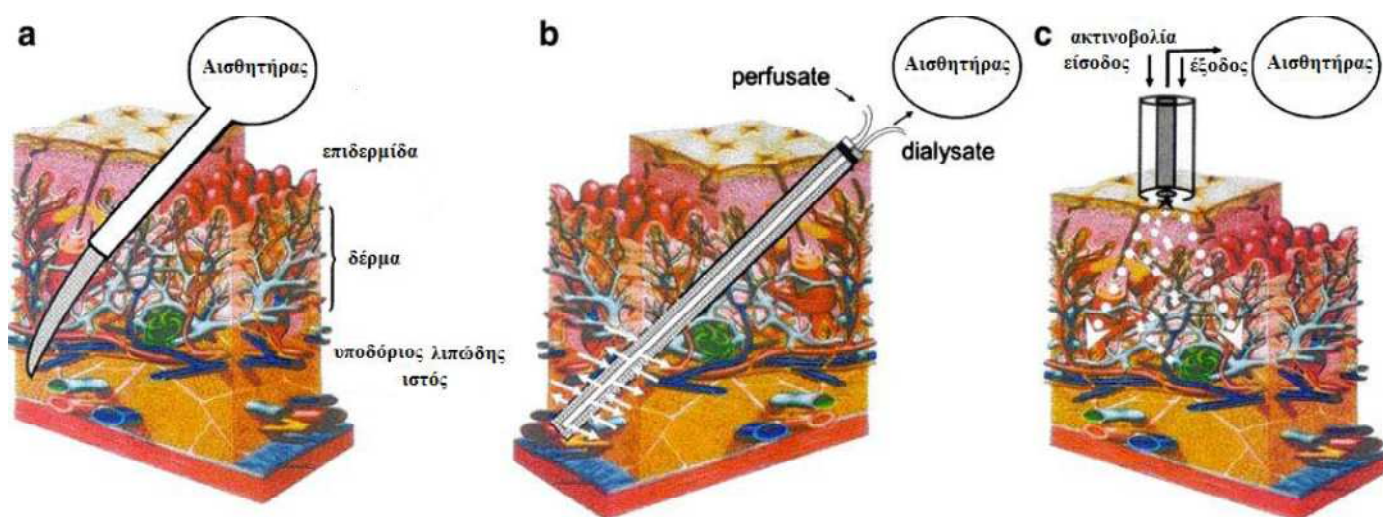
Αντίστροφος ιονισμός

Η μεθοδολογία αυτή στηρίζεται στην εφαρμογή στο δέρμα σταθερού ηλεκτρικού ρεύματος μικρής ισχύος, το οποίο προκαλεί την κίνηση της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό και την μεταφορά της έξω από το δέρμα, όπου η συγκέντρωση της μετράται από έναν προσκολλημένο στο δέρμα βιο-αισθητήρα, ο οποίος στηρίζεται στη μέτρηση της γλυκόζης με την οξειδάση της γλυκόζης.

Ωστόσο, παρόλο που γενικά η μεθοδολογία αυτή θεωρείται ελκυστική λόγω του διαδερμικού κεντρίσματος, δεν υπάρχει αποδοτική βαθμονόμηση και η διαδικασία μέτρησης διαρκεί περίπου 20 λεπτά. Επίσης, το εφαρμοζόμενο ρεύμα μπορεί να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό.

Φασματοσκοπία της αντίστασης των ιστών

Η μεθοδολογία αυτή δεν απαιτεί την εξαγωγή βιολογικού υγρού και παράγει μετρήσεις γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο κάθε λεπτό. Ένα εναλλασσόμενο ρεύμα στην περιοχή 1-200 MHz παράγει Η/Μ το οποίο επιφέρει μεταβολές στην αντίσταση των ιστών. Οι μεταβολές αυτές σχετίζονται με την κλίση νατρίου και καλίου καθώς και με την συγκέντρωση γλυκόζης. Ωστόσο, μετά από τις πρώτες αξιολογήσεις θεωρήθηκε αναξιόπιστη μεθοδολογία και αρχικά απορρίφθηκε.



Σχήμα 2.3: ΔΣΜΓ. (a) εμφυτεύσιμος αισθητήρας με βελόνα, (b) ελάχιστα επεμβατική αισθητήρας βασισμένος στην μέθοδο της μικροδιάλυσης, (c) μη επεμβατικός οπτικός αισθητήρας βασισμένος στην μέθοδο της φασματοσκοπίας.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι βασικότερες εμπορικά διαθέσιμες ΔΣΜΓ καθώς και κάποια βασικά χαρακτηριστικά τους.

- **Glucowatch G2:**
 - Αναπτύχθηκε από την Cygnus και εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων το 2001.
 - Έχει την μορφή ρολογιού και τοποθετείται στον καρπό.
 - Πρόκειται για δερματικό αισθητήρα που στηρίζεται στην μεθοδολογία του αντίστροφου ιονισμού.
 - Δεν χρησιμοποιείται βελόνα.
 - Εμφάνιση δεδομένων σε πραγματικό χρόνο.
 - Παρέχει προειδοποιητικά σήματος σε περιπτώσεις υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας.
- **CGMS Gold:**
 - Αναπτύχθηκε από την Medtronic Minimed και εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων το 1999.
 - Χρησιμοποιεί επεμβατική μέθοδο που στηρίζεται σε ενζυματικό αισθητήρα.
 - Αποτελεί την πρώτη εγκεκριμένη ΔΣΜΓ στην αγορά.
 - Έχει μεγάλη διάρκεια ζωής.
 - Παρέχει την δυνατότητα αναδρομικής παρακολούθησης των μετρήσεων σε υπολογιστή.
- **GlucoDay:**
 - Αναπτύχθηκε από την A. Menarini I.F.R. στην Ιταλία και έχει πιστοποιηθεί ότι πληροί τα Ευρωπαϊκά πρότυπα το 2002.
 - Στηρίζεται στην τεχνική της μικροδιάλυσης.
 - Εμφάνιση δεδομένων τόσο σε πραγματικό χρόνο όσο και αναδρομικά.
- **FreeStyle Navigator:**
 - Αναπτύχθηκε από την Abbott Diabetes Care και εγκρίθηκε το 2008.
 - Εμφάνιση δεδομένων σε πραγματικό χρόνο.
 - Έχει μεγάλη διάρκεια ζωής.
 - Χρησιμοποιεί επεμβατική μέθοδο που στηρίζεται σε ενζυματικό αισθητήρα.
 - Παρέχει προειδοποιητικά σήματος σε περιπτώσεις υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας.
- **Pendra:**
 - Αναπτύχθηκε από την Pendragon Medical στην Ελβετία και έχει πιστοποιηθεί ότι πληροί τα Ευρωπαϊκά πρότυπα το 2004.
 - Χρησιμοποιεί δερματικό αισθητήρα που στηρίζεται στην τεχνική της φασματοσκοπίας αντίστασης των ιστών.

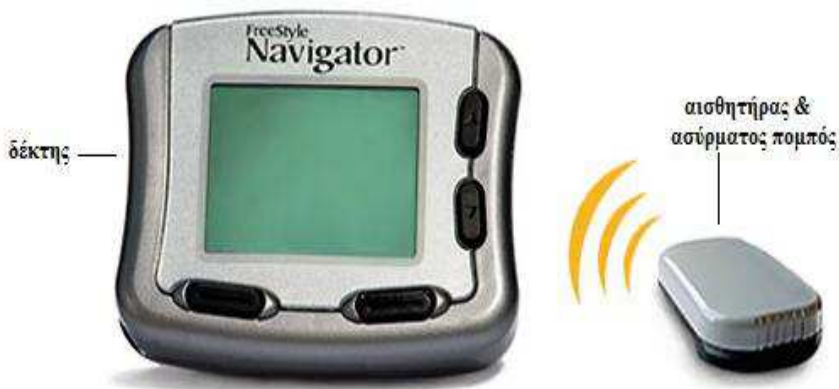


Σχήμα 2.4: Gluowatch G2 (Cygnus)



Σχήμα 2.5: Pendra

Σχήμα 2.6: Freestyle Navigator



2.2 Εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης

Οι πιο διαδεδομένοι μέθοδοι εξωγενούς χορήγησης είναι οι πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης και οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης.

2.2.1 Πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης

Μέχρι πριν κάποια χρόνια η μοναδική μέθοδος πρόσληψης ινσουλίνης ήταν η χρήση σύριγγας. Το βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η αξιοπιστία που παρέχει καθώς δίνεται η δυνατότητα οπτικού ελέγχου της δοσολογίας. Από την άλλη όμως, το βασικό της μειονέκτημα είναι το γεγονός ότι θεωρείται άβολη και τρομακτική μέθοδος.

Στις μέρες μας, ο ασθενής, κατά την πρόληψη ινσουλίνης με ενέσεις, (εκτός την επιλογή σύριγγας) έχει δύο επιλογές: i. την χρήση στυλό ινσουλίνης και ii. την χρήση συστήματος έγχυσης ινσουλίνης με τη μορφή πίδακα υψηλής πίεσης.

Στυλό ινσουλίνης

Καθίσταται πιο ασφαλή και εύχρηστη μέθοδος από την χρήση των συριγγών. Αποτελείται από ένα φυσίγγιο, το οποίο είναι είτε ενσωματωμένο στη συσκευή είτε αγοράζεται ξεχωριστά, και ένα όργανο ένδειξης που βοηθάει στην μέτρηση της χορηγούμενης δόσης. Η χορήγηση της επιλεγμένης δόσης γίνεται με ανανεώσιμες βελόνες με το πάτημα ενός κουμπιού. Υπάρχουν δύο είδη στυλό: τα διάρκειας, τα οποία χρησιμοποιούν επανατοποθετούμενα φυσίγγια, και τα προγεμισμένα, τα οποία χρησιμοποιούν αναλώσιμα φυσίγγια όπου όταν η ινσουλίνη καταναλωθεί ολόκληρη η συσκευή αχρηστεύεται.

Παρέχουν ακριβέστερες δόσεις από τις σύριγγες και προκαλούν λιγότερο πόνο. Ωστόσο, κοστίζουν περισσότερο και είναι επιρρεπείς σε δυσλειτουργίες.

Έγχυση ινσουλίνης με τη μορφή πίδακα υψηλής πίεσης

Θεωρείται εναλλακτική λύση της σύριγγας και χρησιμοποιεί έναν μηχανισμό υψηλής πίεσης μέσω του οποίου ψεκάζει στο δέρμα μία ποσότητα ινσουλίνης. Επομένως, δεν χρησιμοποιεί βελόνα. Τα βασικότερα μειονεκτήματα του είναι τοπικός ερεθισμός στο δέρμα, μεγαλύτερος πόνος από τις σύριγγες και μη-κάλυψη από τα ασφαλιστικά ταμεία.



Σχήμα 2.7: Προγεμισμένα στυλό ινσουλίνης

2.2.2 Αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης

Οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης παρέχουν συνεχόμενη ροή ινσουλίνης και επιτρέπουν την 24-ωρη χορήγηση ινσουλίνης σε ελεγχόμενους ρυθμούς και ποσότητες. Θεωρείται ανώδυνη και διακριτική μέθοδος.

Αποτελείται κατ' αρχάς από ένα δοχείο ινσουλίνης το οποίο συνδέεται με ένα σωληνάκι στην άλλη άκρη του οποίου υπάρχει μια κάνουλα, μέσω της οποίας διέρχεται η ινσουλίνη στο σώμα. Η κάνουλα είναι υποδόρια. Επιπλέον, η αντλία περιλαμβάνει έναν μικροϋπολογιστή μέσω του οποίου δίνεται η δυνατότητα ρύθμισης του βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης και των προγευματικών δόσεων ινσουλίνης.

Παρουσιάζουν τα ακόλουθα πλεονεκτήματα:

- Παρέχουν καλύτερη ποιότητα ζωής στους διαβητικούς ακόμα και όταν έχουν άγχος ή μεγάλο πρόγραμμα εργασίας στην καθημερινότητά τους.
- Επιτυγχάνουν σταθερότερο έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης, μικρότερες διακυμάνσεις της γλυκόζης, καλύτερες τιμές αιμοσφαιρίνης(HbA1c) και λιγότερα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια.
- Παρέχουν καλύτερη ρύθμιση των δόσεων ινσουλίνης κατά την διάρκεια του νυχτερινού ύπνου.
- Χρησιμοποιούνται ήδη σε παιδιά, εφήβους ακόμα και στις εγκύους.

Στα μειονεκτημάτά τους είναι το υψηλό κόστος, ο κίνδυνος δερματικής μόλυνσης λόγω έλλειψης καθαριότητας και ο κίνδυνος δυσλειτουργίας. Αν η αντλία αποσυνδεθεί χωρίς το άτομο να το αντιληφθεί μπορεί να προκληθεί κετοξέωση.

Υπάρχουν διάφορες εμπορικά διαθέσιμες αντλίες έγχυσης ινσουλίνης. Τα βασικότερα χαρακτηριστικά τους είναι:

- Προγραμματισμένος βασικός 24-ωρος ρυθμός
- Επιλογή 4 διαφορετικών προγευματικών δόσεων και 5 διαφορετικών βασικών 24-ωρων ρυθμών.
- Ασύρματη επικοινωνία αισθητήρα καταγραφής γλυκόζης(πομπού) με αντλία(δέκτη) με δυνατότητα προειδοποίησης σε περίπτωση υπογλυκαιμίας και υπεργλυκαιμίας.
- Εμφάνιση σε πραγματικό χρόνο των επιπέδων γλυκόζης ανά 5 λεπτά.



Σχήμα 2.8: Η ιστορία των αντλιών.

2.3 Ινσουλινοθεραπεία

Η ινσουλίνη του εμπορίου είναι «ανθρώπιος» και διακρίνεται σε βιοσυνθετική, που παράγεται με γενετικές τεχνικές από βακτηρίδια(π.χ. η ινσουλίνη Humulin) και ημισυνθετική, που παράγεται με χημική μετατροπή της χοίρειου ινσουλίνης(π.χ. η ινσουλίνη Actrapid).

Η ινσουλίνη ανάλογα με την έναρξη και τη διάρκεια δράσης τους διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες: υπερταχείας, ταχείας, ενδιάμεσης και βραδείας δράσης. Επίσης, κυκλοφορούν και μείγματα ινσουλίνης με μεικτή δράση.

Πίνακας 2.1: Οι πιο συνηθισμένοι τύποι ινσουλίνης.

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ή ΑΝΑΛΟΓΟ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ	ΕΝΑΡΞΗ ΔΡΑΣΗΣ	ΑΙΧΜΗ ΔΡΑΣΗΣ (PEAK)	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΡΑΣΗΣ	ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ
Υπερταχείας δράσης				
Glulisine (Apidra)	10 – 20 λεπτά	0.5 – 2.5 ώρες	4 ώρες	OXI
Lispro (Humalog)				NAI
Aspart (Novorapid)				NAI
Ταχείας δράσης				
Soluble (Actrapid HM)	30 – 60 λεπτά	2 – 3 ώρες	3 – 6 ώρες	NAI
Regular (Humulin R)				NAI
Ενδιάμεσης δράσης				
Isophane (Protaphane)	2 – 4 ώρες	4 – 10 ώρες	10 – 16 ώρες	NAI
NPH Human(Humulin N)				NAI
Βραδείας δράσης				
Glargine (Lantus)	1.5 ώρες	Χωρίς αιχμή	20 – 24 ώρες	OXI
Detemir (Levemir)	0.8 - 2 ώρες	8 – 10 ώρες	12 έως 24 ώρες (14 ώρες)	OXI

Κάθε άτομο με ΣΔ έχει το δικό του «ιστορικό» το οποίο περιλαμβάνει τις τιμές της γλυκόζης και της λαμβανόμενης ινσουλίνης αλλά και οποιαδήποτε άλλη πληροφορία σχετικά με την ασθένειά του όπως οι τυχόν υπογλυκαιμίες ή υπεργλυκαιμίες που προκύπτουν καθώς και λεπτομέρειες της καθημερινότητά του π.χ. άγχος, διατροφή, άσκηση, ασθένειες κ.τ.λ.. Στη συνέχεια, ο ιατρός που τον παρακολουθεί, με βάση τα παραπάνω και σύμφωνα με κάποιο διαιτολόγιο που έχει καταρτίσει ο ίδιος για κάθε συγκεκριμένο ασθενή, αποφασίζει τις ενέσιμες δόσεις ινσουλίνης (σχήμα ινσουλινοθεραπείας) αν εφαρμόζει την μέθοδο των πολλαπλών ενέσεων ενώ, αν ο ασθενής χρησιμοποιεί αντλία ινσουλίνης, ο ιατρός ρυθμίζει τον βασικό ρυθμό έγχυσης καθώς και τις παραμέτρους της αντλίας ώστε η αντλία να μιμείται το φυσιολογικό προφίλ ινσουλίνης. Επίσης, ο ίδιος ο ασθενής επιλέγει τις προγευματικές δόσεις. Τέλος, οι δοσολογίες ινσουλίνης και η δίαιτα που απευθύνεται σε κάθε ασθενή πρέπει να επιλέγονται με τέτοιο τρόπο ώστε η γλυκόζη του ατόμου με ΣΔ να μην παρουσιάζει μεγάλες αποκλίσεις από αυτά θα αναμένονταν για ένα φυσιολογικό άτομο.

Τα σχήματα ινσουλινοθεραπείας διακρίνονται στις παρακάτω κατηγορίες:

Συμβατικά σχήματα ινσουλινοθεραπείας

Συνιστάται στη χορήγηση 2 δόσεων την ημέρα. Δεν είναι ευέλικτα σχήματα καθώς για την επίτευξη καλού γλυκαιμικού ελέγχου απαιτούν σταθερότητα στις ώρες και ποσότητες των γευμάτων και προγραμματισμό του χρόνου άσκησης. Είναι κατάλληλα για ασθενείς με ΣΔ τύπου II ενώ δεν ενδείκνυται για ασθενείς με ΣΔ τύπου I.

Εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλινοθεραπείας

Συνιστάται στη χορήγηση συνήθως τεσσάρων δόσεων ινσουλίνης τη μέρα και περιλαμβάνει τη χορήγηση ινσουλίνης βραδείας (ή ενδιάμεσης) δράσης μια φορά την ημέρα και ινσουλίνη ταχείας ή υπερταχείας δράσης πριν από τα 3 κύρια γεύματα. Ο υπολογισμός των μονάδων ινσουλίνης σε κάθε δόση γίνεται ανάλογα με την κατανάλωση υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπιδίων. Με το εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας προσπαθούμε να μιμηθούμε τη 24ώρη διακύμανση των επιπέδων της ινσουλίνης που συμβαίνει φυσιολογικά.

Το εντατικοποιημένο σχήμα έχει το πλεονέκτημα της καλύτερης ρύθμισης του διαβήτη ενώ προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής (ελεύθερο ωράριο γευμάτων, εύκολη τροποποίηση της δόσης της ινσουλίνης πριν από την άσκηση). Στα μειονεκτήματα περιλαμβάνονται οι συχνές ενέσεις ινσουλίνης και οι συχνές μετρήσεις του σακχάρου στο αίμα (τουλάχιστον τρεις την ημέρα). Η εντατικοποιημένη θεραπεία επίσης έχει αυξημένο οικονομικό κόστος.

Παρενέργειες της ινσουλινοθεραπείας

Οι κύριες παρενέργειες της ινσουλινοθεραπείας είναι:

- Υπογλυκαιμία.
- Πρόσληψη σωματικού βάρους (κατά μέσο όρο 4 – 5 κιλά).
- Οιδήματα κάτω άκρων (κυρίως στην αρχή της θεραπείας – υποχωρούν γρήγορα).

Ωστόσο υπάρχουν κάποια συγκεκριμένα φαινόμενα που μπορεί να παρατηρηθούν κατά την διάρκεια της ινσουλινοθεραπείας:

Το «φαινόμενο της αυγής»

Σε διαβητικούς τύπου I που κάνουν πολλές ενέσεις ινσουλίνης και το σάκχαρο τους δεν ρυθμίζεται, λόγω εντονότερης αύξησης της αυξητικής ορμόνης κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου και της εξασθένησης της δραστηριότητας της βραδινής ινσουλίνης, υπάρχει αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης αλλά και έλλειψη ινσουλίνης νωρίς το πρωί (04.00 – 07.00 π.μ.) που εκδηλώνεται με αύξηση του πρωινού σακχάρου νηστείας. Το φαινόμενο αυτό καλείται «φαινόμενο της αυγής». Σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει αντίθετα, περισσότερη ινσουλίνη κατά τις μεσημβρινές ή μετά τα μεσάνυχτα (01.00 – 03.00 π.μ.), όπου η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι μεγάλη.

Το «φαινόμενο Somogyi»

Το φαινόμενο αυτό συμβαίνει κατά τη διάρκεια της νύχτας, όταν εξαιτίας υπογλυκαιμικού επεισοδίου, έχουμε την υπερέκκριση αντιρροπιστικών ορμονών (όπως είναι η αυξητική ορμόνη, η κορτιζόλη κ.α.), για την παραγωγή υψηλών επιπέδων σακχάρου. Ως αποτέλεσμα αυτού προκαλείται πρωινή υπεργλυκαιμία.

Ο «μήνας του μέλιτος»

Ο «μήνας του μέλιτος» είναι μια περίοδος, μετά την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας στο ΣΔ τύπου I, κατά την οποία απαιτούνται όλο και μικρότερες δόσεις για τη ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα και κάποια στιγμή μπορεί να καταστεί και μη αναγκαία η χορήγηση ινσουλίνης για κάποιο χρονικό διάστημα. Η περίοδος αυτή διαρκεί συνήθως ημέρες, αλλά μπορεί και μήνες.

Όταν καταστραφεί ένα κρίσιμος αριθμός β-κυττάρων (άνω του 95%) έχουμε την εκδήλωση του ΣΔ τύπου I. Τα εναπομείναντα β-κύτταρα (εξουθενωμένα από την υπερπαραγωγή ινσουλίνης) αναλαμβάνουν σύντομα, μετά την έναρξη εξωγενούς ινσουλίνης, οδηγώντας έτσι στο παροδικό αυτό φαινόμενο. Όσο νεότερο το άτομο, τόσο ταχύτερη η καταστροφή των β-κυττάρων και τόσο μικρότερη η πιθανότητα ενός παρατεταμένου «μήνα του μέλιτος» αλλά και η πιθανότητα επιτυχούς ανοσολογικής παρέμβασης ώστε να διατηρηθεί κάποια ενδογενής έκκριση ινσουλίνης. Ως εκ τούτου ο «μήνας του μέλιτος» παρατηρείται λιγότερο συχνά στην παιδική ηλικία και συχνότερα κατά τη διάρκεια της εφηβείας και σε ενήλικα άτομα.

Κεφάλαιο 3

«Τεχνητό» πάγκρεας

3.1 Το «τεχνητό πάγκρεας»

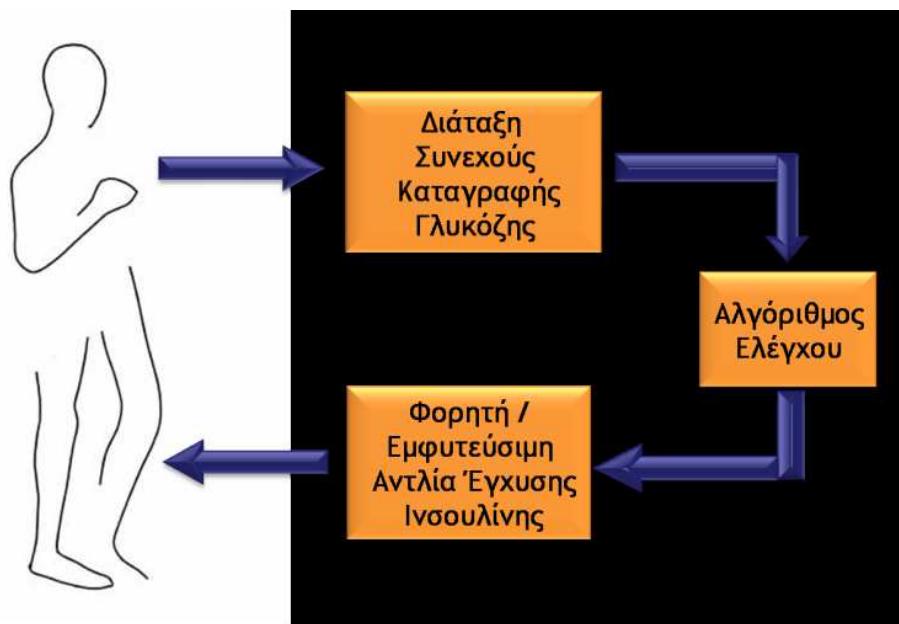
Προκειμένου να αντιμετωπίσουν τις μακροπρόθεσμες και βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις του ΣΔ, το βασικότερο πρόβλημα που αντιμετωπίζουν τα άτομα με ΣΔ, και συγκεκριμένα τα άτομα με ΣΔ τύπου I, είναι ο έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης με εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης.

Τις τελευταίες δεκαετίες, η ανάπτυξη αντλιών υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης και συστημάτων συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης αλλά και γενικά των υπολογιστικών συστημάτων καθιστά πλέον ρεαλιστική την ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος. Το τεχνητό πάγκρεας είναι ένα σύστημα γλυκαιμικού ελέγχου κλειστού βρόχου με αρνητική ανατροφοδότηση με σκοπό τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στα φυσιολογικά όρια και βασίζει την λειτουργία του στα συστήματα αυτομάτου ελέγχου. Η λογική του τεχνητού παγκρέατος είναι η αυτόματη εύρεση ενός βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης κλείνοντας το βρόχο μεταξύ μετρητικών διατάξεων και αντλιών έγχυσης ινσουλίνης.

Αποτελείται από τα εξής μέρη:

- ✓ Έναν αισθητήρα συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης, που προσδιορίζει συνεχώς τα επίπεδα γλυκόζης.
- ✓ Μια αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης, που απελευθερώνει ινσουλίνη.
- ✓ Έναν αλγόριθμο ελέγχου του ρυθμού χορήγησης ινσουλίνης, με βάση το μετρούμενο σήμα της γλυκόζης.

Η πληροφορία από τον αισθητήρα μέτρησης γλυκόζης μεταφέρεται, κυρίως ασύρματα, σε ένα ειδικό υπολογιστικό σύστημα όπου, με βάση κάποιον αλγόριθμο ελέγχου, προσδιορίζονται οι παράμετροι της αντλίας για την απελευθέρωση της βέλτιστης ποσότητας ινσουλίνης για το συγκεκριμένο άτομο με ΣΔ τύπου I. Η προς έλεγχο μεταβλητή είναι το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα, ενώ η μετρούμενη έξοδος είναι η υποδόρια γλυκόζη που μετράται από μία διάταξη συνεχούς μέτρησης. Η αντλία έγχυσης ινσουλίνης χορηγεί τη δόση ινσουλίνης. Ο ελεγκτής συγκρίνει το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης με αυτό που καταγράφεται από τη διάταξη συνεχούς μέτρησης και ανάλογα ορίζει το ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης.

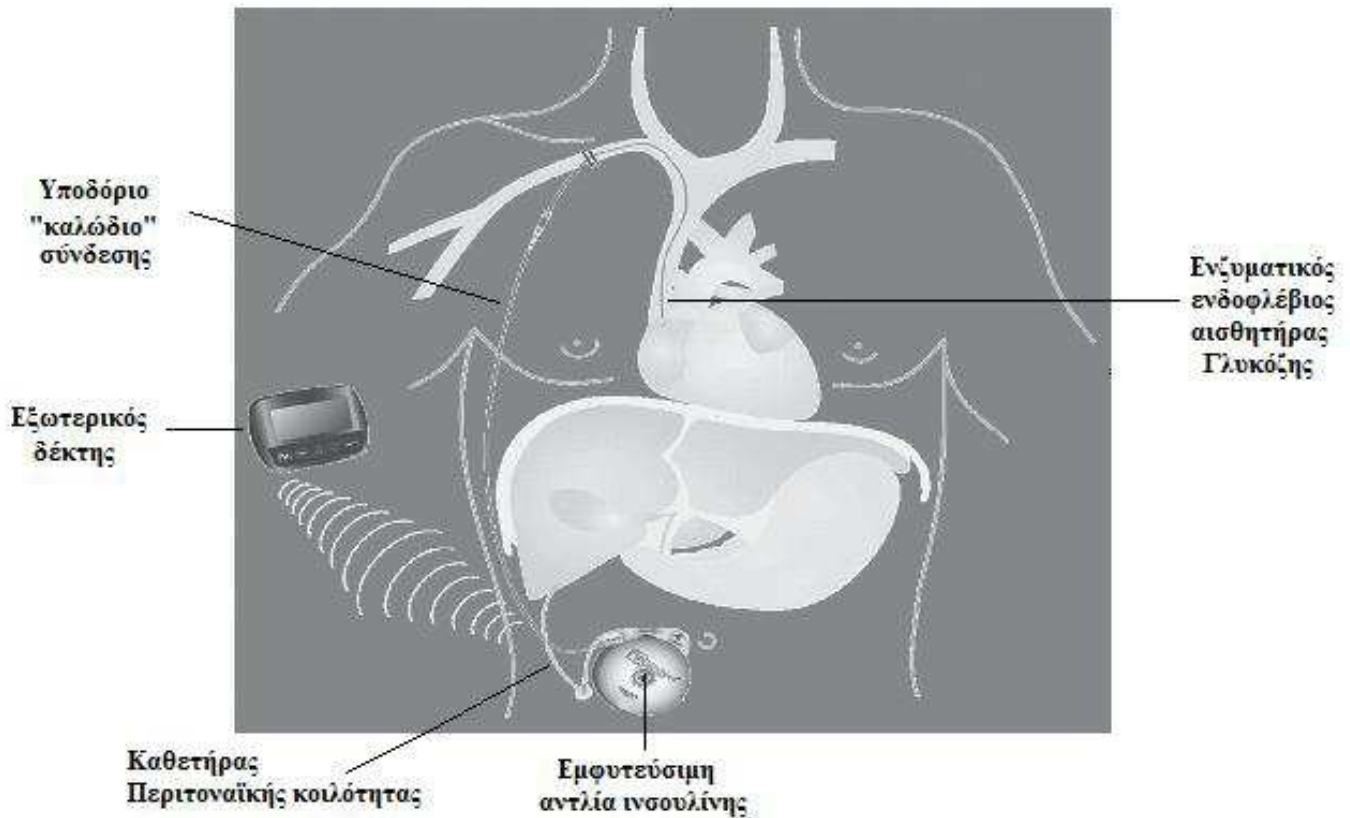


Σχήμα 3.1: Σχηματικό διάγραμμα εξωτερικού «τεχνητού» παγκρέατος.

Ωστόσο, το σύστημα υπόκειται σε εξωτερικές διαταραχές όπως τα γεύματα και η σωματική άσκηση η οποία επηρεάζει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και αυξάνει την κατανάλωση γλυκόζης. Αυτές οι διαταραχές μπορούν να γίνουν γνωστές στο σύστημα ακόμα και να προβλεφθούν.

Ένα άλλο πρόβλημα που αντιμετωπίζουν τα παραπάνω συστήματα είναι το γεγονός ότι η υποδόρια οδός υπόκειται σε σημαντικές καθυστερήσεις κυρίως κατά την δράση της ινσουλίνης. Οι σημαντικότερες επιπτώσεις των ανωτέρω διαταραχών εμφανίζονται κατά την εφαρμογή διαταραχών στο σύστημα. Σήμερα, έχουν εμφανιστεί νέα ταχείας δράσης ανάλογα ινσουλίνης τα οποία έχουν μειώσει αυτές τις καθυστερήσεις χωρίς όμως να τις έχουν εξαλείψει.

Τέλος, τα συστήματα αυτά υπόκεινται σε βασικούς περιορισμούς. Η ινσουλίνη πρέπει να είναι μη αρνητική και η γλυκόζη πλάσματος δεν πρέπει να ξεφεύγει από συγκεκριμένα όρια δηλ. πρέπει να βρίσκεται μεταξύ 70-120 mg/dl.



Σχήμα 3.2: Long-Term Sensor System (Minimed-Medtronic), ένα εμφυτεύσιμο τεχνητό β-κότταρο. Συνδυάζει μία εμφυτεύσιμη αντλία έγχυσης ινσουλίνης στην περιτοναϊκή κοιλότητα και έναν κεντρικό ενδοφλέβιο ενζυματικό αισθητήρα, που συνδέονται μέσω της υποδόριας οδού που επιτρέπει την επικοινωνία αισθητήρα και αντλίας. Το λογισμικό, που διαχειρίζεται τους αλγόριθμους ελέγχου, φορτώνεται στην αντλία επιτρέποντας την αυτοματοποιημένη έγχυση ινσουλίνης ανάλογα με τις μετρήσεις γλυκόζης.

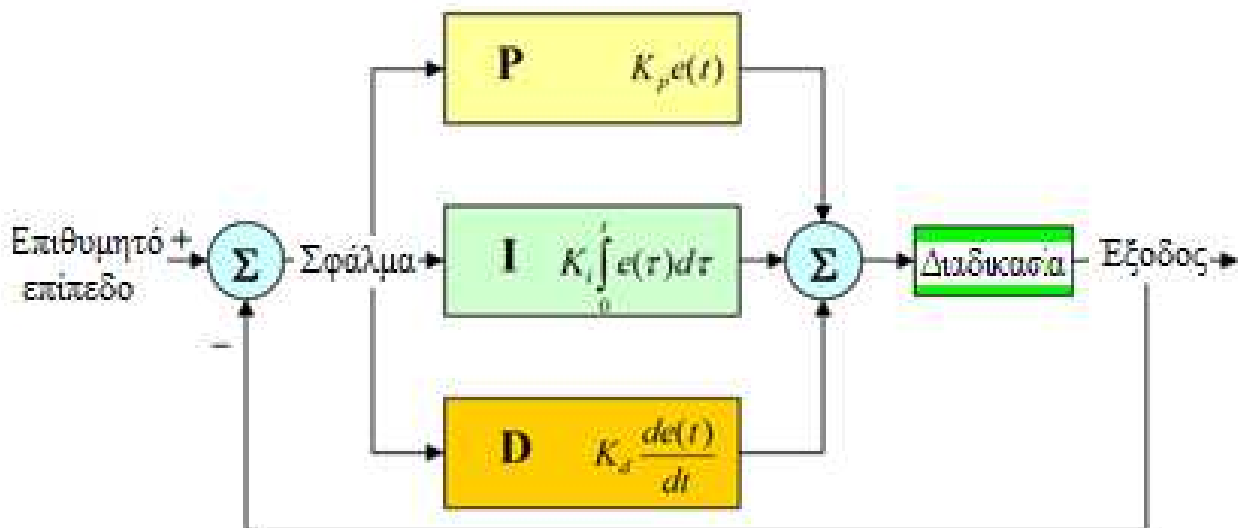
3.2 Αλγόριθμοι ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου

3.2.1 Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Έλεγχος

Ο Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Έλεγχος (Proportional – Integral – Derivative controller, PID) είναι ο πιο διαδεδομένος ελεγκτής και απαντάται συχνά σε βιομηχανικά συστήματα. Ο PID ελεγκτής υπολογίζει τη διαφορά της μετρούμενης μεταβλητής από το επιθυμητό επίπεδο και επιτυγχάνει την ελαχιστοποίηση του σφάλματος, ρυθμίζοντας έτσι το σήμα ελέγχου. Περιγράφεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$u(t) = K_p e(t) + K_i \int_0^t e(\tau) d\tau + K_d \frac{de(t)}{dt}, \quad (3.1)$$

όπου K_p το αναλογικό κέρδος, K_i το ολοκληρωτικό κέρδος, K_d το διαφορικό κέρδος και $e(t)$ το σφάλμα που ορίζεται ως η διαφορά της τρέχουσας τιμής από το επιθυμητό επίπεδο.



Σχήμα 3.3: Σχηματικό διάγραμμα ενός PID ελεγκτή.

Επομένως, ο PID ελεγκτής αποτελείται από τρεις όρους:

- Έναν αναλογικό όρο, που σχετίζεται με το τρέχον σφάλμα.
- Έναν ολοκληρωτικό όρο, που σχετίζεται με το άθροισμα των πρόσφατων σφαλμάτων.
- Έναν διαφορικό όρο, που σχετίζεται με τον ρυθμό μεταβολής του σφάλματος.

Το σταθμισμένο άθροισμα αυτών των τριών ορών αποτελεί την έξοδο του ελεγκτή. Επομένως, η κατάλληλη επιλογή των παραμέτρων που αντιστοιχούν στα τρία διαφορετικά κέρδη καθορίζουν τα χαρακτηριστικά του ελεγκτή. Κάθε μια από τις παραμέτρους αυτές διαμορφώνει με διαφορετικό τρόπο την απόκριση του συστήματος.

Αναλογικός όρος

Ο αναλογικός όρος παράγει μία απόκριση ανάλογη του τρέχοντος σφάλματος. Η αναλογική αυτή απόκριση ρυθμίζεται πολλαπλασιάζοντας το σφάλμα με μία σταθερά K_p που αντιστοιχεί στο αναλογικό κέρδος, επομένως:

$$P_{out} = K_p e(t) \quad (3.2)$$

Η χρήση του αναλογικού όρου έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση του χρόνου ανύψωσης. Είναι η κύρια υπεύθυνη για να σταθεροποιηθεί το σύστημα στη μόνιμη κατάσταση. Ωστόσο, το σύστημα συνεχίζει να διατηρεί ένα σφάλμα μόνιμης κατάστασης, το οποίο δεν μπορεί να εξαλειφθεί πλήρως. Μεγαλύτερες τιμές αναλογικού κέρδους συνεπάγονται ταχύτητα στην απόκριση του συστήματος. Αν το αναλογικό κέρδος αυξηθεί πολύ, μπορεί να οδηγήσει το σύστημα σε αστάθεια ενώ αν μειωθεί πολύ, μπορεί να οδηγήσει σε ένα λιγότερο ευαίσθητο σε διαταραχές σύστημα.

Διαφορικός όρος

Ο ρυθμός μεταβολής του σφάλματος υπολογίζεται ορίζοντας την κλίση του σφάλματος ως προς τον χρόνο, δηλ. την πρώτη παράγωγο ως προς τον χρόνο. Η διαφορική απόκριση ρυθμίζεται πολλαπλασιάζοντας τον ρυθμό μεταβολής του σφάλματος με μία σταθερά K_d που αντιστοιχεί στο διαφορικό κέρδος, επομένως:

$$D_{out} = K_d de(t)/dt \quad (3.3)$$

Ο διαφορικός όρος προβλέπει το μελλοντικό σφάλμα του συστήματος. Μειώνει την υπερύψωση του συστήματος, που προκαλείται από τον αναλογικό όρο, και βελτιώνει την ευστάθεια του συστήματος. Επίσης, μειώνει την μεταβατική απόκριση. Ωστόσο, η διαφορική του σήματος ενισχύει τον θόρυβο και επομένως ο όρος αυτός είναι πολύ ευαίσθητος στον θόρυβο και μπορεί να οδηγήσει το σύστημα σε αστάθεια αν ο θόρυβος και το διαφορικό κέρδος είναι πολύ μεγάλα.

Ολοκληρωτικός όρος

Η συνεισφορά του ολοκληρωτικού όρου είναι ανάλογη του μεγέθους του σφάλματος και της διάρκειάς του. Η ολοκλήρωση σε έναν ελεγκτή είναι το άθροισμα των σφαλμάτων προηγούμενων χρονικών στιγμών και συσσωρεύει ένα offset το οποίο θα έπρεπε να είχε διορθωθεί στο παρελθόν. Η ολοκληρωτική απόκριση ρυθμίζεται πολλαπλασιάζοντας το παραπάνω άθροισμα με μία σταθερά K_i που αντιστοιχεί στο ολοκληρωτικό κέρδος, επομένως:

$$I_{out} = K_i \int_0^t e(\tau) d\tau \quad (3.4)$$

Όταν προστίθεται στον αναλογικό όρο, επιταχύνει την σύγκλιση του συστήματος στο επιθυμητό σημείο λειτουργίας και ελαχιστοποιεί το σφάλμα μόνιμης κατάστασης. Όμως, μπορεί να προκαλέσει ταλαντώσεις στο σύστημα και να χειροτερέψει την μεταβατική απόκριση.

Η συνάρτηση μεταφοράς του συστήματος δίνεται από την σχέση:

$$G(s) = K_p + K_i/s + K_d s \quad (3.5)$$

Η φυσιολογική λειτουργία του παγκρέατος είναι όμοια με τον PID ελεγκτή. Έστω ότι συμβαίνει απότομη αύξηση της γλυκόζης. Η απόκριση του παγκρέατος περιλαμβάνει δύο φάσεις:

- i. Κατά την πρώτη φάση, πραγματοποιείται μια αρχική απελευθέρωση ινσουλίνης εντός των πρώτων 5-10 λεπτών η οποία συσχετίζεται με την αύξηση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης και αντιστοιχεί στον διαφορικό όρο.
- ii. Κατά την δεύτερη φάση, ακολουθεί μια χαμηλότερη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης, η οποία διαρκεί όσο η γλυκόζη διατηρείται σε υψηλά επίπεδα και σχετίζεται με τον αναλογικό όρο. Η έκκριση ινσουλίνης εφαρμόζει και τον ολοκληρωτικό όρο καθώς όσο περισσότερο η γλυκόζη σταθεροποιείται σε υψηλά επίπεδα μετά την πρώτη φάση τόσο αυξάνεται η έκκριση ινσουλίνης. Τέλος, ο ολοκληρωτικός όρος περιλαμβάνει και το βασικό ρυθμό έκκρισης ινσουλίνης ο οποίος εκκρίνεται διαρκώς όσο η γλυκόζη διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα ακόμα και αν δεν έχει ληφθεί κάποιο γεύμα.

Για την επιλογή του βέλτιστου συνδυασμού παραμέτρων του PID ελεγκτή αναπτύχθηκαν αρκετές μέθοδοι. Αυτές που χρησιμοποιούνται ευρύτερα είναι δύο εμπειρικές μέθοδοι που ανέπτυξαν την δεκαετία του 1940 οι Ziegler και Nichols: η μέθοδος Ziegler και Nichols κλειστού βρόχου και η μέθοδος ανοικτού βρόχου.

Ziegler και Nichols κλειστού βρόχου

Ακολουθεί τα εξής βήματα:

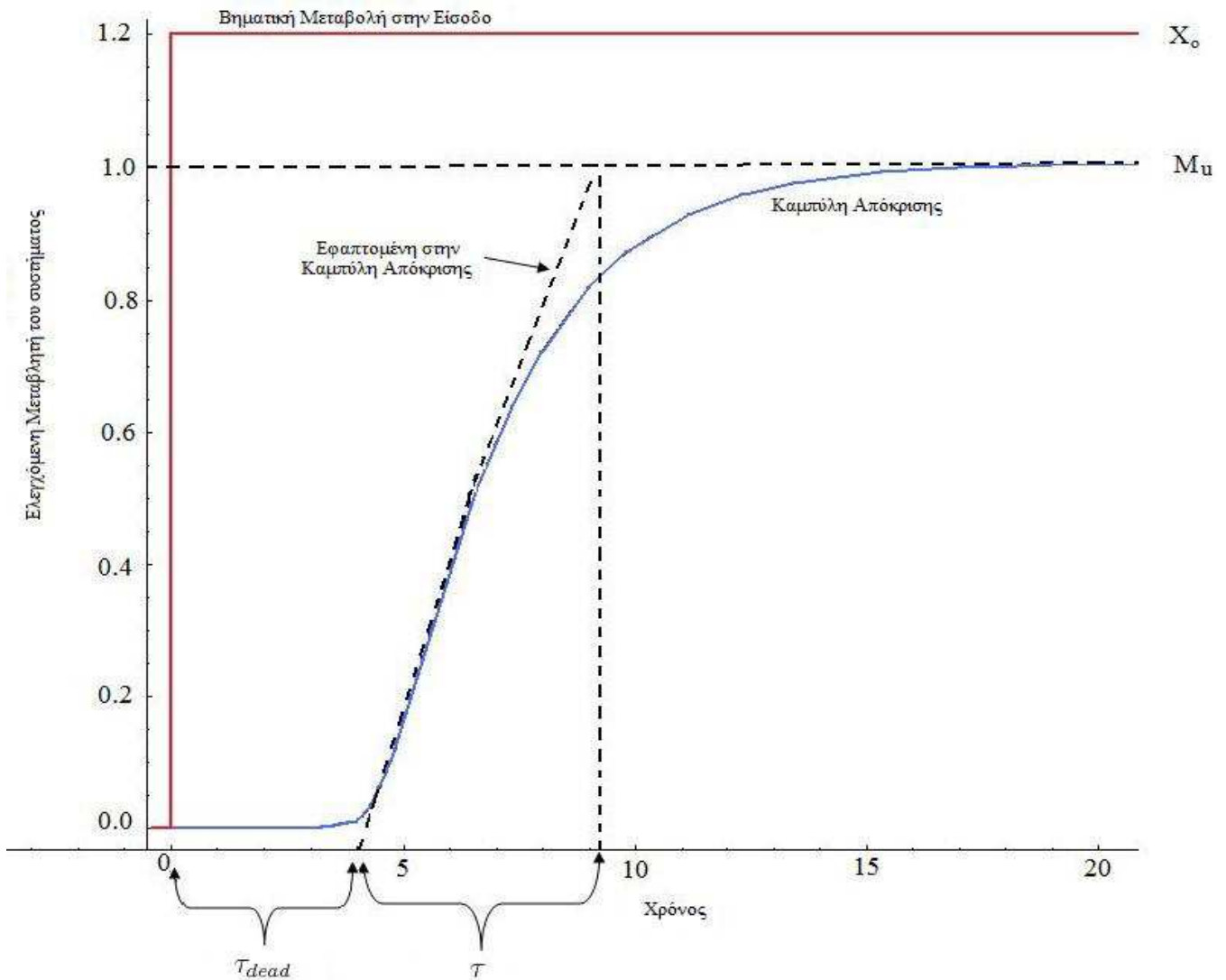
- i. Αρχικοποιούμε τα κέρδη K_i & K_d στο μηδέν.
- ii. Αυξάνουμε το κέρδος K_p μέχρι να φτάσει στο ανώτατο κέρδος K_u , στο οποίο η έξοδος του συστήματος αρχίζει να ταλαντώνεται με σταθερό πλάτος. Η αντίστοιχη περίοδος ταλάντωσης συμβολίζεται με P_u .
- iii. Οι τιμές κέρδους του ελεγκτή ορίζονται ως: $K_p = 0.60K_u$, $K_i = 2K_p/P_u$ & $K_d = K_p P_u/8$.

Για τον συντονισμό των παραμέτρων απαιτείται η εκτέλεση ενός απλού πειράματος και οι δοκιμές που γίνονται παρέχουν μια ακριβή εικόνα της συμπεριφοράς του συστήματος. Αντίθετα, τα πειράματα μπορεί να είναι χρονοβόρα και υπάρχει πιθανότητα το σύστημα να οδηγηθεί σε αστάθεια.

Ziegler και Nichols ανοιχτού βρόχου

Ακολουθεί τα παρακάτω βήματα:

- i. Πραγματοποίηση τεστ ανοιχτού βρόχου.
- ii. Από την καμπύλη απόκρισης το συστήματος υπολογίζεται η χρονική υστέρηση(τ_{dead}), η σταθερά χρόνου(τ) και η τιμή της απόκρισης όταν το σύστημα επιστρέφει στη μόνιμη κατάσταση(M_u) για δεδομένη μεταβολή στην είσοδο (X_o), όπως φαίνεται στο Σχήμα. Ο συντελεστής K_o ορίζεται ως $K_o = X_o * \tau / M_u * \tau_{dead}$.



Σχήμα 3.4: Βηματική απόκριση. Η χρονική υστέρηση του συστήματος(τ_{dead}), η σταθερά χρόνου(τ) και η μέγιστη τιμή της απόκρισης στην μόνιμη κατάσταση(M_u) για δεδομένη βηματική μεταβολή(X_o) στην είσοδο.

- iii. Τα αντίστοιχα κέρδη ορίζονται ως $K_p = 1.2K_o$, $K_i = K_p/2\tau_{dead}$ και $K_d = 0.5K_p\tau_{dead}$.

Γενικά, ο PID ελεγκτής χαρακτηρίζεται από απλότητα στη δομή και στην υλοποίηση καθώς και από ευστάθεια. Ενώ ο σχεδιασμός του ελεγκτή είναι κοινός, οι παράμετροι εξαρτώνται από το εκάστοτε σύστημα.

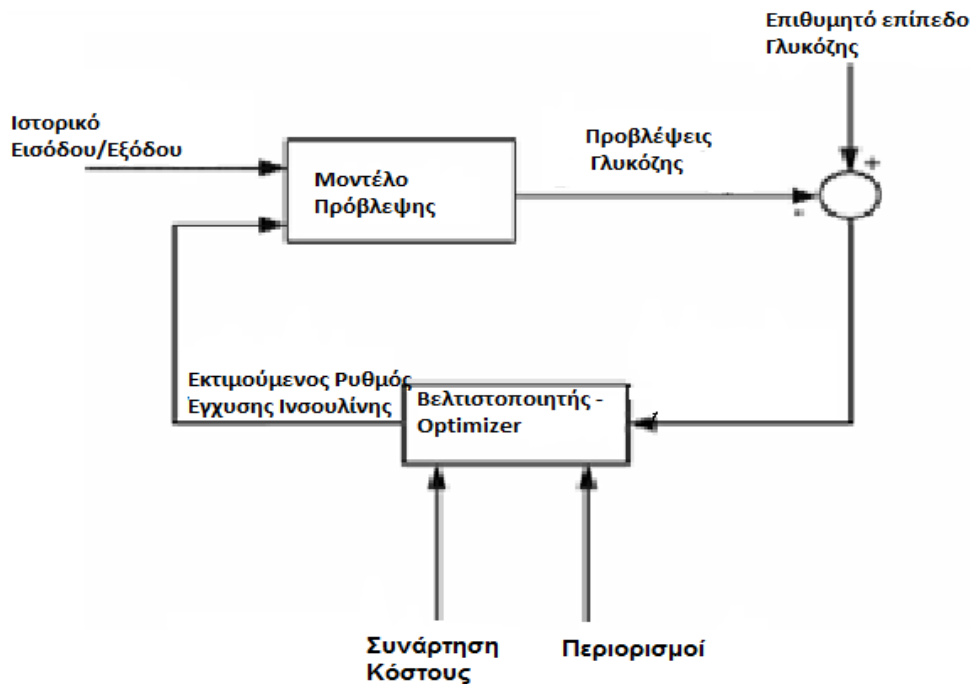
Αντίθετα, ο PD ελεγκτής είναι ένα παρακλάδι του PID, ο οποίος δεν περιέχει τον ολοκληρωτικό όρο. Ο ολοκληρωτικός όρος μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλες τιμές ινσουλίνης και άρα να παρουσιάζονται υπογλυκαιμίες. Επομένως, με τον PD ελεγκτή αντιμετωπίζονται σε μεγάλο βαθμό οι υπογλυκαιμίες.

3.2.2 Προβλεπτικός Έλεγχος

Ο προβλεπτικός έλεγχος (Model Predictive Control-MPC) είναι μία προηγμένη τεχνική που εφαρμόζεται στη βιομηχανία από το 1980. Γνώρισε γρήγορα μεγάλη αποδοχή διότι μπορούσε να ελέγχει μη γραμμικά συστήματα πολλών μεταβλητών που υπόκεινται σε καθυστερήσεις, μεγάλα επίπεδα θορύβου και αβεβαιότητα ως προς τις παραμέτρους. Ο MPC προβλέπει τα επίπεδα της γλυκόζης μέσα σε ένα χρονικό παράθυρο, οι προβλέψεις συγκρίνονται με το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και οι διαφορές εισέρχονται σε έναν βελτιστοποιητή όπου ελαχιστοποιείται η κατάλληλη συνάρτηση κόστους για τον μελλοντικό προσδιορισμό των ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης. Η συνάρτηση κόστους περιλαμβάνει τις διαφορές των προβλέψεων από την επιθυμητή τιμή της γλυκόζης(e) και τις μεταβολές των μελλοντικών ρυθμών ελέγχου.

$$J = e * \Gamma_e * e^T + \Delta u * \Gamma_u * \Delta u^T, \quad (3.6)$$

όπου e είναι το διάνυσμα με τις διαφορές των προβλέψεων της εξόδου από την επιθυμητή τιμή, Δu το διάνυσμα μεταβολών των μελλοντικών σημάτων ελέγχου και Γ_e , Γ_u συντελεστές βαρύτητας.



Σχήμα 3.5: Αρχιτεκτονική ελεγκτή MPC. Στο μοντέλο εισέρχεται ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης και οι προηγούμενες τιμές γλυκόζης ώστε να προβλεφθούν οι επόμενες τιμές γλυκόζης. Στο βελτιστοποιητή εισέρχονται τα σφάλματα και ελαχιστοποιείται κατάλληλη συνάρτηση κόστους για την μετέπειτα εξαγωγή του βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης.

Τα μοντέλα προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης χρησιμοποιούνται ως προγνωστικά μοντέλα και εκτιμούν τα επίπεδα γλυκόζης λαμβάνοντας είσοδο παρελθούσες πληροφορίες σχετικά με την λαμβανόμενη ινσουλίνη, τις μετρήσεις γλυκόζης και την ποσότητα υδατανθράκων που περιέχονται στα γεύματα. Τα μοντέλα πρόβλεψης διακρίνονται σε Μαθηματικά Μοντέλα(MM) και Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα(TND). Στα MM ανήκουν τα Διαμερισματικά Μοντέλα(ΔΜ), τα μη αναδρομικά φίλτρα(Finite Impulse Response, FIR) και το φίλτρο Kalman.

Διαμερισματικά Μοντέλα

Τα Διαμερισματικά Μοντέλα είναι μια ειδική κατηγορία δυναμικών συστημάτων και χρησιμοποιούνται κυρίως στη μελέτη της κινητικής ουσιών σε φυσιολογικά συστήματα. Αυτές οι ουσίες μπορεί να είναι ενδογενείς όπως οι ορμόνες ή εξωγενείς όπως τα φάρμακα. Διαμέρισμα είναι η ποσότητα μιας ουσίας η οποία συμπεριφέρεται σαν να είναι καλά αναμεμειγμένη και κινητικά ομοιογενής. Διαμερισματικό μοντέλο είναι ένα πεπερασμένο πλήθος από διαμερίσματα με καθορισμένο τρόπο σύνδεσης μεταξύ τους.

Μη αναδρομικά φίλτρα

Τα μη αναδρομικά φίλτρα προβλέπουν την τιμή της μεταβλητής ανάλογα με τις προηγούμενες τιμές εισόδου και τελικά η έξοδος είναι ένας γραμμικός συνδυασμός των δειγμάτων εισόδου.

$$y(n) = \sum_{m=0}^{N-1} \alpha_m x(n-m) \quad (3.7)$$

Φίλτρα Kalman

Το φίλτρο Kalman είναι ένα αναδρομικό φίλτρο που εκτιμά τις μεταβλητές κατάστασης ενός δυναμικού συστήματος και λαμβάνει ως είσοδο δεδομένα που χαρακτηρίζονται από ελλείψεις και θόρυβο. Υπολογίζεται σε δύο στάδια:

- Το στάδιο πρόβλεψης όπου εκτιμάται η μεταβλητή κατάστασης με βάση την εκτίμηση της μεταβλητής την προηγούμενη χρονική στιγμή.
- Το στάδιο της ενημέρωσης όπου γίνεται επανεκτίμηση της τρέχουσας μεταβλητής κατάστασης με χρήση της τρέχουσας μέτρησης της μεταβλητής κατάστασης. Έτσι, βελτιώνεται η αρχική πρόβλεψη.

Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα

Τα ΜΜ χαρακτηρίζονται από αδυναμία διότι δεν λαμβάνουν υπόψη όλους τους παράγοντες που επηρεάζουν τον μεταβολισμό γλυκόζης. Αυτό το πρόβλημα αντιμετωπίζεται με τα ΤΝΔ.

Τα ΤΝΔ αποτελούνται από τεχνητούς νευρώνες, σε αντιστοιχία με τους βιολογικούς νευρώνες που υπάρχουν σε κάθε οργανισμό και προσομοιώνουν τη λειτουργία του νευρικού συστήματος. Η χρήση τους κρίνεται απαραίτητη όταν έχουμε να κάνουμε με περιπτώσεις μη γραμμικών πολυμεταβλητών στοχαστικών φαινομένων, τα οποία είναι αδύνατον να περιγραφούν με κανόνες ή μαθηματικούς τύπους. Όσον αφορά την προσομοίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης, οι είσοδοι ενός ΝΔ συνήθως σχετίζονται με την λήψη ινσουλίνης, την λήψη γεύματος, την άσκηση, τα επίπεδα γλυκόζης και άλλα έκτακτα γεγονότα όπως το άγχος, ενώ η έξοδος του προβλέπει τα μελλοντικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα με ικανοποιητική ακρίβεια. Είναι ικανά να επιλύσουν μη γραμμικά προβλήματα και έχουν μεγάλη ανοχή σε σφάλματα καθώς δεν επηρεάζεται η συνολική απόδοση του συστήματος σε περίπτωση βλάβης ενός νευρώνα.

3.2.3 Βέλτιστος Γραμμικός Έλεγχος

Χαρακτηρίζεται από πολυμεταβλητότητα καθώς αντιμετωπίζει συστήματα με πολλές εισόδους και εξόδους. Απαιτείται και εδώ η ελαχιστοποίηση κάποιου κριτηρίου κόστους, μέσω της οποίας οδηγούμαστε σε κατάλληλο νόμο ελέγχου.

Ο νόμος ελέγχου είναι ένα σύνολο διαφορικών εξισώσεων που περιγράφουν την δυναμική εξέλιξη των μεταβλητών ελέγχου.

Έστω ένα γραμμικό σύστημα που περιγράφεται με τις παρακάτω εξισώσεις καταστάσεις:

$$\dot{x}/dt = Ax + Bu, \quad (3.8)$$

$$y = Cx, \quad (3.9)$$

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

Η συνηθέστερη συνάρτηση κόστους για το παραπάνω γραμμικό σύστημα είναι της μορφής:

$$J = \int (x^T(t)Qx(t) + u^T(t)Ru(t))dt, \quad (3.1)$$

όπου R θετικά ημιορισμένος ($q(x) = xQx^T > 0$, για κάθε x) και Q θετικά ορισμένος ($q(x) = xQx^T \geq 0$, για κάθε x).

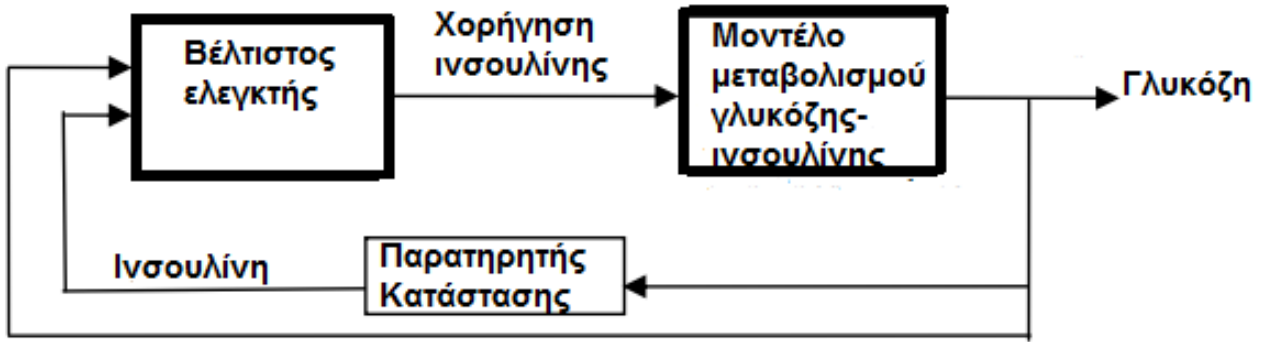
Το παραπάνω πρόβλημα ονομάζεται Γραμμικό Τετραγωνικό πρόβλημα Βέλτιστου Ελέγχου και επιλύεται με τον τετραπλό γραμμικό ρυθμιστή που περιγράφεται στην εξίσωση:

$$u(t) = -K(t)x(t), \quad (3.11)$$

όπου το κέρδος ελέγχου $K(t) = R^{-1}B^T S$ και S η λύση της εξίσωσης Riccati

$$dS/dt = -SA - A^T S + SBR^{-1}B^T S - Q$$

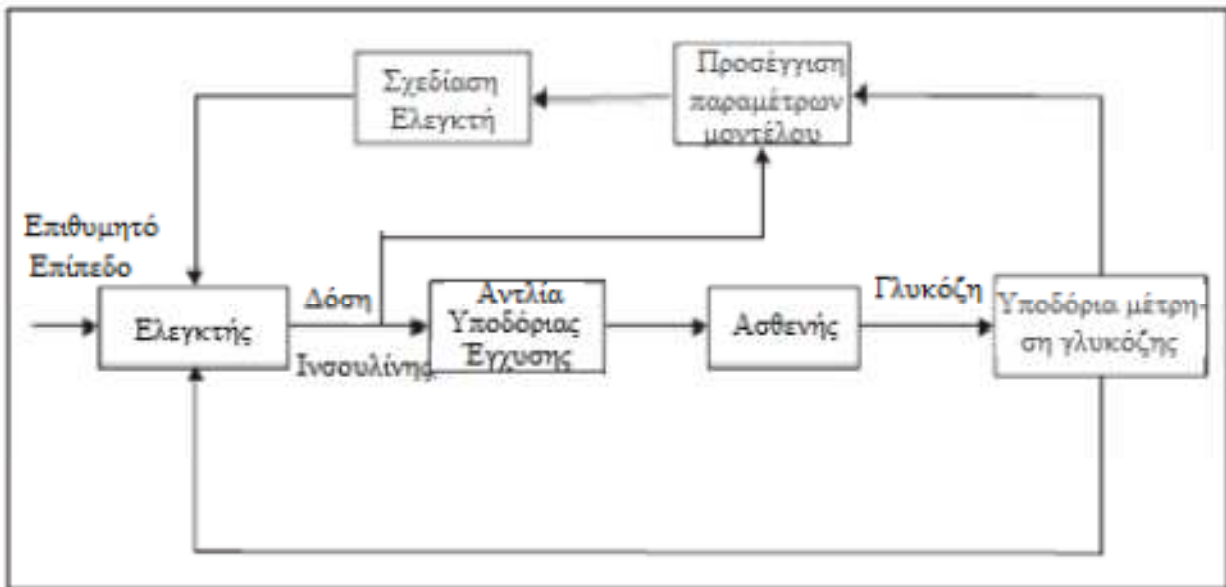
Οι μεταβλητές στην περίπτωση του τεχνητού παγκρέατος είναι η γλυκόζη και η ινσουλίνη ενώ σε κάποιες περιπτώσεις επιλέγονται οι διαφορές τους από τις αντίστοιχες τιμές τους στη μόνιμη κατάσταση ισορροπίας.



Σχήμα 3.6: Αρχιτεκτονική κλειστού βρόχου για τον έλεγχο της συγκέντρωσης της γλυκόζης με βέλτιστο γραμμικό ελεγκτή.

3.2.4 Αυτοσυντονιζόμενος Έλεγχος

Είναι κατάλληλος σε προβλήματα ελέγχου συστημάτων τα οποία περιέχουν μεταβλητές ή αβέβαιες παραμέτρους. Χρησιμοποιεί έναν αλγόριθμο εκτίμησης των μεταβαλλόμενων άγνωστων παραμέτρων ενώ ο νόμος ελέγχου μπορεί να είναι PID ελεγκτής ή η ελαχιστοποίηση κάποιας συνάρτησης κόστους. Οι παράμετροι του νόμου ελέγχου εκτιμώνται σε πραγματικό χρόνο παράλληλα με τον έλεγχο του συστήματος μέσω κάποιου αλγορίθμου προσαρμογής των παραμέτρων του νόμου ελέγχου από τις εκτιμούμενες παραμέτρους του συστήματος.



Σχήμα 3.7: Αρχιτεκτονική αυτοσυντονιζόμενου ελέγχου.

Έστω το μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης που περιγράφεται από την εξίσωση:

$$G_k = F(G_{k-1}, \dots, G_{k-h}, I_{k-1}, \dots, I_{k-p}, \Theta), \quad (3.12)$$

όπου G_k , I_k η συγκέντρωση της γλυκόζης και ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης την χρονική στιγμή k αντίστοιχα και Θ οι άγνωστες παράμετροι του συστήματος.

Σε κάθε χρονική στιγμή k οι άγνωστες παράμετροι Θ του μοντέλου ενημερώνονται με βάση την μέτρηση της γλυκόζης την χρονική στιγμή k . Στη συνέχεια, προβλέπεται η τιμή της γλυκόζης την χρονική στιγμή $k+1$, μέσω της οποίας εκτιμάται ο επόμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης ο οποίος υπολογίζεται ελαχιστοποιώντας την παρακάτω συνάρτηση κόστους:

$$J_k = (G_{k+1} - G_b)^2 - rI_{k+1}^2, \quad (3.13)$$

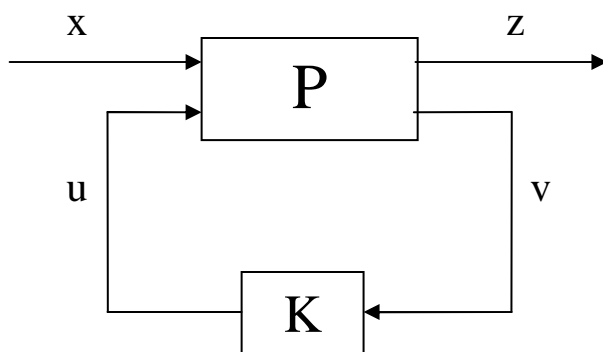
όπου G_b το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και r ο συντελεστής βαρύτητας.

Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η προσαρμογή στις νέες συμπεριφορές του μεταβολισμού γλυκόζης μέσω της ενημέρωσης των παραμέτρων σε πραγματικό χρόνο. Το χαρακτηριστικό αυτό είναι ιδιαίτερα επιθυμητό για την επιτυχή απόδοση του ελεγκτή γλυκόζης διότι ο μεταβολισμός γλυκόζης παρουσιάζει σημαντικές διαφοροποιήσεις τόσο μεταξύ διαφορετικών ασθενών (interpatient variability) αλλά και στον ίδιο τον ασθενή (intra-patient variability).

3.2.5 H_∞ Ελεγκτής

Ο H_∞ Ελεγκτής χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση συστημάτων που υπόκεινται σε διαταραχές και αβεβαιότητα ως προς τις παραμέτρους. Μπορεί να εφαρμοστεί σε πολυμεταβλητά συστήματα, ωστόσο απαιτεί καλή μαθηματική διατύπωση του προβλήματος.

Για την επίλυση ενός προβλήματος με αυτήν την μέθοδο απαιτείται η αναπαράσταση του προβλήματος στην παρακάτω μορφή:



Σχήμα 3.8: Σύνθεση H_∞ προβλήματος

Παρατηρούμε ότι το σύστημα P αποτελείται από δύο εισόδους την x και την u. Η x περιλαμβάνει το επιθυμητό επίπεδο αναφοράς αλλά και τυχόν διαταραχές. Η u αναπαριστά τις μεταβλητές ελέγχου. Η έξοδος z είναι το σφάλμα που θέλουμε να ελαχιστοποιήσουμε ενώ η έξοδος v είναι οι μετρούμενες μεταβλητές που χρησιμοποιούμε για τον έλεγχο. Τέλος, το v χρησιμοποιείται από το σύστημα K για την εύρεση της μεταβλητής ελέγχου u.

Στην ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος χρησιμοποιούνται οι εξής

εξισώσεις:

$$\begin{bmatrix} \bar{r} - \bar{y} \\ \bar{u}_w \\ \bar{v} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \bar{z}_1 \\ \bar{z}_2 \\ \bar{v} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} P_{11}(s) & P_{12}(s) \\ P_{21}(s) & P_{22}(s) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \bar{d}_1 \\ \bar{d}_2 \\ \bar{u} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_p & C_x & B_u \\ C_z & D_{zx} & D_{zu} \\ C_v & D_{ux} & D_{uv} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \bar{m}_x \\ \bar{n} \\ \bar{u} \end{bmatrix} \quad (3.14)$$

Είσοδοι στο παραπάνω σύστημα είναι η διαταραχή λόγω γεύματος m_x και ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης u (μεταβλητή ελέγχου). Η διαφορά $r - y$ αναπαριστά την διαφορά μέτρησης γλυκόζης από την επιθυμητή τιμή.

Στόχος του ελέγχου είναι η εύρεση ενός νόμου ελέγχου της μορφής $u=K(s)v$, ώστε να ελαχιστοποιείται η σχέση

$$F_1(P,K) = P_{11} + P_{12}K(I - P_{22})^{-1}P_{21}, \quad (3.15)$$

σύμφωνα με την H^∞ νόρμα όπου

$$\|F_1(P,K)\|_\infty = \sup_\omega \text{sing}(F_1(P,K)(j\omega)) \quad (3.16)$$

Μειονέκτημα της μεθόδου είναι το γεγονός ότι υπάρχει πρόβλημα ανίχνευσης, αφού στόχος της μεθόδου είναι η γλυκόζη του αίματος να ακολουθεί όσο καλύτερα τις τιμές της γλυκόζης ενός υγιούς ατόμου.

3.3 Υπολογιστικά Μοντέλα για την *In Silico* Αξιολόγηση των Ελεγκτών Γλυκόζης

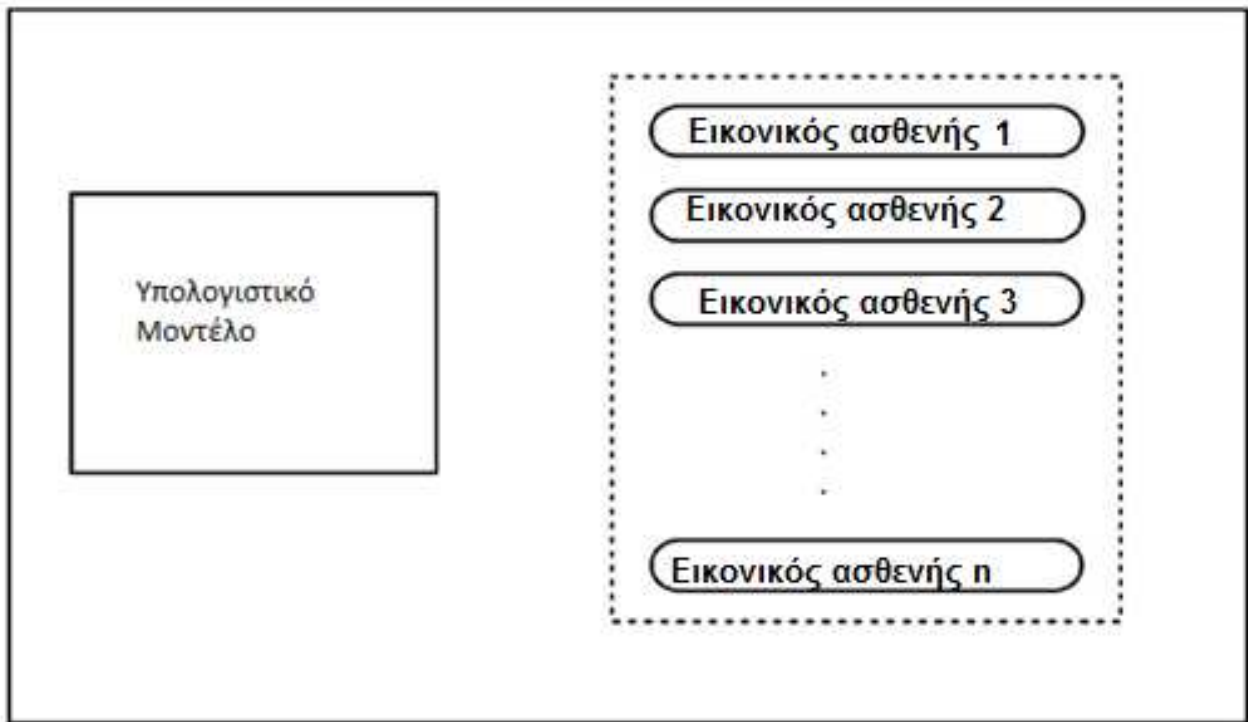
Σημαντικό ρόλο προς την ανάπτυξη τεχνητού παγκρέατος διαδραματίζουν τα υπολογιστικά μοντέλα για την *in silico* αξιολόγηση των ελεγκτών γλυκόζης. Βασίζονται σε μαθηματικά μοντέλα, και συγκεκριμένα σε διαμερισματικά μοντέλα, τα οποία περιγράφουν με μαθηματικό τρόπο τις αλληλεπιδράσεις ινσουλίνης γλυκόζης και προσομοιώνουν τις αποκρίσεις του συστήματος ομοιόστασης της γλυκόζης σε νέα ερεθίσματα όπως νέα φάρμακα και τεχνολογίες.

Τα μοντέλα αυτά ξεκίνησαν να αναπτύσσονται το 1960 και χρησιμοποιούνται τόσο για εκπαιδευτικούς σκοπούς από κλινικούς επιστήμονες όσο και από τα άτομα με ΣΔ για την κατανόηση της ρύθμισης της γλυκόζης.

Βασικό στοιχείο των υπολογιστικών μοντέλων είναι η κινητική του μεταβολισμού της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης. Αποτελείται από διαφορικές εξισώσεις που παριστάνουν τη σχέση μεταξύ των διάφορων διαμερισμάτων. Ακόμα, τα υπολογιστικά μοντέλα αναπαριστούν ένα σύστημα ελέγχου κλειστού βρόχου της γλυκόζης.

Κάποια πειράματα είναι αδύνατον να εφαρμοστούν ακόμα σε ασθενείς γιατί αυτό θα έθετε σε κίνδυνο τους ασθενείς. Οπότε, αυτά τα υπολογιστικά μοντέλα έχουν ως στόχο την πραγματοποίηση *in silico* πειραμάτων, πειραμάτων δηλαδή που εφαρμόζονται σε εικονικούς ασθενείς. Οι παράμετροι των μοντέλων υπολογίζονται είτε από κλινικές μελέτες είτε από στατιστικά δεδομένα.

Παρακάτω παρουσιάζεται η βασική δομή ενός υπολογιστικού μοντέλου.



Σχήμα 3.9: Εικονικοί ασθενείς με ΣΔ Τύπου I και υπολογιστικό μοντέλο προσομοίωσης του μηχανισμού ρύθμισης της γλυκόζης. Οι εικονικοί ασθενείς μπορεί να είναι παιδιά , έφηβοι, ενήλικες, έγκυες κτλ.

Τα πιο διαδεδομένα μοντέλα για την *in silico* αξιολόγηση των ελεγκτών γλυκόζης σε άτομα με ΣΔ τύπου I είναι τα εξής:

- Μοντέλο Hovorka
- Μοντέλο Sorensen
- Μοντέλο Fabietti
- Μοντέλο Dalla Man
- Εικονικό Μοντέλο ασθενούς της Medtronic
- UVa Simulator

3.3.1 Μοντέλο Hovorka

Αναπτύχθηκε από τον Hovorka και την ομάδα του και βασίζεται σε διαμερισματικό μοντέλο της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης. Αποτελείται από δύο ΔΜ προσομοίωσης της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης και της υποδόριας γλυκόζης καθώς και ένα ΔΜ με δύο διαμερίσματα για την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο.

Το κυριότερο χαρακτηριστικό του μοντέλου είναι το γεγονός ότι είναι ικανό να αναπαριστά διαφορετικές συμπεριφορές του μεταβολισμού γλυκόζης τόσο στο ίδιο το άτομο όσο και μεταξύ ενός συγκεκριμένου πληθυσμού 18 διαφορετικών εικονικών ασθενών με ΣΔ τύπου I. Οι παράμετροι του μοντέλου έχουν ληφθεί είτε από κλινικές μελέτες σε άτομα με ΣΔ τύπου I είτε από κατανομές πιθανοτήτων.

Οι διακυμάνσεις της γλυκόζης μέσα στο ίδιο το άτομο προσομοιώνονται με υπέρθεση ημιτονοειδών ταλαντώσεων σε συγκεκριμένες παραμέτρους του μοντέλου.

Πιθανή αδυναμία του μοντέλου είναι η πολύ απλή αναπαράσταση της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο.

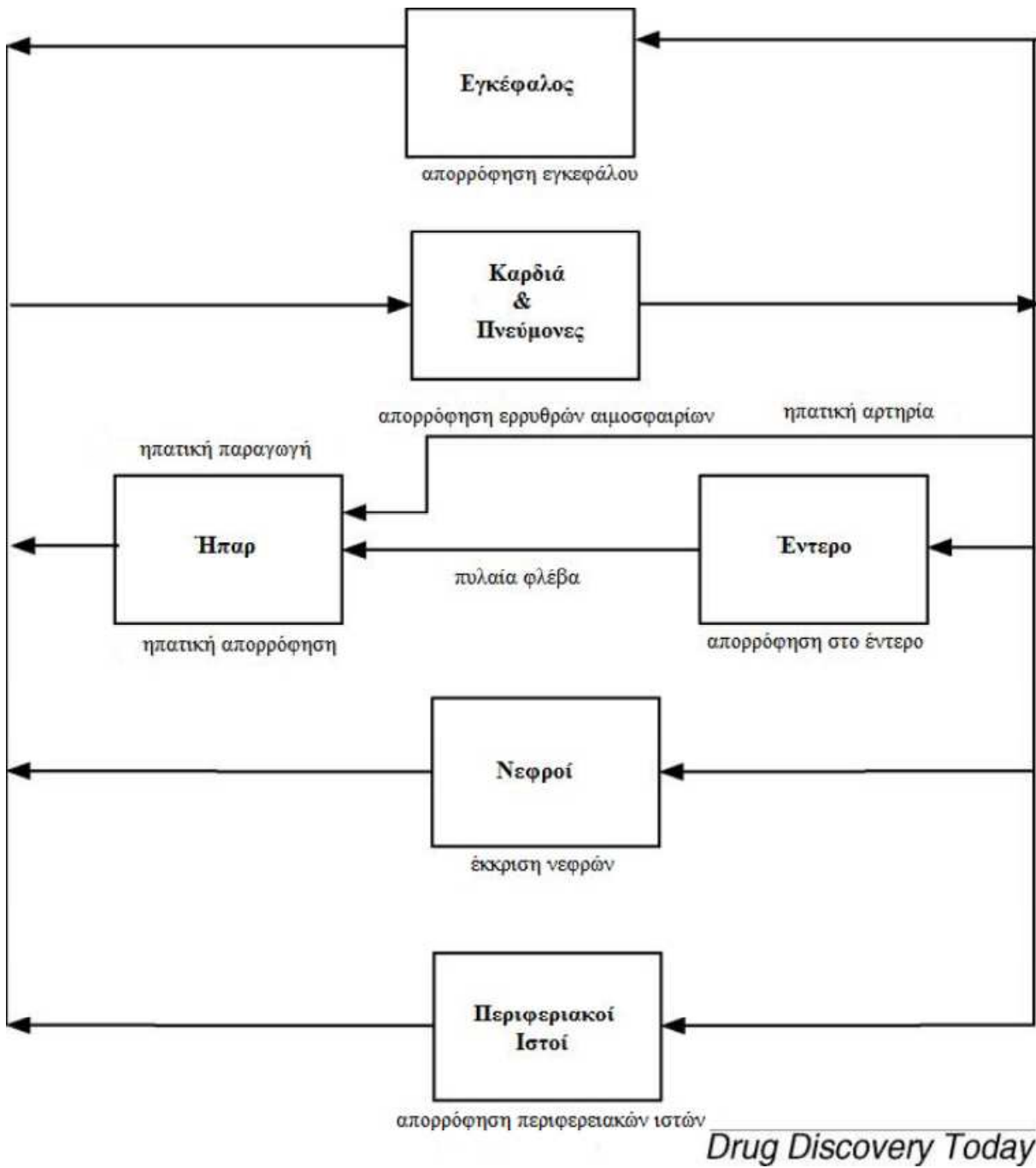
3.3.2 Μοντέλο Sorensen

Στηρίζεται στο έργο του Guyton ενώ αργότερα επεκτάθηκε από τον Parker για τον έλεγχο των ελεγκτών γλυκόζης. Βασίζεται στην ανθρώπινη φυσιολογία και διαιρεί το σώμα σε 6 βασικά διαμερίσματα:

- i. Το διαμέρισμα του κεντρικού νευρικού συστήματος.
- ii. Το διαμέρισμα της καρδιάς, των πνευμόνων και των αρτηριών.
- iii. Το διαμέρισμα του ήπατος.
- iv. Το διαμέρισμα των νεφρών.
- v. Το διαμέρισμα του εντέρου.
- vi. Το διαμέρισμα των μυών και του λιπώδους ιστού.

Τα υποσυστήματα της γλυκόζης και της ινσουλίνης θεωρούνται ξεχωριστά με σύζευξη μέσω ροών ελέγχου. Στην αρχή το μοντέλο αυτό χρησιμοποιήθηκε για την αναπαράσταση της φυσιολογίας υγιούς ατόμου και περιελάμβανε 19 μη γραμμικές διαφορικές εξισώσεις και 3 διαφορικές εξισώσεις οι οποίες ήταν υπεύθυνες για την ενδογενή έκκριση ινσουλίνης. Αργότερα, για να μπορέσει να προσομοιώσει άτομα με ΣΔ τύπου I, παραλήφθηκαν όλοι οι όροι που αφορούσαν την έκκριση ινσουλίνης αλλά και οι 3 συσχετιζόμενες διαφορικές εξισώσεις. Επιπλέον, περιλαμβάνει 44 σταθερές παραμέτρους.

Σημαντικό μειονέκτημα του μοντέλου αποτελεί η μη-μεταβλητότητα των παραμέτρων, επομένως αδυνατεί να αναπαραστήσει τις συχνές διακυμάνσεις του ρυθμιστικού συστήματος της γλυκόζης κατά την διάρκεια της ημέρας.



Σχήμα 3.10: Διάγραμμα ροής του μοντέλου γλυκόζης του Sorensen.

3.3.3 Μοντέλο Fabietti

Αναπτύχθηκε από μια ομάδα Ιταλών στο Πανεπιστήμιο της Perugia και χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των ελεγκτών γλυκόζης που χρησιμοποιούν υποδόρια οδό. Για αυτόν τον λόγο, η ενδογενής έκκριση ινσουλίνης αντικαταστάθηκε από την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης. Επομένως, η κινητική της γλυκόζης αναπαριστάται από 2 διαμερίσματα. Επιπλέον, έχει προστεθεί ένα νέο υπο-μοντέλο απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο που περιλαμβάνει παραμέτρους όπως τα γεύματα και οι δόσεις της ινσουλίνης.

Περιλαμβάνει 14 παραμέτρους από τις οποίες, οι 10 υπολογίζονται είτε από βιβλιογραφία είτε συνδυάζοντας δημοσιευμένα δεδομένα, ενώ οι υπόλοιπες λαμβάνονται από κλινικά δεδομένα. Στις τελευταίες περιλαμβάνονται η ευαισθησία στην ινσουλίνη, μία σταθερά χρόνου της διάχυσης της ινσουλίνης από τα απομακρυσμένα διαμερίσματα της ινσουλίνης στο πλάσμα και μία σταθερά που σχετίζεται με τον όγκο κατανομής της ινσουλίνης στο πλάσμα.

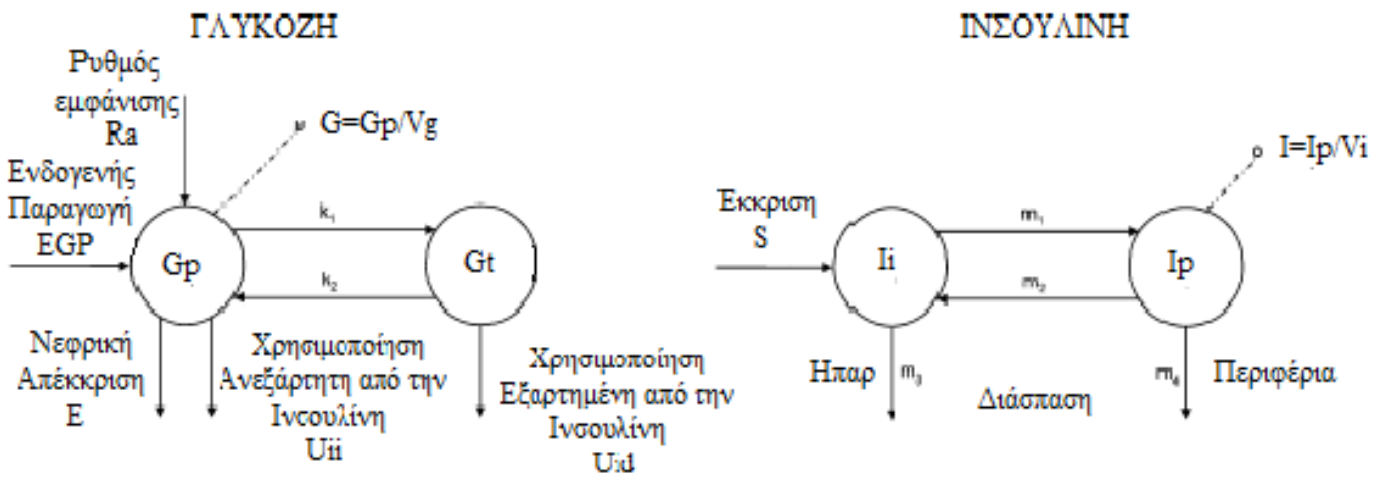
Βασικό χαρακτηριστικό του είναι η αναπαράσταση με ημιτονοειδή συνάρτηση της κερκαδικής μεταβλητότητας της ευαισθησίας της ινσουλίνης.

Το σημαντικότερο μειονέκτημά του είναι το γεγονός ότι το πλάτος και φάση του κικαρδικού ρυθμού υπολογίζονται σε μη-πραγματικό χρόνο, οπότε δεν υπάρχει συνεχής ενημέρωση των παραμέτρων σε πραγματικό χρόνο.

3.3.4 Μοντέλο Dalla Man

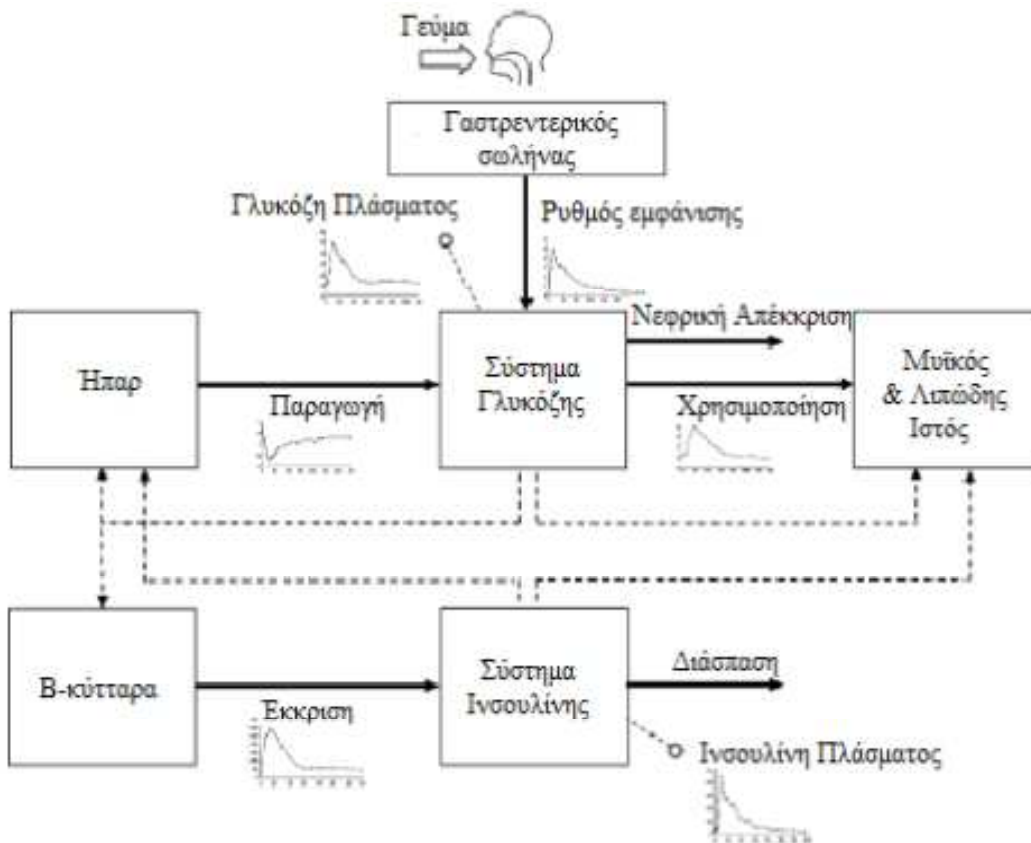
Αναπτύχθηκε από τον Ιταλό Cobelli και την ομάδα του και χρησιμοποιήθηκε για την προσομοίωση του συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης κατά την λήψη των γευμάτων. Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 204 υγιή άτομα, τα οποία υποβλήθηκαν σε πρωτόκολλο γεύματος τριπλού ιχνηθέτη. Έτσι, υπολογίστηκαν οι ροές γλυκόζης και ινσουλίνης κατά την λήψη γεύματος.

Το μοντέλο αυτό περιλαμβάνει δύο κύρια υπο-συστήματα: το υπο-σύστημα της γλυκόζης και το υπο-σύστημα της ινσουλίνης. Καθένα περιγράφεται από ΔΜ με δύο διαμερίσματα. Κάθε υπο-σύστημα περιγράφει διεργασίες, οι οποίες έχουν προσδιοριστεί με βάση το μέσο όρο μιας βάσης δεδομένων των 204 υγιών ατόμων και την εφαρμογή μιας στρατηγικής συνάρτησης επιβολής. Έτσι, προσδιορίστηκαν 35 παράμετροι του υπολογιστικού μοντέλου προσομοίωσης ενός υγιούς ατόμου. Η ίδια στρατηγική εφαρμόστηκε σε μία μικρότερη βάση 14 ατόμων με ΣΔ τύπου II και προσδιορίστηκαν οι αντίστοιχες παράμετροι. Οι αντίστοιχες διεργασίες των συστημάτων γλυκόζης-ινσουλίνης φαίνονται στο παρακάτω σχήμα.



Σχήμα 3.11: Διαμερισματικά μοντέλα γλυκόζης και ινσουλίνης

Η βασική δομή του μοντέλου Dall Man παρουσιάζεται στο ακόλουθο σχήμα:



Σχήμα 3.12: Μοντέλο Dalla-Man

Στο παραπάνω σχήμα φαίνεται ότι το μοντέλο συσχετίζει τις μετρούμενες συγκεντρώσεις πλάσματος (όπως η γλυκόζη G και η ινσουλίνη I), τις ροές της γλυκόζης (όπως ο ρυθμός εμφάνισης Ra, η παραγωγή EGP, η χρησιμοποίηση U και η νεφρική απέκκριση E) και τις ροές της ινσουλίνης (όπως η έκκριση S και η διάσπαση D).

Το μοντέλο χρησιμοποιήθηκε για να προσομοιώσει μία τυπική μέρα ενός υγιούς ατόμου που περιλαμβάνει τρία γεύματα: πρωινό στις 8π.μ.(45g), μεσημεριανό στις 12μ.μ.(70g) και βραδινό στις 8μ.μ.(70g). Επειδή η ευαισθησία στην ινσουλίνη και η απόκριση των β-κυττάρων στην γλυκόζη δεν είναι σταθερά κατά την διάρκεια της ημέρας, υποτέθηκε ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι 25% χαμηλότερη στο απογευματινό γεύμα σε σχέση με το πρωινό και μεσημεριανό ενώ η απόκριση των β-κυττάρων στην γλυκόζη είναι 25% χαμηλότερη στο απογευματινό και μεσημεριανό σε σχέση με το πρωινό.

Το κυριότερο πλεονέκτημα του ανωτέρω μοντέλου είναι η λεπτομερής αναπαράσταση της απορρόφησης γλυκόζης από το έντερο. Αντίθετα, μειονέκτημά του είναι ότι οι ημερήσιες διακυμάνσεις κάποιων παραμέτρων δεν έχουν μοντελοποιηθεί.

Ωστόσο, το συγκεκριμένο μοντέλο χρησιμοποιήθηκε και για την προσομοίωση ατόμων με ΣΔ τύπου I. Στην περίπτωση αυτή, το μοντέλο έκκρισης ινσουλίνης αντικαταστάθηκε από ένα μοντέλο κινητικής της γλυκόζης. Επίσης, λόγω του γεγονότος ότι τα άτομα με ΣΔ τύπου I χαρακτηρίζονται από υψηλότερες τιμές του βασικού επιπέδου γλυκόζης, αυξήθηκε η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης.

3.3.5 Εικονικό Μοντέλο ασθενούς της Medtronic

Αναπτύχθηκε από την Medtronic στο πλαίσιο ερευνητικής μελέτης για την ανάπτυξη ελεγκτή γλυκόζης. Η βάση δεδομένων του προέρχεται από προηγούμενες μελέτες που έχουν γίνει για την αξιολόγηση της απόδοσης του ελεγκτή γλυκόζης. Χρησιμοποιεί ΑΟΔ ελεγκτή ενώ βασίζεται στο μοντέλο του Bergman, σε συνδυασμό με ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης και της απορρόφησης της γλυκόζης μετά τα γεύματα.

Οι ημερήσιες διακυμάνσεις των παραμέτρων του μεταβολισμού της γλυκόζης, όπως η ευαισθησία στην ινσουλίνη, η ενεργότητα της γλυκόζης και η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης εισάγονται στο μοντέλο όταν η τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής του σφάλματος μεταξύ της πρόβλεψης και της μετρούμενης τιμής γλυκόζης είναι μεγαλύτερη από 22^2 mg/dl. Το μοντέλο αποτελείται από 10 εικονικούς ασθενείς.

Το σημαντικότερο πλεονέκτημα του μοντέλου είναι η χρονική μεταβολή των παραμέτρων του. Ωστόσο, το μοντέλο αυτό περιορίζεται λόγω της απλοϊκής αναπαράστασης της κινητικής της γλυκόζης με το μοντέλο του Bergman, της μικρής διάρκειας στην δράση της ινσουλίνης καθώς και της υπερεκτίμησης της ενεργότητας της γλυκόζης.

3.3.6 UVa simulator

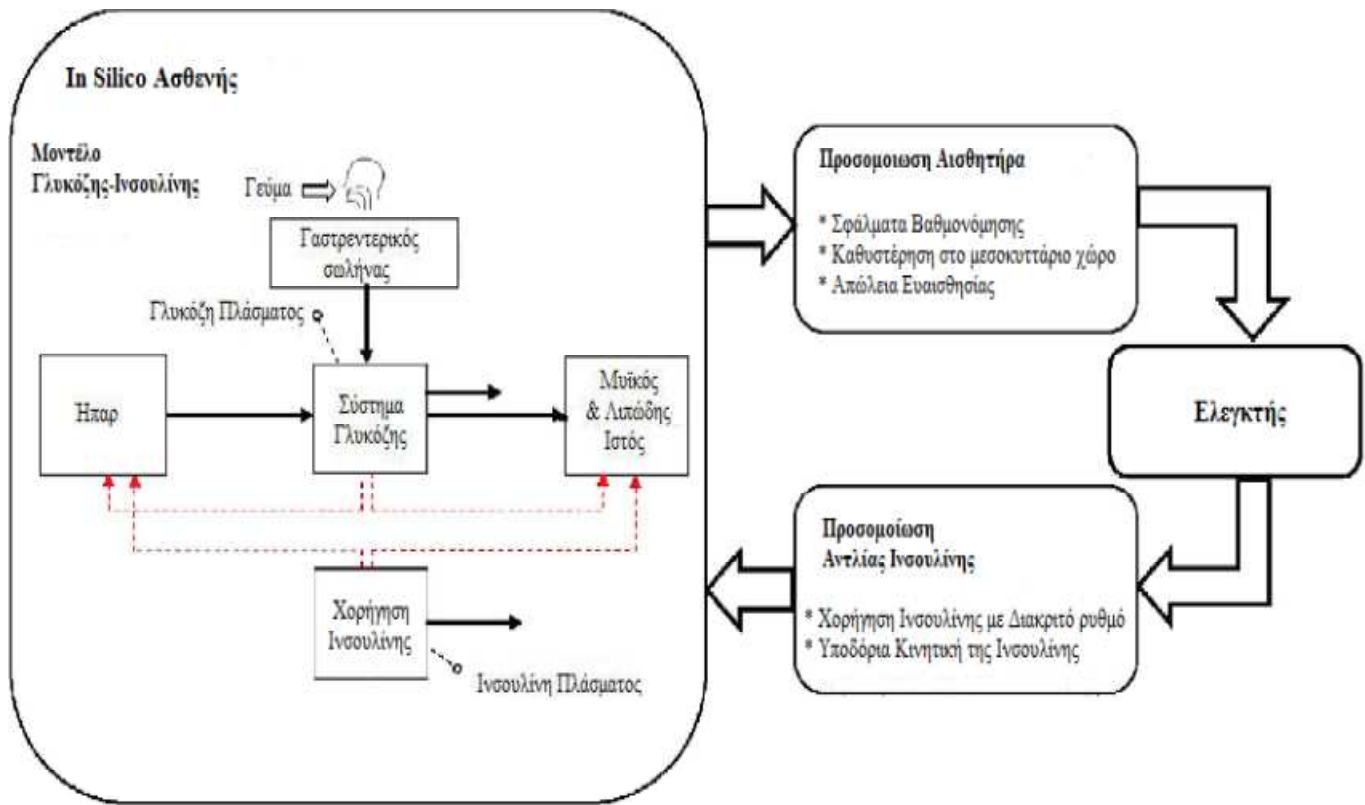
Ο UVa Simulator στηρίζεται στο μοντέλο Dalla Man και στο GIM Simulator, τα οποία παρουσιάστηκαν παραπάνω και απευθύνεται σε άτομα με ΣΔ Τύπου Ι.

Η ενδογενής χορήγηση ινσουλίνης στο μοντέλο Dalla Man (για υγιή άτομα) αντικαταστάθηκε από ένα εξωγενές σύστημα έγχυσης ινσουλίνης, όπως είναι η αντλία υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης που χρησιμοποιούν τα άτομα με ΣΔ τύπου Ι. Ο πίνακας συνδιακύμανσης των ατόμων με ΣΔ τύπου Ι θεωρήθηκε ίδιος με αυτόν των υγιών ατόμων ενώ προστέθηκαν κάποιες μεταβολές στις μέσες τιμές κάποιων παραμέτρων. Το τελικό μοντέλο αποτελείται από 13 διαφορετικές εξισώσεις και 35 παραμέτρους. Έχει δοκιμαστεί σε πολλά πειράματα σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά για την αξιολόγηση των *in silico* ασθενών που προσομοιώνει.

Ο αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης λαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τις πρόσφατες καταγραφές γλυκόζης και τους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και εκτιμά τους απαραίτητους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης ώστε τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα να διατηρούνται εντός των αποδεκτών ορίων. Για την ανάπτυξή του εφαρμόστηκε ελεγκτής βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης. Το μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης προσομοιώνει το μεταβολισμό γλυκόζης-ινσουλίνης και είναι ένα γραμμικό αυτοσυντονιζόμενο αυτοπαλινδρομικό μοντέλο κινητού μέσου όρου με εξωγενή είσοδο. Το συγκεκριμένο μοντέλο έχει την ικανότητα να αναπροσαρμόζεται σε νέες συμπεριφορές του μεταβολισμού γλυκόζης, ενημερώνοντας τις παραμέτρους του κάθε φορά που λαμβάνει νέα καταγραφή γλυκόζης. Οι προβλέψεις γλυκόζης εισέρχονται στον βελτιστοποιητή όπου ελαχιστοποιείται κατάλληλη τετραγωνική συνάρτηση κόστους για τον μετέπειτα υπολογισμό του βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης. Η ελαχιστοποίηση της συνάρτησης κόστους βασίζεται σε δυναμικό προγραμματισμό.

Ο UVa simulator προσομοιώνει 100 ενήλικες, 100 εφήβους και 100 παιδιά. Για την εκτέλεση μίας προσομοίωσης, ο χρήστης μπορεί εισάγει τον αλγόριθμο ελέγχου, να ορίσει κατάλληλο σενάριο εκτέλεσης και να επιλέξει τα άτομα που θα προσομοιωθούν καθώς και τον χρονικό ορίζοντα της προσομοίωσης. Ο προσομοιωτής μπορεί να υπολογίσει μεγέθη όπως η μέση τιμή γλυκόζης, το ποσοστό μετρήσεων εντός των επιθυμητών ορίων, ο δείκτης χαμηλής/υψηλής τιμής γλυκόζης και ο ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης. Επίσης, έχει την δυνατότητα παραγωγής διαγραμμάτων, όπως το Control Variability Grid Analysis.

Ο αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης αξιολογήθηκε *in silico* χρησιμοποιώντας το υπολογιστικό μοντέλο UVa Simulator, το οποίο το 2008 έχει λάβει έγκριση από τον οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ για προκλινικές δοκιμές σε ζώα. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε σειρά υπολογιστικών πειραμάτων, για την αξιολόγηση της ικανότητας του ελεγκτή γλυκόζης να διαχειρίζεται περιόδους νηστείας, διαταραχές γευμάτων, ανακρίβειες στις μετρήσεις γλυκόζης, καθώς και τη διαφορετική συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης που υφίσταται ανάμεσα στα άτομα με ΣΔ Τύπου Ι. Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται η βασική δομή του UVa Simulator:



Σχήμα 3.13: Τα βασικά στοιχεία του UVa Simulator: ο ελεγκτής, η αντλία ινσουλίνης και ο αισθητήρας.

Κεφάλαιο 4

Σχεδίαση και ανάπτυξη ελεγκτών γλυκόζης

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής είναι η σχεδίαση, η ανάπτυξη και η συγκριτική αξιολόγηση δύο ελεγκτών γλυκόζης. Συγκεκριμένα, αναπτύχθηκε ένας Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός ελεγκτής με σταθερές παραμέτρους και ένας Αναλογικός-Διαφορικός ελεγκτής με σταθερές παραμέτρους. Οι ελεγκτές λαμβάνουν υπόψη υποδόριες μετρήσεις γλυκόζης και υπολογίζουν το ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο. Για την αξιολόγηση των ελεγκτών χρησιμοποιήθηκε το υπολογιστικό μοντέλο UVa simulator, το οποίο έχει λάβει έγκριση από τον οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ για προκλινικές δοκιμές σε ζώα και διατίθεται για ερευνητική χρήση προσομοιώνοντας 10 παιδιά, 10 ενήλικες και 10 έφηβους με ΣΔ τύπου I.

4.1 Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής (PID Controller)

Στην ενότητα 3.2.1 παρουσιάστηκε η βασική δομή ενός PID ελεγκτή με σταθερές παραμέτρους K_p , K_i και K_d . Για την προσδιορισμό των παραμέτρων για κάθε *in silico* ασθενή που προσομοιώνεται στον UVa simulator χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Ziegler-Nickols ανοικτού βρόχου όπως παρουσιάστηκε παραπάνω.

Συγκεκριμένα, για τον προσδιορισμό των παραμέτρων πραγματοποιήθηκαν τα παρακάτω:

- i. Για κάθε ασθενή πραγματοποιούμε πείραμα ανοικτού βρόχου με μηδενική είσοδο(μηδενική χορήγηση ινσουλίνης) και χωρίς να επιβάλλονται διαταραχές(χωρίς γεύματα) και αναμένουμε ώστε το σύστημα να φτάσει σε κατάσταση ισορροπίας(σταθερή τιμή γλυκόζης).
- ii. Την χρονική στιγμή κατά την οποία σταθεροποιείται η γλυκόζη εισάγεται μια βηματική ώση με πλάτος X_o (βασικός ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης).
- iii. Από την καμπύλη απόκρισης της γλυκόζης υπολογίζονται η χρονική υστέρηση(τ_{dead}), η σταθερά χρόνου(τ) και η τιμή της απόκρισης όταν το σύστημα επιστρέφει στη μόνιμη κατάσταση(M_u) για δεδομένη μεταβολή στην είσοδο (X_o). Ο συντελεστής K_o ορίζεται ως $K_o = X_o * \tau / M_u * \tau_{dead}$. Οι αντίστοιχοι παράμετροι ορίζονται ως $K_p = 1.2K_o$, $K_i = K_p/2\tau_{dead}$ και $K_d = 0.5K_p\tau_{dead}$.

Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται οι συντελεστές K_o , M_u , X_o (Πίνακας 4.1) και οι τιμές των παραμέτρων (Πίνακας 4.2) για κάθε ασθενή:

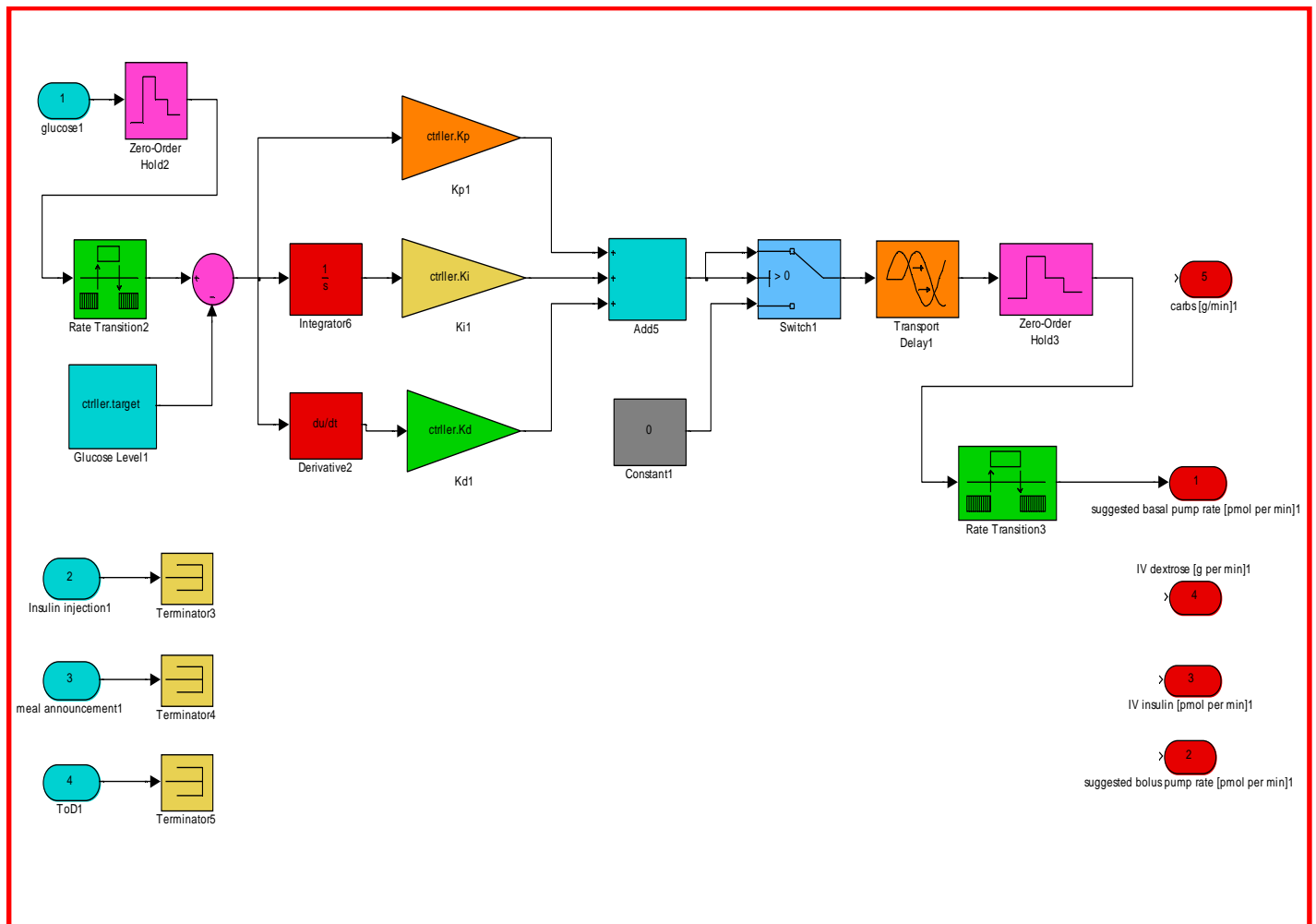
Πίνακας 4.1: Οι συντελεστές K_o , M_u , X_o για τους *in silico* ασθενείς του UVa simulator.

<i>In silico</i> ασθενής	X_o (<i>pmol/min</i>)	M_u (<i>mg/dl</i>)	K_o
Adult#001	120	147.4	9.87109
Adult#002	120	155	7.628
Adult#003	140	150.7	5.70365
Adult#004	85	166.1	4.844
Adult#005	70	179.5	3.9431
Adult#006	160	174.3	10.0521
Adult#007	130	166.5	5.95895
Adult#008	112	149.7	9.11971
Adult#009	90	170	4.46029
Adult#010	90	164.9	4.80291
Adolescent#001	70	166.2	2.94826
Adolescent#002	80	166.5	3.25248
Adolescent#003	80	89.39	10.73946
Adolescent#004	85	151.9	10.25894
Adolescent#005	70	143.8	3.164117
Adolescent#006	50	173	4.004955
Adolescent#007	20	223.8	1.07239
Adolescent#008	40	157.5	1.43547
Adolescent#009	70	120.6	3.38304
Adolescent#010	60	258.7	2.55122
Child#001	35	256	1.14844
Child#002	30	227.8	1.98365
Child#003	30	125.8	3.28753
Child#004	50	115.5	4.29293
Child#005	60	95.74	4.97441
Child#006	40	144.7	1.85091
Child#007	30	201.9	1.14413
Child#008	20	230	0.52754
Child#009	50	90.92	3.84954
Child#010	35	163.1	2.38794

Πίνακας 4.2: Οι παράμετροι K_p , K_d , K_i του PID ελεγκτή για τους *in silico* ασθενείς του *UVA simulator*.

<i>In silico</i> ασθενής	K_p	K_d	K_i
Adult#001	11.84532	426.43152	0.08226
Adult#002	9.1536	293.00674	0.07149
Adult#003	6.84438	232.43514	0.05038
Adult#004	5.8128	154.03387	0.05484
Adult#005	4.7317	127.7549	0.0438
Adult#006	12.0625	482.3793	0.0754
Adult#007	7.15074	293.25189	0.04359
Adult#008	10.94366	311.89419	0.096
Adult#009	5.35235	256.91294	0.02788
Adult#010	5.76349	172.90479	0.04803
Adolescent#001	3.53791	106.13718	0.02948
Adolescent#002	3.90298	152.21622	0.02502
Adolescent#003	12.88735	289.96532	0.14319
Adolescent#004	12.31073	221.59315	0.17098
Adolescent#005	3.79694	136.68985	0.02637
Adolescent#006	4.80595	50.46243	0.11443
Adolescent#007	1.28686	27.02413	0.01532
Adolescent#008	1.72257	59.42857	0.01248
Adolescent#009	4.05965	146.14747	0.02819
Adolescent#010	3.06146	96.43603	0.0243
Child#001	1.37813	51.67969	0.00919
Child#002	2.38038	57.12906	0.0248
Child#003	3.94504	82.84579	0.04696
Child#004	5.15152	185.45455	0.03577
Child#005	5.96929	143.263	0.06218
Child#006	2.22109	76.62751	0.01609
Child#007	1.37296	41.18871	0.01144
Child#008	0.63304	28.48696	0.00352
Child#009	4.61945	97.00836	0.05499
Child#010	2.86553	81.66769	0.02514

Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται ο PID ελεγκτής που υλοποιήθηκε στο περιβάλλον Simulink του Matlab.



Σχήμα 4.1: Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής με σταθερές παραμέτρους (PID Controller)

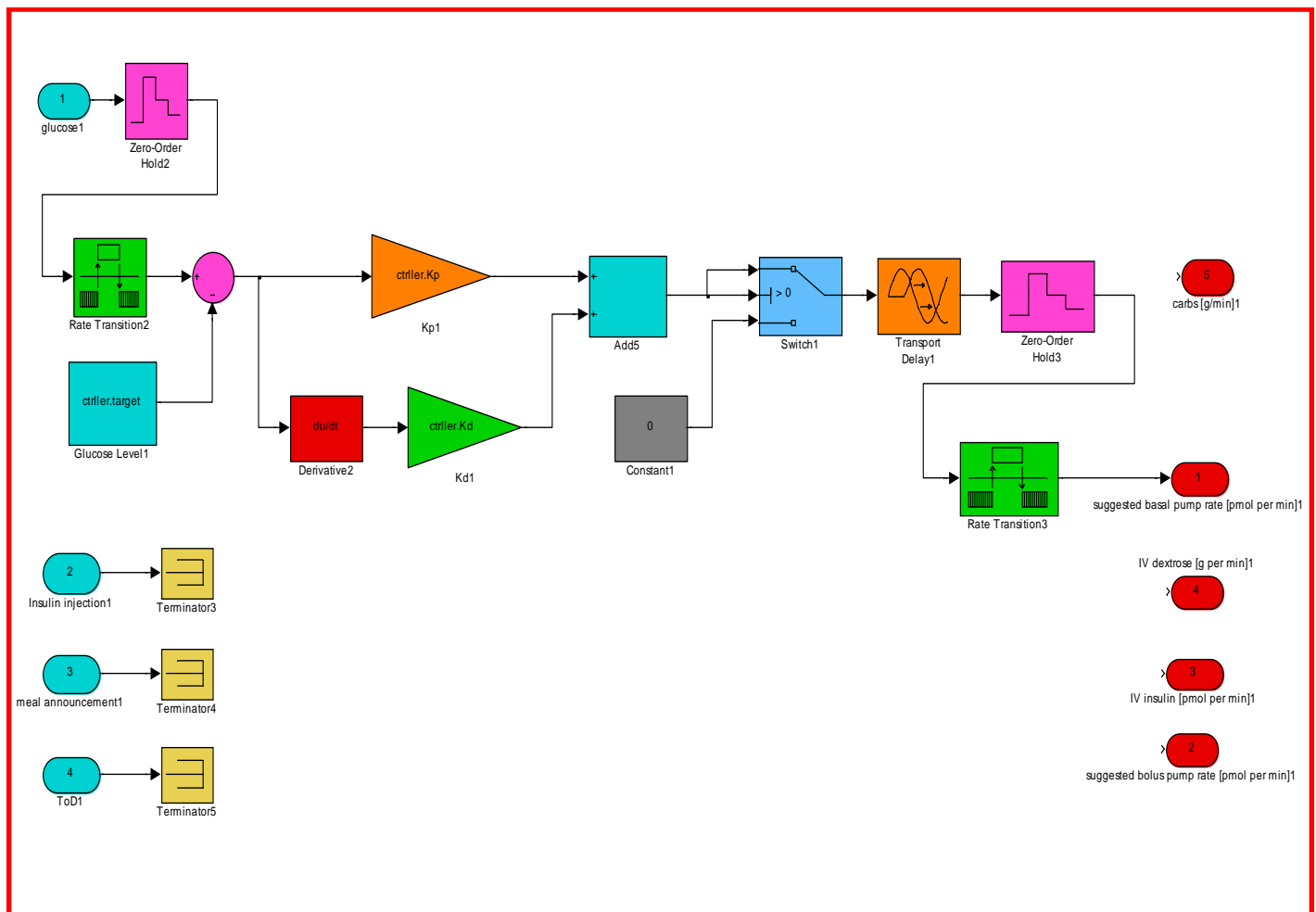
Η είσοδος του ελεγκτή είναι η διαφορά του επιθυμητού επιπέδου της γλυκόζης από την τρέχουσα μέτρηση. Το επιθυμητό επίπεδο της γλυκόζης ορίστηκε στα 120 mg/dl. Οι μονάδες μέτρησης της γλυκόζης είναι mg/dl ενώ της ινσουλίνης pmol/min.

4.2 Αναλογικός-Διαφορικός ελεγκτής (PD Controller)

Ο Αναλογικός-Διαφορικός ελεγκτής με σταθερές παραμέτρους K_p , K_d παρουσιάζει παρόμοια δομή με τον PID ελεγκτή με την διαφορά ότι παραλείπεται ο ολοκληρωτικός όρος. Για την προσδιορισμό των παραμέτρων για κάθε *in silico* ασθενή που προσομοιώνεται στον UVa simulator χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος με την ενότητα 4.1 αλλά δεν χρειάζεται να υπολογιστεί η παράμετρος K_i .

Επομένως, προέκυψαν οι ίδιοι πίνακες με την παραπάνω ενότητα με την διαφορά ότι απουσιάζει η στήλη ' K_i '.

Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται ο PD ελεγκτής που υλοποιήθηκε στο περιβάλλον Simulink του Matlab.



Σχήμα 4.2: Αναλογικός-Διαφορικός Ελεγκτής με σταθερές παραμέτρους (PD Controller)

Κεφάλαιο 5

Αξιολόγηση ελεγκτών γλυκόζης

Οι ελεγκτές αξιολογήθηκαν ως προς την ικανότητά τους να διαχειρίζονται καταστάσεις νηστείας, διαταραχές γευμάτων αλλά και διαφορετική συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης μεταξύ των ατόμων με ΣΔ τύπου Ι. Στόχος μας είναι η διατήρηση της γλυκόζης εντός των ορίων 70-180 mg/dl.

5.1 Αποτελέσματα

Το σενάριο προσομοίωσης που χρησιμοποιήθηκε περιλαμβάνει μία ημέρα κατά την οποία κάθε ασθενής λαμβάνει γεύματα(συγκεκριμένης ποσότητας υδατανθράκων) σε προκαθορισμένες χρονικές στιγμές. Το προφίλ γευμάτων που ακολουθήθηκε παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

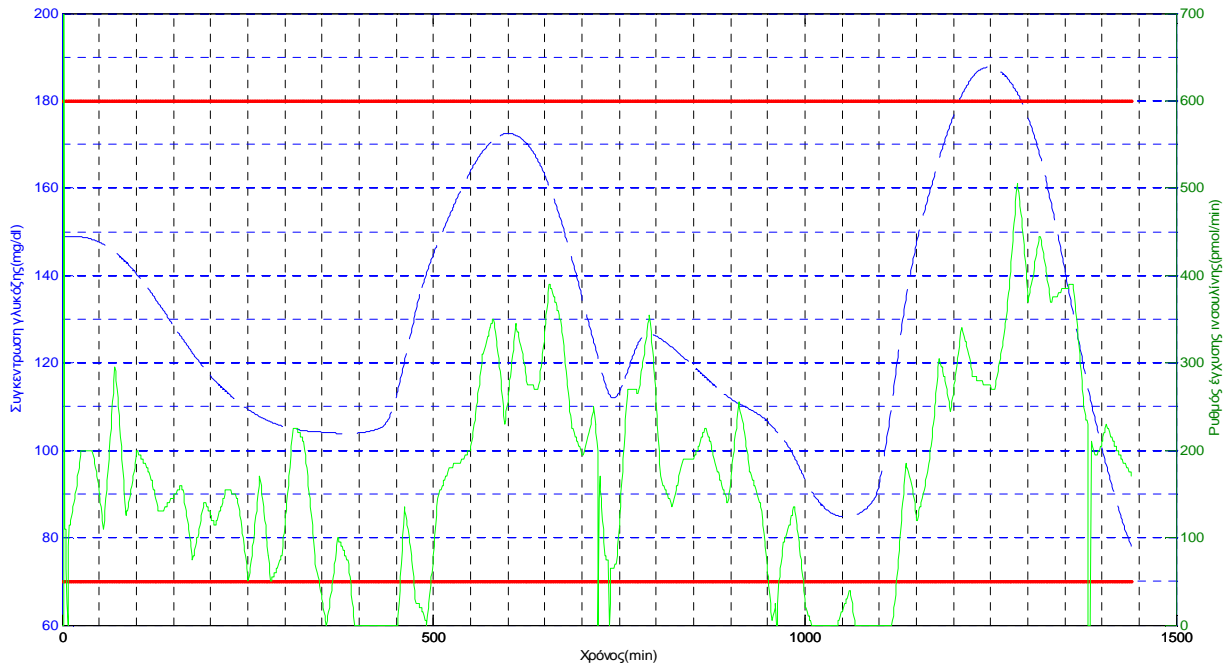
Πίνακας 5.1: Προφίλ γευμάτων

Ωρα	7 π.μ.	12 π.μ.	4 μ.μ.	6 μ.μ.	11 μ.μ
Ποσότητα υδατανθράκων(g)	45	70	5	80	5

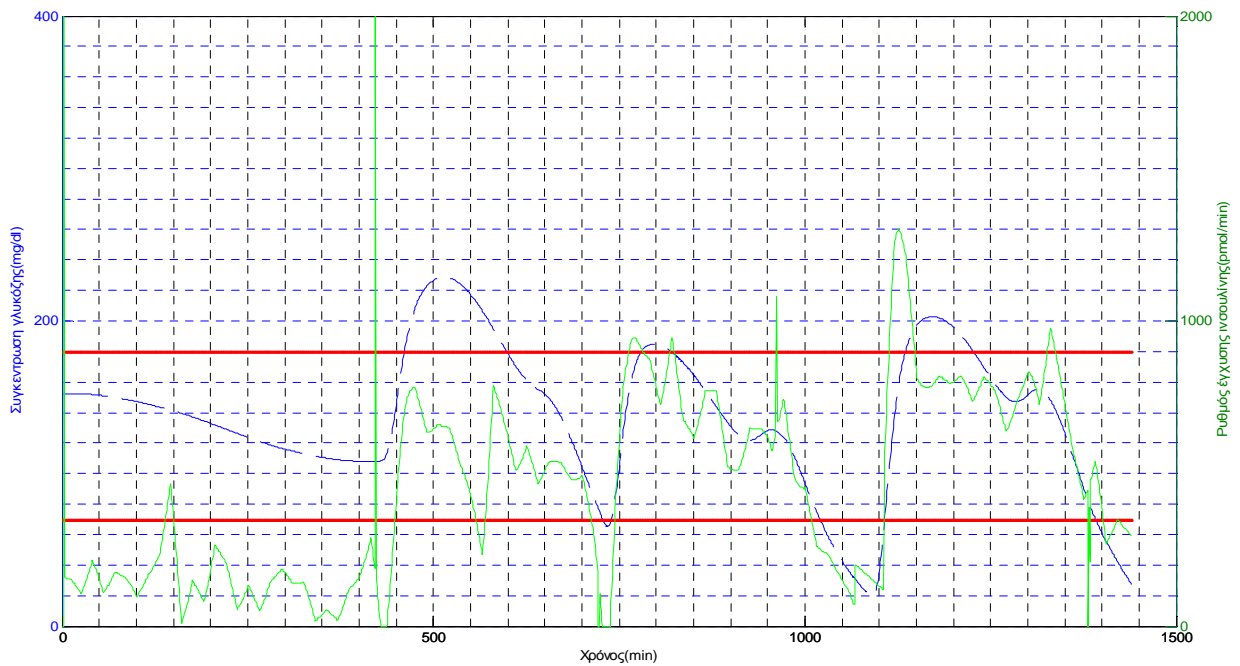
Με βάση το παραπάνω σενάριο προσομοίωσης, κατά την εφαρμογή των δύο ελεγκτών στους 30 *in silico* ασθενείς του UVa simulator, προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα.

5.1.1 Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής

Στα παρακάτω σχήματα 5.1 – 5.15 απεικονίζονται τα διαγράμματα της συγκέντρωσης της γλυκόζης και του αντίστοιχου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης για τους 10 εφήβους, τα 10 παιδιά και τους 10 ενήλικες αντίστοιχα.

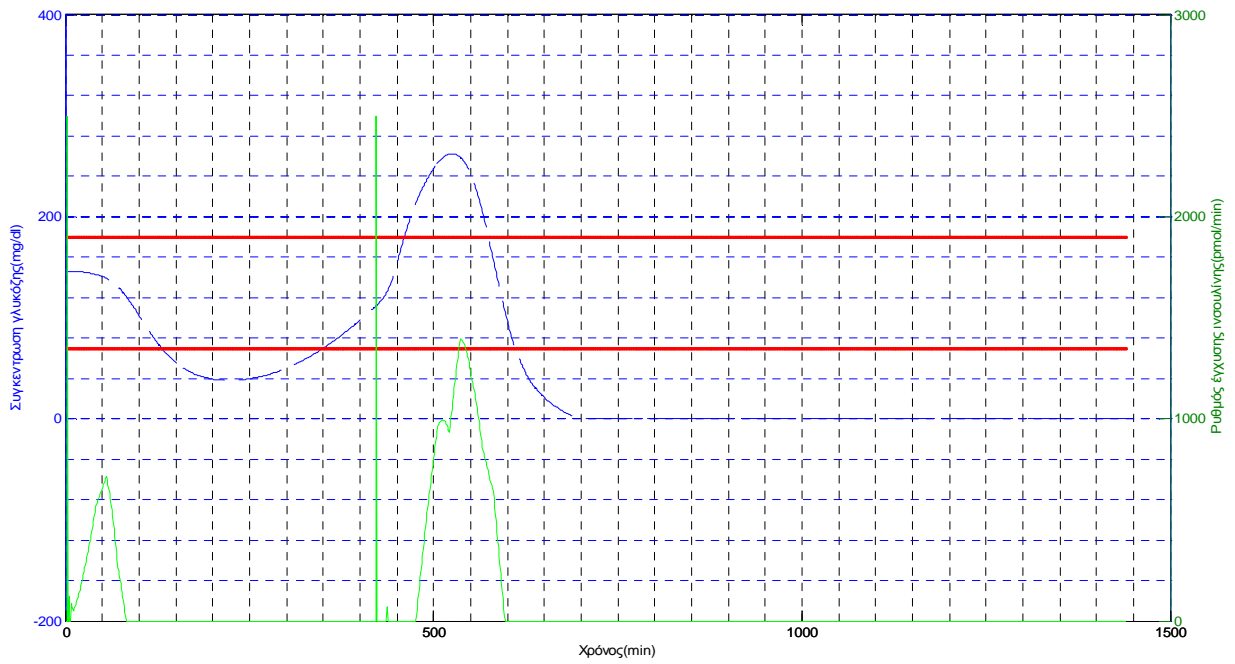


(α)

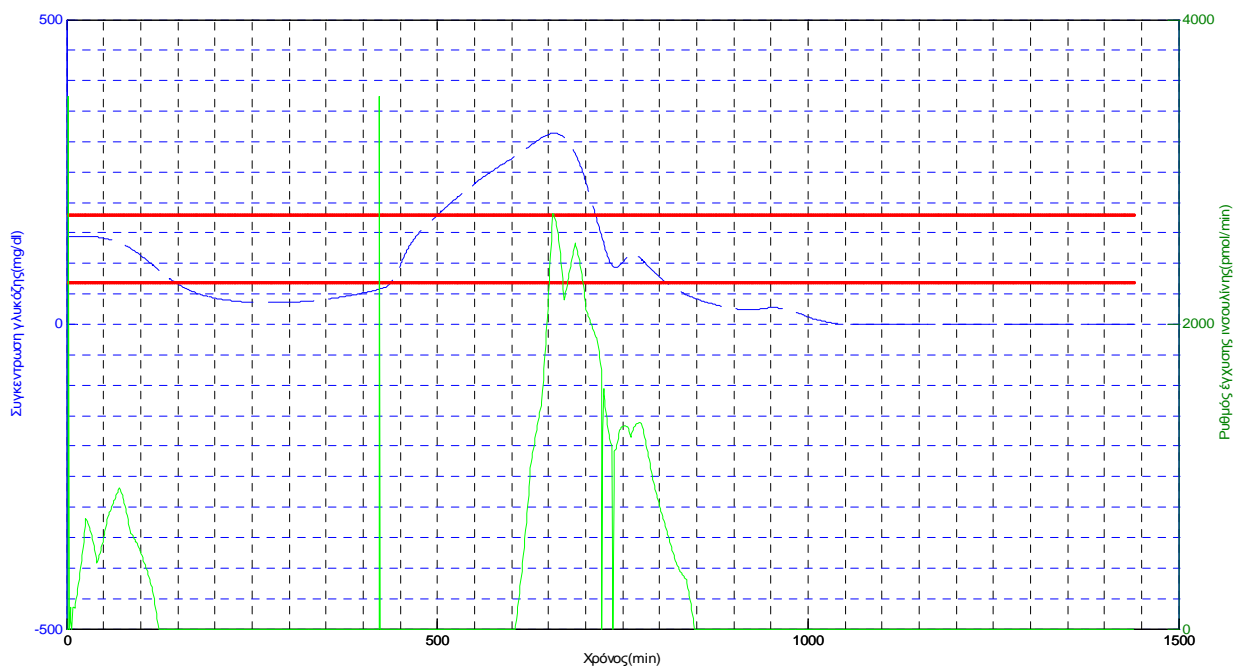


(β)

Σχήμα 5.1: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους εφήβους 1 και 2(σχήματα (α)-(β) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

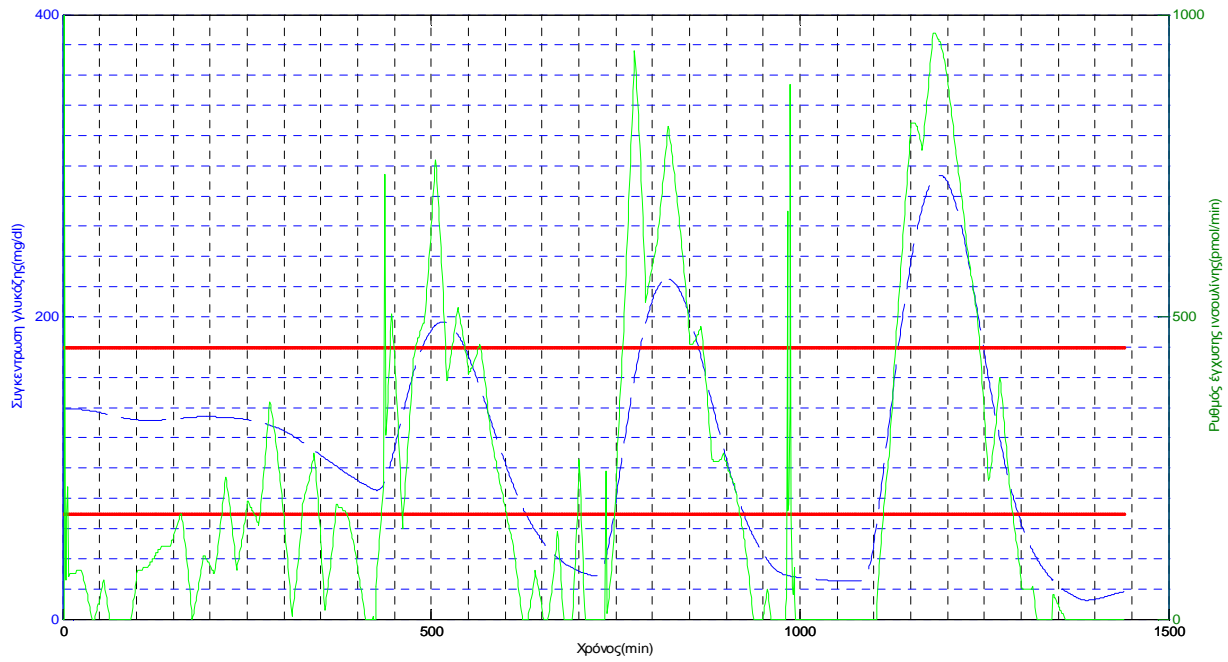


(γ)

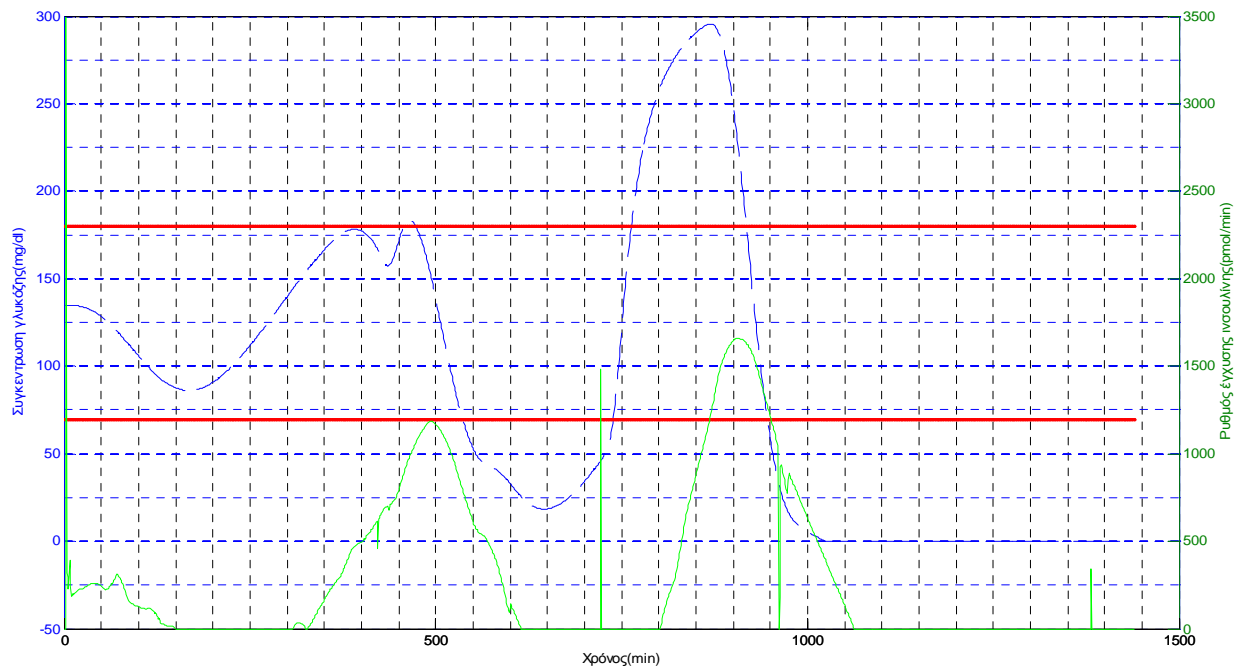


(δ)

Σχήμα 5.2: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους εφήβους 3 και 4(σχήματα (γ)-(δ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

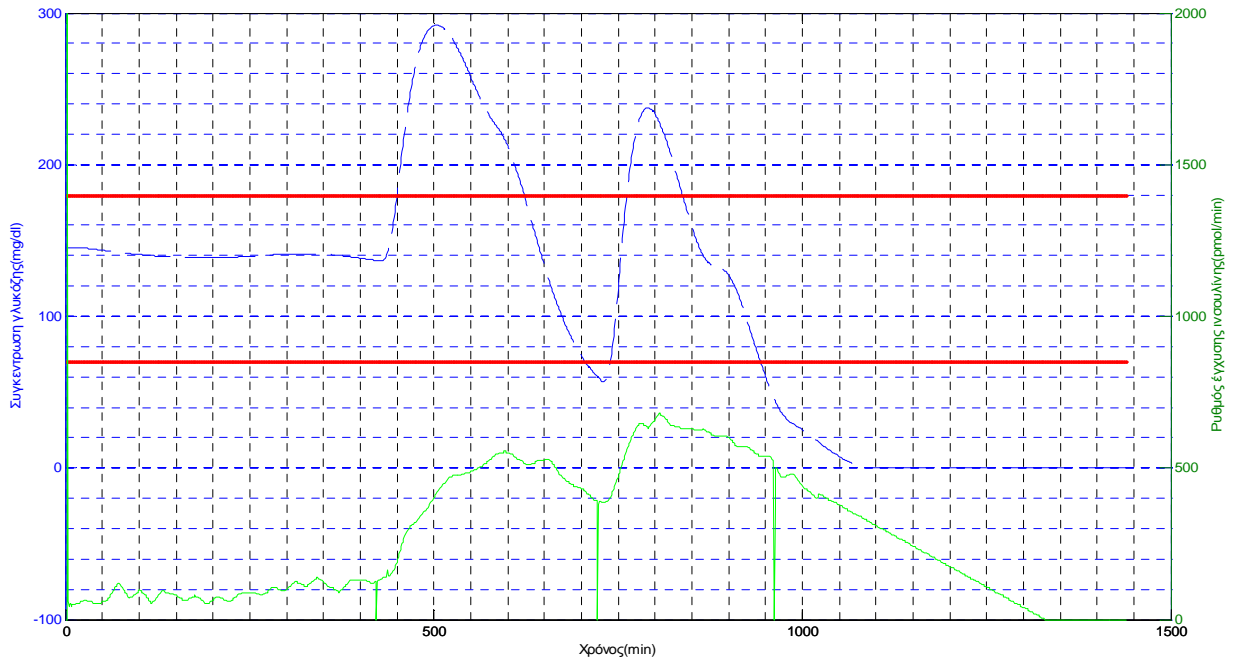


(ε)

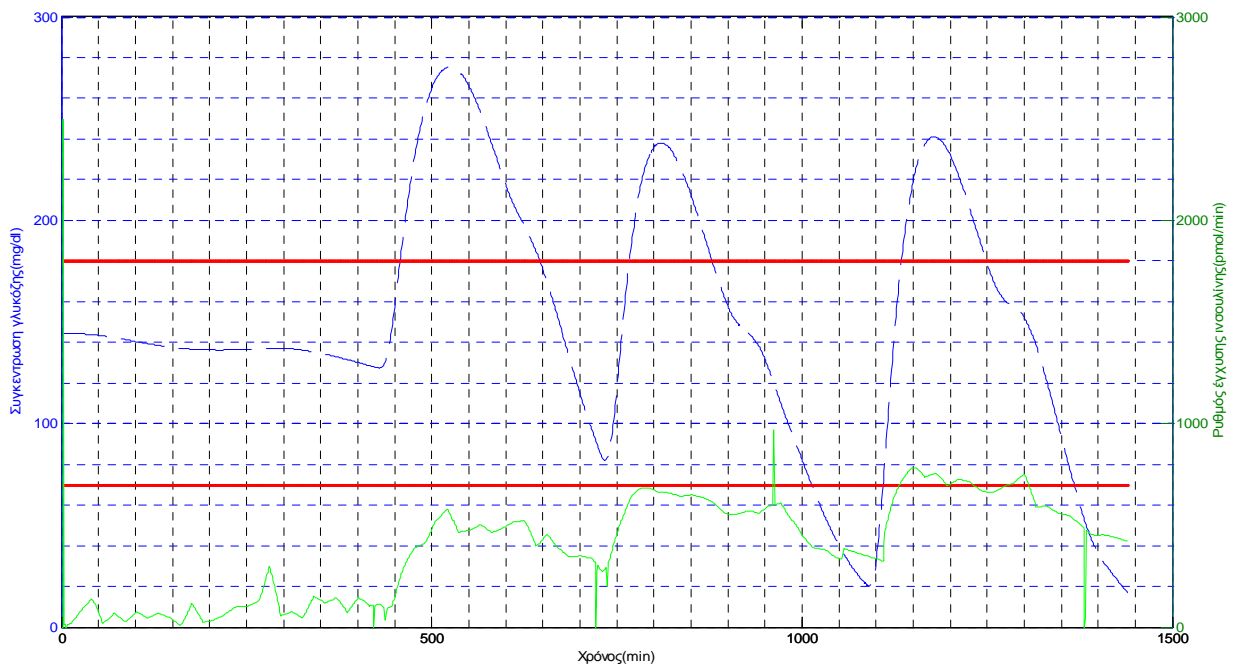


(ζ)

Σχήμα 5.3: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους εφήβους 5 και 6(σχήματα (ε)-(ζ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

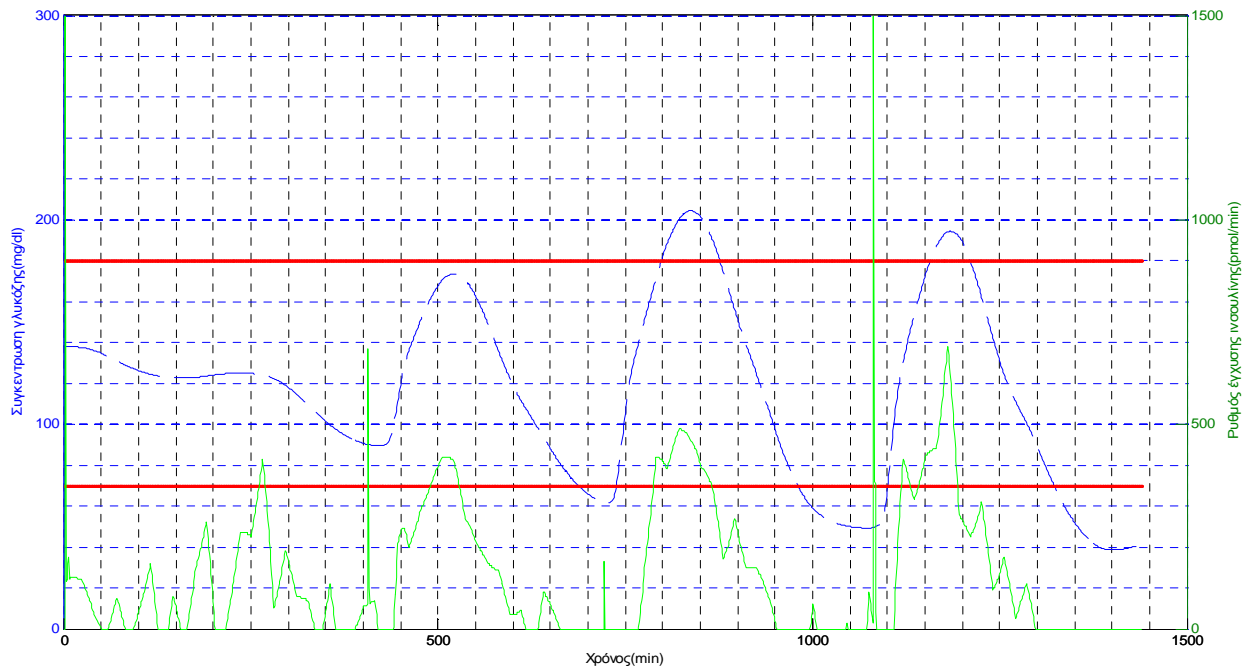


(η)

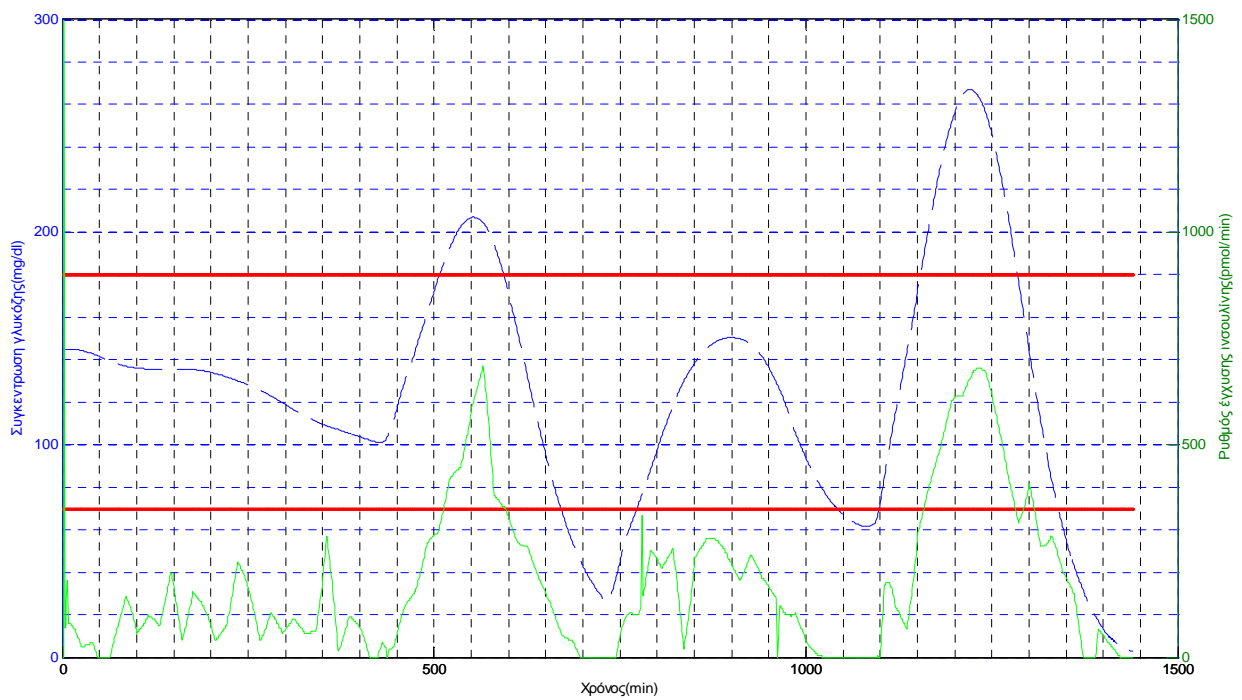


(θ)

Σχήμα 5.4: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους εφήβους 7 και 8(σχήματα (η)-(θ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

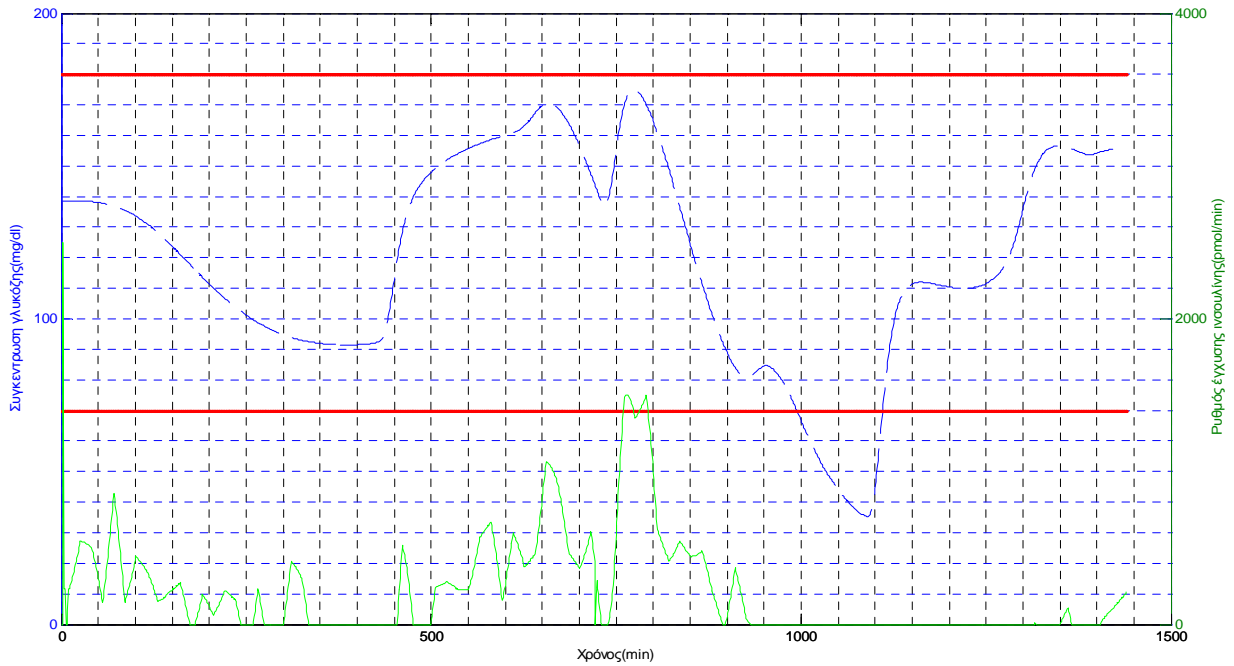


(ι)

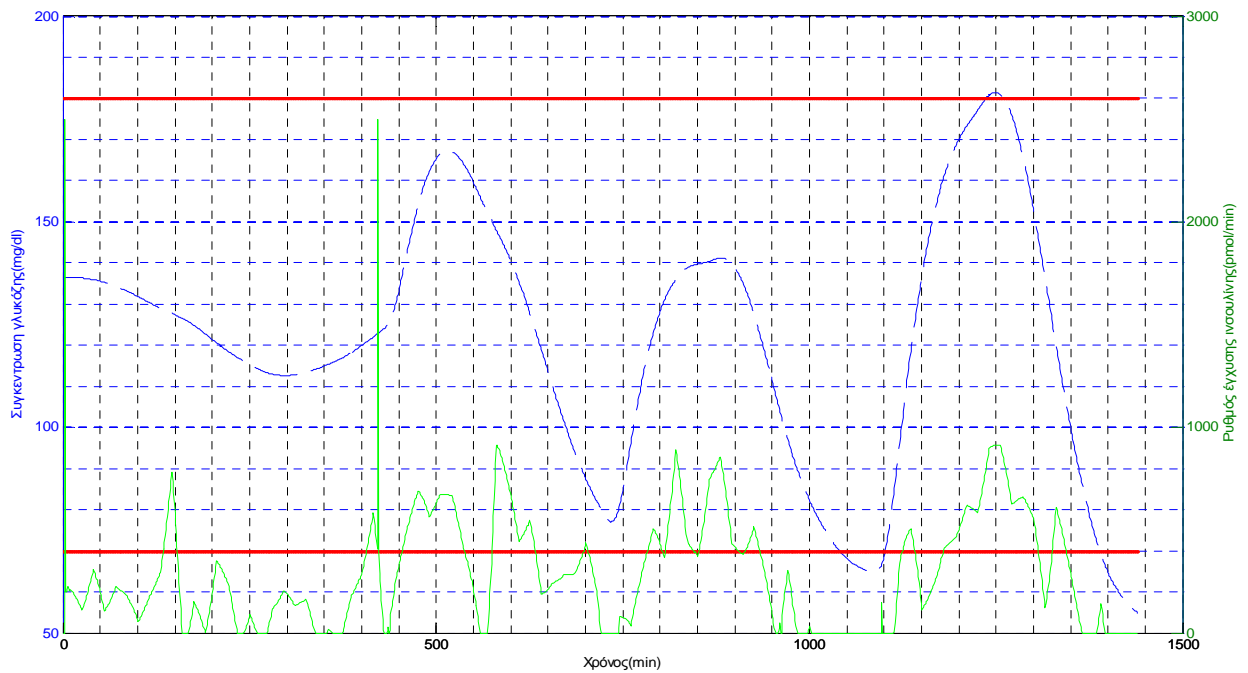


(κ)

Σχήμα 5.5: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους εφήβους 9 και 10(σχήματα (ι)-(κ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

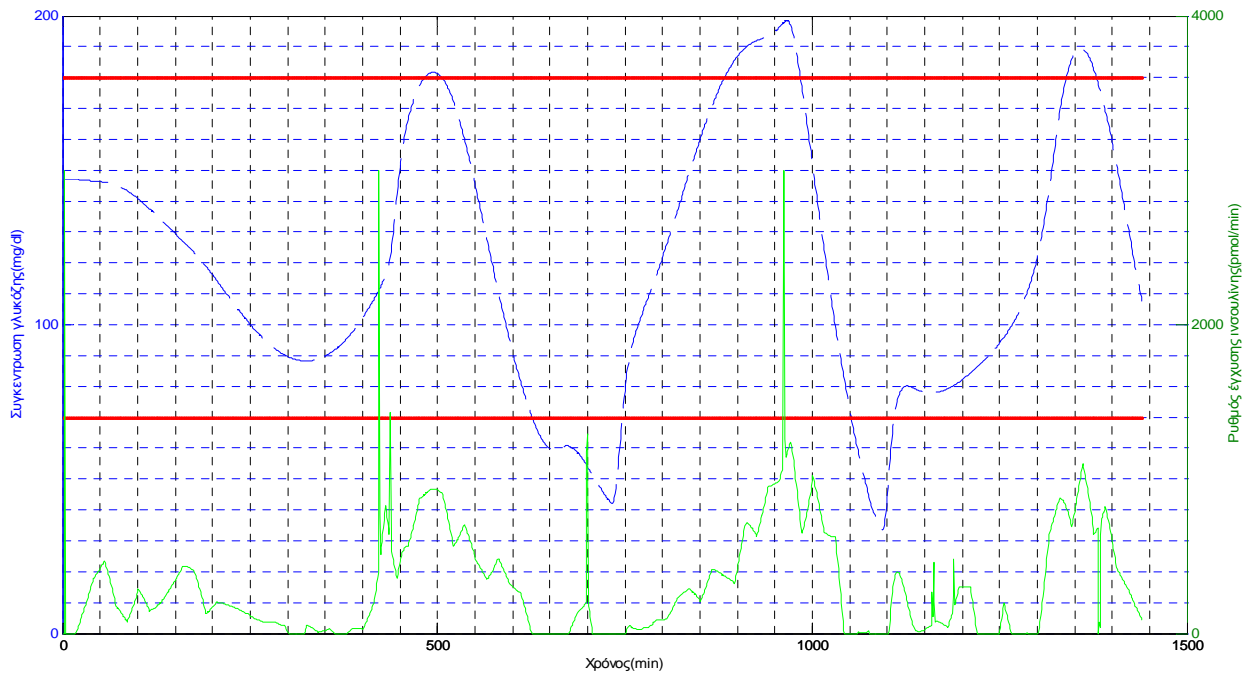


(α)

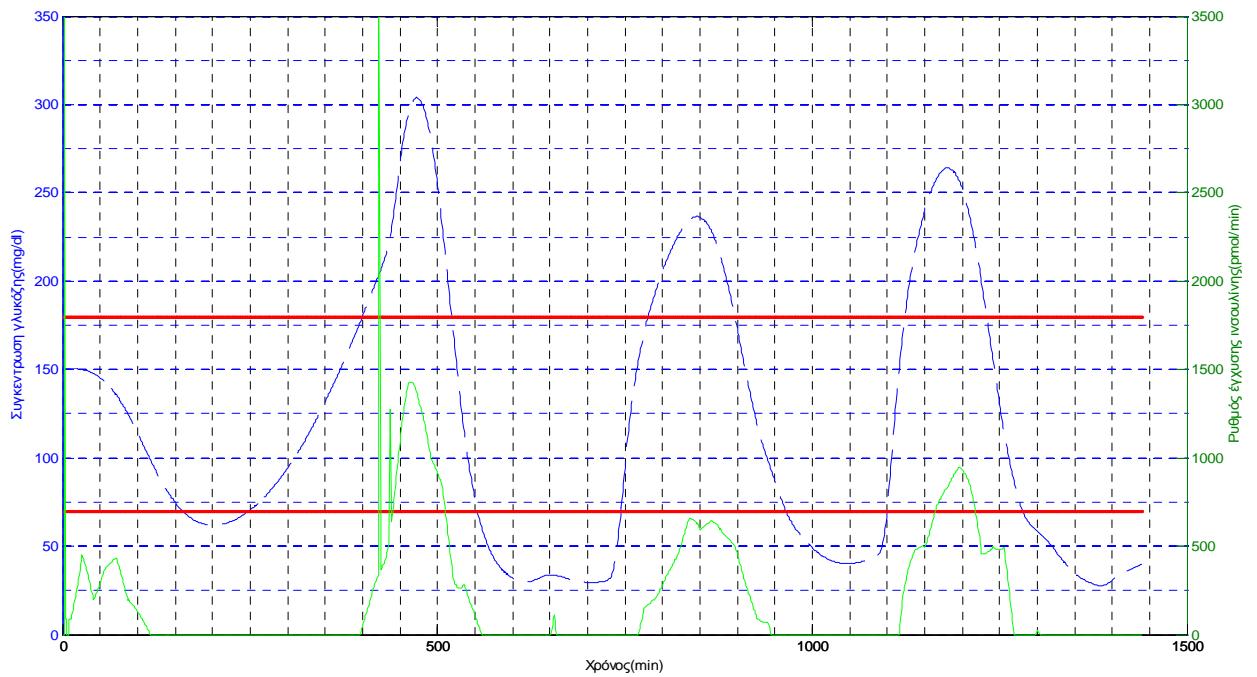


(β)

Σχήμα 5.6: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους ενήλικες 1 και 2(σχήματα (α)-(β) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

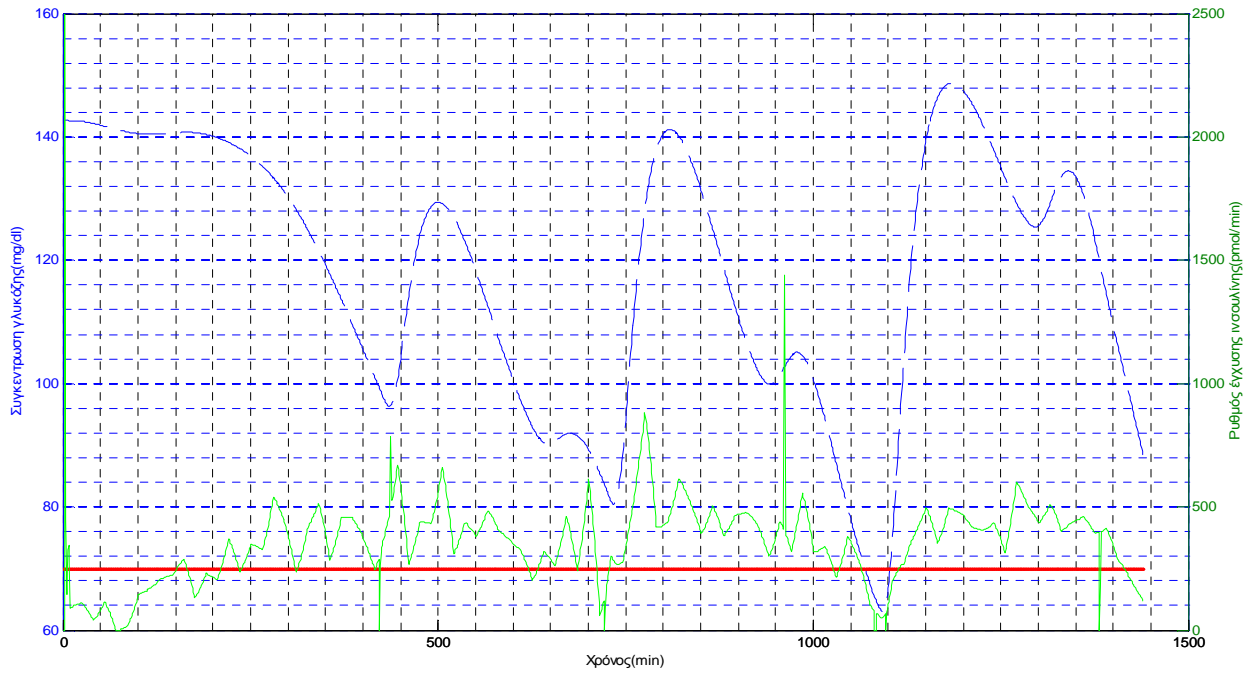


(γ)

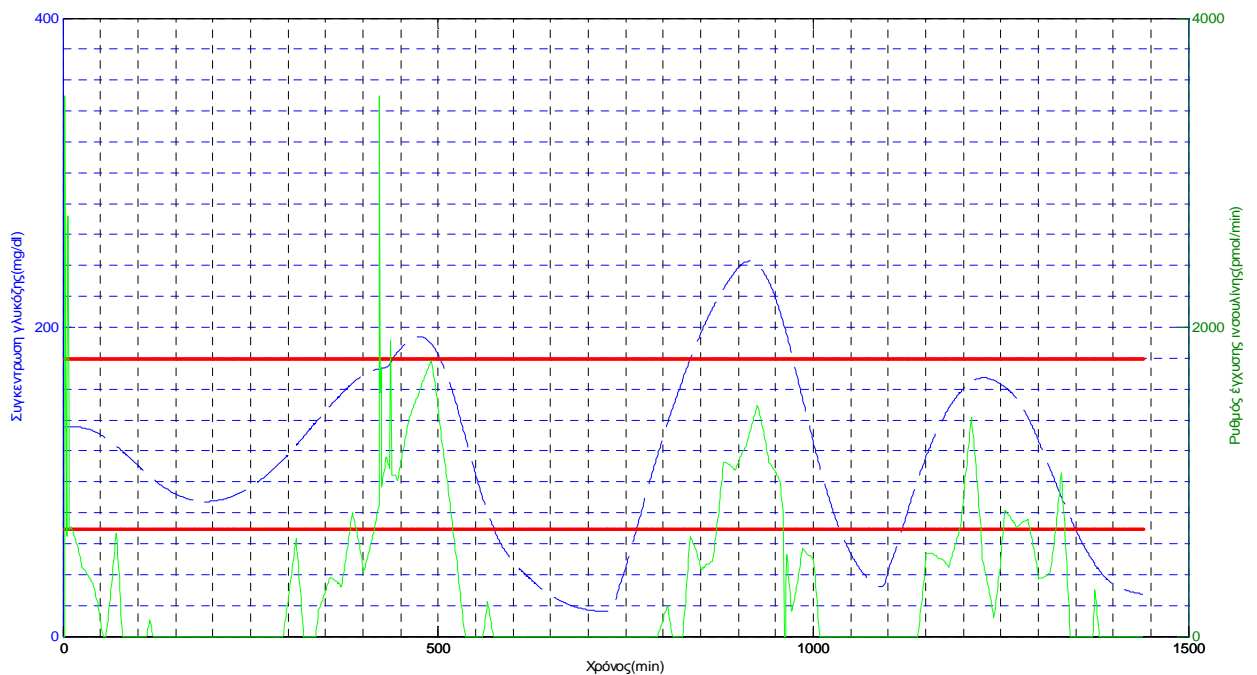


(δ)

Σχήμα 5.7: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους ενήλικες 3 και 4(σχήματα (γ)-(δ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

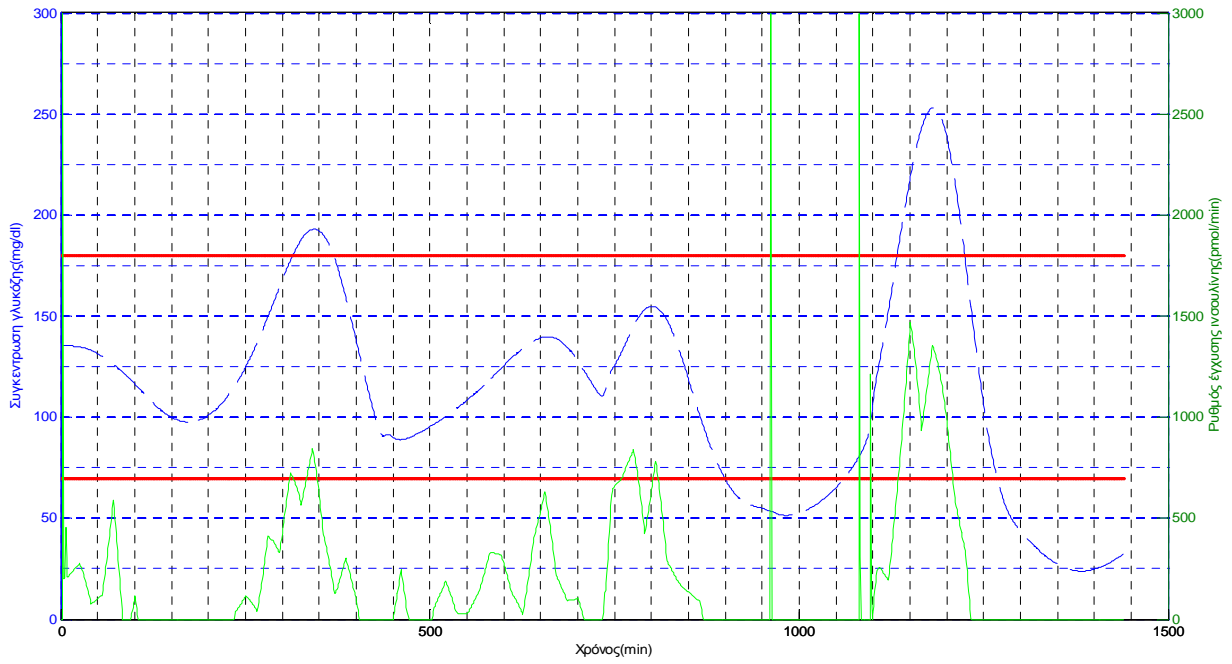


(ε)

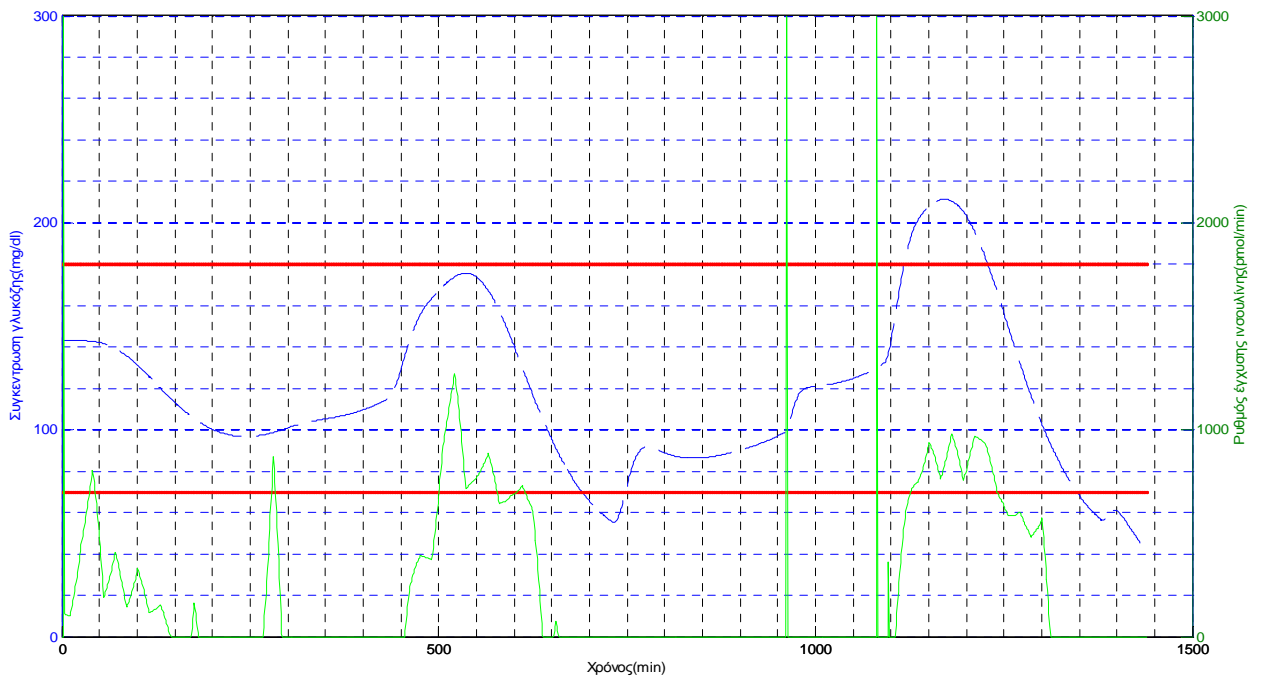


(ζ)

Σχήμα 5.8: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους ενήλικες 5 και 6(σχήματα (ε)-(ζ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

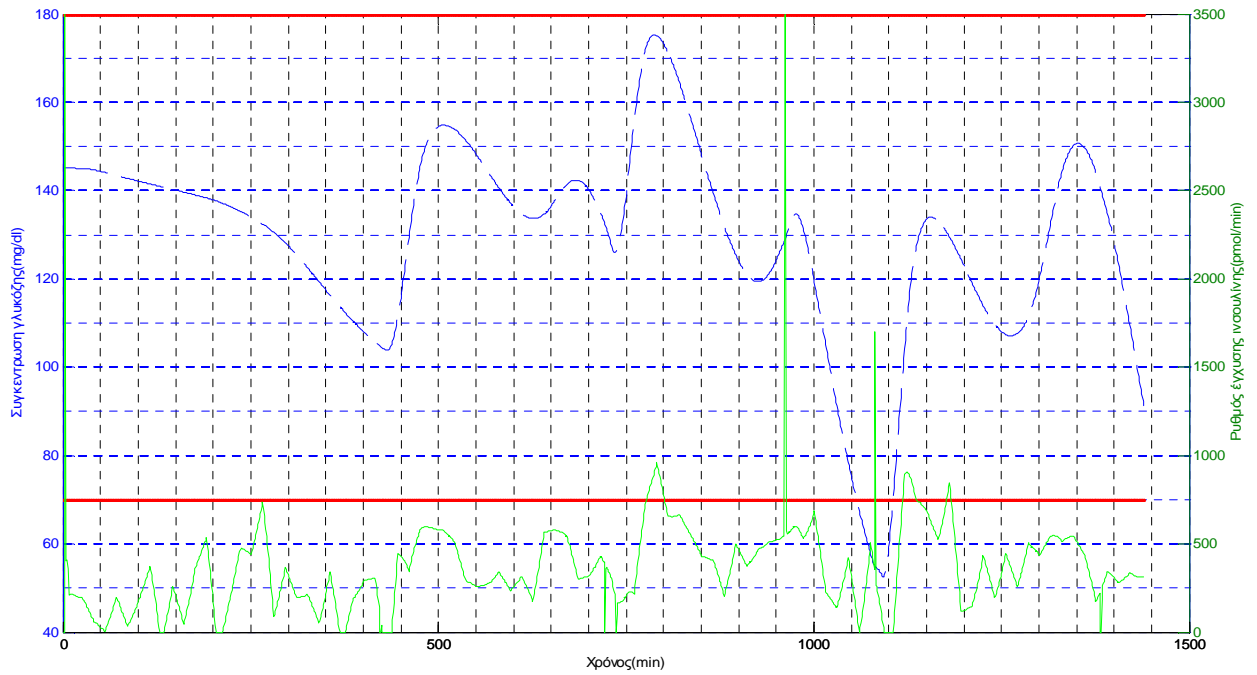


(η)

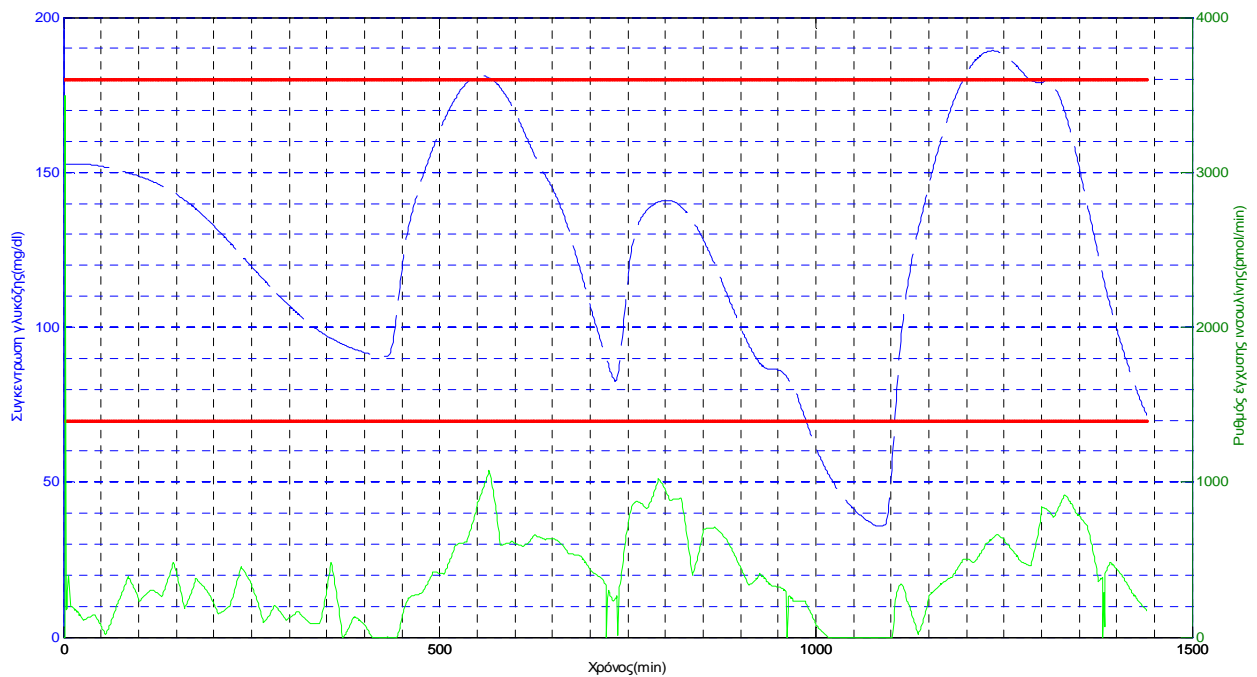


(θ)

Σχήμα 5.9: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους ενήλικες 7 και 8(σχήματα (η)-(θ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

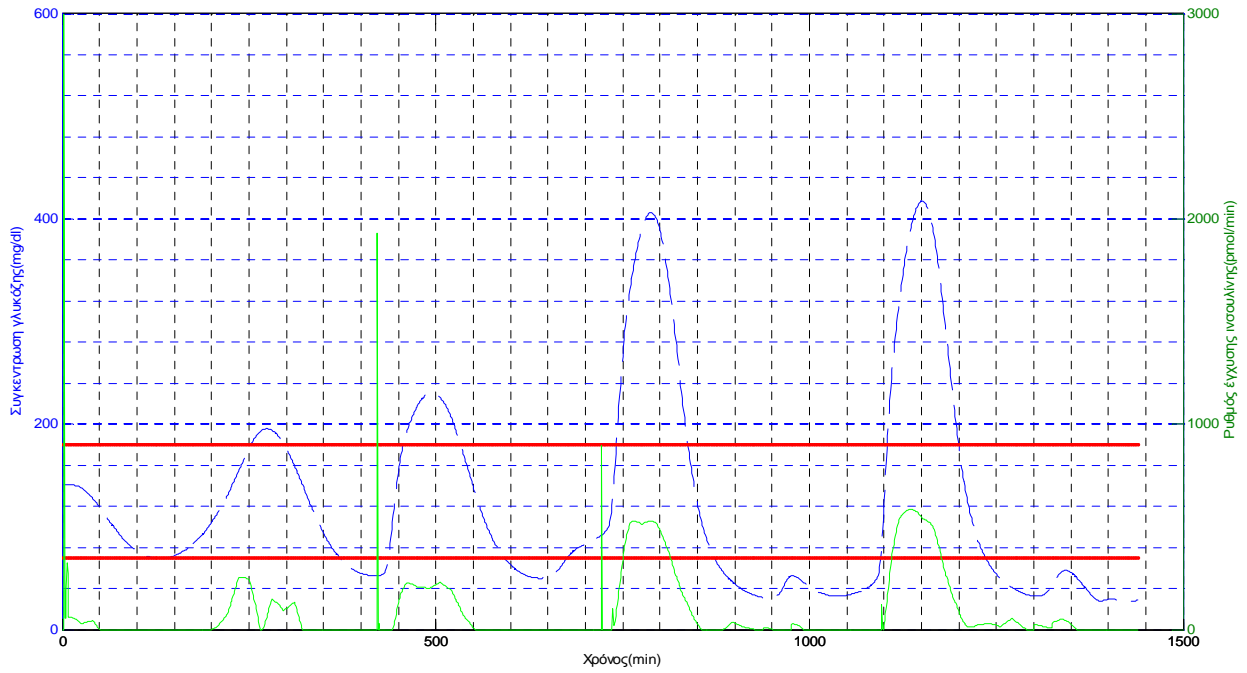


(ι)

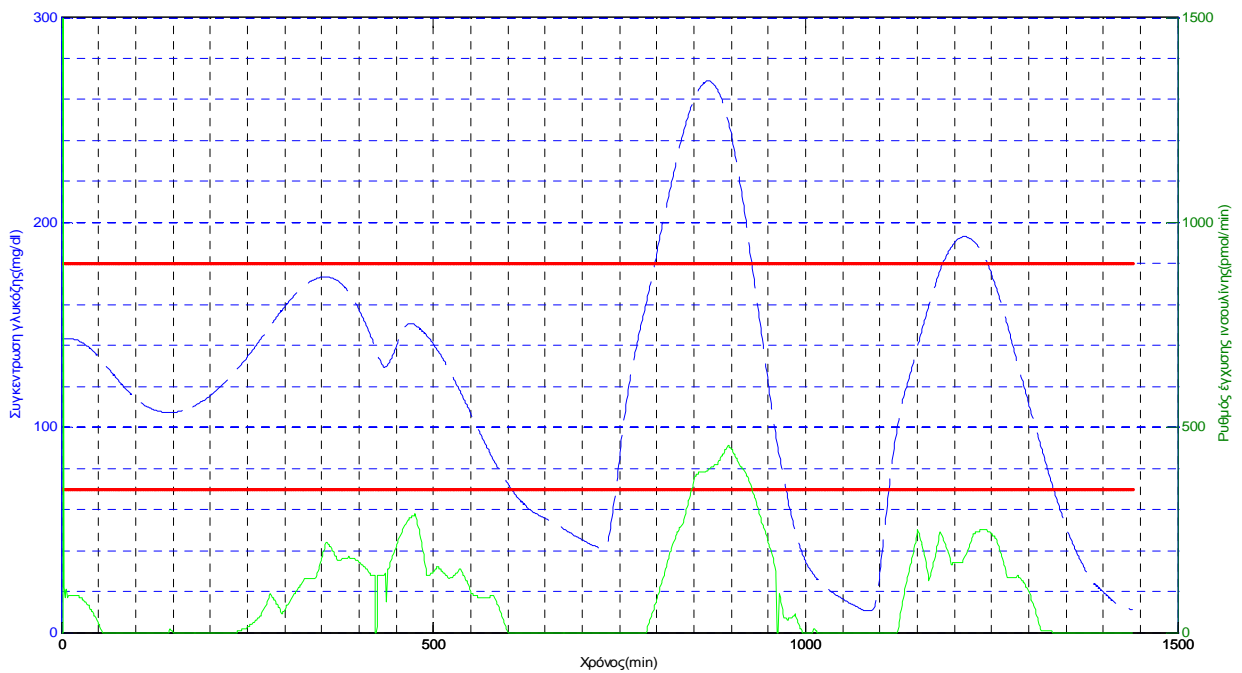


(κ)

Σχήμα 5.10: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους ενήλικες 9 και 10(σχήματα (ι)-(κ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

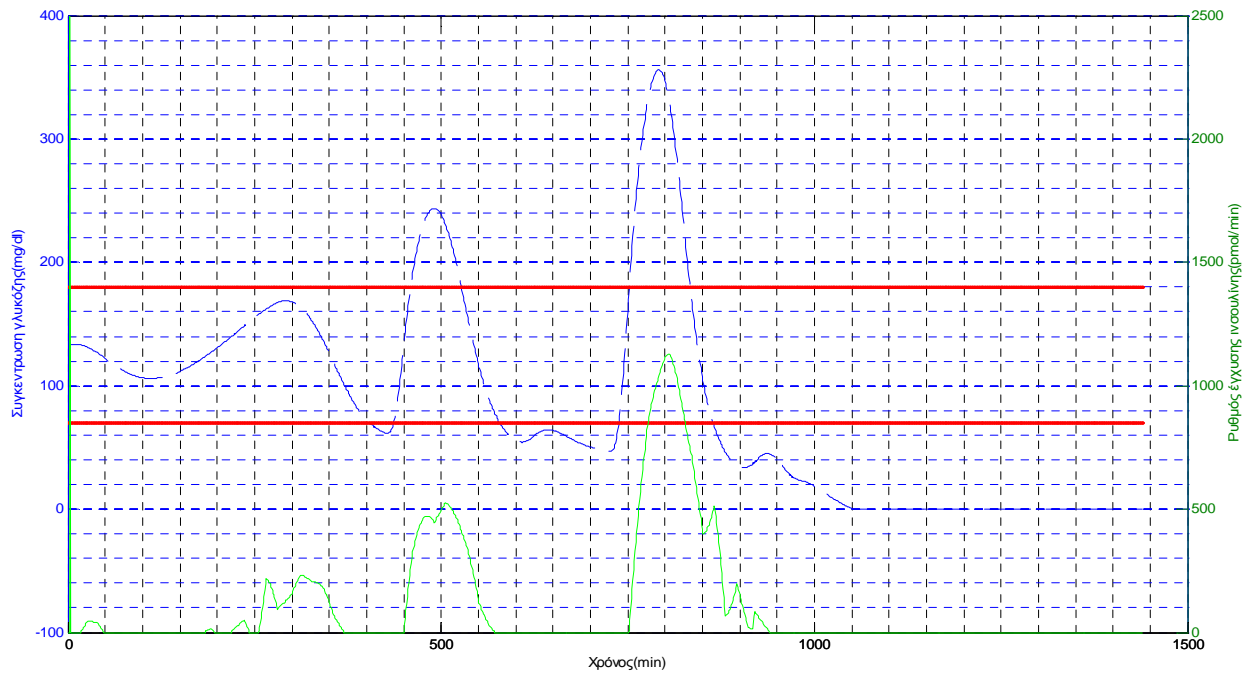


(α)

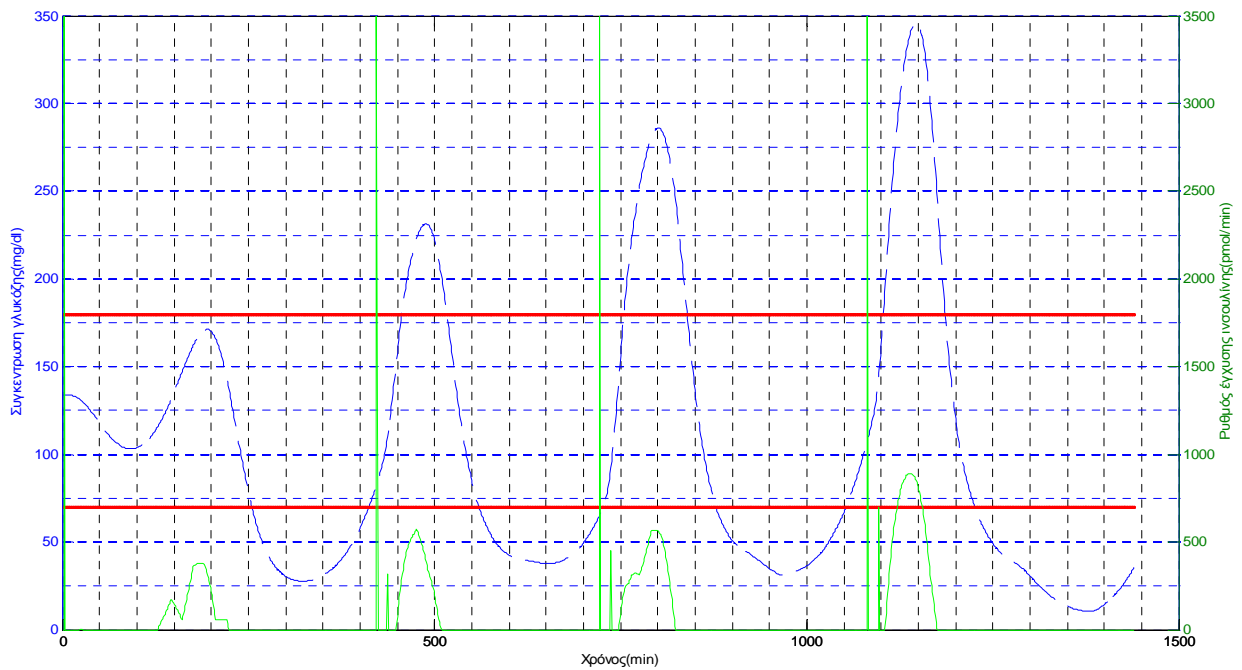


(β)

Σχήμα 5.11: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 1 και 2(σχήματα (α)-(β) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

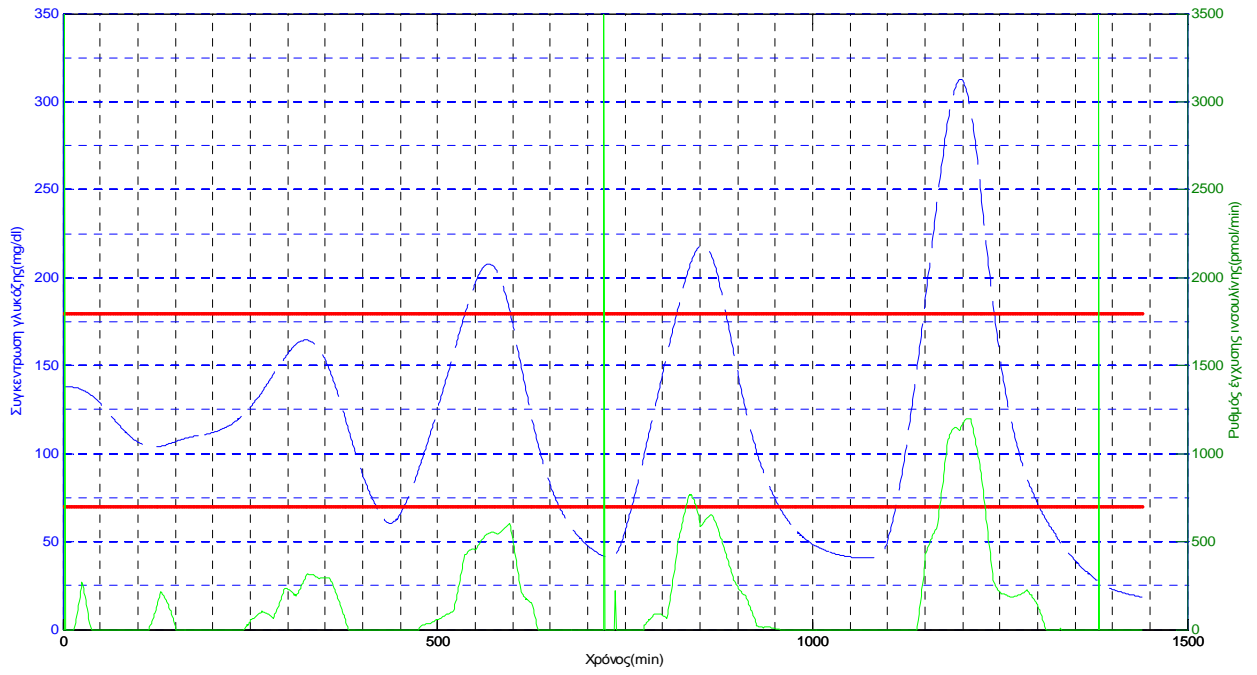


(γ)

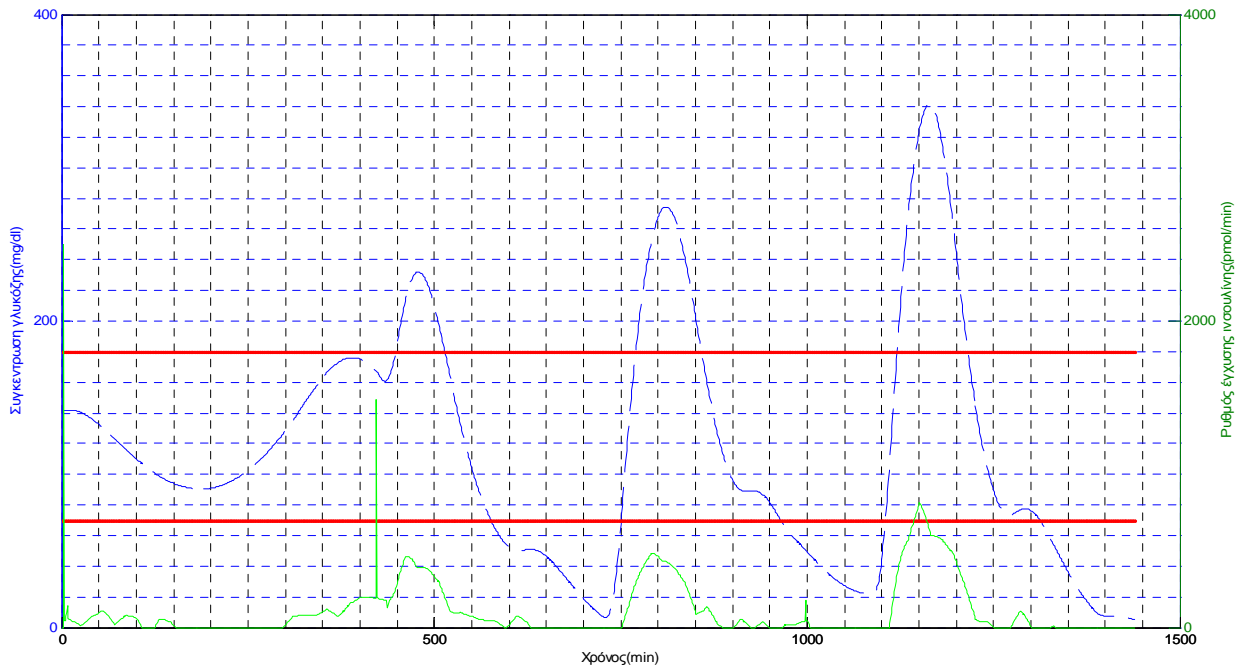


(δ)

Σχήμα 5.12: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 3 και 4(σχήματα (γ)-(δ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

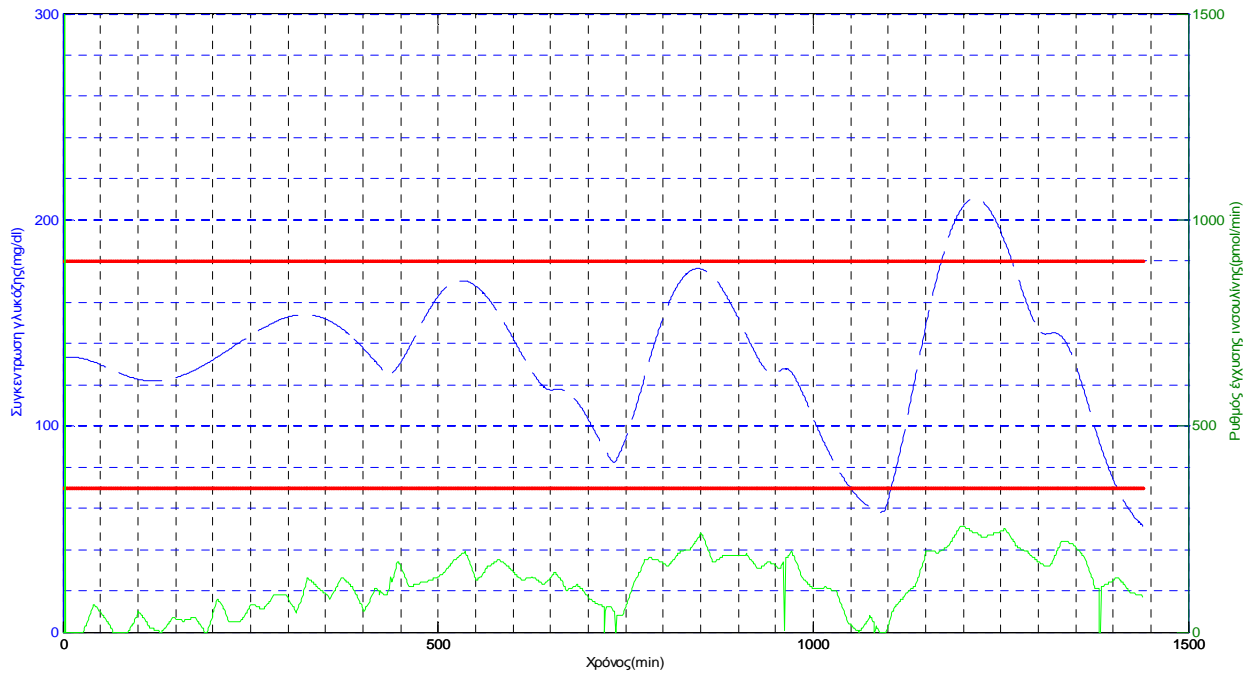


(ε)

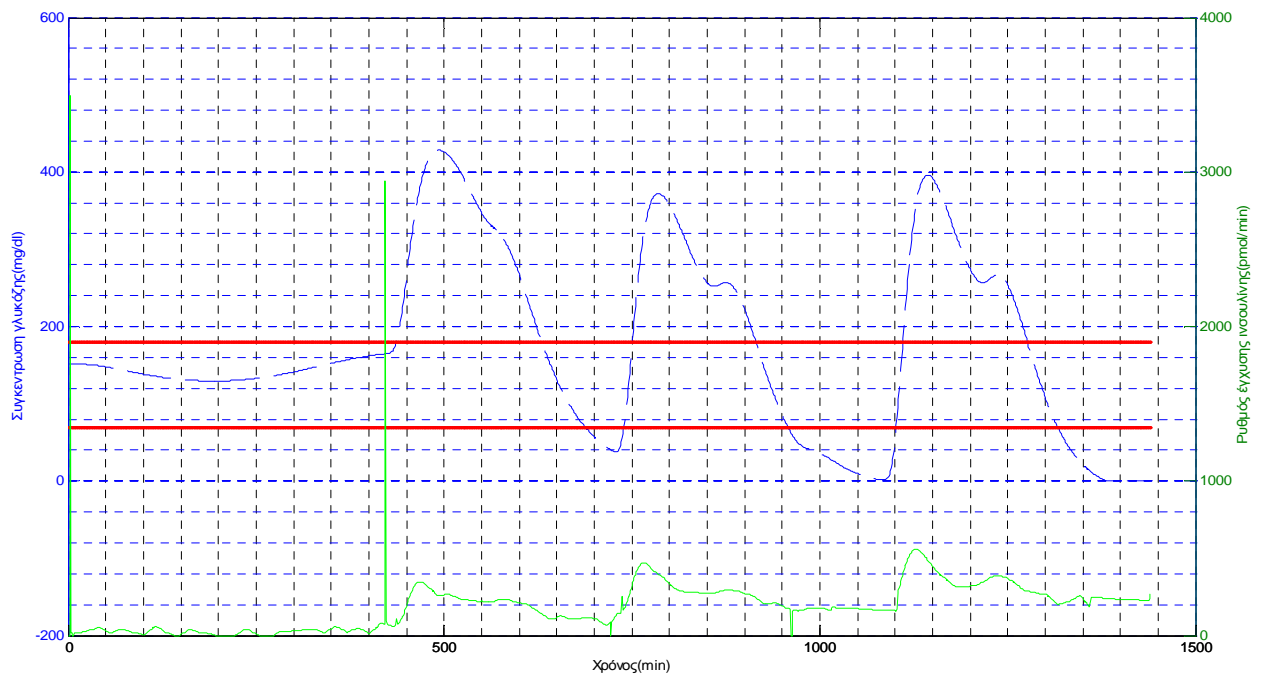


(ζ)

Σχήμα 5.13: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 5 και 6(σχήματα (ε)-(ζ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κομαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

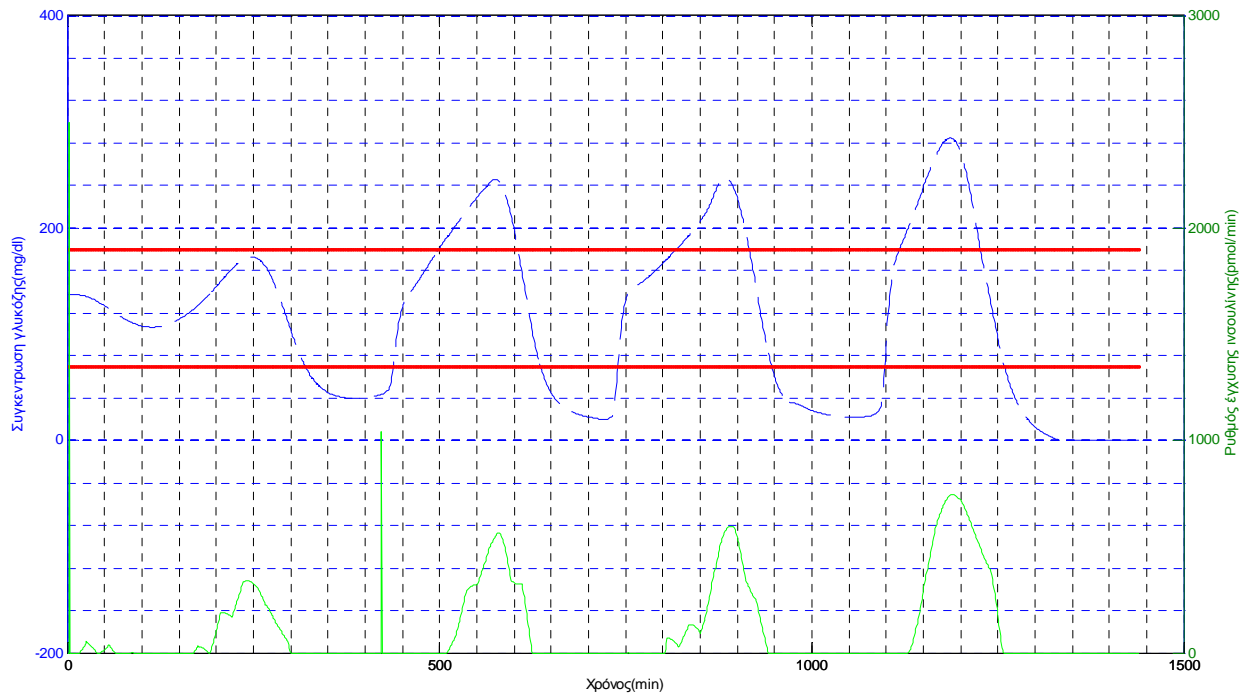


(η)

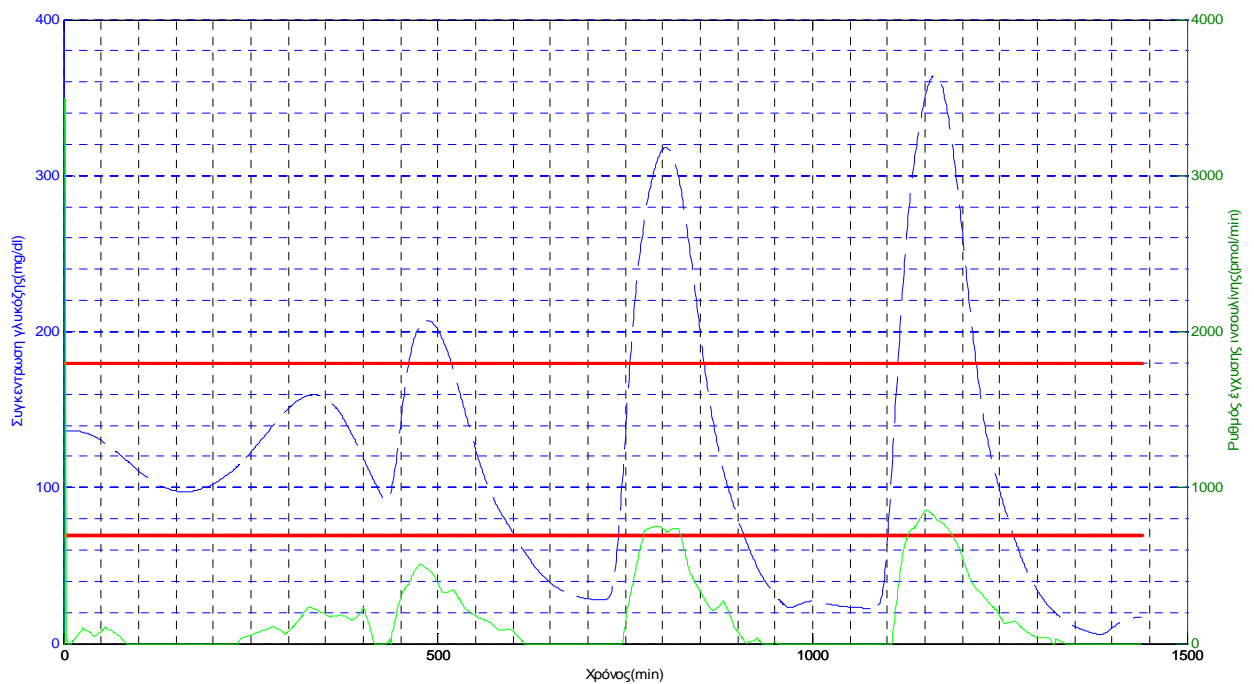


(θ)

Σχήμα 5.14: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl , μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης($pmol/min$, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 7 και 8(σχήματα (η)-(θ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.



(i)



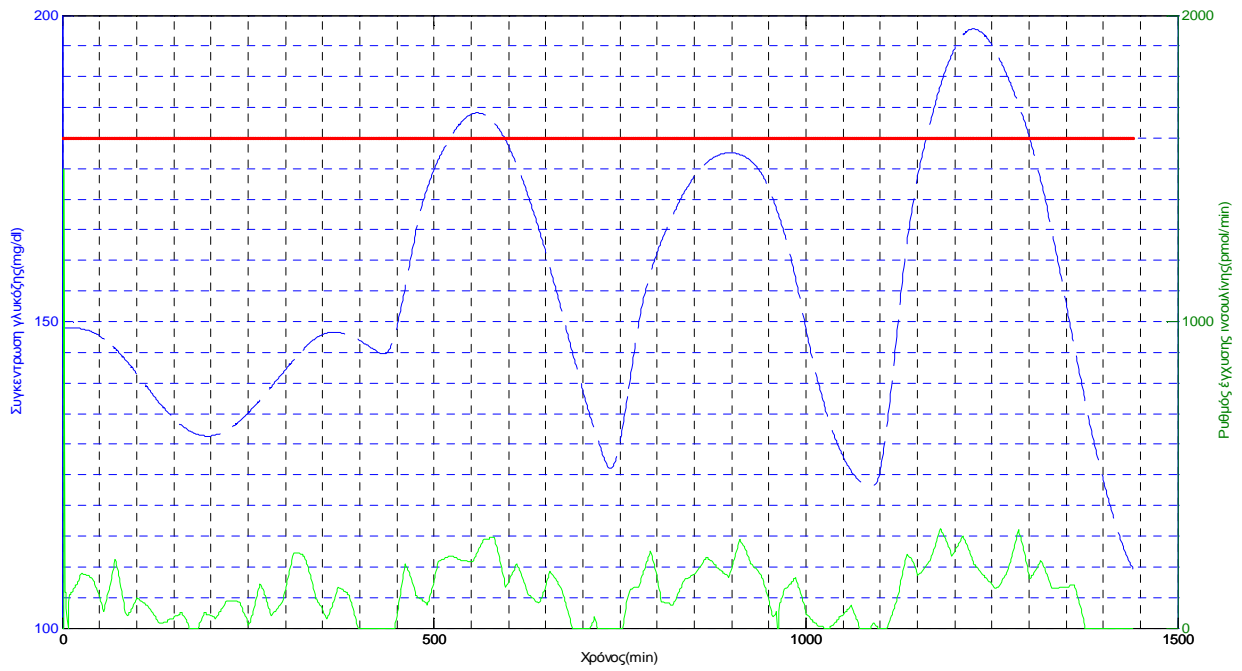
(κ)

Σχήμα 5.15: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 9 και 10(σχήματα (i)-(κ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PID. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

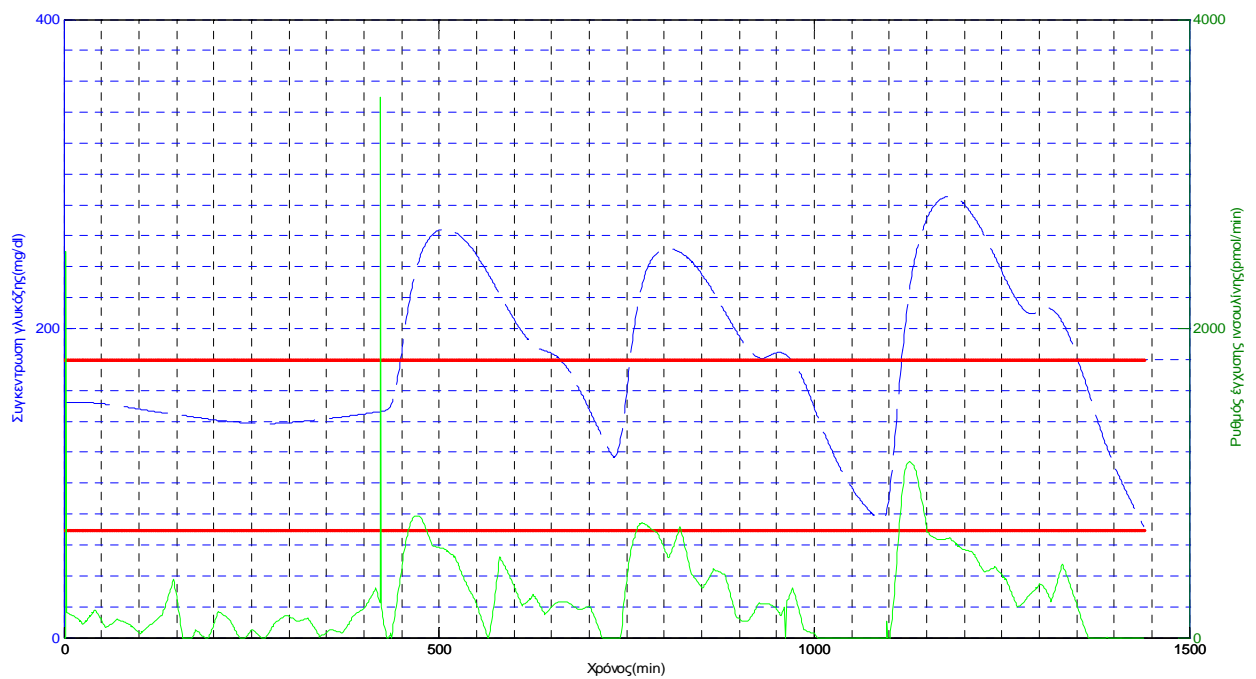
Όπως φαίνεται στα παραπάνω διαγράμματα, ο PID ελέγχει αρκετά καλύτερα τις υπογλυκαιμίες και τις υπεργλυκαιμίες στους ενήλικες σε σχέση με τους εφήβους και τα παιδιά. Γενικά, η καμπύλη της ινσουλίνης ακολουθεί την καμπύλη της γλυκόζης αλλά πολλές φορές η παρεχόμενη ποσότητα ινσουλίνης οδηγεί σε υπογλυκαιμίες, μετά τα γεύματα, ιδιαίτερα στους εφήβους και τα παιδιά.

5.1.2 Αναλογικός-Διαφορικός Ελεγκτής

Στα παρακάτω σχήματα 5.16 – 5.30 απεικονίζονται τα διαγράμματα της συγκέντρωσης της γλυκόζης και του αντίστοιχου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης για τους 10 εφήβους, τα 10 παιδιά και τους 10 ενήλικες αντίστοιχα.

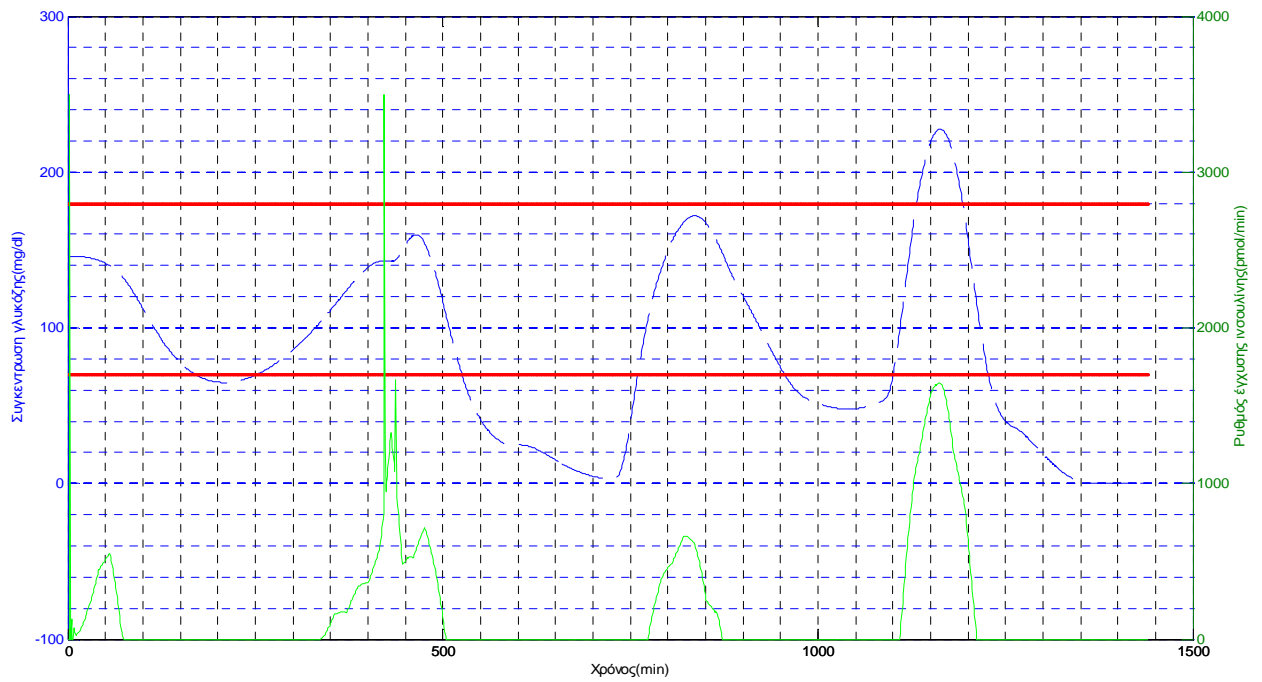


(α)

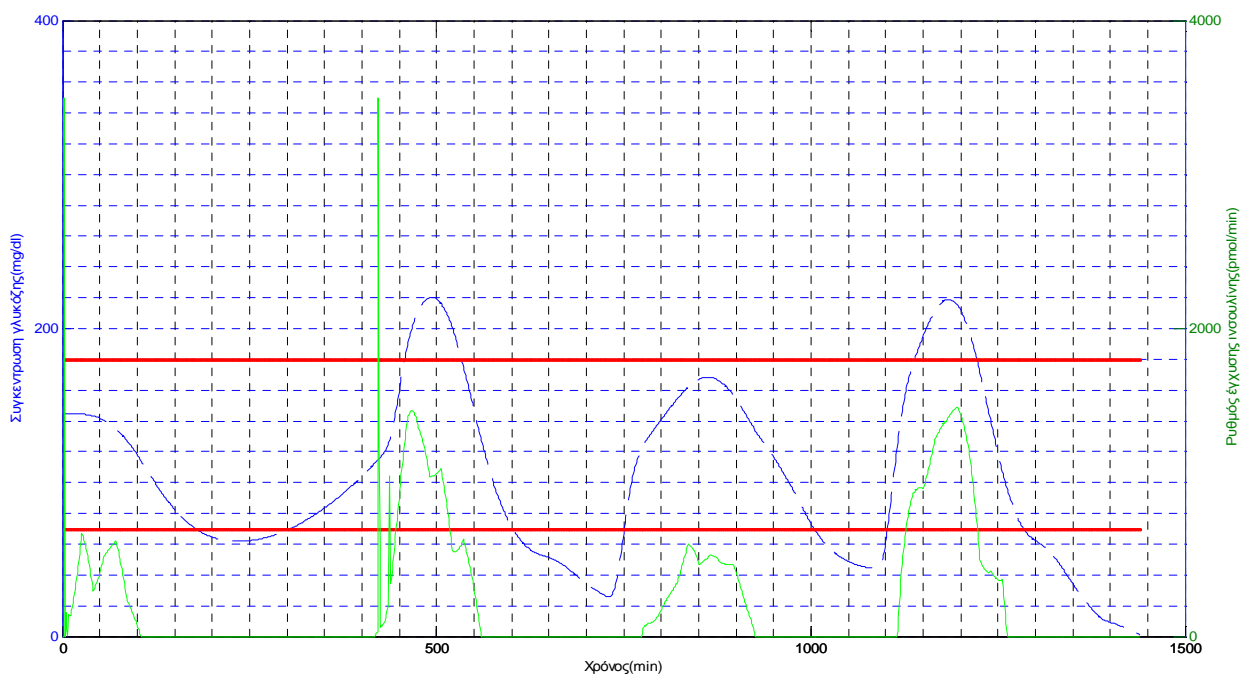


(β)

Σχήμα 5.16: Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους εφήβους 1 και 2 (σχήματα (α)-(β) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

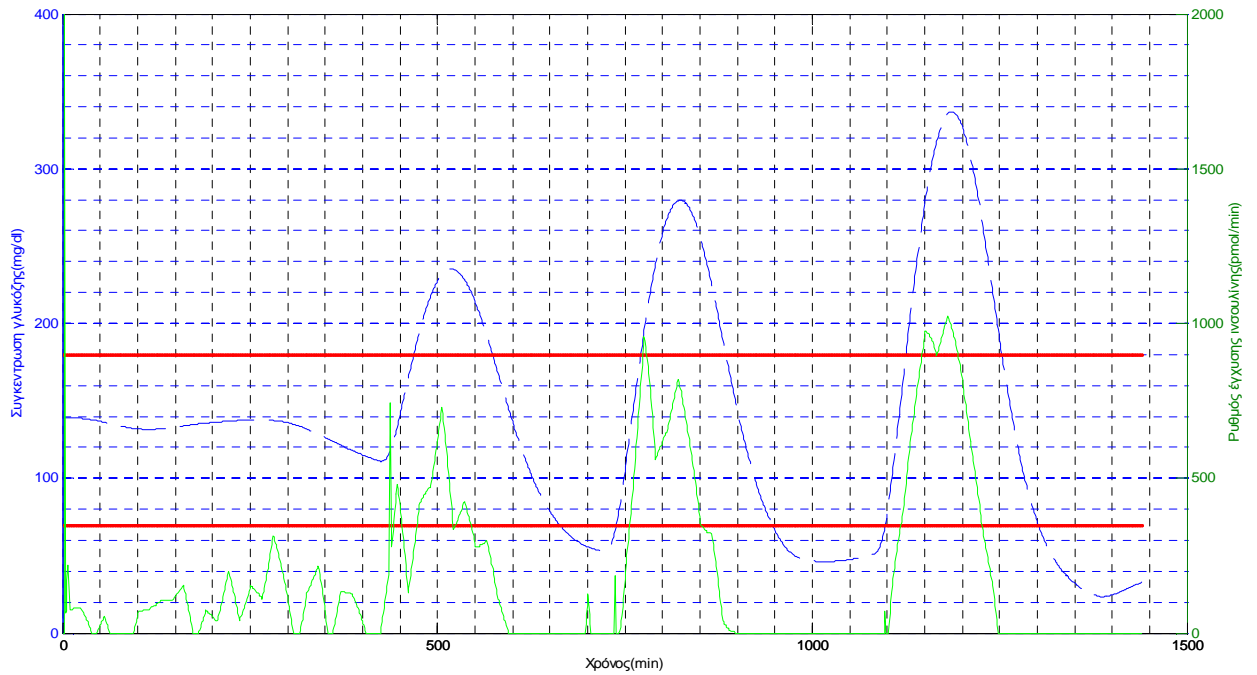


(γ)

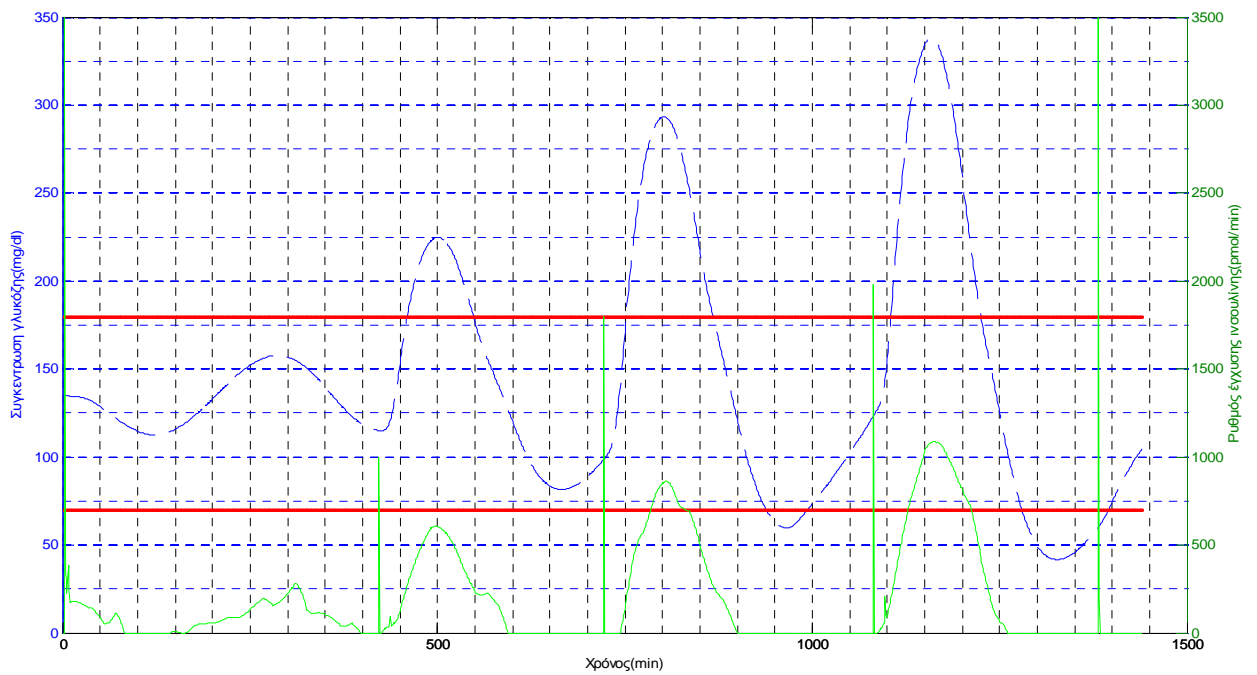


(δ)

Σχήμα 5.17: Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους εφήβους 3 και 4 (σχήματα (γ)-(δ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

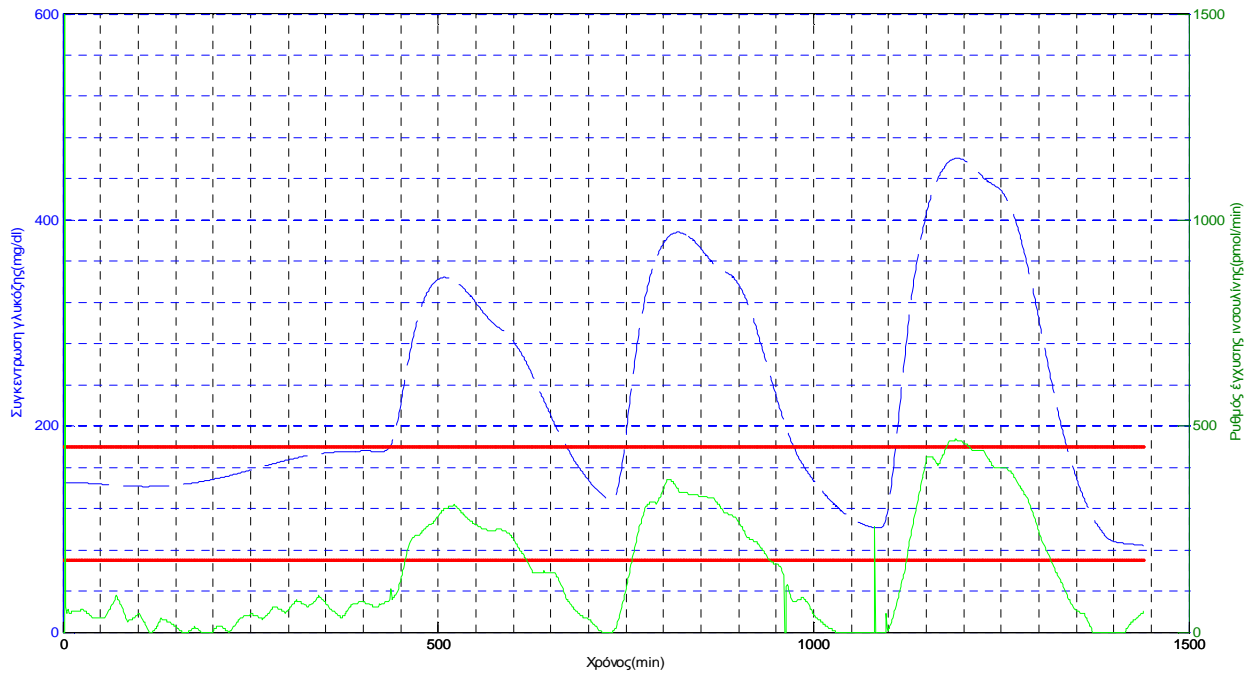


(ε)

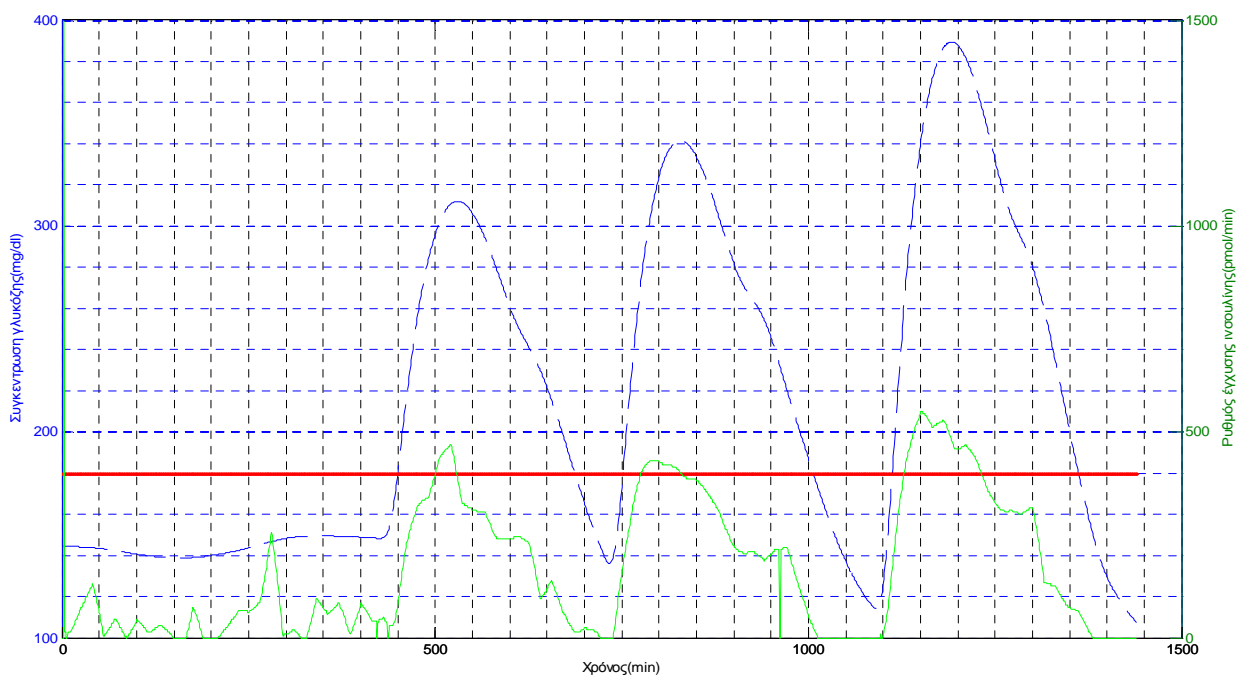


(ζ)

Σχήμα 5.18: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους εφήβους 5 και 6(σχήματα (ε)-(ζ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

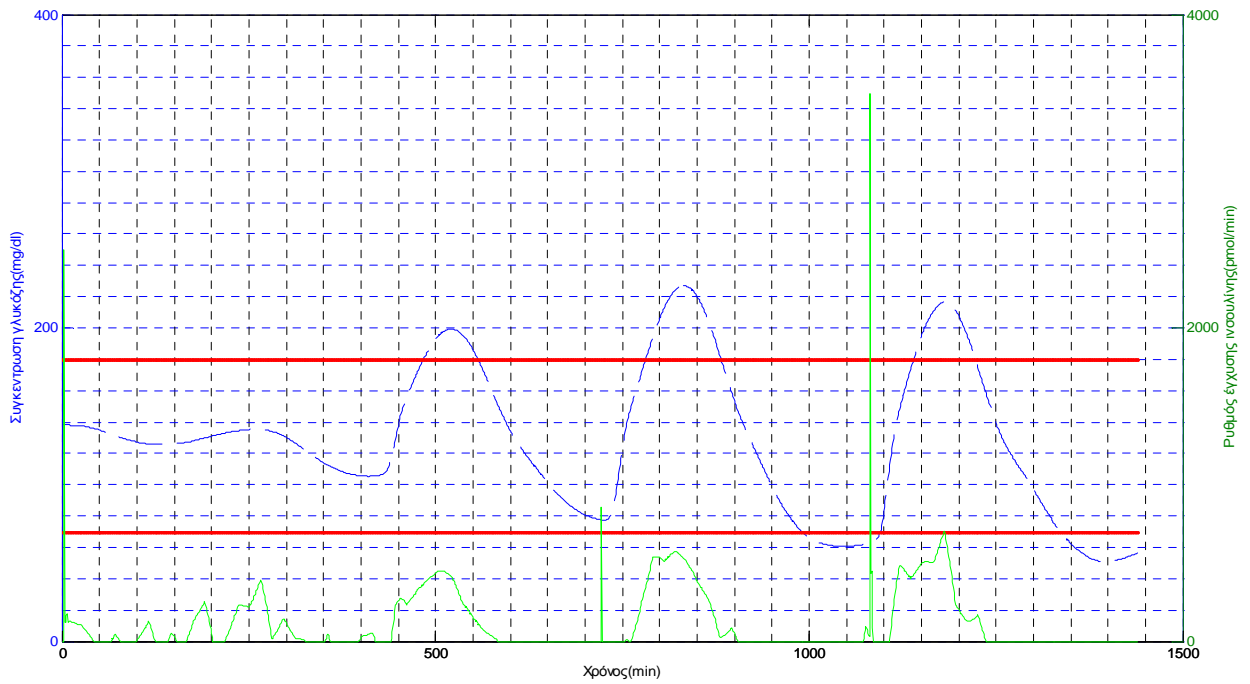


(η)

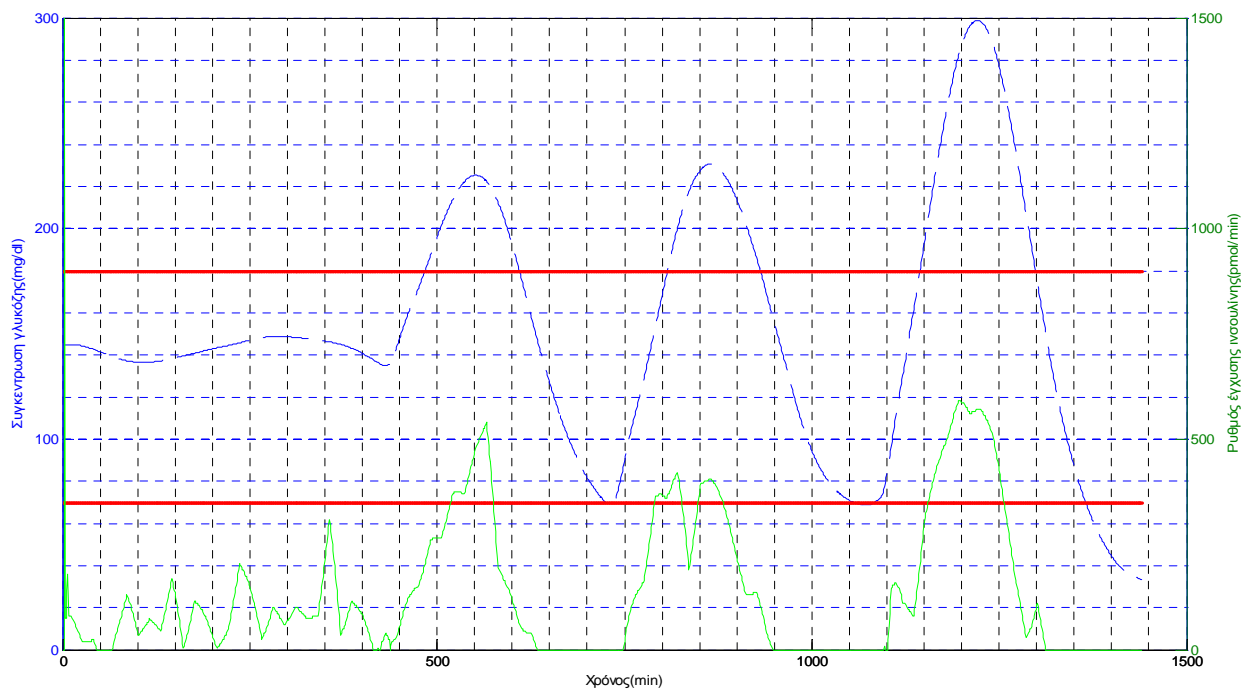


(θ)

Σχήμα 5.19: Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους εφήβους 7 και 8 (σχήματα (η)-(θ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

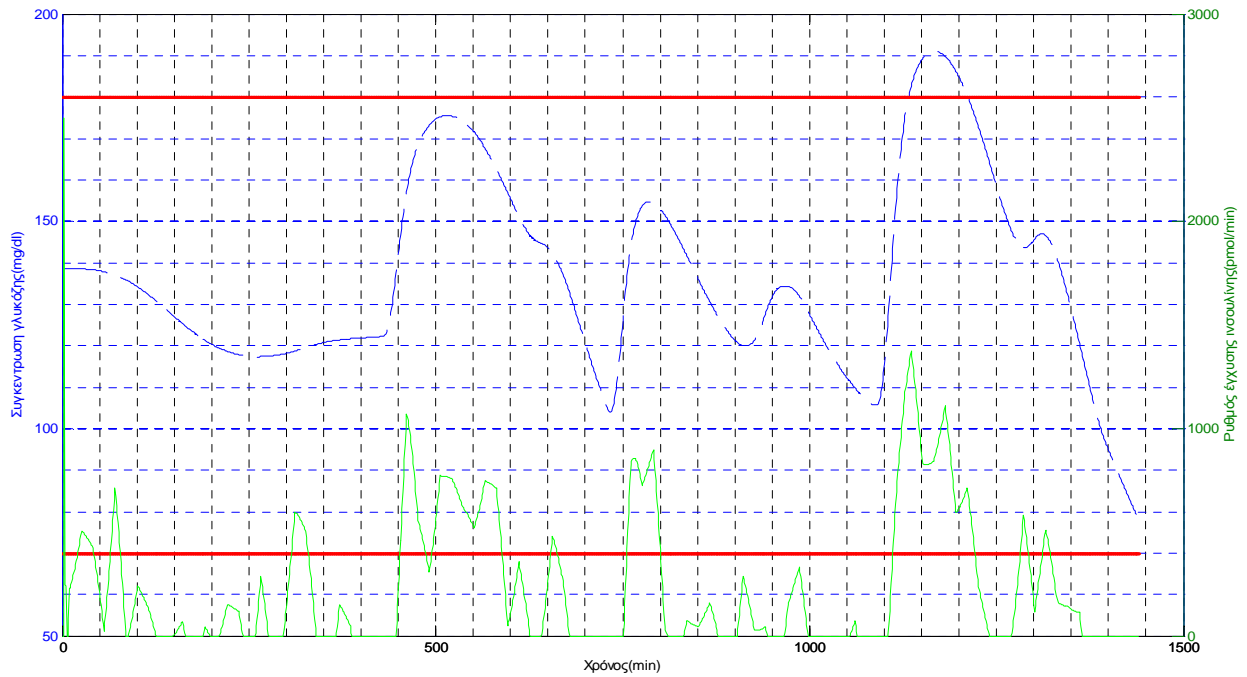


(ι)

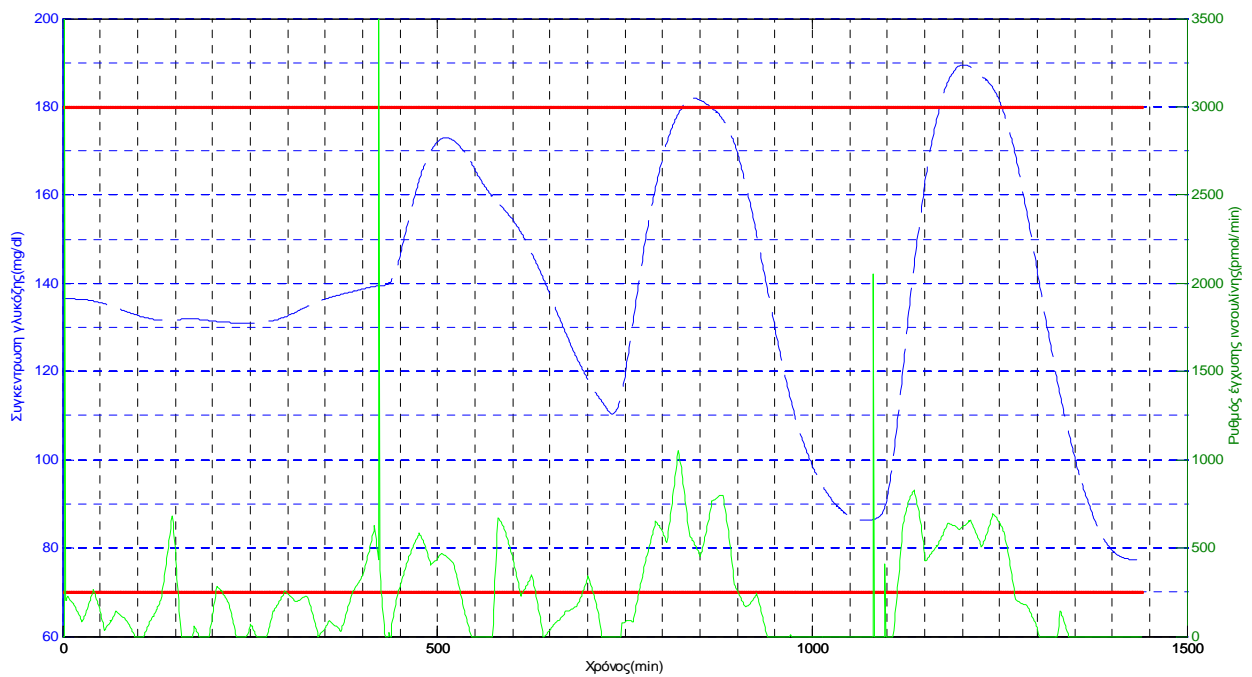


(κ)

Σχήμα 5.20: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους εφήβους 9 και 10(σχήματα (ι)-(κ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

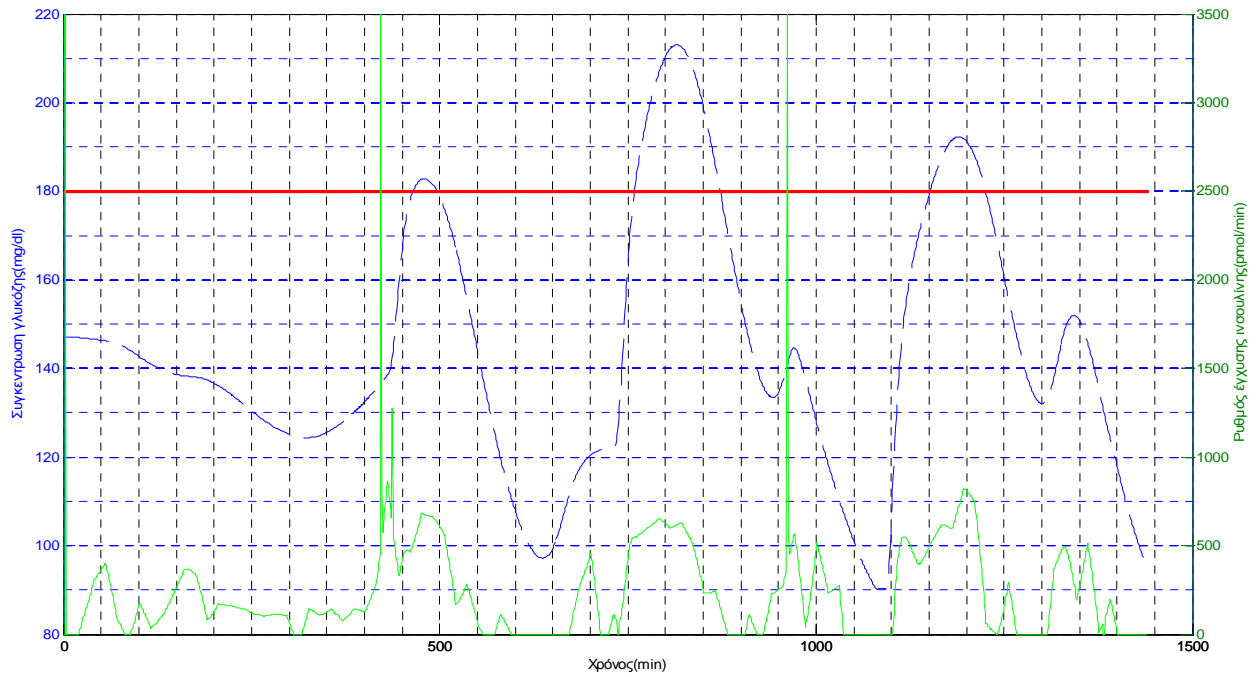


(α)

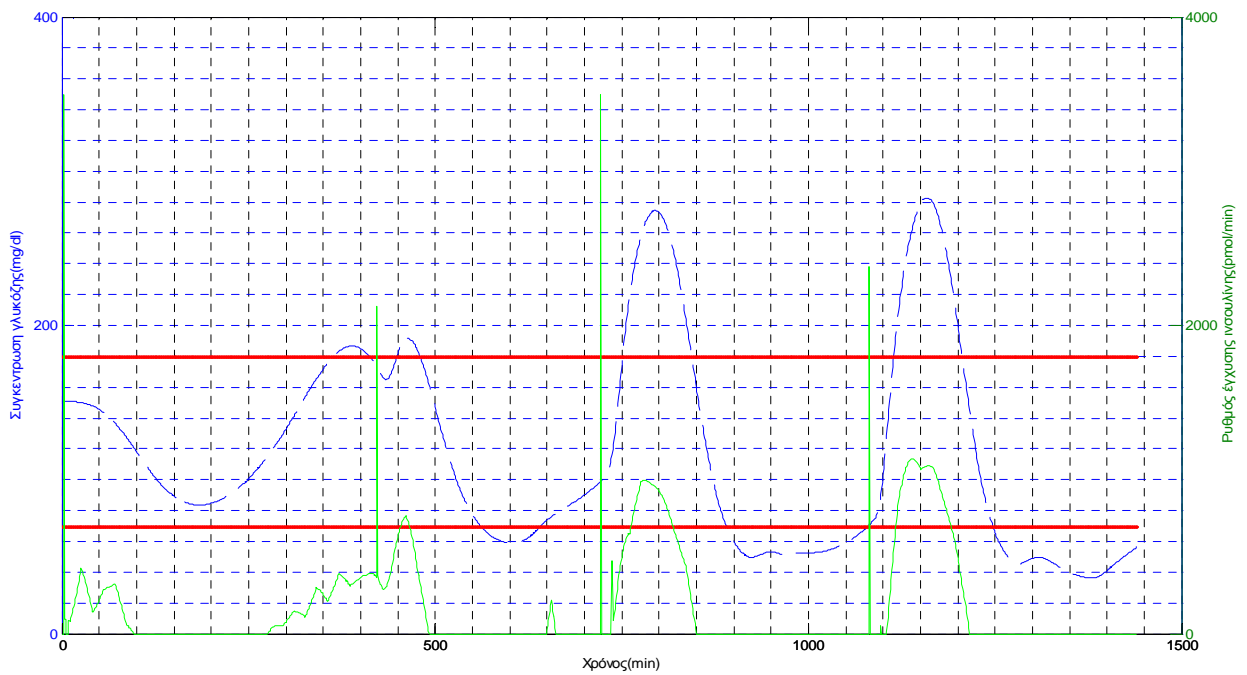


(β)

Σχήμα 5.21: Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους ενήλικες 1 και 2 (σχήματα (α)-(β) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

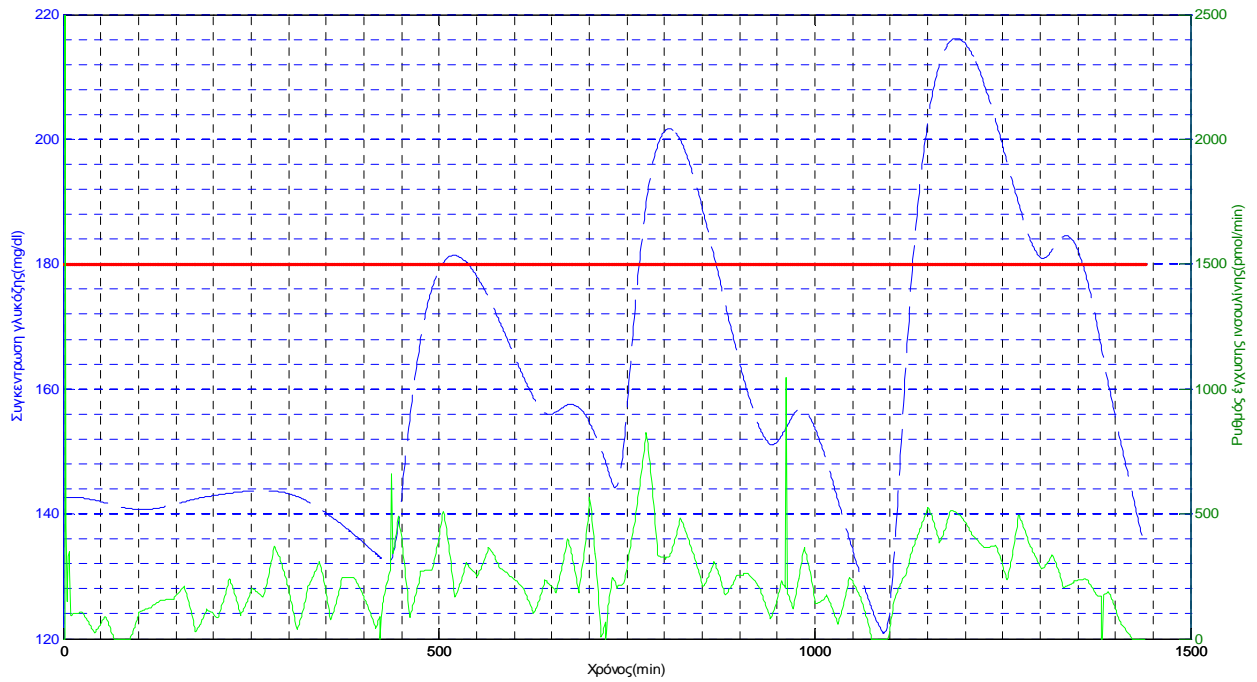


(γ)

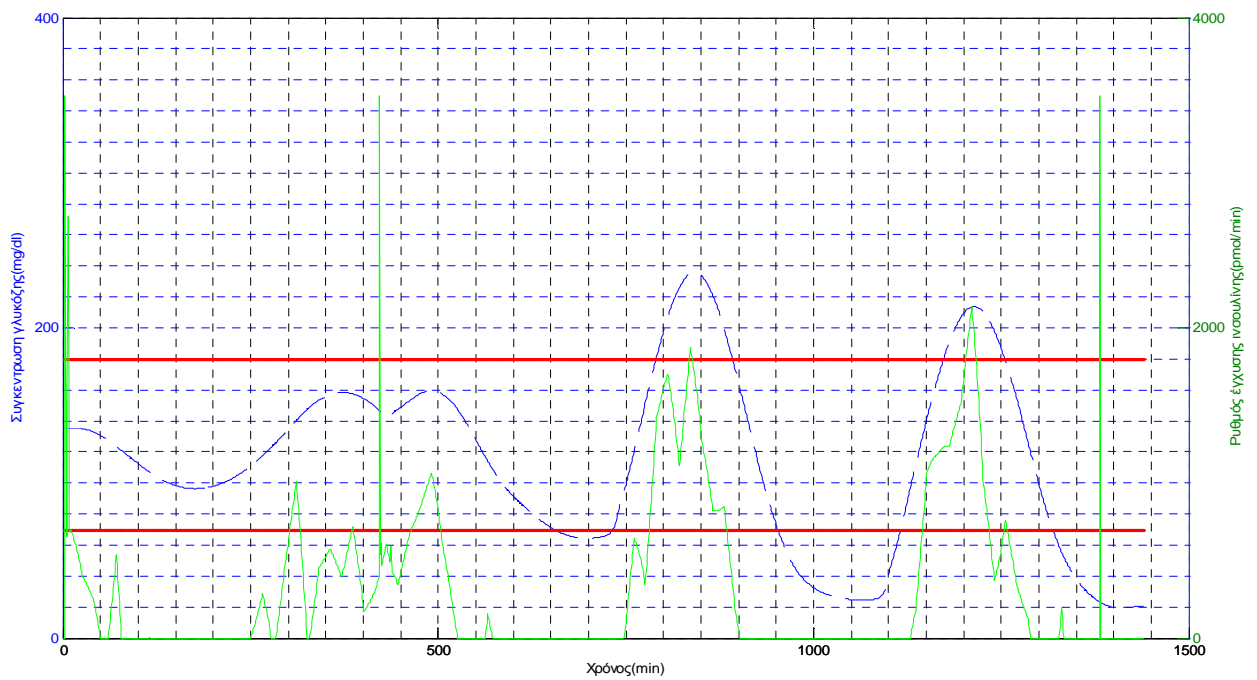


(δ)

Σχήμα 5.22: Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους ενήλικες 3 και 4 (σχήματα (γ)-(δ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

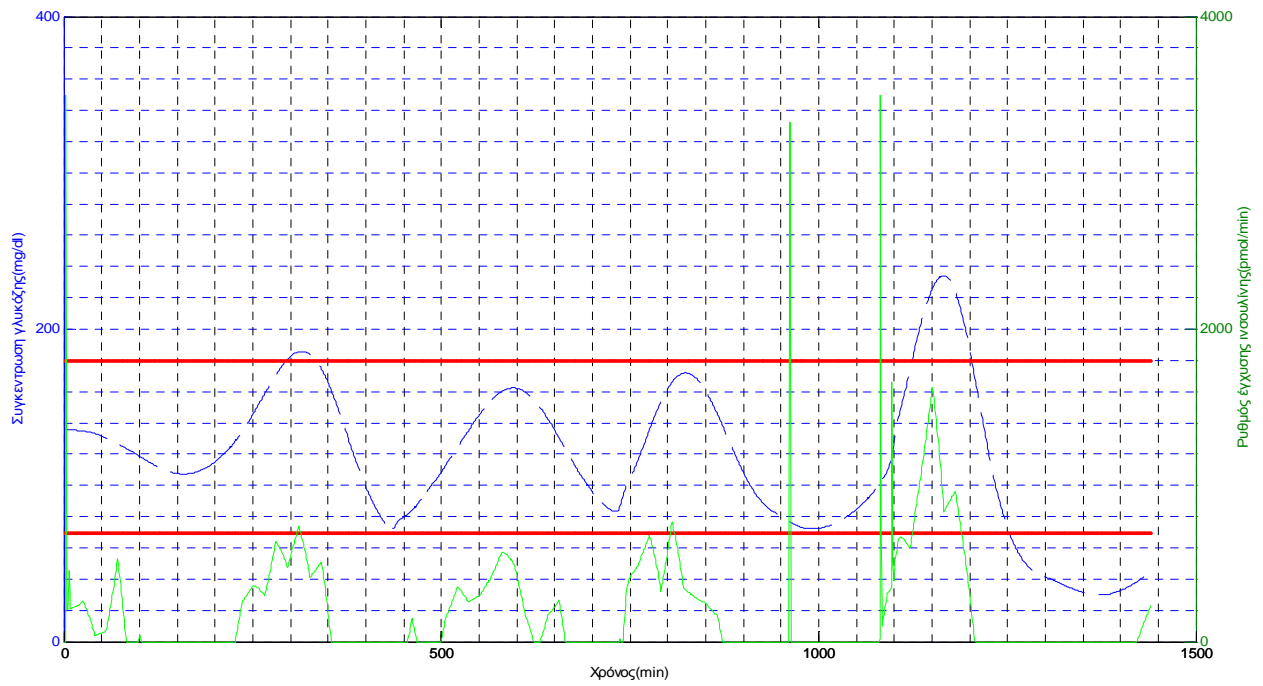


(ε)

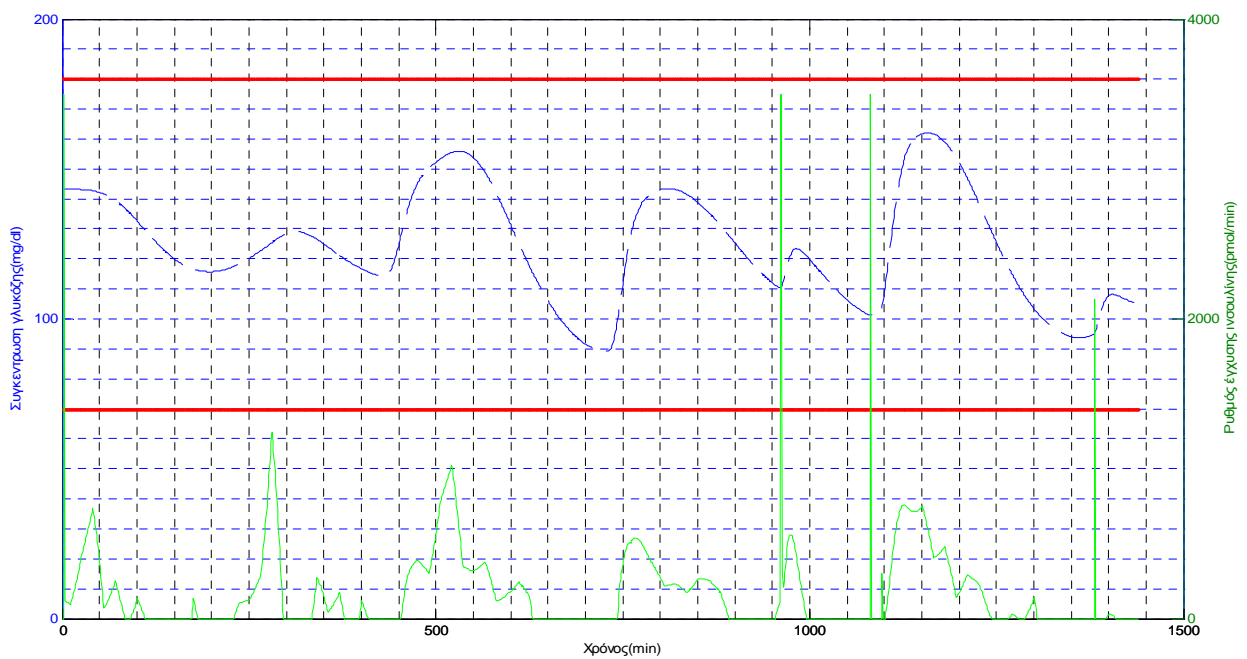


(ζ)

Σχήμα 5.23: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους ενήλικες 5 και 6(σχήματα (ε)-(ζ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

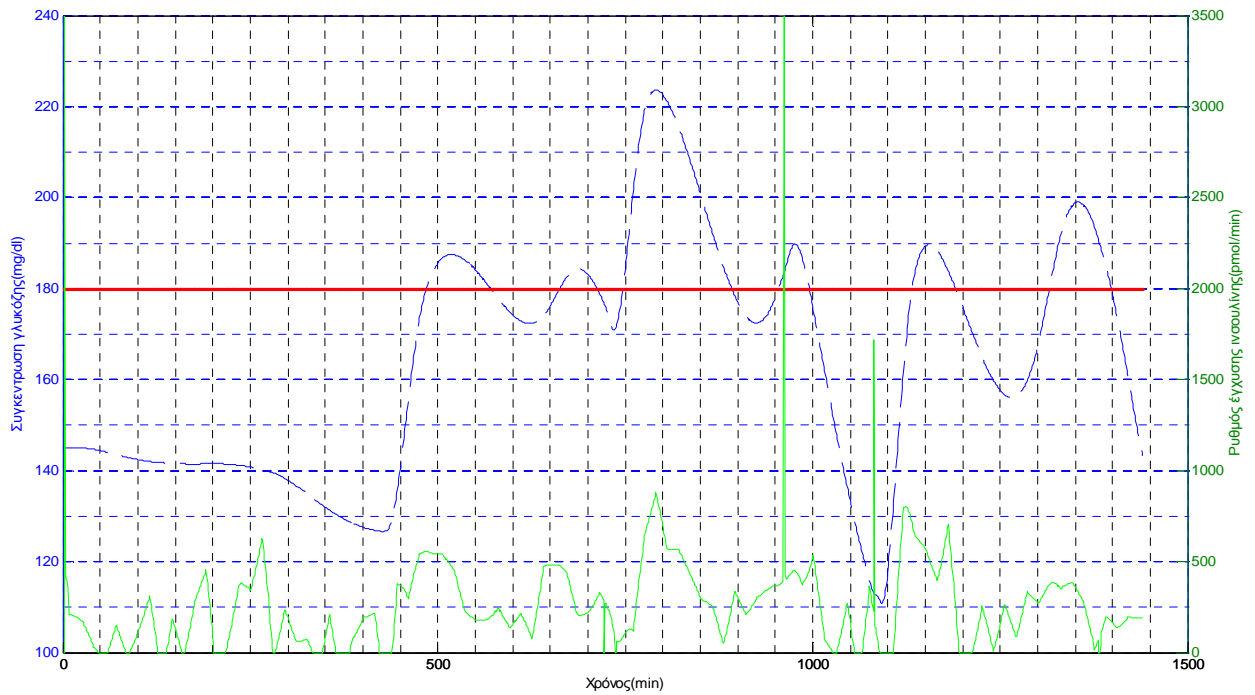


(η)

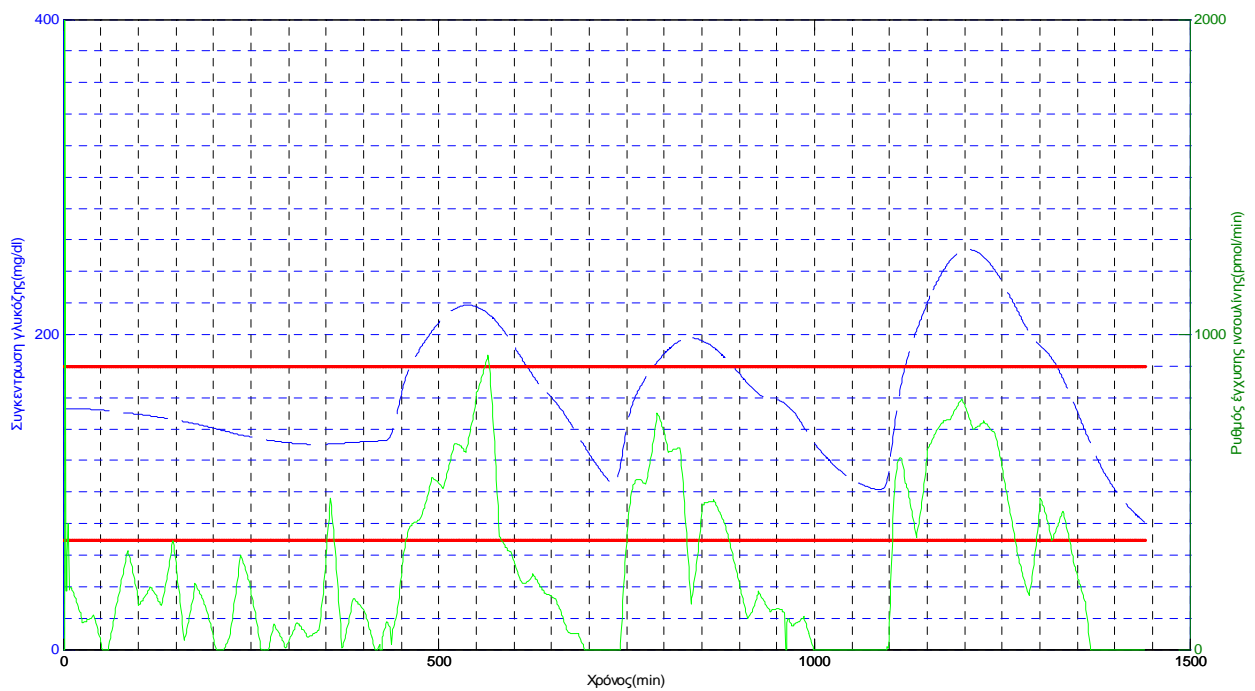


(θ)

Σχήμα 5.24: Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους ενήλικες 7 και 8 (σχήματα (η)-(θ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

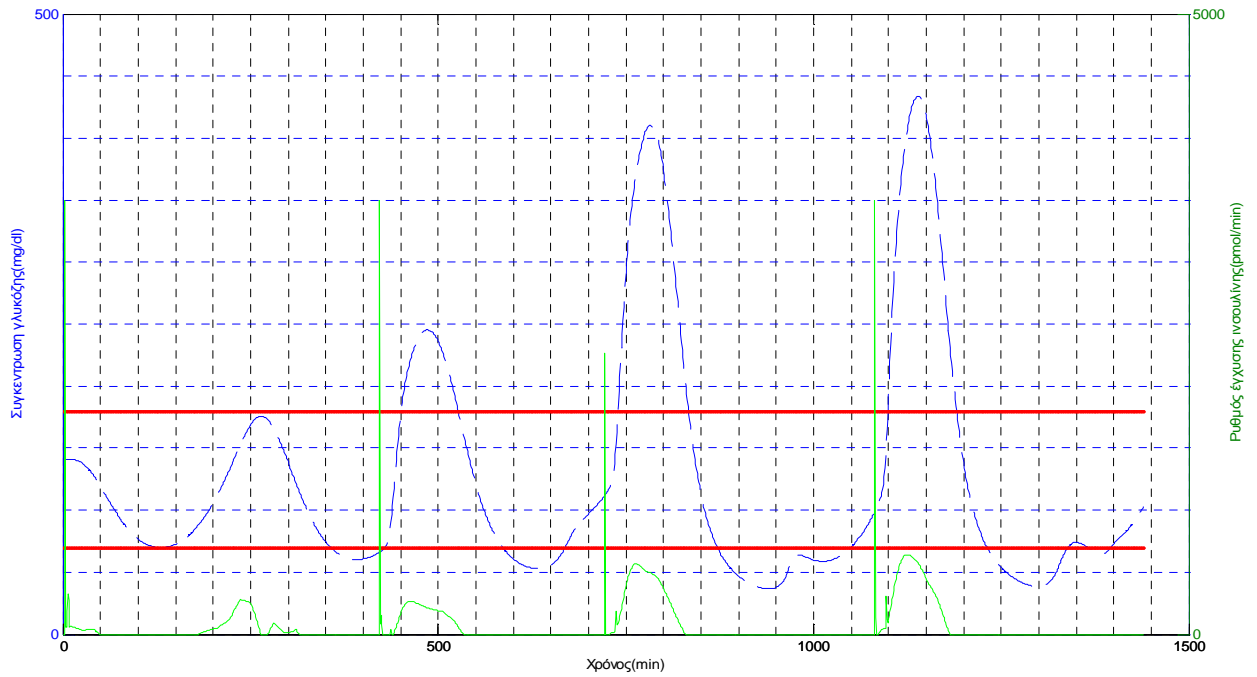


(ι)

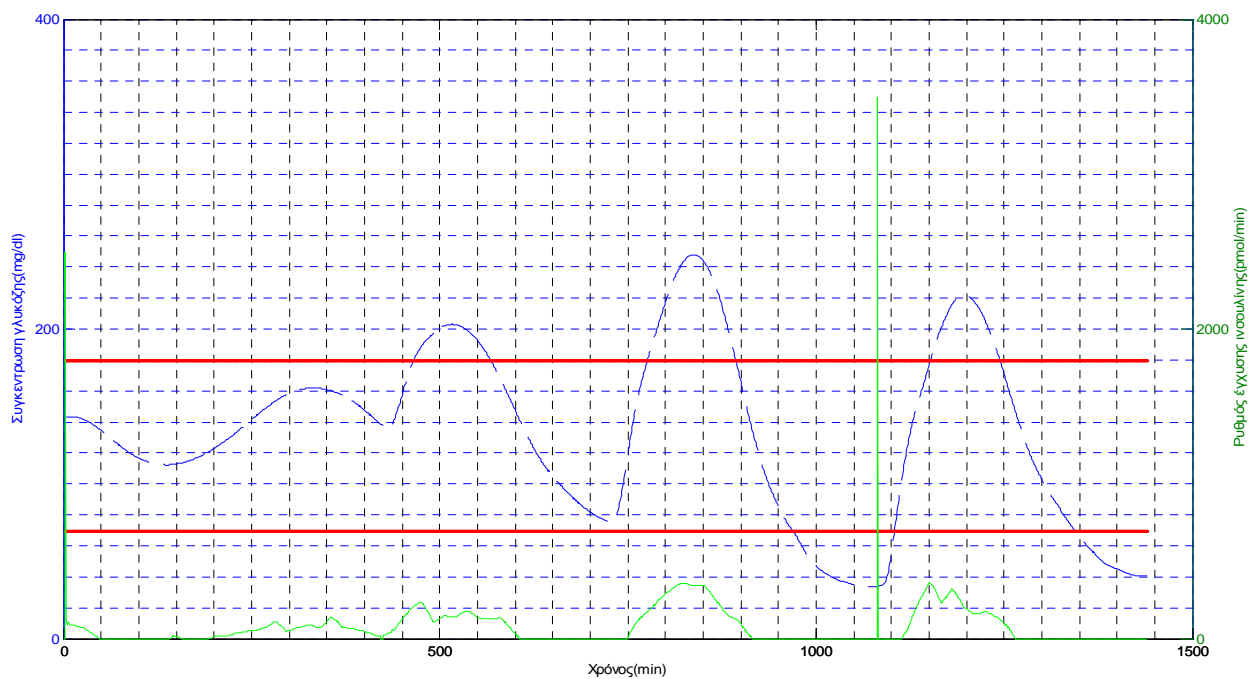


(κ)

Σχήμα 5.25: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τους ενήλικες 9 και 10(σχήματα (ι)-(κ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κομαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

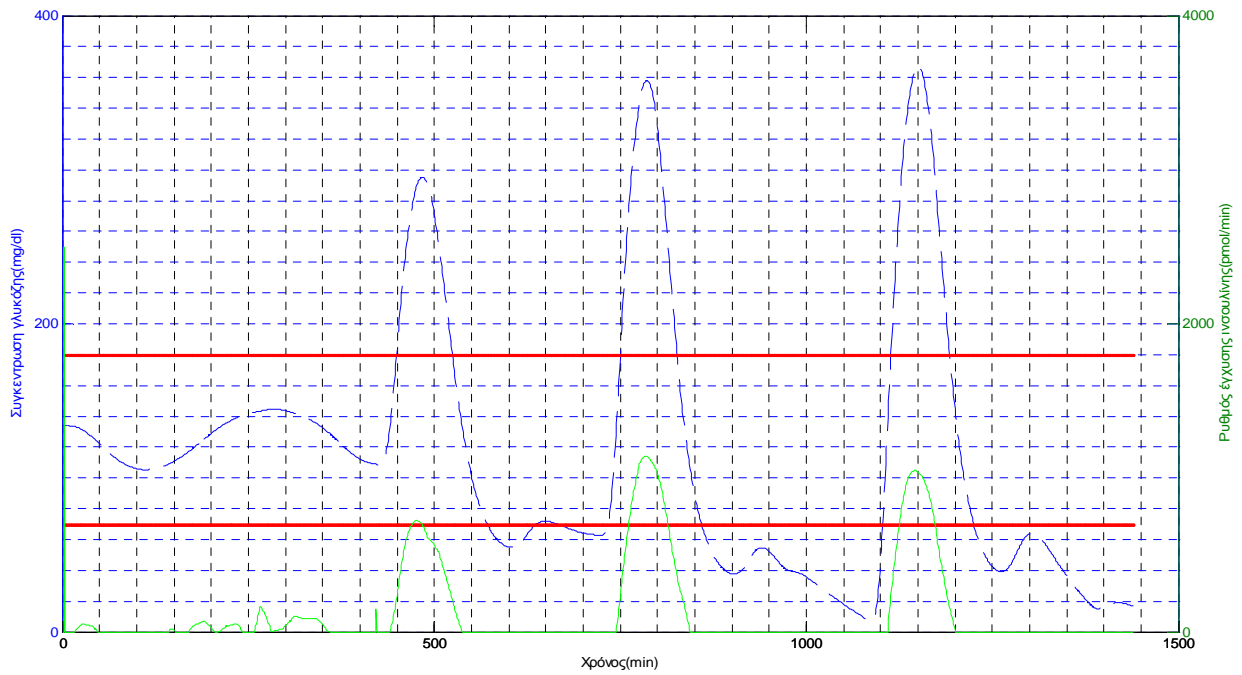


(α)

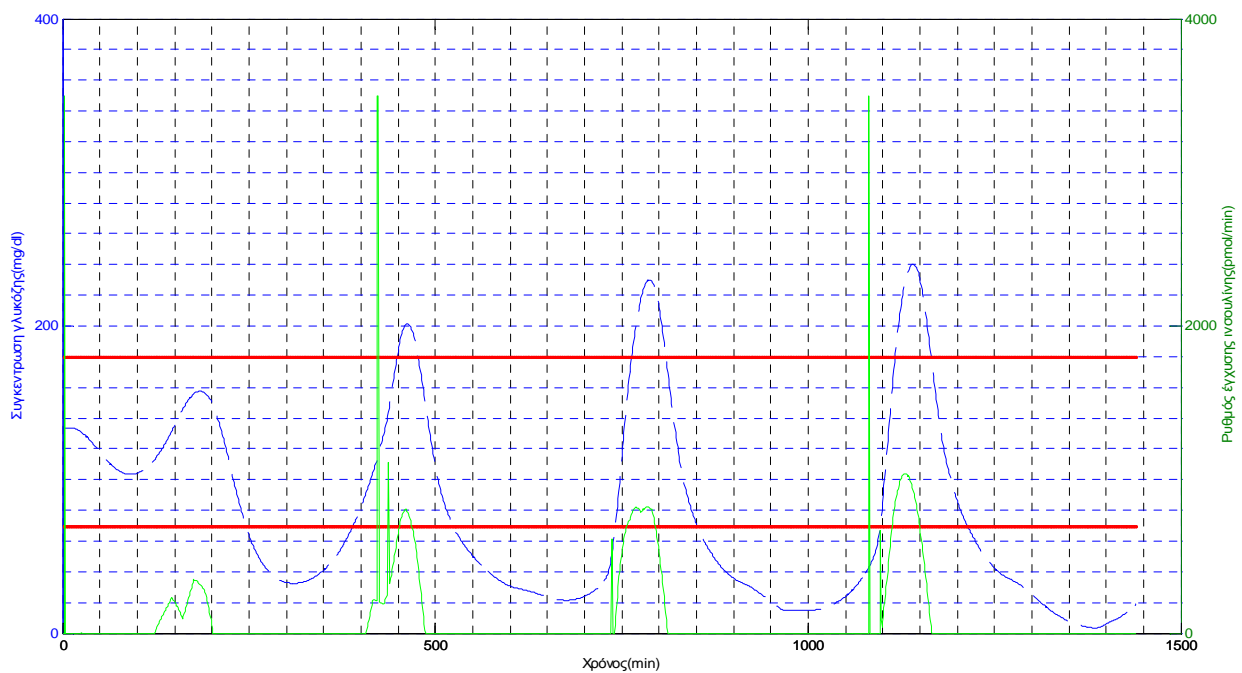


(β)

Σχήμα 5.26: Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 1 και 2 (σχήματα (α)-(β) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

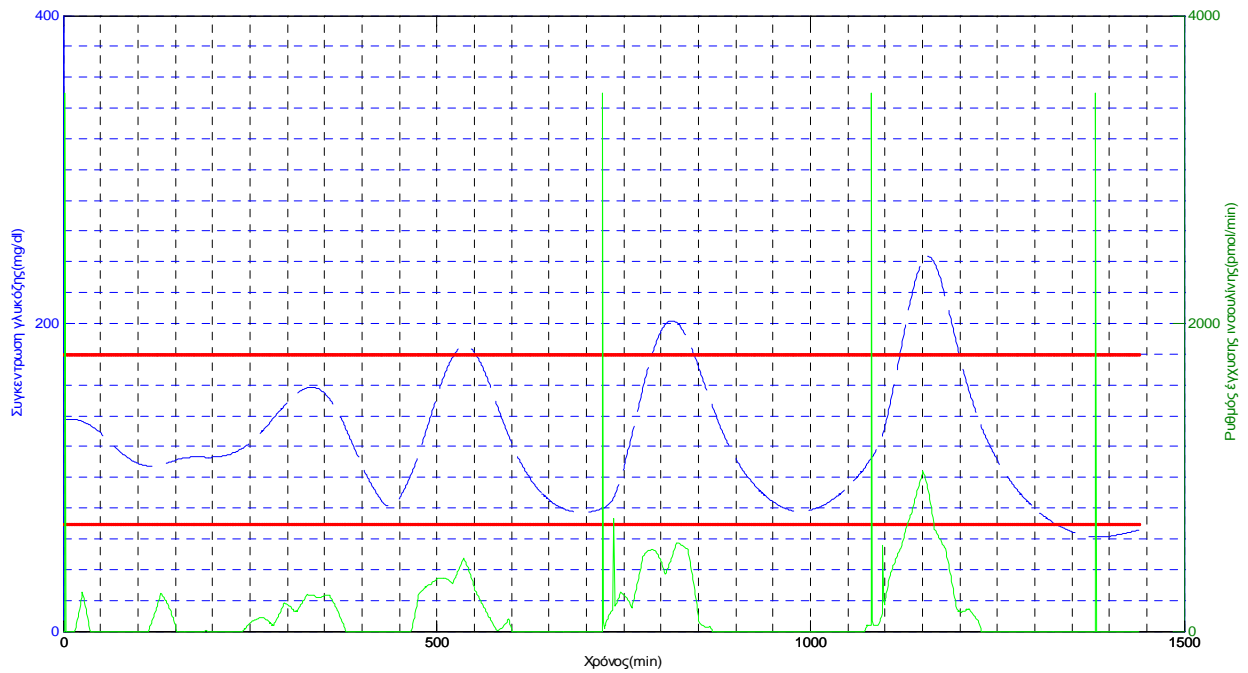


(γ)

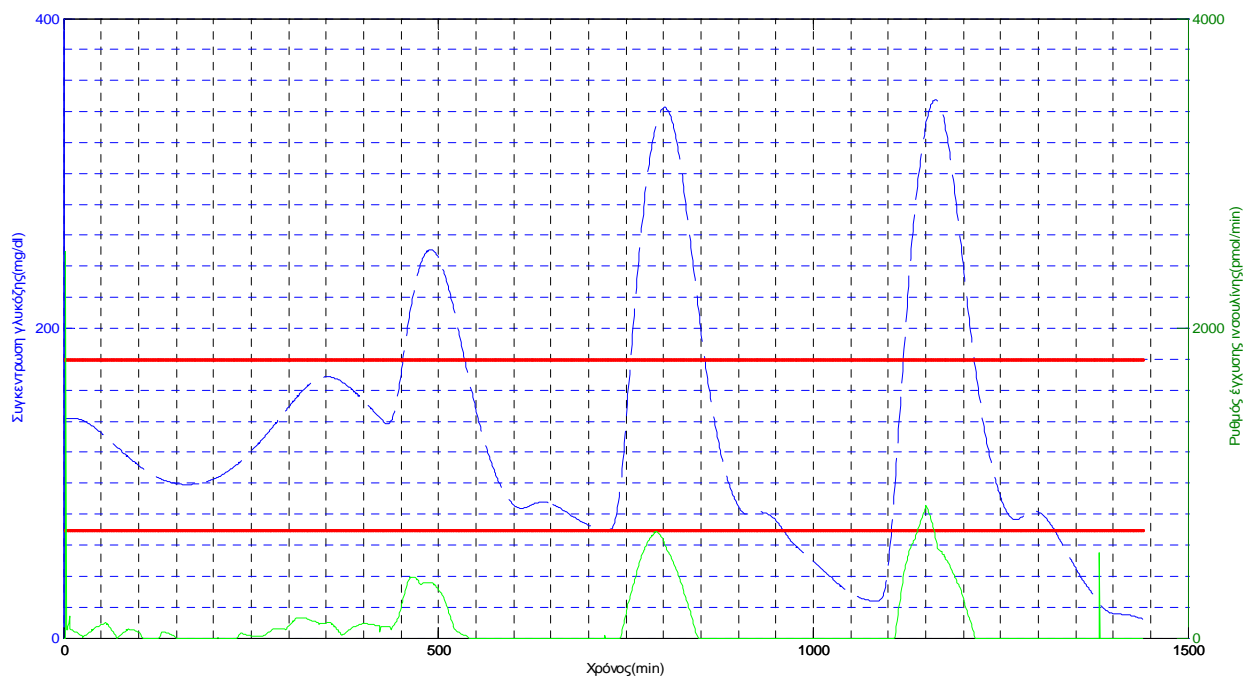


(δ)

Σχήμα 5.27: Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 3 και 4 (σχήματα (γ)-(δ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

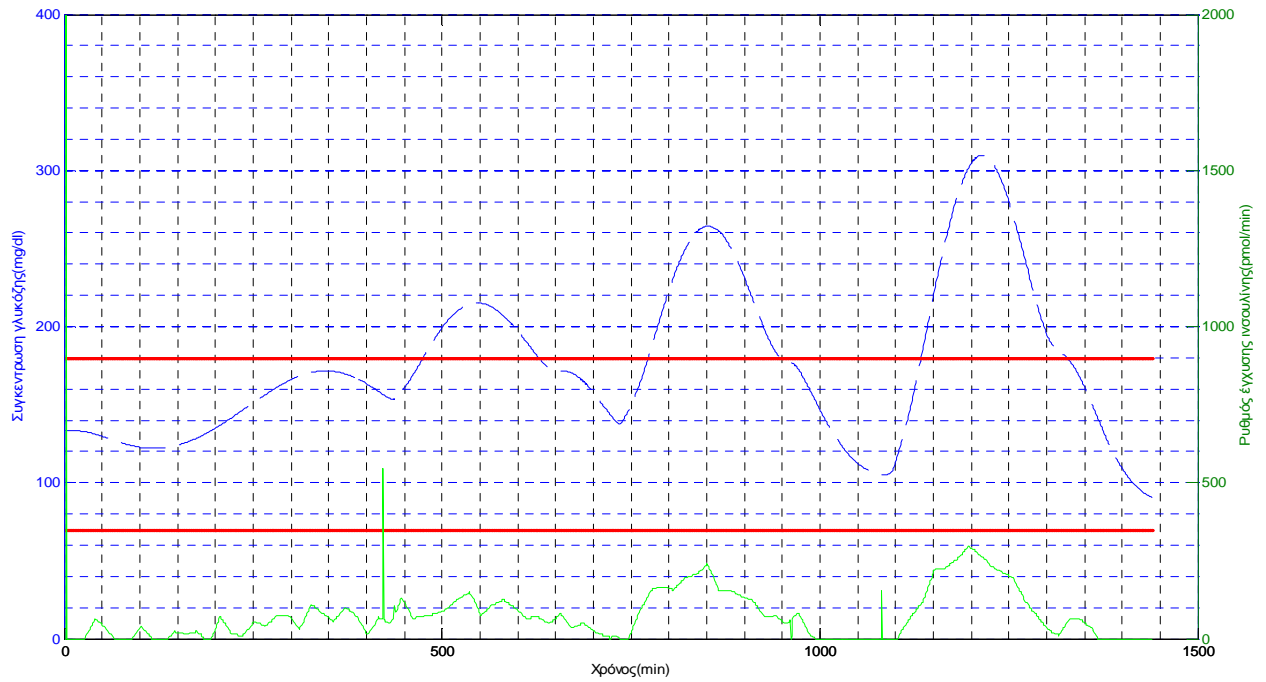


(ε)

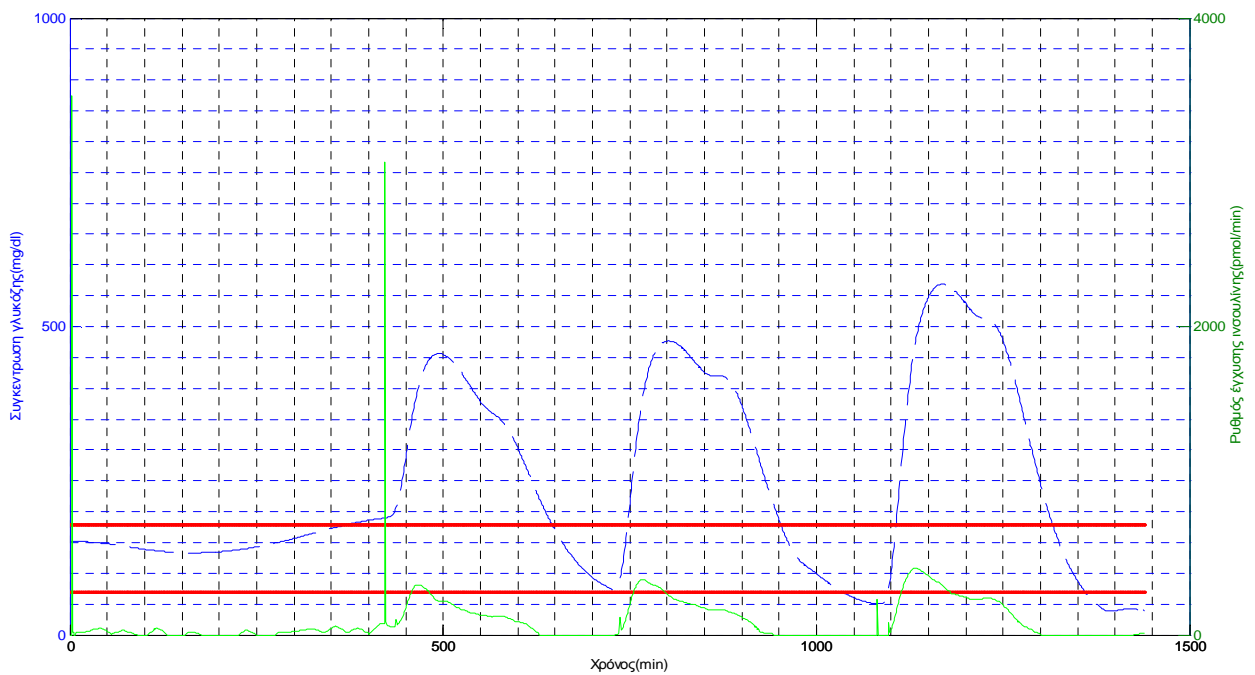


(ζ)

Σχήμα 5.28: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 5 και 6(σχήματα (ε)-(ζ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

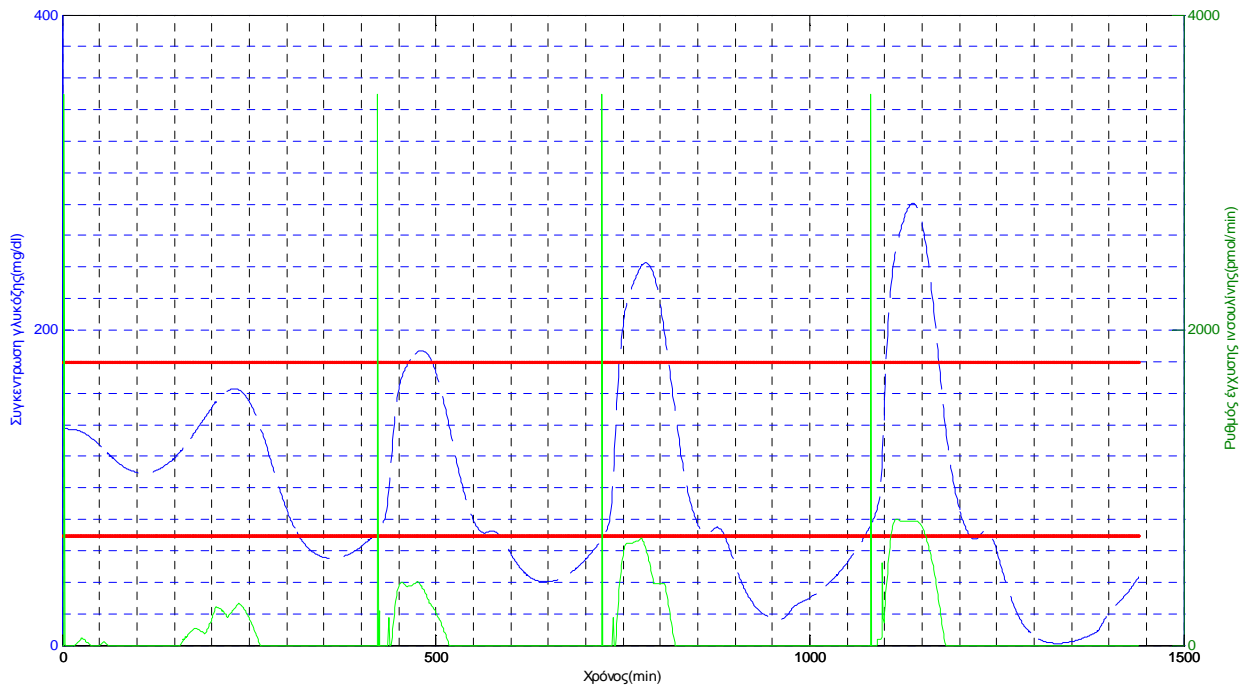


(η)

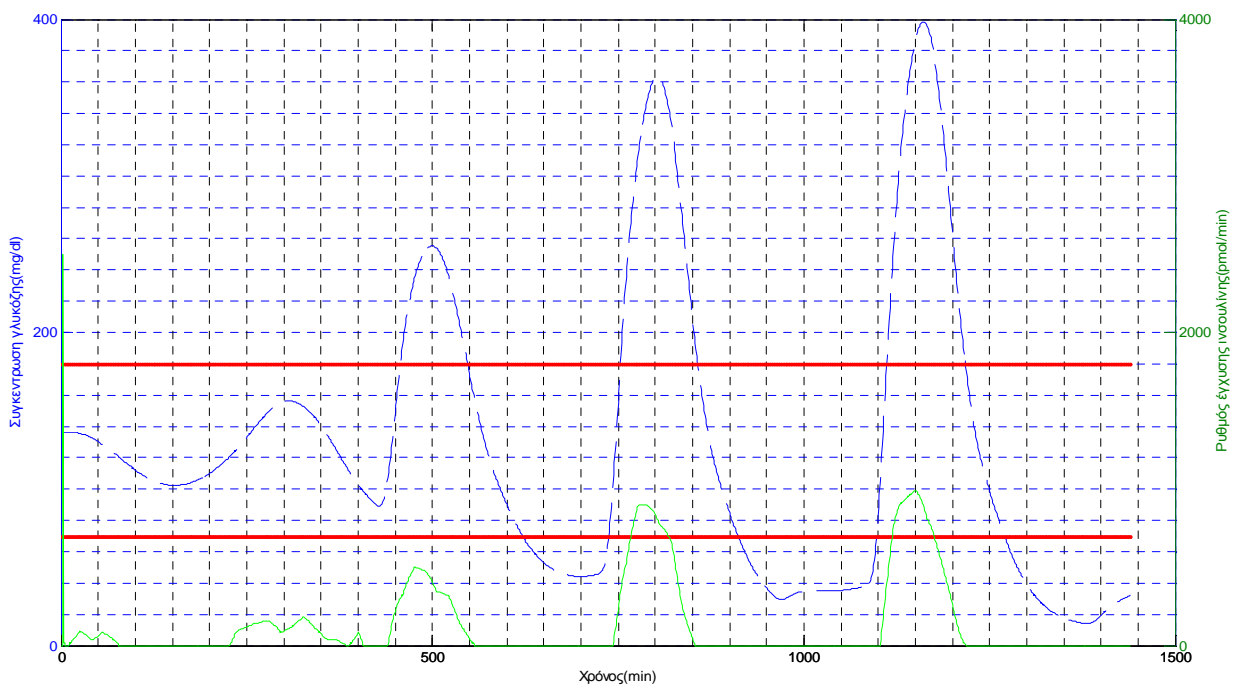


(θ)

Σχήμα 5.29: Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 7 και 8 (σχήματα (η)-(θ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.



(ι)



(κ)

Σχήμα 5.30: Συγκέντρωση της γλυκόζης(mg/dl, μπλε γραμμή) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης(pmol/min, πράσινη γραμμή) για τα παιδιά 9 και 10(σχήματα (ι)-(κ) αντίστοιχα), κατά τον έλεγχο με PD. Οι κόκκινες γραμμές αντιστοιχούν στα όρια εντός των οποίων πρέπει να κυμαίνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

Όπως φαίνεται στα παραπάνω διαγράμματα, ο PD, όπως και ο PID, ελέγχει αρκετά καλύτερα τις υπογλυκαιμίες και τις υπεργλυκαιμίες στους ενήλικες σε σχέση με τους εφήβους και τα παιδιά. Αντίθετα, ο PD καταφέρνει να ελέγξει ικανοποιητικά τις υπογλυκαιμίες σε όλους τους ασθενείς αλλά αυξάνει σημαντικά τις υπεργλυκαιμίες σε σχέση με τον PID.

5.2 Σύγκριση των δύο ελεγκτών

Στους πίνακες 5.2, 5.3, 5.4 παρουσιάζονται η μέση τιμή της γλυκόζης, η προγευματική γλυκόζη(μέση τιμή γλυκόζης εντός του χρονικού παραθύρου 60min πριν την λήψη γεύματος έως την στιγμή που λαμβάνεται το γεύμα), η μεταγευματική γλυκόζη(μέση τιμή γλυκόζης εντός του χρονικού παραθύρου 60-120min μετά την λήψη γεύματος), το ποσοστό υπογλυκαιμιών (<70 mg/dl), το ποσοστό των υπεργλυκαιμιών(>180 mg/dl), το ποσοστό φυσιολογικών τιμών γλυκόζης(70-180 mg/dl), ο χαμηλός δείκτης γλυκόζης(LBGI, μέτρο της συχνότητας και του μέτρου των επιπέδων γλυκόζης που βρίσκονται στη χαμηλή περιοχή), ο υψηλός δείκτης γλυκόζης(HBGI, μέτρο της συχνότητας και του μέτρου των επιπέδων γλυκόζης που βρίσκονται στη υψηλή περιοχή), ο δείκτης κινδύνου γλυκόζης(LBGI+HBGI) και η τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης(μέτρο της ευστάθειας του ελέγχου) για τους 10 εφήβους, τους 10 ενήλικες και τα 10 παιδιά αντίστοιχα.

Πίνακας 5.2: Μέση τιμή της γλυκόζης, προγευματική γλυκόζη, μεταγευματική γλυκόζη, ποσοστό υπογλυκαιμιών (<70 mg/dl), ποσοστό των υπεργλυκαιμιών(>180 mg/dl), ποσοστό φυσιολογικών τιμών γλυκόζης(70-180 mg/dl), LBGI, HBGI, Risk index και τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης για τους δύο ελεγκτές που χρησιμοποιήθηκαν στους 10 εφήβους.

in silico ασθενής	Ελεγκτής	Μέση τιμή γλυκόζης	Προγευματική γλυκόζη	Μεταγευματική γλυκόζη	Υπογλυκαιμίες (%)	Υπεργλυκαιμίες (%)	Φυσιολογικές τιμές (%)	LBGI	HBGI	Risk index	τυπική απόκλιση ρυθμού μετ.γλ.
adolescent 001	PID	129,42	116,43	119,1	0	5,83	94,17	0,18	1,89	2,07	0,71
	PD	154,94	149,83	152,23	0	14,71	85,29	0	4,14	4,14	0,53
adolescent 002	PID	136,82	104,29	135,58	10,2	18,53	71,27	1,84	3,38	5,22	1,15
	PD	179,08	153,4	191,82	0	45,94	54,06	0,03	9,2	9,23	1,3
adolescent 003	PID	49,73	19,13	49,9	72,87	7,91	19,22	707,9	1,57	709,47	1,79
	PD	83,21	56,96	102,53	46,77	4,23	48,99	70,63	1,12	71,74	1,44
adolescent 004	PID	76,84	66,89	52,15	64,26	14,78	20,96	440,9	3,87	444,77	2,23
	PD	102,62	71,18	122,34	36,71	11,03	52,26	8,15	1,93	10,07	1,39
adolescent 005	PID	113,73	49,55	141,92	31,02	17,49	51,49	13,29	3,40	16,69	1,73
	PD	135,87	71,01	175,15	25,4	24,08	50,52	5,11	5,68	10,79	1,91
adolescent 006	PID	87	68,52	76,59	48,3	11,8	39,9	448	3,22	451,22	2,15
	PD	142,55	88,49	204,15	11,87	22,48	65,65	2,38	5,5	7,87	1,74
adolescent 007	PID	116,85	64,83	102,11	36,85	17,28	45,87	458	4,04	462,04	2,14
	PD	229,67	177,46	268,9	0	47,74	52,26	0	20,5	20,5	2,64
adolescent 008	PID	149,63	108,23	157,18	11,73	28,8	59,47	2,22	5,94	8,16	1,52
	PD	214,71	186,26	247,39	0	51,56	48,44	0	16,7	16,7	1,99
adolescent 009	PID	115,85	77,75	126,23	20,06	9,09	70,85	2,78	1,76	4,53	1,09
	PD	128,05	87,83	145,4	14,5	17,83	67,66	1,47	2,77	4,25	1,16
adolescent 010	PID	124,2	86,32	112,71	18,11	14,99	66,9	3,49	3,1	6,59	1,4
	PD	151,51	115,72	144,38	7,91	28,04	64,05	0,55	6,08	6,63	1,46
Μέσος όρος ± Τυπική απόκλιση	PID	110,01 (28,68)	76,19 (27,89)	107,35 (35,09)	31,34 (22,89)	14,65 (6,27)	54,01 (22,28)	207,9 (259,64)	3,22 (1,23)	211,08 (259,45)	1,59 (0,48)
	PD	152,22 (43,36)	115,81 (45,08)	175,43 (50,54)	14,32 (15,95)	26,76 (15,59)	58,92 (11,11)	8,83 (20,76)	7,37 (6,09)	16,19 (19,15)	1,56 (0,53)

Πίνακας 5.3: Μέση τιμή της γλυκόζης, προγευματική γλυκόζη, μεταγευματική γλυκόζη, ποσοστό υπογλυκαιμιών (<70 mg/dl), ποσοστό των υπεργλυκαιμιών(>180 mg/dl), ποσοστό φυσιολογικών τιμών γλυκόζης(70-180 mg/dl), LBG1, HBGI, Risk index και τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης για τους δύο ελεγκτές που χρησιμοποιήθηκαν στους 10 ενήλικες.

in silico ασθενής	Ελεγκτής	Μέση τιμή γλυκόζης	Προγευματική γλυκόζη	Μεταγευματική γλυκόζη	Υπογλυκαιμίες (%)	Υπεργλυκαιμίες (%)	Φυσιολογικές τιμές (%)	LBGI	HBGI	Risk index	τυπική απόκλιση ρυθμού μετ. γλ.
adult 001	PID	120,32	107,29	123,69	8,05	0	91,95	2,37	1,34	3,71	0,85
	PD	136,44	122,92	140,82	0	5,48	94,52	0	1,97	1,97	0,57
adult 002	PID	121,34	101,53	113,93	7,77	1,67	90,56	0,76	1,31	2,07	0,75
	PD	137,54	119,83	136,61	0	8,4	91,6	0,12	2,53	2,65	0,72
adult 003	PID	119,44	120,54	113,44	12,28	11,52	76,2	2,8	1,91	4,71	1,06
	PD	143,39	127,03	153,12	0	15,27	84,73	0,03	2,97	3	0,72
adult 004	PID	116,72	79,48	152,01	39,9	23,8	36,29	11,48	4,56	16,04	1,93
	PD	116,8	84,58	152,5	32,27	18,25	49,48	6,04	3,36	9,41	1,64
adult 005	PID	118,36	102,36	115,56	2,29	0	97,71	0,51	0,7	1,21	0,53
	PD	161,05	152,42	171,42	0	25,19	74,81	0	4,95	4,95	0,59
adult 006	PID	114,84	109,09	105,79	25,47	13,74	60,79	10,63	2,82	13,45	1,47
	PD	114,25	79,72	115,16	25,26	12,63	62,11	8,13	2,51	10,65	1,4
adult 007	PID	112,36	87,59	116,07	23,18	10,2	66,62	5,81	1,88	7,69	1,27
	PD	116,63	85,38	126,03	13,05	8,12	78,83	4,17	1,91	6,08	1,16
adult 008	PID	117,51	93,81	126,55	10,55	7,7	81,75	1,28	1,74	3,02	0,96
	PD	124,33	106,52	133,48	0	0	100	0,1	0,85	0,95	0,46
adult 009	PID	129,26	119,13	124,14	3,33	0	96,67	0,42	1,28	1,71	0,55
	PD	164,52	163,13	173,49	0	32,13	67,87	0	5,46	5,46	0,64
adult 010	PID	126,62	98,63	116,29	8,26	8,12	83,62	2,27	2,22	4,49	0,97
	PD	161,4	137,91	165,19	0	31,99	68,01	0	5,87	5,87	0,98
Μέσος όρος± Τυπική απόκλιση	PID	119,68 (4,85)	101,95 (12,28)	120,75 (11,93)	14,11 (11,22)	7,68 (7,29)	78,22 (18,17)	3,83 (3,91)	1,98 (1,02)	5,81 (4,83)	1,03 (0,41)
	PD	137,64 (18,63)	117,94 (27,39)	146,78 (18,65)	7,06 (11,62)	15,75 (10,5)	77,196 (15,03)	1,86 (2,92)	3,23 (1,58)	5,1 (2,97)	0,89 (0,37)

Πίνακας 5.4: Μέση τιμή της γλυκόζης, προγευματική γλυκόζη, μεταγευματική γλυκόζη, ποσοστό υπογλυκαιμιών (<70 mg/dl), ποσοστό των υπεργλυκαιμιών(>180 mg/dl), ποσοστό φυσιολογικών τιμών γλυκόζης(70-180 mg/dl), *LBGI*, *HBGI*, *Risk index* και τοπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης για τους δύο ελεγκτές που χρησιμοποιήθηκαν στα 10 παιδιά.

in silico ασθενής	Ελεγκτής	Μέση τιμή γλυκόζης	Προγευματική γλυκόζη	Μεταγευματική γλυκόζη	Υπογλυκαιμίες (%)	Υπεργλυκαιμίες (%)	Φυσιολογικές τιμές (%)	LBGI	HBGI	Risk index	τοπική απόκλιση ρυθμού μετ. γλ.
child 001	PID	120,69	50,91	189,28	41,57	21,72	36,71	10,83	5,33	16,16	2,48
	PD	125,93	65,67	201,57	33,52	18,11	48,37	6,77	5,53	12,3	2,4
child 002	PID	117,98	91,5	104,71	26,86	13,25	59,89	10,71	3,15	13,86	1,56
	PD	132,69	91,38	139,94	16,17	21,58	62,25	3,48	3,87	7,35	1,38
child 003	PID	84,18	35,9	101,25	53,3	10,34	36,36	492,3	2,31	494,6	2,07
	PD	114,32	57,41	164,9	41,08	15,96	42,96	13,12	3,65	16,77	2,14
child 004	PID	101,02	44,55	163,18	49,48	15,82	34,7	20,62	3,29	23,91	2,01
	PD	76,31	31,42	96,42	57,88	8,47	33,66	38,37	0,69	39,06	1,52
child 005	PID	115,16	73,23	133,5	25,75	12,63	61,62	3,82	2,48	6,3	1,36
	PD	121,55	90,47	147,13	7,91	11,45	80,64	1,14	2,06	3,19	1,04
child 006	PID	115,48	70,64	158,25	30,81	17,28	51,91	12,33	4,07	16,4	1,94
	PD	129,06	78,14	179,58	19,01	19,08	61,9	5,54	4,89	10,43	2
child 007	PID	133,5	116,48	123,8	6,32	6,59	87,09	0,53	2,39	2,92	0,83
	PD	175,46	160,32	179,26	0	36,36	63,64	0	8,6	8,6	1,25
child 008	PID	173,44	82,18	220,4	22,21	36,43	41,36	16,47	12,15	28,62	2,92
	PD	239,75	143,04	311,83	9,78	47,54	42,68	0,62	24,05	24,67	3,82
child 009	PID	112,36	44,45	129,67	38,51	21,72	39,76	76,47	3,84	80,32	1,99
	PD	94,22	38,91	124,07	44,69	11,52	43,79	39,33	1,43	40,76	1,65
child 010	PID	115,57	49,05	172,25	35,05	17,97	46,98	20,4	4,16	24,56	2,18
	PD	127,55	53,19	201,05	32,82	20,89	46,29	12,62	5,42	18,04	2,36
Μέσος όρος± Τοπική απόκλιση	PID	118,94 (21,9)	65,89 (24,25)	149,63 (36,1)	32,99 (13,09)	17,38 (7,8)	49,64 (15,48)	66,45 (143,37)	4,32 (2,76)	70,77 (142,75)	1,93 (0,55)
	PD	133,68 (42,9)	80,99 (40,17)	174,58 (55,69)	26,29 (17,63)	21,096 (11,47)	52,62 (13,31)	12,1 (14,06)	6,02 (6,39)	18,12 (12,32)	1,96 (0,76)

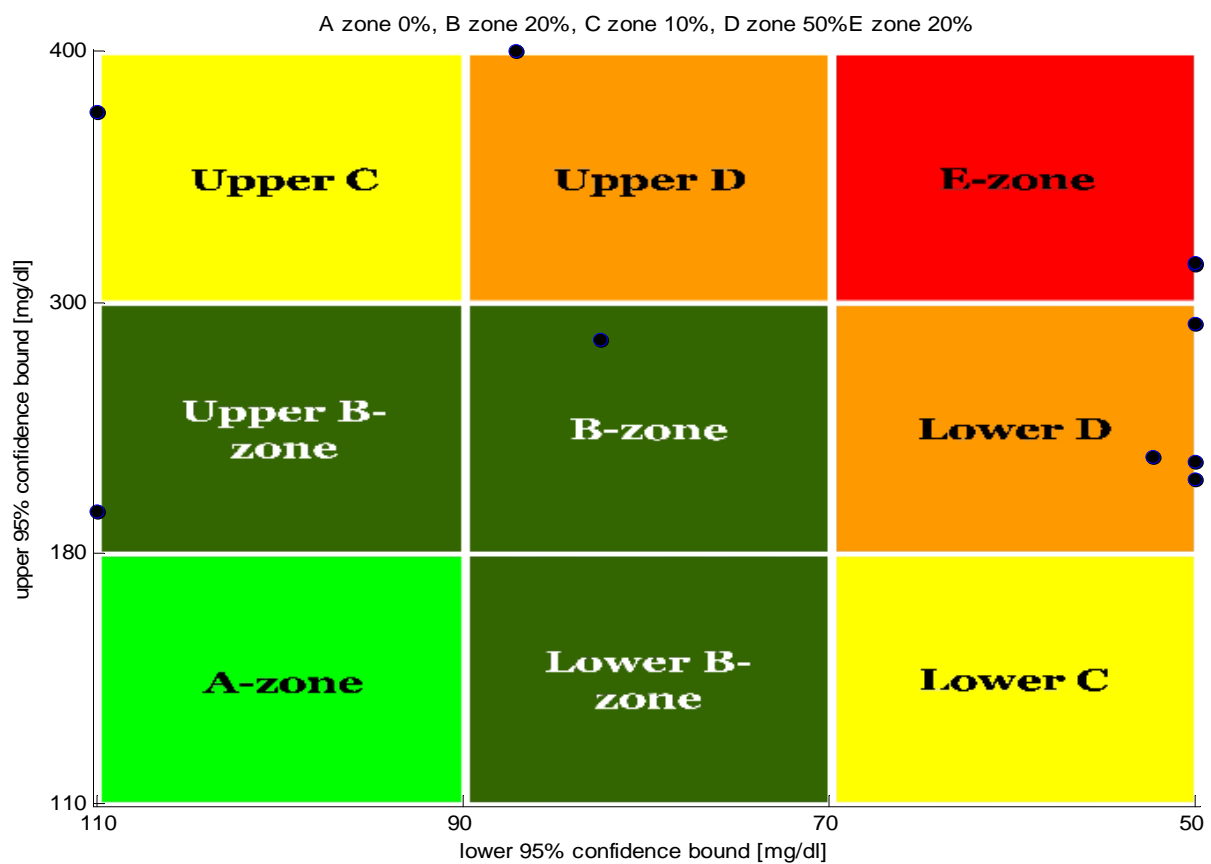
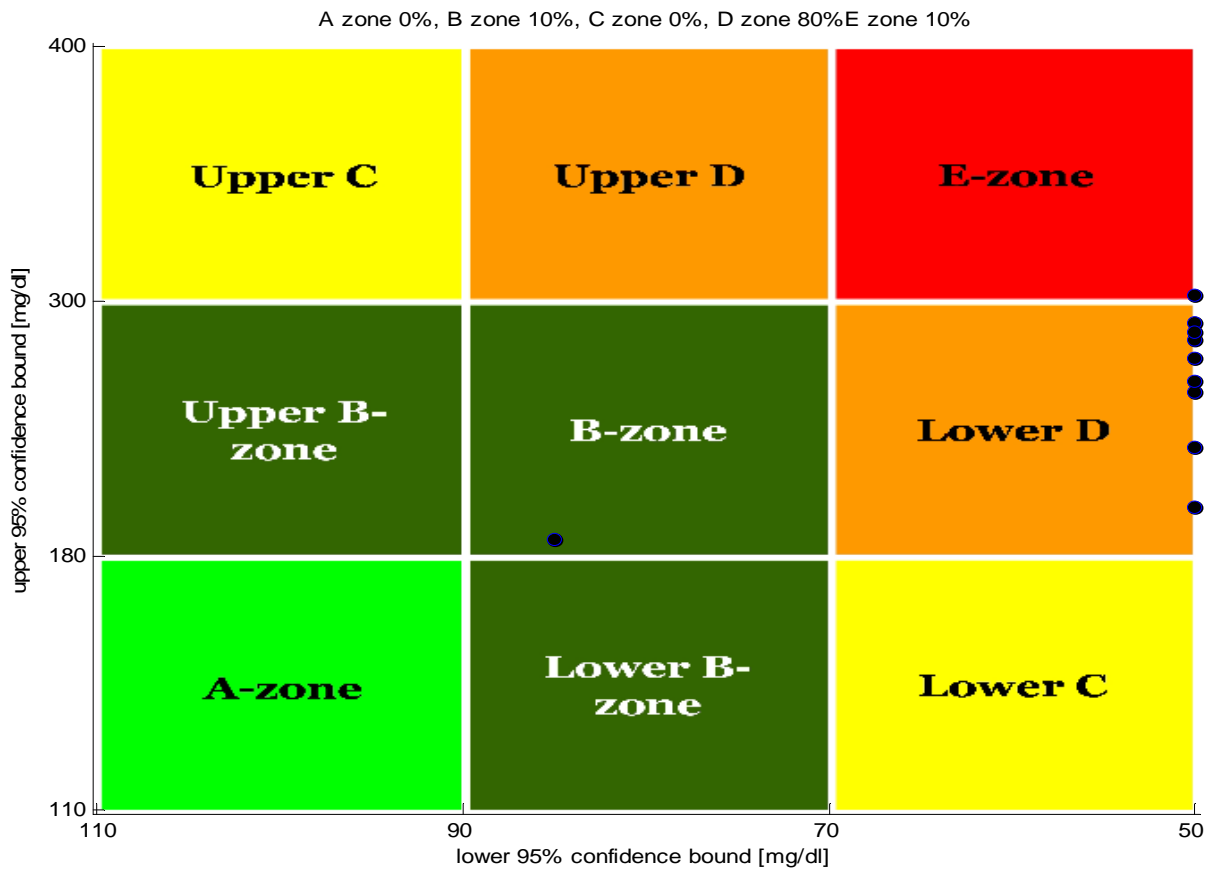
Το Control Variability Grid Analysis διάγραμμα είναι ένα εργαλείο ελέγχου της απόδοσης ενός ελεγκτή γλυκόζης για ένα σύνολο ατόμων. Ο οριζόντιος άξονας (X) της CVGA αντιπροσωπεύει την ελάχιστη συγκέντρωση γλυκόζης ενώ ο κάθετος άξονας(Y) την μέγιστη συγκέντρωση για ένα προκαθορισμένο χρονικό διάστημα.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι εννέα ζώνες στις οποίες χωρίζεται η CVGA για την ταξινόμηση του γλυκαιμικού ελέγχου:

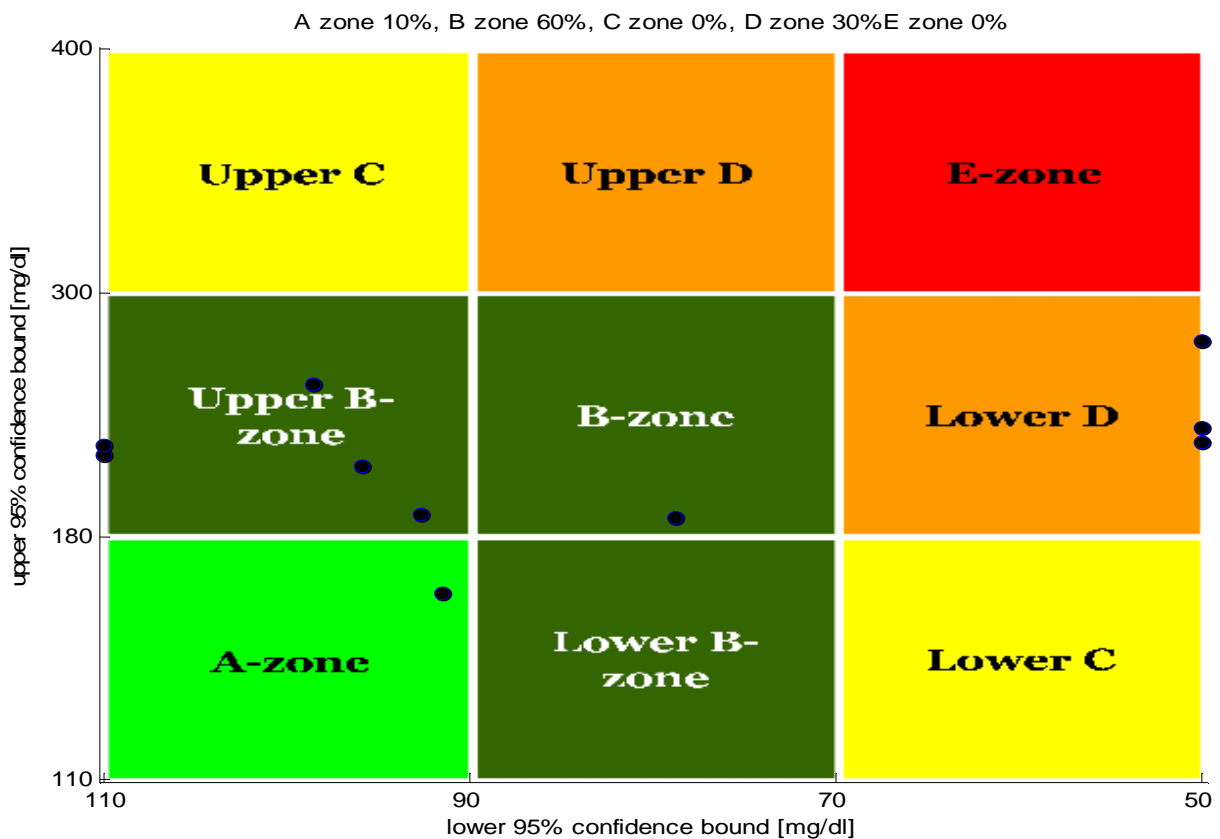
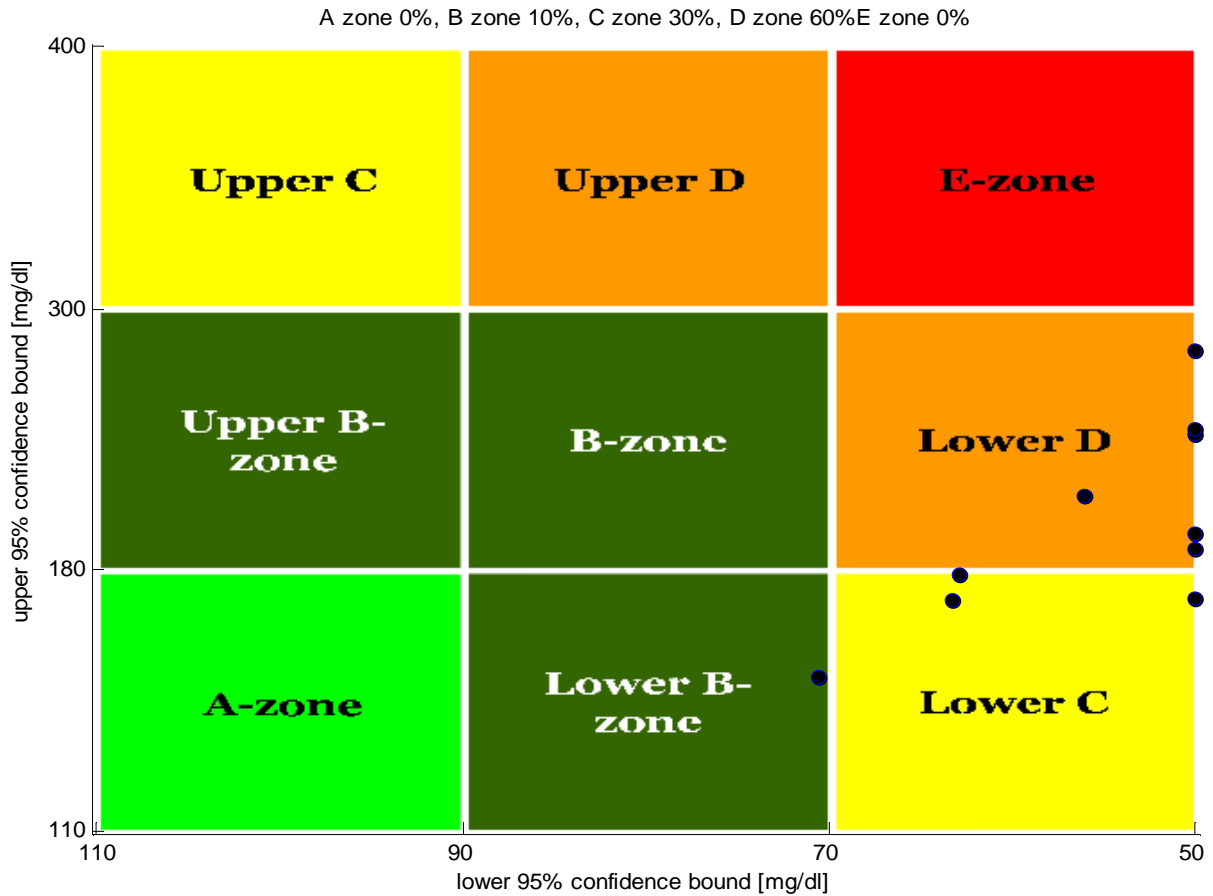
Πίνακας 5.5: Ζώνες της CVGA.

Ζώνη	Εύρος τιμών αξόνων	Συμπεράσματα
Ζώνη Α	X : 90-110 mg/dl Y : 110-180 mg/dl	Βέλτιστος έλεγχος
Ζώνη Β	X : 70-90 mg/dl Y : 180-300 mg/dl	Μη κρίσιμες αποκλίσεις ελέγχου
Άνω ζώνη Β	X : 90-110 mg/dl Y : 180-300 mg/dl	Μικρές αποκλίσεις ελέγχου με τάση προς υπεργλυκαιμία
Κάτω ζώνη Β	X : 70-90 mg/dl Y : 110-180 mg/dl	Μικρές αποκλίσεις ελέγχου με τάση προς υπογλυκαιμία
Άνω ζώνη C	X : 90-110 mg/dl Y : >300 mg/dl	Κακή διόρθωση υπογλυκαιμίας
Κάτω ζώνη C	X : <70 mg/dl Y : 110-180 mg/dl	Κακή διόρθωση υπεργλυκαιμίας
Άνω ζώνη D	X : 70-90 mg/dl Y : >300 mg/dl	αποτυχία διόρθωσης υπεργλυκαιμίας
Κάτω ζώνη D	X : <70 mg/dl Y : 180-300 mg/dl	αποτυχία διόρθωσης υπογλυκαιμίας
Ζώνη E	X : <70 mg/dl Y : >300 mg/dl	Εσφαλμένος έλεγχος

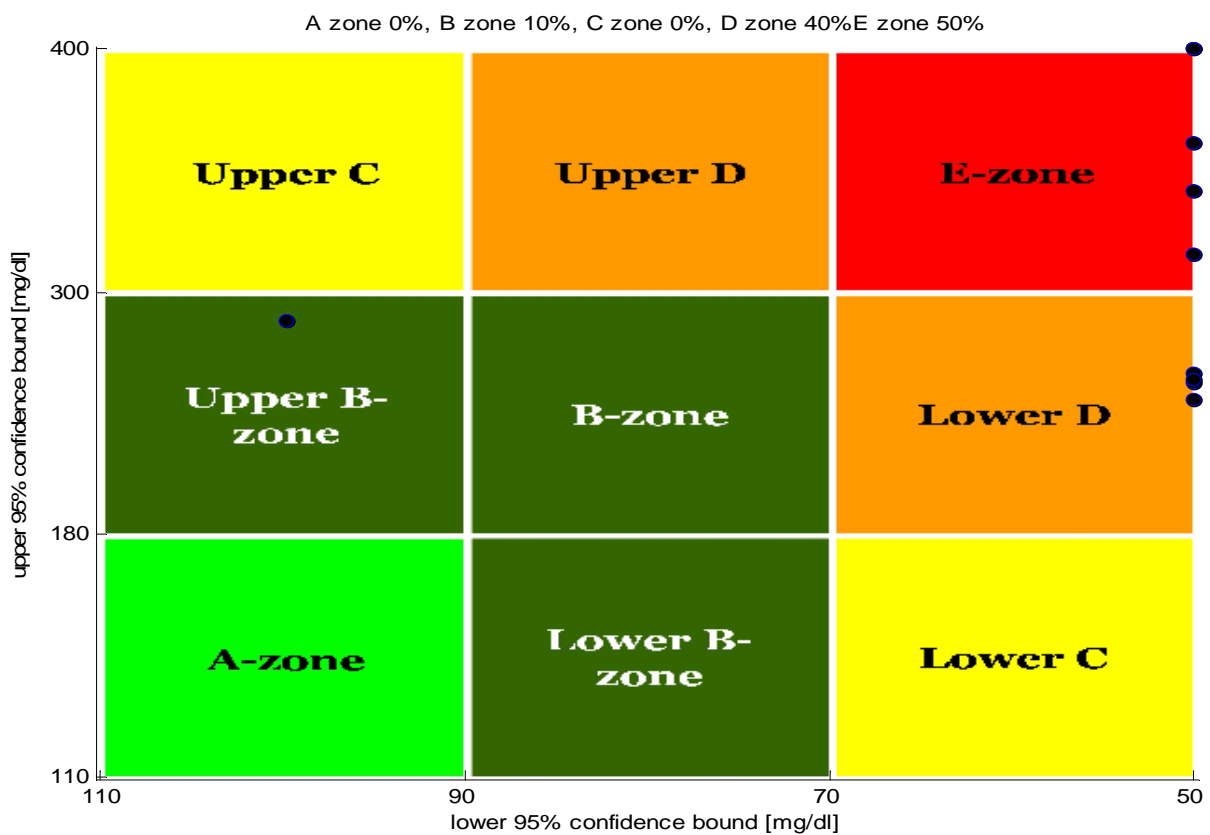
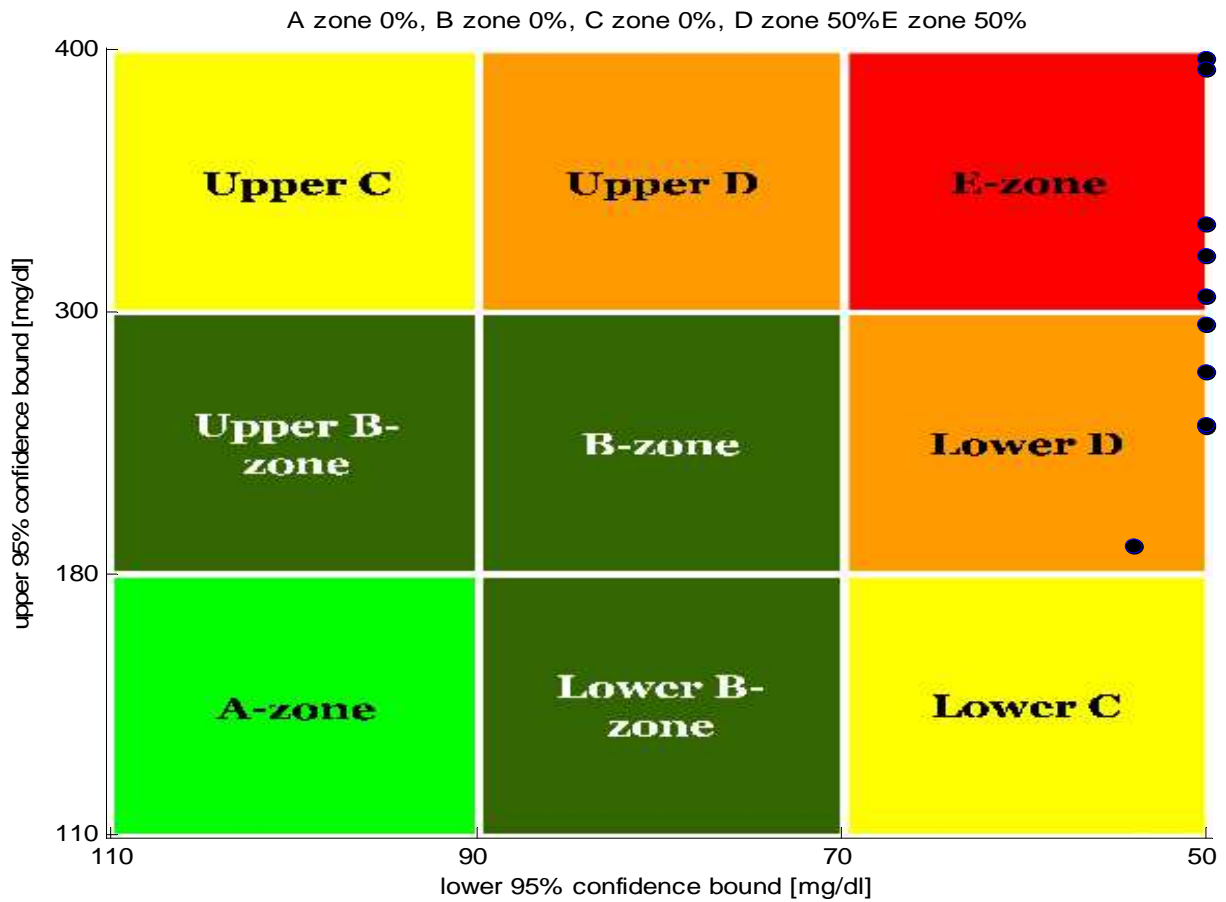
Παρακάτω στα σχήματα 5.7, 5.8, 5.9 παρουσιάζονται τα διαγράμματα που απεικονίζουν την Control Variability Grid Analysis(CVGA) για τους πληθυσμούς των ασθενών για κάθε ελεγκτή στον οποίο υλοποιήθηκαν.



Σχήμα 5.31: CVGA για τους 10 εφήβους κατά τον έλεγχο με τον PID(άνω διάγραμμα).
CVGA για τους 10 εφήβους κατά τον έλεγχο με τον PD(κάτω διάγραμμα).



Σχήμα 5.32: CVGA για τους 10 ενήλικες κατά τον έλεγχο με τον PID (άνω διάγραμμα).
CVGA για τους 10 ενήλικες κατά τον έλεγχο με τον PD (κάτω διάγραμμα).



Σχήμα 5.33: CVGA για τα 10 παιδιά κατά τον έλεγχο με τον PID(άνω διάγραμμα).
CVGA για τα 10 παιδιά κατά τον έλεγχο με τον PD(κάτω διάγραμμα).

Κεφάλαιο 6

Συμπεράσματα – Μελλοντικές Ενέργειες

6.1 Συμπεράσματα της σύγκρισης των δύο ελεγκτών

Ο Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός ελεγκτής επιτυγχάνει καλύτερο έλεγχο στους ενήλικες σε σχέση με τους άλλους ασθενείς. Και αυτό γιατί, όπως φαίνεται και στους πίνακες 5.2-5.4, ο PID ελέγχει αρκετά καλύτερα τις υπογλυκαιμίες και τις υπεργλυκαιμίες στους ενήλικες σε σχέση με τους εφήβους και τα παιδιά. Γενικά, η καμπύλη της ινσουλίνης ακολουθεί την καμπύλη της γλυκόζης αλλά πολλές φορές η παρεχόμενη ποσότητα ινσουλίνης οδηγεί σε υπογλυκαιμίες, μετά τα γεύματα, ιδιαίτερα στους εφήβους και τα παιδιά. Συγκεκριμένα, όπως φαίνεται στα CVGA διαγράμματα, για το 80% των εφήβων ο ελεγκτής αποτυγχάνει να ελέγξει τις υπογλυκαιμίες, το 10% των εφήβων βρίσκεται εντός των κλινικά αποδεκτών ορίων 70-300 mg/dl και ένα άλλο 10% βρίσκεται εκτός των κλινικά αποδεκτών ορίων. Ενώ για το 50% των παιδιών ο ελεγκτής αποτυγχάνει να ελέγξει τις υπογλυκαιμίες και το άλλο 50% των παιδιών βρίσκεται εκτός των κλινικά αποδεκτών ορίων. Αντίθετα, για το 60% των ενηλίκων ο ελεγκτής αποτυγχάνει να ελέγξει τις υπογλυκαιμίες, για το 30% ο ελεγκτής αποτυγχάνει να ελέγξει τις υπεργλυκαιμίες και το 10% έχει τιμές γλυκόζης στην επιθυμητή περιοχή 70-180 mg/dl.

Ο Αναλογικός-Διαφορικός ελεγκτής επιτυγχάνει καλύτερη επίδοση στους ενήλικες σε σχέση με τους άλλους ασθενείς, καθώς ο PD ελέγχει αρκετά καλύτερα τις υπογλυκαιμίες και τις υπεργλυκαιμίες στους ενήλικες σε σχέση με τους εφήβους και τα παιδιά. Ο PD καταφέρνει να ελέγξει ικανοποιητικά τις υπογλυκαιμίες σε όλους τους ασθενείς αλλά αυξάνει σημαντικά τις υπεργλυκαιμίες σε σχέση με τον PID. Συγκεκριμένα, όσον αφορά τους ενήλικες, το 60% βρίσκεται εντός των κλινικά αποδεκτών ορίων 70-300 mg/dl με μια μικρή τάση προς υπεργλυκαιμίες, για το 30% ο ελεγκτής αποτυγχάνει να ελέγξει τις υπογλυκαιμίες και το άλλο 10% επιτυγχάνει βέλτιστο έλεγχο. Ο PD επιτυγχάνει χαμηλότερης ποιότητας έλεγχο στα παιδιά, αφού για το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (>50%) ο ελεγκτής επιτυγχάνει εσφαλμένο έλεγχο ενώ ένα 40% δεν καταφέρνει να ελέγξει τις υπογλυκαιμίες. Τέλος, όσον αφορά τους εφήβους, το ποσοστό των ασθενών όπου παρατηρείται εσφαλμένος έλεγχος είναι αρκετά μικρότερο σε σχέση με τα παιδιά, καθώς το 50% των εφήβων αποτυγχάνει να ελέγξει τις υπογλυκαιμίες, για ένα 20% παρατηρείται εσφαλμένος έλεγχος ενώ ένα 20% βρίσκεται εντός των κλινικά αποδεκτών ορίων 70-300 mg/dl.

Όσον αφορά τις μέσες τιμές γλυκόζης, στον PID ελεγκτή, οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν μέσες τιμές κοντά στο επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης, με τις κυριότερες αποκλίσεις να εμφανίζονται στους εφήβους και τα παιδιά. Στα παιδιά, οι περισσότεροι ασθενείς έχουν προγευματική γλυκόζη κοντά στο επιθυμητό επίπεδο ή πολύ κάτω από αυτό(σε υπογλυκαιμία) ενώ η μεταγευματική γλυκόζη έχει αρκετά υψηλές τιμές. Επίσης, όσον αφορά τους δείκτες LBG1, HBGI, risk index και τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης, οι τιμές των δεικτών αυτών είναι υψηλότερες στα παιδιά ενώ βελτιώνονται αρκετά(μικραίνουν) στους εφήβους και ακόμα περισσότερο στους ενήλικες. Επομένως, στους ενήλικες έχουμε την καλύτερη επίδοση.

Αντίθετα, στον PD ελεγκτή, οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν μέσες τιμές πάνω από το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και κυμαίνονται σε υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές στον PID ελεγκτή. Στα παιδιά, οι περισσότεροι ασθενείς έχουν υψηλότερες τιμές προγευματικής γλυκόζης σε σχέση με τον PID (χωρίς υπογλυκαιμίες) ενώ η μεταγευματική γλυκόζη εξακολουθεί να εμφανίζει αρκετά υψηλές τιμές. Όσον αφορά τις τιμές των ανωτέρω δεικτών, ο δείκτης LBG1 είναι αρκετά βελτιωμένος σε σχέση με τον PD ενώ ο HBGI εμφανίζει υψηλότερες τιμές στους περισσότερους ασθενείς, κάτι το οποίο αποτυπώνεται και στο γεγονός ότι ο PD καταφέρνει να ελέγξει ικανοποιητικά τις υπογλυκαιμίες σε όλους τους ασθενείς αλλά αυξάνει σημαντικά τις υπεργλυκαιμίες σε σχέση με τον PID. Ο δείκτης κινδύνου Risk index βελτιώνεται σε σχέση με τον PID(κάτι το οποίο υποδεικνύει βελτιωμένη ευστάθεια) ενώ η τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης βελτιώνεται στους ενήλικες αλλά δεν σημειώνει σημαντική μεταβολή στους άλλους ασθενείς.

Συνοψίζοντας, καταλήγουμε στο ότι ο PD επιτυγχάνει οριακά καλύτερο έλεγχο από τον PID. Καταρχάς, ο PD ενώ καταφέρνει να ελέγξει ικανοποιητικά τις υπογλυκαιμίες σε όλους τους ασθενείς, αυξάνει σημαντικά τις υπεργλυκαιμίες σε σχέση με τον PID, με βέλτιστα αποτελέσματα στους ενήλικες, όπου έχουμε σημαντική βελτίωση. Από την άλλη, ο PD εμφανίζει οριακά βελτιωμένη ευστάθεια, κάτι το οποίο υποδεικνύεται από την μείωση του δείκτη κινδύνου σε σχέση με τον PID.

6.2 Βελτιστοποίηση ελεγκτών

Οι ελεγκτές που υλοποιήθηκαν παραπάνω έχουν πολλά περιθώρια βελτίωσης, ώστε να επιτυγχάνουν ικανοποιητικό έλεγχο της γλυκόζης.

Ο PID, λόγω του ολοκληρωτικού όρου και κατά συνέπεια λόγω του γεγονότος ότι ο όρος αυτός οδηγεί σε άθροιση όλων των σφαλμάτων προηγούμενων χρονικών στιγμών με ισότιμο τρόπο, προκαλεί υπερβολική αύξηση του όρου αυτού με αποτέλεσμα την αύξηση της παρεχόμενης ινσουλίνης και την εμφάνιση υπογλυκαιμιών. Επίσης, είδαμε ότι ο PD, λόγω απουσίας του ολοκληρωτικού όρου, διαχειρίζεται ικανοποιητικά τις υπογλυκαιμίες αλλά αποτυγχάνει να διορθώσει τις υπεργλυκαιμίες. Επομένως, μια πιθανή λύση βελτίωσης του PID θα ήταν να βρεθεί ένας τρόπος μείωσης και όχι απαλοιφής (όπως συμβαίνει στον PD) του ολοκληρωτικού όρου. Αυτό θα μπορούσε να επιτευχθεί με έναν αλγόριθμο ο οποίος θα λαμβάνει υπόψη τις πιο πρόσφατες μετρήσεις της γλυκόζης με μεγαλύτερη βαρύτητα. Έτσι, θα αγνοούνται παλιότερες διαταραχές που έχουν ήδη αντιμετωπιστεί. Αυτό θα μπορούσε να επιτευχθεί με την χρήση ενός Fading Memory PID αλγόριθμου.

Επίσης, ένας τρόπος βελτίωσης του PID θα ήταν ο αυτοσυντονιζόμενος PID, όπου ο απλός PID συνδυάζεται με αναλογικό νευρωνικό δίκτυο και έτσι ο ελεγκτής ενημερώνει τις παραμέτρους του σε πραγματικό χρόνο δίνοντάς του την δυνατότητα να προσαρμόζεται σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς και τις ημερήσιες ανάγκες σε ινσουλίνη.

Ένας άλλος τρόπος βελτίωσης τόσο του PID όσο και του PD θα ήταν η χρήση ενός μεταβλητού επιθυμητού επιπέδου αναφοράς της γλυκόζης (αντί της σταθερής τιμής 120 mg/dl), το οποίο θα ενημερώνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Ως αποτέλεσμα, τα σφάλματα των ελεγκτών κάθε χρονική στιγμή θα εμφανίζουν μικρότερες τιμές και ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμιών θα μειώνεται σημαντικά παρέχοντας όμως την απαραίτητη ινσουλίνη.

Επίσης, προκειμένου να επιτευχθεί βέλτιστος έλεγχος της γλυκόζης, οι παραπάνω ελεγκτές θα μπορούσαν να συνδυαστούν με τεχνικές όπως η πρόσθια τροφοδότηση (feedforward). Η πρόσθια τροφοδότηση έχει την μορφή μιας bolus δόσης ινσουλίνης που χορηγείται πριν το γεύμα και η οποία υπολογίζεται ως το άθροισμα της δόσης που προκύπτει από την πρόσθια τροφοδότηση και την έξοδο του ελεγκτή (η οποία με την σειρά της υπολογίζεται με βάση την ανάδραση του συστήματος). Η πρόσθια τροφοδότηση αφορά πληροφορίες σχετικά με τον χρόνο λήψης κάποιου γεύματος και την ποσότητα υδατανθράκων που θα καταναλωθεί.

Τέλος, συχνά χρησιμοποιείται το φίλτρο Kalman για την εκτίμηση της κατάστασης του συστήματος, με στόχο την πρόβλεψη υπογλυκαιμιών και την ενεργοποίηση μηχανισμών ασφαλείας (όπως το κλείσιμο της αντλίας ινσουλίνης).

6.3 Ανοικτά ζητήματα στην ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος

Στις μέρες μας, παρόλο την ταχύτατη ανάπτυξη τόσο του τεχνητού παγκρέατος όσο και γενικότερα της τεχνολογίας και της επιστήμης, ωστόσο υπάρχουν πολλές προκλήσεις και ανοικτά ζητήματα που πρέπει να αντιμετωπιστούν προκειμένου να επιτευχθεί η χρήση του στα άτομα με ΣΔ Τύπου Ι.

Ένα σημαντικό βήμα προς τη βελτίωση της απόδοσης του τεχνητού παγκρέατος θα αποτελούσε η αυτόματη χορήγηση γλυκαγόνης. Θα μπορούσαμε δηλαδή, εκτός από την χορήγηση ινσουλίνης, να χορηγούμε στον ασθενή και γλυκαγόνη όταν ο αλγόριθμος αντιλαμβάνεται υπογλυκαιμίες. Με αυτόν τον τρόπο θα εκμηδενίζονταν οι επιπλοκών του ΣΔ καθώς θα κινούμαστε ανάμεσα στα φυσιολογικά όρια και ως αποτέλεσμα θα βελτιωνόταν δραματικά η ποιότητα ζωής των διαβητικών.

Ένα δεύτερο ζήτημα για την ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος είναι η ανάπτυξη αξιόπιστων συστημάτων συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης. Τα συστήματα αυτά θα παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για την εικόνα των επιπέδων γλυκόζης αφού ο ασθενής θα έχει την δυνατότητα να γνωρίζει κάθε χρονική στιγμή ποιο είναι το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα του. Ωστόσο, στα συστήματα αυτά, εισάγεται ένας χρόνος καθυστέρησης λόγω της δυναμικής της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο. Επομένως, οι αισθητήρες μέτρησης γλυκόζης του μέλλοντος θα περιλαμβάνουν βελτιωμένες τεχνικές βαθμονόμησης, οι οποίες θα ελαχιστοποιούν τα σφάλματα μέτρησης και θα βελτιώνουν την ποιότητα ζωής του ασθενή, αφού θα ελαχιστοποιούνταν οι επίπονες μετρήσεις μέσω των συμβατικών διατάξεων ώστε να γίνει η βαθμονόμηση.

Επίσης, θα πρέπει οι τιμές της γλυκόζης να αποστέλλονται εύκολα σε κάποια συσκευή του ασθενή, είτε κάποιο υπολογιστή είτε κάποιο κινητό τηλέφωνο-smartphones. Προς αυτήν την κατεύθυνση κινείται η εταιρεία Pancreum.

Ένα επιπλέον ζήτημα αποτελεί η ανάπτυξη ενδοφλέβιων ή υποδόριων εμφυτεύσιμων αισθητήρων, οι οποίοι θα μπορούν να λειτουργούν για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς βαθμονόμηση. Έτσι, θα εξασφαλίζεται αξιοπιστία, ακρίβεια και άνεση.

Ένα τελευταίο ζήτημα για την βαθύτερη κατανόηση του μηχανισμού ινσουλίνης-γλυκόζης και την ανάπτυξη και αξιολόγηση ελεγκτών πριν την εφαρμογή τους σε κλινικές μελέτες αποτελεί η ανάπτυξη αξιόπιστων *in silico* μοντέλων προσομοίωσης του συστήματος ινσουλίνης-γλυκόζης.

Βιβλιογραφία

- [1] <http://www.idf.org/> Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη.
- [2] <http://www.idf.org/diabetesatlas/> IDF Diabetes Atlas.
- [3] <http://diabeteswatch.net/> Σακχαρώδης Διαβήτης.
- [4] http://en.wikipedia.org/wiki/PID_controller PID controller. Wikipedia, The free Encyclopedia.
- [5] http://www.grobot.gr/PID_Algorithms_Pbasic_v.1.pdf Μείντάνης Ιωάννης, PID Control Algorithms.
- [6] <http://dspace.lib.ntua.gr/handle/123456789/4644> Κεντρική Βιβλιοθήκη Ε.Μ.Π., Ανάπτυξη Ελεγκτή Γλυκόζης Βασισμένου σε Γραμμικό Αυτοσυντονιζόμενο Μοντέλο Πρόβλεψης για Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου Ι.
- [7] http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/ Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.
- [8] <http://www.periodontology.gr/0010000141/%CF%83%CE%B1%CE%BA%CF%87%CE%B1%CF%81%CF%89%CE%B4%CE%B7%CF%82-%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CE%B2%CE%B7%CF%84%CE%B7%CF%82.html#perilipsi>. Ελληνική Περιοδοντολογική Εταιρεία, Σακχαρώδης Διαβήτης.
- [9] <http://www.endolaser.gr/Contents.aspx?CatId=32> Ιατρική Μονάδα Παχυσαρκίας, Παχυσαρκία και διαβήτης.
- [10] http://www.isletsofhope.com/medical/pancreas_1.html#tissues
- [11] <http://www.ede.gr/> Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία.
- [12] http://www.incardiology.gr/pathiseis_sd/index.htm Σακχαρώδης Διαβήτης.
- [13] <http://www.neaygeia.gr/page.asp?p=514> Σακχαρώδης Διαβήτης.
- [14] <http://www.glaxosmithkline.gr/diabetes.html> Διαβήτης.
- [15] <http://www.diabetes-med.gr/> Σακχαρώδης Διαβήτης.
- [16] Γεώργιος Δημητριάδης, Ορισμός, ταξινόμηση και διάγνωση του Σακχαρώδους Διαβήτη.
- [17] Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 23,1:78-86, 2010, Σακχαρώδης Διαβήτης: Διάγνωση και ταξινόμηση.

- [18] Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 21,2: 123-129, 2008, Συνεχής καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης με τη χρήση ειδικών αισθητήρων.
- [19] Gianni Marchetti, Massimiliano Barolo, Lois Jovanovic, Howard Zisser, Dale E. Seborg: A feedforward-feedback glucose control strategy for type 1 diabetes mellitus, July 2007.
- [20] http://en.wikipedia.org/wiki/H_infinity H_infinity, Wikipedia, The free Encyclopedia.
- [21] http://en.wikipedia.org/wiki/Optimal_control Optimal Control, Wikipedia, The free Encyclopedia.
- [22] http://en.wikipedia.org/wiki/Model_predictive_control Model_predictive_control, Wikipedia, The free Encyclopedia.
- [23] http://www.medgadget.com/2005/04/glucowatch_g2_b.html
- [24] http://en.wikipedia.org/wiki/Insulin_pen Insulin pen, Wikipedia, The free Encyclopedia.
- [25] Σπύρος Τζαφέστας: Υπολογιστική Νοημοσύνη, Τόμος Α:Μεθοδολογίες, Αθήνα 2002.
- [26] UVa T1DM simulator user guide.
- [27] http://en.wikipedia.org/wiki/Blood_glucose_monitoring Blood_glucose_monitoring, Wikipedia, The free Encyclopedia.
- [28] Θεοδώρα Α. Γαλάνη: Ανάπτυξη Αναλογικού-Ολοκληρωτικού-Διαφορικού Αλγορίθμου για τον Έλεγχο της Συγκέντρωσης της Γλυκόζης σε Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου Ι, Διπλωματική εργασία, Αθήνα 2010.
- [29] Μαρία Ι. Ρόζου: Ανάπτυξη Ελεγκτή Γλυκόζης Βασισμένου σε Γραμμικό Αυτοσυντονιζόμενο Μοντέλο Πρόβλεψης για Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου Ι, Διπλωματική εργασία, Αθήνα 2011.
- [30] Κωνσταντία Χ. Ζαρκογιάννη: Ευφυή Συστήματα Υποστήριξης Εξατομικευμένων Ιατρικών Αποφάσεων για τη Διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη, Διδακτορική Διατριβή, Αθήνα 2011.