



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Ανάπτυξη Ελεγκτή Γλυκόζης για Άτομα με Σακχαρώδη
Διαβήτη Τύπου 1: Χρήση Αναλογικού Διαφορικού
Ελέγχου με Εξασθένηση Μνήμης

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΜΑΡΙΑΣ

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Οκτώβριος 2015



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Ανάπτυξη Ελεγκτή Γλυκόζης για Άτομα με Σακχαρώδη
Διαβήτη Τύπου 1: Χρήση Αναλογικού Διαφορικού
Ελέγχου με Εξασθένηση Μνήμης

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΜΑΡΙΑΣ

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

.....

.....

.....

Κωνσταντίνα Νικήτα

Διονύσιος Δημήτριος

Ανδρέας Γεώργιος

Κουτσούρης

Σταφυλοπάτης

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Οκτώβριος 2015

.....
Μαρία Θ. Αθανασίου

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

Copyright © Αθανασίου Μαρία

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 προς τον 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.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα αρχικά να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα. Κωνσταντίνα Νικήτα για την ευκαιρία να εκπονήσω τη διπλωματική μου εργασία στο Εργαστήριο Βιοϊατρικών Προσομοιώσεων και Απεικονιστικής Τεχνολογίας, μελετώντας ένα θέμα, η διερεύνηση του οποίου με ενθουσίασε σε μεγάλο βαθμό και κατέστησε την επιθυμία μου να το ανακαλύψω σε βάθος αδιάκοπη. Ιδιαίτερα ευχαριστώ, εντούτοις, και την κα. Κωνσταντία Ζαρκογιάννη, η οποία σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου με καθοδήγησε, με υποστήριξε και ήταν πάντα διαθέσιμη προκειμένου να μου παρέχει γνώση και πολύτιμες συμβουλές, προωθώντας την εξέλιξη της εργασίας μου.

Περίληψη

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η σχεδίαση, η ανάπτυξη και η αξιολόγηση ενός αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης για άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔΤ1). Ο ελεγκτής γλυκόζης είναι κλειστού βρόχου, χρησιμοποιεί την υποδόρια οδό και εκτιμά σε πραγματικό χρόνο τον απαιτούμενο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης σε άτομα με ΣΔΤ1 που εφαρμόζουν Διάταξη Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης (ΔΣΜΓ) και Αντλία Συνεχούς Έγχυσης Ινσουλίνης (ΑΣΕΙ). Καθώς τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος αποτελούν το κύριο χαρακτηριστικό του Σακχαρώδους Διαβήτη (ΣΔ), μιας πάθησης που οφείλεται στη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, στόχο ενός αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης συνιστά η ρύθμιση και η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος εντός φυσιολογικών ορίων. Ο ελεγκτής γλυκόζης, η ΔΣΜΓ και η ΑΣΕΙ συνθέτουν το «Τεχνητό Πάγκρεας», δηλαδή ένα σύστημα ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου, το οποίο προσδοκά να υποκαταστήσει τη λειτουργία του φυσιολογικού παγκρέατος, που είναι προβληματική στην περίπτωση του ΣΔ.

Η ανάπτυξη του υπό μελέτη ελεγκτή γλυκόζης βασίζεται στη χρήση Αναλογικού Διαφορικού Ελέγχου με Εξασθένηση Μνήμης (Fading Memory Proportional Derivative Control-FMPD Control). Παράλληλα, στον αλγόριθμο ενσωματώνονται ένα σύστημα προσαρμογής των παραμέτρων του σε πραγματικό χρόνο, το οποίο χρησιμοποιεί τεχνικές ασαφούς λογικής, και ένα σύστημα πρόβλεψης των επερχόμενων υπογλυκαιμικών επεισοδίων, που σχεδιάζεται με βάση ένα γραμμικό αυτοπαλινδρομικό μοντέλο. Ο ελεγκτής δέχεται ως εισόδους προηγούμενες καταγραφές γλυκόζης, προηγούμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και πληροφορίες για τα λαμβανόμενα γεύματα και εξάγει κατάλληλο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης. Για την αξιολόγηση της απόδοσης και της ευρωστίας του προτεινόμενου αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης χρησιμοποιήθηκαν οι εικονικοί πληθυσμοί ενηλίκων, εφήβων και παιδιών του προσομοιωτή UVa T1DM. Ο ελεγκτής εξετάστηκε ως προς την ικανότητά του να διαχειρίζεται διαταραχές γευμάτων, καταστάσεις νηστείας, καθυστερήσεις λόγω της χρήσης της υποδόριας οδού, ανακρίβειες στις μετρήσεις γλυκόζης, διαφοροποιήσεις των χαρακτηριστικών του μεταβολισμού της γλυκόζης, που υφίστανται μεταξύ των ατόμων με ΣΔΤ1, καθώς και λανθασμένες εκτιμήσεις της περιεχόμενης ποσότητας των υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα.

Λέξεις κλειδιά

Σακχαρώδης Διαβήτης, γλυκόζη, ινσουλίνη, υποδόρια οδός, Τεχνητό Πάγκρεας, Αναλογικός Διαφορικός Έλεγχος με Εξασθένηση Μνήμης, δυναμική προσαρμογή, ασαφής λογική, μοντέλο πρόβλεψης, αυτοπαλινδρομικό μοντέλο

Abstract

The present thesis aims at the design, the development and the evaluation of a glucose control algorithm for patients with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). The closed loop glucose controller uses the subcutaneous route and provides real time estimations of the appropriate insulin infusion rates for T1DM patients applying Continuous Glucose Monitoring Systems (CGMS) and Subcutaneous Insulin Infusion Pumps (SIIP). Since elevated blood glucose levels constitute the main characteristic of Diabetes Mellitus (DM), a disease connected to glucose metabolism disorder, a glucose control algorithm aims at the regulation and maintenance of blood glucose levels within the physiological range. The glucose controller closes the loop between the CGMS and the SIIP toward the development of “Artificial Pancreas”, i.e. a closed loop glucose control system aiming at substituting the physiological pancreas, which dysfunctions in the case of DM.

The development of the proposed glucose controller is based on the Fading Memory Proportional Derivative Control (FMPDC). In addition to this, the control algorithm incorporates a tuning system for the real time adaptation of the FMPD parameters, using fuzzy logic techniques, and a model for the prediction of the upcoming hypoglycemic episodes, which is based on a linear autoregressive model. Previous glucose records, previous insulin infusion rates and meal information are fed into the controller, which responds quickly by suggesting an appropriate insulin infusion rate. For the evaluation of the under study glucose controller’s performance, the UVa T1DM Simulator was used. The controller was tested against its ability to handle meal disturbances, fasting conditions, delays due to the use of the subcutaneous route, inaccuracies connected to glucose measurement noise, interpatient variability and erroneous meal size estimations.

Keywords

Diabetes Mellitus, glucose, insulin, subcutaneous route, Artificial Pancreas, FMPD Control, dynamic adaptation, fuzzy logic, prediction model, autoregressive model

Περιεχόμενα	σελ.
Ευχαριστίες	6
Περίληψη	8
Abstract	9
Περιεχόμενα	11
Υπότιτλοι Σχημάτων και Χαρτών	13
Υπέριτλοι Πινάκων	17
Πρόλογος	19
1 Μεταβολισμός Γλυκόζης	21
1.1. Εισαγωγή	21
1.2. Ομοιόσταση Γλυκόζης	21
1.3. Η Ινσουλίνη, η Γλυκαγόνη και οι Ινκρετινικές Ορμόνες	25
1.4. Σακχαρώδης Διαβήτης	30
1.4.1. Διάγνωση του ΣΔ	32
1.4.2. Επιδημιολογία του ΣΔ και Στατιστικά Στοιχεία	33
1.4.3. Επιπλοκές ΣΔ	39
2 Γλυκαιμικός Έλεγχος	43
2.1. Εισαγωγή	43
2.2. Μέτρηση Γλυκόζης	44
2.2.1. Συμβατικές Διατάξεις	44
2.2.2. Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης	45
2.3. Έγχυση Ινσουλίνης	56
2.3.1. Ημερήσιες Πολλαπλές Ενέσιμες Δόσεις Ινσουλίνης	58
2.3.2. Αντλίες Έγχυσης Ινσουλίνης	60
2.4. Θεραπευτικές Αγωγές για την Αντιμετώπιση του ΣΔ	64
3 Τεχνητό Πάγκρεας	68
3.1. Εισαγωγή	68
3.2. Αλγόριθμοι Ελέγχου Γλυκόζης Κλειστού Βρόχου	70
3.2.1. Αναλογικός-Διαφορικός-Ολοκληρωτικός Έλεγχος	71
3.2.2. Έλεγχος Βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης	74
3.2.3. Έλεγχος Βασισμένος σε Ασαφή Λογική	81
3.2.4. Βέλτιστος Γραμμικός Έλεγχος	84
3.2.5. Αυτοσυντονιζόμενος Έλεγχος	87
3.2.6. H_{∞} Ελεγκτής	88

3.2.7. Άλλες Προσεγγίσεις	91
3.3. Μοντέλα Μεταβολισμού της Γλυκόζης	94
3.3.1. Μοντέλα Εικονικού Ασθενή	95
3.3.2. Προσομοιωτής UNa T1DM	104
3.4. Περιοριστικοί Παράγοντες και Προκλήσεις στον Έλεγχο Γλυκόζης	106
3.4.1. Το Ζήτημα της Υπογλυκαιμίας	107
4 Ανάπτυξη Συστήματος Ελέγχου Γλυκόζης με χρήση Αναλογικού Διαφορικού Ελεγκτή με Εξασθένηση Μνήμης	116
4.1. Εισαγωγή	116
4.2. Μεθοδολογία	117
4.2.1. Ο Αναλογικός-Διαφορικός Αλγόριθμος Ελέγχου με Εξασθένηση Μνήμης (<i>Fading Memory Proportional Derivative Control-FMPD Control</i>)	118
4.2.2. Σύστημα Ενημέρωσης των Παραμέτρων του Αναλογικού Διαφορικού Ελεγκτή με Εξασθένηση Μνήμης	121
4.2.3. Σύστημα Πρόβλεψης Υπογλυκαιμικών Επεισοδίων	126
4.2.4. Ανακοίνωση Γεύματος	128
5 Αξιολόγηση	130
5.1. Εισαγωγή	130
5.2. <i>In silico</i> Αξιολόγηση του Συστήματος Ελέγχου Γλυκόζης	130
5.2.1. Αξιολόγηση του ARX Μοντέλου Πρόβλεψης	131
5.2.2. <i>In silico</i> Αξιολόγηση του Αλγορίθμου Ελέγχου Γλυκόζης	141
6 Συμπεράσματα-Μελλοντική Έρευνα	167
6.1. Εισαγωγή	167
6.2. Συμπεράσματα	168
6.3. Μελλοντική Έρευνα	169
Βιβλιογραφία	173

Υπότιτλοι Σχημάτων και Χαρτών

Σχήματα

σελ.

1.1. Ροή γλυκόζης στον οργανισμό κατά τη διάρκεια της ημέρας	23
1.2. Λειτουργία παγκρέατος	24
1.3. Παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκριση ινσουλίνης	25
1.4. Το φαινόμενο ινκρετίνης. Απεικονίζεται η διαφορά της εκκρινόμενης ινσουλίνης όταν η γλυκόζη χορηγείται από το στόμα σε σχέση με αυτή που εκκρίνεται όταν η ίδια ποσότητα γλυκόζης χορηγηθεί ενδοφλέβια.	28
1.5. Η δράση των πεπτιδίων GIP, GLP-1 στην ομοιόσταση της γλυκόζης [8]. Το πεπτίδιο GLP-1 (γκρι σκούρα βέλη) επιδρά στα α-κύτταρα και β-κύτταρα του παγκρέατος αυξάνοντας την έκκριση ινσουλίνης και μειώνοντας την έκκριση γλυκαγόνης. Η αναστολή της γαστρικής κένωσης, η αύξηση του αισθήματος κορεσμού, η μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και η αύξηση της απορρόφησης γλυκόζης από μύες και λιπώδη ιστό οδηγούν σε μείωση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα. Το πεπτίδιο GIP (γκρι ανοιχτά βέλη) δρα κυρίως στα β-κύτταρα, ενεργοποιώντας την έκκριση ινσουλίνης, και ρυθμίζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων.	29
1.6. Η ομοιόσταση της γλυκόζης- δράσεις ινσουλίνης- γλυκαγόνης- GLP-1. Σε κατάσταση νηστείας, αναστέλλεται η έκκριση ινσουλίνης. Η έκκριση γλυκαγόνης προωθεί τη λιπόλυση, την κετογένεση και την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ μέσω της γλυκογονόλυσης και της γλυκονεογένεσης, ενώ αναστέλλει τη γλυκογένεση. Έτσι, επιτυγχάνεται η κάλυψη των ενεργειακών αναγκών των εγκεφαλικών, νευρικών, μυϊκών και άλλων κυττάρων. Κατά τη λήψη γεύματος, το πεπτίδιο GLP-1 προωθεί την έκκριση ινσουλίνης, αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, καθυστερεί τη γαστρική κένωση ενώ μέσω νευρομεταβιβαστών μειώνει την αίσθηση της πείνας. Η έκκριση ινσουλίνης αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, ενεργοποιεί την απορρόφηση της γλυκόζης από τα κύτταρα (εγκέφαλος, μυϊκός ιστός, λιπώδης ιστός) και προωθεί τη γλυκογένεση στο ήπαρ και σε άλλους ιστούς, ενώ αυξάνει και τη λιπογένεση και την πρωτεϊνοσύνθεση.	30
1.7. Εξάπλωση του ΣΔ σε άτομα 20-79 ετών, έτη 2013 και 2035	35
1.8. Εξάπλωση του ΣΔ για το έτος 2013 με βάση την ηλικία και το εισόδημα	35
1.9. Εξάπλωση του ΣΔ με βάση το φύλο και την ηλικία	36
1.10. Κατανομή περιπτώσεων ΣΔ Τύπου 1 σε παιδιά 0-14 ετών, ανά περιοχή, για το έτος 2013	36
1.11. Ποσοστά θανάτων οφειλόμενων σε ΣΔ επί των συνολικών θανάτων, ανά περιοχή, για το έτος 2013	37
1.12. Ετήσια δαπάνη για την αντιμετώπιση του ΣΔ με βάση την ηλικία, για το έτος 2013	38
1.13. Μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ	40
2.1. (α) Μέτρηση γλυκόζης με fingersticks [12], (β) Λήψη αίματος με χρήση laser για τη μέτρηση της γλυκόζης [13]	44

2.2. ΔΣΜΓ που χρησιμοποιεί την τεχνολογία της φασματοσκόπησης εγγύς υπερύθρου	47
2.3. ΔΣΜΓ που βασίζεται στη φασματοσκοπία Raman	48
2.4. GlucoTrack: ΔΣΜΓ που χρησιμοποιεί τη φωτοακουστική φασματοσκοπία	49
2.5. (α) Το φαινόμενο του αντίστροφου ιονισμού στη μέτρηση της γλυκόζης, (β) GlucoWatch Biographer	51
2.6. Pendra	51
2.7. (α) FreeStyle Navigator-Abbott. Από αριστερά προς τα δεξιά: ηλεκτροχημικός αισθητήρας που τοποθετείται υποδόρια, συσκευή για την τοποθέτηση του αισθητήρα, ραδιοφωνικός πομπός που συνδέεται με τον αισθητήρα και φορητή συσκευή-δέκτης που απεικονίζει τα αποτελέσματα, (β) FreeStyle Libre-Abbott	52
2.8. Οι αισθητήρες Dexcom SEVEN PLUS και Dexcom G4 PLATINUM	53
2.9. Minimed Paradigm REAL-Time Revel με ενσωματωμένη αντλία ινσουλίνης-Medtronic	53
2.10. Glucoday (με βάση την τεχνική της μικροδιάλυσης)	54
2.11. Η δράση των διάφορων τύπων ινσουλίνης	58
2.12. (α) Σύριγγα ινσουλίνης μιας χρήσης, (β) Στυλό ινσουλίνης, (γ) Jet injector	60
2.13. Αντλίες με σετ έγχυσης. (α) Combo Insulin Pump (Accu-Chek): Περιλαμβάνει συσκευή χειρός που λειτουργεί ως μετρητής γλυκόζης αίματος και εξασφαλίζει απομακρυσμένη ρύθμιση της αντλίας μέσω Bluetooth, (β) Vibe (Animas): Παρέχει τη δυνατότητα άμεσης ενσωμάτωσης με τη ΔΣΜΓ Dexcom G4 PLATINUM (Dexcom), (γ) MiniMed Paradigm Veo (Medtronic): Διαθέτει ρύθμιση για αυτόματη διακοπή της χορήγησης ινσουλίνης ως απόκριση σε πολύ χαμηλά επίπεδα γλυκόζης, που μπορεί να αξιοποιηθεί όταν η αντλία χρησιμοποιείται με τη ΔΣΜΓ Enlite (Medtronic)	62
2.14. Η αντλία τύπου patch	63
2.15. Εμπορικά διαθέσιμες αντλίες τύπου patch. (Α) Ompipod-Insulet Corporation, (B) CellNovo-CellNovo (Γ) Jewel Pump-Debiotech (Δ) Solo MicroPump-Medingo, (E) V-Go-Valeritas	64
3.1. Σχηματικό διάγραμμα τεχνητού παγκρέατος για χορήγηση ινσουλίνης με ή χωρίς χρησιμοποίηση εξωγενούς πληροφορίας	69
3.2. Αρχή του MPC ελεγκτή	75
3.3. Η βασική δομή του H_{∞} προβλήματος	89
4.1. Ενδεικτικό διάγραμμα του συστήματος «Τεχνητού Παγκρέατος»	116
4.2. Αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης με χρήση FMPD Ελέγχου	118
4.3. Σύνολα ασάφειας για το μέσο αναλογικό σφάλμα και το μέσο διαφορικό σφάλμα	122
4.4. Σύνολα ασάφειας για την ποσότητα των υδατανθράκων στο επικείμενο γεύμα	123
4.5. Σύνολα ασάφειας για τις παραμέτρους K_{PE} και K_{DE}	123
5.1. Κλασικές Καμπύλες Clarke	132
5.2. Καμπύλες Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 10 Ενηλίκων: (α) με χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 5 λεπτά, (b) με χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 30 λεπτά	133
5.3. Καμπύλες Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 10 Εφήβων: (α) με χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 5 λεπτά, (b) με χρονικό ορίζοντα προβλέψεων	

30 λεπτά	134
5.4. Καμπύλες Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 10 Παιδιών: (a) με χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 5 λεπτά, (b) με χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 30 λεπτά	134
5.5. Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινη γραμμή) και πραγματικών (μπλε γραμμή) επιπέδων γλυκόζης για τους Ενήλικες 3, 7, 9 -Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 5 λεπτά	135
5.6. Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινη γραμμή) και πραγματικών (μπλε γραμμή) επιπέδων γλυκόζης για τους Ενήλικες 3, 7, 9 -Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 λεπτά	136
5.7. Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινη γραμμή) και πραγματικών (μπλε γραμμή) επιπέδων γλυκόζης για τους Εφήβους 3, 5, 7 -Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 5 λεπτά	137
5.8. Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινη γραμμή) και πραγματικών (μπλε γραμμή) επιπέδων γλυκόζης για τους Εφήβους 3, 5, 7 -Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 λεπτά	138
5.9. Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινη γραμμή) και πραγματικών (μπλε γραμμή) επιπέδων γλυκόζης για τα Παιδιά 6, 8, 10 -Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 5 λεπτά	139
5.10. Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινη γραμμή) και πραγματικών (μπλε γραμμή) επιπέδων γλυκόζης για τα Παιδιά 6, 8, 10 -Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 λεπτά	140
5.11. Control Variability Grid Analysis (CVGA)	142
5.12. Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Ενήλικες 1-10. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)	144- 147
5.13. Γραφική παράσταση της CVGA για τους 10 Ενήλικες με ΣΔ Τύπου Ι	147
5.14. Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Εφήβους 1-10. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)	149- 152
5.15. Γραφική παράσταση της CVGA για τους 10 Εφήβους με ΣΔ Τύπου Ι	154
5.16. Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τα Παιδιά 1-10. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)	154- 157
5.17. Γραφική παράσταση της CVGA για τα 10 Παιδιά με ΣΔ Τύπου Ι	158
5.18. Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 1 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)	160
5.19. Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 2 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)	160
5.20. Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 3 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)	161

5.21. Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 4 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)	161
5.22. Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 5 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)	162
5.23. Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 6 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)	162
5.24. Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 7 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)	163
5.25. Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 8 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)	163
5.26. Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 9 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)	164
5.27. Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 10 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)	164

Χάρτες

σελ.

1.1. Εξάπλωση του ΣΔ για το έτος 2014 ανά γεωγραφική περιοχή	34
1.2. Εξάπλωση του μη διαγνωσμένου ΣΔ	34
1.3. Ποσοστά νέων περιπτώσεων ΣΔ Τύπου 1 σε παιδιά ηλικίας 0-14 ετών για το έτος 2013	37
1.4. Αριθμός θανάτων οφειλόμενων σε ΣΔ για τις ηλικίες 20-79 ετών, ανά χώρα, για το έτος 2013	38
1.5. Μέσο κόστος θεραπείας ΣΔ ανά άτομο για τις ηλικίες 20-79 ετών, ανά χώρα, για το έτος 2013	39

Υπέριτλοι Πινάκων

σελ.

2.1. Δράση διάφορων τύπων ινσουλίνης	57
4.1. Ασαφείς κανόνες του FL συστήματος για τη ρύθμιση των παραμέτρων	124
4.2. Μαθηματική έκφραση των ασαφών κανόνων	125
5.1. Προφίλ ημερήσιων γευμάτων	131
5.2. Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του ARX μοντέλου με βάση δεδομένα in silico δοκιμών κλειστού βρόχου	133
5.3. Ποσοστά στις ζώνες των Καμπυλών Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 30 εικονικών ασθενών	134
5.4. Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης κατά την εφαρμογή του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης στους 10 Ενήλικες	148
5.5. Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης κατά την εφαρμογή του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης στους 10 Εφήβους	153
5.6. Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης κατά την εφαρμογή του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης στα 10 Παιδιά	159
5.7. Αποτελέσματα για την περίπτωση ανακριβειών στις ανακοινώσεις των γευμάτων (40% υπερεκτιμημένες ποσότητες υδατανθράκων)	165
5.8. Αποτελέσματα για την περίπτωση ανακριβειών στις ανακοινώσεις των γευμάτων (40% υποτιμημένες ποσότητες υδατανθράκων)	165

Πρόλογος

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μια χρόνια πάθηση, άμεσα συνδεδεμένη με τη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης. Χαρακτηρίζεται από την αδυναμία ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης αίματος εντός φυσιολογικών ορίων, είτε λόγω μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας (ΣΔ Τύπου 1 - ΣΔΤ1), είτε λόγω μειωμένης ευαισθησίας του οργανισμού στην ινσουλίνη (ΣΔ Τύπου 2 - ΣΔΤ2). Ο πολύπλοκος μηχανισμός ρύθμισης της γλυκόζης περιλαμβάνει την ταυτόχρονη εκτέλεση ποικίλων μεταβολικών διεργασιών, οι οποίες ενεργοποιούνται και προωθούνται χάρη στη δράση συγκεκριμένων ορμονών, ενώ ουσιαστικό ρόλο σε αυτές τις διαδικασίες διαδραματίζουν το πάγκρεας και το ήπαρ. Η απορρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης, μέσω της πλήρους ή μερικής αναστολής του συνόλου των παραπάνω διεργασιών, και τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης που αυτή συνεπάγεται, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης βραχυχρόνιων αλλά και μακροχρόνιων επιπλοκών, που προκύπτουν ως άμεσες συνέπειες της ασθένειας ή του τρόπου διαχείρισης αυτής. Συγκεκριμένα, ο αποτελεσματικός τρόπος αντιμετώπισης του ΣΔ μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη των επιπλοκών του, ενώ αντίθετα η απουσία ορθής διαχείρισης της ασθένειας επιδεινώνει τους εμπλεκόμενους κινδύνους, που συνδέονται τόσο με την υπογλυκαιμία όσο και με την παρατεταμένη υπεργλυκαιμία, η οποία με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές μακροπρόθεσμες επιπλοκές.

Με βάση τα παραπάνω, προτεραιότητα για την εξάλειψη των συνεπειών του ΣΔ αποτελεί η επιλογή κατάλληλου τρόπου αντιμετώπισης της ασθένειας. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι ο τακτικός γλυκαιμικός έλεγχος διαδραματίζει ρόλο-κλειδί σε αυτή την προσπάθεια, καθώς μέσα από την παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης και τη ρύθμιση αυτών, επιτυγχάνεται η ελαχιστοποίηση των υπεργλυκαιμικών και υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Προς αυτή την κατεύθυνση, και χάρη στις τεχνολογικές εξελίξεις στον τομέα των αισθητήρων, επιτεύχθηκε η ανάπτυξη διατάξεων συνεχούς μέτρησης γλυκόζης και διατάξεων συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης. Η συνδυασμένη χρήση των δύο συσκευών επιτρέπει την άσκηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε συνεχή βάση, παρέχοντας στο άτομο τη δυνατότητα να ακολουθεί έναν ελεύθερο τρόπο ζωής, χωρίς σημαντικούς περιορισμούς, και συμβάλλοντας, επομένως, στην αναβάθμιση της ποιότητας ζωής. Η αποδοτικότητα του ελέγχου σε αυτή την περίπτωση εξαρτάται από τον προγραμματισμό των συσκευών από τον θεράποντα ιατρό, με βάση το ιστορικό και τα ημερολόγια του ασθενούς, αλλά και από την αποτελεσματικότητα της αυτενέργειας του ατόμου, το οποίο καλείται να ρυθμίζει, επί παραδείγματι, τις προγευματικές δόσεις ινσουλίνης αλλά και να πραγματοποιεί κατάλληλες δράσεις στην περίπτωση που τα επίπεδα γλυκόζης λαμβάνουν τιμές εκτός φυσιολογικών ορίων. Με στόχο την ανάπτυξη ενός συστήματος ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου, που θα απαιτεί καμία ή ελάχιστη παρέμβαση από το άτομο, η έρευνα εντατικοποιείται κατά τα τελευταία χρόνια για την υλοποίηση του «Τεχνητού Παγκρέατος», δηλαδή ενός συστήματος που απαρτίζεται από μια διάταξη συνεχούς μέτρησης γλυκόζης, μια αντλία έγχυσης ινσουλίνης και έναν αλγόριθμο ελέγχου γλυκόζης.

Στην παρούσα εργασία αναπτύχθηκε και αξιολογήθηκε ένας αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης, ο οποίος εκτιμά τον βέλτιστο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης, με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος εντός φυσιολογικών ορίων, λαμβάνοντας υπόψη προηγούμενες καταγραφές γλυκόζης, προηγούμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και πληροφορίες σχετικά με την ποσότητα των περιεχόμενων υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα. Ένας τέτοιος αλγόριθμος ελέγχου θα μπορούσε να συμβάλει στο κλείσιμο του βρόχου μεταξύ μιας διάταξης συνεχούς μέτρησης γλυκόζης και μιας αντλίας συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης. Η διάρθρωση της εργασίας πραγματοποιείται ως εξής:

- Στο Κεφάλαιο 1 αναλύεται ο φυσιολογικός μηχανισμός ρύθμισης της γλυκόζης και περιγράφεται η παθολογική κατάσταση του ΣΔ, ενώ παράλληλα παρατίθενται στοιχεία σχετικά με την ταξινόμηση της ασθένειας, την επιδημιολογία της και τις επιπλοκές της.
- Το Κεφάλαιο 2 πραγματεύεται το θέμα του γλυκαιμικού ελέγχου, περιγράφοντας τις κυρίως χρησιμοποιούμενες τεχνολογίες για την ανάπτυξη διατάξεων μέτρησης γλυκόζης και συσκευών έγχυσης ινσουλίνης, που καθιστούν ρεαλιστικό τον στόχο υλοποίησης του «Τεχνητού Παγκρέατος», και παρουσιάζοντας κάποια από τα εμπορικά διαθέσιμα μοντέλα. Παράλληλα, πραγματοποιείται μια σύντομη επισκόπηση των θεραπευτικών προσεγγίσεων του ΣΔ.
- Στο Κεφάλαιο 3 περιγράφεται το «Τεχνητό Πάγκρεας» και πραγματοποιείται βιβλιογραφική επισκόπηση των μεθοδολογιών που έχουν χρησιμοποιηθεί για την υλοποίηση αυτού, ενώ παρουσιάζονται και κάποια από τα βασικά ζητήματα που προκύπτουν κατά τη σχεδίασή του. Επιπρόσθετα, πραγματοποιείται βιβλιογραφική επισκόπηση των μοντέλων προσομοίωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης και περιγράφονται υπολογιστικά μοντέλα προσομοίωσης εικονικών ατόμων με ΣΔΤ1, τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως για την *in silico* αξιολόγηση των ελεγκτών γλυκόζης.
- Στο Κεφάλαιο 4 περιγράφεται η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη του ελεγκτή γλυκόζης για άτομα με ΣΔΤ1 και η οποία βασίζεται σε αναλογικό διαφορικό έλεγχο με εξασθένηση μνήμης.
- Το Κεφάλαιο 5 περιλαμβάνει τα αποτελέσματα από την *in silico* αξιολόγηση του υπό μελέτη ελεγκτή γλυκόζης.
- Τέλος, στο Κεφάλαιο 6 παρουσιάζονται τα συμπεράσματα από την εργασία καθώς και δρόμοι περαιτέρω έρευνας που εκκινούν από αυτή.

Κεφάλαιο 1

Μεταβολισμός Γλυκόζης

1.1. Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) κατατάσσεται στα νοσήματα διαταραχής του μεταβολισμού. Πρόκειται για χρόνια, σοβαρή και ιδιαίτερα συχνή ασθένεια που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και εμφανίζεται όταν το πάγκρεας αδυνατεί να παράγει ινσουλίνη ή όταν ο οργανισμός αδυνατεί να αξιοποιήσει την παραγόμενη ινσουλίνη [3]. Για να καταστεί αντιληπτή η φύση της ασθένειας, απαιτείται η γνώση βασικών βιολογικών μηχανισμών σχετικών με τη γλυκόζη και την ινσουλίνη. Συγκεκριμένα, η γλυκόζη αποτελεί τη σημαντικότερη πηγή ενέργειας για τον οργανισμό, καθώς η διάσπασή της οδηγεί στην παραγωγή ενώσεων με δεσμούς υψηλής χημικής ενέργειας. Έτσι, μέσα από την κατανάλωση τροφών, τη διάσπασή τους σε επιμέρους συστατικά, μεταξύ των οποίων και η γλυκόζη, και την προώθηση αυτών στην αιματική κυκλοφορία, εκκινεί η διαδικασία παραγωγής ενέργειας, που είναι ζωτικής σημασίας για την ορθή λειτουργία και την ανάπτυξη των κυττάρων [1]. Η ινσουλίνη, πεπτιδική ορμόνη που παράγεται και εκκρίνεται από τα β-κύτταρα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος, διαδραματίζει ρόλο-κλειδί, ωθώντας την υπάρχουσα στο αίμα γλυκόζη στα κύτταρα, όπου λαμβάνει χώρα η παραγωγή ενέργειας, και εξασφαλίζοντας τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα εντός των φυσιολογικών ορίων [4]. Αντιλαμβάνεται κανείς ότι η υπολειτουργία ή μη-λειτουργία αυτού του σύνθετου μηχανισμού σε συνδυασμό με τις συνεπαγόμενες επιπλοκές, που επιφέρει και η απουσία ορθής διαχείρισης του προβλήματος, μπορούν να έχουν ολέθριες επιπτώσεις στην ποιότητα αλλά και το προσδόκιμο ζωής του ατόμου που πάσχει από ΣΔ [4]. Στο παρόν κεφάλαιο αναλύεται η ομοιόσταση της γλυκόζης σε υγιή άτομα και παρουσιάζονται στοιχεία σχετικά με την ταξινόμηση του ΣΔ, την επιδημιολογία και τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές του.

1.2. Ομοιόσταση Γλυκόζης

Για την εκτέλεση οποιασδήποτε δραστηριότητας, το ανθρώπινο σώμα χρειάζεται ενέργεια την οποία προσλαμβάνει από τα σάκχαρα και τα λιπαρά οξέα κυρίως με τη μορφή τροφής ή με το οξυγόνο, ενώ σε περιόδους αιτίας κύρια πηγή ενέργειας αποτελούν τα αμινοξέα, που συμμετέχουν στη διαδικασία της γλυκονεογένεσης, καλύπτοντας τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού για μέρες χωρίς να υπάρξει υπογλυκαιμία [4] [5].

Η γλυκόζη αποτελεί μια απαραίτητη πηγή ενέργειας για τον οργανισμό. Προσλαμβάνεται από τα καθημερινά γεύματα και απορροφάται από το στομάχι στην κυκλοφορία του αίματος μετά την πέψη των υδατανθρακούχων τροφών ενώ

παράγεται και σε κάποιους ιστούς ικανούς να παράγουν γλυκόζη προς εξαγωγή, όπως το ήπαρ. Αναρίθμητοι ιστοί χρειάζονται τη γλυκόζη για να υποστηρίξουν ζωτικές λειτουργίες. Ειδικά τα εγκεφαλικά κύτταρα, το κεντρικό νευρικό σύστημα και τα ερυθρά αιμοσφαίρια βασίζονται αποκλειστικά στη γλυκόζη για την κάλυψη των ενεργειακών τους αναγκών υπό φυσιολογικές συνθήκες [2] [4] [5]. Η προσλαμβανόμενη από την τροφή και η παραγόμενη από τον ίδιο τον οργανισμό γλυκόζη, που συγκεντρώνεται στο πλάσμα, εισέρχεται στον εξωκυττάριο χώρο, τον κύριο όγκο διανομής για τη γλυκόζη, ενώ δεν δύναται να εισέλθει στο εσωτερικό των κυττάρων, διασχίζοντας την κυτταρική μεμβράνη, παρά μόνο με τη δράση ειδικών μεταφορέων. Ταυτόχρονα, η γλυκόζη απομακρύνεται από την κυκλοφορία. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι τα εγκεφαλικά κύτταρα και το κεντρικό νευρικό σύστημα τροφοδοτούνται σταθερά με γλυκόζη 35 mmol/ώρα, ενώ και οι μύες, ειδικά κατά τη διάρκεια έντονης άσκησης, απορροφούν εκατοντάδες mmol/ώρα [4]. Με βάση τα παραπάνω, η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα κυμαίνεται στα 5 mmol/l, που αντιστοιχούν σε 90mg/dl, και διατηρείται εκπληκτικά σταθερή λόγω της εξισορρόπησης του ρυθμού εισαγωγής της γλυκόζης στο κυκλοφορικό από τον ρυθμό απομάκρυνσης της γλυκόζης από το κυκλοφορικό κατά τις διαδικασίες παραγωγής και κατανάλωσης [4].

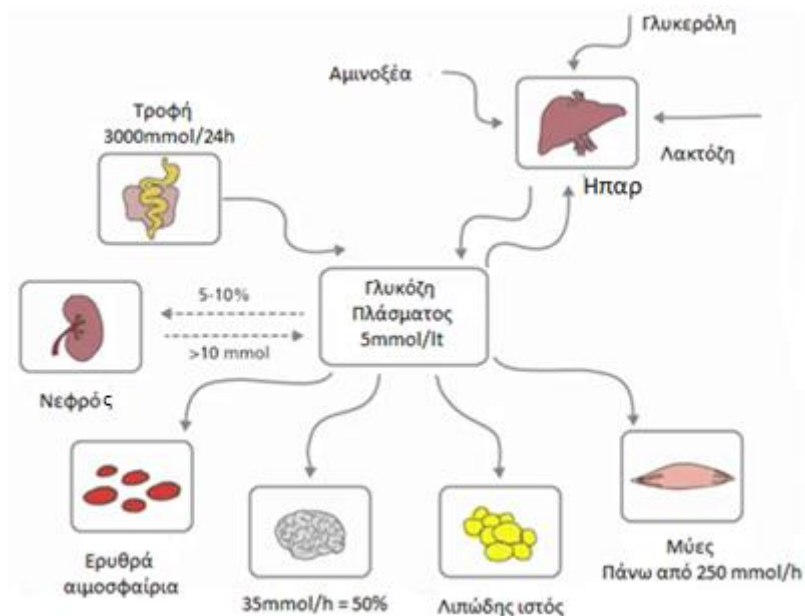
Μετά την εμφάνισή της στο κυκλοφορικό, η γλυκόζη μπορεί να οξειδωθεί στα κύτταρα ανάλογα με τις ενεργειακές απαιτήσεις των ιστών καθώς και να αποθηκευτεί σε διάφορους ιστούς με σημαντικότερους το ήπαρ και τον μυϊκό ιστό, οπότε οι μονάδες γλυκόζης σχηματίζουν μεγάλου μοριακού βάρους μόρια γλυκογόνου. Η διαδικασία αποθήκευσης της γλυκόζης με τη μορφή γλυκογόνου καλείται γλυκογένεση και υποστηρίζεται από το ένζυμο συνθάση. Η αποθηκευμένη ως γλυκογόνο γλυκόζη μπορεί να αξιοποιηθεί ξανά, καθώς το ήπαρ έχει τη δυνατότητα να διαχωρίζει τα μόρια του γλυκογόνου με αποτέλεσμα την εξαγωγή των μονάδων γλυκόζης και τη διοχέτευσή τους στην κυκλοφορία [4]. Αυτό επιτυγχάνεται με τη συνεισφορά του ενζύμου γλυκόζη-6-φωσφατάση, που εκπέμπεται από τα ηπατικά κύτταρα [4]. Οι μύες μπορούν επίσης να διαχωρίσουν το γλυκογόνο αλλά μόνο για εσωτερική αξιοποίηση της γλυκόζης [4]. Όταν οι αποθήκες γλυκογόνου είναι πλήρεις, η αποθήκευση της γλυκόζης με τη μορφή γλυκογόνου διακόπτεται και η γλυκόζη μετατρέπεται σε λίπος, με τη συνεισφορά των ηπατικών κυττάρων και των λιποκυττάρων, τα οποία συνθέτουν από τη γλυκόζη λιπαρά οξέα και τελικά τριγλυκερίδια [4]. Η αποθήκευση με αυτή τη μορφή δεν έχει όρια. Μέσω της διαδικασίας της λιπόλυσης, τα τριγλυκερίδια διασπώνται σε λιπαρά οξέα, που απελευθερώνονται και μεταφέρονται για να καλύψουν κυρίως τις ενεργειακές ανάγκες των μυών [4]. Εκτός αυτού, η γλυκερόλη, βασικό δομικό στοιχείο των τριγλυκεριδίων, μπορεί να εξαχθεί και να μεταφερθεί στο ήπαρ όπου χρησιμοποιείται κατά τη διαδικασία της γλυκονεογένεσης για τη σύνθεση γλυκόζης [4].

Από τα παραπάνω συνάγεται ότι το ήπαρ διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα. Συγκεκριμένα:

- Απορροφά και αποθηκεύει γλυκόζη ως γλυκογόνο μέσω της γλυκογένεσης.
- Παράγει και απελευθερώνει γλυκόζη στην αιματική κυκλοφορία, είτε μέσω της γλυκογονόλυσης, οπότε ενεργοποιούνται οι αποθήκες γλυκογόνου, είτε μέσω της γλυκονεογένεσης, που περιλαμβάνει την παραγωγή νέων μονάδων γλυκόζης από μη υδατανθρακικές πρόδρομες ενώσεις, όπως η γλυκερόλη, η

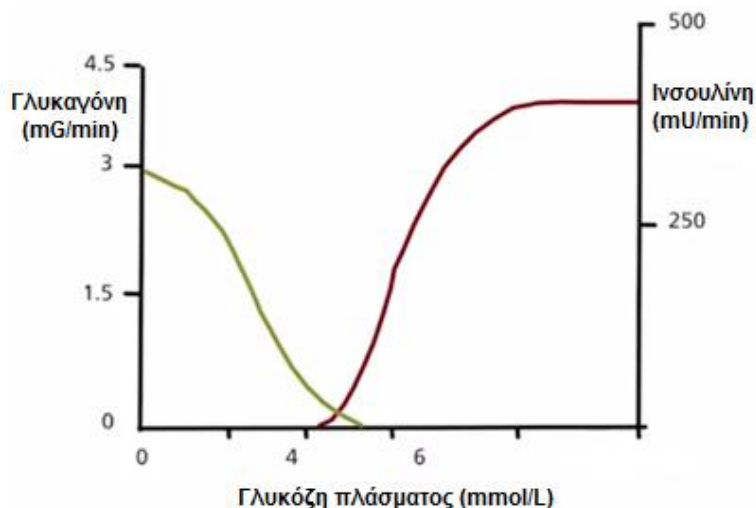
λακτόζη, το πυροσταφυλικό οξύ και τα γλυκοπλαστικά αμινοξέα (πχ. αλανίνη) που προέρχονται από διάφορους ιστούς. Σημειώνεται ότι μικρή παραγωγή γλυκόζης μέσω της γλυκονεογένεσης πραγματοποιείται και στους νεφρούς, οι οποίοι συμβάλλουν στην αποβολή από τον οργανισμό της γλυκόζης σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις, ενώ μετά από κάποιο επίπεδο συγκέντρωσης η γλυκόζη αποβάλλεται στην ουρία (γλυκοζουρία) [4].

Στο Σχήμα 1.1 μπορεί να παρακολουθησει κανείς τους τρόπους πρόσληψης, παραγωγής και κατανάλωσης της γλυκόζης στον οργανισμό. Κατά τις περιόδους νηστείας, όταν δεν πραγματοποιείται απορρόφηση υδατανθράκων από το στομάχι, ο πρώτος μηχανισμός παραγωγής γλυκόζης που ενεργοποιείται είναι η γλυκογονόλυση, που μπορεί να καλύψει τις ενεργειακές ανάγκες για περίπου 24 ώρες. Εντούτοις, πολύ πριν οι αποθήκες γλυκογόνου εξαντληθούν, δηλαδή μετά τις πρώτες 8-12 ώρες της νηστείας, η γλυκόζη απελευθερώνεται από το ήπαρ μέσω της γλυκονεογένεσης, που διατηρεί τη συγκέντρωση της γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα για μακρές περιόδους (περίπτωση αστίας) [2] [4].



Σχήμα 1.1: Ροή γλυκόζης στον οργανισμό κατά τη διάρκεια της ημέρας [4]

Η εναλλαγή των λειτουργιών που αναπτύσσει το ήπαρ ανάλογα με τις μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού, καθώς και η λήψη απόφασης από τους μύες για μετάβαση από την οξείδωση υδατανθράκων σε οξείδωση λιπαρών οξέων και το αντίστροφο, υποστηρίζονται από πολλές σημαντικές ορμόνες, που δρουν ως αισθητήρες και ρυθμιστικοί μηχανισμοί στην ομοίωση της γλυκόζης. Εδώ καθοριστική είναι η συμβολή των νησιδίων του Langerhans, που βρίσκονται στην ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος και περιλαμβάνουν 5 κυτταρικούς τύπους, με σημαντικότερους τα β-κύτταρα και τα α-κύτταρα, τα οποία συνιστούν το 90% των συνολικών κυττάρων των νησιδίων και παράγουν ινσουλίνη και γλυκαγόνη, αντίστοιχα. Τα β-κύτταρα και τα α-κύτταρα υποστηρίζουν ουσιαστικά την κύρια λειτουργία του παγκρέατος, που είναι να αντιδρά στην αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα εκκρίνοντας ινσουλίνη και στη μείωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα εκκρίνοντας γλυκαγόνη (Σχήμα 1.2) [4]. Αναλυτικότερα:



Σχήμα 1.2: Λειτουργία παγκρέατος [4]

- **β-κύτταρα**

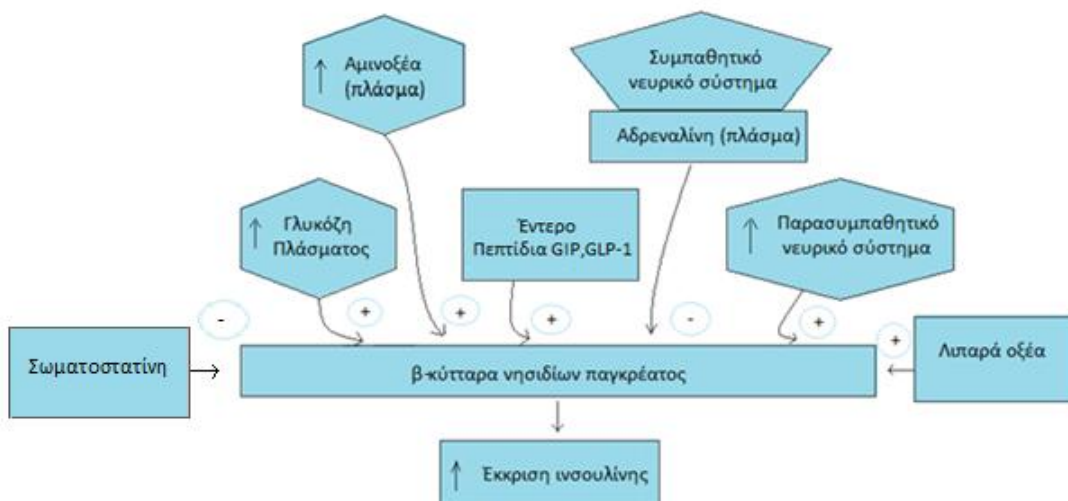
Λειτουργούν στο σύνολό τους ως ένας αισθητήρας και ελεγκτής γλυκόζης, ο οποίος παράγει κατάλληλες ποσότητες ινσουλίνης, αντιδρώντας σε μεταβολές της γλυκόζης. Χάρη στην παρουσία ειδικών διαμεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης επιτυγχάνεται το πέρασμα της γλυκόζης στο εσωτερικό των β-κυττάρων, σε ποσότητα ανάλογη της συγκέντρωσης της γλυκόζης πλάσματος. Η είσοδος της γλυκόζης μέσα στο β-κύτταρο είναι αναγκαία προκειμένου να διεγερθεί η έκκριση ινσουλίνης και ο κύριος ρυθμιστικός παράγοντας εδώ είναι η δραστηριότητα του ενζύμου γλυκοκινάση, που αναλαμβάνει τον ενδοκυττάριο μεταβολισμό της γλυκόζης. Η γλυκοκινάση προκαλεί τη φωσφορυλίωση της γλυκόζης σε 6-φωσφορική-γλυκόζη, η οποία στη συνέχεια υφίσταται γλυκόλυση, προκειμένου να παράγει αδενοσινοτριφωσφορικό (ATP) [6]. Η παρουσία αυξημένης ποσότητας ATP προκαλεί σύγκλιση των διαύλων καλίου της κυτταρικής μεμβράνης του β-κυττάρου, άρα και την αποπόλωσή του, με αποτέλεσμα τη ροή ιόντων εξωκυττάρου ασβεστίου προς το β-κύτταρο [4]. Η ενδοκυττάρια αύξηση της συγκέντρωσης ασβεστίου διεγείρει τη μετακίνηση κοκκίων ινσουλίνης και οδηγεί στην εξωκύττωσή τους. Γενικά, οποιαδήποτε διαδικασία προκαλεί αποπόλωση των β-κυττάρων ή αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων συγκέντρωσης ασβεστίου είναι δυνατό να οδηγεί σε έκκριση ινσουλίνης. Τέτοιες διαδικασίες είναι η οξείδωση λιπιδίων και πρωτεϊνών, ο μεταβολισμός ή η απλή μεταφορά αμινοξέων στο εσωτερικό των β-κυττάρων αλλά και η παρουσία ορμονών, πεπτιδίων και νευρομεταβιβαστών, συνδεδεμένων σε διαδρομές σημάτων που οδηγούν σε αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου με τροφοδότηση από ενδοκυτταρικές αποθήκες. Παράγοντες που αναστέλλουν την έκκριση ινσουλίνης είναι οι δράσεις της σωματοστατίνης, της αδρεναλίνης και της νορεπινεφρίνης [4] [6].

- **α-κύτταρα**

Τα α-κύτταρα μοιράζονται κάποια κοινά βιοχημικά χαρακτηριστικά με τα β-κύτταρα και αντιδρούν στην αυξανόμενη συγκέντρωση γλυκόζης με μειωμένη

έκκριση γλυκαγόνης. Οι μηχανισμοί που προκαλούν αυτή την αντίδραση δεν έχουν προσδιοριστεί με ακρίβεια. Η σωματοστατίνη, ορμόνη που εκκρίνεται από τα δ-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans, λειτουργεί ρυθμιστικά για την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα [4].

Αντιλαμβάνεται κανείς ότι αν και το κύριο κίνητρο για τη διέγερση των β-κυττάρων αλλά και των α-κυττάρων είναι η συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος, εντούτοις, ειδικά η έκκριση ινσουλίνης ρυθμίζεται και από τη δράση άλλων πεπτιδικών ορμονών, καθώς και των ίδιων των β-κυττάρων. Καταρχάς, ο ρόλος της τροφής είναι πολύ σημαντικός. Αν και τα λιπίδια δεν επιδρούν άμεσα στην έκκριση ινσουλίνης-γλυκαγόνης, τα β-κύτταρα διαθέτουν κατάλληλους υποδοχείς για μεγάλες και μικρότερες αλυσίδες λιπαρών οξέων, που συμβάλλουν στη διατήρηση της έκκρισης ινσουλίνης. Από την άλλη, τα αμινοξέα μπορούν να πυροδοτήσουν την έκκριση ινσουλίνης και γλυκαγόνης. Εκτός αυτού, τα β-κύτταρα δέχονται πλούσια νεύρωση από ίνες που διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης (παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα), όπως συμβαίνει κατά τη διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου λόγω λήψης κάποιου γεύματος, ή αναστέλλουν την έκκριση ινσουλίνης και προωθούν την έκκριση γλυκαγόνης (συμπαθητικό νευρικό σύστημα), όπως για παράδειγμα κατά τη διάρκεια μυϊκής άσκησης. Η δράση αυτή οφείλεται σε κλασικούς νευρομεταβιβαστές και πεπτίδια, που απελευθερώνονται στις απολήξεις των νευρών. Τέλος, κατά τη λήψη τροφής ουσιαστικός είναι και ο ρόλος ορμονών του εντέρου, με σημαντικότερες την GLP-1 (παρόμοιο με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο 1) και την GIP (εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινότροπο πεπτίδιο). Το 70% της μεταγευματικής εκκρινόμενης ινσουλίνης οφείλεται σε αυτά τα πεπτίδια [4] [6]. Τα παραπάνω συνοψίζονται στο Σχήμα 1.3.



Σχήμα 1.3: Παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκριση ινσουλίνης

1.3. Η Ινσουλίνη, η Γλυκαγόνη και οι Ινκρετινικές Ορμόνες

Ο ρυθμιστικός ρόλος των σημαντικότερων ορμονών στην διατήρηση των επιθυμητών επιπέδων γλυκόζης αναπτύσσεται στη συνέχεια.

Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη θεωρείται η ορμόνη-ρυθμιστής της ομοιόστασης της γλυκόζης. Είναι μια πρωτεΐνη αποτελούμενη από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες 51 αμινοξέων. Εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος σε απόκριση υψηλών επιπέδων γλυκόζης και αμινοξέων, που ανιχνεύονται στο πλάσμα μεταγευματικά. Η έκκρισή της ενεργοποιείται για συγκεντρώσεις γλυκόζης μεγαλύτερες των 3.3 mmol/l και είναι διφασική [2]. Περιλαμβάνει μια ταχεία πρώτη φάση απελευθέρωσης πρόδρομης ινσουλίνης διάρκειας 5-10 λεπτών, ακολουθούμενη από μια παρατεταμένη σύνθεση ινσουλίνης, που διαρκεί όσο και το ερέθισμα, δηλαδή η αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα [2] [6].

Η δράση της ινσουλίνης εκδηλώνεται μέσω της ενεργοποίησης διαμεμβρανικών υποδοχέων ινσουλίνης, που βρίσκονται σε κύτταρα πολλών ιστών, με σημαντικότερους τον ηπατικό, τον λιπώδη και τον μυϊκό [2] [4]. Όταν η ινσουλίνη συνδέεται με τους υποδοχείς, το κύτταρο-στόχος ενημερώνεται και απορροφά το σύμπλεγμα ινσουλίνης-υποδοχέα στο εσωτερικό του, όπου η ινσουλίνη διασπάται σε ελεύθερα αμινοξέα. Μόνο ορισμένοι ιστοί, όπως αυτοί του κεντρικού νευρικού συστήματος και του ήπατος, χαρακτηρίζονται από ινσουλινο-ανεξάρτητη απορρόφηση γλυκόζης. Για τους υπόλοιπους ιστούς, η ινσουλίνη επιδρά στην απορρόφηση της γλυκόζης, ρυθμίζοντας το πλήθος των διαθέσιμων μεταφορέων γλυκόζης (πχ. GLUT4), που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων-στόχων. Αυτό συμβαίνει κατά τη σύνδεση της ινσουλίνης με έναν υποδοχέα, οπότε κυτταροπλασματικά κυστίδια που περιέχουν ανενεργό GLUT4 συνδέονται με την κυτταρική μεμβράνη. Η **ευαισθησία στην ινσουλίνη** αντικατοπτρίζει το πλήθος των μεταφορέων που επιστρατεύονται από την ινσουλίνη για την αύξηση της απορρόφησης της γλυκόζης από τους ιστούς. Γενικά, ποικίλει μεταξύ των ατόμων λόγω γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, γεγονός που ισχύει τόσο για τα υγιή άτομα όσο και για τα άτομα με ΣΔ. Μάλιστα, σε ένα άτομο η ευαισθησία στην ινσουλίνη μπορεί να διαφοροποιηθεί έως κατά 40%, ενώ από μέρα σε μέρα μπορεί να μεταβάλλεται μέχρι και κατά 13% [20].

Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι δράσεις της ινσουλίνης. Δεδομένου ότι μέσω των γευμάτων πραγματοποιείται πρόσληψη υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, κρίνεται σκόπιμο να εξεταστεί η επίδραση της ινσουλίνης στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης, των λιπαρών οξέων και των αμινοξέων αντίστοιχα.

Μεταβολισμός υδατανθράκων

Η έκκριση της ινσουλίνης προωθεί πρωταρχικά την απομάκρυνση της γλυκόζης από το κυκλοφορικό. Αυτό επιτυγχάνεται, αρχικά, με την αύξηση της μεταφοράς γλυκόζης σε μυϊκό και λιπώδη ιστό διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης και με τη συμβολή συγκεκριμένων πρωτεϊνών-μεταφορέων γλυκόζης. Παράλληλα, αυξάνεται και η γλυκόλυση, δηλαδή η διάσπαση της γλυκόζης σε πυροσταφυλικό οξύ, διαδικασία που αποτελεί τη βάση των μεταβολικών κύκλων και πορειών των κυττάρων. Στη συνέχεια, η ινσουλίνη επιδρά στο ήπαρ και συμβάλλει στην ενεργοποίηση της γλυκογένεσης, ενώ ταυτόχρονα αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης και άλλων ενζύμων υπεύθυνων για τις διαδικασίες της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης. Κατ'αυτόν τον τρόπο αναστέλλεται η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης. Με τη συμβολή της ινσουλίνης, γλυκογένεση

καταγράφεται και στα μυϊκά κύτταρα [2] [4] [7].

Μεταβολισμός λιπιδίων

Ο ρόλος του λιπώδους ιστού είναι καθοριστικός για τη ρύθμιση των επιπέδων αλλά και της διακίνησης των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία κατά τη μεταγευματική περίοδο, και η σημασία του θεωρείται ανάλογη εκείνης του ήπατος και του μυϊκού ιστού για τον καθορισμό των επιπέδων συγκέντρωσης γλυκόζης. Η δράση της ινσουλίνης είναι και εδώ ουσιαστική και εκδηλώνεται με δύο τρόπους. Σε πρώτη φάση, η ινσουλίνη προωθεί τη λιπογένεση στα λιποκύτταρα και τα ηπατικά κύτταρα, δηλαδή τη σύνθεση λιπαρών οξέων από τη γλυκόζη, και την εστεροποίησή τους σε τριγλυκερίδια, που αποτελούν την κύρια αποθήκη χημικής ενέργειας και το μεγαλύτερο μέρος τους βρίσκεται στον λιπώδη ιστό. Παράλληλα, μειώνει τη λιπόλυση στον λιπώδη ιστό, δηλαδή τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων και την απελευθέρωση λιπαρών οξέων και γλυκερόλης, αναστέλλοντας κατά συνέπεια την παραγωγή γλυκόζης και εξασφαλίζοντας την περιφερική απορρόφησή της. Έχει ήδη αναφερθεί ότι, στο ήπαρ, η γλυκερόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υπόστρωμα για τη γλυκονεογένεση καθώς και ότι τα λιπαρά οξέα διεγείρουν τη γλυκονεογένεση και οξειδώνονται στους μύες, παρεμποδίζοντας τον μεταβολισμό της γλυκόζης [4]. Μια από τις βασικές διαταραχές του ΣΔ είναι η αντίσταση του λιπώδους ιστού στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την αδυναμία αναστολής των παραπάνω δράσεων και άρα την αύξηση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης μετά από τα γεύματα [7].

Μεταβολισμός πρωτεϊνών

Η ινσουλίνη ενισχύει τη μεταφορά αμινοξέων και τη σύνθεση πρωτεϊνών στα κύτταρα του λιπώδους, του μυϊκού, του ηπατικού και άλλων ιστών και αναστέλλει τη διάσπαση των πρωτεϊνών, στοιχείο που συμβάλλει καθοριστικά στην αναβολική της δράση [4] [7].

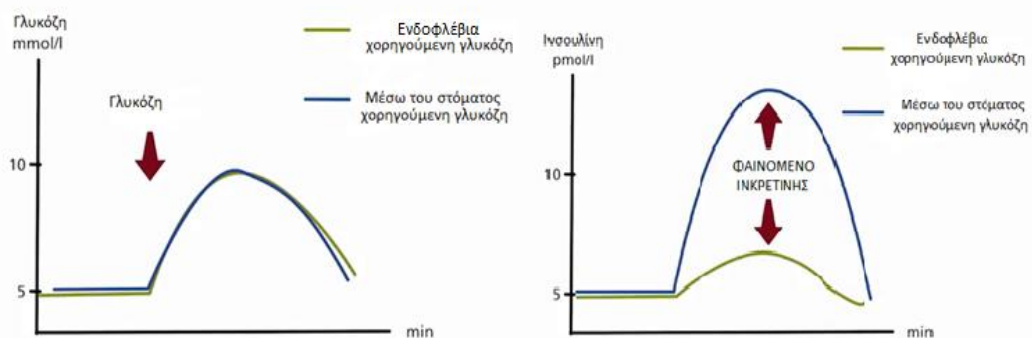
Γλυκαγόνη

Η γλυκαγόνη είναι μια ορμόνη αποτελούμενη από 29 αμινοξέα, που παράγεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος. Η δράση της είναι αντίθετη από την αντίστοιχη της ινσουλίνης και εκδηλώνεται δεχόμενη ως ερέθισμα τα χαμηλά επίπεδα συγκέντρωσης της γλυκόζης. Άλλοι παράγοντες που ενεργοποιούν την έκκριση γλυκαγόνης είναι ορισμένα αμινοξέα τροφών, η κορτιζόλη, το stress και η έντονη μυϊκή δραστηριότητα, ενώ η έκκρισή της μειώνεται από την ινσουλίνη, τη σωματοστατίνη, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και τις κετόνες. Το ήπαρ συνιστά τον πρωταρχικό και κύριο στόχο της γλυκαγόνης και τα ηπατικά κύτταρα αντιδρούν άμεσα ακόμα και σε ανεπαίσθητες αυξήσεις στην ποσότητα της εκκρινόμενης γλυκαγόνης. Αρχικά, η γλυκαγόνη ενισχύει την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης προωθώντας τις διαδικασίες της γλυκογονόλυσης και της γλυκονεογένεσης, που λαμβάνουν χώρα στο ήπαρ. Παράλληλα, αναστέλλει τη γλυκόλυση και τη γλυκογένεση με αναστολή της δράσης της γλυκοκινάσης και της συνθάσης του γλυκογόνου. Επιπλέον, αυξάνει τη λιπόλυση με αποτέλεσμα την απελευθέρωση λιπαρών οξέων και γλυκερόλης, που επίσης συμμετέχουν στη γλυκονεογένεση. Όλες οι παραπάνω δράσεις προκαλούν άνοδο των επιπέδων της συγκέντρωσης της γλυκόζης. Από τον καταβολισμό του λιπώδους ιστού ενισχύεται και η παραγωγή

κετονικών σωμάτων, τα οποία, σε περίπτωση παρατεταμένης νηστείας, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως καύσιμο από τον εγκέφαλο. Η έκκριση γλυκαγόνης, τέλος, επιδρά και στον μεταβολισμό των ηπατικών αμινοξέων, με αποτέλεσμα ο αριθμός τους να μειώνεται δραματικά. Σημειώνεται ότι, σε περίπτωση έναρξης αύξησης στη συγκέντρωση της γλυκόζης, η γλυκαγόνη αναστέλλει τη δράση της, η οποία είναι γενικά μικρής διάρκειας, και προωθεί παράλληλα την έκκριση ινσουλίνης με στόχο την αναστολή της παραγωγής γλυκόζης στο ήπαρ. Η ανεπαρκής αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνης είναι μια συχνή διαταραχή του ΣΔ, που συντελεί στην αύξηση της παραγωγής γλυκόζης ακόμα και μετά από κάποιο γεύμα.

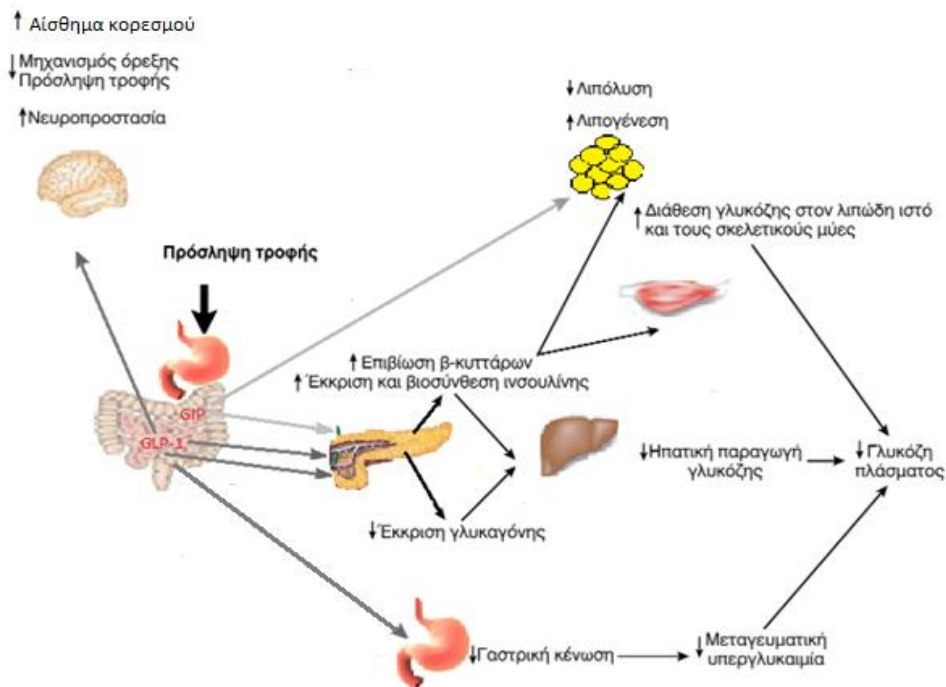
Τα ινκρετινικά πεπτίδια GIP, GLP-1

Στην ομοίωση της γλυκόζης συμβάλλουν καθοριστικά και κάποιες ορμόνες εκτός παγκρέατος, οι γαστρεντερικές ορμόνες, που εκτελούν ουσιαστικές ρυθμιστικές λειτουργίες. Η έκκρισή τους προκαλείται από την είσοδο θρεπτικών συστατικών στον γαστρεντερικό σωλήνα μέσω της τροφής και η δράση τους, πέρα από τον μηχανισμό της πέψης, αφορά και τη διάθεση και χρησιμοποίηση θρεπτικών συστατικών, και κυρίως της γλυκόζης, μέσω της διέγερσης της έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας. Η λειτουργική αυτή σύνδεση του γαστρεντερικού σωλήνα με την ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος είναι γνωστή από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα και πυροδοτεί το “φαινόμενο ινκρετίνης”, στην ενεργοποίηση του οποίου αποδίδεται η μεγαλύτερη έκκριση ινσουλίνης μετά τη χορήγηση από του στόματος ποσότητας γλυκόζης σε σχέση με αυτή που ακολουθεί την ενδοφλέβια χορήγηση ίσης ποσότητας γλυκόζης (Σχήμα 1.4). Το φαινόμενο οφείλεται στη δράση των πεπτιδίων GIP και GLP-1, που εκκρίνονται αμέσως μετά τη λήψη τροφής-κυρίως υδατανθράκων- και επηρεάζουν την παραγωγή ινσουλίνης. Το GIP αποτελείται από 42 αμινοξέα και παράγεται από τα K κύτταρα του εντέρου, ενώ το GLP-1 αποτελείται από 30 αμινοξέα και προέρχεται από την προγλυκαγόνη, που στα ακύτταρα του παγκρέατος παράγει τη γλυκαγόνη, ενώ στα L κύτταρα του εντέρου παράγει το GLP-1. Στην έκκριση αυτών των πεπτιδίων συμμετέχουν και νευρογενείς μηχανισμοί [4] [8].



Σχήμα 1.4: Το φαινόμενο ινκρετίνης. Απεικονίζεται η διαφορά της εκκρινόμενης ινσουλίνης όταν η γλυκόζη χορηγείται από το στόμα σε σχέση με αυτή που εκκρίνεται όταν η ίδια ποσότητα γλυκόζης χορηγηθεί ενδοφλέβια

Ο ρόλος των πεπτιδίων GIP, GLP-1 στην ομοίωση της γλυκόζης μετά τη λήψη γεύματος αναλύεται ακολούθως και παρουσιάζεται παραστατικά στο Σχήμα 1.5.



Σχήμα 1.5: Η δράση των πεπτιδίων GIP, GLP-1 στην ομοιοστάση της γλυκόζης [8]. Το πεπτίδιο GLP-1 (γκρι σκούρα βέλη) επιδρά στα α-κύτταρα και β-κύτταρα του παγκρέατος αυξάνοντας την έκκριση ινσουλίνης και μειώνοντας την έκκριση γλυκαγόνης. Η αναστολή της γαστρικής κένωσης, η αύξηση του αισθήματος κορεσμού, η μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και η αύξηση της απορρόφησης γλυκόζης από μύες και λιπώδη ιστό οδηγούν σε μείωση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα. Το πεπτίδιο GIP (γκρι ανοιχτά βέλη) δρα κυρίως στα β-κύτταρα, ενεργοποιώντας την έκκριση ινσουλίνης, και ρυθμίζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων.

Δράση GIP

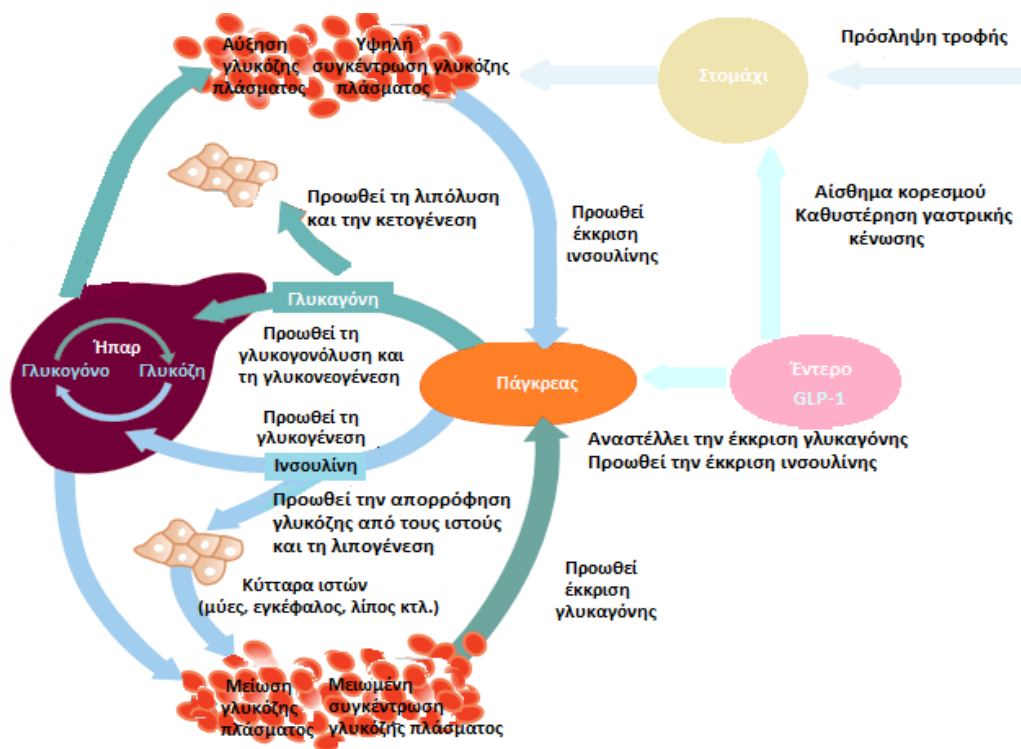
Το GIP διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα, μόνο όταν τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος είναι υψηλά. Ακόμη, επάγει τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων, δεν επιδρά όμως στην έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος. Τέλος, συμμετέχει δυναμικά στον μεταβολισμό των λιπιδίων [2] [4] [8].

Δράση GLP-1

Η δράση του πεπτιδίου GLP-1 είναι πολυεπίπεδη. Καταρχάς, προωθεί την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος ως αντίδραση στα υψηλά μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης, ενώ προάγει και τη βιοσύνθεση της προϊνσουλίνης. Φαίνεται, ακόμη, ότι επιδρά σημαντικά στη λειτουργία και τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων. Επιπλέον, αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα με στόχο την καταστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, συνήθως σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας. Μια άλλη σημαντική δράση του GLP-1 αφορά στη μείωση της κινητικότητας του στομάχου και την επιβράδυνση της γαστρικής κένωσής του, γεγονός που καθιστά περισσότερο ελεγχόμενη την αύξηση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης. Παράλληλα, το GLP-1 συμμετέχει στον νευροενδοκρινικό μηχανισμό ρύθμισης της όρεξης, μειώνοντας την επιθυμία για πρόσληψη τροφής και αυξάνοντας το αίσθημα του κορεσμού. Δεν έχει τεκμηριωθεί

ότι προκαλεί μείωση βάρους, άλλα είναι σημαντική η ιδιότητά του να μην επιφέρει αύξηση βάρους [2] [4] [8].

Διαπιστώνει, επομένως, κανείς ότι ο μηχανισμός πίσω από την ομοίωση της γλυκόζης είναι αρκετά πολύπλοκος και απαιτεί τη δράση πολλών ορμονών, καθώς και την αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών. Αν και η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη αποτελούν τις κύριες ορμόνες ελέγχου, εντούτοις η παρουσία και η δράση άλλων ορμονών, όπως η GLP-1, είναι εξίσου σημαντικές για την ομαλή λειτουργία του ρυθμιστικού μηχανισμού της γλυκόζης. Ένα συνοπτικό διάγραμμα της ομοίωσης της γλυκόζης, λαμβάνοντας υπόψη τις δράσεις ινσουλίνης, γλυκαγόνης και GLP-1, παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.6.



Σχήμα 1.6: Η ομοίωση της γλυκόζης- δράσεις ινσουλίνης- γλυκαγόνης- GLP-1. Σε κατάσταση νηστείας, αναστέλλεται η έκκριση ινσουλίνης. Η έκκριση γλυκαγόνης προωθεί τη λιπόλυση, την κετογένεση και την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ μέσω της γλυκογονόλυσης και της γλυκονογένεσης, ενώ αναστέλλει τη γλυκογένεση. Έτσι, επιτυγχάνεται η κάλυψη των ενεργειακών αναγκών των εγκεφαλικών, νευρικών, μυϊκών και άλλων κυττάρων. Κατά τη λήψη γεύματος, το πεπτικό GLP-1 προωθεί την έκκριση ινσουλίνης, αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, καθυστερεί τη γαστρική κένωση ενώ μέσω νευρομεταβιθαστών μειώνει την αίσθηση της πείνας. Η έκκριση ινσουλίνης αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, ενεργοποιεί την απορρόφηση της γλυκόζης από τα κύτταρα (εγκέφαλος, μυϊκός ιστός, λιπώδης ιστός) και προωθεί τη γλυκογένεση στο ήπαρ και σε άλλους ιστούς, ενώ αυξάνει και τη λιπογένεση και την πρωτεϊνοσύνθεση.

1.4. Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο ΣΔ είναι μια χρόνια μεταβολική πάθηση, που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην

ανάπτυξη της ασθένειας ποικίλουν και περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος με επακόλουθο την ινσουλινοανεπάρκεια, καθώς και διαταραχές που οδηγούν σε μειωμένη ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη. Οι διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών, που παρατηρούνται στον ΣΔ, σχετίζονται είτε με την ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης είτε με την ελαττωμένη ανταπόκριση των ιστών – στόχων στην ινσουλίνη. Η συνύπαρξη πολλών από αυτές τις διαταραχές στον ίδιο ασθενή είναι συχνή και δυσχεραίνει την προσπάθεια προσδιορισμού του κύριου αιτίου της υπεργλυκαιμίας με σαφήνεια [4] [9].

Συνηθίζεται η ταξινόμηση του ΣΔ σε τρεις κύριους τύπους: τον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔΤ1), τον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔΤ2) και τον Σακχαρώδη Διαβήτη κύησης, οι οποίοι παρουσιάζονται στη συνέχεια [2] [4]. Συχνά, η περίπτωση ενός διαβητικού ασθενούς μπορεί να κατατάσσεται σε περισσότερες από μια κατηγορίες. Γενικά, η ταξινόμηση της κάθε περίπτωσης ΣΔ δεν είναι τόσο σημαντική για την αντιμετώπιση της νόσου, όσο η κατανόηση της παθογένεσης της υπεργλυκαιμίας [9].

- **Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 (ή ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης)**

Χαρακτηρίζεται από την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος με αποτέλεσμα την ολική έλλειψη ή ελάχιστη έκκριση ινσουλίνης στον οργανισμό. Η καταστροφή των β-κυττάρων αποδίδεται σε πολλαπλούς γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες, ενώ επηρεάζεται και από περιβαλλοντικούς παράγοντες, μερικώς διευκρινισμένους μέχρι τώρα. Κατά κανόνα, αυτός ο τύπος διαβήτη εμφανίζεται στην παιδική και εφηβική ηλικία, χωρίς όμως να αποκλείεται η εκδήλωσή του σε οποιαδήποτε ηλικία, και αφορά το 5-10% των ασθενών με ΣΔ. Σε μερικούς ασθενείς, ιδίως σε παιδιά και εφήβους, η κετοέξωση αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση της ασθένειας. Σε άλλους ασθενείς, η αρχικά μέτριας βαρύτητας υπεργλυκαιμία νηστείας μπορεί να εξελιχθεί κάτω από ορισμένες συνθήκες σε ταχέως σοβαρή υπεργλυκαιμία ή κετοέξωση. Αντίθετα, υπάρχουν ασθενείς, κυρίως ενήλικες, που προστατεύονται από την κετοέξωση για αρκετά χρόνια, διατηρώντας μια υπολειμματική λειτουργία των β-κυττάρων, αν και τελικά καθίστανται πλήρως ινσουλινοεξαρτώμενοι και εκτεθειμένοι στον κίνδυνο κετοέξωσης [2] [9].

Σε κάποιες μορφές ΣΔΤ1 οι ασθενείς εμφανίζουν ινσουλινοπενία και προδιάθεση για κετοέξωση χωρίς να εντοπίζεται κάποιος αιτιολογικός παράγοντας. Λόγω αυτής της απουσίας αυτοάνοσου υπόβαθρου, τέτοιες περιπτώσεις δεν ανήκουν στην κατηγορία του *Αυτοάνοσου ΣΔ* αλλά χαρακτηρίζονται ως *Ιδιοπαθής ΣΔ*, αποτελούν μειονότητα του ΣΔΤ1 και αφορούν κυρίως ασθενείς αφρικανικής ή ασιατικής καταγωγής [2] [9].

- **Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (ή μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης)**

Χαρακτηρίζεται από τη μειωμένη ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη, που συνοδεύεται και από ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης. Σε αυτόν τον τύπο ΣΔ, αν και τα επίπεδα ινσουλίνης του οργανισμού είναι αυξημένα, εντούτοις, η αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα δεν πυροδοτεί την περαιτέρω αύξηση της εκκρινόμενης ινσουλίνης, όπως θα συνέβαινε εάν ο μηχανισμός

έκκρισης της ορμόνης λειτουργούσε φυσιολογικά. Επομένως, η διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης καθιστά αδύνατη την κάλυψη των αναγκών που προκύπτουν λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη και οδηγεί στην εμφάνιση του ΣΔ. Η διαταραχή αυτή δεν σχετίζεται με την καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος.

Ο ΣΔΤ2 είναι η συχνότερη αιτία ΣΔ στους ενήλικες και αφορά το 90-95% των ατόμων που πάσχουν από ΣΔ. Οι ασθενείς, αρχικά, αλλά συχνά και σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους, δεν χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία. Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου είναι η παχυσαρκία, η ηλικία, η έλλειψη σωματικής άσκησης και η γενετική προδιάθεση [2] [9].

- **Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης**

Εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και υποχωρεί μετά τον τοκετό. Όπως ο ΣΔΤ2, ο ΣΔ κύησης χαρακτηρίζεται από μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και ελαττωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Παρουσιάζεται στο 3-5% των κυήσεων και σχετίζεται με την παχυσαρκία. Αν και πρόκειται για αναστρέψιμη νόσο, ωστόσο συνδέεται με περιγεννητικές επιπλοκές και προβλήματα στην υγεία μητέρας και νεογνού. Τα νεογνά από μητέρες με ΣΔ κύησης έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση για εμφάνιση παχυσαρκίας, διαταραχής ανοχής της γλυκόζης και ΣΔ, ενώ και το 30 - 40% των γυναικών με ΣΔ κύησης θα εκδηλώσουν ΣΔΤ2 αργότερα στη ζωή τους [2] [9].

1.4.1. Διάγνωση του ΣΔ

Στα εμφανή συμπτώματα του ΣΔ περιλαμβάνονται:

- η πολυουρία
- η πολυδιψία
- η απώλεια βάρους
- συχνά η πολυφαγία
- και οι διαταραχές στην όραση.

Η κληρονομική προδιάθεση και η παχυσαρκία είναι παράγοντες που αυξάνουν τις πιθανότητες εμφάνισης της ασθένειας και μαζί με τα παραπάνω συμπτώματα καθιστούν την επαγρύπνηση αναγκαία. Ο κλινικός έλεγχος παρέχει τη δυνατότητα για έγκαιρη διάγνωση και, επομένως, αντιμετώπιση του ΣΔ. Οι εξετάσεις, που πραγματοποιούνται συνήθως, είναι οι ακόλουθες [9]:

1. Μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG-Fasting Plasma Glucose)

Πρόκειται για αιματολογική εξέταση που διεξάγεται το πρωί, για να είναι πιο αξιόπιστη, και μετρά τη γλυκόζη αίματος ενός ατόμου έπειτα από νηστεία 8 ωρών. Τιμές γλυκόζης πλάσματος εντός του διαστήματος 100-125 mg/dl μαρτυρούν την εμφάνιση προδιαβήτη, ενώ εάν η γλυκόζη πλάσματος ξεπερνά τα 125 mg/dl, τότε το άτομο διαγιγνώσκεται με ΣΔ. Η επανάληψη της εξέτασης είναι απαραίτητη σε αυτή την περίπτωση, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η εγκυρότητα της διάγνωσης.

2. Μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c)

Πρόκειται για αιματολογική εξέταση, που αντικατοπτρίζει τον μέσο όρο των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος του ατόμου για τους τελευταίους τρεις μήνες, χωρίς να αποτελεί δείκτη των καθημερινών διακυμάνσεων της γλυκόζης. Η εξέταση βασίζεται στο γεγονός ότι η HbA1c αποτελεί το προϊόν της χημικής ένωσης της γλυκόζης με την αιμοσφαιρίνη και επιβιώνει στην κυκλοφορία για 90-120 μέρες, πριν αντικατασταθεί από νέα ερυθροκύτταρα. Η μέτρηση της τιμής της HbA1c, επομένως, αντανακλά την ποσότητα της γλυκόζης που δεσμεύτηκε από την αιμοσφαιρίνη στο διάστημα αυτό και επιτρέπει τον υπολογισμό της μέσης τιμής της γλυκόζης. Η μέτρηση της εξέτασης εκφράζεται ως ποσοστό επί τοις εκατό και αντιστοιχεί στο ποσοστό της αιμοσφαιρίνης που υπέστη γλυκοζυλίωση. Οι φυσιολογικές τιμές της κινούνται στο διάστημα 4.8-6%, ενώ τιμές μεγαλύτερες του 6.5% μαρτυρούν την ύπαρξη ΣΔ. Η συγκεκριμένη εξέταση ενδείκνυται μόνο για τη διάγνωση του ΣΔΤ2.

3. Δοκιμασία αντοχής γλυκόζης (OGTT-Oral Glucose Tolerance Test)

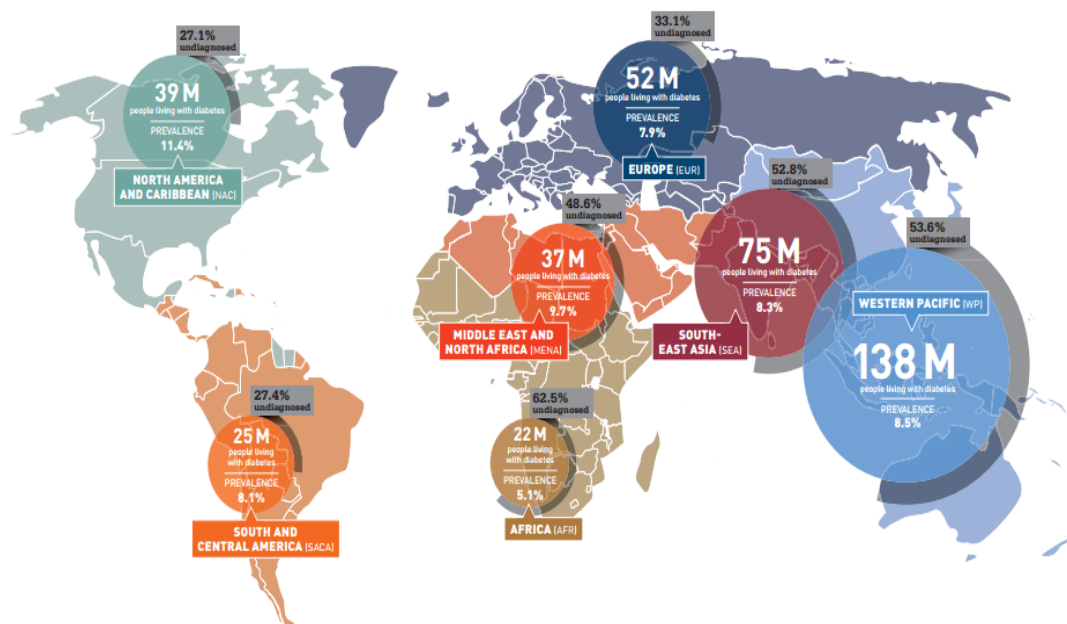
Στο πλαίσιο αυτής της εξέτασης μετράται, αρχικά, η γλυκόζη πλάσματος νηστείας και, στη συνέχεια, η γλυκόζη πλάσματος δύο ώρες μετά την κατανάλωση ενός υγρού, που περιέχει 75 gr υδατανθράκων. Αν η τιμή της γλυκόζης πλάσματος κατά τη δεύτερη μέτρηση προκύψει εντός του διαστήματος 140-199 mg/dl, το άτομο διαγιγνώσκεται με προδιαβήτη. Τιμή της γλυκόζης πλάσματος ίση ή μεγαλύτερη των 200 mg/dl καταδεικνύει την ύπαρξη ΣΔ. Σε αυτή την περίπτωση απαιτείται επαναληπτική εξέταση για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Η δοκιμασία αντοχής γλυκόζης ή καμπύλη σακχάρου χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη αξιοπιστία σε σχέση με την κλασική μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας, αλλά δεν επιλέγεται συχνά, καθώς αποτελεί πιο σύνθετη εξέταση.

1.4.2. Επιδημιολογία του ΣΔ και Στατιστικά Στοιχεία

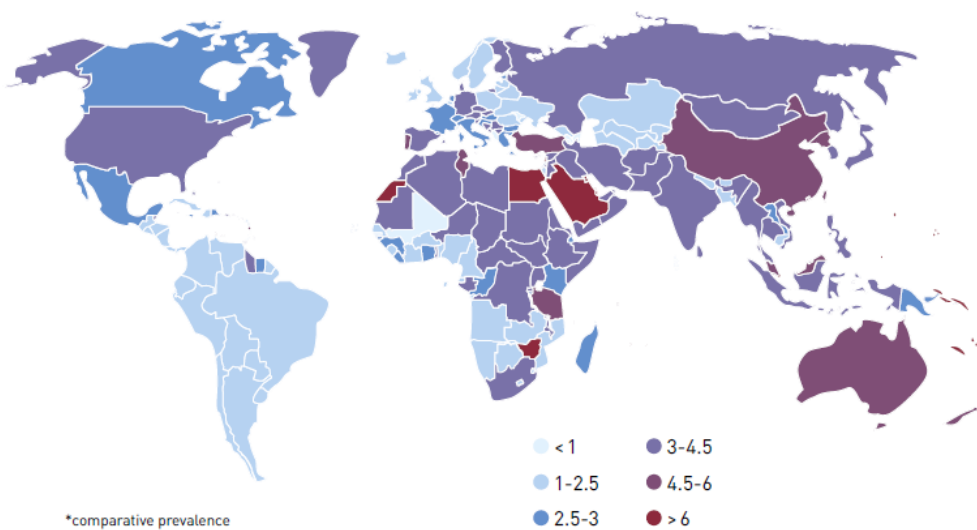
Ο ΣΔ είναι μια νόσος που αφορά όλο και περισσότερους ανθρώπους σε παγκόσμιο επίπεδο. Σύμφωνα με τα στοιχεία της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη (International Diabetes Federation- IDF) για το 2014, ο αριθμός των ατόμων με ΣΔ αγγίζει τα 387 εκατομμύρια και μέχρι το 2035 αναμένεται να φτάσει τα 592 εκατομμύρια. 1 στους 12 ανθρώπους πάσχει από ΣΔ και το 46,3% αυτών δεν το γνωρίζουν, καθώς οι μη διαγνωσμένες περιπτώσεις ΣΔ ανέρχονται σε 179 εκατομμύρια. Στον Χάρτη 1.1 αποτυπώνεται η εξάπλωση του ΣΔ στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές, όπως προκύπτει από τα στατιστικά στοιχεία για το έτος 2014. Σύμφωνα με αυτόν, οι χώρες ανά γεωγραφική περιοχή με τον μεγαλύτερο αριθμό ατόμων με ΣΔ είναι η Κίνα (Δυτικός Ειρηνικός) με 96,3 εκατ. πάσχοντες, η Ινδία (Νοτιο-ανατολική Ασία) με 66,8 εκατ. πάσχοντες, οι Ηνωμένες Πολιτείες (Βόρεια Αμερική και Καραϊβική) με 25,8 εκατ. πάσχοντες, η Βραζιλία (Νότια και Κεντρική Αμερική) με 11,6 εκατ. πάσχοντες, η Αίγυπτος (Μέση Ανατολή και Βόρεια Αφρική) με 7,6 εκατ. πάσχοντες, η Γερμανία (Ευρώπη) με 7,3 εκατ. πάσχοντες και η Νιγηρία (Αφρική) με 3,7 εκατ. πάσχοντες. Ο Χάρτης 1.2 περιγράφει την εξάπλωση του μη διαγνωσμένου ΣΔ σε κάθε χώρα για το έτος 2013. Στο Σχήμα 1.7

παρουσιάζεται η πρόβλεψη για την εξάπλωση του ΣΔ για το έτος 2035 στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές [3] [10].

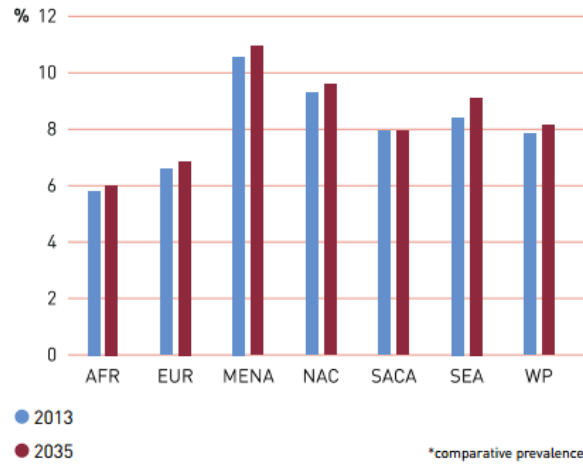
Ο αριθμός των ανθρώπων με ΣΔΤ2, που είναι ο πιο κοινός τύπος ΣΔ, αυξάνεται σε κάθε χώρα χρόνο με τον χρόνο. Ο ΣΔΤ1, αν και συναντάται μόνο στο 10% των διαβητικών ατόμων, εντούτοις παρουσιάζει συνεχή αύξηση τόσο σε αναπτυγμένες όσο και σε αναπτυσσόμενες χώρες. Στις περισσότερες χώρες υψηλού εισοδήματος, η πλειοψηφία των περιπτώσεων ΣΔ σε παιδιά και εφήβους ανήκουν στην κατηγορία του ΣΔΤ1. Το ίδιο μοτίβο αύξησης με τον ΣΔΤ2 ακολουθεί και ο ΣΔ κύησης. Το 2013 περισσότερες από 21 εκατομμύρια εγκυμοσύνες επηρεάστηκαν από την νόσο του ΣΔ, και το 84% των περιπτώσεων σχετιζόταν με τον ΣΔ κύησης [3] [10].



Χάρτης 1.1: Εξάπλωση του ΣΔ για το έτος 2014 ανά γεωγραφική περιοχή [10]



Χάρτης 1.2: Εξάπλωση του μη διαγνωσμένου ΣΔ (% του πληθυσμού με προσαρμογή της ηλικιακής κατανομής) κάθε χώρας για το έτος 2013 [10]



Σχήμα 1.7: Εξάπλωση του ΣΔ (% του πληθυσμού με προσαρμογή της ηλικιακής κατανομής) σε άτομα 20-79 ετών, έτη 2013 και 2035 [10]

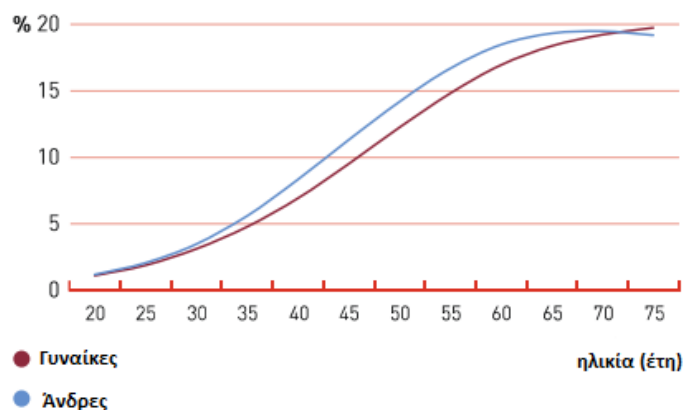
Σε παγκόσμιο επίπεδο, αν και το 70% των πασχόντων ζουν σε χώρες μικρομεσαίου εισοδήματος και συχνά στερούνται των κατάλληλων μέσων προκειμένου να διαχειριστούν αποτελεσματικά την ασθένειά τους, ο ΣΔ αφορά, όπως προκύπτει και από τα στατιστικά στοιχεία, και τον αναπτυγμένο κόσμο, όπου η εμφάνιση της νόσου σχετίζεται με τον σύγχρονο τρόπο ζωής, την έλλειψη σωματικής άσκησης, τον ανθυγιεινό τρόπο διατροφής και το κάπνισμα [2] [10]. Εξετάζοντας την εξάπλωση του ΣΔ με βάση την ηλικία, προκύπτει ότι το 50% των ενήλικων διαβητικών ατόμων ανήκουν στην ηλικιακή ομάδα 40-59 (έτη) και το 80% αυτών ζουν σε αναπτυσσόμενες χώρες χαμηλού ή μεσαίου εισοδήματος. Εκτιμάται ότι μέχρι το 2035, αυτή η ηλικιακή κατηγορία διαβητικών ατόμων θα αγγίξει τα 264 εκατομμύρια, θα εξακολουθήσει να αποτελεί την κατηγορία με τον μεγαλύτερο επιπολασμό του ΣΔ και το 86% αυτών θα προέρχεται και πάλι από αναπτυσσόμενες χώρες. Στις αναπτυγμένες χώρες, η πλειοψηφία των διαβητικών ασθενών ξεπερνά ηλικιακά τα 54 έτη. Το Σχήμα 1.8 απεικονίζει την εξάπλωση του ΣΔ με βάση το εισόδημα και την ηλικία για το έτος 2013 και αποτυπώνει με σαφήνεια το γεγονός ότι ο ΣΔ αφορά όλα τα εισοδηματικά και ηλικιακά επίπεδα, εμφανίζεται, ωστόσο, πιο συχνά σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος και σε άτομα ηλικίας άνω των 45 ετών [10].



Σχήμα 1.8: Εξάπλωση του ΣΔ (% του πληθυσμού με προσαρμογή της ηλικιακής κατανομής) για το έτος 2013 με βάση την ηλικία και το εισόδημα [10]

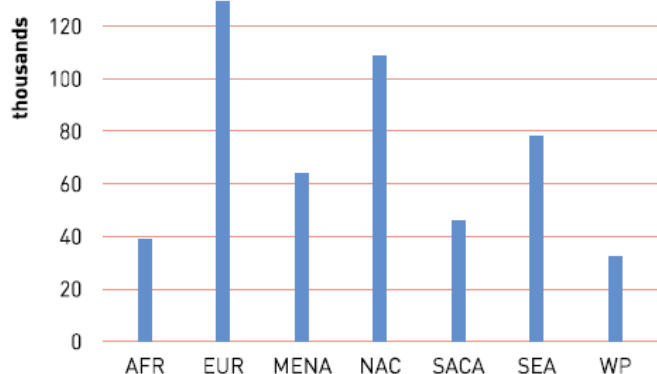
Σχετικά με την εξάπλωση του ΣΔ με βάση το φύλο, σε παγκόσμιο επίπεδο οι αριθμοί διαβητικών ανδρών και διαβητικών γυναικών δεν παρουσιάζουν μεγάλη απόκλιση μεταξύ τους. Έχει παρατηρηθεί ελαφρώς αυξημένη εξάπλωση του ΣΔ σε

άνδρες νεότερους των 60 ετών καθώς και σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Σύμφωνα με τον IDF, το 2013 οι διαβητικοί άνδρες (198 εκατομμύρια) ξεπερνούσαν κατά 14 εκατομμύρια τις διαβητικές γυναίκες (184 εκατομμύρια) και μέχρι το 2035 η διαφορά αναμένεται να αυξηθεί σε 15 εκατομμύρια (303 εκατ. άνδρες έναντι 288 εκατ. γυναικών). Στο Σχήμα 1.9 παρουσιάζεται η εξάπλωση του ΣΔ για το έτος 2013 με κριτήρια το φύλο και την ηλικία [10].

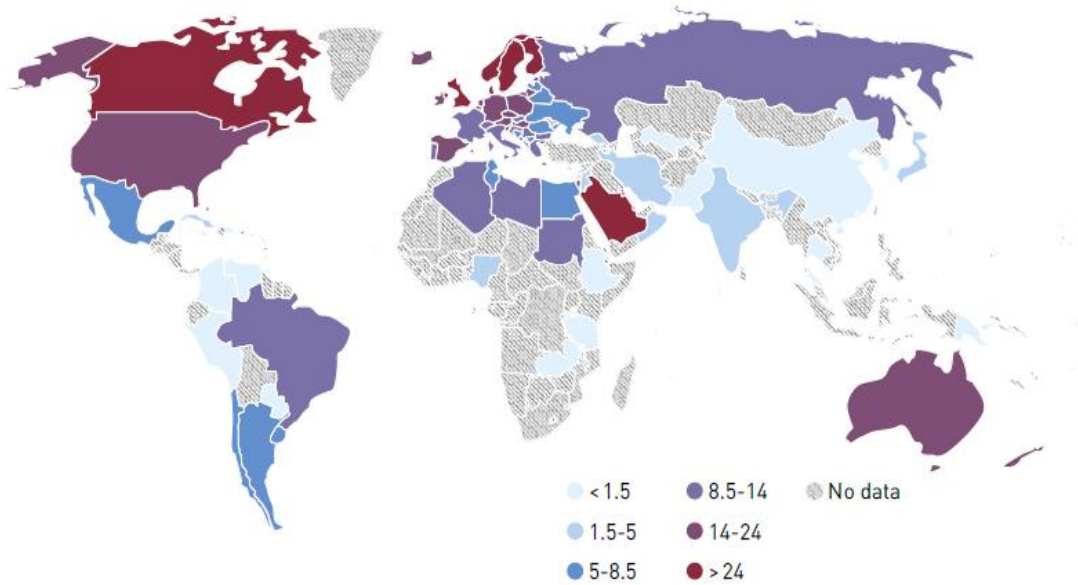


Σχήμα 1.9: Εξάπλωση του ΣΔ (% του πληθυσμού με προσαρμογή της ηλικιακής κατανομής) για το έτος 2013 με βάση το φύλο και την ηλικία [10]

Τα επιδημιολογικά στοιχεία μαρτυρούν ότι και ο ρυθμός, με τον οποίο ο ΣΔΤ1 διαγιγνώσκεται σε παιδιά, ιδίως ηλικίας μικρότερης των 15 ετών, αυξάνεται συνεχώς. Παρά τις διαφορές που εντοπίζονται στις τάσεις μεταβολής των αριθμών μεταξύ των χωρών, υπολογίζεται ετήσια αύξηση των περιπτώσεων νεανικού ΣΔ ίση με 3%. Κάθε χρόνο, περίπου 79.100 παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών διαγιγνώσκονται με ΣΔΤ1, ενώ αυτή τη στιγμή ο αριθμός τους ανέρχεται σε 497.100. Αξιοσημείωτος είναι ο έντονος ρυθμός αύξησης του νεανικού ΣΔ σε συγκεκριμένες περιοχές όπως η κεντρική και ανατολική Ευρώπη. Όπως μαρτυρούν τα στοιχεία του Σχήματος 1.10, το 26% των παιδιών με ΣΔΤ1 ζουν στην Ευρώπη και το 22% στην Βόρεια Αμερική και Καραϊβική, γεγονός που τοποθετεί την Ευρώπη στην πρώτη θέση της κατάταξης των περιοχών με περιπτώσεις νεανικού ΣΔ. Στον Χάρτη 1.3 μπορεί να παρατηρήσει κανείς τα ποσοστά νέων περιπτώσεων ΣΔΤ1 σε παιδιά ηλικίας 0-14 ετών για το έτος 2013 [3] [10].

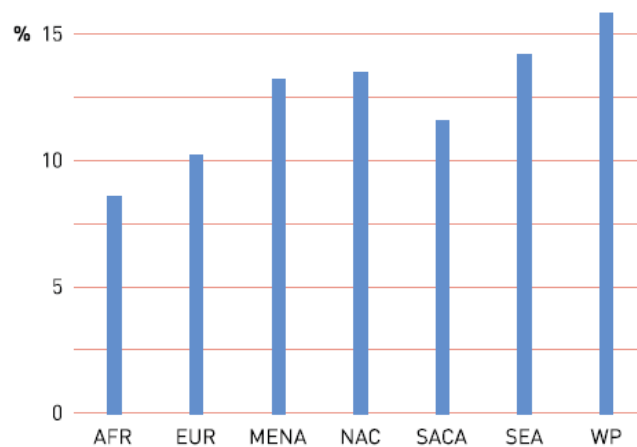


Σχήμα 1.10: Κατανομή περιπτώσεων ΣΔΤ1 σε παιδιά 0-14 ετών, ανά περιοχή, για το έτος 2013 [10]

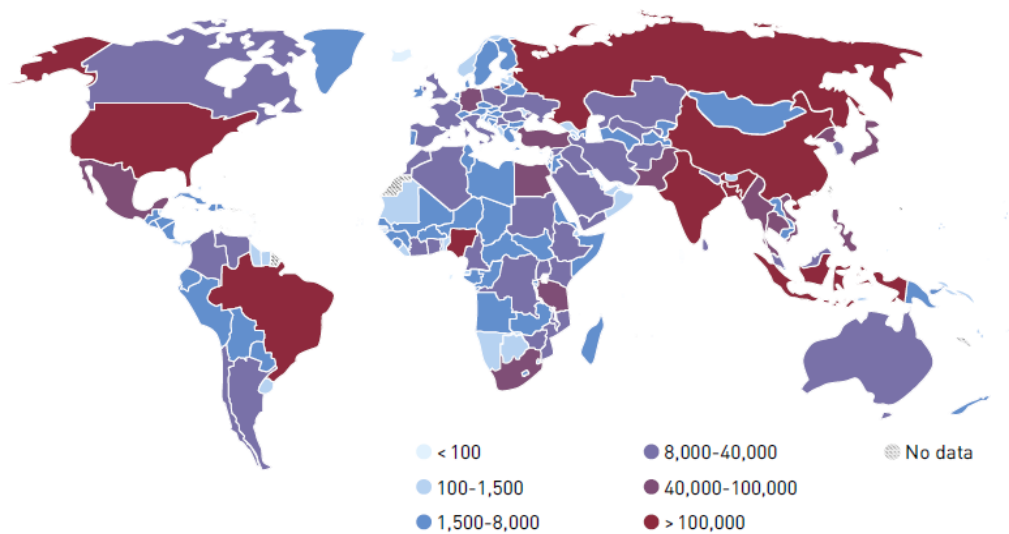


Χάρτης 1.3: Ποσοστά νέων περιπτώσεων ΣΔΤ1 σε παιδιά ηλικίας 0-14 ετών για το έτος 2013 (100.000 παιδιά ετησίως) [10]

Ο ΣΔ και οι επιπλοκές του αποτελούν κύριες αιτίες πρόωρου θανάτου παγκοσμίως. Σύμφωνα με τα επίσημα στοιχεία, το 2013 περίπου 5,1 εκατομμύρια άνθρωποι, ηλικίας μεταξύ 20 και 79 ετών, πέθαναν από ΣΔ, αριθμός που αντιστοιχεί στο 8,4% του συνόλου των θανάτων, ενώ το 2014 ο αριθμός τους ανήλθε στα 4,9 εκατομμύρια. Το 48% των θανάτων αυτών αφορούσε διαβητικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών. Ο μεγαλύτερος αριθμός των θανάτων για το 2013 καταγράφηκε στις χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά περιπτώσεων ΣΔ, δηλαδή στην Κίνα, την Ινδία, τις Ηνωμένες Πολιτείες και τη Ρωσία. Όπως αποτυπώνεται και στο Σχήμα 1.11, το 16% των θανάτων σημειώθηκαν στην περιοχή του Δυτικού Ειρηνικού, το 14% στην περιοχή της Νοτιο-ανατολικής Ασίας και το 13% στην περιοχή της Βόρειας Αμερικής και Καραϊβικής, δηλαδή σε περιοχές όπου ο ΣΔ κυριαρχεί. Στον Χάρτη 1.4 παρουσιάζεται ο αριθμός των θανάτων που προήλθαν από ΣΔ ανά χώρα για το έτος 2013 [10].

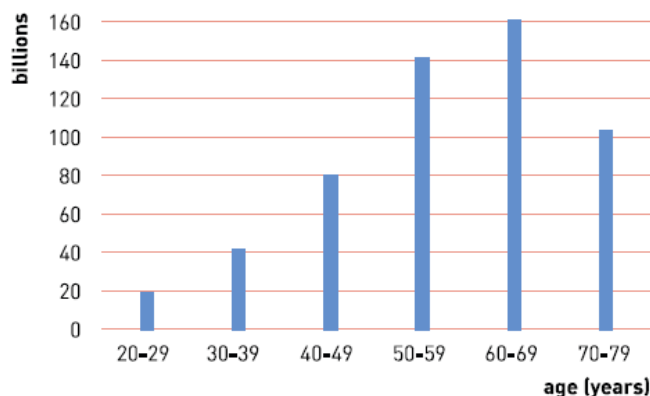


Σχήμα 1.11: Ποσοστά θανάτων οφειλόμενων σε ΣΔ επί των συνολικών θανάτων, ανά περιοχή, για το έτος 2013 [10]



Χάρτης 1.4: Αριθμός θανάτων οφειλόμενων σε ΣΔ για τις ηλικίες 20-79 ετών, ανά χώρα, για το έτος 2013 [10]

Ο ΣΔ συνεπάγεται μεγάλη οικονομική δαπάνη για τον ασθενή, το εθνικό σύστημα υγείας και την οικονομία. Κατά το έτος 2013, το 10,8% των συνολικών δαπανών των συστημάτων υγείας αποδόθηκε σε δαπάνες για τον ΣΔ, που σημαίνει ότι, σε παγκόσμιο επίπεδο, το 5-18% των συνολικών δαπανών υγείας κάθε χώρας κάλυψε τις προκύπτουσες ανάγκες λόγω ΣΔ. Οι παγκόσμιες δαπάνες για την αντιμετώπιση του ΣΔ και τη διαχείριση των επιπλοκών του άγγιξαν τα 548 δισεκατομμύρια δολάρια για το έτος 2013 και τα 612 δισεκατομμύρια δολάρια για το έτος 2014. Μέχρι το 2035, το ποσό αυτό προβλέπεται να ξεπεράσει τα 627 δισεκατομμύρια δολάρια. Οι δαπάνες αυτές δεν είναι ίσα κατανομημένες σε όλες τις ηλικίες. Κατά το 2013, το 76% των συνολικών εξόδων για τον ΣΔ αφορούσαν ασθενείς ηλικίας μεταξύ 50 και 79 ετών. Η κατανομή των δαπανών με βάση την ηλικία για το έτος 2013 φαίνεται στο Σχήμα 1.12 [2] [10].

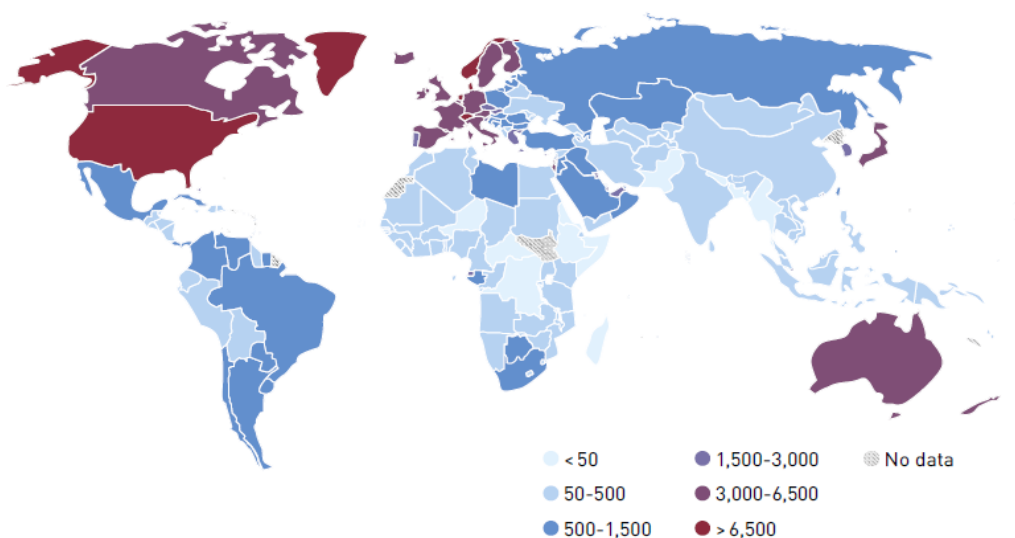


Σχήμα 1.12: Ετήσια δαπάνη για την αντιμετώπιση του ΣΔ με βάση την ηλικία, για το έτος 2013 [10]

Υπάρχει μεγάλη απόκλιση μεταξύ των χρηματικών ποσών που δαπανώνται για την αντιμετώπιση και την πρόληψη του ΣΔ ανά περιοχή και χώρα. Συγκεκριμένα,

ενώ το 80% των διαβητικών ατόμων προέρχονται από χώρες χαμηλού ή μεσαίου εισοδήματος, μόνο το 20% των συνολικών δαπανών για τον ΣΔ καλύπτει τις ανάγκες αυτών των χωρών. Κατά μέσο όρο για το έτος 2013, η ετήσια δαπάνη για τον ΣΔ ανά άτομο ήταν 5.621 δολάρια στις χώρες υψηλού εισοδήματος, ενώ στις χώρες χαμηλού ή μεσαίου εισοδήματος άγγιζε μόλις τα 536 δολάρια ανά άτομο. Οι αποκλίσεις, επομένως, είναι μεγάλες και αποτυπώνονται και στον Χάρτη 1.5. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι οι Ηνωμένες Πολιτείες, κατά το έτος 2013, δαπάνησαν 239 δισεκατομμύρια δολάρια για τον ΣΔ, ποσό που κάλυπτε το 36% των παγκόσμιων δαπανών υγείας, ενώ ταυτόχρονα η Κίνα, η χώρα με τους περισσότερους διαβητικούς πολίτες, δαπάνησε μόλις 38 δισεκατομμύρια δολάρια, που αντιστοιχούσαν σε λιγότερο από το 7% των παγκόσμιων δαπανών υγείας [10].

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα στοιχεία του IDF για το 2014, η εξάπλωση του ΣΔ υπολογίζεται στο 7% του συνολικού πληθυσμού, που σημαίνει ότι 1 στους 14 διαγιγνώσκεται με ΣΔ, ενώ υπάρχει και ένα 3-4% του πληθυσμού που δεν γνωρίζει ότι πάσχει από την ασθένεια. Εκτός από τον ενήλικο πληθυσμό, η αύξηση του ΣΔ αφορά και τα παιδιά, καθώς οι περιπτώσεις νεανικού ΣΔ στην Ελλάδα αγγίζουν τις 30.000, ενώ κάθε χρόνο προστίθενται σε αυτές 500 νέα άτομα, ηλικίας κάτω των 16 ετών. Για το έτος 2014, η ετήσια δαπάνη αντιμετώπισης του ΣΔ ανήλθε στα 2.354 δολάρια κατ' άτομο, ενώ το 14,4% των θανάτων που οφείλονταν σε ΣΔ αφορούσε άτομα ηλικίας κάτω των 60 ετών [2] [3].



Χάρτης 1.5: Μέσο κόστος θεραπείας ΣΔ ανά άτομο για τις ηλικίες 20-79 ετών, ανά χώρα, για το έτος 2013 [10]

1.4.3. Επιπλοκές ΣΔ

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω στοιχεία, διαπιστώνει κανείς ότι η εξάπλωση του ΣΔ καθιστά αναγκαία την έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική αντιμετώπιση του. Η καθυστέρηση διαχείρισης της νόσου αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων επιπλοκών για το διαβητικό άτομο. Η μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο, που χαρακτηρίζεται ως **υπογλυκαιμία**, προκύπτει ως παρενέργεια του τρόπου αντιμετώπισης της ασθένειας και μπορεί να προκαλέσει

στον ασθενή **σύγχυση, εφίδρωση, ζάλη, αδυναμία, απώλεια των αισθήσεων**, ακόμα και το λεγόμενο **διαβητικό κώμα** εάν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Η υπέρμετρη αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, που αποτελεί το κύριο γνώρισμα του ΣΔ, χαρακτηρίζεται ως **υπεργλυκαιμία** και μπορεί να οδηγήσει σε **οξείες επιπλοκές**, με τελικό στάδιο το **διαβητικό κώμα**, εάν η αντιμετώπιση δεν είναι άμεση. Οι οξείες αυτές επιπλοκές είναι:

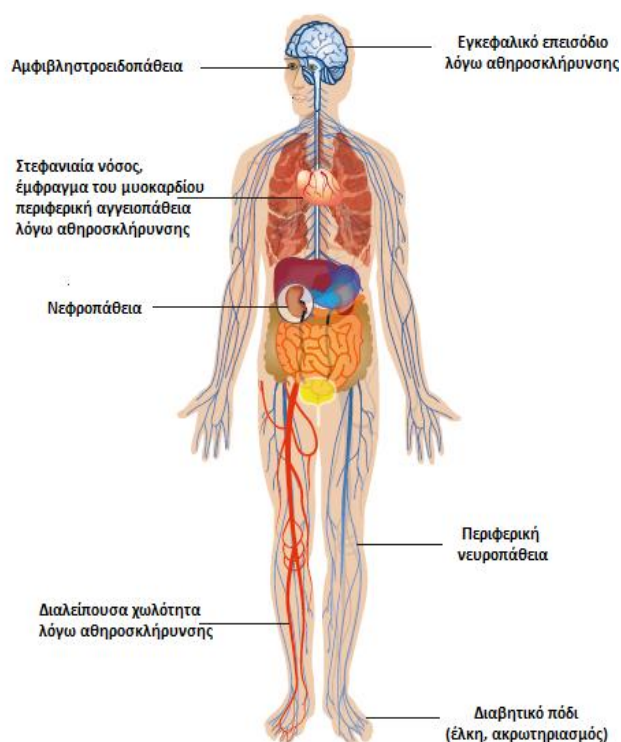
1. Διαβητική Κετοέξωση

Αποτελεί επείγουσα κατάσταση, που προκύπτει όταν οι ανάγκες ινσουλίνης του οργανισμού ξαφνικά δεν καλύπτονται επειδή αυξάνονται απότομα, για παράδειγμα εξαιτίας κάποιας λοίμωξης. Συνήθως συμβαίνει σε ασθενείς με πλήρη ή σχεδόν πλήρη έλλειψη ινσουλίνης (κυρίως ΣΔΤ1) και μπορεί να αποτελέσει και την πρώτη εκδήλωση της ασθένειας. Ο ασθενής εμφανίζει πολύ υψηλό σάκχαρο, είναι αφυδατωμένος, μπορεί να κάνει εμετούς και να πονάει στην κοιλιά, ενώ μπορεί ακόμα να πέσει και σε κώμα.

2. Υπερωσμωτική (μη κετωτική) κατάσταση

Είναι επείγουσα κατάσταση που εκδηλώνεται συνήθως σε ηλικιωμένα άτομα με ΣΔΤ2 εξαιτίας κάποιας οξείας νόσου. Εμφανίζει ομοιότητες με την κετοέξωση, αφού χαρακτηρίζεται και αυτή από πολύ υψηλό σάκχαρο και έντονη αφυδάτωση, ενώ αν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα μπορεί να οδηγήσει και σε κώμα [4] [11].

Η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία και, γενικά, η συχνή διακύμανση των επιπέδων γλυκόζης εκτός των φυσιολογικών ορίων, οδηγούν σε εξασθένηση των νευρικών λειτουργιών, καταστροφή μεγάλου αριθμού πρωτεϊνών και αλλοίωση της λειτουργίας των αιμοφόρων αγγείων. Τα παραπάνω επιφέρουν τις μακροπρόθεσμες ολέθριες επιπλοκές του ΣΔ, που, ειδικά σε περιπτώσεις ΣΔΤ2, μπορεί να προϋπάρχουν της διάγνωσης της ασθένειας (Σχήμα 1.13).



Σχήμα 1.13: Μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ

Οι **μακροπρόθεσμες επιπλοκές** διακρίνονται σε **μικροαγγειακές** και μακροαγγειακές. Οι κύριες μικροαγγειακές επιπλοκές είναι:

1. Αμφιβληστροειδοπάθεια

Χαρακτηρίζεται από τη φθορά του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, που βρίσκεται στον βυθό του ματιού. Είναι επιπλοκή που εξελίσσεται προοδευτικά, χωρίς συμπτώματα, γι' αυτό και καθιστά αναγκαία την ετήσια εξέταση από τον οφθαλμίατρο. Εάν δεν αντιμετωπιστεί, οδηγεί στην παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια και τελικά σε τύφλωση.

2. Νευροπάθεια

Προκύπτει από την καταστροφή των νεύρων του περιφερικού και του αυτόνομου νευρικού συστήματος, λόγω της υπεργλυκαιμίας. Η **περιφερική νευροπάθεια** εκδηλώνεται συνήθως με συμπτώματα στα πόδια, όπως μουδιάσματα, τσιμπήματα, κάψιμο, πόνο κ.ά., που πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη γιατί σχετίζονται με την ανάπτυξη του «διαβητικού ποδιού». Η **νευροπάθεια του αυτόνομου** είναι σπανιότερη και εκδηλώνεται συνήθως με διάφορα συμπτώματα, όπως φουσκώματα στο στομάχι, δυσκοιλιότητα ή διάρροιες, ορθοστατική υπόταση-λιποθυμία, ιδρώτα, σεξουαλική ανικανότητα, ακράτεια ούρων κ.ά.

3. Νεφροπάθεια

Χαρακτηρίζεται από τη διαταραχή της ορθής λειτουργίας των νεφρών και εξελίσσεται σταδιακά και σιωπηλά. Τα συμπτώματα δεν είναι εμφανή κατά τα πρώτα στάδια, γι' αυτό και οι απλές εξετάσεις αίματος και ούρων δεν συμβάλλουν στη διάγνωση. Η απουσία κάποιας ειδικής θεραπείας καθιστά αναγκαία την πρόληψη μέσω συχνών ειδικών εξετάσεων ούρων και συμπληρωματικών θεραπευτικών μέτρων.

4. Διαβητικό πόδι

Αποτελεί μια από τις συχνότερες επιπλοκές του ΣΔ και περιλαμβάνει τις βλάβες που δημιουργούνται στο πόδι ενός διαβητικού ατόμου ως αποτέλεσμα της περιφερικής νευροπάθειας ή/και της περιφερικής αρτηριοπάθειας, σε συνδυασμό με κάποιο τραυματισμό του ποδιού που δεν έγινε αντιληπτός. Τα ερεθίσματα της περιφερικής νευροπάθειας δεν είναι επώδυνα. Συνήθως, σε έναν τέτοιο ασθενή, ειδικά εάν η νευροπάθεια συνοδεύεται και από αρτηριοπάθεια, μια πληγή στο πόδι εξαιτίας κάποιου μικροτραυματισμού μπορεί να μην επουλωθεί γρήγορα, να μολυνθεί ή και να προκαλέσει οστεομυελίτιδα (λοίμωξη στο οστό που βρίσκεται από κάτω). Η έγκαιρη θεραπεία τέτοιων ελκών και η πρόληψη μέσω της σωστής φροντίδας των ποδιών είναι απαραίτητη για την αποφυγή του ακρωτηριασμού, που αποτελεί το χειρότερο σενάριο [4] [11].

Οι **μακροαγγειακές επιπλοκές** σχετίζονται με βλάβες στα αγγεία της καρδιάς, του εγκεφάλου και στις περιφερικές αρτηρίες λόγω αθηροσκλήρυνσης. Η αθηροσκλήρυνση επέρχεται για το διαβητικό άτομο πολύ συχνότερα και πολύ νωρίτερα, σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό, και αποτελεί την αιτία θανάτου για την πλειοψηφία (έως και 80%) των ατόμων με ΣΔ. Εκτός αυτού, είναι και αυτή παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη του «διαβητικού ποδιού». Η πρόληψη όλων των παραπάνω επιπλοκών είναι και ο λόγος που καθιστά αναγκαία την επιθετική αντιμετώπιση όλων των συμπτωμάτων αθηρωμάτωσης σε κάθε άτομο με ΣΔ. Η αθηροσκλήρυνση εκδηλώνεται ως:

1. **Στεφανιαία νόσος**, που είναι η αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών και μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα
2. **Εγκεφαλικό επεισόδιο**, που είναι η διακοπή της παροχής του αίματος σε μια περιοχή του εγκεφάλου
3. **Περιφερική αγγειοπάθεια**, που αποτελεί νόσο των αγγείων του κυκλοφορικού συστήματος, εκτός των στεφανιαίων αγγείων
4. **Διαλείπουσα χωλότητα**, που εκδηλώνεται ως πόνος στη γάμπα κατά το περπάτημα και αναγκάζει τον ασθενή να σταματήσει μετά από κάποια μέτρα [4][11].

Κεφάλαιο 2

Γλυκαιμικός Έλεγχος

2.1. Εισαγωγή

Ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι κρίσιμης σημασίας για την αντιμετώπιση του ΣΔ. Πριν από την ανακάλυψη της ινσουλίνης, το διαβητικό άτομο συνήθως πέθαινε λίγους μήνες μετά από την εμφάνιση της ασθένειας. Η χρησιμοποίηση της ινσουλίνης αύξησε σημαντικά το προσδόκιμο ζωής, αλλά αποκάλυψε στους διαβητικούς ασθενείς τις χρόνιες επιπλοκές που συνεπαγόταν ο ΣΔ. Οι επιπλοκές αυτές, μικροαγγειακές και μακροαγγειακές, σχετίζονται με την υπεργλυκαιμία και μπορούν να αποφευχθούν ή να ανασταλούν μόνο μέσα από τη συντονισμένη αντιμετώπιση της νόσου. Η αντιμετώπιση για έναν ασθενή με ΣΔΤ2 μπορεί να περιλαμβάνει την υιοθέτηση συγκεκριμένης διατροφής, τη φυσική άσκηση, κάποια φαρμακευτική αγωγή ή ακόμα και χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης, εάν κριθεί απαραίτητο. Οι ασθενείς με ΣΔΤ1, από την άλλη, είναι ινσουλινοεξαρτώμενοι και δεν μπορούν να παραλείψουν την ινσουλίνη από την καθημερινότητά τους. Ειδικά για αυτή την κατηγορία ασθενών, η παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι αναγκαία για τη ρύθμισή τους εντός φυσιολογικών ορίων, όταν αυτό απαιτηθεί.

Η επίτευξη καλού γλυκαιμικού ελέγχου και, άρα, σωστής ρύθμισης των επιπέδων της γλυκόζης, μπορεί να είναι μια σύνθετη διαδικασία, ιδίως για τα ινσουλινοεξαρτώμενα άτομα, καθώς δεν υπάρχει συγκεκριμένη αγωγή που να εξασφαλίζει τη συνεχή διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης εντός φυσιολογικών ορίων. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης αποτελεί έναν εξαιρετικά πολύπλοκο μηχανισμό, στον οποίο συμμετέχουν και αλληλεπιδρούν επιμέρους λειτουργίες του οργανισμού αλλά και εξωγενείς παράμετροι, όπως η διατροφή, η άσκηση, το άγχος, η ύπαρξη κάποιας μόλυνσης ή λοίμωξης καθώς και η χορηγούμενη ινσουλίνη ή και άλλες φαρμακευτικές αγωγές. Το γεγονός ότι οι μεταβολές της γλυκόζης αίματος κατά τη διάρκεια της ημέρας δεν ακολουθούν κάποιο μοτίβο, αλλά είναι απρόβλεπτες και συνεχώς μεταβαλλόμενες, δυσχεραίνει επιπλέον την προσπάθεια ελέγχου αυτών των παραμέτρων.

Τα παραπάνω οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης είναι αναγκαία, προκειμένου να αντικαταστήσει τον ελαττωματικό ενδογενή μηχανισμό ελέγχου, εντούτοις, πρέπει να συνδυάζεται με τη συχνή παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης του ατόμου, για να είναι αποτελεσματική. Προς αυτή την κατεύθυνση, αναπτύχθηκαν συσκευές που επιτρέπουν στο άτομο με ΣΔΤ1 να μετρά τα επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας, και, επομένως, μέσα από τη συλλογή δεδομένων, να καθορίζει τις ενέσιμες δόσεις ινσουλίνης ή και να διαμορφώνει κατάλληλα τα γεύματά του ώστε να εξασφαλίζει τη διατήρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης σε φυσιολογικές τιμές. Κατά τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη φορητών συσκευών συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης και αντλιών

συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης δημιούργησαν νέα δεδομένα στην αντιμετώπιση του ΣΔΤ1, καθώς άνοιξαν τον δρόμο για την ανάπτυξη «τεχνητού παγκρέατος», δηλαδή ενός κλειστού συστήματος που θα επιτυγχάνει την εύρεση βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης. Στο παρόν κεφάλαιο αναλύονται οι τεχνολογίες των διατάξεων μέτρησης της γλυκόζης και οι τρόποι εξωγενούς χορήγησης της ινσουλίνης, που μαζί συνθέτουν τα κύρια σχήματα θεραπείας του ΣΔ.

2.2. Μέτρηση Γλυκόζης

2.2.1. Συμβατικές Διατάξεις

Οι συμβατικές διατάξεις μέτρησης γλυκόζης (fingersticks) λαμβάνουν μικρή ποσότητα δείγματος από τριχοειδικό αίμα και παρέχουν αξιόπιστες μετρήσεις της συγκέντρωσης της γλυκόζης σε σύντομο χρονικό διάστημα. Οι διατάξεις αυτές (Σχήμα 2.1(α)) αποτελούνται από μια ενζυματική ταινία και μια συσκευή. Στην ενζυματική ταινία εφαρμόζεται η ποσότητα αίματος που λαμβάνεται με διάτρηση του δέρματος, κατά κύριο λόγο στο δάχτυλο. Η ταινία τοποθετείται σε κατάλληλη υποδοχή στη συσκευή, όπου η μέτρηση της γλυκόζης βασίζεται είτε στην ποσότητα του ρεύματος που διαπερνά το δείγμα είτε στην ποσότητα της ανακλώμενης ακτινοβολίας από το δείγμα. Το αποτέλεσμα της μέτρησης απεικονίζεται στην οθόνη της συσκευής. Οι περισσότερες συσκευές, πλέον, παρέχουν τη δυνατότητα παραγωγής γραφικών παραστάσεων των δεδομένων και εξαγωγής χρήσιμων στατιστικών στοιχείων και μπορούν να συνδεθούν με ηλεκτρονικό υπολογιστή.



Σχήμα 2.1: (α) Μέτρηση γλυκόζης με fingersticks [12], (β) Λήψη αίματος με χρήση laser για τη μέτρηση της γλυκόζης [13]

Τα κύρια πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι η ταχύτητα, η ευκολία και η αξιοπιστία των μετρήσεων. Ωστόσο, η διάτρηση του δέρματος αποτελεί μια επίπονη διαδικασία, ιδίως για έναν ασθενή με ΣΔΤ1, ο οποίος χρειάζεται να λαμβάνει πολλαπλές μετρήσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας. Για τον σκοπό αυτό, κατά τα τελευταία χρόνια προωθείται η λήψη αίματος από εναλλακτικά, λιγότερο ευαίσθητα, σημεία, όπως ο ανώτερος βραχίονας και ο μηρός, έτσι ώστε ανά διαστήματα να ανακουφίζονται οι άκρες τα δαχτύλων του ασθενούς. Μάλιστα, διατίθενται και διατάξεις με ενσωματωμένη την ακίδα διάτρησης και τη δοκιμαστική ταινία, οι οποίες αξιοποιούν συγκεκριμένη τεχνολογία για τη μείωση του πόνου κατά τη διάτρηση και μπορούν να χρησιμοποιούνται και σε άλλες

περιοχές εκτός των δαχτύλων. Το μειονέκτημα αυτής της εναλλακτικής λύσης έγκειται στη μειωμένη ροή αίματος στα εναλλακτικά σημεία σε σχέση με τη ροή στα δάχτυλα, με αποτέλεσμα οι όποιες αλλαγές στα επίπεδα συγκέντρωσης της γλυκόζης αίματος να εμφανίζονται πολύ ταχύτερα στα άκρα των δαχτύλων απ' ό,τι στους εναλλακτικούς τόπους. Αυτό οδηγεί συχνά στην ύπαρξη διαφορών ανάμεσα στη μέτρηση από τη δοκιμή στο άκρο του δαχτύλου, που θεωρείται αξιόπιστη, και στη μέτρηση από τη δοκιμή στο εναλλακτικό σημείο, για παράδειγμα στον μηρό. Τέλος, μια ακόμα εναλλακτική τεχνολογία, προς την κατεύθυνση ανακούφισης του ασθενούς, περιλαμβάνει την αξιοποίηση των laser για τη λήψη αίματος από το δάχτυλο [13]. Μέσω της χρήσης παλμού φωτός laser πολύ μικρής διάρκειας, εξαχνώνεται ο δερματικός ιστός και δημιουργείται μια πολύ μικρή τρύπα στο δέρμα, ανάλογη με αυτή που προκαλεί η διάτρηση με βελόνα, χωρίς ο ασθενής να αισθάνεται πόνο, παρά μόνο ένα στιγμιαίο ήπιο μούδιασμα (Σχήμα 2.1(β)). Το μειονέκτημα μιας τέτοιας συσκευής είναι το υψηλό κόστος.

2.2.2. Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης

Ο τακτικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης αίματος είναι απαραίτητος, ειδικά για τους ασθενείς με ΣΔΤ1. Οι συμβατικές διατάξεις μέτρησης χαρακτηρίζονται από αξιοπιστία μετρήσεων αλλά δεν επιτρέπουν την παρακολούθηση των διακυμάνσεων της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της μέρας και της νύχτας, καθώς παρέχουν μεμονωμένες μετρήσεις. Την ανάγκη αυτή καλύπτουν οι διατάξεις συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης (ΔΣΜΓ), προς τις οποίες προσανατολίστηκε η έρευνα κατά τα τελευταία χρόνια για να καταστήσει τον γλυκαιμικό έλεγχο περισσότερο αξιόπιστο και ολοκληρωμένο. Οι ΔΣΜΓ παρέχουν μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης σε συνεχή βάση (συνήθως κάθε ένα ή πέντε λεπτά). Αποτελούνται από [15]:

- έναν αισθητήρα γλυκόζης, ο οποίος τοποθετείται κάτω από το δέρμα και αντικαθίσταται συχνά, έπειτα από κάποιο διάστημα χρήσης
- μία σύνδεση μεταξύ του αισθητήρα και ενός μη-εμφυτεύσιμου πομπού, ο οποίος επικοινωνεί με έναν ραδιοφωνικό δέκτη
- έναν ηλεκτρονικό δέκτη, ο οποίος βρίσκεται τοποθετημένος πάνω στον ασθενή και απεικονίζει τα μετρούμενα επίπεδα γλυκόζης με συνεχείς ενημερώσεις, καταγράφοντας τις ανοδικές ή πτωτικές τάσεις στον τρόπο μεταβολής της συγκέντρωσης της γλυκόζης.

Μέσα από τη συνεχή παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης και των μεταβολών τους, ο ασθενής έχει τη δυνατότητα να κατανοήσει την επίδραση παραγόντων όπως η διατροφή, η άσκηση και η ινσουλίνη στη γλυκαιμία του, ακόμη και κατά τη διάρκεια της νύχτας, οπότε δεν πραγματοποιείται ουσιαστικός έλεγχος γλυκόζης. Έτσι, μπορεί να καθορίζει τις σωστές δόσεις ινσουλίνης, καθώς και να διαπιστώνει πιθανά λάθη στη δοσολογία και να τα διορθώνει, προλαμβάνοντας υπεργλυκαιμικές ή υπογλυκαιμικές καταστάσεις. Μελέτες [16] έχουν καταγράψει σημαντική μείωση και διατήρηση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με ΣΔΤ1, που εντάσσουν τη συνεχή παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης στην καθημερινότητά τους.

Οι ΔΣΜΓ μετρούν τη συγκέντρωση της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο. Η γλυκόζη αίματος εισέρχεται στο μεσοκυττάριο υγρό του υποδόριου χώρου και απορροφάται

από τα κύτταρα που επιβιώνουν σε αυτό. Η εμφάνιση των μεταβολών της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό παρουσιάζει μια χρονική υστέρηση σε σχέση με τις μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης αίματος. Αυτή η χρονική καθυστέρηση οφείλεται στην κινητική της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό, κυμαίνεται μεταξύ 4 και 20 λεπτών και έχει μέση διάρκεια περίπου 5 λεπτά. Εξαιτίας αυτής της υστέρησης, οι ταχείες μεταβολές της γλυκόζης αίματος δεν αποτυπώνονται πάντα στις μετρήσεις των ΔΣΜΓ, οι οποίες μπορεί να απεικονίζουν επίπεδα γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων, τη στιγμή που ο ασθενής ήδη βιώνει τα πρώτα συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπογλυκαιμίας. Σε περίπτωση μείωσης των επιπέδων γλυκόζης αίματος, ωστόσο, αυτή η χρονική απόκλιση μπορεί να εξυπηρετεί, καθώς η μείωση στη συγκέντρωση της γλυκόζης τείνει να εμφανίζεται ταχύτερα στο μεσοκυττάριο υγρό απ' ό,τι στο αίμα, και, άρα, η ένδειξη της ΔΣΜΓ μπορεί να παρέχει έγκαιρη προειδοποίηση για επερχόμενη υπογλυκαιμία.

Η διάρκεια της χρονικής υστέρησης σχετίζεται με τον τύπο και το μέγεθος του αισθητήρα, τον τρόπο εφαρμογής του, το λαμβανόμενο γεύμα, την ενέσιμη δόση γλυκόζης και τη χορήγηση ινσουλίνης και μπορεί να επεκτείνεται ή να μειώνεται ανάλογα με τις μεταβολές των παραπάνω παραγόντων. Η ύπαρξη αυτής της υστέρησης καθιστά αναγκαία τη βαθμονόμηση των ΔΣΜΓ που χρησιμοποιούν υποδόριους αισθητήρες για μέτρηση της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό, σε τιμή που αντιστοιχεί στη γλυκόζη αίματος ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Είναι σημαντικό, δε, η βαθμονόμηση να μην πραγματοποιείται σε στιγμές που η γλυκόζη αίματος παρουσιάζει έντονες μεταβολές, καθώς λόγω της υπάρχουσας χρονικής καθυστέρησης, οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος και της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό δεν συσχετίζονται. Επιπρόσθετα, η βαθμονόμηση, αν και είναι απαραίτητη, εισάγει και αυτή κάποιο σφάλμα λόγω της έμφυτης ανακρίβειας των συμβατικών διατάξεων. Παρά τους παραπάνω περιορισμούς, εντούτοις, οι ΔΣΜΓ διατηρούν την καλή απόδοσή τους και οι ασθενείς οφείλουν, προς το παρόν τουλάχιστον, να συνδυάζουν τη χρήση τους με τη χρήση συμβατικών διατάξεων (fingersticks), τόσο για τη συχνή βαθμονόμηση των ΔΣΜΓ όσο και για τη διασφάλιση της ορθότητας των μετρήσεων τους, ιδίως όταν πρόκειται να προβούν σε κάποια διορθωτική κίνηση, όπως η χορήγηση ινσουλίνης και η λήψη γεύματος.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι τεχνολογίες των αισθητήρων που αξιοποιούνται από τις ΔΣΜΓ για τη συνεχή παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης. Οι αισθητήρες διακρίνονται σε επεμβατικούς και μη επεμβατικούς με κριτήριο τον τρόπο παρέμβασής τους στο σημείο λήψης της μέτρησης. Η ακρίβεια των αισθητήρων και, άρα, η απόδοση των ΔΣΜΓ συνήθως υπολογίζεται με χρήση στατιστικών κριτηρίων όπως ο συντελεστής συσχέτισης και η MRAD (Mean Absolute Relative Difference), ενώ η κλινική σημασία των σφαλμάτων αξιολογείται συχνά μέσω της ανάλυσης σφαλμάτων σε ζώνες (Clarke Error Grid Analysis-EGA). Πρόκειται για μέθοδο που αναπτύχθηκε το 1987 για να ποσοτικοποιήσει την κλινική ακρίβεια των μετρήσεων γλυκόζης από τις ΔΣΜΓ, λαμβάνοντας υπόψη την απόκλιση τους από τις μετρήσεις γλυκόζης αίματος. Το επίπεδο xy χωρίζεται σε πέντε ζώνες A, B, C, D, E διαφορετικής επικινδυνότητας, με τις ζώνες A και B να θεωρούνται ασφαλείς, δηλαδή να αντιστοιχούνται σε αποκλίσεις κλινικά ασήμαντες, τη ζώνη C να περιλαμβάνει σημεία που οδηγούν σε λάθος θεραπεία, η οποία θα προκαλέσει υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία, τη ζώνη D να δηλώνει αποτυχία για ανίχνευση

υπεργλυκαιμίας ή υπογλυκαιμίας και τη ζώνη E να αντιπροσωπεύει τις κλινικά σημαντικές αποκλίσεις. Η γραφική παράσταση των μετρήσεων της ΔΣΜΓ και των τιμών της γλυκόζης αναφοράς «τοποθετείται» μέσα στο πλέγμα των πέντε περιοχών και η αξιολόγηση γίνεται με βάση τη ζώνη όπου εμπίπτει το κάθε σημείο. Επειδή η ανάλυση EGA δεν λαμβάνει υπόψη τον ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης, συχνά υπολογίζεται και η δυναμική ανάλυση των σφαλμάτων σε ζώνες, γνωστή και ως Continuous Glucose Error Grid Analysis (CG-EGA).

Μη Επεμβατικοί Αισθητήρες Γλυκόζης

- **Οπτικοί Αισθητήρες**

Η χρήση των οπτικών αισθητήρων πραγματοποιείται με εστίαση δέσμης φωτός σε κάποιο σημείο του οργανισμού. Λόγω της αλληλεπίδρασής του με τον ιστό, το φως τροποποιείται κατά τη μετάδοσή του διαμέσου της περιοχής που εστιάζεται, ενώ και η διάχυσή του δημιουργεί αποτύπωμα της σύστασης του ιστού. Η απορρόφηση του φωτός από το δέρμα εξαρτάται, μεταξύ άλλων, από τη συγκέντρωση της γλυκόζης. Επομένως, μεταβολές στην ένταση του φωτός, στο μήκος κύματος ή την πόλωση μπορούν να αξιοποιηθούν για τον υπολογισμό της τιμής της γλυκόζης. Οι μεθοδολογίες που χρησιμοποιούνται είναι οι εξής:

Φασματοσκόπηση με ακτίνες κοντά στη συχνότητα της υπέρυθρης ακτινοβολίας

Η ακτινοβολία εγγύς υπέρυθρου διεισδύει στους ιστούς σε βάθος από 1 έως 100 χιλιοστά, που αυξάνεται καθώς αυξάνεται το μήκος κύματος. Το 90-95% του φωτός καταφέρνει να διέλθει στον υποδόριο χώρο διαμέσου της κεράτινης στιβάδας και της επιδερμίδας. Για τον υπολογισμό της γλυκόζης από το φάσμα απορρόφησης, χρησιμοποιούνται τεχνικές διάδοσης και ανάκλασης της ακτινοβολίας. Μετρήσεις της αντανακλαστικότητας της ακτινοβολίας εγγύς υπέρυθρου από το δάχτυλο, την απονεκρωμένη επιδερμίδα στη βάση των νυχιών και το εσωτερικό χείλος έχουν δείξει καλή συσχέτιση με τη γλυκόζη αίματος. Το μοντέλο OrSense 200 NBM 200G (Σχήμα 2.2), που χρησιμοποιεί ως περιοχή εστίασης το άκρο του δαχτύλου, εμφανίζεται αξιόπιστο, με 95.3% των καταγραφών γλυκόζης να ανήκουν στις ζώνες A και B και το 4.7% των καταγραφών στις ζώνες C και D, στην ανάλυση EGA [17].



Σχήμα 2.2: ΔΣΜΓ που χρησιμοποιεί την τεχνολογία της φασματοσκόπησης εγγύς υπέρυθρου

Υπέρυθρη Φασματοσκοπία

Το μήκος κύματος της χρησιμοποιούμενης ακτινοβολίας κυμαίνεται από 700 έως 1000 nm. Τα συστήματα μέτρησης γλυκόζης που εφαρμόζουν υπέρυθρη φασματοσκοπία έχουν βάθος διείσδυσης στο δέρμα από 10 έως 15 χιλιοστά και δεν μετρούν τη γλυκόζη αίματος που περιέχεται στους ιστούς [2].

Φασματοσκοπία Raman

Η φασματοσκοπία Raman μετρά την ένταση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας, που εξαρτάται από την ταλάντωση και την περιστροφή της σκέδασης, αποκαλύπτοντας, έτσι, ζώνες με συγκεκριμένη απορρόφηση, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναγνώριση των μορίων και, τελικά, την ποσοτικοποίηση των επιπέδων γλυκόζης. Τα μειονεκτήματα αυτής της μεθόδου σχετίζονται με την αστάθεια του μήκους κύματος και της έντασης του λέιζερ, καθώς και με την ευαισθησία του σήματος στη θολότητα, το πάχος του δέρματος, τη μελανίνη και διάφορες χημικές ουσίες του δείγματος του ιστού. Με χρήση αυτής της τεχνολογίας, αναπτύχθηκε για ερευνητικούς σκοπούς η διάταξη HG1-c (Σχήμα 2.3), για την οποία η ανάλυση EGA κατέταξε 53% των μετρήσεων στη ζώνη A και 92% στις ζώνες A και B [18].



Σχήμα 2.3: ΔΣΜΓ που βασίζεται στη φασματοσκοπία Raman

Φωτοακουστική Φασματοσκοπία

Η συγκεκριμένη τεχνολογία χρησιμοποιεί δέσμη φωτός συγκεκριμένου μήκους κύματος, που φωτίζει τον ιστό προκαλώντας τοπική αύξηση της θερμοκρασίας. Η ογκομετρική διαστολή λόγω της θέρμανσης παράγει ένα υπερηχητικό κύμα, που μπορεί να ανιχνευθεί και να μετρηθεί από ένα μικρόφωνο. Η αυξημένη συγκέντρωση της γλυκόζης στους ιστούς επιταχύνει την ογκομετρική διαστολή και την παραγωγή του παλμού υπερήχων και έτσι καθίσταται δυνατή η μέτρηση της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό. Οι δοκιμές της μεθόδου έδειξαν καλή συσχέτιση και το 95% των καταγραφών γλυκόζης βρίσκονταν στις ζώνες A και B των καμπυλών Clarke [14]. Με αξιοποίηση της φωτοακουστικής φασματοσκοπίας, αναπτύχθηκε το Glucotrack (Σχήμα 2.4), που χρησιμοποιεί ως σημείο μέτρησης τον λωβό του ώτους. Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν κατά το 2009, 92% των σημείων ανήκαν στις ζώνες A και B, με το 50% να βρίσκονται στη ζώνη A, στην ανάλυση EGA [17]. Το 2013 η συσκευή κυκλοφόρησε στην ευρωπαϊκή αγορά.



Σχήμα 2.4: GlucoTrack- ΔΣΜΓ που χρησιμοποιεί τη φωτοακουστική φασματοσκοπία [19]

Μέτρηση της διάχυσης του σκεδαζόμενου φωτός

Με τη μέτρηση της διάχυσης του σκεδαζόμενου φωτός, ανιχνεύονται οι μεταβολές του δείκτη διάθλασης των ιστών λόγω των μεταβολών της συγκέντρωσης της γλυκόζης στην περιοχή. Η αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης επιφέρει μείωση του δείκτη διάθλασης του αίματος ή του μεσοκυττάριου υγρού, αλλά δεν επιδρά στον δείκτη διάθλασης του σωματιδίου εντός του υγρού, με αποτέλεσμα ο βαθμός σκέδασης της ακτινοβολίας να μεταβάλλεται. Άρα, η μέτρηση της διάχυσης του σκεδαζόμενου φωτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της γλυκόζης. Εφαρμογή της μεθόδου στην κοιλιακή χώρα σε άτομα με ΣΔ έδειξε άριστη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων γλυκόζης και του σκεδαζόμενου σήματος [2].

Μέτρηση της πόλωσης

Η τεχνική αυτή χρησιμοποιεί πολωμένο φως, δηλαδή φως στο οποίο όλα τα κύματα ταλαντώνονται στο ίδιο επίπεδο. Μια ουσία χαρακτηρίζεται οπτικά ενεργή εάν μπορεί να στρέψει το επίπεδο του πολωμένου φωτός. Όταν το πολωμένο φως διαπερνά ένα διάλυμα μιας οπτικά ενεργής ουσίας, υφίσταται αλλαγή της πόλωσής του, η οποία μπορεί να ανιχνευθεί κατά την έξοδο. Σε αυτή την παρατήρηση βασίζεται αυτή η τεχνική, καθώς η γλυκόζη θεωρείται καλός οπτικός περιστροφέας. Ωστόσο, η συγκεκριμένη μέθοδος δεν μπορεί να εφαρμοστεί για τη μέτρηση της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο, επειδή όταν το πολωμένο φως διαπερνά το δέρμα, που παρουσιάζει αυξημένη σκέδαση, δεν μπορεί να διατηρήσει την πόλωσή του. Το υδατοειδές υγρό του οφθαλμού, αν και χαρακτηρίζεται από τη χρονική υστέρηση των επιπέδων γλυκόζης του σε σχέση με τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος, επιλέγεται σε αυτή την περίπτωση ως σημείο μέτρησης, καθώς η δράση των εκεί υπαρχόντων οπτικά ενεργών ουσιών μπορεί να αντισταθμιστεί με κατάλληλες ρυθμίσεις. Επομένως, είναι δυνατό να ανιχνευθεί η επίδραση της γλυκόζης στην πόλωση του φωτός. Σημειώνεται, ωστόσο, η ευαισθησία της συγκεκριμένης τεχνικής στις μεταβολές της θερμοκρασίας και του pH του δείγματος [2].

Οπτική τομογραφία συνοχής (OCT)

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται για την τομογραφική απεικόνιση του οφθαλμού. Ωστόσο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τη μέτρηση της

γλυκόζης στο χόριο. Δέσμη φωτός, της οποίας τα φωτόνια είναι συγχρονισμένα στον χώρο και τον χρόνο, φωτίζει το δέρμα και η οπισθοσκεδαζόμενη ακτινοβολία καταγράφεται και χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της γλυκόζης. Οι μετρήσεις επηρεάζονται από την κίνηση και την ετερογένεια του ιστού καθώς και από τις ουσίες που παρεμβάλλονται μεταξύ των στιβάδων. Η χρήση της συγκεκριμένης τεχνικής έχει να επιδείξει καλά αποτελέσματα συσχέτισης [14].

- **Δερματικοί Αισθητήρες**

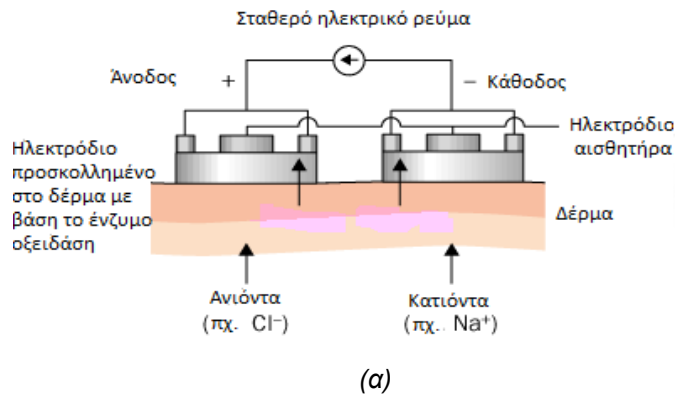
Αυτή η κατηγορία αισθητήρων πραγματοποιεί μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα ή το μεσοκυττάριο υγρό, χωρίς να παραβιάζει το φράγμα του δέρματος. Στο σημείο μέτρησης μεταβάλλονται προσωρινά οι ιδιότητες του δέρματος και υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης ερεθισμού. Οι μεθοδολογίες που αξιοποιούν οι συγκεκριμένοι αισθητήρες είναι:

Αντίστροφος Ιονισμός

Η συγκεκριμένη τεχνική χρησιμοποιείται από ΔΣΜΓ που μετρούν τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό (Σχήμα 2.5(α)). Μέσω της εφαρμογής δύο ηλεκτροδίων, το δέρμα διαπερνάται από σταθερό ηλεκτρικό ρεύμα χαμηλής έντασης, που προκαλεί τη ροή ιόντων μέσω του δέρματος, και συγκεκριμένα διέλευση κατιόντων, καθώς το δέρμα είναι αρνητικά φορτισμένο σε φυσιολογικό pH. Αυτή η ροή λόγω του αντίστροφου ιονισμού προκαλεί και τη μετακίνηση ουδέτερων μορίων, όπως η γλυκόζη, από την άνοδο στη κάθοδο, με αποτέλεσμα αυτά να εξέρχονται προς την επιδερμίδα. Για την ανίχνευση της γλυκόζης χρησιμοποιείται ηλεκτρόδιο, προσκολλημένο στο δέρμα, με βάση ένα ένζυμο (οξειδάση της γλυκόζης) που καταλύει την οξείδωση της γλυκόζης. Το παραγόμενο ηλεκτρικό σήμα λόγω της αντίδρασης μετράται, και μέσω αυτής της μέτρησης υπολογίζεται η συγκέντρωση της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό. Με χρήση της συγκεκριμένης τεχνολογίας αναπτύχθηκε και έλαβε FDA έγκριση κατά το 2001 η διάταξη GlucoWatch Biographer (Σχήμα 2.5(β)), ο πρώτος μέχρι τότε εγκεκριμένος δερματικός αισθητήρας, που έμοιαζε με ρολόι και φοριόταν στον καρπό. Λόγω της μειωμένης ευαισθησίας της στην ανίχνευση υπογλυκαιμιών (23%) και των λανθασμένων ειδοποιήσεων για επερχόμενα υπογλυκαιμικά επεισόδια, η συσκευή αποσύρθηκε το 2008.

Χρήση υπερήχων

Η τεχνική αυτή χρησιμοποιεί υπερήχους για την εξαγωγή του μεσοκυττάριου υγρού. Χαμηλής συχνότητας υπέρηχοι διεισδύουν στο δέρμα και προκαλούν διαστολή και συστολή σε περιοχές εντός της κεράτινης στιβάδας, δημιουργώντας διόδους προς το μεσοκυττάριο υγρό. Από το εξαγόμενο υγρό υπολογίζεται η συγκέντρωση της γλυκόζης. Η ποσότητα του μεσοκυττάριου υγρού που εξάγεται διαφέρει από ασθενή σε ασθενή αλλά και μεταξύ των περιοχών μέτρησης του ίδιου ασθενούς [14].



Σχήμα 2.5: (α) Το φαινόμενο του αντίστροφου ιονισμού στη μέτρηση της γλυκόζης, (β) GlucoWatch Biographer

Φασματοσκόπηση της αντίστασης των ιστών

Η συγκεκριμένη τεχνική χρησιμοποιεί μικρής έντασης εναλλασσόμενο ρεύμα, που διοχετεύεται σε έναν ιστό. Η αντίσταση του ιστού καταγράφεται ως συνάρτηση της συχνότητας. Η γλυκόζη μετράται έμμεσα, χωρίς να απαιτείται εξαγωγή βιολογικού υγρού από τους ιστούς, λαμβάνοντας υπόψη την αλληλεπίδρασή της με τα ερυθροκύτταρα. Η τεχνολογία αυτή χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη της διάταξης Pendra (Σχήμα 2.6), η οποία ωστόσο αποσύρθηκε σύντομα από την αγορά. Σε κλινική έρευνα που πραγματοποιήθηκε μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, σε 6 ασθενείς με ΣΔΤ1, το μέσο σχετικό σφάλμα της συσκευής ήταν 52% ενώ στην ανάλυση EGA το 4.3% των μετρήσεων ήταν στην επικίνδυνη περιοχή E.



Σχήμα 2.6: Pendra

Επεμβατικοί Αισθητήρες Γλυκόζης

- **Βιοαισθητήρες που χρησιμοποιούν το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης**

Οι βιοαισθητήρες είναι αισθητήρες που τοποθετούνται στον υποδόριο ιστό και χρησιμοποιούν μια χημική ουσία για να αναγνωρίσουν τα μόρια-στόχους. Στη συνέχεια, ένας μετατροπέας, συνήθως ηλεκτροχημικός, αναλαμβάνει τη μετατροπή του βιολογικού σήματος σε ηλεκτρικό σήμα, το οποίο υφίσταται κατάλληλη επεξεργασία προκειμένου να αναγνωστεί [14]. Η χρήση βιοαισθητήρων για τη μέτρηση της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό έχει υιοθετηθεί σε πολλές περιπτώσεις από ΔΣΜΓ. Οι κυρίως χρησιμοποιούμενοι βιοαισθητήρες γλυκόζης είναι αμπερομετρικοί ενζυματικοί. Συγκεκριμένα, αποτελούνται από ένα αμπερομετρικό

ηλεκτρόδιο με βάση το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης και τοποθετούνται στον υποδόριο ιστό. Το ένζυμο καταλύει την οξείδωση της γλυκόζης με μοριακό οξυγόνο, παράγοντας γλυκονικό οξύ και υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2). Το H_2O_2 διασπάται υπό την επίδραση ηλεκτρικού ρεύματος σε $2H^+ + O_2 + 2e$. Η διάσπαση τροποποιεί το ηλεκτρικό σήμα και στο ηλεκτρόδιο μετράται η ροή ηλεκτρονίων, που είναι ανάλογη του αριθμού των μορίων γλυκόζης. Γενικά, η ηλεκτροχημική ανίχνευση της γλυκόζης μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε μέσω της μέτρησης της κατανάλωσης του οξυγόνου, είτε μέσω της ποσότητας του υπεροξειδίου του υδρογόνου που παράγεται από την ενζυμική αντίδραση, είτε λαμβάνοντας υπόψη τη ροή των ηλεκτρονίων προς το ηλεκτρόδιο.

Η χρήση βιοαισθητήρων στις ΔΣΜΓ είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη και οι ευρέως χρησιμοποιούμενες ΔΣΜΓ βασίζονται στη χρήση υποδόριου ενζυμικού αισθητήρα. Τέτοιες είναι οι συσκευές της εταιρείας Dexcom και της εταιρείας Abbott, που η αξιοπιστία τους έχει καταγραφεί σε διάφορες κλινικές μελέτες.



Σχήμα 2.7: (α) FreeStyle Navigator-Abbott. Από αριστερά προς τα δεξιά: ηλεκτροχημικός αισθητήρας που τοποθετείται υποδόρια, συσκευή για την τοποθέτηση του αισθητήρα, ραδιοφωνικός πομπός που συνδέεται με τον αισθητήρα και φορητή συσκευή-δέκτης που απεικονίζει τα αποτελέσματα, (β) FreeStyle Libre-Abbott

Το σύστημα FreeStyle Navigator (Σχήμα 2.7(α)) περιλαμβάνει τέσσερα μέρη: ένα μικροσκοπικό ηλεκτροχημικό αισθητήρα που τοποθετείται στον υποδόριο χώρο, μια συσκευή τοποθέτησης του αισθητήρα, ένα ραδιοφωνικό πομπό που συνδέεται με τον αισθητήρα και μια φορητή συσκευή-δέκτη για την απεικόνιση των αποτελεσμάτων. Ο αισθητήρας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για 5 ημέρες και οι μετρήσεις γλυκόζης στον δέκτη ανανεώνονται άνα 1 λεπτό ενώ συνοδεύονται από μια ένδειξη (βέλος), που υποδεικνύει την τάση μεταβολής της γλυκόζης με βάση τον μέσο ρυθμό μεταβολής των προηγούμενων 15 λεπτών. Η συσκευή παρέχει στον χρήστη, μέσω του λογισμικού της, τη δυνατότητα ρύθμισης των ειδοποιήσεων παραβίασης των κατωφλίων γλυκόζης σε διαφορετικά επίπεδα γλυκόζης. Ακόμη, περιλαμβάνει ενσωματωμένο μετρητή γλυκόζης αίματος, τόσο για τη βαθμονόμηση του αισθητήρα όσο και για τη λήψη μετρήσεων γλυκόζης αίματος προς επιβεβαίωση των μετρήσεων από το μεσοκυττάριο υγρό. Η ανάλυση EGA για την FreeStyle Navigator έδειξε ότι το 98.4% των αποτελεσμάτων ήταν στις ζώνες A και B και το 93.7% αποκλειστικά στη ζώνη A, με μέσο απόλυτο σχετικό σφάλμα ίσο με 12.8% [17]. Το σύστημα έλαβε έγκριση από τον FDA (Food and Drug Administration) το 2008 [21]. Το νεότερο μοντέλο της εταιρείας, FreeStyle Libre (Σχήμα

2.7(β)), κυκλοφόρησε στις ευρωπαϊκές αγορές το 2014, ενσωματώνει σύγχρονες τεχνολογίες μέτρησης, επεξεργασίας, οπτικοποίησης, αποστολής δεδομένων και αλληλεπίδρασης με τον χρήστη και δεν απαιτεί τακτικές βαθμονομήσεις μέσω fingerstick, καθώς χαρακτηρίζεται «από κατασκευής» βαθμονομημένο. Αναμένονται εκτενείς μελέτες αξιολόγησης της συσκευής.

Το σύστημα Dexcom Seven Plus (Σχήμα 2.8(α)) αποτελείται από τρία μέρη: ένα μικρό αισθητήρα που τοποθετείται στον υποδόριο λιπώδη ιστό, έναν ασύρματο πομπό στο μέγεθος κέρματος και έναν δέκτη. Η συσκευή πραγματοποιεί μετρήσεις ανά 5 λεπτά και ο χρόνος ζωής του αισθητήρα είναι 7 ημέρες. Ο δέκτης απεικονίζει τις μετρήσεις γλυκόζης καθώς και μια γραφική παράσταση, που αποτυπώνει τις τάσεις μεταβολής της γλυκόζης της τελευταίας μιας ώρας ή των τελευταίων 3 ή 9 ωρών. Παρέχει τη δυνατότητα αποθήκευσης των δεδομένων γλυκόζης των τελευταίων 30 ημερών και ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης, όπου ενεργοποιούνται ειδοποιήσεις υπεργλυκαιμίας και υπογλυκαιμίας. Ακόμη, ενεργοποιεί εκ των προτέρων ρυθμισμένη ειδοποίηση υπογλυκαιμίας στα 55 mg/dl. Το σύστημα έλαβε FDA έγκριση το 2009. Στην ανάλυση EGA, το 98.3% των αποτελεσμάτων ήταν στις ζώνες A και B και το 91.3% αποκλειστικά στη ζώνη A, ενώ η MARD ήταν ίση με 16% [17]. Βελτίωση αυτού του μοντέλου αποτελεί το νεότερο Dexcom G4 Platinum (Σχήμα 2.8(β)), που εγκρίθηκε από τον FDA το 2012 και εμφανίζει καλύτερη απόδοση από τον προκάτοχό του σύμφωνα με τα [22] [17], όπου αναφέρεται ότι το μέσο απόλυτο σχετικό σφάλμα των μετρήσεων με το G4 PLATINUM ήταν ίσο με 13%.



(α) Σύστημα Dexcom SEVEN PLUS.
Από αριστερά προς τα δεξιά: ο αισθητήρας, ο πομπός και ο δέκτης



(β) Σύστημα Dexcom G4 PLATINUM.
Από αριστερά προς τα δεξιά: ο αισθητήρας, ο δέκτης και ο πομπός

Σχήμα 2.8: Οι αισθητήρες Dexcom SEVEN PLUS και Dexcom G4 PLATINUM

Η εταιρεία Medtronic δημιούργησε το δεύτερης γενιάς σύστημα Minimed Paradigm REAL-Time Revel που, εκτός από τη ΔΣΜΓ, περιλαμβάνει και αντλία ινσουλίνης. Η ΔΣΜΓ συνδυάζει έναν αισθητήρα γλυκόζης και έναν πομπό, που αποστέλλει δεδομένα γλυκόζης στη συσκευή παρακολούθησης, όπου βρίσκεται ενσωματωμένη η αντλία ινσουλίνης.



Σχήμα 2.9: Minimed Paradigm REAL-Time Revel με ενσωματωμένη αντλία ινσουλίνης-Medtronic

Οι πληροφορίες από τον πομπό στη συσκευή παρακολούθησης αποστέλλονται πλέον ασύρματα. Η τοποθέτηση του αισθητήρα πραγματοποιείται από το ίδιο το άτομο, ενώ πολλές εταιρείες παρέχουν και ειδική συσκευή τοποθέτησης (serter) προς διευκόλυνση της διαδικασίας. Ο αισθητήρας πρέπει να αντικαθίσταται κάθε 3 έως 7 ημέρες, καθώς οι πρωτεΐνες που συσσωρεύονται στο σύστημα εμποδίζουν τη διάχυση της γλυκόζης προς το επίπεδο γλυκόζη-οξειδάση. Κατ' αυτόν τον τρόπο αποφεύγεται και η δημιουργία τοπικών φλεγμονών. Τέλος, μετά την τοποθέτηση του αισθητήρα, απαιτείται το πέρασμα ενός χρονικού διαστήματος μεταξύ 2 και 10 ωρών, προκειμένου ο αισθητήρας να «ζεσταθεί» και να εξασφαλιστεί, έτσι, η λήψη έγκυρων μετρήσεων.

- **Αισθητήρας με βάση την τεχνική μικροδιάλυσης**

Πρόκειται για τεχνική που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό. Τα συστήματα μικροδιάλυσης χρησιμοποιούν μια μικροίνα εμποτισμένη με ισοτονικό υγρό, η οποία τοποθετείται στον υποδόριο ιστό. Μέσω αυτής της ίνας, η γλυκόζη από το μεσοκυττάριο υγρό διοχετεύεται σε έναν ηλεκτροχημικό ενζυμικό αισθητήρα με βάση την οξειδάση της γλυκόζης. Ο αισθητήρας δεν είναι υποδόριος και τοποθετείται στην επιφάνεια του δέρματος. Επομένως, εφόσον ο κίνδυνος βιολογικής απόφραξης εξαλείφεται, δεν απαιτείται τακτική αντικατάσταση του αισθητήρα, και, άρα, η συχνότητα βαθμονόμησης περιορίζεται στις 1 έως 3 ημέρες. Ωστόσο, η διαδικασία βαθμονόμησης δεν πρέπει να παραλείπεται, καθώς, αρχικά, η τεχνική της μικροδιάλυσης χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη χρονικής καθυστέρησης στη διαδικασία άντλησης του υγρού προς τον επιδερμικό αισθητήρα μέσω της ίνας. Ακόμη, η ποσότητα της γλυκόζης στο αντλούμενο υγρό δεν είναι πάντα ανάλογη της ποσότητας που υπάρχει στο μεσοκυττάριο υγρό, ενώ και η δράση παραγόντων που σχετίζονται με τα φυσικά χαρακτηριστικά και τις χημικές ιδιότητες του ιστού επηρεάζει την ακρίβεια.

Μια συσκευή που βασίζεται στην τεχνική της μικροδιάλυσης είναι η Glucoday (Σχήμα 2.9) της εταιρείας Menarini Diagnostics, η οποία χρησιμοποιείται μόνο από ειδικευμένο προσωπικό και ιατρούς ως εργαλείο διάγνωσης. Μελέτες αξιολόγησαν το σύστημα ως αποδοτικό, καθώς στην ανάλυση EGA το 95.5% των σημείων ήταν στις ζώνες Α και Β. Ως βασικά μειονεκτήματα της συσκευής θεωρούνται το μέγεθός της και η καθυστέρηση εξαγωγής μετρήσεων, που είναι της τάξης των 35 λεπτών.



Σχήμα 2.10: Glucoday (με βάση την τεχνική της μικροδιάλυσης)

- **Εμφυτεύσιμοι αισθητήρες**

Η διεξαγωγή ερευνών και δοκιμών για την ανάπτυξη εμφυτεύσιμων αισθητήρων έχει ως στόχο τη μελλοντική αντικατάσταση των επεμβατικών υποδόριων αισθητήρων, οι οποίοι απαιτούν συχνή αντικατάσταση, συχνή βαθμονόμηση και αυξάνουν τον κίνδυνο μολύνσεων. Η εμφύτευση θα πραγματοποιείται είτε στον υποδόριο ιστό είτε ενδοφλέβια, και θα επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης, καθώς και την ανάπτυξη ενός κλειστού συστήματος χορήγησης ινσουλίνης, στο πλαίσιο του οποίου ο αισθητήρας θα συνδέεται με εμφυτευμένη αντλία έγχυσης ινσουλίνης.

Μέχρι στιγμής, η αποτυχία της λειτουργίας των εμφυτεύσιμων αισθητήρων συνδέεται με τον μειωμένο βαθμό συμβατότητάς τους με το ανθρώπινο σώμα, με αποτέλεσμα να μην ενσωματώνονται και να υφίστανται βλάβες λόγω της αντίδρασης του περιβάλλοντός τους. Ένα σημαντικό, επίσης, ζήτημα είναι η μειωμένη ευαισθησία που παρουσιάζουν, με την πάροδο του χρόνου, από τη στιγμή εμφύτευσής τους. Όλα τα παραπάνω συντελούν στη μειωμένη διάρκεια ζωής του αισθητήρα και στην ανάγκη συχνής βαθμονόμησης του, κυρίως λόγω του ασταθούς περιβάλλοντός του.

Η εταιρεία Senseonics [23] αναπτύσσει έναν αισθητήρα, ο οποίος θα εμφυτεύεται υποδέρια στον άνω βραχίονα, χωρίς να περιλαμβάνει κάποιο τμήμα τοποθετημένο στην επιφάνεια της επιδερμίδας. Ο χρόνος ζωής του υπολογίζεται μεταξύ 6 και 12 μηνών. Για την κατασκευή του χρησιμοποιείται ένα βιοσυμβατό υλικό. Ο συγκεκριμένος αισθητήρας αξιοποιεί ένα μοναδικό φθορίζον πολυμερές γλυκόζης. Μια δίοδος εκπομπής φωτός, ενσωματωμένη στον αισθητήρα, διεγείρει το φθορίζον μόριο γλυκόζης, οπότε ακολούθως, μέσω των μεταβολών του φθορισμού του, εκφράζονται οι μεταβολές στη συγκέντρωση της γλυκόζης. Ο πομπός της διάταξης τοποθετείται στον άνω βραχίονα και ασύρματα αφυπνίζει τον εμφυτευμένο αισθητήρα για να εκκινήσει η διαδικασία μέτρησης μέσω της αλληλεπίδρασης φθορίζοντος μορίου και αναλύτη. Όταν λαμβάνει την πληροφορία των μεταβολών φθορισμού από τον αισθητήρα, ο πομπός υπολογίζει τη συγκέντρωση της γλυκόζης και αποστέλλει τις μετρήσεις μέσω Bluetooth στη συσκευή απεικόνισης, που μπορεί να είναι ένα κινητό. Χαρακτηριστικό της χρησιμοποιούμενης τεχνολογίας είναι ότι ούτε ο δείκτης (φθορίζον μόριο) ούτε ο αναλύτης (δίοδος) καταναλώνονται ή συντίθενται κατά τη διαδικασία αλληλεπίδρασής τους, γεγονός που ενισχύει την ακρίβεια και τη σταθερότητα του αισθητήρα. Σε πιλότική μελέτη που διεξήχθη κατά το 2011 και αφορούσε χρονικό διάστημα εμφύτευσης μεγαλύτερο των 6 μηνών, το 96.8% των αποτελεσμάτων ήταν στις ζώνες A και B των καμπυλών Clarke και η μέση απόλυτη σχετική διαφορά ήταν 12.2%.

Η εταιρεία GlySens Inc. αναπτύσσει υποδέρια εμφυτεύσιμο αισθητήρα με διάρκεια ζωής 18 μήνες. Ο αισθητήρας περιλαμβάνει ηλεκτροχημικό ηλεκτρόδιο με δύο ένζυμα ως βάση και υπολογίζει τη συγκέντρωση της γλυκόζης μέσω της κατανάλωσης οξυγόνου. Αναμένεται η αξιολόγησή του.

2.3. Έγχυση Ινσουλίνης

Η ινσουλίνη χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση όλων των τύπων ΣΔ. Η ανάγκη του ατόμου για ινσουλίνη διαμορφώνεται από την ισορροπία μεταξύ της δυνατότητας έκκρισης ινσουλίνης, της αντίστασης στην ινσουλίνη και διάφορων γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η διατροφή, η άσκηση, κάποια μόλυνση και το stress. Οι ασθενείς με ΣΔΤ1 είναι γενικά ινσουλινο-εξαρτώμενοι, εκτός εάν έχουν υποστεί μεταμόσχευση νησιδίων του παγκρέατος ή μεταμόσχευση παγκρέατος ή αναγέννηση παγκρέατος, ενώ και πολλοί ασθενείς με ΣΔΤ2 εντάσσουν την ινσουλίνη στο θεραπευτικό σχήμα, καθώς η λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος φθίνει με την πάροδο του χρόνου.

Τύποι ινσουλίνης

Κατά την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης υιοθετείται το μοτίβο φυσιολογικής παραγωγής-έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας, που περιλαμβάνει την έκκριση *βασικής (basal)* ινσουλίνης και της *εφάπαξ (bolus)* ινσουλίνης. Η basal ινσουλίνη εκκρίνεται από το πάγκρεας σε συνεχή βάση, ακόμα και κατά τη διάρκεια του ύπνου, και εξασφαλίζει τη σταθερότητα των φυσιολογικών επιπέδων της γλυκόζης, όταν δεν καταναλώνεται κάποιο γεύμα. Η bolus ινσουλίνη εκκρίνεται εφάπαξ μετά την κατανάλωση γεύματος, για να καλύψει τις ανάγκες που δημιουργούνται λόγω της εμφάνισης της τροφής στον οργανισμό, με στόχο τη διασφάλιση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Για την εξωγενή χορήγηση των basal και bolus δόσεων ινσουλίνης διατίθενται διαφορετικοί ως προς την ταχύτητα απορρόφησης τύποι ινσουλίνης [25]:

- Ινσουλίνη *ταχείας δράσης*, που χορηγείται ως εφάπαξ δόση αμέσως πριν από κάποιο γεύμα.
- Ινσουλίνη *βραχείας δράσης*, που λαμβάνεται εφάπαξ περίπου 30 λεπτά πριν από την έναρξη του γεύματος.
- Ινσουλίνη *μακράς δράσης*, που λαμβάνεται μία ή δύο φορές τη μέρα ως βασική δόση και δρα για 12-24 ώρες.
- Ινσουλίνη *ενδιάμεσης δράσης*, που χορηγείται ως βασική ινσουλίνη δύο ή περισσότερες φορές μέσα στη μέρα, κατά περίπτωση, και παραμένει ενεργή για 16 με 24 ώρες.
- *Μικτή* ινσουλίνη, που περιλαμβάνει συνδυασμό ταχείας ή βραχείας δράσης ινσουλίνης και ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης σε διάφορες αναλογίες, οι οποίες διαφοροποιούνται ανάλογα με το εμπορικό προϊόν. Έτσι καθίσταται δυνατή η χορήγηση δύο ειδών ινσουλίνης (basal και bolus) σε μια ένεση.
- Ινσουλίνη *υπερ-μακράς δράσης*, που χορηγείται ως βασική δόση και η δράση της διαρκεί για περισσότερες από 24 ώρες.

Οι παραπάνω διαφοροποιήσεις ως προς την ταχύτητα απορρόφησης της ινσουλίνης, καθώς και διάφορες παρεμβάσεις σε χαρακτηριστικά όπως το pH, επιτυγχάνονται μέσω χημικής επεξεργασίας ή τροποποίησης του μορίου της ινσουλίνης. Το αποτέλεσμα αυτής της επεξεργασίας είναι τα *ανάλογα ινσουλίνης*, που αποτελούν τροποποιημένη ανθρώπινη ινσουλίνη αλλά διατηρούν τις

ρυθμιστικές λειτουργίες της ανθρώπινης ινσουλίνης και είναι συμβατά με τον ανθρώπινο οργανισμό. Επομένως, τα ανάλογα ινσουλίνης (ταχείας δράσης, μακράς δράσης, υπερ-μακράς δράσης ινσουλίνη), μαζί με τον κανονικό τύπο (βραχείας δράσης) ινσουλίνης και την ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνη, διατίθενται στην αγορά για να καλύψουν τις ανάγκες basal και bolus ινσουλίνης. Στον Πίνακα 2.1 παρουσιάζονται ορισμένοι από τους πλέον συνηθισμένους τύπους ινσουλίνης και παρατίθενται στοιχεία για τους χρόνους δράσης τους, που απεικονίζονται γραφικά στο Σχήμα 2.11.

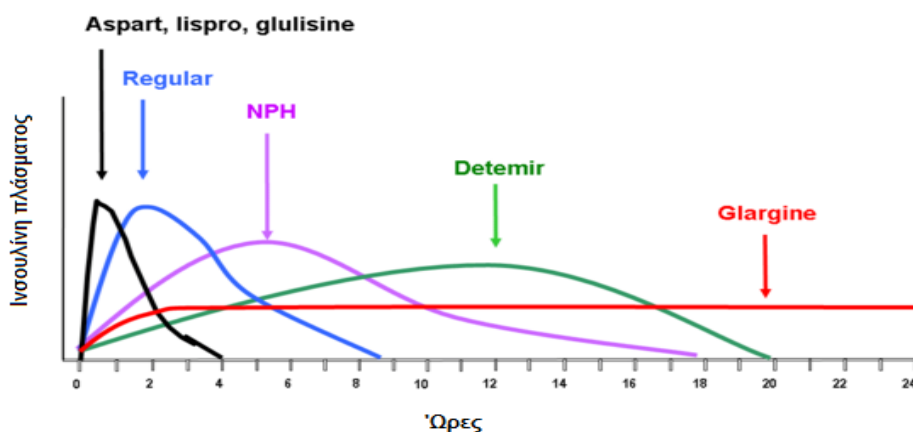
Για τη μέτρηση της χορηγούμενης ποσότητας ινσουλίνης χρησιμοποιούνται συνήθως οι συμβατικές μονάδες – Units (1U=36 μg ινσουλίνης). Αν και στην αγορά διατίθενται σκευάσματα με διαφορετικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης, ευρέως χρησιμοποιούμενη είναι η ινσουλίνη U100 (σε 1ml υγρού αντιστοιχούν 100U ινσουλίνης που απελευθερώνονται).

Πίνακας 2.1: Δράση διάφορων τύπων ινσουλίνης [24]

Τύπος	Τεχνική/ Εμπορική ονομασία	Έναρξη δράσης	Κορύφωση δράσης	Διάρκεια
Ταχείας δράσης	lispro (Humalog) aspart (Novolog) glulisine (Apidra)	5-15 λεπτά	45-90 λεπτά	4 ώρες
Βραχείας δράσης (regular)	Humulin R / Novolin R	30-60 λεπτά	2-4 ώρες	5-8 ώρες
Ενδιάμεσης δράσης	NPH (Humulin N / Novolin N) Lente (Humulin L)	2-4 ώρες	4-12 ώρες	10-18 ώρες
Μακράς δράσης	glargine (Lantus) detemir (Levemir)	1 ώρα	Σταθερή δράση	18-24 ώρες

Μέθοδοι και οδοί εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης

Μέχρι σήμερα, οι βασικές μέθοδοι εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης είναι οι ημερήσιες πολλαπλές ενέσιμες δόσεις ινσουλίνης και η συνεχής έγχυση ινσουλίνης μέσω αντλίας έγχυσης ινσουλίνης. Οι μέθοδοι αυτοί χρησιμοποιούν για την έγχυση της ινσουλίνης την υποδόρια οδό, που είναι κατάλληλη για τη διανομή όλων των τύπων ινσουλίνης. Η υποδόρια οδός [26] εμφανίζει σημαντικά πλεονεκτήματα, που σχετίζονται με την άνεση, την ευκολία και την αξιοπιστία κατά τη χορήγηση αλλά και με την προστασία από ταχείες και ανεξέλεγκτες μεταβολές των επιπέδων γλυκόζης, λόγω της παραμονής μιας ποσότητας ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο. Στα μειονεκτήματα αυτής της μεθόδου συγκαταλέγονται η χρονική καθυστέρηση λόγω του χρόνου που απαιτείται για την εισαγωγή της ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο στην αιματική κυκλοφορία, αλλά και το γεγονός ότι η απορρόφηση της ινσουλίνης πραγματοποιείται στη συστηματική κυκλοφορία και όχι στην πυλαία κυκλοφορία, που καλύπτει το 75% της αιματικής παροχής του ήπατος.



Σχήμα 2.11: Η δράση των διάφορων τύπων ινσουλίνης

Η ενδοφλέβια οδός [26] αξιοποιείται σε έκτακτες καταστάσεις, συνήθως από εξειδικευμένο προσωπικό. Το κύριο πλεονέκτημά της είναι ότι εξασφαλίζει άμεση προσαρμογή των επιπέδων γλυκόζης. Ωστόσο, σε αυτή την περίπτωση, λόγω της ταχείας απορρόφησης της ινσουλίνης από τους περιφερικούς ιστούς, καθίσταται αδύνατη η συνεχής διαθεσιμότητα της ινσουλίνης, γεγονός που σε συνδυασμό με τον κίνδυνο μολύνσεων και θρομβώσεων καθιστά ακατάλληλη τη χρησιμοποίηση της ενδοφλέβιας οδού σε μόνιμη βάση. Από την άλλη, η ενδοπεριτοναϊκή οδός θεωρητικά αποτελεί καλύτερη επιλογή σε σχέση με την υποδόρια και την ενδοφλέβια οδό, καθώς συνεπάγεται την απορρόφηση της ινσουλίνης στην πυλαία κυκλοφορία και, άρα, επιτρέπει την πρόσληψη του μεγαλύτερου μέρους της ινσουλίνης από το ήπαρ, που αποτελεί το κέντρο του μεταβολισμού της γλυκόζης. Έτσι, φαίνεται να καθίσταται δυνατή και η διαρκής διαθεσιμότητα της ινσουλίνης. Η ανάπτυξη εμφυτεύσιμων αντλιών ινσουλίνης, που χρησιμοποιούν την ενδοπεριτοναϊκή οδό, βρίσκεται σε εξέλιξη από το 1980, αλλά διάφορα πρακτικά ζητήματα συνιστούν τροχοπέδη για την υλοποίησή τους [26].

Άλλοι τρόποι χορήγησης περιλαμβάνουν την από του στόματος πρόσληψη ινσουλίνης μέσω δισκίων ή εισπνεόμενων σπρέυ ή τη χορήγηση από τη ρινική οδό μέσω σπρέυ. Αυτές οι μέθοδοι, εντούτοις, δεν έχουν ευοδωθεί, καθώς η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα της ινσουλίνης, η μειωμένη απορρόφηση και η πιθανότητα επιβάρυνσης των πνευμόνων και του αναπνευστικού συστήματος, στην περίπτωση της ρινικής και της εισπνεόμενης ινσουλίνης, παραμένουν σημαντικά ζητήματα και καθιστούν αμφιλεγόμενη τη χρήση τέτοιων μεθόδων [24] [26].

Με βάση τα παραπάνω, η υποδόρια οδός παραμένει, τουλάχιστον προς το παρόν, η βέλτιστη επιλογή για την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης, είτε μέσω ενέσιμων δόσεων είτε μέσω αντλίας συνεχούς έγχυσης. Οι δύο αυτές τεχνικές αναπτύσσονται στη συνέχεια.

2.3.1. Ημερήσιες Πολλαπλές Ενέσιμες Δόσεις Ινσουλίνης

Το σύστημα των πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης περιλαμβάνει συνήθως τη χορήγηση μίας ή δύο ενέσιμων δόσεων ινσουλίνης μακράς δράσης μέσα στη μέρα καθώς και τη χορήγηση ενέσιμων δόσεων βραχείας δράσης ινσουλίνης πριν από κάθε γεύμα. Γενικά, οι χρησιμοποιούμενοι τύποι ινσουλίνης, η δοσολογία και η

συχνότητα χορήγησης καθορίζονται από τον ιατρό, ο οποίος λαμβάνει υπόψη δεδομένα σχετικά με τα επίπεδα γλυκόζης αίματος, τη λαμβανόμενη ινσουλίνη, τη δίαιτα και τις δραστηριότητες του ασθενούς, καθώς και άλλες πληροφορίες σχετικά με την ασθένεια, όπως ο δείκτης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, η ευαισθησία στην ινσουλίνη και τα φαινόμενα υπεργλυκαιμίας και υπογλυκαιμίας. Για να καταστεί αποτελεσματικός ο γλυκαιμικός έλεγχος, όπως καθορίζεται από τον ιατρό, το άτομο με ΣΔ οφείλει να καταγράφει πληροφορίες όπως οι προαναφερθείσες στο προσωπικό του «ημερολόγιο», έτσι ώστε να διαμορφώνει το ιστορικό του, με βάση το οποίο θα αποφανθεί ο ιατρός. Οι συχνές μετρήσεις των επιπέδων της γλυκόζης αίματος μέσω fingerstick κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι αναγκαίες και, μαζί με τη συστηματική εφαρμογή των ιατρικών οδηγιών που αφορούν το διαιτολόγιο και τη χορήγηση ινσουλίνης, συμβάλλουν στην απόκτηση εξοικείωσης του ατόμου με την αντιμετώπιση του ΣΔ, η οποία θεωρείται αναγκαία προκειμένου το άτομο να είναι σε θέση να διαχειρίζεται αποτελεσματικά καθημερινές καταστάσεις, όπως είναι για παράδειγμα η λήψη απόφασης για την ποσότητα του προγευματικού bolus ινσουλίνης με βάση την ποσότητα των υδατανθράκων στο προσλαμβανόμενο γεύμα.

Για να καταστεί ασφαλέστερη, απλούστερη και λιγότερο επίπονη η χορήγηση πολλαπλών δόσεων ινσουλίνης, τις κλασικές σύριγγες αντικαθιστούν σταδιακά τα στυλό ινσουλίνης και οι συσκευές σε μορφή πίδακα υψηλής πίεσης, που διατίθενται εμπορικά.

- **Στυλό Ινσουλίνης (Insulin Pens)**

Οι συγκεκριμένες συσκευές αποτελούνται από τον φύσιγγα ινσουλίνης και ένα όργανο ένδειξης για τη μέτρηση της δόσης και περιλαμβάνουν τη χρήση αναλώσιμων βελόνων [2] [24]. Ο ασθενής προσαρμόζει στη συσκευή τη βελόνα και, αφού καθορίσει τη δόση, πιέζει το έμβολο για τη χορήγηση. Οι λεπτές βελόνες ορισμένου μήκους καθιστούν τη διαδικασία σχετικά ανώδυνη ενώ το μικρό μέγεθος της συσκευής και η ακρίβεια και η ευκολία στη χορήγηση ανήκουν στα βασικά πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου. Υπάρχουν δύο είδη στυλό:

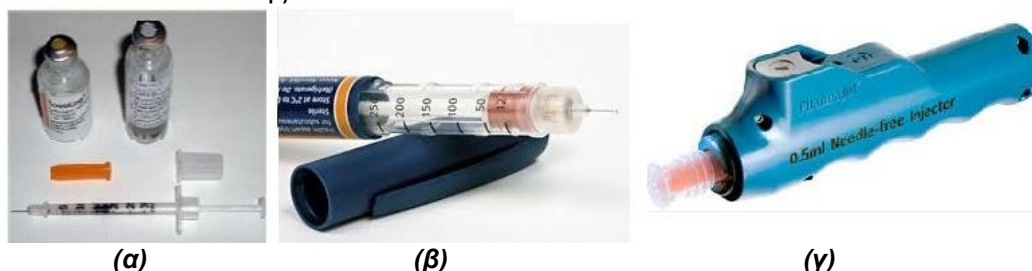
1. Τα στυλό ινσουλίνης διαρκείας χρησιμοποιούν επανατοποθετούμενους φύσιγγες ινσουλίνης, οπότε όταν εξαντλείται το περιεχόμενο του φύσιγγα, αυτός αντικαθίσταται με έναν νέο.
2. Τα εκ των προτέρων γεμισμένα στυλό ινσουλίνης είναι μιας χρήσης, οπότε όταν εξαντλείται η ποσότητα ινσουλίνης, αντικαθίσταται ολόκληρη η συσκευή.

- **Πίδακες Υψηλής Πίεσης (Jet Injectors)**

Το συγκεκριμένο σύστημα δεν χρησιμοποιεί βελόνα για την έγχυση της ινσουλίνης αλλά χορηγεί την ινσουλίνη διαδερμικά [2] [24]. Περιλαμβάνει μηχανισμό που, ασκώντας υψηλή πίεση, ψεκάζει στο δέρμα ποσότητα του διαλύματος ινσουλίνης με τη μορφή λεπτού πίδακα. Η απουσία βελόνας, η ενιαία δομή λόγω της απουσίας αποσπώμενων τμημάτων και η γρήγορη απορρόφηση της ινσουλίνης ανήκουν στα πλεονεκτήματα της συσκευής. Ωστόσο, η πρόκληση τοπικών ερεθισμών στο δέρμα, ο έντονος πόνος κατά

τη χρήση της συσκευής και το υψηλό κόστος συντελούν στην περιορισμένη αποδοχή αυτής της τεχνολογίας.

Στο Σχήμα 2.12 απεικονίζονται οι κυριότερες μέθοδοι χορήγησης πολλαπλών ενέσιμων δόσεων ινσουλίνης.



Σχήμα 2.12: (α) Σύριγγα ινσουλίνης μιας χρήσης, (β) Στυλό Ινσουλίνης, (γ) Jet Injector

2.3.2. Αντλίες Έγχυσης Ινσουλίνης

Οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης αποτελούν μια νεότερη εξέλιξη στις τεχνολογίες εισαγωγής ινσουλίνης στον οργανισμό. Εξασφαλίζουν συνεχή ροή ινσουλίνης σε όλο το 24ώρο, ενώ επιτρέπουν και τον προγραμματισμό χορήγησης προγευματικών δόσεων ινσουλίνης.

Η χρήση αντλίας συνεχούς έγχυσης βελτιώνει σημαντικά τον γλυκαιμικό έλεγχο. Η ρύθμιση του βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης πραγματοποιείται από τον ιατρό, ενώ το ίδιο το άτομο με ΣΔ προγραμματίζει τις προγευματικές δόσεις ινσουλίνης. Ο βασικός ρυθμός παροχής ινσουλίνης μπορεί να μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ημέρας, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Η χρήση ταχείας δράσης ινσουλίνης, που χορηγείται σε μικρές ποσότητες, εξυπηρετεί αυτόν τον σκοπό και μειώνει την εμφάνιση υπεργλυκαιμικών και υπογλυκαιμικών επεισοδίων, σταθεροποιώντας τα επίπεδα γλυκόζης. Αυτή η συνεχής χορήγηση μικρών basal και bolus δόσεων προσεγγίζει τον τρόπο έκκρισης της ινσουλίνης από το πάγκρεας. Για τη ρύθμιση του basal ρυθμού έγχυσης συνήθως παρέχονται από τις συσκευές διάφορες επιλογές χορήγησης, που σχετίζονται με την ημέρα (καθημερινός/σαββατοκύριακο) ή τη δραστηριότητα (πχ. άσκηση ή οδήγηση), ενώ και για τον καθορισμό της bolus ινσουλίνης πριν το γεύμα υπάρχει η δυνατότητα επιλογής ανάμεσα από διάφορους τρόπους χορήγησης, που διαφοροποιούνται ως προς το ποσοστό του bolus που χορηγείται στην έναρξη ή λίγο πριν την έναρξη του γεύματος και το ποσοστό του bolus που χορηγείται κατά τη διάρκεια και μετά τη λήξη του γεύματος, σε καθορισμένο χρόνο. Όταν η χρήση αντλίας συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης συνδυάζεται με τη χρήση ΔΣΜΓ, παρέχεται από πολλές σύγχρονες αντλίες η δυνατότητα αυτόματου υπολογισμού της bolus δόσης ινσουλίνης με βάση την ποσότητα των υδατανθράκων που πρόκειται να καταναλωθούν, όπως αυτή εισάγεται από τον χρήστη, και το επίπεδο γλυκόζης, όπως μετριέται από τον αισθητήρα. Σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να έχουν προσδιοριστεί κλινικά, προηγουμένως, η ευαισθησία του ατόμου στην ινσουλίνη και η αντιστοιχία ινσουλίνης-υδατανθράκων (insulin-to-carbohydrate ratio).

Ο συνδυασμός αντλίας συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης και ΔΣΜΓ συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση του προσωπικού μηχανισμού μεταβολισμού της γλυκόζης, καθώς και στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, επιτυγχάνοντας συνήθως βελτίωση της τιμής της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, μείωση των

διακυμάνσεων της γλυκόζης και μείωση του κινδύνου σοβαρής υπογλυκαιμίας. Το άτομο με ΣΔ μπορεί να παρακολουθεί διαρκώς την επίδραση της χορηγούμενης ινσουλίνης στα επίπεδα γλυκόζης και να προλαμβάνει έγκαιρα επερχόμενα υπογλυκαιμικά ή υπεργλυκαιμικά επεισόδια είτε με τη λήψη τροφής είτε με τη λήψη bolus ινσουλίνης, αντίστοιχα. Ακόμη, τα δεδομένα γλυκόζης από τον αισθητήρα, παράλληλα με τα δεδομένα από το προσωπικό ημερολόγιο του ασθενούς, καθοδηγούν τον ιατρό κατά τη ρύθμιση και την αναπροσαρμογή των δόσεων ινσουλίνης. Αυτή η διαδικασία είναι ιδιαίτερα σημαντική, δεδομένου ότι το άτομο με ΣΔ δεν μπορεί να παρέμβει στη ρύθμιση του βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης της αντλίας, που προκαθορίζεται από τον ιατρό. Με τη χρήση της αντλίας και της ΔΣΜΓ, η τακτική μέτρηση των επιπέδων σακχάρου του αίματος από το δάκτυλο πραγματοποιείται λιγότερες φορές κατά τη διάρκεια της ημέρας, αλλά είναι αναγκαία, ιδίως σε περιπτώσεις βαθμονόμησης ή επιβεβαίωσης της αντλίας. Μέσω των μετρήσεων της γλυκόζης αίματος, το άτομο προσαρμόζει ανάλογα τη χορηγούμενη ινσουλίνη και είναι σε θέση να αντιλαμβάνεται εγκαίρως πιθανές δυσλειτουργίες της αντλίας, ή ακόμη και πιθανή αποσύνδεση της αντλίας, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε διακοπή της χορήγησης ινσουλίνης και τελικά σε κετοέξωση.

Όλα τα παραπάνω συμβάλλουν αναμφίβολα και στη βελτίωση της ποιότητας της ζωής του ατόμου με ΣΔ. Η συχνότητα λήψης μετρήσεων των επιπέδων της γλυκόζης αίματος μέσω fingerstick σε καθημερινή βάση μειώνεται σημαντικά, ενώ αποφεύγονται και οι πολλαπλές ενέσεις, οπότε ο γλυκαιμικός έλεγχος καθίσταται λιγότερο επώδυνος. Επιπρόσθετα, η καλή μεταβολική ρύθμιση αίρει πολλούς περιορισμούς, με βάση τους οποίους οργανώνει την καθημερινότητά του το άτομο με ΣΔ και οι οποίοι μπορεί να αφορούν τη φυσική δραστηριότητα, τη διασκέδαση και την ψυχαγωγία. Έτσι, ενισχύεται η αίσθηση καλής σωματικής και ψυχικής υγείας.

Οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης διαφοροποιούνται ανάλογα με τη μορφή τους και τον τρόπο σύνδεσής τους με το σώμα. Οι κυριότεροι τύποι αντλιών παρουσιάζονται στη συνέχεια.

- **Αντλίες με σετ έγχυσης**

Ο συγκεκριμένος τύπος αντλίας είναι ευρέως χρησιμοποιούμενος. Το σύστημα περιλαμβάνει μια διάταξη [28], όπου ενσωματώνεται η δεξαμενή ινσουλίνης και ένας μικροϋπολογιστής, που επιτρέπει τη ρύθμιση των basal και bolus δόσεων ινσουλίνης. Ένα εύκαμπτο, λεπτό σωληνάκι συνδέει τη δεξαμενή ινσουλίνης με μια βελόνα, τύπου κάνουλας, διαμέσου της οποίας διέρχεται η ινσουλίνη. Η κάνουλα τοποθετείται υποδόρια. Κάποιες από τις νέες γενιάς αντλίες με σετ έγχυσης συχνά ενσωματώνουν και ΔΣΜΓ, η οποία επικοινωνεί ασύρματα με την αντλία και παρέχει ειδοποιήσεις σε περιπτώσεις υπέρβασης των προκαθορισμένων ορίων γλυκόζης, για αποφυγή οξέων συμβάντων. Αυτή η λειτουργία μπορεί να συνδυάζεται και με ειδική ρύθμιση στην αντλία για διακοπή της χορήγησης ινσουλίνης, ως απόκριση σε πολύ χαμηλά επίπεδα γλυκόζης, και, στη συνέχεια, για επανεκκίνηση της λειτουργίας της αντλίας, όταν αποκαθίστανται τα επίπεδα γλυκόζης. Όλο και περισσότερες εταιρείες εργάζονται προς την ανάπτυξη συστήματος που θα ενσωματώνει την αντλία και τη ΔΣΜΓ σε μια συσκευή,

ώστε ο γλυκαιμικός έλεγχος να πραγματοποιείται από ένα σημείο, διευκολύνοντας ουσιαστικά τη ζωή του ατόμου με ΣΔ. Επίσης, υπάρχουν εμπορικά διαθέσιμες αντλίες οι οποίες περιλαμβάνουν μια συσκευή χειρός, που λειτουργεί ως μετρητής γλυκόζης αίματος και, παράλληλα, επιτρέπει την απομακρυσμένη ρύθμιση της αντλίας για τη χορήγηση κάποιας bolus δόσης με αξιοποίηση σύγχρονων τεχνολογιών. Κάποιες από τις εμπορικά διαθέσιμες αντλίες με σετ έγχυσης παρουσιάζονται στο Σχήμα 2.13.



Σχήμα 2.13: Αντλίες με σετ έγχυσης. (α) *Combo Insulin Pump (Accu-Chek)*: Περιλαμβάνει συσκευή χειρός που λειτουργεί ως μετρητής γλυκόζης αίματος και εξασφαλίζει απομακρυσμένη ρύθμιση της αντλίας μέσω Bluetooth, (β) *Vibe (Animas)*: Παρέχει τη δυνατότητα άμεσης ενσωμάτωσης με τη ΔΣΜΓ *Dexcom G4 PLATINUM (Dexcom)*, (γ) *MiniMed Paradigm Veo (Medtronic)*: Διαθέτει ρύθμιση για αυτόματη διακοπή της χορήγησης ινσουλίνης ως απόκριση σε πολύ χαμηλά επίπεδα γλυκόζης, που μπορεί να αξιοποιηθεί όταν η αντλία χρησιμοποιείται με τη ΔΣΜΓ *Enlite (Medtronic)*

- **Αντλίες τύπου patch**

Η συγκεκριμένη κατηγορία αντλιών δεν χρησιμοποιεί κάποιο σετ έγχυσης για τη χορήγηση της ινσουλίνης [28]. Το σύστημα της αντλίας αποτελείται από ένα συγκολλητικό (patch) και μια συσκευή ασύρματου ελέγχου. Η αντλία (patch) ενσωματώνει το δοχείο ινσουλίνης και τον μηχανισμό προώθησης της ινσουλίνης και προσκολλάται στο δέρμα στο σημείο έγχυσης. Μεταξύ της αντλίας και της συσκευής πραγματοποιείται ασύρματη ανταλλαγή δεδομένων.

Η συσκευή χειρός επιτρέπει τον απομακρυσμένο έλεγχο της αντλίας για τη ρύθμιση της bolus δόσης και η αντλία αποστέλλει δεδομένα χορηγούμενης ινσουλίνης στη συσκευή ασύρματα (Σχήμα 2.14). Η απουσία του σετ έγχυσης δημιουργεί σημαντικά πλεονεκτήματα, ιδίως για άτομα που εντάσσουν δραστηριότητες όπως η άσκηση στην καθημερινότητά τους, καθώς μειώνει τον κίνδυνο αποσύνδεσης της αντλίας. Σε εξέλιξη βρίσκεται η ανάπτυξη αντλιών τύπου patch, που θα ενσωματώνονται με ΔΣΜΓ σε ένα ενιαίο σύστημα και θα ενισχύσουν περαιτέρω τη διαδικασία του γλυκαιμικού ελέγχου. Στο Σχήμα 2.15 παρουσιάζονται κάποιες από τις εμπορικά διαθέσιμες αντλίες τύπου patch.



Σχήμα 2.14: Η αντλία τύπου patch

- **Εμφυτεύσιμες αντλίες**

Η συγκεκριμένη τεχνολογία αντλιών βρίσκεται υπό ανάπτυξη και χρησιμοποιείται σε ερευνητικό επίπεδο προς το παρόν [27]. Η αντλία εμφυτεύεται χειρουργικά κάτω από το δέρμα, συνήθως στην περιοχή της κοιλιάς, και χρησιμοποιεί την ενδοπεριτοναϊκή οδό (διαδρομή που διέρχεται μεταξύ κοιλιακών μυών και οργάνων) για τη χορήγηση ινσουλίνης.

Τα πλεονεκτήματα χρήσης μιας τέτοιας τεχνολογίας είναι σημαντικά. Καταρχάς, ο ασθενής δεν φέρει εξωτερικά καμία συσκευή, γεγονός που βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής του. Η χρήση της ενδοπεριτοναϊκής οδού, ωστόσο, αποτελεί το σπουδαιότερο στοιχείο, καθώς η χορήγηση της ινσουλίνης με αυτόν τον τρόπο είναι αποτελεσματικότερη. Στο φυσιολογικό σύστημα, η εκκρινόμενη από το πάγκρεας ινσουλίνη μεταφέρεται μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας στο ήπαρ, το οποίο δεσμεύει την απαραίτητη ποσότητα ινσουλίνης, επιτρέποντας στην υπόλοιπη ινσουλίνη να διανεμηθεί στο υπόλοιπο σώμα. Η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης στην ενδοπεριτοναϊκή περιοχή, επομένως, προσεγγίζει τον φυσιολογικό τρόπο διανομής της ινσουλίνης στον οργανισμό κατά τον μεταβολισμό της γλυκόζης, επιτρέποντας την απορρόφηση της ινσουλίνης στην πυλαία κυκλοφορία. Με την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο, που επικρατεί μέχρι σήμερα, πέρα από τις χρονικές καθυστερήσεις που εισάγονται, αναπόφευκτα η εγχέομενη ινσουλίνη διέρχεται μέσω της συστημικής κυκλοφορίας πρώτα από τους περιφερικούς ιστούς, από τους οποίους απορροφάται το μεγαλύτερο μέρος της, με αποτέλεσμα στο ήπαρ να καταλήγει ποσότητα ινσουλίνης αρκετά μικρότερη από την απαιτούμενη. Επομένως, η μειωμένη ποσότητα ινσουλίνης στο ήπαρ αναχαιτίζει σε κάποιο βαθμό τη δράση της στη μεταβολική διαδικασία, ενώ συχνά η υπέρμετρη απορροφούμενη ποσότητα ινσουλίνης από τους περιφερικούς ιστούς μπορεί να μειώσει σημαντικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη [26].

Ο βασικός λόγος για τον οποίο επιλέγεται η υποδόρια χορήγηση μέχρι σήμερα σχετίζεται με την ευκολία, την άνεση και την ασφάλεια που παρέχει αυτή η μέθοδος. Από την άλλη, οι παράγοντες που καθυστερούν την εμπορική διάθεση των εμφυτεύσιμων αντλιών σχετίζονται με ζητήματα όπως η σταδιακή απόφραξη του περιτοναϊκού καθετήρα, η πιθανότητα ανάπτυξης αντισωμάτων που θα περιορίζουν τη δράση της ινσουλίνης, η πιθανότητα δημιουργίας μολύνσεων στο σημείο εμφύτευσης αλλά και με θέματα πρακτικής φύσης, όπως το υψηλό κόστος, η μικρή διάρκεια της μπαταρίας και η ανάγκη συχνής ανατροφοδότησης της αντλίας με ινσουλίνη, που για πολλά άτομα συνιστά μια δυσάρεστη διαδικασία [26].



Σχήμα 2.15: Εμπορικά διαθέσιμες αντλίες τύπου patch. (A) Omnipod-Insulet Corporation, (B) CellNovo-CellNovo (Γ) Jewel Pump-Debiotech (Δ) Solo MicroPump-Medingo, (E) V-Go-Valeritas

2.4. Θεραπευτικές Αγωγές για την αντιμετώπιση του ΣΔ

Η στρατηγική αντιμετώπισης του ΣΔ περιλαμβάνει τον μακροχρόνιο γλυκαιμικό έλεγχο, την υιοθέτηση κατάλληλου προγράμματος διατροφής, την ένταξη της άσκησης στην καθημερινότητα και την εξάλειψη παραγόντων που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης των χρόνιων επιπλοκών του ΣΔ, όπως το κάπνισμα, η υψηλή αρτηριακή πίεση και τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης. Η παραπάνω θεραπευτική προσέγγιση ολοκληρώνεται με την ένταξη στο θεραπευτικό σχήμα θεραπειών, που ανταποκρίνονται στις ανάγκες του ασθενούς και εξελίσσονται διαρκώς χάρη στη συνεχή και εντατική έρευνα, οι γραμμές της οποίας προσανατολίζονται προς τεχνολογικές, βιολογικές και φαρμακευτικές λύσεις. Τελικό στόχο συνιστά η επιτυχημένη υποκατάσταση του φυσιολογικού παγκρέατος, που λειτουργεί ελαττωματικά.

Τεχνολογικές λύσεις

Η χρησιμοποίηση των ΔΣΜΓ για τη διαρκή παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης σε συνδυασμό με την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης, είτε μέσω των πολλαπλών ενέσιμων δόσεων είτε μέσω των αντλιών συνεχούς έγχυσης, αποτελεί την πιο κοινή πλατφόρμα στην αντιμετώπιση του ΣΔ. Ιδίως για τα άτομα με ΣΔΤ1, η συνδυασμένη χρήση ΔΣΜΓ και αντλίας συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο επιτυγχάνει καλό γλυκαιμικό έλεγχο και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Με την εμφάνιση αυτών των τεχνολογιών, ο στόχος για την ανάπτυξη τεχνητού παγκρέατος, δηλαδή ενός προηγμένου συστήματος ελέγχου της γλυκόζης, καθίσταται συνεχώς όλο και πιο ρεαλιστικός. Κλινικές δοκιμές έχουν αναδείξει την αποδοτικότητα ενός τέτοιου συστήματος και η έρευνα εντατικοποιείται με σκοπό την ανάπτυξη εμφυτεύσιμων αισθητήρων και αντλιών και τη σχεδίαση υψηλής απόδοσης αλγορίθμων ελέγχου για τη δημιουργία μιας συσκευής που θα προσεγγίζει τη λειτουργία του ανθρώπινου παγκρέατος. Η αντιμετώπιση του ΣΔΤ1 αποτελεί το

σημείο εκκίνησης αυτής της τεχνολογικής προόδου, τα αποτελέσματα της οποίας δρουν ευεργετικά και για τη θεραπεία του ΣΔΤ2.

Βιολογικές λύσεις

Ο όρος «βιολογικές λύσεις» αναφέρεται στην προσπάθεια οριστικής θεραπείας του ΣΔ, και ειδικότερα του ΣΔΤ1, μέσω της χειρουργικής αποκατάστασης της λειτουργίας του παγκρέατος στον οργανισμό. Οι προσπάθειες αυτές συνοψίζονται στα εξής:

- *Μεταμόσχευση παγκρέατος*

Η συγκεκριμένη επέμβαση πραγματοποιείται κυρίως σε άτομα με ΣΔ που πάσχουν από τελικού σταδίου διαβητική νεφροπάθεια, στους οποίους τοποθετείται και νεφρικό μόσχευμα. Προς το παρόν εφαρμόζεται σε επιλεγμένους ασθενείς με προχωρημένες επιπλοκές ως ύστατο μέτρο ελέγχου της νόσου, κυρίως λόγω της περιορισμένης προσφοράς μοσχευμάτων, καθώς και των πιθανών παρενεργειών της συνεχούς ανοσοκατασταλτικής αγωγής στην οποία υποβάλλονται οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς. Εντούτοις, η μεταμόσχευση παγκρέατος εμφανίζει υψηλά ποσοστά επιτυχίας, εξασφαλίζοντας επιτυχή ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης, η οποία μπορεί να διατηρηθεί έως και για 5 έτη μετά τη μεταμόσχευση, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις ακόμα και για 10 με 20 έτη.

- *Μεταμόσχευση παγκρεατικών νησιδίων*

Στο πλαίσιο αυτής της θεραπείας πραγματοποιείται απομόνωση των παγκρεατικών κυττάρων από το πάγκρεας του δότη, κατάλληλη επεξεργασία των κυττάρων και τελικά έγχυση των κυττάρων στην πυλαία φλέβα. Με την τεχνική αυτή επιτυγχάνεται η εγκατάσταση του μεγαλύτερου μέρους των νησιδίων στο ήπαρ, ενώ η υπόλοιπη ποσότητα καταστρέφεται. Τα εγκατεστημένα νησίδια εκκρίνουν την απαιτούμενη ινσουλίνη, αν και είναι παρατηρημένο ότι η πλειοψηφία των ατόμων, που υφίστανται μεταμόσχευση νησιδίων, χρειάζονται εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης μετά από 5 έτη. Εντούτοις, για αυτά τα άτομα μειώνεται ο κίνδυνος των σχετιζόμενων επιπλοκών με τον ΣΔ. Η συγκεκριμένη τεχνική βρίσκεται σε ερευνητικό στάδιο και εφαρμόζεται προς το παρόν μόνο σε άτομα που εμφανίζουν πλήρως διαταραγμένο γλυκαιμικό έλεγχο με οξέα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Την ευρεία εφαρμογή αυτής της μεθόδου περιορίζουν η σημαντική πιθανότητα απόρριψης των νησιδίων από το ανοσολογικό σύστημα του δέκτη, καθώς και η μειωμένη προσφορά μοσχευμάτων.

Η εύρεση νέων πηγών ινσουλινοεκκριταγωγών κυττάρων προς μεταμόσχευση αποτελεί αντικείμενο ευρείας έρευνας κατά τα τελευταία χρόνια. Προς αυτή την κατεύθυνση πραγματοποιούνται προσπάθειες για την αξιοποίηση των αρχέγονων κυττάρων (stem cells) και τη μετατροπή τους σε κύτταρα ασφαλή, βιοσυμβατά και ικανά για την παραγωγή ινσουλίνης. Μια άλλη προσέγγιση, που εμπίπτει στον τομέα της γενετικής μηχανικής, περιλαμβάνει την προσθήκη γονιδίου ικανού να παράγει ινσουλίνη στο γενετικό υλικό ζωικών κυττάρων. Η εφαρμογή των παραπάνω μεθόδων είναι προς το παρόν αδύνατη λόγω ζητημάτων που σχετίζονται με τη

λειτουργικότητα των μεταμοσχευμένων κυττάρων στον οργανισμό του δέκτη.

- **Αναγέννηση παγκρέατος**

Η συγκεκριμένη τεχνική βασίζεται στην αναγνώριση των βιοχημικών παραγόντων που διεγείρουν και ελέγχουν την ανάπτυξη των παγκρεατικών κυττάρων του οργανισμού με στόχο την εξωγενή χορήγηση αυτών των παραγόντων για τη διέγερση της διαδικασίας σχηματισμού β-κυττάρων από πρόδρομα κύτταρα του παγκρέατος των ατόμων με ΣΔ. Η ενδογενής δημιουργία παγκρεατικών κυττάρων, που περιλαμβάνει αυτή η μέθοδος, φαίνεται να εξαλείφει την ανάγκη ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Οι έρευνες σχετικά με την ανοχή του ανοσοποιητικού συστήματος και τη δυνατότητα αποκατάστασης των κανονικών επιπέδων της γλυκόζης αίματος μέσω της αναγέννησης συνεχίζονται, καθώς η απουσία των ζητημάτων που εισάγει η μεταμόσχευση καθιστά τη μέθοδο της αναγέννησης εξαιρετικά ελπιδοφόρα.

Φαρμακευτικές λύσεις

Για τα άτομα με ΣΔΤ1 η μόνη φαρμακευτική επιλογή είναι τα σκευάσματα ινσουλίνης και η εξωγενής χορήγηση αυτής, που δημιούργησε νέα δεδομένα στην αντιμετώπιση της ασθένειας και βελτίωσε ουσιαστικά την ποιότητα ζωής, όπως έχει ήδη ειπωθεί. Από την άλλη, για τα άτομα με ΣΔΤ2 οι φαρμακευτικές λύσεις είναι πολλαπλές και οι θεραπευτικές στρατηγικές, που βασίζονται σε αυτές, αυξάνονται και τροποποιούνται διαρκώς. Κοινό παρανομαστή αυτών των στρατηγικών αποτελεί, αρχικά, η μετμορφίνη η χορήγηση της οποίας μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, διευκολύνοντας έτσι τη δράση της στους ιστούς. Συνδυαστικά με τη μετμορφίνη χρησιμοποιούνται η ινσουλίνη, οι σουλφονουλουρίες και οι ινκρετινικές αγωγές. Οι σουλφονουλουρίες επάγουν την έκκριση μεγαλύτερης ποσότητας ινσουλίνης από το πάγκρεας. Οι ινκρετινικές αγωγές κατηγοριοποιούνται στους αναστολείς DPP-4 (λιναγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη) και στους αγωνιστές GLP-1 (λιραγλουτίδη, εξενατίδη). Η χορήγηση των αναστολέων DPP-4 παρέχει τη δυνατότητα στα πεπτίδια που φυσιολογικά διασπά το ένζυμο DPP-4, όπως τα GIP και GLP-1, να δρουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Τα ανάλογα GLP-1 μιμούνται τη δράση του πετιδίου GLP-1 και η χορήγησή τους αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης και το αίσθημα κορεσμού, επιτυγχάνοντας μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης και της γλυκόζης νηστείας καθώς και μείωση του σωματικού βάρους. Πρόσφατα, εντάχθηκε στις θεραπευτικές επιλογές και η θεραπεία με αναστολείς SGLT-2 (νταπαγλιφοζίνη, καναγλιφοζίνη), που λειτουργούν αναστέλλοντας τη δράση των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης (SGLTs), οι οποίοι διαμεσολαβούν στο εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο και συμβάλλουν στην επαναρρόφηση της γλυκόζης. Επομένως, η χορήγηση αναστολέων SGLT-2 συμβάλλει στη μείωση της επαναρρόφησης της γλυκόζης και στη μεγαλύτερη απέκκριση της στα ούρα, με αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσής της στο πλάσμα. Οι υπάρχοντες θεραπευτικοί αλγόριθμοι προσδιορίζουν διαφορετικούς συνδυασμούς των παραπάνω θεραπειών με στόχο την εξατομίκευση του θεραπευτικού σχήματος. Σημειώνεται, ωστόσο, ότι ο ασφαλής και αποτελεσματικός συνδυασμός μετμορφίνης, βασικής ινσουλίνης και ινκρετινικής αγωγής (με πλέον προνομιακή

επιλογή τους αγωνιστές GLP-1) αποτελεί, γενικά, την πλέον συνήθη και δόκιμη στρατηγική αντιμετώπισης του ΣΔΤ2.

Κεφάλαιο 3

Τεχνητό Πάγκρεας

3.1. Εισαγωγή

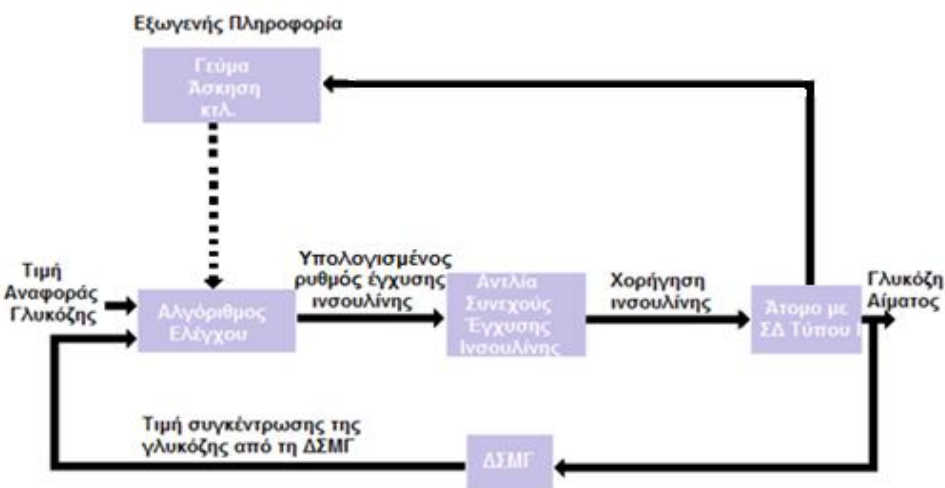
Η διατήρηση της φυσιολογικής γλυκαιμίας αποτελεί τον κύριο στόχο στην αντιμετώπιση του ΣΔ. Η πρόληψη και η θεραπεία της υπεργλυκαιμίας, του βασικού γνωρίσματος του ΣΔ, μέσω της εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης συχνά προκαλεί υπογλυκαιμικά επεισόδια, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών. Αυτό το γεγονός υπογραμμίζει τη σημασία του ακριβούς υπολογισμού των δόσεων ινσουλίνης μέσω της εξατομίκευσης και της προσαρμογής των δόσεων στη μεταβαλλόμενη συγκέντρωση της γλυκόζης. Η συνδυασμένη χρήση ΔΣΜΓ και αντλιών συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης βελτιώνει σημαντικά τον γλυκαιμικό έλεγχο, αλλά δεν παρέχει τη δυνατότητα δυναμικής προσαρμογής της χορήγησης ινσουλίνης, ενώ απαιτεί και τη συχνή παρέμβαση του χρήστη, είτε του ίδιου του ατόμου με ΣΔ είτε εξειδικευμένου προσωπικού. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, είναι προφανές ότι ένα αποδοτικό σύστημα ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου, που θα προσαρμόζει τον αλγόριθμο ελέγχου στις διαφορετικές ανάγκες κάθε ατόμου και θα αποκρίνεται με αυτόματο τρόπο στα μεταβαλλόμενα επίπεδα της γλυκόζης, προσεγγίζοντας έτσι τη λειτουργία του φυσιολογικού παγκρέατος, αποτελεί τον επόμενο στόχο. Ένα τέτοιο σύστημα καλείται «τεχνητό πάγκρεας». Εξάλλου, η συμπεριφορά του φυσιολογικού παγκρέατος προσομοιάζει τη λειτουργία ενός ελεγκτή με προς έλεγχο μεταβλητή τη συγκέντρωση της γλυκόζης και μεταβλητή έλεγχο τον ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης: το πάγκρεας εκκρίνει περισσότερη ινσουλίνη για να μειώσει τη συγκέντρωση της γλυκόζης όταν ανιχνεύει υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, ενώ όταν αντιλαμβάνεται μείωση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος, εκκρίνει γλυκαγόνη με στόχο την αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης.

Σε σχέση με τη θεραπεία με αντλία ινσουλίνης, όπως έχει διαμορφωθεί μέχρι σήμερα, το τεχνητό πάγκρεας έχει τη δυνατότητα να πετύχει: (1) μείωση των γλυκαιμικών διακυμάνσεων, (2) μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμικών επεισοδίων, (3) μείωση του πόνου και των τραυματισμών που προκύπτουν από τη συχνή ανάγκη μέτρησης της γλυκόζης και χορήγησης ινσουλίνης και, (4) μείωση της συνολικής προσπάθειας του ατόμου για τη διαχείριση του ΣΔ και αύξηση της ευελιξίας στον τρόπο ζωής.

3.1.1. Χαρακτηριστικά Τεχνητού Παγκρέατος

Αξιοποιώντας τις σύγχρονες τεχνολογίες αισθητήρων γλυκόζης και αντλιών συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης, το τεχνητό πάγκρεας συνδυάζει τη ΔΣΜΓ και την

αντλία συνεχούς έγχυσης και κλείνει το βρόχο μέσα από έναν αλγόριθμο ρύθμισης του ρυθμού έγχυσης της ινσουλίνης ή και άλλων ορμονών, όπως της γλυκαγόνης. Ο ρυθμός χορήγησης της ινσουλίνης ανανεώνεται κάθε 1 με 15 λεπτά από τον αλγόριθμο ελέγχου, που υιοθετεί μια διαρκώς αποκρινόμενη στη συγκέντρωση της γλυκόζης συμπεριφορά, με βάση τα μετρούμενα από τον αισθητήρα επίπεδα γλυκόζης και την επιθυμητή τιμή της γλυκόζης. Συχνά, ο αλγόριθμος ελέγχου λαμβάνει υπόψη για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης και εξωτερική πληροφόρηση, όπως είναι για παράδειγμα η ποσότητα των υδατανθράκων στο επικείμενο γεύμα ή η φυσική άσκηση. Τα παραπάνω συνοψίζονται στο Σχήμα 3.1.



Σχήμα 3.1: Σχηματικό διάγραμμα τεχνητού παγκρέατος για χορήγηση ινσουλίνης με ή χωρίς χρησιμοποίηση εξωγενούς πληροφορίας

Εφόσον ο αλγόριθμος ελέγχου, που απαιτείται για την ολοκλήρωση της πλατφόρμας του τεχνητού παγκρέατος, ιδανικά λειτουργεί αυτόνομα, περιλαμβάνοντας ελάχιστη ή καμία παρέμβαση από τον χρήστη, είναι αναγκαίο να διασφαλίζεται η βέλτιστη απόδοσή του. Η πιθανότητα λανθασμένης εκτίμησης των δόσεων της χορηγούμενης ινσουλίνης θα πρέπει να εξαλείφεται ώστε να επιτυγχάνεται ο στόχος της πρόληψης καταστάσεων υπεργλυκαιμίας και υπογλυκαιμίας και να προστατεύεται το άτομο με ΣΔΤ1 από την πιθανότητα έκθεσής του σε κίνδυνο. Εκτός αυτού, γενικά, κάθε ελεγκτής μοιραία έρχεται αντιμέτωπος με την αβεβαιότητα λόγω της ύπαρξης θορύβου, της ασάφειας σχετικά με τις πραγματικές τιμές των μεταβλητών και άλλων ατελειών που σχετίζονται με τις δυνατότητες ελέγχου του αλγορίθμου. Αν και οι τελευταίες τεχνολογίες ΔΣΜΓ και οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης χαρακτηρίζονται από ικανοποιητική ακρίβεια, εντούτοις, η χρήση του υποδόριου χώρου για τη λήψη μετρήσεων και την έγχυση της ινσουλίνης αλλά και η ύπαρξη θορύβου εισάγουν σφάλματα. Επομένως, θεωρείται ουσιαστικό ο ελεγκτής να λαμβάνει υπόψη τις καθυστερήσεις, τόσο εξαιτίας του χρόνου που απαιτείται ώστε να ανιχνευθούν στον υποδόριο χώρο οι μεταβολές της γλυκόζης αίματος όσο και εξαιτίας του χρόνου που διαμεσολαβεί έως ότου αρχίσει να εκδηλώνεται η δράση της ινσουλίνης, που χορηγείται υποδόρια. Παράλληλα, ο ελεγκτής οφείλει να επιδεικνύει ανοχή στα σφάλματα μέτρησης από τις ΔΣΜΓ και να διατηρεί την απόδοσή του, μιας και οι τιμές

μέτρησης από τους αισθητήρες εμφανίζουν συνήθως απόκλιση της τάξης του 15-20% από τις πραγματικές τιμές της γλυκόζης [31].

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και οι διαφοροποιήσεις μεταξύ των ατόμων με ΣΔ (inter-individual variability) αλλά και οι διαφοροποιήσεις για το ίδιο άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας (intra-individual variability), που καθιστούν ζωτικής σημασίας την ικανότητα του αλγορίθμου ελέγχου να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται στα ιδιαίτερα προφίλ γλυκόζης-ινσουλίνης του κάθε ατόμου. Συγκεκριμένα, οι διαφοροποιήσεις του μεταβολισμού της γλυκόζης, του βαθμού σοβαρότητας της ασθένειας και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μεταξύ των ατόμων αλλά και για το ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας ή και της ζωής του απαιτούν τη διαρκή εξατομίκευση του αλγορίθμου ελέγχου. Ακόμη, παράγοντες όπως η σύσταση του λαμβανόμενου γεύματος, η άσκηση, τα επίπεδα του στρες ή η ύπαρξη κάποιας λοίμωξης επιδρούν διαφορετικά στην ομοιόσταση της γλυκόζης [31]. Όλα τα παραπάνω καταδεικνύουν την ανάγκη της άμεσης απόκρισης του αλγορίθμου ελέγχου στις ταχέως μεταβαλλόμενες καταστάσεις που επηρεάζονται από μια σειρά παραμέτρων, προκειμένου να παρέχεται κάθε στιγμή ασφαλής υπολογισμός του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης.

Τα προηγούμενα χαρακτηριστικά εντάσσονται στη σχεδίαση ενός αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης με στόχο την ανάπτυξη ενός συστήματος ελέγχου κλειστού βρόχου που θα επιτυγχάνει διατήρηση (i) των επιπέδων γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων και (ii) της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στην επιθυμητή τιμή, που προκαθορίζεται από τον ειδικό. Αν και προς το παρόν δεν υπάρχει εμπορικά διαθέσιμο τεχνητό πάγκρεας, οι συνεχείς εξελίξεις στην ανάπτυξη των ΔΣΜΓ και των αντλιών συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης καθιστούν αναγκαία τη σχεδίαση αποδοτικών αλγορίθμων για το κλείσιμο του βρόχου. Προς αυτή την κατεύθυνση, κατά τα τελευταία χρόνια διερευνώνται εντατικά διαφορετικές μεθοδολογίες για την ανάπτυξη αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου. Στο παρόν κεφάλαιο πραγματοποιείται επισκόπηση των κύριων αλγορίθμων που έχουν προταθεί μέχρι σήμερα και παρουσιάζονται οι χρησιμοποιούμενες διαδικασίες ελέγχου της αξιοπιστίας αυτών.

3.2. Αλγόριθμοι Ελέγχου Γλυκόζης Κλειστού Βρόχου

Η ιδέα ενός συστήματος που αποκρίνεται αυτόματα στα μεταβαλλόμενα επίπεδα γλυκόζης μέσω της ρύθμισης της χορήγησης ινσουλίνης σε άτομα με ΣΔ Τύπου I διατυπώθηκε για πρώτη φορά από τον Kadish [162] το 1964, μέσω ενός on-off συστήματος ενδοφλέβιας χορήγησης, και σηματοδοτήθηκε από την ανάπτυξη του πρωτοποριακού αλλά ογκώδους Biostatator [32] κατά το 1977, που περιελάμβανε χρήση της ενδοφλέβιας οδού για τη μέτρηση γλυκόζης και την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης. Ιδανικά, ένα τέτοιο σύστημα λειτουργεί βάσει μιας «κλειστής» διαδικασίας, χωρίς ανθρώπινες παρεμβάσεις. Ωστόσο, η χρησιμοποίηση της -χωρίς καθυστερήσεις- ενδοφλέβιας οδού δεν εξασφάλισε τα επιθυμητά αποτελέσματα και η προσπάθεια να κλείσει ο βρόχος με τον Biostatator απέτυχε εξαιτίας της αδυναμίας ρύθμισης των υψηλών μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης που παρατηρήθηκε, παρά τη χορήγηση δόσεων ινσουλίνης προσαρμοσμένων στα γεύματα, αλλά και εξαιτίας της ανάγκης διαρκούς επίβλεψης και της απουσίας της φορητότητας λόγω μεγέθους, που

απέκλεισε τη δυνατότητα ευρείας χρήσης του συστήματος από άτομα με ΣΔ Τύπου Ι εντός ενός πλαισίου φυσιολογικής καθημερινότητας.

Κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες η έρευνα για την ανάπτυξη ενός συστήματος ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου έχει ενταθεί χάρη στις ραγδαίες τεχνολογικές εξελίξεις και τη διαρκή βελτίωση προηγμένων αλγορίθμων. Το ενδιαφέρον επικεντρώνεται σε αλγορίθμους που βασίζονται (i) στον Αναλογικό Ολοκληρωτικό Διαφορικό Έλεγχο (Proportional Integral Derivative-PID Control), (ii) στον έλεγχο που βασίζεται σε μοντέλο πρόβλεψης (Model Predictive Control –MPC) και σε παραλλαγές αυτών. Παράλληλα, η έρευνα στρέφεται σε αλγορίθμους ελέγχου βασισμένους στην ασαφή λογική και σε μεθοδολογίες όπως ο βέλτιστος γραμμικός έλεγχος, ο αυτοσυντονιζόμενος έλεγχος και ο H_{∞} έλεγχος.

3.2.1. Αναλογικός – Ολοκληρωτικός- Διαφορικός Έλεγχος

Ο Αναλογικός- Ολοκληρωτικός -Διαφορικός ή PID ελεγκτής στοχεύει στην ελαχιστοποίηση του σφάλματος μεταξύ της τιμής της προς έλεγχο μεταβλητής και της τιμής αναφοράς αυτής, προσαρμόζοντας κατάλληλα τη μεταβλητή ελέγχου μέσω της εξίσωσης:

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

όπου:

u_o : Σταθερός όρος

K_p : Αναλογικό κέρδος

K_i : Ολοκληρωτικό κέρδος

K_d : Διαφορικό κέρδος

e : Σφάλμα μεταξύ της επιθυμητής εξόδου και της τρέχουσας μέτρησης της εξόδου του συστήματος

t : Η παρούσα χρονική στιγμή

Όπως προκύπτει από την εξίσωση 3.1, ο PID ελεγκτής περιλαμβάνει τρεις όρους: τον αναλογικό, που αντιστοιχεί στο σφάλμα μεταξύ της επιθυμητής τιμής και της μετρούμενης τιμής της προς έλεγχο μεταβλητής, τον ολοκληρωτικό, που αντιστοιχεί στο εμβαδό μεταξύ της πραγματικής καμπύλης της εξόδου του συστήματος και της επιθυμητής καμπύλης και εκφράζει το ιστορικό των πρόσφατων σφαλμάτων, και τον διαφορικό, που αφορά τον ρυθμό μεταβολής του σφάλματος και μπορεί να προβλέψει τη μελλοντική εξέλιξη του σφάλματος. Οι παράμετροι K_p , K_i , K_d επιδρούν στο μόνιμο σφάλμα και τη μεταβατική απόκριση του συστήματος και καθορίζουν το αποτέλεσμα του ελέγχου.

Ο PID ελεγκτής θεωρείται ότι προσεγγίζει τη φυσιολογική λειτουργία του παγκρέατος [33]. Αν η τιμή της προς έλεγχο μεταβλητής αντιστοιχεί στο τρέχον επίπεδο της γλυκόζης, η τιμή αναφοράς είναι το επιθυμητό επίπεδο της γλυκόζης, η μεταβλητή ελέγχου είναι ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης και ο σταθερός όρος αντιστοιχεί στον βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης, τότε είναι εύκολο να διαπιστωθεί η ομοιότητα μεταξύ της λειτουργίας του PID ελεγκτή και της λειτουργίας του παγκρέατος. Σε περίπτωση αύξησης των επιπέδων γλυκόζης, επί παραδείγματι, ο διαφορικός όρος του PID αντικατοπτρίζει την ταχεία αύξηση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης, που παρατηρείται λόγω της αρχικής ταχείας έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας. Ο αναλογικός όρος σχετίζεται με τη δεύτερη

φάση απόκρισης του παγκρέατος, οπότε πραγματοποιείται πιο συντηρητική έκκριση ινσουλίνης για όσο χρονικό διάστημα η τιμή της γλυκόζης απέχει από την επιθυμητή. Ο ολοκληρωτικός όρος σχετίζεται και αυτός με τη δεύτερη φάση της απόκρισης του παγκρέατος, καθώς η διάρκεια παραμονής της τιμής της γλυκόζης σε υψηλά επίπεδα καθορίζει την ποσότητα ινσουλίνης που εκκρίνεται από το πάγκρεας. Ακόμη, ο ολοκληρωτικός όρος μαζί με τον σταθερό όρο εκφράζουν τον βασικό ρυθμό, με τον οποίο εκκρίνεται η ινσουλίνη από το πάγκρεας σε μόνιμη βάση, δηλαδή και σε κατάσταση νηστείας, για τη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων της γλυκόζης.

Επομένως, όταν ο PID ελεγκτής χρησιμοποιείται για την ανάπτυξη τεχνητού παγκρέατος, ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης υπολογίζεται από:

- την απόκλιση μεταξύ μετρούμενης γλυκόζης και τιμής αναφοράς (αναλογικός όρος)
- την εξέλιξη της γλυκόζης εντός κάποιου χρονικού διαστήματος (ολοκληρωτικός όρος) , καθώς το χρονικό διάστημα κατά το οποίο διατηρείται το επίπεδο της γλυκόζης εκτός φυσιολογικών ορίων καθορίζει την ποσότητα της εγχέομενης ινσουλίνης
- τον ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης (διαφορικός όρος), που διαμορφώνει την ένταση του ρυθμού έγχυσης. Για παράδειγμα, δύο ασθενείς με συγκεντρώσεις γλυκόζης ίσες με 200 mg/dl και ρυθμούς μεταβολής 1mg/dl/min και 2mg/dl/min, αντίστοιχα, δεν χρειάζονται την ίδια ποσότητα ινσουλίνης. Ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης για τον ασθενή με τον υψηλότερο ρυθμό μεταβολής γλυκόζης είναι μεγαλύτερος.

Για όλα τα παραπάνω, πολλές προσπάθειες ανάπτυξης τεχνητού παγκρέατος βασίστηκαν στη χρήση του PID ελεγκτή και των παραλλαγών του.

Η ομάδα της εταιρείας Medtronic ανέπτυξε τεχνητό πάγκρεας πλήρως εμφυτεύσιμο, βασισμένο σε έναν PID αλγόριθμο ελέγχου, που χρησιμοποιεί την ενδοπεριτοναϊκή οδό για τη χορήγηση της ινσουλίνης. Το σύστημα αξιολογήθηκε σε διάφορες κλινικές δοκιμές [34] [35]. Τα αποτελέσματα κατέγραψαν υψηλά μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης ακόμη και μετά το πέρας κάποιων ωρών από τη λήψη γεύματος και χαμηλά επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νύχτας. Για το 50-60% του συνολικού χρόνου της δοκιμής, η γλυκόζη βρισκόταν εντός του διαστήματος 120-240 mg/dl [34]. Στη συνέχεια, στον αλγόριθμο ελέγχου ενσωματώθηκε η χορήγηση προγευματικής δόσης ινσουλίνης, μετατρέποντας το σύστημα σε ημι-κλειστού βρόχου. Η συγκεκριμένη παρέμβαση βελτίωσε σημαντικά τα ποσοστά φυσιολογικής γλυκαιμίας, εξασφαλίζοντας καλύτερη ρύθμιση των πολύ υψηλών μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης [35]. Ο αλγόριθμος τροποποιήθηκε περαιτέρω [36] με τη χρησιμοποίηση κατάλληλου μοντέλου πρόβλεψης για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης της ινσουλίνης στο πλάσμα. Η υπολογισμένη ινσουλίνη ανατροφοδοτούνταν στον ελεγκτή με στόχο την πρόληψη της εμφάνισης υπέρμετρης συγκέντρωσης ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο και το πλάσμα, εξαιτίας της οποίας παρατηρούνταν υπογλυκαιμικά επεισόδια μετά το πρωινό γεύμα. Τα αποτελέσματα έδειξαν αποφυγή των υπογλυκαιμικών επεισοδίων για το 38% των ασθενών. Η απόδοση του τροποποιημένου αυτού αλγορίθμου αξιολογήθηκε σε παιδιά και εφήβους με ΣΔΤ1 ως προς τη δυνατότητα ελέγχου της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νύχτας, στο πλαίσιο της δοκιμής ενός φορητού συστήματος ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου [37]. Για το 7% του χρόνου της δοκιμής, η γλυκόζη

αίματος ήταν μικρότερη των 70 mg/dl, για το 78% η γλυκόζη βρισκόταν εντός της ζώνης 70-144 mg/dl και για το 15% ξεπερνούσε τα 144 mg/dl.

Ο Marchetti και οι συνεργάτες του [38] ανέπτυξαν ένα σύστημα PID ελέγχου γλυκόζης, που περιλαμβάνει χορήγηση προγευματικών δόσεων ινσουλίνης, μεταβαλλόμενο επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και έναρξη της λειτουργίας του PID ελεγκτή μετά τη χορήγηση των προγευματικών δόσεων ινσουλίνης. Η επιλογή της συγκεκριμένης μεθόδου προέκυψε ύστερα από σύγκριση της απόδοσης 4 διαφορετικών προσεγγίσεων: (i) PID ελεγκτής χωρίς χορήγηση προγευματικών δόσεων ινσουλίνης, (ii) PID ελεγκτής με χορήγηση προγευματικών δόσεων ινσουλίνης, (iii) PID ελεγκτής ο οποίος τίθεται σε λειτουργία μετά τη χορήγηση προγευματικών δόσεων ινσουλίνης και (iv) PID ελεγκτής ο οποίος τίθεται σε λειτουργία μετά τη χορήγηση προγευματικών δόσεων ινσουλίνης και χρησιμοποιεί διαρκώς μεταβαλλόμενο επίπεδο γλυκόζης. Η χρήση του PID ελεγκτή με ή χωρίς προγευματική δόση οδηγούσε σε υπογλυκαιμικά επεισόδια μετά τη λήψη γεύματος, καθώς ο ελεγκτής αντιδρούσε στα υψηλά μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης με υπέρμετρη χορήγηση ινσουλίνης. Έτσι, υιοθετήθηκε η στρατηγική της εκκίνησης του PID ελεγκτή μετά τη λήψη των προγευματικών δόσεων και των γευμάτων και σε κατάλληλη χρονική στιγμή, προκειμένου να μην προκαλούνται υπογλυκαιμικά επεισόδια λόγω της πρώιμης δράσης του ελεγκτή ή υπεργλυκαιμικά επεισόδια λόγω της καθυστερημένης λειτουργίας του. Η συγκεκριμένη προσέγγιση σε συνδυασμό με τη χρησιμοποίηση του μεταβαλλόμενου επιπέδου γλυκόζης βελτίωσε σημαντικά την απόδοση του ελεγκτή, επιτυγχάνοντας καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο σε σχέση με την κλασική εφαρμογή του PID ελεγκτή.

Πολλές προσπάθειες ανάπτυξης τεχνητού παγκρέατος έχουν βασιστεί σε παραλλαγές του PID ελεγκτή, που περιλαμβάνουν την παράλειψη του ολοκληρωτικού όρου. Ο ολοκληρωτικός όρος, που αντικατοπτρίζει την ποσότητα της ινσουλίνης που έχει χορηγηθεί στο παρελθόν, συχνά οδηγεί στο να λαμβάνονται υπόψη όχι μόνο οι δόσεις ινσουλίνης που έχουν χορηγηθεί και παραμένουν ενεργές, αλλά και εκείνες των οποίων η δράση έχει ολοκληρωθεί. Έτσι, παρεμποδίζεται η εκτίμηση του βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης. Με βάση αυτή την παρατήρηση αναπτύχθηκε PD ελεγκτής γλυκόζης, του οποίου η αξιολόγηση επέδειξε σημαντικά ποσοστά υπεργλυκαιμικών και υπογλυκαιμικών επεισοδίων [39]. Για την αντιμετώπιση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων και τη βελτίωση του ελέγχου επιχειρήθηκε διορμονικός έλεγχος με προσθήκη της χορήγησης γλυκαγόνης στον ελεγκτή, η οποία μείωσε σημαντικά την εμφάνιση υπογλυκαιμιών [40].

Μια ακόμη παραλλαγή του PID ελεγκτή αποτελεί ο PD ελεγκτής με εξασθένηση μνήμης (Fading Memory PD-FMPD), που μοντελοποιεί τη διφασική συμπεριφορά του παγκρέατος, λαμβάνοντας υπόψη τα πιο πρόσφατα σφάλματα αλλά και τα παλαιότερα με τέτοιο τρόπο ώστε η επίδραση της πληροφορίας στο συνολικό μέσο σφάλμα να μειώνεται εκθετικά με την παλαιότητά της. Ένας τέτοιος ελεγκτής αναπτύχθηκε από τον Ward και την ομάδα του [41]. Στο αρχικό μοντέλο προστέθηκε η ανακοίνωση γεύματος, ο υπολογισμός της ενεργούς ινσουλίνης, η χορήγηση γλυκαγόνης για την πρόληψη και την αντιμετώπιση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων με χρήση FMPD ελέγχου, η προσαρμογή στις μεταβολές της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και η χρησιμοποίηση δύο αισθητήρων μέτρησης για τη βελτίωση της ακρίβειας των μετρήσεων και την αύξηση της ασφάλειας [42]. Τα

παραπάνω στοιχεία συνέβαλαν στη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων για το 72.5% του χρόνου της κλινικής δοκιμής που διεξήχθη για την αξιολόγηση του διορμονικού συστήματος ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου. Τα ποσοστά υπογλυκαιμικών επεισοδίων αντιστοιχούσαν στο 1.5% του χρόνου της δοκιμής.

3.2.2. Έλεγχος Βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης

Ο έλεγχος βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης (Model Predictive Control-MPC) αποτελεί μια προηγμένη τεχνική ελέγχου ευρέως χρησιμοποιούμενη στη βιομηχανία. Η θεμελιώδης διαφορά της συγκεκριμένης τεχνικής από τις συμβατικές μεθόδους ελέγχου, όπως είναι ο PID έλεγχος και η τεχνική On-Off, σχετίζεται με το γεγονός ότι ο MPC όχι μόνο παρατηρεί τις τρέχουσες τιμές της εξόδου του συστήματος λαμβάνοντας υπόψη και τις τιμές του παρελθόντος, αλλά αξιοποιεί και τις μελλοντικές τιμές της εξόδου για τον έλεγχο του συστήματος, προσομοιώνοντας κατά κάποιον τρόπο την ανθρώπινη συμπεριφορά κατά τη διαδικασία λήψης αποφάσεων. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χρησιμοποίηση ενός μοντέλου πρόβλεψης της εξόδου του συστήματος για την παραγωγή προβλέψεων εντός καθορισμένου ορίζοντα πρόβλεψης.

Η εκτίμηση του βέλτιστου σήματος ελέγχου από τον MPC πραγματοποιείται μέσω της επίλυσης σε πραγματικό χρόνο ενός πεπερασμένου ορίζοντα, ανοιχτού βρόχου προβλήματος βέλτιστου ελέγχου, που υπόκειται σε περιορισμούς και δυναμικές του συστήματος [44]. Η αρχή λειτουργίας του MPC αποτυπώνεται στο Σχήμα 3.2. Σύμφωνα με αυτό, σε κάθε χρονική στιγμή k ο MPC, βασισμένος στις μετρήσεις μέχρι τη στιγμή k :

- προβλέπει για καθορισμένο ορίζοντα πρόβλεψης m τις μελλοντικές τιμές της εξόδου και ελαχιστοποιεί το σφάλμα ελέγχου (δηλαδή τις διαφορές των προβλέψεων από την επιθυμητή τιμή της εξόδου),
- εφαρμόζει το βέλτιστο σήμα ελέγχου u_k που είναι το πρώτο σήμα της βέλτιστης ακολουθίας που έχει προσδιοριστεί στην προηγούμενη επανάληψη, και καθορίζει για κάθε στιγμή εντός συγκεκριμένου ορίζοντα ελέγχου $r \leq m$ το επόμενο σήμα ελέγχου, επιβάλλοντας κατάλληλη ποινή στις μεταβολές των μελλοντικών σημάτων ελέγχου,
- λαμβάνει υπόψη πιθανούς περιορισμούς του ελέγχου και των εμπλεκόμενων σε αυτόν μεταβλητών,
- υπολογίζει τη νέα βέλτιστη ακολουθία σημάτων ελέγχου,
- επαναλαμβάνει τη διαδικασία μετά από χρόνο c , οπότε γίνονται διαθέσιμες νέες μετρήσεις, εφαρμόζεται ως σήμα ελέγχου το πρώτο σήμα u_{k+c} της νέας βέλτιστης ακολουθίας σημάτων ελέγχου και πραγματοποιούνται εκ νέου προβλέψεις για την έξοδο του συστήματος και την ακολουθία των σημάτων εισόδου (στους αντίστοιχους χρονικούς ορίζοντες) με στόχο την εύρεση του νέου βέλτιστου σήματος ελέγχου [43].

Η παραπάνω διαδικασία βασίζεται στην ελαχιστοποίηση μιας συνάρτησης κόστους που έχει τη μορφή:

$$J = \sum_{i=1}^m w_{y_i} [(y_r(k+i) - \hat{y}(k+i|k))]^2 + \sum_{j=1}^p w_{u_j} \Delta u^2(k+j-1) \quad (3.2)$$

όπου:

k : η χρονική στιγμή επίλυσης του προβλήματος

m : ο ορίζοντας πρόβλεψης

p : ο ορίζοντας ελέγχου

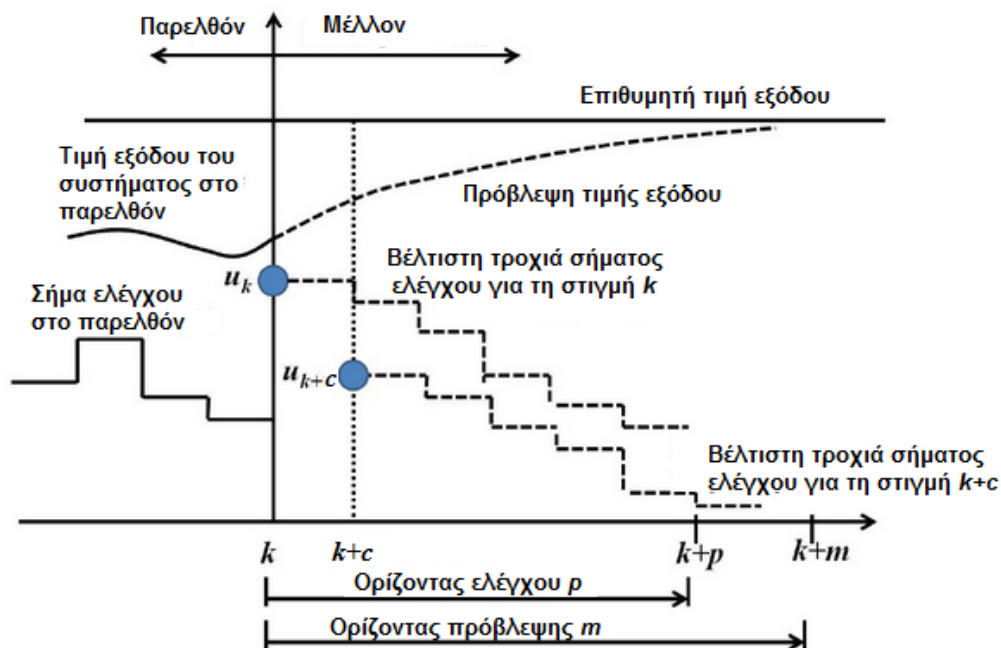
w_{y_i}, w_{u_j} : οι συντελεστές βαρύτητας

$y_r(k+i)$: η επιθυμητή τιμή της εξόδου τη στιγμή $k+i$

$\hat{y}(k+i|k)$: η πρόβλεψη της εξόδου για τη στιγμή $k+i$

$\Delta u(k+j)$: η μεταβολή του μελλοντικού σήματος ελέγχου για τη στιγμή $k+j$

Διακρίνεται ότι η συνάρτηση κόστους αποτελείται από δύο όρους. Ο πρώτος όρος αντιστοιχεί στο κόστος λόγω των σφαλμάτων ελέγχου των προβλεπόμενων τιμών της εξόδου και ο δεύτερος όρος αφορά το κόστος που επιβάλλεται ως ποινή λόγω των μεταβολών των μελλοντικών σημάτων ελέγχου.



Σχήμα 3.2: Αρχή του MPC ελεγκτή

Ανάλογα με τη δυναμική, τις προδιαγραφές και τους περιορισμούς του προς έλεγχο συστήματος επιλέγεται είτε ο γραμμικός MPC (LMPC-Linear MPC) είτε ο μη γραμμικός MPC (NMPC-Nonlinear MPC). Ο γραμμικός MPC αξιοποιεί ένα γραμμικό μοντέλο πρόβλεψης της εξέλιξης του συστήματος και μπορεί να χρησιμοποιείται για τη γραμμική προσέγγιση μη γραμμικών μοντέλων και για τον χειρισμό γραμμικών περιορισμών του προβλήματος. Ο μη γραμμικός MPC χρησιμοποιεί μη γραμμικά μοντέλα για την πραγματοποίηση των προβλέψεων και μπορεί να χειρίζεται μη γραμμικούς περιορισμούς. Για την επίτευξη ευστάθειας σε αυτή την περίπτωση επιστρατεύονται διάφορες προσεγγίσεις, που σχετίζονται με τη διαφοροποίηση της κλασικής συνάρτησης κόστους [44].

Η δυνατότητα του MPC ελεγκτή να διαχειρίζεται μη γραμμικά συστήματα που υπόκεινται σε καθυστερήσεις, σε περιορισμούς, σε αβεβαιότητα και σε μεγάλα επίπεδα θορύβου, τον καθιστά μια δημοφιλή επιλογή για την ανάπτυξη τεχνητού παγκρέατος. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ένας αποδοτικός ελεγκτής γλυκόζης θα

πρέπει να μπορεί να αντιμετωπίζει τις καθυστερήσεις που εισάγονται κατά την απορρόφηση της ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο στο πλάσμα, κατά τη μεταφορά της γλυκόζης από το πλάσμα στον υποδόριο χώρο και κατά τη μέτρηση της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο μέσω ΔΣΜΓ. Με χρήση του MPC ελεγκτή για τον έλεγχο της γλυκόζης:

- αρχικά προβλέπονται τα επίπεδα γλυκόζης εντός συγκεκριμένου ορίζοντα πρόβλεψης μέσω ενός μοντέλου πρόβλεψης,
- στη συνέχεια υπολογίζονται οι αποκλίσεις των προβλέψεων από την επιθυμητή τιμή της γλυκόζης
- και προσδιορίζεται μια ακολουθία βέλτιστων ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης (σήματα ελέγχου) από την ελαχιστοποίηση της συνάρτησης κόστους, που συνυπολογίζει (i) το κόστος λόγω των διαφορών των προβλέψεων από την επιθυμητή τιμή της γλυκόζης και (ii) το κόστος λόγω των μεταβολών των μελλοντικών ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης. Η συνάρτηση κόστους υπόκειται σε περιορισμούς που σχετίζονται με τις επιτρεπτές τιμές της ινσουλίνης. Ως βέλτιστος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης εφαρμόζεται το πρώτο σήμα της ακολουθίας. Η όλη διαδικασία επαναλαμβάνεται όταν γίνεται διαθέσιμη η επόμενη μέτρηση της γλυκόζης.

Η επιλογή του μοντέλου πρόβλεψης των επιπέδων της γλυκόζης επιδρά αποφασιστικά στην απόδοση του ελεγκτή. Ένα τέτοιο μοντέλο δέχεται ως είσοδο προηγούμενες τιμές γλυκόζης, προηγούμενες χορηγημένες δόσεις ινσουλίνης και πιθανόν δεδομένα όπως η περιεχόμενη ποσότητα υδατανθράκων στο λαμβανόμενο γεύμα ή δεδομένα που σχετίζονται με τη φυσική άσκηση ή την ύπαρξη κάποιας λοίμωξης, και εκτιμά τα μελλοντικά επίπεδα της γλυκόζης εντός ορισμένου ορίζοντα πρόβλεψης. Για την παραγωγή προβλέψεων μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε Μαθηματικά Μοντέλα είτε μοντέλα οδηγούμενα από τα δεδομένα. Τα Μαθηματικά Μοντέλα περιγράφουν τη δυναμική ενός συστήματος ή μια γραμμική προσέγγιση αυτής και περιλαμβάνουν τα διαμερισματικά μοντέλα, τα μη αναδρομικά φίλτρα, τα αυτοπαλινδρομικά μοντέλα και το φίλτρο Kalman. Τα οδηγούμενα από τα δεδομένα μοντέλα βασίζονται κυρίως στη χρήση Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων. Σε πολλές περιπτώσεις αναπτύσσονται μοντέλα πρόβλεψης, που χρησιμοποιούν τεχνικές πρόβλεψης και από τις δύο κατηγορίες [2].

Τα *Διαμερισματικά Μοντέλα* χρησιμοποιούνται κυρίως για τη μελέτη της κινητικής ουσιών σε ένα βιολογικό σύστημα. Ως διαμέρισμα ορίζεται η ποσότητα μιας ουσίας, που συμπεριφέρεται σαν να είναι καλά αναμειγμένη και κινητικά ομοιογενής. Ένα διαμερισματικό μοντέλο αποτελείται από πεπερασμένο αριθμό διαμερισμάτων, τα οποία συνδέονται με καθορισμένο τρόπο. Οι μεταξύ τους συνδέσεις αντιπροσωπεύουν τη ροή της ουσίας από το ένα διαμέρισμα στο άλλο. Με τη χρήση μαθηματικών εξισώσεων περιγράφονται διαδικασίες παραγωγής, κατανομής, μεταφοράς και χρησιμοποίησης των ουσιών αυτών καθώς και οι αλληλεξαρτήσεις μεταξύ των ουσιών. Έτσι, τα διαμερισματικά μοντέλα παρέχουν βαθύτερη κατανόηση της δομής των συστημάτων που προσομοιώνουν και αν δομηθούν κατάλληλα, χαρακτηρίζονται από ικανοποιητική ακρίβεια.

Τα *μη αναδρομικά ή FIR (Finite Impulse Response) φίλτρα* χαρακτηρίζονται από κρουστική απόκριση πεπερασμένης διάρκειας, που σταθεροποιείται στο μηδέν σε πεπερασμένο χρόνο. Η έξοδος ενός τέτοιου φίλτρου προκύπτει ως το άθροισμα των

πιο πρόσφατων σταθμισμένων δειγμάτων του σήματος εισόδου και δεν παρουσιάζει καμία εξάρτηση από τις προηγούμενες τιμές της εξόδου.

Το φίλτρο *Kalman* κατατάσσεται στα αναδρομικά φίλτρα, καθώς για τον υπολογισμό της εξόδου βασίζεται στην προηγούμενη τιμή της εξόδου. Χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της εσωτερικής κατάστασης ενός γραμμικού δυναμικού συστήματος, λαμβάνοντας ως είσοδο δεδομένα που υπόκεινται σε θόρυβο και άλλες ανακρίβειες. Ο υπολογισμός της εξόδου πραγματοποιείται σε δύο στάδια. Στο στάδιο της πρόβλεψης, εκτιμάται η μεταβλητή κατάστασης με βάση την εκτίμηση της προηγούμενης χρονικής στιγμής. Στο στάδιο της ενημέρωσης, όταν η επόμενη μέτρηση είναι διαθέσιμη, πραγματοποιείται επανεκτίμηση της τρέχουσας μεταβλητής κατάστασης, η οποία βελτιώνει την αρχική πρόβλεψη.

Τα Διαμερισματικά Μοντέλα δεν είναι αποδοτικά όταν καλούνται να περιγράψουν συστήματα που ενσωματώνουν πολύπλοκες διαδικασίες και ταυτόχρονη δράση πολλών διαφορετικών παραγόντων. Η χρήση μαθηματικών σχέσεων δεν επαρκεί για να προσομοιώσει με ακρίβεια σύνθετους μεταβολικούς μηχανισμούς, όπως ο μεταβολισμός της γλυκόζης, και να εξασφαλίσει την εξατομίκευση του μοντέλου και την προσαρμογή του στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ατόμου. Τα *Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ΤΝΔ)*, αντίθετα, αποτελούν ένα χρήσιμο εργαλείο για την περιγραφή τέτοιων συνθετότερων συστημάτων. Η λειτουργία τους προσομοιώνει τη λειτουργία του νευρικού συστήματος. Αποτελούνται από ένα σύνολο νευρώνων, στις συνάψεις των οποίων αποδίδονται συγκεκριμένες τιμές βαρών. Τα ΤΝΔ εκπαιδεύονται με ένα σύνολο δεδομένων, το σύνολο εκπαίδευσης, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του οποίου συλλαμβάνει το δίκτυο μέσω της κατάλληλης προσαρμογής των βαρών του. Άρα, μέσω της ιδιότητας της γενίκευσης και της σωστής εκπαίδευσης, το ΤΝΔ έχει τη δυνατότητα να παράγει εξόδους και για εισόδους που δεν ανήκουν στο σύνολο εκπαίδευσης. Χάρη σε όλα τα παραπάνω, τα ΤΝΔ μπορούν να περιγράψουν μη-γραμμικά πολύπλοκα φαινόμενα, τα οποία είναι αδύνατο να προσεγγιστούν με ακρίβεια μέσω μαθηματικών τύπων ή κανόνων. Η χρήση των ΤΝΔ για τη δημιουργία μοντέλων πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης μπορεί να αυξήσει την απόδοση και την ακρίβεια της πρόβλεψης, καθώς το ΤΝΔ, μέσα από την εκπαίδευσή του με τα δεδομένα του εκάστοτε ατόμου, έχει τη δυνατότητα να συλλαμβάνει τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τον μεταβολισμό γλυκόζης του ατόμου και όχι μόνο. Σε ένα τέτοιο μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης εισάγονται ως είσοδοι δεδομένα προηγούμενων τιμών γλυκόζης, ινσουλίνης, ποσότητας υδατανθράκων στο λαμβανόμενο γεύμα καθώς και δεδομένα άσκησης ή έκτακτων γεγονότων όπως το άγχος ή κάποια ασθένεια.

Για τη σχεδίαση ελεγκτών γλυκόζης με χρήση MPC χρησιμοποιείται είτε η γραμμική είτε η μη γραμμική προσέγγιση. Ο γραμμικός MPC (LMPC) ελεγκτής γλυκόζης ενσωματώνει μοντέλα που προέρχονται από γραμμική προσέγγιση των μη-γραμμικών μοντέλων προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης εικονικών ασθενών ή γραμμικά μοντέλα που παραμετροποιούνται με βάση τα δεδομένα από τη συμβατική θεραπεία του πραγματικού ασθενούς. Το γεγονός αυτό μειώνει τις δυνατότητες εξατομίκευσης του συστήματος και καθιστά αναξιόπιστη την αξιολόγηση των ελεγκτών, καθώς η υπάρχουσα εξάρτηση ανάμεσα στο μοντέλο του ελεγκτή και τον εικονικό ή πραγματικό ασθενή δεν επιτρέπει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων έως κάποιο βαθμό. Οι μη γραμμικοί MPC (NMPC) ελεγκτές

χρησιμοποιούν συνήθως διαμερισματικά μοντέλα ή ΤΝΔ και ενσωματώνουν περιορισμούς, καταλήγοντας σε πιο σύνθετα μοντέλα που μπορούν να επιτυγχάνουν αποδοτικές προβλέψεις.

Η τεχνική του MPC ελέγχου έχει υιοθετηθεί σε πολλές προσπάθειες ανάπτυξης τεχνητού παγκρέατος. Η πρώτη καταγράφεται το 1998, οπότε ο Trajanoski και η ομάδα του ανέπτυξαν MPC ελεγκτή γλυκόζης με χρήση του υποδόριου χώρου για την μέτρηση γλυκόζης και την έγχυση ινσουλίνης [55]. Για την πρόβλεψη των μελλοντικών επιπέδων γλυκόζης ο ελεγκτής χρησιμοποιούσε ΤΝΔ ακτινικής βάσης. Από την *in silico* αξιολόγηση του συστήματος αναδείχτηκε η ικανότητα διαχείρισης των υπεργλυκαιμικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της νύχτας και των δεδομένων που υπόκεινται σε θόρυβο και ανακρίβειες και η ανοχή του ελεγκτή στις καθυστερήσεις. Παράλληλα, παρατηρήθηκαν έντονα υπογλυκαιμικά επεισόδια μετά την κατανάλωση γευμάτων και προέκυψε αδυναμία διαχείρισης γευμάτων με ποσότητα υδατανθράκων μεγαλύτερη από 15 g.

Λίγο αργότερα, η ομάδα του Schlotthauer ανέπτυξε μη γραμμικό MPC ελεγκτή, που χρησιμοποιούσε πολυεπίπεδο ΤΝΔ για την πρόβλεψη των μελλοντικών επιπέδων γλυκόζης [56]. Το σύστημα αξιολογήθηκε *in silico* ως προς την ικανότητα επαναφοράς αρχικών υψηλών επιπέδων γλυκόζης σε φυσιολογικές τιμές και ως προς την ικανότητα διαχείρισης γευμάτων, και η απόδοσή του ήταν ικανοποιητική. Τα σενάρια αξιολόγησης, ωστόσο, δεν περιελάμβαναν προστιθέμενες ανακρίβειες, θορύβους και καθυστερήσεις και θεωρούσαν μέγιστη περιεχόμενη ποσότητα υδατανθράκων στα γεύματα ίση με 50 g.

Η ομάδα του Honouka ανέπτυξε μη γραμμικό MPC ελεγκτή με χρήση πολλαπλών μοντέλων [45], που πραγματοποιεί πρόβλεψη των επιπέδων της γλυκόζης επιλέγοντας σε πραγματικό χρόνο το μοντέλο προσομοίωσης που προσαρμόζεται καλύτερα στα δεδομένα. Τα διαφορετικά μοντέλα εκτελούνται παράλληλα και διαφοροποιούνται ως προς τον ρυθμό απορρόφησης της υποδόριας ινσουλίνης, την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης και το προφίλ απορρόφησης των υδατανθράκων. Τα μοντέλα ενσωματώνουν ένα διαμερισματικό μοντέλο για την προσομοίωση του μηχανισμού ρύθμισης της γλυκόζης, που περιλαμβάνει μοντέλα απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο και κινητικής της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο. Δύο από τις παραμέτρους των μοντέλων, μια εισαγόμενη διαταραχή της ροής της ενδογενούς γλυκόζης για τη διόρθωση των σφαλμάτων πρόβλεψης και η βιοδιαθεσιμότητα των υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα, ανανεώνονται με χρήση φίλτρου Kalman. Ο ελεγκτής χρησιμοποιεί παράλληλα και ένα γραμμικό μοντέλο για την πρόβλεψη των υπεργλυκαιμικών επεισοδίων σε διάστημα πρόβλεψης δυόμισι ωρών. Οι παράμετροι του ελεγκτή αναπροσαρμόζονται σε πραγματικό χρόνο μέσω Bayesian μεθόδου για τη διαχείριση του μη προβλέψιμου χαρακτήρα των μεταβολών της γλυκόζης και των διαφοροποιήσεων μεταξύ των ατόμων με ΣΔΤ1, αλλά και για το ίδιο άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η χρήση δυναμικά μεταβαλλόμενου επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης ρυθμίζει άμεσα τα υπεργλυκαιμικά επεισόδια και συμβάλλει στην ευγλυκαιμία. Η απόδοση του ελεγκτή αξιολογήθηκε σε παιδιά και εφήβους, όπου προέκυψε σημαντική μείωση των μεταγευματικών υπεργλυκαιμικών επεισοδίων και παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της νύχτας βελτίωσε συνολικά τον γλυκαιμικό έλεγχο, μειώνοντας τα νυχτερινά υπογλυκαιμικά επεισόδια [46]. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα σε πρόσφατη κλινική μελέτη, χωρίς περιορισμούς,

με νεαρά άτομα [47], και σε επόμενη με ενήλικες [48], όπου αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της λειτουργίας του συστήματος κλειστού βρόχου κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Η ομάδα των Cobelli, Kovatchev ανέπτυξε MPC ελεγκτή γλυκόζης με βάση ένα πρωτότυπο *in silico* μοντέλο εικονικών ασθενών της ίδιας ομάδας και με χρήση του υποδόριου χώρου για την μέτρηση γλυκόζης και την έγχυση ινσουλίνης [49]. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκε για την πρόβλεψη των επιπέδων γλυκόζης μια γραμμική προσέγγιση του μη-γραμμικού μοντέλου, με εφαρμογή των μέσων τιμών των παραμέτρων. Με στόχο την προσθήκη στοιχείων εξατομίκευσης στον ελεγκτή για την αντιμετώπιση των διαφοροποιήσεων μεταξύ των ατόμων και την καλύτερη διαχείριση των γευμάτων, δημιουργήθηκαν δύο παραλλαγές του αρχικού MPC [50]. Η πρώτη (MPC1) εξατομικεύει την επιθετικότητα του ελεγκτή και ρυθμίζει τη συνάρτηση κόστους με χρήση κλινικών παραμέτρων όπως το σωματικό βάρος, ο λόγος ινσουλίνης-υδατανθράκων και ο βασικός ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης. Η δεύτερη (MPC2) χρησιμοποιεί τεχνικές αναγνώρισης του συστήματος και πραγματοποιεί βέλτιστη ρύθμιση της συνάρτησης κόστους βάσει δοκιμών πραγματικής λειτουργίας, καταλήγοντας σε ένα εξατομικευμένο μοντέλο. Οι δύο προσεγγίσεις αξιολογήθηκαν σε *in silico* δοκιμές πάνω σε 4 διαφορετικά σενάρια, που έδειξαν ικανοποιητική απόδοση για τον MPC1 και ανάγκη περαιτέρω βελτιώσεων για τον MPC2.

Ο MPC που χρησιμοποιεί κλινικές παραμέτρους για εξατομίκευση αξιολογήθηκε σε πολυεθνική κλινική έρευνα [52], όπου προέκυψε ότι το σύστημα ελέγχου κλειστού βρόχου ήταν αποτελεσματικότερο από τη συμβατική ανοιχτού βρόχου θεραπεία με αντλία ινσουλίνης, αύξησε τον χρόνο κατά τον οποίο η γλυκόζη βρισκόταν εντός του επιθυμητού διαστήματος 70-140 mg/dl και μείωσε τον αριθμό των υπογλυκαιμικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της νύχτας. Σε επόμενη κλινική δοκιμή [51] αξιολογήθηκε η προσθήκη στον αλγόριθμο ελέγχου μιας ενότητας επίβλεψης του συστήματος για την προστασία από την υπογλυκαιμία μέσω έγκαιρης πρόβλεψης υπογλυκαιμικών επεισοδίων και μείωσης ή διακοπής της χορήγησης ινσουλίνης. Δημιουργήθηκαν δύο συστήματα ελέγχου που το καθένα ενσωματώνει (i) τη συγκεκριμένη ενότητα και (ii) έναν ελεγκτή με στοιχεία εξατομίκευσης, που δεν βασίζεται σε συγκεκριμένο επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης αλλά σε ένα διαρκώς μεταβαλλόμενο επιθυμητό διάστημα φυσιολογικής γλυκαιμίας [54]. Τα δύο συστήματα διαφοροποιούνται ως προς τον στόχο ελέγχου, καθώς το πρώτο δρα αποτρέποντας τα υπεργλυκαιμικά και υπογλυκαιμικά επεισόδια, χωρίς να στοχεύει σε βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου (standard), ενώ το δεύτερο χρησιμοποιεί έναν εξελιγμένο MPC αλγόριθμο με γραμμικό μοντέλο πρόβλεψης για τη συνεχή διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός του εκάστοτε επιθυμητού διαστήματος (enhanced). Τα δύο συστήματα εξετάστηκαν σε σενάρια που περιελάμβαναν γεύματα, φυσική άσκηση και νυχτερινή ξεκούραση. Προέκυψε ότι για τον MPC ελεγκτή το 97% του χρόνου της δοκιμής αντιστοιχούσε σε επίπεδα γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων και οι διακυμάνσεις της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νύχτας περιορίστηκαν σημαντικά, ενώ για το απλούστερο σύστημα ο χρόνος ευγλυκαιμίας αντιστοιχούσε στο 74% της δοκιμής. Διαπιστώθηκε ότι η ένταξη των δύο συστημάτων σε ένα υβριδικό σύστημα ελέγχου θα μπορούσε να ωφελήσει κατηγορίες ατόμων με ΣΔ που εμφανίζουν διαφορετικές ανάγκες ελέγχου. Από την ίδια ομάδα πραγματοποιήθηκε κατά το

2013 κλινική δοκιμή πλήρως ενσωματωμένου τεχνητού παγκρέατος σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον [53], η οποία αποκάλυψε τις δυνατότητες του συστήματος καθώς και την ανάγκη βελτιώσεων και ανέδειξε τις υψηλές πιθανότητας βιωσιμότητας ενός τέτοιου κλειστού συστήματος για την επίτευξη καλού γλυκαιμικού ελέγχου κάτω από συνθήκες ελεύθερης διαβίωσης.

Από την ομάδα της Ζαρκογιάννη αναπτύχθηκε Συμβουλευτικό Σύστημα Έγχυσης Ινσουλίνης (ΣΣΕΙ) βασισμένο σε προσαρμοστικό μη γραμμικό MPC ελεγκτή [60]. Το σύστημα ενσωματώνει δύο διαμερισματικά μοντέλα για την προσομοίωση της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης και της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο και ένα Νευρωνικό Δίκτυο Ανατροφοδότησης. Το ΣΣΕΙ δέχεται ως είσοδο μετρήσεις υποδόριας γλυκόζης από ΔΣΜΓ, προηγούμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και πληροφορίες για τα λαμβανόμενα γεύματα και μεταβάλλει τον ορίζοντα πρόβλεψης για τη διαχείριση καταστάσεων επικείμενης υπογλυκαιμίας και κατανάλωσης γευμάτων. Η απόδοση του ΣΣΕΙ αξιολογήθηκε σε *in silico* ασθενείς ως προς την ικανότητά του να διαχειρίζεται γεύματα, ανακρίβειες δεδομένων, καταστάσεις νηστείας και διαφοροποιήσεις του μεταβολισμού της γλυκόζης και εξασφάλισε διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός φυσιολογικών ορίων για μεγάλο ποσοστό του χρόνου της προσομοίωσης.

Η ομάδα των Russel, El-Khatib ανέπτυξε ένα διορμονικό σύστημα ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου, που χρησιμοποιεί μετρήσεις γλυκόζης από τον υποδόριο χώρο από ΔΣΜΓ αλλά και συχνές μετρήσεις γλυκόζης αίματος, και αποφαινεται για τη χορήγηση δόσεων ινσουλίνης και γλυκαγόνης στον υποδόριο χώρο. Το συγκεκριμένο σύστημα ελέγχου δέχεται ως μόνη είσοδο ανά 5 λεπτά τη μέτρηση της γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ και ενσωματώνει ανακοίνωση γεύματος για τη χορήγηση μερικής προγευματικής δόσης ινσουλίνης, η οποία είναι συνάρτηση του σωματικού βάρους του ασθενούς και δεν σχετίζεται με την περιεχόμενη ποσότητα των υδατανθράκων στο γεύμα. Η εκτίμηση του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης πραγματοποιείται μέσω MPC ελεγκτή, που χρησιμοποιεί μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων πρόβλεψης της γλυκόζης με ορίζοντα πρόβλεψης 5 λεπτών. Για την αποφυγή πρόκλησης υπογλυκαιμικών επεισοδίων λόγω της συγκέντρωσης υπέρμετρης ποσότητας ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο και στο πλάσμα, στη συνάρτηση κόστους προστίθεται ακόμα ένας όρος ο οποίος αντιπροσωπεύει τη συγκέντρωση της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο και στο πλάσμα, που αποτελούν συνάρτηση της κινητικής της ινσουλίνης. Μέσω κατάλληλης ρυθμιστικής παραμέτρου ρυθμίζεται το κόστος που εισάγεται από τη συγκέντρωση της ινσουλίνης και το οποίο επιδρά κατάλληλα στη συμπεριφορά του ελεγκτή, αποτρέποντας ή επιτρέποντας τη χορήγηση περισσότερης ινσουλίνης. Για τον σκοπό αυτό, αναπτύχθηκε ένα μαθηματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων που προσομοιώνει την κινητική της ινσουλίνης για τη συσχέτιση των χορηγούμενων δόσεων ινσουλίνης με τη συγκέντρωσή τους στον υποδόριο χώρο και το πλάσμα [57]. Ο αλγόριθμος ελέγχου για τη χορήγηση της γλυκαγόνης ενσωματώνει PD έλεγχο. Τα κέρδη του PD ελεγκτή αναπροσαρμόζονται σε πραγματικό χρόνο με βάση τα επίπεδα γλυκόζης, προκειμένου να αυξάνεται/ μειώνεται η χορήγηση της γλυκαγόνης ανάλογα με το αν η συγκέντρωση της γλυκόζης πλησιάζει τα κάτω/ άνω φυσιολογικά όρια, αντίστοιχα. Εκτός αυτού, η δόση της χορηγούμενης γλυκαγόνης αυξάνεται περαιτέρω μέσω ρυθμιστικής παραμέτρου για την αντιμετώπιση υπογλυκαιμικών επεισοδίων ή όποτε παρατηρούνται υπέρμετρες συγκεντρώσεις

ινσουλίνης, που αυξάνουν τον κίνδυνο επερχόμενου υπογλυκαιμικού επεισοδίου. Το σύστημα αξιολογήθηκε σε κλινική έρευνα πάνω σε ενήλικα άτομα με ΣΔ, που περιελάμβανε κατανάλωση γευμάτων, φυσική άσκηση και νυχτερινή ξεκούραση [58]. Προέκυψε ότι για το 68% του χρόνου η γλυκόζη αίματος βρισκόταν εντός του διαστήματος 70-180 mg/dl και ότι η υπογλυκαιμία ήταν σπάνια με μόλις 8 υπογλυκαιμικά επεισόδια κατά τη διάρκεια των 576 ωρών ελέγχου κλειστού βρόχου. Κατά τη διάρκεια της νύχτας, το 93% των τιμών της γλυκόζης βρισκόταν στο διάστημα 70-180 mg/dl.

Η ομάδα του Haidar [59] ανέπτυξε ένα διορμονικό σύστημα ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου. Ο αλγόριθμος ελέγχου αρχικοποιείται με το σωματικό βάρος, τις συνολικές ημερήσιες απαιτήσεις ινσουλίνης και τον λόγο ινσουλίνης-υδατανθράκων. Για τη χορήγηση της ινσουλίνης σχεδιάστηκε MPC ελεγκτής που ενσωματώνει τη χρησιμοποίηση φίλτρου Kalman για την ανανέωση της κατάστασης του μοντέλου σε πραγματικό χρόνο. Οι συντελεστές βαρύτητας της συνάρτησης κόστους και το επιθυμητό επίπεδο της γλυκόζης προσαρμόζονται διαρκώς με χρήση συστήματος ασαφούς λογικής που λαμβάνει υπόψη τα εκτιμώμενα επίπεδα της γλυκόζης, την απόκλιση μεταξύ των προβλέψεων για τις τιμές της γλυκόζης και των μετρήσεων της γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ και τον χρόνο που πέρασε από την τελευταία κατανάλωση γεύματος. Ο ελεγκτής δέχεται ανακοίνωση γεύματος και χορηγεί προγευματική δόση ινσουλίνης που υπολογίζεται με βάση την περιεχόμενη στο γεύμα ποσότητα υδατανθράκων και προσαρμόζεται κατάλληλα με χρήση ασαφούς λογικής ανάλογα με τα προγευματικά επίπεδα γλυκόζης και τον τρόπο μεταβολής τους. Η χρήση της ασαφούς λογικής επιλέχθηκε γιατί παρατηρήθηκε ότι μειώνει τα μεταγευματικά υπογλυκαιμικά επεισόδια. Για τη χορήγηση της γλυκαγόνης δεν χρησιμοποιείται κάποια βασισμένη σε μοντέλο μέθοδος αλλά αναπτύσσεται ένας αλγόριθμος βασισμένος σε ευρετικούς κανόνες. Για την αξιολόγηση του συστήματος ελέγχου πραγματοποιήθηκε κλινική δοκιμή σε 15 ενήλικες που περιελάμβανε κατανάλωση γεύματος, φυσική άσκηση και διανυκτέρευση. Προέκυψε ότι με την εφαρμογή του διορμονικού ελεγκτή η γλυκόζη αίματος διατηρήθηκε εντός των φυσιολογικών ορίων για το 70.7% του χρόνου και τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης περιορίστηκαν, ενώ μόνο ένας εκ των συμμετεχόντων υπέστη υπογλυκαιμικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της δοκιμής.

3.2.3. Έλεγχος Βασισμένος σε Ασαφή Λογική

Η χρήση της Ασαφούς Λογικής (Fuzzy Logic-FL) στο πεδίο του ελέγχου έχει διευρυνθεί κατά τα τελευταία χρόνια, κυρίως λόγω της απλότητας, της αποδοτικότητας και της ευκολίας τροποποίησης των παραγόμενων μοντέλων. Τα παραπάνω σχετίζονται άμεσα με το γεγονός ότι η ασαφής λογική αντικατοπτρίζει τον ανθρώπινο τρόπο σκέψης.

Η ασαφής λογική ασχολείται με τη λήψη αποφάσεων σε περιβάλλον αβεβαιότητας. Ενώ στην κλασική θεωρία συνόλων ένα στοιχείο είτε ανήκει είτε δεν ανήκει σε κάποιο σύνολο, στη θεωρία των ασαφών συνόλων ένα στοιχείο ανήκει σε κάποιο σύνολο με έναν βαθμό συμμετοχής. Για τη λήψη απόφασης θεμελιώνεται η δομή και η μαθηματική αναπαράσταση ενός ασαφούς γεγονότος με τον ορισμό ασαφών συνόλων και καθορίζεται ο τρόπος με τον οποίο συνδυάζουμε τα γεγονότα για να παράγουμε συμπεράσματα. Για την αναπαράσταση του ασαφούς γεγονότος

ορίζονται τα ασαφή σύνολα με την κατασκευή των συναρτήσεων συμμετοχής, οι οποίες καθορίζουν τον βαθμό συμμετοχής του στοιχείου εισόδου σε καθένα από τα ασαφή σύνολα. Οι συναρτήσεις συμμετοχής μπορούν να έχουν τριγωνική, τραπεζοειδή, γκαουσιανή ή καμπανοειδή μορφή. Αυτή η διαδικασία της μετατροπής του στοιχείου, που χαρακτηρίζεται από μια συγκεκριμένη τιμή, σε ένα ασαφές υποσύνολο καλείται ασαφοποίηση. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται αποτίμηση των ασαφών κανόνων, που είναι της μορφής IF-THEN, οπότε προκύπτουν οι βαθμοί συμμετοχής σε καθένα από τα ασαφή σύνολα της εξόδου και υπολογίζεται από την άθροισή τους το τελικό ασαφές σύνολο. Τελικά, μέσω της διαδικασίας της αποασαφοποίησης μετατρέπεται το ασαφές σύνολο σε μια τιμή. Για την αποασαφοποίηση χρησιμοποιείται συνήθως η μέθοδος του κέντρου βάρους, η μέθοδος μέσης τιμής των μεγίστων ή η μέθοδος διχοτόμου της επιφάνειας.

Η ανάπτυξη ελεγκτών με βάση την ασαφή λογική ενσωματώνει στον σχεδιασμό του ελεγκτή τη γνώση των ειδικών για τα συστήματα. Αυτή η δυνατότητα της αξιοποίησης της γνώσης και της εμπειρίας είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν ο έλεγχος αφορά πολύπλοκα συστήματα, που περιλαμβάνουν σύνθετους μηχανισμούς και διαδικασίες, οι οποίες είτε υπεραπλουστεύονται είτε οδηγούν στη δημιουργία εξαιρετικά πολύπλοκων μοντέλων. Το γεγονός ότι αυτοί οι ελεγκτές δεν συνδέονται με μαθηματικά μοντέλα μειώνει την ευαισθησία του συστήματος ελέγχου στις μεταβολές των παραμέτρων του προς έλεγχο συστήματος. Με βάση τα παραπάνω, η ασαφής λογική θεωρείται κατάλληλη για την ανάπτυξη ελεγκτών γλυκόζης και έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές προσεγγίσεις. Το βασικό σχήμα ενός FL ελεγκτή γλυκόζης περιλαμβάνει την εκτίμηση του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης με βάση το τρέχον επίπεδο της γλυκόζης και τον ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης. Επειδή σε ένα τέτοιο σύστημα συνήθως δεν αξιοποιείται άμεσα η πολυπλοκότητα και η εσωτερική δομή του μεταβολικού μηχανισμού της γλυκόζης, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η παρέμβαση του ειδικού.

Η ομάδα του Mauseth έχει αναπτύξει έναν ελεγκτή γλυκόζης βασισμένο σε ασαφή λογική [61]. Για την προσαρμογή του ελεγκτή στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ατόμου, την πρόληψη των μεταγευματικών υπογλυκαιμικών επεισοδίων λόγω υπέρμετρης χορήγησης ινσουλίνης και τη διατήρηση της γλυκόζης στα επιθυμητά επίπεδα, ενσωματώνεται στο σύστημα ένας συντελεστής εξατομίκευσης που διαμορφώνεται με βάση τις ημερήσιες συνολικές απαιτήσεις σε ινсуλίνη του ασθενούς και μπορεί να αναπροσαρμόζεται ανάλογα με τον επιθυμητό βαθμό «επιθετικότητας» του ελεγκτή. Ο συντελεστής εξατομίκευσης ρυθμίζεται από ειδικό ο οποίος αξιολογεί τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό του, προηγούμενες τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης, γεύματα, επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νύχτας και τον κίνδυνο υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Παράλληλα, ο ελεγκτής υπολογίζει διαρκώς την ποσότητα της ινσουλίνης που έχει χορηγηθεί και θεωρείται ενεργή με στόχο την πρόληψη υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Σε 24ωρη κλινική δοκιμή, που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση του ελεγκτή, τα επίπεδα γλυκόζης βρισκόνταν εντός του διαστήματος 70-200 mg/dl για το 76% του χρόνου, ενώ δύο εκ των δέκα συμμετεχόντων υπέστησαν σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια [62].

Η ομάδα των Miller, Nimri βασίστηκε στην ασαφή λογική για τη δημιουργία συστήματος τεχνητού παγκρέατος, που χρησιμοποιεί υποδόριες μετρήσεις γλυκόζης

από ΔΣΜΓ, μετρήσεις γλυκόζης αίματος και προτείνει ρυθμούς έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης [63]. Το σύστημα πραγματοποιεί εξατομικευμένο έλεγχο γλυκόζης, καθώς λαμβάνει υπόψη τα φυσικά χαρακτηριστικά του ατόμου (πχ. βάρος), τον βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και τον συντελεστή διόρθωσης ινσουλίνης, τις φαρμακοδυναμικές παραμέτρους της ινσουλίνης, καθώς και τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης, τα γεύματα και τις δραστηριότητες που καταγράφονται κατά τη διάρκεια της συμβατικής θεραπείας του ατόμου. Το σύστημα εφαρμόζει συνδυασμό δύο στρατηγικών ελέγχου. Η πρώτη στρατηγική στοχεύει στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης εντός του επιθυμητού διαστήματος 80-120 mg/dl. Για τον σκοπό αυτό ενσωματώνει ελεγκτή ασαφούς λογικής, που δέχεται 4 εισόδους: τους παρελθοντικούς και μελλοντικούς ρυθμούς μεταβολής γλυκόζης και τις παρελθοντικές και μελλοντικές τιμές των επιπέδων γλυκόζης. Ως έξοδοι υπολογίζονται η ποσοστιαία μεταβολή του βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης και η προτεινόμενη ποσότητα της δόσης ινσουλίνης. Οι ασαφείς κανόνες του συστήματος προσδιορίστηκαν σε συνεργασία με ιατρικό προσωπικό. Ο τελικός προτεινόμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης προσδιορίζεται από τη δεύτερη στρατηγική ελέγχου, που στοχεύει στη ρύθμιση της γλυκόζης σε συγκεκριμένο επιθυμητό επίπεδο, λαμβάνοντας υπόψη την προτεινόμενη δόση ινσουλίνης από τον ελεγκτή ασαφούς λογικής, το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης, την ποσότητα ινσουλίνης που έχει χορηγηθεί και θεωρείται ενεργή και περιορισμούς που σχετίζονται με την κινητική της ινσουλίνης. Το σύστημα δεν δέχεται ανακοίνωση γεύματος αλλά χρησιμοποιεί μια τεχνική ανίχνευσης που αναγνωρίζει στο προφίλ της γλυκόζης χαρακτηριστικά, ενδεικτικά γεγονότων που απαιτούν διαχείριση, όπως τα γεύματα. Με βάση τα παραπάνω, το σύστημα λαμβάνει υπόψη τις διαφοροποιήσεις μεταξύ των ατόμων αλλά και για το ίδιο άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η κλινική αξιολόγηση του συστήματος σε 7 ενήλικες δεν κατέγραψε κανένα υπογλυκαιμικό επεισόδιο, ενώ τα υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης παρατηρήθηκαν μετά τα γεύματα και ήταν κατά μέσο όρο ίσα με 224 mg/dl. Σε επόμενη κλινική έρευνα που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της απόδοσης του συστήματος κατά τη διάρκεια της νύχτας, τα επίπεδα της γλυκόζης βρίσκονταν εντός του διαστήματος 63-140 mg/dl για το 76% του χρόνου, ενώ δεν καταγράφηκε κανένα σοβαρό υπογλυκαιμικό επεισόδιο [64].

Η ασαφής λογική σε συνδυασμό με τεχνικές ΤΝΔ χρησιμοποιήθηκαν από τον Cosenza για την ανάπτυξη συμβουλευτικού συστήματος χορήγησης ινσουλίνης μετά από ένα γεύμα. Το σύστημα δέχεται ως είσοδο τα δεδομένα του γεύματος, τα προγευματικά επίπεδα γλυκόζης και την αντίσταση στην ινσουλίνη και προτείνει τον βέλτιστο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης. Η πολυπλοκότητα του μεταβολικού μηχανισμού της γλυκόζης αλλά και η ανακρίβεια που εισάγεται από την εκτίμηση της περιεχόμενης ποσότητας υδατανθράκων στο γεύμα, από τον θόρυβο και τις καθυστερήσεις του συστήματος καθιστούν κατάλληλη την επιλογή της ασαφούς λογικής. Κατά την αξιολόγησή του, το σύστημα κατάφερε να διατηρήσει τα επίπεδα γλυκόζης εντός φυσιολογικών ορίων για αρκετές ώρες μετά από κάθε γεύμα [65].

Ο Allam βασίστηκε στην ασαφή λογική και τα ΤΝΔ για την δημιουργία ενός συστήματος ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου [66]. Το σύστημα αποτελείται από ένα αναδρομικό νευρωνικό δίκτυο που προβλέπει τα μελλοντικά επίπεδα γλυκόζης και έναν ελεγκτή ασαφούς λογικής που δέχεται ως εισόδους τα προβλεπόμενα επίπεδα γλυκόζης και τον ρυθμό μεταβολής αυτών και προτείνει τον βέλτιστο

ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης βάσει ασαφών κανόνων. Σε κάθε χρονική στιγμή υπολογίζεται η ινσουλίνη που έχει χορηγηθεί και θεωρείται ενεργή και αφαιρείται από τον προτεινόμενο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης. Το σύστημα χρησιμοποιεί το μαθηματικό μοντέλο του ατόμου με ΣΔΤ1 από τον Honorka για να προβλέψει την επίδραση του προτεινόμενου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης στα επίπεδα γλυκόζης και προσαρμόζει τη δόση ανάλογα με αυτήν την πρόβλεψη για την αποφυγή υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Η *in silico* αξιολόγηση του συστήματος σε καταστάσεις νηστείας, γευμάτων και άσκησης έδειξε ότι ο ελεγκτής ρυθμίζει ικανοποιητικά τα επίπεδα της γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας, αλλά και μετά από κατανάλωση γεύματος ή άσκηση, αποφεύγοντας υπογλυκαιμικά επεισόδια και υπέρμετρη αύξηση των επιπέδων γλυκόζης.

Η ομάδα του Al-Fandi ανέπτυξε ένα σύστημα ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου που συνδυάζει PID έλεγχο και ασαφή λογική (FL) [67]. Το σύστημα βασίζεται στην παράλληλη λειτουργία ενός PD-FL ελεγκτή και ενός PI-FL ελεγκτή, καθένας από τους οποίους υπολογίζει έναν ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης. Ο κάθε ελεγκτής ασαφούς λογικής δέχεται ως εισόδους το αναλογικό και διαφορικό σφάλμα και προτείνει έναν ρυθμό έγχυσης. Ο τελικός ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης υπολογίζεται ως ο γραμμικός συνδυασμός των δύο προτεινόμενων ρυθμών έγχυσης. Η ρύθμιση των παραμέτρων του συστήματος πραγματοποιείται μέσω γενετικού αλγορίθμου. Πραγματοποιήθηκε σύγκριση του PID-FL ελεγκτή με τον PD-FL ελεγκτή και τον PI-FL ελεγκτή κάτω από διάφορες συνθήκες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο PID-FL ελεγκτής και ο PI-FL ελεγκτής παρουσίασαν μεγαλύτερη ανεκτικότητα σε σφάλματα και ανακρίβειες και μια πιο συντηρητική συμπεριφορά κατά τη χορήγηση της ινσουλίνης, ενώ και οι τρεις ελεγκτές διατήρησαν τα επίπεδα γλυκόζης εντός φυσιολογικών ορίων.

3.2.4. Βέλτιστος Γραμμικός Έλεγχος

Ο Βέλτιστος Έλεγχος [68] είναι μια μέθοδος μαθηματικής βελτιστοποίησης που παρέχει ένα νόμο ελέγχου για ένα σύστημα έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ένα κριτήριο βελτιστοποίησης. Αποτελείται από ένα σύνολο διαφορικών εξισώσεων, οι οποίες περιγράφουν τη δυναμική εξέλιξη των μεταβλητών ελέγχου που ελαχιστοποιούν τη συνάρτηση κόστους του συστήματος. Η συνάρτηση κόστους εξαρτάται από τις μεταβλητές κατάστασης και ελέγχου.

Ο Βέλτιστος γραμμικός έλεγχος εφαρμόζεται για την ανάπτυξη γραμμικών ελεγκτών συστημάτων που είτε είναι είτε προσεγγίζονται ως γραμμικά. Επειδή χαρακτηρίζεται από ανοχή της μη γραμμικότητας, ο βέλτιστος γραμμικός έλεγχος ενδείκνυται για τον έλεγχο μη γραμμικών συστημάτων, μειώνοντας την πολυπλοκότητα και το υπολογιστικό κόστος και εξασφαλίζοντας ικανοποιητική απόδοση.

Μια ειδική περίπτωση του γενικού προβλήματος του βέλτιστου ελέγχου αποτελεί το γραμμικό τετραγωνικό (Linear Quadratic-LQ) πρόβλημα. Το LQ πρόβλημα περιλαμβάνει την ελαχιστοποίηση της τετραγωνικής συνάρτησης κόστους:

$$J = \int (x^T(t)Qx(t) + u^T R u(t))dt \quad (3.3)$$

όπου R θετικά ορισμένος σταθερός πίνακας ($x \bullet R \bullet x^T > 0$) και Q θετικά ημιορισμένος σταθερός πίνακας ($x \bullet Q \bullet x^T > 0$), δεδομένων των εξισώσεων που περιγράφουν το σύστημα:

$$\dot{x} = Ax + Bu \quad (3.4)$$

$$\dot{y} = Cx \quad (3.5)$$

όπου x το διάνυσμα μεταβλητών κατάστασης, y διάνυσμα μεταβλητών εξόδου, u το διάνυσμα μεταβλητών εισόδου (ελέγχου) και A, B, C πίνακες με σταθερούς συντελεστές. Το LQ πρόβλημα επιλύεται μέσω του γραμμικού τετραγωνικού ρυθμιστή (linear quadratic regulator):

$$u(t) = -K(t)x(t) \quad (3.6)$$

όπου $K(t)$ το κέρδος ελέγχου που υπολογίζεται από τη σχέση:

$$K(t) = R^{-1} B^T S(t) \quad (3.7)$$

και $S(t)$ η λύση της εξίσωσης Riccati:

$$\dot{S}(t) = -S(t)A - A^T S(t) + S(t)BR^{-1}B^T S(t) - Q \quad (3.8)$$

Το πρόβλημα βέλτιστου γραμμικού ελέγχου της γλυκόζης περιλαμβάνει την εύρεση μιας ακολουθίας ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης που ελαχιστοποιούν ένα κριτήριο κόστους σχετικό με την απόκλιση της τιμής της γλυκόζης από το επιθυμητό επίπεδο σε κάθε χρονική στιγμή. Για την προσομοίωση της κινητικής της γλυκόζης και της ινσουλίνης ενσωματώνεται μοντέλο του μεταβολισμού της γλυκόζης. Ως μεταβλητές κατάστασης συνήθως ορίζονται το επίπεδο γλυκόζης και ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται οι διαφορές της γλυκόζης και της ινσουλίνης από την τιμή της γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας και τον βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης, αντίστοιχα.

Μια προσέγγιση όπως η παραπάνω χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Swan [69], ο οποίος εφάρμοσε γραμμικό βέλτιστο έλεγχο για τη ρύθμιση της γλυκόζης σε γραμμικό μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης ατόμου με ΣΔ Τύπου I. Το σύστημα ελέγχου λαμβάνει ενδοφλέβιες μετρήσεις γλυκόζης και εκτιμά ενδοφλέβιους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης. Οι μεταβλητές κατάστασης είναι η γλυκόζη (x_1) και η ινσουλίνη (x_2):

$$x_1(t) = G(t) - G_0 \quad (3.9)$$

$$x_2(t) = I(t) - I_0 \quad (3.10)$$

και το σύστημα περιγράφεται από τις σχέσεις:

$$\dot{x} = \begin{bmatrix} -m_1 & -m_2 \\ m_4 & -m_3 \end{bmatrix} x + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} u, \quad x_1(0) = x_{10}, \quad x_2(0) = x_{20} \quad (3.11)$$

με $m_1, m_2, m_3 > 0$ και $m_4 \geq 0$.

Αν x_d είναι η επιθυμητή μεταβολή της γλυκόζης και G_d το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης με $x_d = G_d - G_o$, τότε η απόκλιση από το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης $x_1 - x_d = G - G_d$ και η ποσότητα εγχεόμενης ινσουλίνης πρέπει να ελαχιστοποιηθούν. Η συνάρτηση κόστους διαμορφώνεται ως εξής:

$$J(u) = \int [(x_1 - x_d)^2 + \rho u^2] dt \quad (3.12)$$

όπου ρ θετικός συντελεστής βάρους. Η απόδοση του συστήματος ελέγχου αξιολογήθηκε ως προς την ικανότητα ρύθμισης αρχικών υπεργλυκαιμικών επεισοδίων και προέκυψε ικανοποιητική.

Η Chavez και οι συνεργάτες της βασίστηκαν και αυτοί στο γραμμικό τετραγωνικό πρόβλημα για την σχεδίαση συστήματος ελέγχου γλυκόζης [70]. Αρχικά, για την ανάπτυξη του ελεγκτή χρησιμοποιήθηκε το γραμμικό μοντέλο του Ackerman, που προσομοιώνει την κινητική της γλυκόζης αίματος και της ινσουλίνης αίματος. Μέσω των μεταβλητών κατάστασης του μοντέλου αναπτύσσεται η συνάρτηση κόστους, που προσδιορίζει τον βέλτιστο νόμο ελέγχου. Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης έδειξαν ικανοποιητική απόδοση ως προς τη ρύθμιση και τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης. Το μοντέλο του Ackerman αντικαταστάθηκε στη συνέχεια από ένα μη γραμμικό μοντέλο ανώτερης τάξης, το μοντέλο του Sorensen. Για την εξάλειψη του θορύβου κατά την εκτίμηση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης χρησιμοποιήθηκε φίλτρο Kalman, ενώ πραγματοποιήθηκε προσαρμογή των συντελεστών βαρύτητας του προβλήματος βελτιστοποίησης σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς για τη βελτίωση της απόδοσης. Συγκεκριμένα, ο συντελεστής βάρους της μεταβολής της γλυκόζης αυξάνεται με στόχο την άμεση διόρθωση των επιπέδων γλυκόζης και ο συντελεστής βάρους της χορηγούμενης δόσης ινσουλίνης αυξάνεται για να αποτρέψει τον κορεσμό του ελεγκτή και να μειώσει τις ταλαντώσεις των επιπέδων της γλυκόζης. Από την αξιολόγηση του ελεγκτή προέκυψε βελτίωση της ικανότητας ρύθμισης και διατήρησης των επιπέδων γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων [71].

Ο Kovacs και η ομάδα του ανέπτυξαν σύστημα ελέγχου γλυκόζης με βάση τον βέλτιστο έλεγχο, σχεδιάζοντας ένα γραμμικό μοντέλο μεταβολισμού της γλυκόζης που δέχεται ως είσοδο ελέγχου τη δόση ενδοφλέβιας ινσουλίνης, δίνει ως έξοδο τη γλυκόζη αίματος και δέχεται την επίδραση διαταραχής γευμάτων [72]. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε μια γραμμική προσέγγιση ενός μη- γραμμικού μοντέλου ατόμου με ΣΔΤ1 και ένα μοντέλο απορρόφησης της γλυκόζης [73]. Για τη δημιουργία του ελεγκτή χρησιμοποιούνται δύο διαφορετικές στρατηγικές βέλτιστου ελέγχου. Η πρώτη αξιοποιεί το γραμμικό τετραγωνικό πρόβλημα και προσαρμόζει κατάλληλα τις μήτρες Q, R για να αντισταθμίσει την ύπαρξη της διαταραχής που εισάγεται στο σύστημα. Η δεύτερη βασίζεται στον έλεγχο minimax , ο οποίος ελαχιστοποιεί μια συνάρτηση κόστους που περιέχει τη διαταραχή του συστήματος, καθώς αυτή λαμβάνεται υπόψη εξαρχής στις εξισώσεις του συστήματος. Από την *in silico* αξιολόγηση του συστήματος, προέκυψε ικανοποιητική απόδοση δεδομένου ότι και για τους δύο ελεγκτές η γλυκόζη διατηρήθηκε εντός του επιθυμητού διαστήματος. Ακόμη παρατηρήθηκε ότι για την minimax στρατηγική τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα.

Σε μια ακόμη μελέτη αναπτύχθηκε ελεγκτής γλυκόζης με βάση τον βέλτιστο γραμμικό έλεγχο, ο οποίος ενσωματώνει στοχαστικές διαδικασίες, προκειμένου να διαχειρίζεται τις διαφοροποιήσεις μεταξύ των ατόμων με ΣΔ αλλά και τις διαφοροποιήσεις για το ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας και από μέρα σε μέρα [74]. Οι διαφοροποιήσεις αυτές σχετίζονται με τα γεύματα, την άσκηση, το άγχος, την ηλικία και άλλους παράγοντες και για την μοντελοποίησή τους προσδιορίζονται οι αβεβαιότητες των παραμέτρων του μοντέλου μεταβολισμού της γλυκόζης μέσω κατανομών πιθανότητας και εφαρμόζονται στατιστικές μέθοδοι για την ανάλυση των αποτελεσμάτων. Για την αξιολόγηση του στοχαστικού ελεγκτή πραγματοποιήθηκε σύγκριση με ντετερμινιστικό βέλτιστο ελεγκτή με χρήση δεδομένων ατόμου με ΣΔΤ1. Ο στοχαστικός ελεγκτής πέτυχε ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης σε χαμηλότερο επίπεδο και μείωσε τις διακυμάνσεις σε σύγκριση με τον δεύτερο ελεγκτή, καθώς πραγματοποιούσε χορήγηση ινσουλίνης με πιο επιθετικό τρόπο. Εντούτοις, και οι δύο ελεγκτές εμφάνισαν γενικά παρόμοια απόδοση [75].

3.2.5. Αυτοσυντονιζόμενος Έλεγχος

Ο αυτοσυντονιζόμενος έλεγχος χρησιμοποιείται για τον έλεγχο συστημάτων, που περιλαμβάνουν άγνωστες ή συνεχώς μεταβαλλόμενες παραμέτρους. Ένας ελεγκτής αυτής της κατηγορίας σχεδιάζεται με βάση οποιαδήποτε από τις κλασικές μεθοδολογίες ελέγχου και περιλαμβάνει έναν αλγόριθμο εκτίμησης των παραμέτρων του συστήματος σε πραγματικό χρόνο, ο οποίος για την πραγματοποίηση τις εκτίμησης λαμβάνει υπόψη δεδομένα όπως η έξοδος του συστήματος, το σήμα ελέγχου κ.τ.λ. Κατ' αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται η προσαρμογή του συστήματος στις διαρκώς μεταβαλλόμενες συνθήκες, ελαχιστοποιώντας τα σφάλματα και ενισχύοντας την απόδοση του ελεγκτή.

Η δυνατότητα προσαρμογής που παρέχει ο αυτοσυντονιζόμενος έλεγχος τον καθιστά ικανό να διαχειριστεί τις διαφοροποιήσεις του μεταβολισμού της γλυκόζης μεταξύ των ατόμων με ΣΔ αλλά και στο ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας ή από μέρα σε μέρα. Για τον λόγο αυτό, η συγκεκριμένη τεχνική έχει υιοθετηθεί συχνά για τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης μέσω ενός συστήματος ελέγχου. Οι μετρήσεις της γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ καθώς και άλλα δεδομένα, όπως για παράδειγμα οι προηγούμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης, χρησιμοποιούνται από τον αλγόριθμο εκτίμησης για τη ρύθμιση των παραμέτρων του ελεγκτή του συστήματος, για να ακολουθήσει ο υπολογισμός του νέου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης.

Κατά το 1994 αναπτύχθηκε τεχνητό πάγκρεας με βάση τον αυτοσυντονιζόμενο έλεγχο για τον προσδιορισμό των παραμέτρων των αντλιών έγχυσης ινσουλίνης [76]. Η προσομοίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης πραγματοποιούνταν με διακριτό μαθηματικό μοντέλο, που προέβλεπε τα μελλοντικά επίπεδα γλυκόζης. Οι παράμετροι του μοντέλου προσαρμόζονταν σε πραγματικό χρόνο μέσω του επαναληπτικού αλγορίθμου εκτίμησης ελαχίστων τετραγώνων. Στην ίδια κατεύθυνση κινήθηκε και η ομάδα του Cobelli [77], που ανέπτυξε μη γραμμικό ελεγκτή γλυκόζης, που βασίζεται σε μια επέκταση της μεθόδου ελάχιστης διακύμανσης για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης. Ο ελεγκτής ενσωματώνει αναδρομικό αλγόριθμο ελαχίστων τετραγώνων για τη ρύθμιση των παραμέτρων του μαθηματικού μοντέλου μεταβολισμού της γλυκόζης.

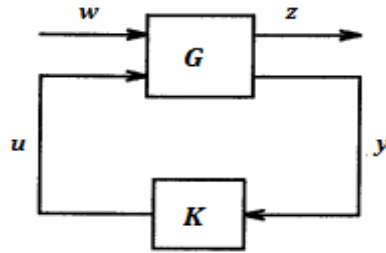
Χρησιμοποιούνται διάφορες στρατηγικές για την αποφυγή υπογλυκαιμικών επεισοδίων, ακόμα και με το κόστος μικρών εκπτώσεων στην ταχύτητα και την ακρίβεια του ελεγκτή. Σε *in silico* αξιολόγηση που πραγματοποιήθηκε, δοκιμάστηκαν παραλλαγές του συστήματος, σε σχέση με το είδος των αισθητήρων και κάποια χαρακτηριστικά του ελεγκτή, με προσομοίωση διαφορετικών σεναρίων. Η απόδοση όλων των εκδοχών του συστήματος ελέγχου υπήρξε ικανοποιητική.

Η ομάδα του Oruklu [78] έχει αναπτύξει ελεγκτή γλυκόζης δυναμικά προσαρμοζόμενο στις μεταβολές του συστήματος. Χρησιμοποιείται ένα μοντέλο αυτοπαλινδρόμησης κινητού μέσου όρου με εξωγενείς εισόδους για την προσομοίωση του προφίλ της γλυκόζης, το οποίο δέχεται ως εισόδους τις προηγούμενες μετρήσεις υποδόριας γλυκόζης και τους προηγούμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης. Οι παράμετροι του μαθηματικού μοντέλου αναπροσαρμόζονται μέσω επαναληπτικού αλγορίθμου ελαχίστων τετραγώνων. Ο νόμος ελέγχου, που αντιστοιχεί στον εκτιμώμενο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης, διαμορφώνεται με βάση τις παραμέτρους του μοντέλου και υπολογίζεται από την ελαχιστοποίηση κατάλληλου κριτηρίου κόστους. Στον ελεγκτή ενσωματώνεται μια τεχνική ανίχνευσης των έντονων μεταβολών των παραμέτρων του μοντέλου, που σηματοδοτούν κάποια έντονη μεταβολή των επιπέδων γλυκόζης. Σε αυτή την περίπτωση ενεργοποιείται ένας συντελεστής «λήθης» που οδηγεί το μαθηματικό μοντέλο στο να λαμβάνει υπόψη τις πιο πρόσφατες καταγραφές γλυκόζης και ινσουλίνης, με στόχο να προσαρμόζεται γρηγορότερα στα νέα δεδομένα. Έτσι, εξασφαλίζεται η άμεση αντίδραση του ελεγκτή προκειμένου να προλαμβάνονται υπεργλυκαιμικά και υπογλυκαιμικά επεισόδια. Επίσης, προς την ίδια κατεύθυνση χρησιμοποιείται ένα μεταβαλλόμενο επίπεδο γλυκόζης. Για τη διαχείριση του θορύβου και των καθυστερήσεων που εισάγονται κατά τη μέτρηση της γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ, ενσωματώνεται ένα φίλτρο πριν την χρησιμοποίηση των δεδομένων γλυκόζης. Από την *in silico* αξιολόγηση του συστήματος προέκυψε η δυνατότητα του ελεγκτή να ρυθμίζει και να διατηρεί τα επίπεδα της γλυκόζης εντός φυσιολογικών ορίων. Δεν καταγράφηκε κανένα σοβαρό υπογλυκαιμικό επεισόδιο και η μέγιστη μεταγευματική συγκέντρωση της γλυκόζης ήταν ίση με 205 mg/dl.

Κατά τα τελευταία χρόνια η τεχνική του αυτοσυντονιζόμενου ελέγχου συνδυάζεται συχνά με τη χρήση του PID ελεγκτή και των παραλλαγών του για την ανάπτυξη συστημάτων ελέγχου γλυκόζης [79] [80]. Συγκεκριμένα, επιλέγεται η δυναμική ρύθμιση των κερδών του ελεγκτή μέσω ενός αλγορίθμου εκτίμησης. Για την κατασκευή του αλγορίθμου εκτίμησης συνηθίζεται να χρησιμοποιείται η ασαφής λογική. Το ασαφές σύστημα δέχεται ως εισόδους την απόκλιση της συγκέντρωσης της γλυκόζης από το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και τον ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης και υπολογίζει τις τιμές των κερδών. Με αυτόν τον τρόπο επιτρέπεται στον ελεγκτή να προσαρμόζεται στις μεταβολές του συστήματος, λαμβάνοντας υπόψη τις διαφοροποιήσεις μεταξύ των ατόμων με ΣΔΤ1 αλλά και στον ίδιο τον ασθενή κατά τη διάρκεια της ημέρας και από μέρα σε μέρα.

3.2.6. H_{∞} Ελεγκτής

Το βασικό πρόβλημα H_{∞} ελέγχου [81] απεικονίζεται στο Σχήμα 3.3. Όπως προκύπτει από αυτό, το G είναι ένα σύστημα με δύο εισόδους και δύο εξόδους. Τα



Σχήμα 3.3: Η βασική δομή του H_∞ προβλήματος

w, z, u, y είναι διανύσματα: η είσοδος w είναι η εξωγενής είσοδος που αποτελείται από το σήμα αναφοράς και τις διαταραχές που δρουν στο σύστημα, η έξοδος z , που περιλαμβάνει κυρίως σήματα σφάλματος και του οποίου την εξάρτηση από το w θέλουμε να ελαχιστοποιήσουμε, η είσοδος u είναι το σήμα ελέγχου, μέσω του οποίου ελαχιστοποιείται η επίδραση της διαταραχής w στο σήμα ελέγχου u , και η έξοδος y είναι το μετρούμενο σήμα εξόδου του συστήματος, με βάση το οποίο επιλέγεται το σήμα ελέγχου u . Το G αντιπροσωπεύει τη συνάρτηση μεταφοράς του συστήματος και το K του ελεγκτή και το σύστημα περιγράφεται από τις σχέσεις:

$$\begin{bmatrix} z \\ y \end{bmatrix} = G \begin{bmatrix} w \\ u \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} G_{11} & G_{12} \\ G_{21} & G_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} w \\ u \end{bmatrix} \quad (3.13)$$

$$u = K y \quad (3.14)$$

Στόχος είναι η εύρεση κατάλληλου ελεγκτή K ώστε το σύστημα κλειστού βρόχου να χαρακτηρίζεται από ευστάθεια και να ελαχιστοποιείται η H_∞ νόρμα της συνάρτησης μεταφοράς (T_{zw}) από το σημείο εισαγωγής της διαταραχής w προς την έξοδο z . Η T_{zw} είναι γραμμικός-κλασματικός μετασχηματισμός της συνάρτησης μεταφοράς K :

$$z = [G_{11} + G_{12} K (I - G_{22} K)^{-1} G_{21}] w \quad (3.15)$$

Για την H_∞ νόρμα της T_{zw} ισχύει ο περιορισμός:

$$\| \| T_{zw} \| \|_\infty \leq \gamma \quad (3.16)$$

όπου γ προκαθορισμένη πεπερασμένη σταθερά.

Η στρατηγική του H_∞ ελέγχου θεωρείται κατάλληλη για τη διαχείριση των επιπέδων της γλυκόζης, λόγω της ιδιότητάς της να εξασφαλίζει την ευρωστία του ελεγκτή απέναντι στις διαταραχές και την αβεβαιότητα των παραμέτρων του συστήματος και έναν ορισμένο βαθμό απόδοσης. Πρωτοπόρα στην αξιοποίηση του H_∞ ελέγχου για την ανάπτυξη ελεγκτή γλυκόζης θεωρείται η μελέτη του Parker [82], ο οποίος χρησιμοποίησε το μη γραμμικό μοντέλο μεταβολισμού της γλυκόζης από τον Sorensen. Μετά από προσδιορισμό των φυσιολογικών παραμέτρων του μοντέλου που επιδρούν πιο αποφασιστικά στις μεταβολές της γλυκόζης αίματος και στην κινητική της ινσουλίνης, επιλέχθηκαν τρεις παράμετροι στις οποίες εισήχθη αβεβαιότητα μέσω της εισαγωγής αποκλίσεων της τάξης του $\pm 40\%$, και πραγματοποιήθηκε η ιακωβιανή γραμμικοποίηση του μοντέλου του ασθενούς γύρω από τις μεταβολές αυτών των παραμέτρων. Για τη σύνθεση του H_∞ ελεγκτή

χρησιμοποιήθηκε η γ -επανάληψη, θεωρήθηκαν ως είσοδοι στο σύστημα διαταραχές γευμάτων, σήματα θορύβου και ο προτεινόμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης και ως έξοδοι η τιμή της γλυκόζης και το σήμα σφάλματος και σχεδιάστηκαν συναρτήσεις βάρους για τις διαταραχές γεύματος, το σήμα θορύβου, το σήμα της ινσουλίνης και την απόδοση του ελεγκτή που σχετίζεται με το σήμα γλυκόζης και το σήμα σφάλματος. Η αξιολόγηση του ελεγκτή πραγματοποιήθηκε, αρχικά, σε τρία μοντέλα ασθενούς χωρίς την εισαγωγή αβεβαιότητας: στο αρχικό μη γραμμικό μοντέλο του Sorensen, στο γραμμοποιημένο πλήρους τάξης μοντέλο και στο γραμμικοποιημένο μειωμένης τάξης μοντέλο τριών παραμέτρων. Ο ελεγκτής επέδειξε ικανότητα διαχείρισης διαταραχής γεύματος 50 g, ρυθμίζοντας τα επίπεδα γλυκόζης κοντά στο επιθυμητό επίπεδο των 81.1 mg/dl κατά την εφαρμογή του στα τρία μοντέλα, χωρίς να παρατηρηθεί κάποια αξιοσημείωτη διαφορά κατά τη μεταβολή της πολυπλοκότητας του μοντέλου του ασθενούς. Ακολούθησε η εφαρμογή του ελεγκτή στο μοντέλο ασθενούς, όπου είχε εισαχθεί αβεβαιότητα, και από τα αποτελέσματα προέκυψε μικρή μείωση της απόδοσης του ελεγκτή. Ωστόσο, σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια που προσδιορίζονται από τιμές γλυκόζης αίματος μικρότερες των 60mg/dl αποφεύχθηκαν.

Βασισμένοι στο παραπάνω μοντέλο του Parker, ο Kovacs και η ομάδα του [83] ανέπτυξαν H_{∞} ελεγκτή για τη χορήγηση ινσουλίνης βασισμένοι στο μη γραμμικό μοντέλο του Sorensen, λαμβάνοντας υπόψη επιπλέον αβεβαιότητες, όπως ο θόρυβος από τις μετρήσεις γλυκόζης από τον αισθητήρα και η μεγαλύτερη διαταραχή γεύματος 60 g σε σχέση με αυτήν που είχε θεωρήσει ο Parker. Για την αντιμετώπιση της πολυπλοκότητας του μη γραμμικού μοντέλου του ασθενούς εφαρμόστηκε προσέγγιση μέσω πολλαπλών απλούστερων γραμμικών μοντέλων-σημείων, καθένα από τα οποία αντιστοιχήθηκε σε διαφορετικές συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης και μελετήθηκε ξεχωριστά ως προς την ευστάθειά του. Έτσι, το τελικό μοντέλο προέκυψε ως γραμμικός συνδυασμός των απλούστερων μοντέλων-σημείων. Για την κατασκευή του ελεγκτή χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της ελαχιστοποίησης της L_2 νόρμας και σχεδιάστηκαν κατάλληλες συναρτήσεις βάρους για τις εισόδους και της εξόδους του συστήματος. Από την *in silico* αξιολόγηση, προέκυψε η δυνατότητα του ελεγκτή να διατηρεί τα επίπεδα γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων, αποφεύγοντας υπογλυκαιμικά επεισόδια.

Η ομάδα του Femat [84] ανέπτυξε H_{∞} ελεγκτή για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης. Στο χρησιμοποιούμενο μοντέλο ασθενούς προστέθηκαν μαθηματικά μοντέλα για την προσομοίωση της σχέσης μεταξύ της γλυκόζης και διάφορων βιοσημάτων. Στόχος ήταν να ληφθούν υπόψη οι αλλαγές στις απαιτήσεις των κυττάρων σε γλυκόζη, όπως συμβαίνει στην περίπτωση φυσικής άσκησης, και να προσομοιωθούν ως σήματα διαταραχής του συστήματος, με βάση τα οποία ο ελεγκτής προσαρμόζει κατάλληλα τη συχνότητα έγχυσης ινσουλίνης. Στο πλαίσιο *in silico* δοκιμής αξιολογήθηκε η ικανότητα του ελεγκτή να διαχειρίζεται γεύματα, φυσική άσκηση και υπογλυκαιμικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της νύχτας και επέδειξε ικανοποιητική απόδοση διατηρώντας τα επίπεδα γλυκόζης και αποτρέποντας τα υπεργλυκαιμικά και υπογλυκαιμικά επεισόδια σε περιπτώσεις λήψης γεύματος και φυσικής άσκησης, αντίστοιχα, κατά τη διάρκεια της μέρας και της νύχτας.

3.2.7. Άλλες προσεγγίσεις

1) Έλεγχος με Ολίσθηση επί Επιφανείας (Sliding Mode Control –SMC)

Ο έλεγχος ολίσθησης (SMC) αποτελεί μια εύρωστη και απλή διαδικασία σύνθεσης ελεγκτών για τον έλεγχο γραμμικών και μη γραμμικών συστημάτων με βάση τις αρχές του ελέγχου μεταβλητής δομής (Variable Structure Control-VSC). Η μέθοδος αλλοιώνει τον τρόπο συμπεριφοράς του συστήματος με εφαρμογή σήματος ελέγχου που αναγκάζει το σύστημα να ολισθήσει κατά μήκος επιπέδου κατάλληλα επιλεγμένου έτσι ώστε να αντιπροσωπεύει την επιθυμητή συμπεριφορά του συστήματος κατά τη μεταβατική περίοδο. Η δομή του ελεγκτή μεταβάλλεται σε απόκριση των μεταβολών της κατάστασης του συστήματος προκειμένου να επιτευχθεί η επιθυμητή απόκριση. Μπορεί να μεταβαίνει από τη μια μορφή στην άλλη με βάση την τρέχουσα θέση του συστήματος στον χώρο κατάστασης. Οι πολλαπλές δομές του νόμου ελέγχου σχεδιάζονται έτσι ώστε το σύστημα να κινείται πάντα προς μια γειτονική περιοχή με διαφορετική δομή ελέγχου και ταυτόχρονα να μην ανήκει αποκλειστικά στην περιοχή μιας μόνο δομής ελέγχου. Έτσι, το σύστημα ολισθαίνει κατά μήκος των συνόρων των δομών ελέγχου, δηλαδή πάνω στο επίπεδο ολίσθησης, μέχρι να φτάσει στην επιθυμητή κατάσταση. Όσο το σύστημα κινείται στο επίπεδο ολίσθησης, δεν επηρεάζεται από εξωτερικές διαταραχές και μεταβολές των παραμέτρων. Μια τέτοια στρατηγική ελέγχου, επομένως, είναι κατάλληλη για τον έλεγχο συστημάτων που υπόκεινται σε σφάλματα, μη γραμμικότητα, μεταβλητή συμπεριφορά και διαταραχές.

Ένας SMC αλγόριθμος περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα: (1) επιλογή κατάλληλου επιπέδου ολίσθησης, κατά μήκος του οποίου ολισθαίνει το σύστημα μέχρι την επιθυμητή του τιμή και το οποίο διαιρεί το πεδίο φάσης σε περιοχές όπου η συνάρτηση του επιπέδου ολίσθησης λαμβάνει διαφορετικά πρόσημα, (2) με χρήση κατάλληλου νόμου ελέγχου, καθοδήγηση του συστήματος προς το επίπεδο ολίσθησης και παραμονή του σε αυτό για την ακόλουθη περίοδο, μέχρι να προσεγγιστεί η επιθυμητή κατάσταση. Η δομή του ελεγκτή αλλοιώνεται καθώς το σύστημα διασχίζει το επίπεδο, με βάση τον καθορισμένο νόμο ελέγχου.

Λόγω των χαρακτηριστικών της η SMC τεχνική έχει χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη ελεγκτών γλυκόζης. Σε πρόσφατη μελέτη [85] σχεδιάστηκε σύστημα ελέγχου γλυκόζης για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης, όπου η μέθοδος SMC συνδυάστηκε με έναν ελεγκτή πρόβλεψης (Smith Predictor-SP), ο οποίος έχει την ιδιότητα να ενσωματώνει το προς έλεγχο σύστημα, με αποτέλεσμα να αντισταθμίζονται οι χρονικές καθυστερήσεις. Για την προσομοίωση του ασθενούς χρησιμοποιείται το μοντέλο του Hovorka και το μοντέλο γεύματος της Dalla Man. Ο SP αναγνωρίζει τη δομή του μοντέλου του ασθενούς, προβλέπει την χωρίς καθυστερήσεις και με καθυστερήσεις επόμενη τιμή της γλυκόζης και τις συγκρίνει με το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης για να υπολογίσει κατάλληλο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης. Ο SMC ελεγκτής υπολογίζει τον ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης που απαιτείται προκειμένου να ολισθήσει η τρέχουσα τιμή της γλυκόζης προς την επιθυμητή τιμή. Παράλληλα το σύστημα ενσωματώνει και

έναν ελεγκτή πρόσθιας τροφοδότησης, ο οποίος δέχεται ως είσοδο την ποσότητα των υδατανθράκων στο επικείμενο γεύμα και υπολογίζει προγευματική δόση ινσουλίνης. Κατά την *in silico* αξιολόγηση του συστήματος, που περιελάμβανε προσομοίωση δύο ημερών με χορήγηση γευμάτων, εξετάστηκαν οι περιπτώσεις της ανακοίνωσης γεύματος και της πλήρως κλειστού βρόχου λειτουργίας του ελεγκτή. Και στις δύο περιπτώσεις, ο ελεγκτής κατάφερε να ελέγξει τα επίπεδα γλυκόζης, αποτρέποντας την εμφάνιση υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Ωστόσο, η ενσωμάτωση της ανακοίνωσης γεύματος συνέβαλε στην μείωση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης. Ακόμη εξετάστηκε η ευρωστία του ελεγκτή με την εισαγωγή σφάλματος της τάξης του 30% κατά την ανακοίνωση γεύματος και προέκυψε ικανοποιητική απόδοση με αποφυγή υπογλυκαιμικών επεισοδίων και υψηλών μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης.

II) Αλγόριθμοι Ενισχυτικής Μάθησης (Reinforcement Learning Algorithms)

Η ενισχυτική μάθηση (Reinforcement Learning-RL) είναι μια περιοχή της μηχανικής μάθησης που ασχολείται με τον τρόπο με τον οποίο οφείλει να δράσει ένας πράκτορας στο περιβάλλον του, προκειμένου να βελτιώσει την απόδοσή του κατά την εκτέλεση μιας εργασίας, μεγιστοποιώντας τη συνολική ανταμοιβή του. Σε αυτή τη διαδικασία, είναι σημαντική η επίδραση των ανταμοιβών και των τιμωριών που δέχεται ο πράκτορας για τις επιλογές του στην προσπάθεια επίτευξης του στόχου του. Επομένως, τα βασικά στοιχεία ενός RL αλγορίθμου είναι ο πράκτορας και ό,τι αλληλεπιδρά με αυτόν, δηλαδή το περιβάλλον του. Σε κάθε χρονικό βήμα ο πράκτορας λαμβάνει την κατάσταση του περιβάλλοντός του και επιλέγει έναν τρόπο δράσης σύμφωνα με αυτό το ερέθισμα και την εμπειρία του. Στο επόμενο χρονικό βήμα, και κατά ένα μέρος ως συνέπεια της δράσης του, αποδίδεται μια αριθμητική ανταμοιβή στον πράκτορα, ο οποίος βρίσκει τον εαυτό του σε μια νέα κατάσταση. Σε κάθε βήμα ο πράκτορας αντιστοιχίζει την εκάστοτε κατάσταση σε πιθανότητες επιλογής κάθε πιθανής ενέργειας. Αυτή η αντιστοίχιση αποτελεί την πολιτική του πράκτορα. Η βασική ιδέα της ενισχυτικής μάθησης είναι η μέθοδος δοκιμής-σφάλματος αφού ο πράκτορας διερευνά το περιβάλλον του και μαθαίνει από τα λάθη του.

Λόγω της ικανότητάς τους να αναλύουν δεδομένα, να αναγνωρίζουν πολύπλοκα πρότυπα και με βάση αυτά να εφαρμόζουν την κατακτημένη γνώση για την πρόβλεψη της συμπεριφοράς νέων δεδομένων, οι RL αλγόριθμοι θεωρούνται κατάλληλοι για την ανάπτυξη ελεγκτών γλυκόζης. Σε μελέτη του 2009 χρησιμοποιήθηκε ο Q-αλγόριθμος μάθησης για τον προσδιορισμό κατάλληλου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης, με στόχο την σταθεροποίηση των επιπέδων γλυκόζης ατόμου με ΣΔΤ1 εντός σύντομου χρονικού διαστήματος [86]. Για την προσομοίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης αξιοποιείται το απλοποιημένο μοντέλο του Bergman, το οποίο αποτελεί και το περιβάλλον του πράκτορα. Ως καταστάσεις ορίζονται πέντε διαφορετικές καταστάσεις ευγλυκαιμίας, υπεργλυκαιμίας (μικρής και μεγαλύτερης έντασης) και υπογλυκαιμίας (μικρής και μεγαλύτερης έντασης). Οι ενέργειες του πράκτορα εκδηλώνονται μέσω των διαφορετικών ρυθμών

έγχυσης ινσουλίνης και η ανταμοιβή υπολογίζεται μέσω της απόκλισης της τιμής της γλυκόζης από το επιθυμητό επίπεδο. Από την *in silico* αξιολόγηση του ελεγκτή, που περιελάμβανε διαταραχή γεύματος και μεταβολές των παραμέτρων του μοντέλου, προέκυψε ικανοποιητική απόδοση, καθώς επιτεύχθηκε ταχεία διόρθωση και σταθεροποίηση των αρχικών υψηλών επιπέδων γλυκόζης.

Σε άλλη μελέτη αναπτύχθηκε ελεγκτής για τη ρύθμιση της γλυκόζης μέσω της χορήγησης ινσουλίνης με χρήση του αλγορίθμου ενισχυτικής μάθησης Actor Critic [87]. Για τον περιορισμό της αβεβαιότητας δεν χρησιμοποιείται κάποιο μοντέλο μεταβολισμού της γλυκόζης. Ο ελεγκτής περιλαμβάνει δύο Actor Critic αλγορίθμους, έναν για τον υπολογισμό του βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης και έναν για τον υπολογισμό των bolus δόσεων ινσουλίνης. Τα βασικά χαρακτηριστικά του ελεγκτή είναι : (1) αρχικοποίηση με βάση κλινικά δεδομένα, (2) προσαρμογή του basal ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης, (3) προσαρμογή των bolus δόσεων ινσουλίνης με βάση τον λόγο ινσουλίνης – υδατανθράκων, και (4) εξατομίκευση σε πραγματικό χρόνο. Η *in silico* δοκιμή, που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά, περιελάμβανε ανακοίνωση γεύματος με εισαγόμενη αβεβαιότητα της τάξης του $\pm 25\%$ στην εκτίμηση της ποσότητας των υδατανθράκων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ικανοποιητική ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης για όλες τις ηλικιακές ομάδες, παρά την ύπαρξη της αβεβαιότητας.

III) Διαμόρφωση Δυναμικής Σφάλματος (Error Dynamics Shaping)

Η μέθοδος Error Dynamics Shaping (EDS) [88] αποτελεί μια τεχνική μη γραμμικού ελέγχου, που επιτρέπει τη σταθεροποίηση των μη-γραμμικών συστημάτων, χάρη σε αναδράσεις κατάστασης με μεγάλο βαθμό ευρωστίας απέναντι σε διαταραχές. Καθώς πρόκειται για μια εγγενώς συνεχούς χρόνου προσέγγιση, δεν απαιτεί καμία διακριτοποίηση του προς έλεγχο μοντέλου, αντίθετα με ό,τι συμβαίνει σε άλλες τεχνικές μη γραμμικού ελέγχου (πχ. MPC). Έτσι, η όλη σχεδίαση του ελεγκτή πραγματοποιείται στο πεδίο συνεχούς χρόνου και μόνη προϋπόθεση αποτελεί η γνώση των εξισώσεων κατάστασης του προς έλεγχο συστήματος. Ο ελεγκτής θεωρεί ότι το σύστημα μένει ανεπηρέαστο απέναντι σε κάθε είδους διαταραχή και σε αυτή τη θεώρηση βασίζεται η σχεδίασή του. Επομένως, ένας τέτοιος ελεγκτής μπορεί να εκπληρώσει τον σκοπό του χωρίς να απαιτείται γνώση των διαταραχών στις οποίες υπόκειται το σύστημα. Αυτό επιτυγχάνεται χάρη στην ευρωστία των νόμων ελέγχου που χρησιμοποιεί η συγκεκριμένη τεχνική.

Ο στόχος της EDS τεχνικής είναι να καθοδηγήσει το διάλυμα κατάστασης του συστήματος προς μια επιθυμητή κατάσταση και να το διατηρήσει σε αυτή. Το διάλυμα σφάλματος του συστήματος ορίζεται ως η απόκλιση της τρέχουσας κατάστασης του συστήματος από την επιθυμητή. Η EDS αναγνωρίζει τις δυναμικές αυτού του σφάλματος και το οδηγεί να συγκλίνει στο μηδέν. Επιπρόσθετες παράμετροι χρησιμοποιούνται για να εξασφαλίσουν την απόδοση του ελεγκτή. Έτσι, σχηματίζεται ένα σύνολο εξισώσεων, που επιτρέπουν τον προσδιορισμό του σήματος ελέγχου υπό τη μορφή στατικής ή δυναμικής ανάδρασης κατάστασης.

Η EDS τεχνική έχει προταθεί ως εναλλακτική στρατηγική κλειστού βρόχου για τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης σε άτομα με ΣΔΤ1, με χρήση του υποδόριου χώρου [89]. Για τη σύνθεση του ελεγκτή επιλέχθηκαν μοντέλα ασθενών από τον UVa T1DM simulator. Ο ελεγκτής αξιολογήθηκε *in silico* ως προς την αποτελεσματικότητά του και την ευρωστία του σε σενάρια που περιελάμβαναν γεύματα με μεταβλητές ποσότητες υδατανθράκων και προέκυψε αποτελεσματικός στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης, παρά την απουσία ανακοίνωσης γευμάτων. Επίσης δεν παρατηρήθηκε κανένα υπογλυκαιμικό επεισόδιο.

3.3. Μοντέλα Μεταβολισμού της Γλυκόζης

Με κίνητρο την ανάγκη μελέτης του φυσιολογικού συστήματος και ανάλυσης της απόκρισής του σε μια σειρά σημάτων ελέγχου και διαταραχών, χωρίς να εκτίθεται το άτομο σε κίνδυνο, διάφορα μαθηματικά μοντέλα έχουν αναπτυχθεί για την προσομοίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης σε άτομα με ΣΔΤ1. Μέσω της αξιοποίησης αυτών των μοντέλων ενισχύεται η προσπάθεια ανάπτυξης και βελτίωσης των θεραπειών για τον ΣΔ, καθώς καθίσταται δυνατή η παρατήρηση της απόκρισης του προφίλ γλυκόζης του ατόμου με ΣΔ σε νέα φάρμακα και τεχνολογίες. Αρχικά, η χρήση των μοντέλων λειτουργεί συμβουλευτικά και υποστηρικτικά κατά τη λήψη αποφάσεων σε σχέση με το προς εφαρμογή θεραπευτικό σχήμα, τόσο σε άτομα με ΣΔΤ1 όσο και σε άτομα με ΣΔΤ2. Εκτός αυτού, η ύπαρξη των μοντέλων επιταχύνει την ανάπτυξη «Τεχνητού Παγκρέατος». Τα μοντέλα αυτά χρησιμοποιούνται για τη δοκιμή και την αξιολόγηση συστημάτων τεχνητού παγκρέατος σε μελέτες προσομοίωσης (*in silico*), πριν επιχειρηθεί η κλινική αξιολόγησή τους. Ακόμη, τέτοια μοντέλα διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο για την ανάπτυξη συστημάτων ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου, καθώς η σχεδίαση της πλειοψηφίας των προτεινόμενων ελεγκτών βασίζεται σε μοντέλα εικονικών ασθενών. Είναι η συμπεριφορά του μοντέλου που ενσωματώνει το σύστημα τεχνητού παγκρέατος, όπως διαμορφώνεται μέσω των παραμέτρων του και των διαταραχών στις οποίες υπόκειται, και οι μετρήσεις γλυκόζης που τελικά καθορίζουν την απόκριση του ελεγκτή κατά τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης.

Δύο κατηγορίες μοντέλων επιστρατεύονται για την προσομοίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης: τα φυσιολογικά μοντέλα και τα εμπειρικά ή οδηγούμενα από τα δεδομένα μοντέλα. Τα φυσιολογικά μοντέλα, που είναι κυρίως διαμερισματικά μοντέλα, διαμορφώνονται ως ένα σύνολο διαφορικών και αλγεβρικών εξισώσεων με βάση τη θεωρητική γνώση και υποθέσεις σχετικά με το υπό μελέτη φυσιολογικό σύστημα. Κάθε ουσία ή κάθε ιστός ή όργανο αντιμετωπίζεται ως ένα διαμέρισμα, του οποίου οι διαδικασίες περιγράφονται από κάποιες εξισώσεις. Μέχρι σήμερα έχει αναπτυχθεί μια σειρά φυσιολογικών μοντέλων διαφορετικής δομής και πολυπλοκότητας για την περιγραφή του μεταβολισμού της γλυκόζης σε άτομα με ΣΔΤ1, κυρίως για την αναπαράσταση των σχέσεων γλυκόζης-ινσουλίνης και γλυκόζης-γεύματος. Ανάμεσα στα μοντέλα που έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την αναπαράσταση του ατόμου με ΣΔΤ1 στο πλαίσιο μελετών τεχνητού παγκρέατος ανήκουν το μοντέλο Dalla Man, το μοντέλο Hovorka, το απλοποιημένο

μοντέλο του Bergman, το μοντέλο Fabietti και το μοντέλο Sorensen, που περιγράφονται στην επόμενη ενότητα. Κάποια από τα μοντέλα αυτά έχουν ενσωματωθεί σε υπολογιστικά περιβάλλοντα προσομοίωσης, σχεδιασμένα για την υποστήριξη της διαδικασίας ανάπτυξης τεχνητού παγκρέατος. Γενικά, τα φυσιολογικά μοντέλα, και κυρίως τα διαμερισματικά μοντέλα, επιλέγονται ως επί το πλείστον για την αναπαράσταση του διαβητικού ατόμου κατά τη δοκιμή και την αξιολόγηση ελεγκτών γλυκόζης. Λόγω της πολύπλοκης δομής τους και του μεγάλου αριθμού των εμπλεκόμενων παραμέτρων, που πρέπει να προσδιορίζονται και να προσαρμόζονται για το κάθε άτομο, τέτοια μοντέλα ενσωματώνονται σπάνια στον σχεδιασμό αλγορίθμων ελέγχου ή πρόβλεψης, και αν επιλεγούν, συνήθως χρησιμοποιείται μια πιο απλοποιημένη, γραμμική προσέγγιση των αρχικών μοντέλων.

Τα οδηγούμενα από τα δεδομένα μοντέλα βασίζονται σε δεδομένα του προς μελέτη συστήματος και χρησιμοποιούν μεθόδους αναγνώρισής του, προκειμένου να προσδιορίσουν μια συναρτησιακή σχέση μεταξύ της εισόδου (πχ. ινσουλίνη, γεύμα) και της γλυκόζης. Αυτά τα μοντέλα, σε αντίθεση με τα πολύπλοκα φυσιολογικά μοντέλα, δεν παρέχουν βαθιά γνώση της φυσιολογίας και των μεταβολικών διαδικασιών του συστήματος, αλλά προσαρμόζονται στο εξατομικευμένο προφίλ γλυκόζης του κάθε ατόμου, λαμβάνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο υπόψη τις κάθε είδους διαφοροποιήσεις μεταξύ των ατόμων με ΣΔ αλλά και για το ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια μέρας και νύχτας. Λόγω της απλούστερης δομής σε σχέση με τα φυσιολογικά μοντέλα, παρέχουν τη δυνατότητα υπολογισμού και ρύθμισης των παραμέτρων τους σε πραγματικό χρόνο μέσω της αναγνώρισής τους από τα δεδομένα του ατόμου. Για τον λόγο αυτό, τα εμπειρικά μοντέλα για την προσομοίωση του διαβητικού ατόμου θεωρούνται κατάλληλα για την παραγωγή προβλέψεων που εξυπηρετούν τον στόχο του ελεγκτή για ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης. Για την ανάπτυξη τέτοιων μοντέλων έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς διάφορες τεχνικές όπως τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα, η Ασαφής Λογική, το φίλτρο Kalman, η γραμμική παλινδρόμηση μέσω μοντέλων αυτοπαλινδρόμησης (AR μοντέλα), μοντέλων αυτοπαλινδρόμησης κινητού μέσου όρου (ARMA μοντέλα), μοντέλων αυτοπαλινδρόμησης με εξωγενείς εισόδους (ARX μοντέλα) και μοντέλων αυτοπαλινδρόμησης κινητού μέσου όρου με εξωγενείς εισόδους (ARMAX μοντέλα), και οι μη γραμμικές τεχνικές αναγνώρισης με χρήση σειρών Wiener και σειρών Volterra [90].

3.3.1. Μοντέλα Εικονικού Ασθενή

Η διεξαγωγή *in silico* δοκιμών για την αξιολόγηση της απόδοσης και της ευρωστίας των ελεγκτών γλυκόζης κλειστού βρόχου παρέχει ρεαλιστικά αποτελέσματα, καλύπτοντας ένα ευρύ φάσμα των διαφοροποιήσεων που παρατηρούνται στον πληθυσμό των ατόμων με ΣΔΤ1. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της ανάπτυξης υπολογιστικών μοντέλων με κατάλληλη δομή και σύνολο παραμέτρων έτσι ώστε να αναπαριστούν τη σχέση μεταξύ των εισόδων, όπως η χορηγούμενη ινσουλίνη, τα γεύματα και η φυσική άσκηση, και της γλυκόζης. Η δομή του μοντέλου προσδιορίζεται μέσα από τη γνώση, τις θεωρήσεις και τις υποθέσεις σχετικά με τη φυσιολογία του οργανισμού και αναπτύσσεται συνήθως με χρήση μαθηματικών μοντέλων και κυρίως διαμερισματικών μοντέλων. Κάθε ουσία (πχ.

γλυκόζη, ινσουλίνη) ή ιστός (πχ. στομάχι) αντιμετωπίζεται ως ένα *διαμέρισμα* που περιγράφεται από ένα σύνολο εξισώσεων. Οι συνδέσεις μεταξύ των διαμερισμάτων είναι καθορισμένες και αντιπροσωπεύουν τη ροή ουσίας από το ένα διαμέρισμα στο άλλο, η οποία θεωρείται γραμμικά ή μη γραμμικά εξαρτημένη από τη συγκέντρωση της ουσίας στο διαμέρισμα-αφετηρία. Οι παράμετροι του μαθηματικού μοντέλου καθορίζουν τα χαρακτηριστικά του. Συγκεκριμένα το σύνολο παραμέτρων μπορεί να προσδιορίζεται από τις μέσες τιμές ενός πληθυσμού ατόμων με ΣΔΤ1, οπότε το σύστημα προσομοίωσης αναπαριστά τον μέσο ασθενή, ή μπορεί να υπολογίζεται από τα δεδομένα διαφορετικών ατόμων, οπότε οι παράμετροι εξατομικεύονται και προκύπτουν πολλαπλά σύνολα παραμέτρων, με αποτέλεσμα το σύστημα να προσομοιώνει ένα σύνολο εικονικών ασθενών.

Ένα υπολογιστικό μοντέλο προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης ενσωματώνει μικρότερα υπο-μοντέλα που περιγράφουν την κινητική της γλυκόζης και τη δράση της ινσουλίνης, την κινητική της υποδόριας ινσουλίνης και την κινητική της υποδόριας γλυκόζης, σε περίπτωση που η προσομοίωση περιλαμβάνει λήψη μετρήσεων γλυκόζης από τον υποδόριο χώρο και έγχυση ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο, την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο μετά τη λήψη γεύματος καθώς και την επίδραση της φυσικής άσκησης στην κινητική της γλυκόζης.

- ***Μοντέλα Προσομοίωσης της Κινητικής της Γλυκόζης και της Δράσης της Ινσουλίνης***

Το γενικό πρότυπο του μοντέλου προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης περιγράφει την παραγωγή, τη διανομή και τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης, καθώς και τον έλεγχο αυτών των διαδικασιών μέσω της δράσης της ινσουλίνης. Στο μοντέλο κινητικής της γλυκόζης λαμβάνεται υπόψη η ενδογενής παραγωγή της γλυκόζης στο ήπαρ και η εξωγενής χορήγηση της γλυκόζης και περιγράφεται η διανομή της συνολικής ποσότητας γλυκόζης και η αξιοποίησή της από τους περιφερικούς ιστούς. Το μοντέλο δράσης της ινσουλίνης περιλαμβάνει διαμέρισμα που αντιπροσωπεύει την καθυστέρηση στη δράση της ινσουλίνης. Ο ρόλος της ινσουλίνης στις παραπάνω διαδικασίες καθορίζεται με την εκτίμηση τριών ευαισθησιών στην ινσουλίνη: (i) της ευαισθησίας κατά την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, (ii) της ευαισθησίας κατά τη μεταφορά/διανομή της γλυκόζης και (iii) της ευαισθησίας κατά τη χρήση της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς.

Τα πρώτα μοντέλα προσομοίωσης του συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης δεν είχαν την παραπάνω μορφή, καθώς ήταν πιο απλοποιημένα. Σε αυτά ανήκε το γραμμικό μοντέλο του Ackerman [91], που αποτελούσε μια απλοϊκή προσέγγιση του μηχανισμού ρύθμισης της γλυκόζης, χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές εξισώσεις και τέσσερις παραμέτρους, οι οποίες προσδιορίζονταν βάσει κλινικών δεδομένων. Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο μοντέλο χαμηλής τάξης είναι το απλοποιημένο μοντέλο του Bergman, που αν και αναπτύχθηκε για την εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της ενεργότητας της γλυκόζης, στην πορεία αξιοποιήθηκε και για τον έλεγχο της γλυκόζης [92]. Για τον προσδιορισμό του χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα ενδοφλέβιου τεστ ανοχής στη γλυκόζη. Το μοντέλο αποτελείται από δύο διαμερίσματα για την αναπαράσταση της

γλυκόζης πλάσματος και της απομακρυσμένης ινσουλίνης. Χρησιμοποιεί δύο μεταβλητές κατάστασης και περιγράφει τη δυναμική της γλυκόζης πλάσματος μετά την εισαγωγή ινσουλίνης πλάσματος στο απομακρυσμένο διαμέρισμα της ινσουλίνης. Ο ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης προκύπτει από τη διαφορά ηπατικού ισοζυγίου και χρήσης της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. Το μοντέλο περιλαμβάνει τέσσερις παραμέτρους που υπολογίζονται από τα δεδομένα μέσω μη γραμμικής παλινδρόμησης.

Στις παραμέτρους του μοντέλου ανήκουν η ευαισθησία στην ινσουλίνη και η ενεργότητα της γλυκόζης, οι οποίες ρυθμίζουν την απομάκρυνση της γλυκόζης από την αιματική κυκλοφορία αλλά και την αναστολή της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης στο ήπαρ. Λόγω αυτής της πολλαπλής δράσης της ινσουλίνης, κρίθηκε αναγκαίος ο διαχωρισμός ηπατικής και περιφερικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Για τον σκοπό αυτό και για τη βελτίωση της ακρίβειας εκτίμησης των παραμέτρων συνδυάστηκε το απλοποιημένο μοντέλο με χρήση ιχνηθέτη¹ [93], μέθοδος που, ωστόσο, οδήγησε σε παραγωγή φυσιολογικά αβάσιμων προβλέψεων της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης [94]. Στη συνέχεια, σε κάποιες μελέτες το μοντέλο κινητικής της γλυκόζης αντικαταστάθηκε με νέο μοντέλο που χρησιμοποιούσε δύο διαμερίσματα [94]-[96], οπότε το τροποποιημένο απλοποιημένο μοντέλο αποτελούνταν από έξι παραμέτρους, ο προσδιορισμός των οποίων από τα δεδομένα ήταν πλέον αδύνατος. Για την εκτίμηση των παραμέτρων χρησιμοποιήθηκαν δόσεις ιχνηθέτη ή Bayesian τεχνική [96].

Η επίδραση της ινσουλίνης στις διαδικασίες της παραγωγής, της διανομής και της χρήσης της γλυκόζης διαχωρίστηκε για πρώτη φορά από την ομάδα του Ferranini [97], που προσπάθησε να εκτιμήσει τρεις ευαισθησίες στην ινσουλίνη, (i) κατά την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης, (ii) κατά τη διανομή της γλυκόζης και (iii) κατά τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. Η προσπάθεια ολοκληρώθηκε από την ομάδα του Honouka [98] με διεξαγωγή ενδοφλέβιου τεστ ανοχής στη γλυκόζη.

- **Μοντέλα Κινητικής της Υποδόριας Ινσουλίνης**

Για την προσομοίωση της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης έχουν προταθεί κατά καιρούς μοντέλα διαφορετικής πολυπλοκότητας. Στόχος είναι κατά τη μοντελοποίηση να λαμβάνονται υπόψη οι διάφοροι παράγοντες που επιδρούν στην κινητική της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο, όπως ο τύπος της ινσουλίνης, το σημείο και το βάθος χορήγησής της. Για την ανάπτυξη του μοντέλου προσομοίωσης χρησιμοποιούνται κυρίως διαμερισματικά μοντέλα αλλά και εμπειρικά μοντέλα και αυξημένης πολυπλοκότητας μοντέλα, τα οποία περιλαμβάνουν ένα διαμέρισμα για την αναπαράσταση της κινητικής της ινσουλίνης πλάσματος, με εξαίρεση το μοντέλο του Honouka [99] που χρησιμοποιεί πέντε διαμερίσματα, και ένα υποσύστημα για την προσομοίωση της κινητικής της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο, το οποίο

¹ Τα μοντέλα με ιχνηθέτη επιτρέπουν την εκτίμηση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η επίδραση της ινσουλίνης στην ενδογενή παραγωγή γλυκόζης.

διαφοροποιείται από μελέτη σε μελέτη. Τα περισσότερα από τα υπάρχοντα μοντέλα προσομοιώνουν την κινητική της κανονικής ινσουλίνης, ενώ κάποια αναφέρονται στην κινητική της ινσουλίνης ενδιάμεσης δράσης ή αναλόγων ινσουλίνης. Η ομάδα του Kobayashi [100] χρησιμοποίησε δύο διαμερίσματα, του πλάσματος και του υποδόριου ιστού, για την προσομοίωση της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης. Σε επόμενη μελέτη από τους Kraegen και Chisholm [101] αναπτύχθηκε μοντέλο κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης που περιελάμβανε δύο υποδόρια διαμερίσματα και πέντε παραμέτρους, μια από τις οποίες ήταν ο ρυθμός εξασθένησης της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο. Οι Puckett και Lightfoot [102] δημιούργησαν μοντέλο τριών διαμερισμάτων και τριών παραμέτρων, ο προσδιορισμός των οποίων βασίζεται σε κλινικά δεδομένα ατόμων με ΣΔΤ1. Η ομάδα του Shimoda [103] ανέπτυξε μοντέλο κινητικής αναλόγου ινσουλίνης ταχείας δράσης στον υποδόριο χώρο, που αποτελείται από τρία διαμερίσματα.

Ο Berger και η ομάδα του [110] δημιούργησαν ένα σύστημα προσομοίωσης της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης χωρίς τη χρήση διαμερισματικών μοντέλων. Το σύστημα ενσωματώνει μοντέλο για τον υπολογισμό του χρονικού διαστήματος που απαιτείται για την εμφάνιση της ινσουλίνης στο πλάσμα σε περίπτωση χρήσης διαφόρων σκευασμάτων ινσουλίνης (κανονική, ενδιάμεσης δράσης, μακράς δράσης).

Από την ομάδα του Wong [104] προτάθηκε ένα μοντέλο προσομοίωσης της κινητικής υποδόριας ινσουλίνης για έξι διαφορετικούς τύπους ινσουλίνης. Το μοντέλο αποτελείται από δέκα διαμερίσματα και δεκαέξι παραμέτρους. Το υπομοντέλο κάθε τύπου ινσουλίνης περιλαμβάνει δύο με τρία διαμερίσματα και δύο με τρεις παραμέτρους και όλα συνδέονται με το διαμέρισμα που αναπαριστά την κινητική της ινσουλίνης στο πλάσμα. Οι παράμετροι του μοντέλου είναι εξατομικευμένοι και υπολογίζονται με βάση κλινικά δεδομένα.

Τέλος, η ομάδα της Wilinska [105] δημοσίευσε μελέτη αξιολόγησης έντεκα εναλλακτικών μοντέλων κινητικής της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο με βάση πειραματικά δεδομένα ατόμων με ΣΔΤ1. Με κριτήρια την πολυπλοκότητα και τον βαθμό προσαρμογής στα δεδομένα, ως καταλληλότερο επιλέχθηκε ένα μοντέλο που προσομοιώνει την ύπαρξη δύο καναλιών αργής και γρήγορης απορρόφησης της ινσουλίνης και παραμετροποιεί την τοπική εξασθένηση της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο.

- **Μοντέλα Κινητικής της Υποδόριας Γλυκόζης**

Τα μοντέλα προσομοίωσης της κινητικής της υποδόριας γλυκόζης λαμβάνουν υπόψη τη σχέση μεταξύ της γλυκόζης στο πλάσμα και της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό, που περιβάλλεται από τον λιπώδη ιστό. Η γλυκόζη πλάσματος διαχωρίζεται από τη γλυκόζη στο διάμεσο υγρό μέσω τριχοειδικού φραγμού. Επομένως, οι μεταβολές της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό εμφανίζονται ως μεταβολές της γλυκόζης στο πλάσμα, μέσω του ρυθμού διάχυσης της γλυκόζης εγκάρσια του τριχοειδικού φραγμού καθώς και μέσω του ρυθμού απομάκρυνσης της γλυκόζης από το διάμεσο υγρό κατά την αξιοποίηση της γλυκόζης από τον λιπώδη ιστό.

Με χρήση της τεχνικής της μικροδιάλυσης έχει καταγραφεί κλίση μεταβλητού μέτρου μεταξύ της γλυκόζης πλάσματος και της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό [106]. Ακόμη, έχει αναδειχθεί η ύπαρξη χρονικών καθυστερήσεων μεταξύ της γλυκόζης στο πλάσμα και της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό [107]. Από την ομάδα της Wilinska [109] αναπτύχθηκαν εννέα διαμερισματικά μοντέλα για να αντιμετωπιστούν οι διαφοροποιήσεις στην κλίση μεταξύ της γλυκόζης πλάσματος και της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό. Τα επιμέρους μοντέλα διαφοροποιούνται ως προς τα εκκινούμενα από το φυσιολογικό σύστημα κανάλια, που εισέρχονται ή εγκαταλείπουν το διαμέρισμα του διαμέσου υγρού. Όλα τα μοντέλα προσδιορίζονται από τα δεδομένα ατόμων με ΣΔΤ1. Ως καταλληλότερο επιλέχθηκε το μοντέλο που περιελάμβανε την απομάκρυνση σταθερής ποσότητας γλυκόζης από το διάμεσο υγρό και τη μεταφορά γλυκόζης από το πλάσμα στο διάμεσο υγρό ως αποτέλεσμα της δράσης της ινσουλίνης. Σε μια άλλη μελέτη [108] χρησιμοποιήθηκαν δύο μοντέλα για την προσομοίωση των χρονικών καθυστερήσεων μεταξύ της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό και της γλυκόζης στο πλάσμα. Συγκεκριμένα, αναπτύχθηκε ένα ευθύ μοντέλο μεταφοράς μάζας για την πρόβλεψη των τιμών της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό με βάση τη γλυκόζη πλάσματος και ένα αντίστροφο μοντέλο για την πρόβλεψη των τιμών της γλυκόζης πλάσματος με βάση τη γλυκόζη στο διάμεσο υγρό. Από τα αποτελέσματα των δύο μοντέλων προσδιορίζεται η μέση χρονική καθυστέρηση μεταξύ της γλυκόζης πλάσματος και της εκτιμώμενης τιμής της με βάση τη γλυκόζη στο διάμεσο υγρό.

- **Μοντέλα Απορρόφησης της Γλυκόζης από το Έντερο**

Η λαμβανόμενη από το γεύμα γλυκόζη απορροφάται από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα, μεταφέρεται στο ήπαρ και διανέμεται στους περιφερικούς ιστούς μέσω της αιματικής κυκλοφορίας. Για την προσομοίωση της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως διαμερισματικά μοντέλα που περιλαμβάνουν διαμερίσματα για την αναπαράσταση του στομάχου και του εντέρου. Καταγράφεται διαμερισματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων με μοναδιαίες παραμέτρους μεταφοράς μεταξύ των διαμερισμάτων [111]. Ο Honorka και οι συνεργάτες του [112] χρησιμοποιούν επίσης διαμερισματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων για να περιγράψουν τη διάσπαση των υδατανθράκων και την απορρόφηση της γλυκόζης στην αιματική κυκλοφορία. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης [113] λαμβάνεται υπόψη η διαφοροποίηση του γλυκαιμικού δείκτη μεταξύ των διαφόρων κατηγοριών υδατανθράκων, οπότε, στο μοντέλο απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο που αναπτύχθηκε, προσομοιώνεται η λήψη μεικτών γευμάτων με υδατάνθρακες με ορισμό τριών διαφορετικών ρυθμών απορρόφησης, που αντιστοιχούν σε σάκχαρα, σε άμυλο γρήγορης απορρόφησης και άμυλο αργής απορρόφησης. Το μοντέλο γεύματος της Dalla Man [114] χρησιμοποιεί τρία διαμερίσματα: δύο για την αναπαράσταση του στομάχου (στερεά και υγρή κατάσταση τροφής) και ένα για την αναπαράσταση του εντέρου. Το μοντέλο θεωρεί σταθερό ρυθμό εντερικής απορρόφησης ενώ ο ρυθμός γαστρικής κένωσης είναι

μεταβαλλόμενος και ορίζεται ως μη γραμμική συνάρτηση της ποσότητας των υδατανθράκων στο στομάχι.

- **Μοντέλα Κινητικής της Γλυκαγόνης Πλάσματος, Μοντέλα Δράσης της Γλυκαγόνης και Μοντέλα Κινητικής της Υποδόριας Γλυκαγόνης**

Κατά τα τελευταία χρόνια είναι διαρκώς αυξανόμενος ο αριθμός των διορμονικών συστημάτων ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου, που αναπτύσσονται και περιλαμβάνουν και έγχυση γλυκαγόνης εκτός από έγχυση ινσουλίνης. Κρίνεται, συνεπώς, αναγκαίο να εντάσσονται στο μοντέλο του εικονικού ασθενή μοντέλα προσομοίωσης της κινητικής της γλυκαγόνης και της κινητικής της υποδόριας γλυκαγόνης, προκειμένου να είναι δυνατή η αξιολόγηση διορμονικών ελεγκτών γλυκόζης.

Η Dalla Man και η ομάδα της [115] έχουν εντάξει τη γλυκαγόνη στο αρχικό μοντέλο γεύματος [114]. Για την προσομοίωση της κινητικής της γλυκαγόνης πλάσματος χρησιμοποιείται διαμερισματικό μοντέλο με ένα διαμέρισμα, δύο από τις παραμέτρους του οποίου αντιπροσωπεύουν την απόκριση των α -κυττάρων στο επίπεδο της γλυκόζης και στον ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης και αντικατοπτρίζουν τη διαρκώς μειούμενη απόκριση των α -κυττάρων λόγω της αυξανόμενης διάρκειας του ΣΔ. Στο μοντέλο κινητικής της γλυκόζης και δράσης της ινσουλίνης έχει προστεθεί και η δράση της γλυκαγόνης με την προσθήκη στο μοντέλο ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης της καθυστερημένης επίδρασης της γλυκαγόνης επί της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Τέλος, προσομοιώνεται η κινητική της υποδόριας γλυκαγόνης με χρήση διαμερισματικού μοντέλου δύο διαμερισμάτων και τριών παραμέτρων.

Η ομάδα του Imperial [116] έχει επεκτείνει το απλοποιημένο μοντέλο του Bergman για την προσομοίωση της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης, ενσωματώνοντας ένα διαμέρισμα για τη δράση της εξωγενώς χορηγούμενης γλυκαγόνης στην ενδογενή παραγωγή της γλυκόζης. Παράλληλα, αναπτύχθηκε ένα μοντέλο για την προσομοίωση της κινητικής της υποδόριας γλυκαγόνης με χρήση δύο διαμερισμάτων και δύο παραμέτρων.

- **Μοντέλα Προσομοίωσης της Επίδρασης της Φυσικής Άσκησης στον Μεταβολισμό Γλυκόζης**

Η φυσική άσκηση επιδρά καθοριστικά στη διαμόρφωση των επιπέδων γλυκόζης. Η παροδική αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και η αξιοποίηση της γλυκόζης από τους μύες μέσω της επαυξημένης διαθεσιμότητας μεταφορέων γλυκόζης, που παρατηρούνται κατά τη φυσική άσκηση, οδηγούν συχνά σε εμφάνιση υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Κρίνεται, συνεπώς, ουσιώδες να εξετάζεται η δυνατότητα αποτελεσματικής διαχείρισης αυτής της διαταραχής από το σύστημα ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου, με στόχο την πρόληψη υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Για τον σκοπό αυτό έχουν πραγματοποιηθεί προσπάθειες προσομοίωσης της επίδρασης της φυσικής άσκησης στον μεταβολισμό γλυκόζης. Καταγράφεται επέκταση του απλοποιημένου μοντέλου μέσω χρησιμοποίησης μαθηματικού μοντέλου με κατάλληλη προσαρμογή των παραμέτρων για την παρατήρηση

της επίδρασης της φυσικής άσκησης σε υγιή άτομα, σε άτομα με ΣΔΤ2 και σε άτομα με ΣΔΤ1 [117].

Σε επόμενη μελέτη, πραγματοποιήθηκε επέκταση του απλοποιημένου μοντέλου έτσι ώστε να λαμβάνεται υπόψη η αυξημένη απορρόφηση της γλυκόζης, λόγω της αυξημένης κατανάλωσης ενέργειας, και οι μεγαλύτερης διάρκειας μεταβολές στη δράση της ινσουλίνης κατά τη φυσική άσκηση [118]. Ακόμη, χρησιμοποιήθηκαν οι μεταβολές του καρδιακού ρυθμού για την ανίχνευση και την ποσοτικοποίηση (ένταση και διάρκεια) της φυσικής άσκησης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης [119], ενσωματώθηκε στο μοντέλο του Sorensen μοντέλο για την εκτίμηση των μεταβολών στη συγκέντρωση της γλυκόζης λόγω φυσικής άσκησης και το νέο μοντέλο, που προέκυψε, αξιολογήθηκε σε δεδομένα ατόμων ΣΔΤ1, που είχαν συλλεχθεί κατά τη διάρκεια φυσικής άσκησης.

Η ομάδα της Dalla Man [120] ανέπτυξε τρία μοντέλα για την προσομοίωση της ενεργότητας της γλυκόζης και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ως συνάρτησης του καρδιακού ρυθμού, κατά τη διάρκεια και μετά τη λήξη της φυσικής άσκησης. Τα μοντέλα αξιολογήθηκαν σε διάφορα επίπεδα ήπιας και μέτριας έντασης φυσικής άσκησης και το ένα μοντέλο προέκυψε αξιόπιστο. Οι φυσιολογικές διαφορές μεταξύ υψηλής έντασης φυσικής άσκησης και μέτριας έντασης φυσικής άσκησης δεν έχουν διευκρινιστεί. Η μείωση των επιπέδων γλυκόζης που επιφέρει η μέτριας έντασης άσκηση δεν παρουσιάζει μεγάλη απόκλιση από την αντίστοιχη μείωση λόγω της υψηλής έντασης άσκησης, ενώ και η μεταβολή στα επίπεδα ελεύθερης ινσουλίνης, γλυκαγόνης, κορτιζόλης και ελεύθερων λιπαρών οξέων στον οργανισμό μετά την άσκηση δεν διαφοροποιείται ιδιαίτερα μεταξύ μέτριας έντασης και υψηλής έντασης φυσικής άσκησης [121].

Τα παραπάνω μοντέλα αποτελούν δομικά στοιχεία των υπολογιστικών συστημάτων που έχουν αναπτυχθεί για την προσομοίωση του ατόμου με ΣΔΤ1. Στη συνέχεια περιγράφονται ολοκληρωμένα μοντέλα εικονικών ασθενών, τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί για την *in silico* αξιολόγηση της απόδοσης ελεγκτών γλυκόζης.

Μοντέλο Honorka

Το συγκεκριμένο μοντέλο [112] περιλαμβάνει ένα διαμερισματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων για την προσομοίωση της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης. Για την περιγραφή της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο χρησιμοποιείται ένα διαμερισματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων. Ακόμη, το μοντέλο Honorka περιλαμβάνει ένα διαμερισματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων για την κινητική της υποδόριας ινσουλίνης και ένα πρώτης τάξης μοντέλο για την προσομοίωση της κινητικής της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο. Η δυνατότητα του συγκεκριμένου μοντέλου να προσομοιώνει τις διαφοροποιήσεις του μεταβολισμού της γλυκόζης μεταξύ των ατόμων με ΣΔ άλλα και για το ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας, αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό του. Συγκεκριμένα, για την προσομοίωση της μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων, το μοντέλο περιλαμβάνει έναν πληθυσμό 18 εικονικών ασθενών, οι παράμετροι των οποίων υπολογίστηκαν

βάσει κλινικών δεδομένων ή πιθανοτικών κατανομών. Για την προσομοίωση της μεταβλητότητας στο ίδιο το άτομο, οι παράμετροι του κάθε ατόμου μεταβάλλονται μέσω εφαρμογής ημιτονοειδών ταλαντώσεων. Εντούτοις, η συγκεκριμένη μέθοδος δεν εξασφαλίζει απόλυτα φυσιολογική μεταβλητότητα και απαιτεί περαιτέρω επεξεργασία. Παράλληλα, βελτιώσεις πιθανόν να απαιτούνται και στο μοντέλο απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο, που θεωρείται απλοϊκό [2].

Μοντέλο εικονικού ασθενή Medtronic

Η εταιρεία Medtronic [122] ανέπτυξε υπολογιστικό σύστημα προσομοίωσης του ΣΔΤ1 με στόχο την αξιολόγηση της απόδοσης του συστήματος ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου, που σχεδιάστηκε στο πλαίσιο ερευνητικής μελέτης της εταιρείας και το οποίο βασιζόταν στον PID έλεγχο. Στο μοντέλο προσομοίωσης συνδυάστηκε το απλοποιημένο μοντέλο του Bergman με δύο διαμερισματικά μοντέλα για την προσομοίωση της κινητικής της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο και της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο. Το μοντέλο περιλαμβάνει δέκα εικονικούς ασθενείς, οι παράμετροι των οποίων υπολογίστηκαν βάσει δεδομένων ατόμων με ΣΔΤ1. Οι παράμετροι μπορούν να μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης, αναπαριστώντας επιτυχημένα τη μεταβλητότητα του μεταβολισμού της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι ημερήσιες διακυμάνσεις των παραμέτρων του απλοποιημένου μοντέλου (ενεργότητα γλυκόζης, ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενδογενής παραγωγή γλυκόζης) εισάγονταν στο μοντέλο σε περίπτωση που παρατηρούνταν πολύ υψηλές τιμές σφαλμάτων RMSE. Στα μειονεκτήματα του μοντέλου ανήκουν η απλοποιημένη αναπαράσταση της κινητικής της γλυκόζης, η υπερεκτιμημένη ενεργότητα γλυκόζης και η μικρής διάρκειας δράση της ινσουλίνης [2].

Μοντέλο Dalla Man

Το συγκεκριμένο μοντέλο αποτελείται από ένα πολύπλοκο δίκτυο διαμερισμάτων [123]. Το υποσύστημα της γλυκόζης περιλαμβάνει ένα διαμερισματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων, για την ινσουλινο-εξαρτώμενη και την ινσουλινο-ανεξάρτητη χρήση της γλυκόζης. Το υποσύστημα της ινσουλίνης χρησιμοποιεί ένα διαμερισματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων, που αντιπροσωπεύουν το ήπαρ και το πλάσμα, αντίστοιχα. Η κινητική της υποδόριας ινσουλίνης προσομοιώνεται με ένα διαμερισματικό μοντέλο τριών διαμερισμάτων. Για την περιγραφή της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο χρησιμοποιείται ένα διαμερισματικό μοντέλο τριών διαμερισμάτων, που αναπαριστούν το στομάχι (στερεά και υγρή κατάσταση τροφής) και το έντερο.

Αρχικά, για τον προσδιορισμό των 35 παραμέτρων του μοντέλου χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος των δεδομένων υγιών ατόμων, τα οποία είχαν υποβληθεί σε πρωτόκολλο γεύματος τριπλού ιχνηθέτη. Με χρήση ιχνηθετών υπολογίστηκαν οι ροές γλυκόζης και ινσουλίνης κατά τη λήψη γεύματος. Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας δεδομένα από ένα σύνολο ατόμων με ΣΔΤ2 προσδιορίστηκαν οι παράμετροι για την προσομοίωση του ατόμου με ΣΔΤ2. Το αρχικό μοντέλο δεν περιελάμβανε το μοντέλο προσομοίωσης της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης, καθώς σχεδιάστηκε για την αναπαράσταση ατόμων, στα οποία η έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας διατηρείται έως κάποιο βαθμό. Για να επιτευχθεί η προσομοίωση ατόμων με ΣΔΤ1, το μοντέλο κινητικής της υποδόριας

ινσουλίνης χρησιμοποιήθηκε σε δεύτερο χρόνο, αντικαθιστώντας το αρχικό μοντέλο για την έκκριση της ινσουλίνης. Παράλληλα, τροποποιήθηκε η παράμετρος της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης για να προσομοιωθεί η υψηλή βασική συγκέντρωση γλυκόζης, που χαρακτηρίζει τα άτομα με ΣΔΤ1. Οι υπόλοιπες παράμετροι δεν μεταβλήθηκαν.

Το μοντέλο Dalla Man παρέχει τη δυνατότητα προσομοίωσης μιας τυπικής ημέρας με τρία γεύματα. Προκειμένου το μοντέλο να λαμβάνει υπόψη τη διαφοροποίηση της απόκρισης των β-κυττάρων και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της ημέρας, θεωρήθηκε ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη ήταν 25% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια του βραδινού γεύματος σε σύγκριση με το πρωινό και το μεσημεριανό γεύμα. Αντίστοιχα, θεωρήθηκε ότι η απόκριση των β-κυττάρων ήταν 25% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια του μεσημεριανού γεύματος σε σχέση με το πρωινό και το βραδινό γεύμα. Η λεπτομερής αναπαράσταση της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο ενισχύει σημαντικά την ποιότητα της προσομοίωσης και αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό του μοντέλου, που το διαφοροποιεί από τα υπόλοιπα. Στα μειονεκτήματα κατατάσσεται η παράλειψη εισαγωγής ημερήσιας μεταβλητότητας σε κάποιες παραμέτρους.

Μοντέλο Sorensen

Το μοντέλο Sorensen [124] είναι ένα διαμερισματικό μοντέλο, αποτελούμενο από πολύπλοκο δίκτυο διαμερισμάτων, που βασίζεται σε φυσιολογικό μοντέλο προηγούμενης μελέτης [125]. Το μοντέλο διαιρεί το σώμα σε έξι διαμερίσματα: (1) τον εγκέφαλο, που αντιπροσωπεύει το κεντρικό νευρικό σύστημα, (2) την καρδιά και τους πνεύμονες, που αντιπροσωπεύουν τους ταχέως αναμειγνυόμενους αγγειακούς όγκους της καρδιάς, των πνευμόνων και των αρτηριών, (3) την περιφέρεια, που περιλαμβάνει τους σκελετικούς μύες και τον λιπώδη ιστό, (4) το έντερο, (5) το ήπαρ, και (6) τους νεφρούς. Το υποσύστημα της γλυκόζης και το υποσύστημα της ινσουλίνης δομούνται ως ξεχωριστά διαμερισματικά μοντέλα έξι διαμερισμάτων και συνδέονται μέσω μεταβολικών ρυθμών και ροών ελέγχου. Το υποσύστημα της γλυκαγόνης έχει απλούστερη δομή και αποτελείται από ένα διαμέρισμα.

Το μοντέλο του Sorensen χρησιμοποιήθηκε αρχικά για να περιγράψει τον μεταβολισμό γλυκόζης υγιούς ατόμου. Αποτελούνταν από 22 μη γραμμικές εξισώσεις. Για την προσομοίωση ατόμου με ΣΔΤ1, παραλείφθηκαν οι εξισώσεις που περιέγραφαν την ενδογενή έκκριση ινσουλίνης και χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα προηγούμενων μελετών για τη ρύθμιση των παραμέτρων. Το μοντέλο που προέκυψε αναπαριστά τον μέσο εικονικό ασθενή και διατηρεί σταθερές τις παραμέτρους του. Συνεπώς, το μοντέλο παραλείπει να προσομοιώσει τις διαφοροποιήσεις του μεταβολισμού της γλυκόζης μεταξύ των ατόμων αλλά και για το ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας και θεωρείται ελλιπές.

Μοντέλο Fabietti

Η ανάπτυξη του συγκεκριμένου μοντέλου βασίστηκε στο απλοποιημένο μοντέλο, το οποίο μεταβλήθηκε ώστε να προσομοιωθεί ο μεταβολισμός γλυκόζης σε άτομα με ΣΔΤ1 [126]. Στόχος ήταν η ανάπτυξη ενός υπολογιστικού συστήματος για την αξιολόγηση ελεγκτών γλυκόζης που χρησιμοποιούν την υποδόρια οδό. Το διαμερισματικό μοντέλο της κινητικής της γλυκόζης τροποποιήθηκε ώστε να

περιλαμβάνει δύο διαμερίσματα και το μοντέλο έκκρισης της ινσουλίνης αντικαταστάθηκε από μοντέλο για τη χορήγηση της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο. Ακόμη, χρησιμοποιείται μοντέλο προσομοίωσης της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο, μέσω του οποίου εισάγονται τα γεύματα και οι ενδοφλέβιες δόσεις γλυκόζης. Το μοντέλο λαμβάνει υπόψη τη μεταβολή της ευαισθησίας στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της ημέρας λόγω του μεταβλητού κίρκαδικού ρυθμού και αναπαριστά την κίρκαδική μεταβλητότητα μέσω ημιτονοειδούς συνάρτησης, της οποίας το πλάτος και η φάση προσδιορίζονται εκ των προτέρων με βάση το άτομο με ΣΔΤ1. Ωστόσο, αδυνατεί να προσομοιώσει τη μεταβλητότητα του μεταβολισμού γλυκόζης μεταξύ των ατόμων με ΣΔ, καθώς αναπαριστά τον μέσο ασθενή. Συγκεκριμένα, δέκα από τις παραμέτρους του μοντέλου ρυθμίζονται είτε με βάση τη βιβλιογραφία είτε με βάση δεδομένα ατόμων με ΣΔΤ1. Οι υπόλοιπες τέσσερις προσδιορίζονται από κλινικά δεδομένα. Σε αυτές περιλαμβάνονται η ευαισθησία στην ινσουλίνη, μια σταθερά σχετική με την κατανομή της ινσουλίνης στο πλάσμα και μια χρονική σταθερά για τη διάχυση της ινσουλίνης στο πλάσμα και στα απομακρυσμένα διαμερίσματα της ινσουλίνης.

3.3.2. Προσομοιωτής UVa T1DM

Ο προσομοιωτής UVa T1DM [127] αποτελεί ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο υπολογιστικό σύστημα για την *in silico* αξιολόγηση της απόδοσης και της ευρωστίας των ελεγκτών γλυκόζης σε άτομα με ΣΔΤ1. Ενσωματώνει το μοντέλο Dalla Man, που αποτελείται από ένα πολύπλοκο δίκτυο διαμερισμάτων και τροποποιείται κατάλληλα ώστε να προσομοιώνει μεταβολισμό γλυκόζης σε άτομα με ΣΔΤ1, υποδόριες μετρήσεις γλυκόζης και εξωγενή χορήγηση υποδόριας ινσουλίνης. Το μοντέλο περιγράφει το σύστημα γλυκόζης-ινσουλίνης μετά τη λήψη γεύματος και συσχετίζει τις συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος και ινσουλίνης πλάσματος με τις ροές γλυκόζης, δηλαδή (1) με την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης, (2) τον ρυθμό εμφάνισης της γλυκόζης, (3) τη χρήση της γλυκόζης, και (4) την αποβολή γλυκόζης μέσω των νεφρών και με τις ροές ινσουλίνης, δηλαδή (1) με τον ρυθμό εμφάνισης της ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο και (2) με την εξασθένιση της ινσουλίνης.

Το υποσύστημα της γλυκόζης περιγράφεται από διαμερισματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων: η ινσουλινο-ανεξάρτητη χρήση συμβαίνει στο πρώτο διαμέρισμα, αναπαρίσταται από σταθερό όρο και αντιστοιχεί στην απορρόφηση της γλυκόζης από τον εγκέφαλο και τα ερυθροκύτταρα, ενώ η ινσουλινο-εξαρτώμενη χρήση συμβαίνει στο δεύτερο (απομακρυσμένο) διαμέρισμα και αντιστοιχεί στην απορρόφηση της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς, που εξαρτάται με μη γραμμικό τρόπο από την ποσότητα γλυκόζης στους ιστούς και την ποσότητα της ινσουλίνης στο διάμεσο υγρό. Ως είσοδοι στο υποσύστημα της γλυκόζης εισέρχονται ο ρυθμός εμφάνισης της γλυκόζης και η ενδογενής παραγωγή της γλυκόζης. Ο ρυθμός εμφάνισης της γλυκόζης περιγράφεται μέσω ενός μη γραμμικού διαμερισματικού μοντέλου για την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο, το οποίο αποτελείται από τρία διαμερίσματα. Τα δύο διαμερίσματα αναπαριστούν το στομάχι (στερεή και υγρή κατάσταση) και το τρίτο το έντερο. Ο ρυθμός γαστρικής κένωσης δεν είναι σταθερός αλλά θεωρείται μη γραμμική συνάρτηση της ποσότητας των υδατανθράκων στο στομάχι. Η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ είναι γραμμικά εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση της γλυκόζης

στο πλάσμα και από ένα καθυστερημένο σήμα ινσουλίνης. Οι έξοδοι του υποσυστήματος της γλυκόζης προκύπτουν από (1) την έκκριση της γλυκόζης από τους νεφρούς, που πραγματοποιείται όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος υπερβαίνει ένα όριο, (2) την ινσουλινο-εξαρτώμενη χρήση και (3) την ινσουλινο-ανεξάρτητη χρήση.

Το υποσύστημα της ινσουλίνης αποτελείται από δύο διαμερίσματα, που αντιστοιχούν στο ήπαρ και το πλάσμα. Μοναδική είσοδο του υποσυστήματος για το μοντέλο ατόμου με ΣΔΤ1 αποτελεί ο ρυθμός εμφάνισης της ινσουλίνης στο πλάσμα, που είναι γραμμική συνάρτηση της υποδόρια εγχεόμενης ινσουλίνης και της μονομερούς ινσουλίνης, που ισορροπεί με την εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη. Οι έξοδοι του υποσυστήματος είναι δύο και περιγράφουν με γραμμικό τρόπο την εξασθένηση της ινσουλίνης.

Η κινητική της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο προσομοιώνεται από ένα διαμερισματικό μοντέλο τριών διαμερισμάτων. Η κινητική της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο περιγράφεται από ένα μοντέλο πρώτης τάξης. Ακόμη, ο προσομοιωτής ενσωματώνει μοντέλο για την προσομοίωση των ανακρίβειών στις μετρήσεις γλυκόζης και μοντέλο προσομοίωσης της αντλίας έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης.

Ο προσομοιωτής περιλαμβάνει τρία σύνολα εικονικών ασθενών, που αντιστοιχούν σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες, προσομοιώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη μεταβλητότητα του μεταβολισμού της γλυκόζης μεταξύ των ατόμων με ΣΔΤ1. Για να επιτευχθεί αυτό, οι κατανομές των παραμέτρων των ατόμων με ΣΔΤ1 προέκυψαν από τις αντίστοιχες κατανομές υγιών ενήλικων πληθυσμών με το μέσο διάνυσμα των παραμέτρων κάθε υγιούς ενήλικου πληθυσμού να τροποποιείται έτσι ώστε να προσομοιωθεί η υψηλή βασική συγκέντρωση γλυκόζης, που χαρακτηρίζει τα άτομα με ΣΔΤ1. Ακόμη, οι κατανομές των παραμέτρων σε παιδιά και εφήβους προήλθαν από τους ενήλικες με ΣΔΤ1 με την εισαγωγή κάποιων αλλαγών στο μέσο διάνυσμα παραμέτρων έτσι ώστε, για παράδειγμα, η ευαισθησία στην ινσουλίνη να είναι υψηλότερη για τα παιδιά και χαμηλότερη για τους εφήβους σε σύγκριση με την ευαισθησία των ενηλίκων.

Πρόσφατα, ο προσομοιωτής UVa T1DM [115] επεκτάθηκε ώστε να προσομοιώνει και την εξωγενή χορήγηση της γλυκαγόνης στον υποδόριο χώρο. Για την προσομοίωση της κινητικής της γλυκαγόνης πλάσματος χρησιμοποιείται διαμερισματικό μοντέλο με ένα διαμέρισμα, δύο από τις παραμέτρους του οποίου αντιπροσωπεύουν την απόκριση των α -κυττάρων στο επίπεδο της γλυκόζης και στον ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης και αντικατοπτρίζουν τη διαρκώς μειούμενη απόκριση των α -κυττάρων λόγω της αυξανόμενης διάρκειας του ΣΔ. Στο υποσύστημα της γλυκόζης έχει προστεθεί και η δράση της γλυκαγόνης με την προσθήκη στο μοντέλο ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης της καθυστερημένης επίδρασης της γλυκαγόνης επί της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Τέλος, προσομοιώνεται η κινητική της υποδόριας γλυκαγόνης με χρήση διαμερισματικού μοντέλου δύο διαμερισμάτων και τριών παραμέτρων. Παράλληλα, προστέθηκε στον προσομοιωτή μοντέλο για την περιγραφή της κινητικής της γλυκόζης σε κατάσταση υπογλυκαιμίας, το οποίο θεωρεί ότι η ινσουλινο-εξαρτώμενη χρήση αυξάνεται όταν

η συγκέντρωση της γλυκόζης μειώνεται κάτω από ένα συγκεκριμένο κατώφλι. Τέλος, χρησιμοποιήθηκαν πιο ρεαλιστικοί ορισμοί για τη ρύθμιση σημαντικών κλινικών παραμέτρων, όπως ο λόγος ινσουλίνης-υδατανθράκων και ο συντελεστής διόρθωσης, και ορίστηκαν πιο αυστηρά κριτήρια κατά την «παραγωγή» των προφίλ των εικονικών ασθενών, προκειμένου να αποκλειστούν ασθενείς με μη αληθοφανή φυσιολογικά προφίλ.

3.4. Περιοριστικοί Παράγοντες και Προκλήσεις στον Έλεγχο Γλυκόζης

Η ανωτερότητα του ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου σε σύγκριση με τις υπάρχουσες πρακτικές για την αντιμετώπιση του ΣΔΤ1 έχει αναδειχθεί σε μια σειρά *in silico* αλλά και κλινικών μελετών, κάποιες από τις οποίες παρουσιάστηκαν σε προηγούμενη ενότητα. Εντούτοις, η έρευνα σχετικά με την ανάπτυξη προηγμένων αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου προσδιορίζεται ακόμα μέσα από την ύπαρξη ποικίλων περιορισμών, που δυσχεραίνουν την εύρεση γενικής και αξιόπιστης λύσης στο μη γραμμικό πρόβλημα του γλυκαιμικού ελέγχου. Οι περιορισμοί αυτοί, που τέθηκαν επί τάπητος και στην εισαγωγή του κεφαλαίου, ορίζουν τα ζητήματα που οφείλει να διαχειριστεί κανείς κατά τη σχεδίαση ενός ελεγκτή γλυκόζης και τα οποία σχετίζονται με:

- Την πολυπλοκότητα του ρυθμιστικού μηχανισμού της γλυκόζης, που χαρακτηρίζεται από μη γραμμικότητες και μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων αλλά και για το ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι διακυμάνσεις της ευαισθησίας στην ινσουλίνη αποτελούν βασικό παράγοντα αυτής της μεταβλητότητας. Συνεπώς, η ένταξη μοντέλων μεταβολισμού της γλυκόζης στον ελεγκτή θεωρείται ουσιαστική, τόσο για την πρόβλεψη όσο και για τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης.
- Την ανάγκη εξατομίκευσης των αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου. Η ύπαρξη της μεταβλητότητας καθιστά αναγκαία τη δυνατότητα προσαρμογής των παραμέτρων των αλγορίθμων ελέγχου στα διαφορετικά προφίλ κάθε ατόμου με ΣΔΤ1.
- Την υψηλού βαθμού δυσκολία η οποία εμπεριέχεται στον βέλτιστο καθορισμό του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης, κυρίως λόγω της παρουσίας διαταραχών που εντάσσονται στη φυσιολογική καθημερινότητα ενός ατόμου και επιδρούν στη διαμόρφωση των επιπέδων γλυκόζης, όπως τα γεύματα, η φυσική άσκηση και το άγχος. Η προσπάθεια διαχείρισης των παραπάνω διαταραχών και ρύθμισης των υψηλών επιπέδων γλυκόζης μέσω της χορήγησης ινσουλίνης εμπεριέχει τον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων, τα οποία παρεμποδίζουν το κλείσιμο του βρόχου, λόγω της ανάγκης άμεσης αντιμετώπισής τους. Η πρόληψη των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, συνεπώς, αποτελεί κύριο ζήτημα στην ανάπτυξη αλγορίθμων τεχνητού παγκρέατος, που υφίστανται τροποποιήσεις προκειμένου να εφαρμόζουν τεχνικές ελέγχου για τη μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας.
- Τις χρονικές καθυστερήσεις λόγω της επιλογής της υποδόριας οδού, οι οποίες μπορούν να διαφοροποιούνται από άτομο σε άτομο. Ένας αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης πρέπει να αντιμετωπίζει τις καθυστερήσεις λόγω του χρόνου που απαιτείται τόσο για να εκδηλωθεί η δράση της

υποδόρια χορηγούμενης ινσουλίνης, όσο και για να ανιχνευθούν τα νέα επίπεδα γλυκόζης αίματος στον υποδόριο χώρο, όπου γίνεται η μέτρηση.

- Τον δεδομένο βαθμό αβεβαιότητας και ανακρίβειας που χαρακτηρίζει τις μετρήσεις των ΔΣΜΓ, λόγω της ύπαρξης θορύβου και χρονικών καθυστερήσεων.

Τα παραπάνω ζητήματα καταδεικνύουν την ανάγκη σχεδίασης ενός εύρωστου αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου, που θα μπορεί να αντιμετωπίζει τις διαφορετικές πηγές σφαλμάτων και διαταραχών με στόχο τη ρύθμιση και τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός φυσιολογικών ορίων. Η διαχείριση του παράγοντα της υπογλυκαιμίας αποτελεί κρίσιμο σημείο της σχεδίασης.

3.4.1. Το Ζήτημα της Υπογλυκαιμίας

Η υπογλυκαιμία αποτελεί την πιο κοινή επιπλοκή της ινσουλινοθεραπείας στον ΣΔΤ1 και τον κύριο περιοριστικό παράγοντα κατά την προσπάθεια επίτευξης καλού γλυκαιμικού ελέγχου. Για να θεωρηθεί ένα σύστημα ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου βέλτιστο, προσομοιώνοντας τη λειτουργία του φυσιολογικού παγκρέατος, θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη ότι η υπογλυκαιμία δεν συνιστά φυσικό επακόλουθο του ΣΔΤ1. Συνεπώς, κατά τη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης, δεν θα πρέπει να υποκαθίσταται το πρόβλημα της υπεργλυκαιμίας με την εμφάνιση επικίνδυνων υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Αντιθέτως, έναν από τους κύριους στόχους κατά τη σχεδίαση του ελεγκτή θα πρέπει να αποτελεί η μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμικών επεισοδίων, τόσο σε επίπεδο έντασης όσο και σε επίπεδο συχνότητας.

Η σωστή ρύθμιση του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης μέσω ελεγκτών γλυκόζης κλειστού βρόχου κατά τη διάρκεια της νύχτας συγκεντρώνει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς διαχειρίζεται το κρίσιμο πρόβλημα της νυχτερινής υπογλυκαιμίας, με το οποίο έρχονται αντιμέτωπα τα άτομα με ΣΔΤ1 λόγω των υψηλών συγκεντρώσεων προηγούμενης χορηγημένης ινσουλίνης. Εφόσον το τεχνητό πάγκρεας παρέχει τη δυνατότητα γλυκαιμικού ελέγχου ακόμα και κατά τη διάρκεια του ύπνου, η ανάπτυξη ενός αποδοτικού αλγορίθμου συμβάλλει στην πρόληψη των νυχτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων και στη βελτίωση της ποιότητας του γλυκαιμικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της ημέρας, δεδομένου ότι επιτυγχάνει έναρξη της ημέρας του ατόμου με αποδεκτά επίπεδα γλυκόζης [46]. Σε μια σειρά μελετών έχει καταγραφεί η ανωτερότητα του ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου στην πρόληψη της νυχτερινής υπογλυκαιμίας και στη μείωση των νυχτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων, σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία [37][46][47][48][52][64].

Όλα τα παραπάνω έχουν οδηγήσει στην υιοθέτηση μιας σειράς στρατηγικών σχεδίασης με σκοπό την πρόληψη της υπογλυκαιμίας. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται κάποιες από τις ευρέως χρησιμοποιούμενες τεχνικές.

1. Μεταβαλλόμενο Επιθυμητό Επίπεδο Γλυκόζης

Η συγκεκριμένη ρύθμιση υιοθετείται σε πολλές προσεγγίσεις για την πρόληψη της υπογλυκαιμίας σε κατάσταση νηστείας, σε μεταγευματική κατάσταση ή κατά τη διάρκεια της νύχτας. Συνήθως επιλέγεται υψηλότερο επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νύχτας και των

μεταγευματικών περιόδων, οπότε η αυξημένη χορήγηση ινσουλίνης μπορεί να οδηγήσει σε υπογλυκαιμικά επεισόδια, και χαμηλότερο επίπεδο σε όλα τα υπόλοιπα διαστήματα της ημέρας [155][156]. Σε άλλη προσέγγιση [38] το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης αναπροσαρμόζεται διαρκώς με βάση το τρέχον επίπεδο γλυκόζης, ένα κατώτατο επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και έναν εκθετικό συντελεστή, με στόχο να αντικατοπτρίζει κάθε στιγμή την αναμενόμενη συμπεριφορά του προφίλ γλυκόζης.

2. Ανακοίνωση Γεύματος

Η ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης μετά τη λήψη γεύματος αποτελεί έναν από τους κύριους στόχους του τεχνητού παγκρέατος. Συχνά, η αντιμετώπιση της διαταραχής των γευμάτων αποκλειστικά μέσω της απόκρισης του ελεγκτή στα αυξανόμενα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης δεν είναι αποτελεσματική. Η μη έγκαιρη απόκριση του ελεγκτή σε συνδυασμό με την καθυστέρηση στην έναρξη δράσης της ινσουλίνης, που χορηγείται λόγω των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης, οδηγεί σε πολλές περιπτώσεις στην εμφάνιση μεταγευματικών υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Για να αποφευχθεί ο περιορισμός του πλήρως κλειστού συστήματος, οι ελεγκτές σχεδιάζονται ως υβριδικοί ή ημι-κλειστού βρόχου, δεχόμενοι ως εισόδους την ποσότητα των υδατανθράκων στο επικείμενο γεύμα και το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μέχρι την κατανάλωση του γεύματος. Στη συνέχεια, οι αλγόριθμοι ελέγχου υιοθετούν μια προσέγγιση εμπρόσθιας τροφοδότησης, χορηγώντας έγκαιρα μια δόση ινσουλίνης, η οποία υπολογίζεται με βάση την ποσότητα υδατανθράκων και τον λόγο ινσουλίνης-υδατανθράκων [42]. Σε άλλη περίπτωση, η δόση ινσουλίνης προσδιορίζεται μέσω του σωματικού βάρους του ατόμου [58].

Πολλοί ελεγκτές χρησιμοποιούν περισσότερο προηγμένα δυναμικά μοντέλα, τα οποία προσπαθούν να συλλάβουν την επίδραση των γευμάτων στα επίπεδα γλυκόζης. Λόγω της ύπαρξης της κερκαδικής μεταβλητότητας άλλα και της δράσης άλλων παραγόντων, η ευαισθησία στην ινσουλίνη μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ημέρας, με αποτέλεσμα να μεταβάλλεται και η ποσότητα της απαιτούμενης δόσης ινσουλίνης για την αντιμετώπιση της επίδρασης του γεύματος. Αυτό το μεταβαλλόμενο προφίλ έχει οδηγήσει, για παράδειγμα, στην ανάπτυξη μοντέλων που αναπροσαρμόζουν τον λόγο ινσουλίνης-υδατανθράκων για κάθε τύπο γεύματος (πρωινό- μεσημεριανό- βραδινό) ανάλογα με την επίδραση των προηγούμενων γευμάτων στα επίπεδα γλυκόζης [128] [129]. Εκτός αυτού, σε ελεγκτές όπως ο MPC δεν απαιτείται ξεχωριστό δυναμικό μοντέλο για τη χορήγηση γεύματος, καθώς ο ίδιος ο ελεγκτής μπορεί να υπολογίζει κατάλληλη δόση ινσουλίνης, ενσωματώνοντας στο μοντέλο πρόβλεψής του την επίδραση του γεύματος. Τότε ο ελεγκτής προβλέπει τα μελλοντικά επίπεδα γλυκόζης ως συνάρτηση των προηγούμενων τιμών γλυκόζης και ινσουλίνης και των πληροφοριών που σχετίζονται με τα γεύματα και ενσωματώνει, συνεπώς, τη μελλοντική επίδραση του γεύματος στον υπολογισμό του μελλοντικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης [130].

Συνοψίζοντας, μέσω της ανακοίνωσης γεύματος, η έγκαιρη χορήγηση της κατάλληλης δόσης ινσουλίνης πριν από την εμφάνιση της επίδρασης του

γεύματος συμβάλλει στη μείωση των διακυμάνσεων των επιπέδων γλυκόζης και στη ρύθμισή τους εντός φυσιολογικών ορίων για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

3. Ανίχνευση Γεύματος

Η συγκεκριμένη τεχνική στοχεύει στο να διαχειριστεί την περίπτωση όπου το άτομο με ΣΔΤ1 παραλείπει την ανακοίνωση επικείμενου γεύματος. Επειδή αυτή η παράλειψη αποτελεί συχνό φαινόμενο της διαχείρισης του ΣΔ, η χρησιμοποίηση μιας τεχνικής που θα αντισταθμίζει την επίδραση του γεύματος, χωρίς να απαιτείται κάποια εξωτερική πληροφορία από τον ασθενή, θεωρείται προτιμητέα επιλογή. Οι μετρήσεις γλυκόζης μαζί με ένα σύνολο κατωφλίων για τα επίπεδα γλυκόζης, οι ρυθμοί μεταβολής της γλυκόζης και οι ρυθμοί μεταβολής αυτών αξιοποιούνται για τη σχεδίαση ενός αλγορίθμου ανίχνευσης γεύματος. Όταν ανιχνεύεται κάποιο γεύμα, ο αλγόριθμος χρησιμοποιείται για να εκκινήσει τη χορήγηση επιπλέον δόσης ινσουλίνης ή για να ειδοποιήσει τον ασθενή. Η γευματική δόση ινσουλίνης μπορεί να χορηγηθεί ως μια δόση ή να διασπαστεί σε πολλές μικρότερες ως απόκριση στους παλμούς γεύματος που ανιχνεύονται. Η προσέγγιση αυτή εξαλείφει την ανάγκη παρέμβασης του ασθενούς, καθιστά το σύστημα πλήρως κλειστού βρόχου και μειώνει τα υπογλυκαιμικά επεισόδια που προκαλούνται από την παράλειψη της ανακοίνωσης γεύματος ή τη χορήγηση λανθασμένης δόσης ινσουλίνης, λόγω της λανθασμένης εκτίμησης της ποσότητας υδατανθράκων στο επικείμενο γεύμα από τον ασθενή.

Καταγράφονται διάφοροι αλγόριθμοι ανίχνευσης γευμάτων. Από την ομάδα του Dassau [131] προτείνεται αλγόριθμος που χρησιμοποιεί ένα σχήμα ψηφοφορίας για την ανίχνευση γεύματος, με βάση τον συνδυασμό τεσσάρων διαφορετικών μεθόδων για τον υπολογισμό του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης. Σε άλλη μελέτη από την ίδια ομάδα [132] χρησιμοποιείται η πρώτη παράγωγος του λαγκρανζιανού πολυωνύμου παρεμβολής τριών σημείων για τον υπολογισμό του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης. Από την ομάδα των Lee, Bequette [133] αναπτύχθηκε αλγόριθμος όπου χρησιμοποιούνται ένα FIR φίλτρο και οι πρώτες και δεύτερες παράγωγοι της γλυκόζης για την παραγωγή παλμών γεύματος, όταν ικανοποιείται ένα σύνολο συνθηκών. Οι παλμοί γεύματος μετατρέπονται σε g υδατανθράκων μέσω ενός εξατομικευμένου συντελεστή. Η ομάδα του Cameron [134] παρουσίασε έναν πιθανοτικό και εξελισσόμενο αλγόριθμο για να ανιχνεύει γεύματα και να προβλέπει το σχήμα τους αλλά και να εκτιμά την επίδραση του γεύματος στα επίπεδα γλυκόζης. Σε κάποια άλλη μελέτη [135] έχει προταθεί αλγόριθμος που βασίζεται στην επεξεργασία στατιστικών σημάτων. Ο αλγόριθμος ενσωματώνει ένα γραμμικοποιημένο μοντέλο, που τροφοδοτεί με σήματα γλυκόζης τον ανιχνευτή, και πραγματοποιεί στατιστικά τεστ υποθέσεων διπλής κατεύθυνσης για να διαπιστώσει εάν κάποιο γεύμα καταναλώθηκε εντός ορισμένου χρονικού παραθύρου στο παρελθόν ή εντός ενός ακόμη παλαιότερου χρονικού παραθύρου.

4. Ενεργή Ινσουλίνη (Insulin On Board -IOB) και Ανατροφοδότηση Ινσουλίνης

Η χρήση της υποδόριας οδού εισάγει καθυστέρηση στην εκδήλωση της δράσης της ινσουλίνης, η οποία μπορεί να παραμένει ενεργή για αρκετές ώρες μετά τη χορήγηση. Ο όρος *Insulin On Board (IOB)* χρησιμοποιείται για να περιγράψει την ποσότητα της ινσουλίνης από προηγούμενες δόσεις, που παραμένει ενεργή. Οι σύγχρονες αντλίες ινσουλίνης περιλαμβάνουν την επιλογή IOB, που συμβάλλει στον υπολογισμό της επόμενης απαιτούμενης δόσης ινσουλίνης. Κρίνεται, επομένως, χρήσιμο οι αλγόριθμοι ελέγχου τεχνητού παγκρέατος να ενσωματώνουν τον υπολογισμό της IOB, προκειμένου να λαμβάνουν υπόψη τη δράση της προηγούμενης χορηγημένης ινσουλίνης και να παρέχουν προστασία απέναντι στον κίνδυνο της υπερδοσολογίας και στον συνεπαγόμενο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Αυτό επιτυγχάνεται με ορισμό συνθηκών οι οποίες θα πρέπει να ικανοποιούνται για να επιτρέπεται η χορήγηση της επόμενης δόσης ινσουλίνης, ενώ η μη ικανοποίηση των ορισμένων συνθηκών συνεπάγεται συχνά διακοπή της χορήγησης ινσουλίνης. Η χρήση της IOB έχει καταγραφεί σε αρκετές μελέτες, όπου συνήθως για τον υπολογισμό χρησιμοποιούνται οι bolus δόσεις ινσουλίνης ενός ορισμένου χρονικού διαστήματος, οι οποίες σταθμίζονται ανάλογα με τη χρονική στιγμή της χορήγησής τους με έναν εκθετικό χρονικό συντελεστή [42][133]. Σε άλλη μελέτη έχουν χρησιμοποιηθεί καμπύλες δράσης της ινσουλίνης για τον υπολογισμό της IOB [136].

Μια ακόμη τεχνική για τον έλεγχο της ποσότητας της ενεργής χορηγημένης ινσουλίνης αποτελεί η ανατροφοδότηση ινσουλίνης, που παρουσιάστηκε για πρώτη φορά από την ομάδα του Steil [137]. Η συγκεκριμένη μέθοδος χρησιμοποιεί ένα φαρμακοκινητικό μοντέλο [138] για την εκτίμηση της ποσότητας της ινσουλίνης στο πλάσμα, η οποία ανατροφοδοτείται ως αναλογικός όρος για να μειώσει τον προτεινόμενο από τον ελεγκτή ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης. Σε πρόσφατη μελέτη [36], η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με PID ελεγκτή για την αποφυγή υπογλυκαιμικών επεισοδίων μετά το πρωινό γεύμα και επέφερε τα επιθυμητά αποτελέσματα.

5. Συστήματα Προειδοποίησης Υπογλυκαιμίας

Η ανάπτυξη αλγορίθμων για την πρόβλεψη υπογλυκαιμικών επεισοδίων αποτελεί μια ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική στην προσπάθεια πρόληψης της υπογλυκαιμίας. Βασίζεται στην ανάπτυξη ενός αλγορίθμου πρόβλεψης των μελλοντικών επιπέδων γλυκόζης και στον ορισμό ενός συνόλου συνθηκών για το επίπεδο της γλυκόζης και για τον ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης. Για τη σχεδίαση του αλγορίθμου πρόβλεψης το ενδιαφέρον στρέφεται σε μοντέλα οδηγούμενα από τα δεδομένα, που χρησιμοποιούν μεθόδους αναγνώρισης του συστήματος, προκειμένου να προσδιορίσουν μια συναρτησιακή σχέση μεταξύ της εισόδου (πχ. ινσουλίνη, γεύμα) και της γλυκόζης, με βάση την οποία εκτιμούν τη μελλοντική τιμή της γλυκόζης για ορισμένο ορίζοντα πρόβλεψης. Οι παράμετροι του μοντέλου προσδιορίζονται μέσα από την εκπαίδευση του μοντέλου με δεδομένα ανοιχτού βρόχου του εκάστοτε ασθενούς. Σε πολλές περιπτώσεις, οι παράμετροι δεν διατηρούνται σταθερές, αλλά επιλέγεται η αναπροσαρμογή

τους σε πραγματικό χρόνο κατά τη διάρκεια του ελέγχου κλειστού βρόχου μέσω της αναγνώρισής τους από τα πρόσφατα δεδομένα του ατόμου. Για την ανάπτυξη εμπειρικών μοντέλων πρόβλεψης οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες τεχνικές είναι:

- Τα **Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα** (πολυεπίπεδα perceptrons [139], νευρωνικά δίκτυα ακτινικών συναρτήσεων βάσης [140], αναδρομικά νευρωνικά δίκτυα [141], wavelet νευρωνικά δίκτυα [142]). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι προσεγγίσεις [140] [142], όπου η μέρα χωρίζεται σε τέσσερα διαστήματα (πρωί, απόγευμα, βράδυ, νύχτα) και για κάθε διάστημα κατασκευάζεται ένα διαφορετικό μοντέλο, με βάση την παρατήρηση ότι οι τιμές της συγκέντρωσης γλυκόζης αίματος σε αυτά τα διαστήματα είναι ασυσχέτιστες. Για την παραγωγή προβλέψεων σε κάθε διάστημα χρησιμοποιούνται δεδομένα γλυκόζης, ινσουλίνης, γεύματος, φυσικής άσκησης και επιπέδων stress.
- Τα **αυτοπαλινδρομικά μοντέλα** και συγκεκριμένα τα μοντέλα αυτοπαλινδρόμησης (AR μοντέλα) [143], τα μοντέλα αυτοπαλινδρόμησης κινητού μέσου όρου (ARMA μοντέλα) [144][145], τα μοντέλα αυτοπαλινδρόμησης με εξωγενείς εισόδους (ARX μοντέλα) [147][148] και τα μοντέλα αυτοπαλινδρόμησης κινητού μέσου όρου με εξωγενείς εισόδους (ARMAX μοντέλα) [146]. Στις παραπάνω προσεγγίσεις, η αναγνώριση των μοντέλων χρονοσειρών πραγματοποιείται με εφαρμογή της μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων και χρήση δεδομένων γλυκόζης, ινσουλίνης και σε κάποιες περιπτώσεις και γευμάτων. Οι παράμετροι είτε προσδιορίζονται με βάση ένα σύνολο εκπαίδευσης, δηλαδή τα δεδομένα του ασθενούς, και διατηρούνται σταθερές (μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων), είτε αναπροσαρμόζονται σε πραγματικό χρόνο με χρήση ενός παράγοντα λήθης, που σταθμίζει τα δεδομένα του ασθενούς, έτσι ώστε τα πιο πρόσφατα δεδομένα να συμμετέχουν πιο ενεργά στον προσδιορισμό των παραμέτρων (μέθοδος σταθμισμένων ελαχίστων τετραγώνων). Μια σύγκριση των δύο μεθόδων υπολογισμού των παραμέτρων πραγματοποιείται στην προσέγγιση [146] για τον προσδιορισμό των παραμέτρων ενός ARX μοντέλου, που χρησιμοποιεί δεδομένα γλυκόζης, ινσουλίνης και γευμάτων. Οι δύο μέθοδοι προκύπτουν ισοδύναμες αλλά καθώς αυξάνεται ο ορίζοντας πρόβλεψης, ο εφάπαξ προσδιορισμός των παραμέτρων μέσα από ένα σύνολο εκπαίδευσης αποδίδει πιο ακριβείς προβλέψεις. Στη μελέτη [145] το ARMA μοντέλο πρόβλεψης αναγνωρίζεται με τη μέθοδο σταθμισμένων ελαχίστων τετραγώνων, χρησιμοποιώντας μόνο δεδομένα γλυκόζης. Ο παράγοντας λήθης μεταβάλλεται κάθε φορά που εντοπίζεται ισχυρή μεταβολή των παραμέτρων ενός χρονικού βήματος σε σχέση με τις παραμέτρους του προηγούμενου χρονικού βήματος, έτσι ώστε να λαμβάνονται υπόψη οι πολύ πρόσφατες μετρήσεις γλυκόζης. Στόχος αυτής της ρύθμισης είναι η ταχεία προσαρμογή του μοντέλου στα νέα δεδομένα για την έγκαιρη πρόβλεψη επικείμενου υπογλυκαιμικού

επεισοδίου. Στη μελέτη [148] πραγματοποιείται συγχώνευση ενός αναδρομικού νευρωνικού δικτύου και ενός ARX μοντέλου, έτσι ώστε η μελλοντική τιμή της γλυκόζης να προκύπτει ως ο γραμμικός συνδυασμός των προβλέψεων των δύο μοντέλων. Οι παράμετροι των δύο μοντέλων ανανεώνονται βάσει δεδομένων γλυκόζης και ινσουλίνης. Το ARX μοντέλο συνδυάζεται με μια ενότητα διόρθωσης της πρόβλεψης, που περιλαμβάνει ένα γραμμικό μοντέλο πρόβλεψης του σφάλματος πρόβλεψης του ARX μοντέλου, βασισμένο σε τιμές γλυκόζης και στις πρώτες και δεύτερες παραγώγους αυτών.

- το **φίλτρο Kalman** [149][150], όπου οι προβλέψεις πραγματοποιούνται μέσω της εκτίμησης του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης. Το φίλτρο Kalman σταθμίζει την πιθανότητα η μεταβολή των επιπέδων γλυκόζης να οφείλεται στον θόρυβο κατά τη μέτρηση και την πιθανότητα να οφείλεται σε πραγματική αλλαγή των επιπέδων γλυκόζης, με στόχο να παρέχει ασφαλή εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης και της πρώτης και δεύτερης παραγώγου αυτών. Όπως ήδη έχει αναφερθεί, το φίλτρο εκδηλώνει τη δράση του σε δύο βήματα. Αρχικά, εκτιμά τη μελλοντική κατάσταση με βάση τις δεδομένες μέχρι το προηγούμενο χρονικό βήμα πληροφορίες, και στη συνέχεια, όταν για το τρέχον χρονικό βήμα καταστεί διαθέσιμη η τιμή της εξόδου του συστήματος, αυτή χρησιμοποιείται για τη διόρθωση της αρχικής εκτίμησης της κατάστασης.
- η **στατιστική πρόβλεψη** [151] που χρησιμοποιεί ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης για την παραγωγή προβλέψεων με βάση δεδομένα γλυκόζης και προσαρμόζει τις στατιστικές ιδιότητες των προβλέψεων για τη βελτίωση της απόδοσης. Συγκεκριμένα, πραγματοποιούνται πολλαπλές στατιστικές γραμμικές προβλέψεις με παράθυρο παλινδρόμησης μεταξύ 5 και 75 λεπτών και ορίζοντα πρόβλεψης μεταξύ 0 και 20 λεπτών. Στη συνέχεια, βελτιώνεται η ακρίβεια των προβλέψεων για κάθε χρονικό παράθυρο και ορίζοντα πρόβλεψης, πρώτον μέσω της αφαίρεσης της προκατάληψης της πρόβλεψης ως προς τον ορίζοντα πρόβλεψης, το χρονικό παράθυρο και την τυπική απόκλιση των δεδομένων παλινδρόμησης και, δεύτερον, μέσω κατάλληλης προσαρμογής της συσχέτισης μεταξύ των δεδομένων και των μελλοντικών, άγνωστων προβλέψεων. Στο επόμενο βήμα εκτιμάται η ακρίβεια της πρόβλεψης για κάθε ορίζοντα πρόβλεψης και χρονικό παράθυρο, χρησιμοποιώντας τον ορίζοντα πρόβλεψης, το χρονικό παράθυρο και την τυπική απόκλιση των δεδομένων παλινδρόμησης. Ακολούθως, αφαιρείται η προκατάληψη της πρόβλεψης ως προς το χρονικό παράθυρο και τον ορίζοντα πρόβλεψης, συνδυάζονται οι προβλέψεις διαφορετικών χρονικών παραθύρων σε μια πρόβλεψη ανά ορίζοντα πρόβλεψης και αφαιρείται η εναπομείνασα προκατάληψη της πρόβλεψης ως προς τον ορίζοντα πρόβλεψης. Η μοντελοποίηση της προκατάληψης της πρόβλεψης και της σχέσης μεταξύ των προβλέψεων διαφορετικών χρονικών παραθύρων πραγματοποιείται off-line με χρήση ενός συνόλου εκπαίδευσης. Οι διορθωμένες προβλέψεις και οι

εκτιμώμενες τυπικές αποκλίσεις χρησιμοποιούνται για να προσδιοριστούν οι πιθανότητες υπογλυκαιμίας, οι οποίες εκκινούν ειδοποιήσεις υπογλυκαιμικών επεισοδίων εφόσον υπερβαίνουν τα ορισμένα κατώφλια εμπιστοσύνης.

Η πρόβλεψη υπογλυκαιμικών επεισοδίων συνήθως συνδυάζεται με κάποιες ενισχυτικές ρυθμίσεις για τη βελτίωση της απόδοσης κατά την πρόληψη της υπογλυκαιμίας. Αυτές οι ρυθμίσεις μπορούν να περιλαμβάνουν σταδιακή εξασθένηση του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης [153], διακοπή της χορήγησης ινσουλίνης [154], ενδοφλέβια έγχυση δεξτρόζης, έγχυση γλυκόζης στον υποδόριο χώρο [152] ή ηχητικές/οπτικές ειδοποιήσεις [153][154] προς τον ασθενή προκειμένου να προλάβει την επερχόμενη υπογλυκαιμία πχ. με κατανάλωση συγκεκριμένης ποσότητας υδατανθράκων.

6. Άνιση Απόδοση Ποινής (Unequal Penalization)

Ο αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου μπορεί να διαμορφωθεί έτσι ώστε να αποδίδει διαφορετική βαρύτητα στην υπεργλυκαιμία και την υπογλυκαιμία, λαμβάνοντας υπόψη την ασύμμετρη φύση της αντιμετώπισης του ΣΔ, στην οποία τα υπογλυκαιμικά επεισόδια θεωρούνται βραχυπρόθεσμα πιο επικίνδυνα από τα υπεργλυκαιμικά επεισόδια. Με κατάλληλη προσαρμογή των παραμέτρων, η απόκριση του αλγορίθμου καθίσταται επιθετικότερη κατά την προσπάθεια αποφυγής υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε σχέση με την απόκριση κατά τη διαχείριση υπεργλυκαιμικών επεισοδίων.

Ο MPC έλεγχος είναι μια από τις τεχνικές ελέγχου που μπορούν να ενσωματώσουν την άνιση απόδοση ποινής. Για την επίτευξη αυτής της ασύμμετρης απόκρισης, η συνάρτηση κόστους του ελεγκτή διαμορφώνεται έτσι ώστε να αποδίδει μεγαλύτερο βάρος στην υπογλυκαιμία απ' ό,τι στην υπεργλυκαιμία, σε αντίθεση με τις κλασικές συναρτήσεις κόστους που βαρύνουν ισότροπα τα υπογλυκαιμικά και τα υπεργλυκαιμικά επεισόδια. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω κατάλληλης διαμόρφωσης της συνθήκης για τη μέγιστη και την ελάχιστη τιμή της μεταβλητής εξόδου, και συγκεκριμένα με την κατάλληλη ρύθμιση των μεταβλητών χαλάρωσης των άνω και κάτω ορίων της εξόδου (εν προκειμένω της γλυκόζης), έτσι ώστε η μεταβλητή χαλάρωσης του κάτω ορίου να καθιστά πιο ισχυρό τον κάτω περιορισμό της τιμής της εξόδου σε σχέση με τον άνω περιορισμό [160]. Στην μελέτη [157] πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ συμμετρικής και ασύμμετρης συνάρτησης κόστους ενός MPC ελεγκτή και προέκυψε ότι η τελευταία επιδεικνύει ανώτερη απόδοση ως προς την αποφυγή υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Στην προσέγγιση [158] χρησιμοποιείται πολυ-παραμετρικός MPC ελεγκτής, που επιλύει το πρόβλημα βελτιστοποίησης αναζητώντας τη βέλτιστη λύση εντός επιτρεπτών περιοχών, οι οποίες ορίζονται από τους περιορισμούς και τις παραμέτρους της συνάρτησης κόστους. Για τη διαχείριση του προβλήματος της υπογλυκαιμίας, ο ελεγκτής ενσωματώνει ασύμμετρη συνάρτηση κόστους και αποδίδει προτεραιότητα στην ικανοποίηση των περιορισμών που αφορούν την υπογλυκαιμία. Ο ελεγκτής

επιδεικνύει υψηλή απόδοση, ανάλογη με τον παραδοσιακό MPC ελεγκτή, αλλά με χαμηλότερο υπολογιστικό κόστος.

7. Προγραμματισμός Κέρδους (Gain Scheduling)

Ο Προγραμματισμός Κέρδους (Gain Scheduling-GS) αποτελεί μια προσέγγιση ελέγχου μη γραμμικών συστημάτων, που χρησιμοποιεί μια οικογένεια γραμμικών ελεγκτών, καθένας από τους οποίους παρέχει ικανοποιητικό έλεγχο ενός διαφορετικού λειτουργικού σημείου του μη γραμμικού συστήματος. Η χρήση του GS στον έλεγχο γλυκόζης εμπνέεται από το φυσιολογικό πάγκρεας και τη διαδικασία μεταβολισμού της γλυκόζης, όπου ο βαθμός δράσης της ινσουλίνης διαφοροποιείται μεταξύ των διαφορετικών γλυκαιμικών περιοχών: η δράση της ινσουλίνης είναι κυρίαρχη στην περιοχή υπεργλυκαιμίας, βρίσκεται σε ισορροπία με τη δράση της γλυκαγόνης στην περιοχή ευγλυκαιμίας, ενώ είναι σχεδόν μηδενική στην περιοχή υπογλυκαιμίας, όπου κυριαρχεί η δράση της γλυκαγόνης [160].

Ένας αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης χρησιμοποιεί την τεχνική GS για να διαχειριστεί κάθε περιοχή των επιπέδων γλυκόζης μέσω ενός διαφορετικού γραμμικού ελεγκτή, προσαρμοσμένου στο διαφορετικό προφίλ της κάθε περιοχής. Καθώς η πλειοψηφία των μέχρι σήμερα αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης πραγματοποιούν μόνο έγχυση ινσουλίνης, ο ελεγκτής που εφαρμόζει τη μέθοδο GS παρέχει διαφορετικά επίπεδα ινσουλίνης για τις διαφορετικές γλυκαιμικές περιοχές. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω του καθορισμού των προγραμματιστικών παραμέτρων, οι οποίες χρησιμοποιούνται για να επιλεγεί ο κατάλληλος γραμμικός ελεγκτής για την εκάστοτε περιοχή γλυκαιμίας. Η όλη προσέγγιση ξεπερνά τους περιορισμούς του γραμμικού ελέγχου, που είναι επαρκής μόνο στη γειτονιά ενός λειτουργικού σημείου, και παρέχει απόδοση παρόμοια με αυτή των μη γραμμικών ελεγκτών, αλλά με χαμηλότερη πολυπλοκότητα. Ένας MPC ελεγκτής σε συνδυασμό με την GS τεχνική χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη [159] και προέκυψε ότι η GS προσέγγιση ενίσχυσε την απόδοση του ελεγκτή στην πρόληψη της υπογλυκαιμίας.

8. Διορμονικά Συστήματα Ελέγχου

Τα διορμονικά συστήματα ελέγχου γλυκόζης περιλαμβάνουν αλγορίθμους, που εκτιμούν σε κάθε χρονικό βήμα ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και ρυθμό έγχυσης γλυκαγόνης. Η γλυκαγόνη δεν χορηγείται στο πλαίσιο αντιμετώπισης της υπογλυκαιμίας αλλά η δράση της συνδυάζεται διαρκώς με τη δράση της ινσουλίνης για την επίτευξη καλού γλυκαιμικού ελέγχου, κατά το πρότυπο λειτουργίας του φυσιολογικού παγκρέατος. Στον ΣΔΤ1 η απουσία ινσουλίνης συχνά συνοδεύεται από την απώλεια της δυνατότητας έκκρισης γλυκαγόνης ως απόκρισης στην υπογλυκαιμία. Επιπλέον, η θεραπεία με ινσουλίνη επιφέρει εξασθένηση της λειτουργικότητας ορμονών που δρουν ενάντια στην υπογλυκαιμία και, επομένως, αυξάνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Η ανάπτυξη διορμονικών ελεγκτών γλυκόζης, συνεπώς, προσεγγίζοντας τη λειτουργία του φυσιολογικού παγκρέατος, μπορεί να αναστείλει τα παραπάνω

φαινόμενα, να μειώσει τα υπογλυκαιμικά επεισόδια που προκαλεί η δράση της ινσουλίνης και να αυξήσει σημαντικά το διάστημα παραμονής των επιπέδων γλυκόζης εντός φυσιολογικών ορίων. Προσπάθειες ανάπτυξης διοριστικών ελεγκτών γλυκόζης καταγράφονται στις μελέτες [39][40]-[42] [57]-[59][116][161], οι περισσότερες από τις οποίες έχουν παρουσιαστεί σε προηγούμενη ενότητα. Σε αυτές χρησιμοποιούνται PID, PD, Fading Memory PD, MPC ελεγκτές χορήγησης ινσουλίνης και PID, PD, Fading Memory PD ελεγκτές και ευρετικοί κανόνες για τη χορήγηση γλυκαγόνης. Τα αποτελέσματα των μελετών αναδεικνύουν την υπεροχή του διοριστικού συστήματος ελέγχου ως προς την πρόληψη υπογλυκαιμικών επεισοδίων και την αύξηση του χρόνου ευγλυκαιμίας, σε σύγκριση με απλά συστήματα ελέγχου χορήγησης ινσουλίνης.

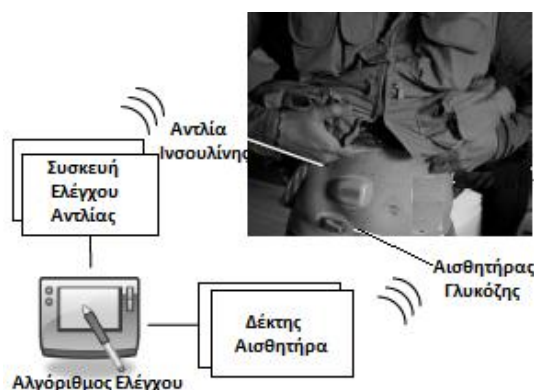
Όλες οι προαναφερθείσες τεχνικές καθιστούν για τους αλγορίθμους ελέγχου γλυκόζης εφικτό τον στόχο πρόληψης της υπογλυκαιμίας και ενισχύουν την προσπάθεια ανάπτυξης ενός συστήματος ελέγχου που θα μιμείται τη λειτουργία του φυσιολογικού παγκρέατος σε καταστάσεις νηστείας, γεύματος, άσκησης, κατά τη διάρκεια ημέρας και νύχτας.

Κεφάλαιο 4

Ανάπτυξη Συστήματος Ελέγχου Γλυκόζης με χρήση Αναλογικού-Διαφορικού Ελεγκτή με Εξασθένηση Μνήμης

4.1. Εισαγωγή

Τα άτομα που έρχονται αντιμέτωπα με τον ΣΔ καλούνται να προλάβουν και να διαχειριστούν εναλλασσόμενες καταστάσεις υπεργλυκαιμίας και υπογλυκαιμίας. Οι σύγχρονες μέθοδοι διατήρησης της ευγλυκαιμίας περιλαμβάνουν τη χρήση ΔΣΜΓ και συμβατικών διατάξεων μέτρησης για τον περιοδικό έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης αίματος, και την αξιοποίηση είτε των πολλαπλών ημερήσιων ενέσιμων δόσεων ινσουλίνης είτε των αντλιών συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης για τη χορήγηση της ινσουλίνης. Για να θεωρηθεί επιτυχής η παραπάνω διαδικασία, απαιτείται η παρακολούθηση μιας σειράς παραγόντων, όπως των τρεχόντων και προηγούμενων επιπέδων γλυκόζης και δόσεων ινσουλίνης, των ωρών λήψης των γευμάτων και της ποσότητας των περιεχόμενων υδατανθράκων στα γεύματα, της φυσικής άσκησης και της εξατομικευμένης μεταβαλλόμενης ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Οι πρακτικές δυσκολίες που εισάγονται για το άτομο με ΣΔ εξαιτίας της παραπάνω απαίτησης σε συνδυασμό με την αδυναμία ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης κατά τη διάρκεια του ύπνου υπογραμμίζουν την ανάγκη για την αυτοματοποίηση του συνεχούς ελέγχου της γλυκόζης μέσω ενός συστήματος ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου.



Σχήμα 4.1: Ενδεικτικό διάγραμμα του συστήματος «Τεχνητού Παγκρέατος»

Κατά τα τελευταία χρόνια εντείνονται οι προσπάθειες για την ανάπτυξη αλγορίθμων που παρέχουν κλειστού βρόχου έλεγχο γλυκόζης. Ένας τέτοιος αλγόριθμος θα συνέβαλλε στη σύνδεση μιας ΔΣΜΓ και μιας συσκευής συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης εντός ενός ενιαίου συστήματος ελέγχου (Σχήμα 4.1), ικανού να

παρέχει συνεχή και επιτυχή γλυκαιμικό έλεγχο με την απαίτηση μηδενικής ή ελάχιστης παρέμβασης από τον χρήστη. Η υπεροχή αυτών των συστημάτων σε σύγκριση με τις συμβατικές θεραπείες μέσω συσκευών εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης είναι δεδομένη και τα ουσιαστικά πλεονεκτήματα που εισάγονται από τη χρήση αυτών συζητήθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο, όπου παρουσιάστηκαν και οι τελευταίες εξελίξεις σε σχέση με την ανάπτυξη ελεγκτών γλυκόζης κλειστού βρόχου. Τα ζητήματα που ανακύπτουν κατά τη σχεδίαση ενός τέτοιου ελεγκτή γλυκόζης είναι πολλαπλά και σχετίζονται τόσο με τα χαρακτηριστικά του βιολογικού συστήματος μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης και τις καθημερινές διαταραχές (πχ. γεύματα) που αυτό καλείται να διαχειριστεί, όσο και με τις ανακρίβειες, τον θόρυβο και τις καθυστερήσεις που εισάγονται κατά την προσπάθεια προσέγγισης και ελέγχου αυτού του φυσιολογικού συστήματος μέσω του τριπτύχου ΔΣΜΓ-Αλγόριθμος Ελέγχου-Αντλία Συνεχούς Έγχυσης Ινσουλίνης.

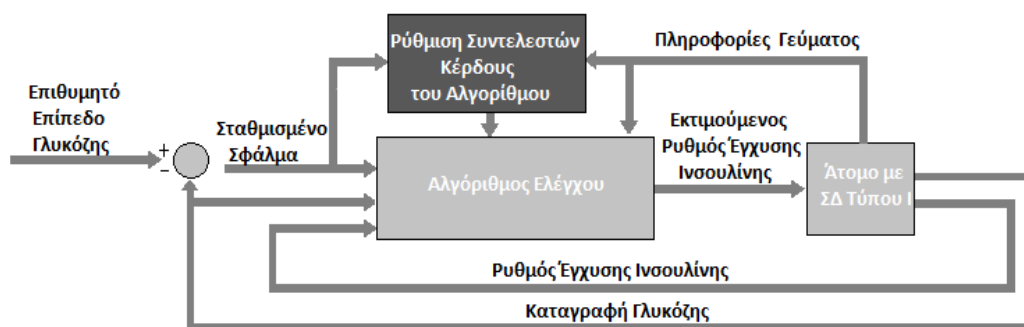
Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω ζητήματα, και με στόχο την επίτευξη συνεχούς και ικανοποιητικού γλυκαιμικού ελέγχου, στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας επιχειρείται η σχεδίαση και αξιολόγηση ενός αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης, ο οποίος εκτιμά ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης χρησιμοποιώντας την υποδόρια οδό. Πιο συγκεκριμένα, ο αλγόριθμος χρησιμοποιεί μετρήσεις γλυκόζης από μια ΔΣΜΓ, προηγούμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και δεδομένα γευμάτων και εκτιμά σε πραγματικό χρόνο τον βέλτιστο ρυθμό εγχέομενης ινσουλίνης, αποσκοπώντας στη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος εντός των αποδεκτών ορίων 70-180 mg/dl. Οι καθυστερήσεις κατά τη μέτρηση της γλυκόζης αλλά και κατά τη χορήγηση ινσουλίνης, εξαιτίας της χρήσης της υποδόριας οδού, ο θόρυβος, οι διαταραχές και η εγγενής μη γραμμικότητα του συστήματος μεταβολισμού της γλυκόζης αποτελούν στοιχεία που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο κατά τη σχεδίαση του αλγορίθμου, καθώς πυροδοτούν την ανάγκη ενσωμάτωσης στρατηγικών που θα αντισταθμίζουν τέτοιου είδους ζητήματα και θα συμβάλλουν στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης.

Για την ανάπτυξη του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης χρησιμοποιείται μια παραλλαγή του κλασικού PID ελέγχου, ο Αναλογικός-Διαφορικός έλεγχος με Εξασθένηση Μνήμης (Fading Memory Proportional Derivative –FMPD), η οποία έχει προταθεί από τον Ward και την ομάδα του [41]. Ο αρχικός FMPD αλγόριθμος εμπλουτίζεται με χρήση μιας σειράς τεχνικών-στρατηγικών, προκειμένου να παρέχει καλό γλυκαιμικό έλεγχο. Τέτοιες τεχνικές αποτελούν (1) η διαρκής προσαρμογή των παραμέτρων του αλγορίθμου, (2) η πρόβλεψη των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, (3) η ανακοίνωση γεύματος, (4) ο υπολογισμός της insulin on board (ινσουλίνη που έχει χορηγηθεί και παραμένει ενεργή). Η ανακοίνωση του λαμβανόμενου γεύματος, μέσω της εισαγωγής στον αλγόριθμο της ποσότητας των περιεχόμενων υδατανθράκων στο γεύμα, αποτελεί το μοναδικό σημείο του αλγορίθμου, που απαιτεί την παρέμβαση του χρήστη.

4.2. Μεθοδολογία

Ο αλγόριθμος ελέγχου βασίζεται στη συνδυασμένη χρήση Αναλογικού-Διαφορικού (PD) Ελέγχου με Εξασθένηση Μνήμης (FMPD Έλεγχος) και μιας σειράς μεθόδων, που αποσκοπούν στην ενίσχυση του αρχικού FMPD αλγορίθμου κατά την προσπάθεια πρόληψης υπογλυκαιμικών και υπεργλυκαιμικών επεισοδίων. Πιο

συγκεκριμένα, ο αλγόριθμος ελέγχου ενσωματώνει ένα σύστημα ρύθμισης των συντελεστών αναλογικού και διαφορικού κέρδους του ελεγκτή σε πραγματικό χρόνο και ένα σύστημα πρόβλεψης των μελλοντικών επιπέδων γλυκόζης για την πρόβλεψη επικείμενων υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Η πρόσφατη καταγραφή της γλυκόζης, ο προηγούμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης καθώς και η ώρα και η ποσότητα των περιεχόμενων υδατανθράκων στα ληφθέντα γεύματα, εισέρχονται ανά 5 λεπτά στον αλγόριθμο ελέγχου, ο οποίος υπολογίζει τον βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και την bolus δόση ινσουλίνης σε περίπτωση γεύματος, αφού προηγουμένως έχουν αναπροσαρμοσθεί οι παράμετροι ελέγχου, δηλαδή το αναλογικό και το διαφορικό κέρδος. Το σύστημα πρόβλεψης των μελλοντικών επιπέδων γλυκόζης επιτρέπει τη χορήγηση του προτεινόμενου βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης και της προγευματικής δόσης εφόσον δεν επίκειται υπογλυκαιμικό επεισόδιο, ενώ σε αντίθετη περίπτωση διακόπτει τη χορήγηση της βασικής δόσης ινσουλίνης και επιτρέπει υπό προϋποθέσεις τη χορήγηση της προγευματικής δόσης. Τελικό σημείο ελέγχου αποτελεί ο δείκτης IOB (Insulin On Board), το επίπεδο του οποίου καθορίζει τη χορήγηση ή μη της βασικής δόσης ινσουλίνης και της προγευματικής δόσης ινσουλίνης. Η γενική αρχιτεκτονική του αλγορίθμου παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.2.



Σχήμα 4.2: Αλγόριθμος Ελέγχου Γλυκόζης με χρήση FMPD Ελέγχου

4.2.1. Ο Αναλογικός Διαφορικός Αλγόριθμος Ελέγχου με Εξασθένηση Μνήμης (Fading Memory Proportional Derivative-FMPD)

Ο υπό μελέτη αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης εκτιμά ανά 5 λεπτά τον βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και μια προγευματική δόση ινσουλίνης σε περίπτωση λήψης γεύματος. Η στρατηγική του FMPD ελέγχου χρησιμοποιείται για τον καθορισμό του βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης. Ο FMPD ελεγκτής αποτελείται από έναν όρο αναλογικού σφάλματος, έναν όρο διαφορικού σφάλματος και έναν τρίτο όρο, που διαμορφώνεται με βάση το τρέχον επίπεδο γλυκόζης, το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και τις ημερήσιες απαιτήσεις σε ινσουλίνη, που αποτελούν κλινική παράμετρο προσδιορισμένη εκ των προτέρων για κάθε άτομο [42].

Επιθυμητό Επίπεδο Γλυκόζης

Στην παρούσα προσέγγιση το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης μεταβάλλεται σε πραγματικό χρόνο με βάση το τρέχον επίπεδο γλυκόζης. Στόχο αυτής της επιλογής

αποτελεί η προσαρμογή του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης στην εκάστοτε συμπεριφορά του προφίλ γλυκόζης, η οποία διαφοροποιείται υπό την επίδραση διάφορων παραγόντων, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται ελεγχόμενη χορήγηση ινσουλίνης και να περιορίζεται ο κίνδυνος υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Σε κάθε χρονικό βήμα k , δηλαδή ανά 5 λεπτά, το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης ορίζεται μέσω της σχέσης [38]:

$$G_t(k) = \begin{cases} 95, & \text{εάν } G(k) \leq 95 \\ (G(k) - 95)e^{-5k*\tau} + 95, & \text{εάν } G(k) > 95 \end{cases} \quad (4.1)$$

όπου $G_t(k)$ το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης σε mg/dl, $G(k)$ το τρέχον επίπεδο γλυκόζης σε mg/dl και τ (min^{-1}) είναι χρονική παράμετρος, που για τον προτεινόμενο αλγόριθμο ελέγχου ορίζεται ίση με 0.03.

Αναλογικό Σφάλμα

Το αναλογικό σφάλμα προκύπτει από τη διαφορά μεταξύ του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης και της τρέχουσας μέτρησης της γλυκόζης, έτσι ώστε να είναι θετικό όταν το τρέχον επίπεδο γλυκόζης ξεπερνά το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης, και αρνητικό όταν το τρέχον επίπεδο γλυκόζης υπολείπεται του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης. Το αναλογικό σφάλμα του FMPD ελεγκτή [42] για τη χρονική στιγμή t ορίζεται ως ο μέσος όρος των εκθετικά σταθμισμένων αναλογικών σφαλμάτων των προηγούμενων 90 λεπτών. Συγκεκριμένα, το αναλογικό σφάλμα κάθε χρονικού βήματος k πολλαπλασιάζεται με έναν εκθετικό όρο της μορφής $e^{-z_{PE} * 5k}$, έτσι ώστε από τα αναλογικά σφάλματα, που αθροίζονται για τον υπολογισμό του μέσου σφάλματος, τα πιο πρόσφατα να επιδρούν πιο δυναμικά στο τελικό μέσο σφάλμα σε σχέση με τα παλαιότερα, δηλαδή η επίδραση των σφαλμάτων στο άθροισμα να μειώνεται εκθετικά με την παλαιότητά τους. Σημειώνεται ότι τα σταθμισμένα αναλογικά σφάλματα προστίθενται ανά 5 λεπτά, έτσι ώστε να λαμβάνονται υπόψη στον υπολογισμό τα αναλογικά σφάλματα των τελευταίων 19 χρονικών βημάτων. Για να προκύψει το τελικό μέσο αναλογικό σφάλμα, το μέσο αναλογικό σφάλμα πολλαπλασιάζεται με την παράμετρο αναλογικού κέρδους K_{PE} , η οποία αναπροσαρμόζεται σε πραγματικό χρόνο. Τα παραπάνω αποτυπώνονται στη Σχέση 4.2:

$$PE_{AVG}(t) = K_{PE} \frac{\sum_{k=0}^{18} PE(t-5k) * e^{-z_{PE} * 5k}}{19} \quad (4.2)$$

όπου PE_{AVG} είναι το τελικό αναλογικό σφάλμα, PE το αναλογικό σφάλμα κάποιου χρονικού βήματος, z_{PE} (min^{-1}) χρονική σταθερά αναλογικού σφάλματος ίση με 0.03 και K_{PE} ((U/h)/(mg/dl)) ο συντελεστής αναλογικού κέρδους που ρυθμίζεται διαρκώς.

Διαφορικό Σφάλμα

Το διαφορικό σφάλμα εκφράζει τον ρυθμό μεταβολής των δεδομένων γλυκόζης των προηγούμενων 10 λεπτών. Για τον υπολογισμό του διαφορικού σφάλματος σε

κάθε χρονικό βήμα χρησιμοποιούνται τα δεδομένα γλυκόζης των τελευταίων 10 λεπτών, δηλαδή οι τελευταίες τρεις μετρήσεις, και εφαρμόζεται γραμμική παλινδρόμηση ελαχίστων τετραγώνων. Όμοια με το αναλογικό σφάλμα, το τελικό διαφορικό σφάλμα για κάθε χρονική στιγμή t υπολογίζεται ως ο μέσος όρος των εκθετικά σταθμισμένων διαφορικών σφαλμάτων των προηγούμενων 90 λεπτών και εξαρτάται από την επιλογή των παραμέτρων z_{DE} και K_{DE} . Η χρήση του σταθμισμένου μέσου όρου των διαφορικών σφαλμάτων συμβάλλει στην ελαχιστοποίηση της επίδρασης του θορύβου των μετρήσεων στον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης. Η εξίσωση του διαφορικού σφάλματος είναι:

$$DE_{AVG}(t) = K_{DE} \frac{\sum_{k=0}^{k=18} 60 * DE(t-5k) * e^{-z_{DE} * 5k}}{19} \quad (4.3)$$

όπου DE_{AVG} είναι το τελικό διαφορικό σφάλμα, DE το διαφορικό σφάλμα κάποιου χρονικού βήματος, z_{DE} (min^{-1}) χρονική σταθερά διαφορικού σφάλματος ίση με 0.18 και K_{DE} $[(U/h)/((mg/dl)/h)]$ ο συντελεστής διαφορικού κέρδους που ρυθμίζεται διαρκώς.

Βασικός Ρυθμός Έγχυσης Ινσουλίνης

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο βασικός ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (U/h) προσδιορίζεται με βάση τρεις όρους και μπορεί να περιγραφεί από τη σχέση:

$$\text{BasalRate}(t) = PE_{AVG}(t) + DE_{AVG}(t) + BR(t) \quad (4.4)$$

Μέχρι το πέρας των πρώτων 90 λεπτών της δοκιμής κλειστού βρόχου, ο βασικός ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης υπολογίζεται με βάση τον όρο $BR(t)$. Αφού καταστούν διαθέσιμα τα δεδομένα γλυκόζης των πρώτων 90 λεπτών, τότε εκκινεί και η συμμετοχή του αναλογικού και του διαφορικού σφάλματος στον υπολογισμό του βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης. Οι όροι του αναλογικού και του διαφορικού σφάλματος έχουν περιγραφεί ήδη. Ο όρος $BR(t)$ υπολογίζεται με χρήση των συνολικών ημερήσιων απαιτήσεων σε ινσουλίνη (TDI) και εξαρτάται από την απόκλιση του τρέχοντος επιπέδου γλυκόζης από το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης. Εάν η μέτρηση της γλυκόζης βρίσκεται κάτω του 60% της τιμής του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης, ο όρος $BR(t)$ τίθεται ίσος με μηδέν. Εάν η μέτρηση της γλυκόζης βρίσκεται μεταξύ του 60% της τιμής του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης και του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης, τότε ο όρος $BR(t)$ είναι γραμμικά αναλογικός ως προς το TDI και μια ρυθμιστική παράμετρο K_B . Τέλος, εάν η μέτρηση της γλυκόζης είναι μεγαλύτερη ή ίση με το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης, ο όρος $BR(t)$ λαμβάνει συγκεκριμένη τιμή, που διαμορφώνεται με βάση το TDI και την παράμετρο K_B . Τα παραπάνω αποτυπώνονται στη Σχέση 4.5.

$$BR(t) = \begin{cases} \frac{TDI * K_B}{24}, & G(t) \geq G_t \\ \frac{TDI * K_B}{24} * \left[\frac{2.5 * G(t)}{G_t} - 1.5 \right], & 0.6 * G_t \leq G(t) < G_t \\ 0, & G(t) < 0.6 * G_t \end{cases} \quad (4.5)$$

όπου $G(t)$ (mg/dl) το τρέχον επίπεδο γλυκόζης, G_t (mg/dl) το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης, K_B ρυθμιστική παράμετρος που τίθεται ίση με 0.4 και TDI (U/day) οι ημερήσιες απαιτήσεις σε ινσουλίνη, που αποτελούν γνωστή κλινική παράμετρο για κάθε άτομο.

Εδώ σημειώνεται ότι για τη μείωση του κινδύνου της υπογλυκαιμίας ενσωματώνεται στον αλγόριθμο ρύθμιση, που μηδενίζει τον βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης:

- (i) εάν το τρέχον επίπεδο γλυκόζης δεν ξεπερνά τα 95 mg/dl και ο ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης είναι αρνητικός
- (ii) εάν το τρέχον επίπεδο γλυκόζης δεν ξεπερνά τα 100 mg/dl και ο ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης είναι μικρότερος ή ίσος με -2 (mg/dl)/min.

Υπολογισμός Ενεργού Ινσουλίνης

Ο δείκτης της ενεργού ινσουλίνης (Insulin On Board-IOB) αντιπροσωπεύει την ποσότητα της ινσουλίνης, που έχει χορηγηθεί και παραμένει ενεργή. Η βασική (basal) ινσουλίνη δεν περιλαμβάνεται στους υπολογισμούς του IOB [163]. Για τον προσδιορισμό του IOB σε κάθε χρονικό βήμα υπολογίζεται το σταθμισμένο άθροισμα όλων των bolus δόσεων ινσουλίνης που έχουν χορηγηθεί προγευματικά στη διάρκεια των προηγούμενων 9 ωρών. Με τη χρήση του σταθμισμένου αθροίσματος εκφράζεται σε κάθε χρονικό βήμα ο βαθμός επίδρασης της εκάστοτε δόσης ινσουλίνης ανάλογα με τη στιγμή χορήγησής της. Οι δόσεις που έχουν χορηγηθεί εντός των προηγούμενων 90 λεπτών λαμβάνονται υπόψη εξ ολοκλήρου στον υπολογισμό, ενώ οι πριν των 90 λεπτών χορηγημένες δόσεις σταθμίζονται έτσι ώστε να αποτυπώνεται η εξασθένηση της επίδρασης των παλαιότερων δόσεων.

$$IOB(t) = \sum_{k=0}^{18} Bolus(t - 5k) + \sum_{k=19}^{108} Bolus(t - 5k) * e^{-z_{IOB} * 5(k-18)} \quad (4.6)$$

όπου Bolus είναι η bolus δόση ινσουλίνης κάθε χρονικού βήματος και z_{IOB} (min^{-1}) είναι χρονική παράμετρος που έχει προσδιοριστεί ίση με 0.012. Για την πρόληψη των υπογλυκαιμικών επεισοδίων εξαιτίας της υπερβολικής συγκέντρωσης ινσουλίνης στο πλάσμα, ορίζεται το εξής προστατευτικό μέτρο: Εάν η ποσότητα της IOB αγγίξει ή υπερβεί το 20% των συνολικών ημερήσιων απαιτήσεων σε ινσουλίνη (TDI), τότε αναστέλλεται η χορήγηση της βασικής και της προγευματικής δόσης ινσουλίνης.

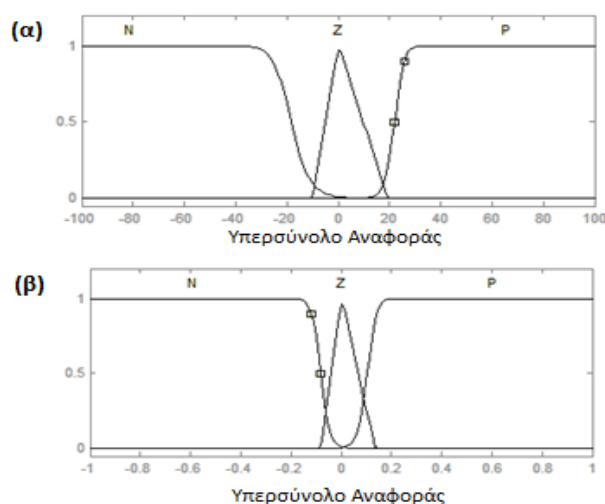
4.2.2. Σύστημα Ενημέρωσης των Παραμέτρων του Αναλογικού Διαφορικού Ελεγκτή με Εξασθένηση Μνήμης

Η επιλογή των παραμέτρων αναλογικού κέρδους K_{PE} και διαφορικού κέρδους K_{DE} επιδρά καθοριστικά στη διαμόρφωση του βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης. Συνήθως, οι τιμές των συντελεστών κέρδους του κλασικού PID ελεγκτή και των παραλλαγών αυτού προσδιορίζονται μέσω μεθόδων όπως η μέθοδος δοκιμής και σφάλματος, η μέθοδος Ziegler-Nichols, η μέθοδος Tyreus-Luyben, είτε μέσω εμπειρικών κανόνων [164][165]. Σε κάποιες περιπτώσεις έχει χρησιμοποιηθεί και η Ασαφής Λογική [166][167].

Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας, κρίνεται σκόπιμο οι παράμετροι του FMPD ελεγκτή να αναπροσαρμόζονται σε πραγματικό χρόνο. Οι διαφοροποιήσεις των προφίλ γλυκόζης μεταξύ των ατόμων αλλά και για το ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας καθιστούν αναγκαία την εξατομίκευση των χαρακτηριστικών του ελεγκτή, προκειμένου να παρέχεται καλός γλυκαιμικός έλεγχος. Για την ανάπτυξη του συστήματος προσαρμογής των παραμέτρων χρησιμοποιείται η Ασαφής Λογική, που παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 3.

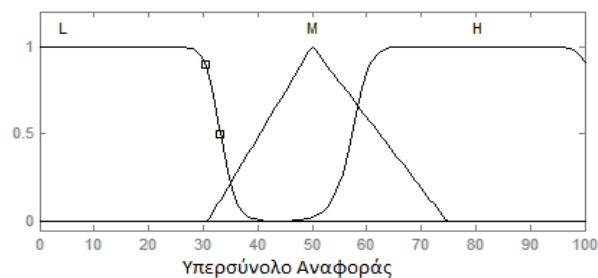
Το σύστημα Ασαφούς Λογικής (Fuzzy Logic-FL Σύστημα) σχεδιάζεται για την προσαρμογή των παραμέτρων αναλογικού και διαφορικού κέρδους του ελεγκτή, οι οποίες επιδρούν στο τελικό αναλογικό και διαφορικό σφάλμα, αντίστοιχα, και καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την εκτίμηση του βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης. Οι υπόλοιπες παράμετροι του FMPD ελεγκτή, που ορίστηκαν παραπάνω, διατηρούνται σταθερές. Το FL σύστημα δέχεται ως εισόδους το μέσο αναλογικό σφάλμα, το μέσο διαφορικό σφάλμα και την ποσότητα των περιεχόμενων υδατανθράκων στο επικείμενο γεύμα, που εισάγεται ως είσοδος σε κάθε χρονικό βήμα, από τη στιγμή ανακοίνωσης του γεύματος (30 λεπτά πριν την έναρξη του γεύματος) μέχρι τη στιγμή κατανάλωσης του γεύματος. Η ένταξη του γεύματος στο σύστημα καθορισμού των παραμέτρων προέκυψε στο πλαίσιο της προσπάθειας πρόληψης των μεταγευματικών υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Συγκεκριμένα, παρά τη χορήγηση προγευματικών δόσεων ινσουλίνης, παρατηρούνταν σε πολλές περιπτώσεις υψηλά μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης, τα οποία πυροδοτούσαν υψηλούς βασικούς ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης. Λόγω της καθυστέρησης στη δράση της ινσουλίνης, η επίδραση των χορηγημένων βασικών δόσεων ινσουλίνης εμφανιζόταν μεταγενέστερα, με αποτέλεσμα την πρόκληση υπογλυκαιμικών επεισοδίων λίγες ώρες μετά το γεύμα. Συνεπώς, η συνεκτίμηση της διαταραχής του γεύματος στον προσδιορισμό των παραμέτρων αναλογικού και διαφορικού κέρδους οδηγεί σε κατάλληλη προσαρμογή, προκειμένου να αυξάνεται προγευματικά ο βασικός ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης και να εξασφαλίζεται η έγκαιρη απόκριση του ελεγκτή στις διαταραχές γεύματος.

Στάδιο Υπολογισμού Ασάφειας



Σχήμα 4.3: Σύνολα ασάφειας για (α) το μέσο αναλογικό σφάλμα και (β) το μέσο διαφορικό σφάλμα

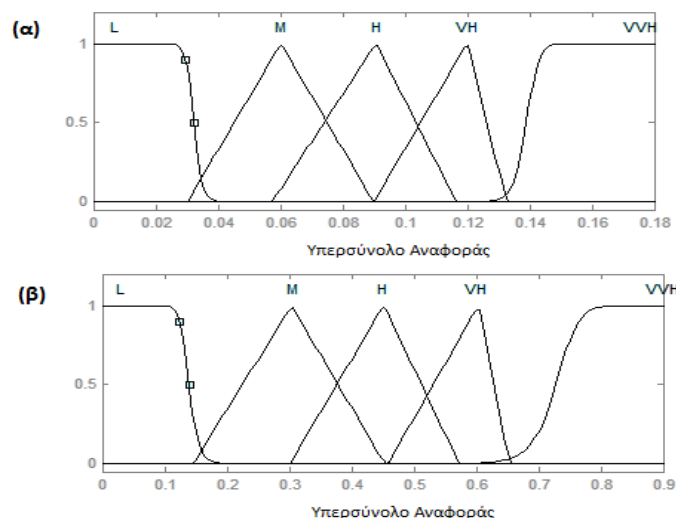
Ο υπολογισμός της ασάφειας του μέσου αναλογικού σφάλματος πραγματοποιείται με χρήση του ασαφούς συνόλου που παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.3(α) και αποτελείται από τρεις συναρτήσεις συμμετοχής: μια τριγωνική, που ονομάζεται Μηδενική και υποδηλώνεται ως Z (Zero), και δύο καμπανοειδείς που ονομάζονται Αρνητική και Θετική και υποδηλώνονται ως N (Negative) και P (Positive), αντίστοιχα. Όμοιου τύπου διαμερίσεις έχουν οριστεί και για το ασαφές σύνολο του μέσου διαφορικού σφάλματος (Σχήμα 4.3(β)), με διαφοροποιήσεις, προφανώς, ως προς το εύρος του Υπερσύνολου Αναφοράς και τις παραμέτρους των συναρτήσεων συμμετοχής. Για τον υπολογισμό της ασάφειας της ποσότητας των περιεχόμενων υδατανθράκων στο επικείμενο γεύμα χρησιμοποιείται το ασαφές σύνολο του Σχήματος 4.4. Ορίζονται τρεις συναρτήσεις συμμετοχής: μια τριγωνική που ονομάζεται Κανονική και δηλώνεται ως M (Medium) και δύο καμπανοειδείς, που ονομάζονται Χαμηλή και Υψηλή και υποδηλώνονται ως L (Low) και H (High), αντίστοιχα.



Σχήμα 4.4: Σύνολο ασάφειας για την ποσότητα των υδατανθράκων στο επικείμενο γεύμα

Μηχανισμός Συμπεράσματος

Στο Σχήμα 4.5 παρουσιάζονται τα ασαφή σύνολα για τις εξόδους του συστήματος, δηλαδή τις παραμέτρους K_{PE} και K_{DE} . Και για τις δύο εξόδους χρησιμοποιούνται 5 διαμερίσεις, που κατασκευάζονται με χρήση τριών τριγωνικών συναρτήσεων συμμετοχής που ονομάζονται Κανονική, Υψηλή και Πολύ Υψηλή και υποδηλώνονται ως M (Medium), H (High) και VH (Very High), αντίστοιχα, και δύο καμπανοειδών συναρτήσεων που ονομάζονται Χαμηλή και Πάρα Πολύ Υψηλή και υποδηλώνονται ως L (Low) και VVH (Very Very High), αντίστοιχα.



Σχήμα 4.5: Σύνολα ασάφειας για τις παραμέτρους (α) K_{PE} και (β) K_{DE}

Το σύνολο των ασαφών κανόνων που καθορίζουν την προσαρμογή των παραμέτρων παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.1. Οι κανόνες διατυπώνονται με χρήση του λογικού ΚΑΙ (AND) και διαμορφώνονται έτσι ώστε σε περίπτωση υψηλών ή αυξανόμενων επιπέδων γλυκόζης και επικείμενου γεύματος με σημαντική περιεχόμενη ποσότητα υδατανθράκων, οι τιμές των παραμέτρων να αυξάνονται με στόχο την αύξηση του βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης για την πρόληψη των υπεργλυκαιμικών επεισοδίων. Αντίστοιχα, όταν τα σφάλματα λαμβάνουν αρνητικές τιμές, οπότε επίκειται ή συμβαίνει υπογλυκαιμικό επεισόδιο, οι τιμές των παραμέτρων αυξάνονται, προκειμένου να αυξηθεί η επίδραση του αρνητικού πρόσημου των σφαλμάτων στον βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και να προκληθεί μείωση αυτού.

Πίνακας 4.1: Ασαφείς κανόνες του FL συστήματος για τη ρύθμιση των παραμέτρων

No. Κανόνα	Μέσο Αναλογικό Σφάλμα (PE)	Μέσο Διαφορικό Σφάλμα (DE)	Γεύμα (M)	K _{PE}	K _{DE}
1	N	Not N	L	VVH	L
2	N	N	-	VVH	VVH
3	N	Not N	Not L	VVH	M
4	Z	N	L	L	VVH
5	Z	N	Not L	M	VVH
6	Z	Z	Not H	M	M
7	Z	Z	H	VH	VH
8	Z	P	L	M	H
9	Z	P	M	VH	VH
10	Z	P	H	VVH	VVH
11	P	N	L	H	VVH
12	P	N	M	VH	VVH
13	P	N	H	VVH	VVH
14	P	Z	L	H	M
15	P	Z	M	VH	VH
16	P	Z	H	VVH	VVH
17	P	P	L	H	H
18	P	P	M	VH	VVH
19	P	P	H	VVH	VVH

Αποασαφοποίηση

Μετά τη διαδικασία εξαγωγής ασαφούς συμπεράσματος μέσω των ασαφών συνόλων και των ασαφών κανόνων, το ασαφές συμπέρασμα για κάθε παράμετρο μετατρέπεται σε μια αυστηρά αριθμητική τιμή (crisp value). Συγκεκριμένα, από τη μαθηματική αποτίμηση των ασαφών κανόνων, προκύπτουν για κάθε παράμετρο εξόδου οι βαθμοί συμμετοχής στις συναρτήσεις συμμετοχής της αντίστοιχης εξόδου, οι οποίοι ενοποιούνται για τη σύνθεση ενός ενιαίου ασαφούς συνόλου εξόδου. Τελικά, η αυστηρά αριθμητική τιμή κάθε παραμέτρου υπολογίζεται με χρήση της μεθόδου κέντρου βάρους (centre of gravity principle), όπου

προσδιορίζεται το κέντρο βάρους του ενιαίου ασαφούς συνόλου εξόδου, δηλαδή το σημείο, από το οποίο διέρχεται η κατακόρυφη γραμμή που διαιρεί το σύνολο σε δύο ίσες μάζες. Για κάθε μεταβλητή εξόδου y , το κέντρο βάρους εκφράζεται από τη σχέση:

$$y = \frac{\sum_{i=1}^n \mu(y_i)y_i}{\sum_{i=1}^n \mu(y_i)} \quad (4.7)$$

όπου μ είναι η συνάρτηση συμμετοχής του ενιαίου ασαφούς συνόλου εξόδου και εκφράζει τον βαθμό συμμετοχής, στο ενιαίο ασαφές σύνολο, των τιμών y_i πλήθους n , που ανήκουν στο υπερσύνολο αναφοράς της εκάστοτε εξόδου (K_{PE} ή K_{DE}). Η συνάρτηση συμμετοχής του ενιαίου ασαφούς συνόλου εξόδου προκύπτει από την άθροιση των βαθμών συμμετοχής $\mu_{kx}(y)$, που δηλώνουν τον βαθμό συμμετοχής της μεταβλητής εξόδου y στη x συνάρτηση συμμετοχής εξόδου ως προς τον k κανόνα, όπου το x είναι L ή M ή H ή VH ή VVH και k είναι ο αύξων αριθμός του ασαφούς κανόνα. Οι βαθμοί συμμετοχής μ_{kx} είναι το αποτέλεσμα της μαθηματικής αποτίμησης των ασαφών κανόνων, όπου το λογικό ΚΑΙ (AND) μετατρέπεται σε μαθηματικό ελάχιστο (min), το οποίο χρησιμοποιείται για να υπολογίσει τον βαθμό συμμετοχής της κάθε παραμέτρου εξόδου σε καθεμία από τις συναρτήσεις συμμετοχής των αντίστοιχων εξόδων του FL συστήματος με βάση τον εκάστοτε κανόνα. Η μαθηματική μορφή των ασαφών κανόνων παρουσιάζεται στον επόμενο πίνακα.

Πίνακας 4.2: Μαθηματική Έκφραση των ασαφών κανόνων

No. Κανόνα	Αποτέλεσμα για το K_{PE}	Αποτέλεσμα για το K_{DE}
1	$\mu_{1VVH}(K_{PE}) = \min(\mu_N(PE), (1-\mu_N(DE)), \mu_L(M))$	$\mu_{1L}(K_{DE}) = \min(\mu_N(PE), (1-\mu_N(DE)), \mu_L(M))$
2	$\mu_{2VVH}(K_{PE}) = \min(\mu_N(PE), \mu_N(DE))$	$\mu_{2VVH}(K_{DE}) = \min(\mu_N(PE), \mu_N(DE))$
3	$\mu_{3VVH}(K_{PE}) = \min(\mu_N(PE), (1-\mu_N(DE)), (1-\mu_L(M)))$	$\mu_{3M}(K_{DE}) = \min(\mu_N(PE), (1-\mu_N(DE)), (1-\mu_L(M)))$
4	$\mu_{4L}(K_{PE}) = \min(\mu_Z(PE), \mu_N(DE), \mu_L(M))$	$\mu_{4VVH}(K_{DE}) = \min(\mu_Z(PE), \mu_N(DE), \mu_L(M))$
5	$\mu_{5M}(K_{PE}) = \min(\mu_Z(PE), \mu_N(DE), (1-\mu_L(M)))$	$\mu_{5VVH}(K_{DE}) = \min(\mu_Z(PE), \mu_N(DE), (1-\mu_L(M)))$
6	$\mu_{6M}(K_{PE}) = \min(\mu_Z(PE), \mu_Z(DE), (1-\mu_H(M)))$	$\mu_{6M}(K_{DE}) = \min(\mu_Z(PE), \mu_Z(DE), (1-\mu_H(M)))$
7	$\mu_{7VH}(K_{PE}) = \min(\mu_Z(PE), \mu_Z(DE), \mu_H(M))$	$\mu_{7VH}(K_{DE}) = \min(\mu_Z(PE), \mu_Z(DE), \mu_H(M))$
8	$\mu_{8M}(K_{PE}) = \min(\mu_Z(PE), \mu_P(DE), \mu_L(M))$	$\mu_{8H}(K_{DE}) = \min(\mu_Z(PE), \mu_P(DE), \mu_L(M))$
9	$\mu_{9VH}(K_{PE}) = \min(\mu_Z(PE), \mu_P(DE), \mu_M(M))$	$\mu_{9VH}(K_{DE}) = \min(\mu_Z(PE), \mu_P(DE), \mu_M(M))$
10	$\mu_{10VVH}(K_{PE}) = \min(\mu_Z(PE), \mu_P(DE), \mu_H(M))$	$\mu_{10VVH}(K_{DE}) = \min(\mu_Z(PE), \mu_P(DE), \mu_H(M))$
11	$\mu_{11H}(K_{PE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_N(DE), \mu_L(M))$	$\mu_{11VVH}(K_{DE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_N(DE), \mu_L(M))$
12	$\mu_{12VH}(K_{PE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_N(DE), \mu_M(M))$	$\mu_{12VVH}(K_{DE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_N(DE), \mu_M(M))$
13	$\mu_{13VVH}(K_{PE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_N(DE), \mu_H(M))$	$\mu_{13VVH}(K_{DE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_N(DE), \mu_H(M))$
14	$\mu_{14H}(K_{PE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_Z(DE), \mu_L(M))$	$\mu_{14M}(K_{DE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_Z(DE), \mu_L(M))$
15	$\mu_{15VH}(K_{PE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_Z(DE), \mu_M(M))$	$\mu_{15VH}(K_{DE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_Z(DE), \mu_M(M))$
16	$\mu_{16VVH}(K_{PE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_Z(DE), \mu_H(M))$	$\mu_{16VVH}(K_{DE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_Z(DE), \mu_H(M))$
17	$\mu_{17H}(K_{PE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_P(DE), \mu_L(M))$	$\mu_{17H}(K_{DE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_P(DE), \mu_L(M))$
18	$\mu_{18VH}(K_{PE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_P(DE), \mu_M(M))$	$\mu_{18VVH}(K_{DE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_P(DE), \mu_M(M))$
19	$\mu_{19VVH}(K_{PE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_P(DE), \mu_H(M))$	$\mu_{19VVH}(K_{DE}) = \min(\mu_P(PE), \mu_P(DE), \mu_H(M))$

4.2.3. Σύστημα Πρόβλεψης Υπογλυκαιμικών Επεισοδίων

Στο πλαίσιο της ανάπτυξης του ελεγκτή γλυκόζης της παρούσας εργασίας, κρίθηκε αναγκαία η ένταξη ενός μοντέλου πρόβλεψης των επερχόμενων υπογλυκαιμικών επεισοδίων, με στόχο την έγκαιρη προσαρμογή του ελεγκτή για την αποφυγή της υπογλυκαιμίας. Η προσαρμογή αυτή περιλαμβάνει μηδενισμό του βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης και υπό προϋποθέσεις περιορισμό της προγευματικής δόσης ινσουλίνης.

Η ανάπτυξη του μοντέλου πρόβλεψης βασίζεται στη σχεδίαση ενός αυτοπαλινδρομικού μοντέλου εξωγενούς εισόδου (Autoregressive Exogenous Input-ARX Model). Πρόκειται για μοντέλα γραμμικών εξισώσεων που περιγράφουν τη σχέση της τρέχουσας κατάστασης της μεταβλητής εξόδου και των προηγούμενων τιμών των μεταβλητών εισόδου και εξόδου και επιτρέπουν την πρόβλεψη της μελλοντικής τιμής της εξόδου με βάση δεδομένα του παρελθόντος και του παρόντος. Κατά την παρούσα εφαρμογή του για την πρόβλεψη μελλοντικών επιπέδων γλυκόζης, το ARX μοντέλο διαχειρίζεται δεδομένα γλυκόζης, ινσουλίνης και ποσότητας περιεχόμενων υδατανθράκων στα γεύματα και λαμβάνει τη μορφή:

$$A(q^{-1})G(t) = B_1(q^{-1})u_{ins}(t) + B_2(q^{-1})u_{meal}(t) + \varepsilon(t) \quad (4.8)$$

όπου :

$G(t)$ είναι η συγκέντρωση της γλυκόζης σε mg/dl, που είναι η μεταβλητή εξόδου του μοντέλου,

$u_{ins}(t)$ είναι ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης σε U/h, που αποτελεί την πρώτη είσοδο,

$u_{meal}(t)$ είναι η ποσότητα των υδατανθράκων σε g στο επικείμενο γεύμα, που αποτελεί τη δεύτερη είσοδο,

$\varepsilon(t)$ είναι λευκός γκαουσιανός θόρυβος,

t είναι ο μετρητής των στιγμών δειγματοληψίας (ρυθμού 5 λεπτών), που παίρνει τιμές 1, 2, 3,...

Οι παράμετροι του μοντέλου είναι οι συντελεστές των πολυωνύμων A , B_1 και B_2 :

$$\begin{aligned} A(q^{-1}) &= 1 + a_1q^{-1} + a_2q^{-2} + \dots + a_nq^{-n} \\ B_1(q^{-1}) &= b_{11}q^{-1} + b_{12}q^{-2} + \dots + b_{1n}q^{-n} \\ B_2(q^{-1}) &= b_{21}q^{-1} + b_{22}q^{-2} + \dots + b_{2n}q^{-n} \end{aligned} \quad (4.9)$$

όπου q^{-i} είναι ο τελεστής οπίσθιας μετατόπισης, έτσι ώστε για παράδειγμα $q^{-1}x(t) = x(t-1)$, a_i , b_{1i} , b_{2i} , $i=1, \dots, n$, είναι οι παράμετροι του μοντέλου και n είναι η τάξη του μοντέλου, που καθορίζει τον αριθμό των παραμέτρων που πρέπει να προσδιοριστούν. Για τη συγκεκριμένη εφαρμογή, μετά από δοκιμές, επιλέχθηκε $n=4$.

Η αναγνώριση ενός ARX μοντέλου μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με χρήση της *batch* μεθόδου, οπότε οι παράμετροι του μοντέλου προσδιορίζονται με βάση δεδομένα εκπαίδευσης πειραμάτων ανοιχτού βρόχου και διατηρούνται σταθερές κατά την εκτέλεση του ελέγχου κλειστού βρόχου, είτε μέσω μιας *online* τεχνικής αναγνώρισης, η οποία ανανεώνει τις παραμέτρους του μοντέλου σε πραγματικό χρόνο κάθε φορά που νέα δεδομένα καθίστανται διαθέσιμα, ενώ μπορεί να είναι

και αναδρομική και επιπλέον να χρησιμοποιεί κάποιον παράγοντα λήθης για την απόδοση διαφορετικής βαρύτητας στα δεδομένα ανάλογα με την παλαιότητά τους.

Στο πλαίσιο της συγκεκριμένης εφαρμογής, επιλέγεται η δυναμική προσαρμογή του μοντέλου στα μεταβαλλόμενα προφίλ γλυκόζης-ινσουλίνης, με στόχο να λαμβάνονται υπόψη οι διαφοροποιήσεις που χαρακτηρίζουν τον μηχανισμό μεταβολισμού της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας. Επομένως, το μοντέλο δεν αναγνωρίζεται εκ των προτέρων αλλά δημιουργείται κατά τη διάρκεια των πειραμάτων κλειστού βρόχου. Ουσιαστικά, ανά 5 λεπτά, οπότε προκύπτουν νέα δεδομένα γλυκόζης, ινσουλίνης και γευμάτων, παράγεται ένα νέο ARX μοντέλο, με χρήση της μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων, η οποία ελαχιστοποιεί το άθροισμα των τετραγώνων των σφαλμάτων πρόβλεψης ενός βήματος επί του συνόλου εκπαίδευσης. Η πρόβλεψη ενός βήματος εκφράζεται από τη σχέση [170]

$$\hat{y}(t|\theta) = \phi(t)^T \theta + \varepsilon(t) \quad (4.10)$$

με

$$\phi(t)^T = [-\gamma(t-1), \dots, -\gamma(t-n), u_{\text{ins}}(t-1), \dots, u_{\text{ins}}(t-n), u_{\text{meal}}(t-1), \dots, u_{\text{meal}}(t-n)] \quad \text{και}$$

$$\theta^T = [a_1, \dots, a_n, b_{11}, \dots, b_{1n}, b_{21}, \dots, b_{2n}],$$

όπου $\phi(t)$ το διάνυσμα των τιμών γλυκόζης, ινσουλίνης και υδατανθράκων του παρελθόντος και θ το διάνυσμα των παραμέτρων του μοντέλου. Η εκτίμηση του διανύσματος θ μέσω της μεθόδου υπολογίζεται από τη σχέση [169]:

$$\hat{\theta} = [\phi(t)^T \phi(t)]^{-1} \phi(t)^T \gamma(t) \quad (4.11)$$

και είναι αποτέλεσμα της ελαχιστοποίησης της εκτίμησης της διακύμανσης του σφάλματος πρόβλεψης $V(\theta)$:

$$\hat{\theta} = \arg \min_{\theta} V(\theta) \quad (4.12)$$

$$\text{όπου} \quad V(\theta) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \|y(t) - \phi(t)^T \theta\|^2 \quad (4.13)$$

Για την ανανέωση των παραμέτρων και την παραγωγή του νέου κάθε φορά μοντέλου, χρησιμοποιούνται δεδομένα γλυκόζης, ινσουλίνης και γευμάτων των τελευταίων 8 ωρών. Η παραγωγή προβλέψεων για τα μελλοντικά επίπεδα γλυκόζης, ωστόσο, ξεκινά μετά τη συλλογή δεδομένων από τα πρώτα 90 λεπτά της δοκιμής κλειστού βρόχου. Για τη διασφάλιση της ακρίβειας των προβλέψεων, επιλέγεται ορίζοντας πρόβλεψης ίσος με 5 λεπτά, μέχρι τη συλλογή επαρκούς όγκου δεδομένων. Μετά το πέρας των πρώτων 5 ωρών της δοκιμής κλειστού βρόχου, ο ορίζοντας πρόβλεψης μεταβάλλεται από τα 5 στα 30 λεπτά:

- (i) κάθε φορά που τα επίπεδα γλυκόζης προσεγγίζουν τα άκρα του επιθυμητού διαστήματος 70-180 mg/dl. Συγκεκριμένα, το διάστημα που εκκινεί την πρόβλεψη με ορίζοντα 30 λεπτά είναι το [40,100] \cup [160,200] (σε mg/dl).

- (ii) 30 λεπτά μετά τη λήψη γεύματος και για τις επόμενες 4 ώρες μετά τη λήψη γεύματος.

Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, ο ορίζοντας πρόβλεψης διατηρείται ίσος με 5 λεπτά, καθώς η βήμα προς βήμα παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης, μέσω της γνώσης του επιπέδου γλυκόζης του επόμενου χρονικού βήματος, βελτιώνει τη ρύθμιση του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης σε κάθε χρονικό βήμα, και άρα και τον συνεχή γλυκαιμικό έλεγχο, γενικά.

Η ειδοποίηση για επερχόμενο υπογλυκαιμικό επεισόδιο ενεργοποιείται όταν η προβλεπόμενη τιμή της γλυκόζης είναι μικρότερη των 90 mg/dl. Το υπογλυκαιμικό όριο ρυθμίζεται ώστε να είναι αρκετά αυστηρό, προκειμένου να πυροδοτείται η έγκαιρη απόκριση του αλγορίθμου ελέγχου, προτού καταστεί αδύνατη η αποφυγή του υπογλυκαιμικού επεισοδίου. Για να διασφαλιστεί η εγκυρότητα της ειδοποίησης για επερχόμενη υπογλυκαιμία απέναντι στις ανακρίβειες που εισάγονται κατά τη μέτρηση γλυκόζης λόγω της ύπαρξης θορύβου, το προβλεπόμενο υπογλυκαιμικό επεισόδιο λαμβάνεται υπόψη, μόνο όταν δύο διαδοχικές προβλέψεις των επιπέδων γλυκόζης προκύψουν μικρότερες των 90 mg/dl. Εφόσον η πρόβλεψη της μελλοντικής συγκέντρωσης της γλυκόζης καταδεικνύει επερχόμενη υπογλυκαιμία, πραγματοποιούνται προσαρμοστικές κινήσεις για την αποφυγή του υπογλυκαιμικού επεισοδίου. Συγκεκριμένα, ο βασικός ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης τίθεται ίσος με μηδέν, ενώ για την προγευματική δόση ινσουλίνης, σε περίπτωση που έχει υπάρξει ανακοίνωση γεύματος, ορίζεται η εξής ρύθμιση: η προγευματική δόση ινσουλίνης χορηγείται εξ ολοκλήρου όταν ο ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης και η παράγωγος αυτού λαμβάνουν θετικές τιμές, ενώ σε αντίθετη περίπτωση χορηγείται το 60% του bolus ινσουλίνης, και το υπόλοιπο αποθηκεύεται προκειμένου να χορηγηθεί σε επόμενο χρονικό βήμα, καθώς η επίδραση του γεύματος στα επίπεδα γλυκόζης θα εξακολουθεί να υφίσταται.

4.2.4. Ανακοίνωση Γεύματος

Ο προτεινόμενος αλγόριθμος ελέγχου περιλαμβάνει τη χορήγηση προγευματικής δόσης ινσουλίνης, η οποία πυροδοτείται μέσω της ανακοίνωσης της ποσότητας των περιεχόμενων υδατανθράκων στο επικείμενο γεύμα, 30 λεπτά πριν την κατανάλωση του γεύματος. Η χορήγηση της δόσης πραγματοποιείται με τη μορφή «dual wave» εάν η ποσότητα των υδατανθράκων ξεπερνά τα 50g, οπότε επιλέγεται το 90% της προγευματικής δόσης να χορηγείται 30 λεπτά πριν τη λήψη του γεύματος και το υπόλοιπο 10% στη διάρκεια των επόμενων 2 ωρών μετά την ανακοίνωση του γεύματος. Εάν το επικείμενο γεύμα περιέχει ποσότητα υδατανθράκων μέχρι 50g, τότε το bolus χορηγείται εξ ολοκλήρου 30 λεπτά πριν από τη λήψη του γεύματος. Ο αλγόριθμος υπολογίζει την προγευματική δόση ινσουλίνης με βάση την ποσότητα των υδατανθράκων και τον λόγο υδατανθράκων-ινσουλίνης ICR (σε g/U). Ο δείκτης ICR προσδιορίζεται με βάση τις ημερήσιες απαιτήσεις σε ινσουλίνη (TDI) και ρυθμίζεται ώστε να λαμβάνει διαφορετικές τιμές σε κάθε διάστημα εντός της ημέρας [168]. Συγκεκριμένα:

I. $ICR = \frac{300}{TDI}$, κατά τις πρωινές ώρες (6:00-12:00)

II. $ICR = \min(ICR_o, \frac{400}{TDI})$, το μεσημέρι και το απόγευμα, όπου ICR_o είναι ο εκ των προτέρων προσδιορισμένος λόγος, που αποτελεί γνωστή κλινική παράμετρο για κάθε άτομο

III. $ICR = \frac{500}{TDI}$, μετά τις 20:00

Η συγκεκριμένη ρύθμιση για τον λόγο υδατανθράκων-ινσουλίνης πραγματοποιείται, με στόχο να ληφθεί υπόψη η μεταβολή της ευαισθησίας του ατόμου στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της ημέρας, λόγω της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού. Από τη διαίρεση της ποσότητας των υδατανθράκων με τον δείκτη ICR υπολογίζεται η προγευματική δόση ινσουλίνης. Από το bolus που προκύπτει, αφαιρείται η ποσότητα της ινσουλίνης που έχει χορηγηθεί εντός της προηγούμενης ώρας, προκειμένου να αποφευχθεί η πρόκληση υπογλυκαιμικού επεισοδίου λόγω υπερινσουλιναιμίας [132]. Στη δόση που τελικά προσδιορίζεται σε κάθε χρονική στιγμή, προστίθενται και οι προγευματικές δόσεις των οποίων η χορήγηση πιθανώς είχε ανασταλεί σε προηγούμενο χρονικό βήμα, είτε λόγω του περιορισμού που εισάγεται από τον υπολογισμό της ινσουλίνης on board, είτε λόγω της μερικής χορήγησης του προγευματικού bolus λόγω επερχόμενου υπογλυκαιμικού επεισοδίου.

Κεφάλαιο 5

Αξιολόγηση

5.1. Εισαγωγή

Στο παρόν κεφάλαιο πραγματοποιείται η αξιολόγηση του συστήματος ελέγχου γλυκόζης, που αναπτύχθηκε στο Κεφάλαιο 4. Για την αξιολόγηση διεξάγονται *in silico* δοκιμές με χρήση του προσομοιωτή UVa T1DM. Το συγκεκριμένο υπολογιστικό σύστημα προσομοίωσης ατόμων με ΣΔΤ1 περιλαμβάνει πληθυσμό 30 ασθενών, που αποτελείται από 10 εφήβους, 10 ενήλικες και 10 παιδιά. Ο προσομοιωτής παρέχει τη δυνατότητα διαμόρφωσης ποικιλίας σεναρίων μέσω του καθορισμού των ημερών της προσομοίωσης, του πλήθους των γευμάτων και της ποσότητας των περιεχόμενων υδατανθράκων σε αυτά. Μέσω της σχεδίασης και της εφαρμογής ενός σεναρίου δύο ημερών που επιλέγεται να προσομοιωθεί στο πλαίσιο αυτού του κεφαλαίου, προκύπτουν δεδομένα και για τις τρεις κατηγορίες ασθενών του UVa T1DM Simulator, τα οποία επιτρέπουν την αξιολόγηση τόσο της απόδοσης του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης, όσο και της αποτελεσματικότητας του μοντέλου πρόβλεψης κατά την προσπάθεια σύλληψης του προφίλ της γλυκόζης.

5.2. *In silico* Αξιολόγηση του Συστήματος Ελέγχου Γλυκόζης

Η αξιολόγηση του υπό μελέτη συστήματος ελέγχου γλυκόζης βασίζεται στην προσομοίωση ενός σεναρίου δύο ημερών, κατά τις οποίες το άτομο καταναλώνει κάποια γεύματα και σνακς. Το σενάριο περιγράφεται στον Πίνακα 5.1 και σχεδιάζεται έτσι ώστε οι ώρες και οι ποσότητες των λαμβανόμενων υδατανθράκων να διαφοροποιούνται από μέρα σε μέρα. Με βάση αυτό το σενάριο πραγματοποιήθηκαν πολλαπλά υπολογιστικά πειράματα, χρησιμοποιώντας τους εικονικούς πληθυσμούς 10 ενηλίκων, 10 εφήβων και 10 παιδιών του προσομοιωτή UVa T1DM. Και οι 30 ασθενείς χαρακτηρίζονται από ευρεία διαφοροποίηση ως προς τις παραμέτρους τους (ηλικία, βάρος, ευαισθησία στην ινσουλίνη κτλ.) και μπορούν να αποτελέσουν έναν μικρό πληθυσμό για την αξιολόγηση του παρόντος συστήματος ελέγχου γλυκόζης. Στο πλαίσιο αυτής της αξιολόγησης, ο ελεγκτής δοκιμάζεται ως προς την ικανότητά του να διαχειρίζεται καταστάσεις νηστείας, διαταραχές γευμάτων, καθυστερήσεις, ανακρίβειες στις μετρήσεις γλυκόζης, διαφοροποιήσεις του προφίλ γλυκόζης μεταξύ των ατόμων με ΣΔΤ1 και λανθασμένες εκτιμήσεις της ποσότητας των λαμβανόμενων υδατανθράκων από τον ασθενή. Επιπλέον, η προσομοίωση των δύο ημερών επιτρέπει και την παρατήρηση της απόδοσης του συστήματος σε κατάσταση νηστείας, που αποτελεί ένα κρίσιμο

διάστημα για το άτομο με ΣΔΤ1, κατά το οποίο ο κίνδυνος υπογλυκαιμικών επεισοδίων είναι αυξημένος.

Πίνακας 5.1: Προφίλ ημερήσιων γευμάτων

Ημέρα	1					2		
	07:00	12:00	16:00	18:00	23:00	07:30	13:00	18:30
Ώρα γεύματος								
Ποσότητα CHO (g)	50	70	5	80	5	40	85	60

5.2.1. Αξιολόγηση του ARX Μοντέλου Πρόβλεψης

Καθώς η ανανέωση των παραμέτρων του ARX μοντέλου πρόβλεψης συμβαίνει σε πραγματικό χρόνο, το μοντέλο πρόβλεψης αξιολογείται ως προς την ικανότητα πρόβλεψης των μελλοντικών επιπέδων γλυκόζης με ορίζοντες πρόβλεψης 5 λεπτών και 30 λεπτών, οι οποίοι, σύμφωνα με τη σχεδίαση του ελεγκτή, εναλλάσσονται κατά τη διάρκεια της κλειστού βρόχου δοκιμής. Η αξιολόγηση βασίζεται στα δεδομένα γλυκόζης που προκύπτουν από τις κλειστού βρόχου εφαρμογές του παραπάνω περιγραφόμενου σεναρίου, μέσω της αξιοποίησης των πληθυσμών των ενηλίκων, των εφήβων και των παιδιών του προσομοιωτή Uva T1DM. Για την αξιολόγηση του μοντέλου χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι δείκτες:

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

Ο δείκτης RMSE παρέχει μια μέση τιμή για την απόκλιση των εκτιμώμενων τιμών γλυκόζης από τις πραγματικές. Για ένα σύνολο N μετρήσεων το RMSE ορίζεται ως:

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\hat{G}(i) - G(i))^2}{N}} \quad (5.1.)$$

όπου $\hat{G}(i)$ είναι η εκτιμώμενη τιμή της γλυκόζης και $G(i)$ η τιμή της γλυκόζης, όπως προκύπτει από τη μέτρηση από τον αισθητήρα γλυκόζης.

- *Συντελεστής Συσχέτισης (Correlation Coefficient-CC)*

Ο Συντελεστής Συσχέτισης είναι ένα αριθμητικό μέτρο του μεγέθους της συσχέτισης μεταξύ των εκτιμώμενων και των πραγματικών τιμών και εξαρτάται από την απόκλιση μεταξύ αυτών. Ο CC ορίζεται ως:

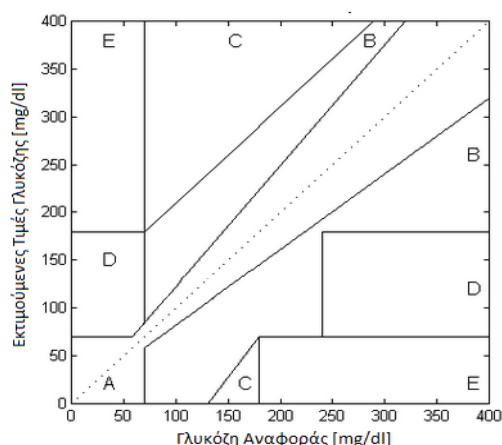
$$CC = \frac{\sum_{i=1}^N (\hat{G}(i) - \bar{\hat{G}})(G(i) - \bar{G})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (\hat{G}(i) - \bar{\hat{G}})^2 \sum_{i=1}^N (G(i) - \bar{G})^2}} \quad (5.2)$$

όπου $\hat{G}(i)$ η εκτιμώμενη τιμή της γλυκόζης, $G(i)$ η μέτρηση της γλυκόζης και $\bar{\hat{G}}, \bar{G}$ οι αντίστοιχες μέσες τιμές.

- Μέση Απόλυτη Σχετική Διαφορά (Mean Absolute Relative Difference-MARD)**
 Ο δείκτης MARD εκφράζει το ποσοστό της μέσης απόκλισης των εκτιμώμενων τιμών γλυκόζης από τις πραγματικές τιμές γλυκόζης και αποτελεί ένα μέτρο της απόδοσης του μοντέλου πρόβλεψης. Το συγκεκριμένο κριτήριο χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της απόδοσης των ΔΣΜΓ στην περιοχή υπογλυκαιμίας και έχει βρεθεί ότι πρέπει να λαμβάνει τιμές $\leq 7.5\%$, προκειμένου το ποσοστό των λανθασμένα θετικών ενδείξεων υπογλυκαιμίας να είναι μικρότερο του 10% και των λανθασμένα αρνητικών ενδείξεων μικρότερο του 5% [171]. Ο δείκτης MARD ορίζεται από τη σχέση:

$$MARD = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{|\hat{G}(i) - G(i)|}{G(i)} 100\% \quad (5.3)$$

- Κλασικές Καμπύλες Clarke**



Σχήμα 5.1: Κλασικές Καμπύλες Clarke

Η συγκεκριμένη μέθοδος αξιολόγησης διαιρεί το χγ επίπεδο σε πέντε ζώνες διαφορετικής επικινδυνότητας. Ο x άξονας αντιστοιχεί στις μετρήσεις γλυκόζης και ο y άξονας στις εκτιμώμενες τιμές γλυκόζης. Οι πέντε ζώνες A, B, C, D, E διαφορετικού βαθμού κινδύνου αντιπροσωπεύουν:

Ζώνη A: σημεία με απόκλιση έως 20% από το σήμα αναφοράς

Ζώνη B: σημεία με απόκλιση από το σήμα αναφοράς μεγαλύτερη του 20%, που ωστόσο δεν οδηγεί σε λάθος θεραπεία

Ζώνη C: σημεία που οδηγούν σε λάθος θεραπεία, η οποία θα προκαλέσει υπεργλυκαιμία ή υπογλυκαιμία

Ζώνη D: σημεία που αντιστοιχούν σε αποτυχία να ανιχνευθεί η υπογλυκαιμία ή η υπεργλυκαιμία

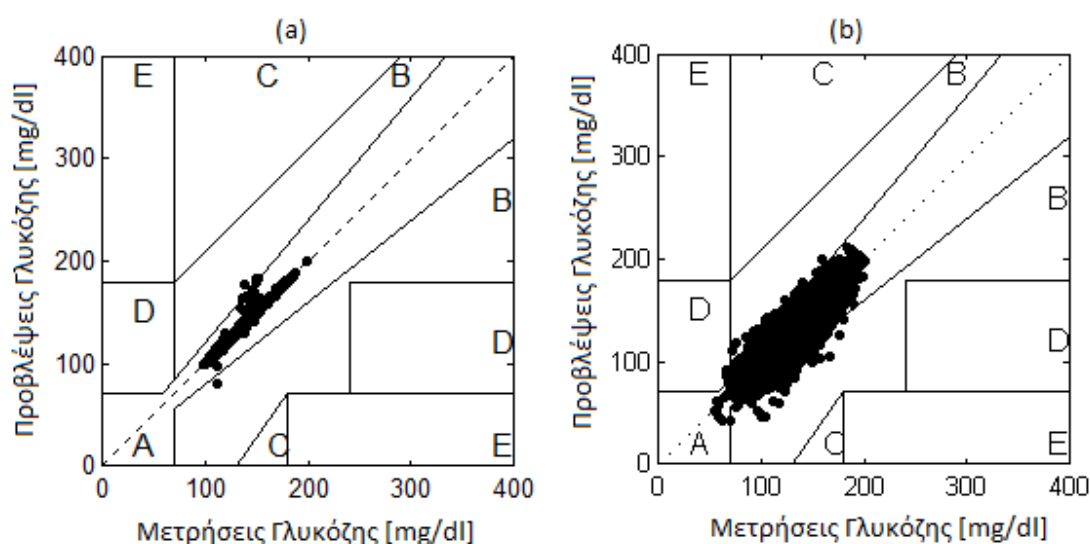
Ζώνη E: σημεία που αντιστοιχούν σε σημαντικές αποκλίσεις, δηλαδή σε εκτίμηση υπογλυκαιμίας αντί υπεργλυκαιμίας και, αντίστροφα, σε εκτίμηση υπεργλυκαιμίας αντί υπογλυκαιμίας.

Με βάση τα παραπάνω, οι ζώνες A και B θεωρούνται ασφαλείς, καθώς αντιπροσωπεύουν κλινικά ασήμαντες αποκλίσεις ενώ οι υπόλοιπες ζώνες αντιστοιχούν σε σημεία που καταδεικνύουν μειωμένη απόδοση του μοντέλου, με τη ζώνη E να αντιπροσωπεύει τα πιο σημαντικά σφάλματα.

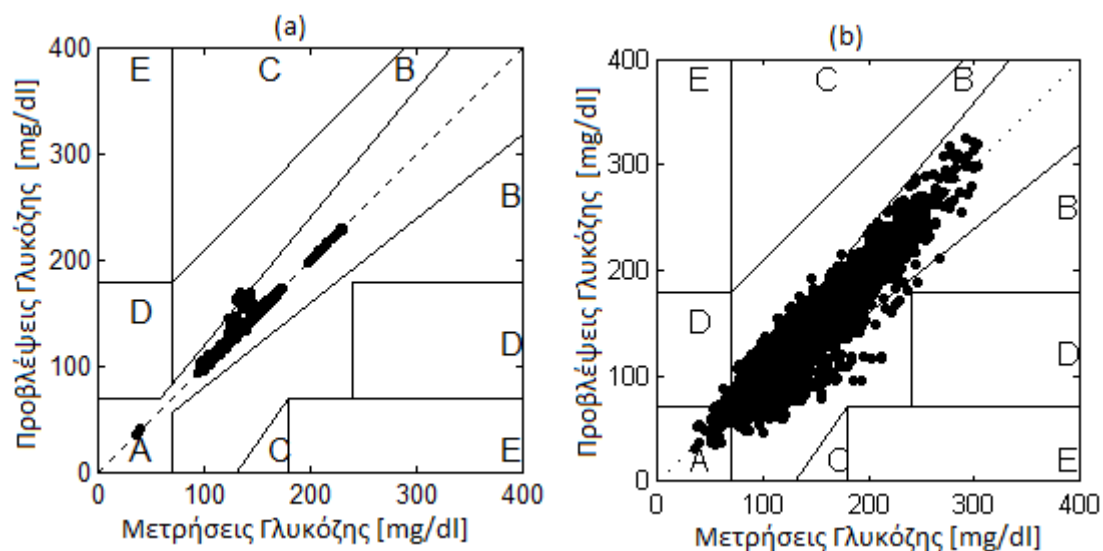
Τα αποτελέσματα που προέκυψαν για κάθε πληθυσμιακή κατηγορία εικονικών ασθενών, με βάση τις παραπάνω μεθόδους αξιολόγησης, παρουσιάζονται ακολούθως. Συγκεκριμένα, στον Πίνακα 5.2 καταγράφονται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για τους δείκτες RMSE, CC και MARD, που αντιστοιχούν στους ενήλικες, στους εφήβους και στα παιδιά. Τα Σχήματα 5.2, 5.3, 5.4 απεικονίζουν για κάθε ηλικιακή κατηγορία την ανάλυση των καμπυλών Clarke για χρονικό οριζόντα πρόβλεψης 5 λεπτών και 30 λεπτών, ενώ στον Πίνακα 5.3 παρατίθενται τα αντίστοιχα ποσοστά στις ζώνες των καμπυλών Clarke.

Πίνακας 5.2: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του ARX μοντέλου με βάση δεδομένα in silico δοκιμών κλειστού βρόχου

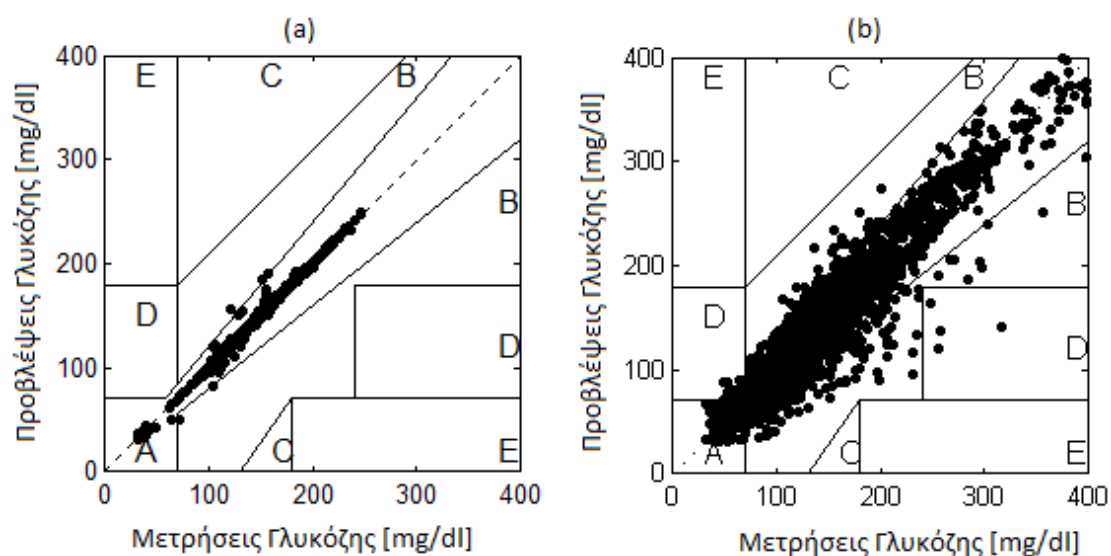
Κατηγορία Εικονικών Ασθενών	Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων					
	5 λεπτά			30 λεπτά		
	RMSE Μέση Τιμή (± Τυπική Απόκλιση)	CC Μέση Τιμή (± Τυπική Απόκλιση)	MARD (%) Μέση Τιμή (± Τυπική Απόκλιση)	RMSE Μέση Τιμή (± Τυπική Απόκλιση)	CC Μέση Τιμή (± Τυπική Απόκλιση)	MARD (%) Μέση Τιμή (± Τυπική Απόκλιση)
Ενήλικες (10)	2.5530 (0.8045)	0.9873 (0.0093)	0.7155 (0.1067)	12.9279 (1.4875)	0.8191 (0.0755)	7.9178 (1.5122)
Έφηβοι (10)	2.2309 (1.0003)	0.9915 (0.0086)	0.7236 (0.1198)	16.4017 (3.4255)	0.8536 (0.0796)	9.1954 (1.2878)
Παιδιά (10)	2.4266 (0.6909)	0.9935 (0.0075)	0.9183 (0.3362)	19.3002 (5.0090)	0.8947 (0.0633)	11.4548 (2.5347)



Σχήμα 5.2: Καμπύλες Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 10 Ενηλίκων: (a) με χρονικό οριζόντα πρόβλεψης 5 λεπτά, (b) με χρονικό οριζόντα πρόβλεψης 30 λεπτά



Σχήμα 5.3: Καμπύλες Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 10 Εφήβων: (α) με χρονικό οριζόντα προβλέψεων 5 λεπτά, (β) με χρονικό οριζόντα προβλέψεων 30 λεπτά

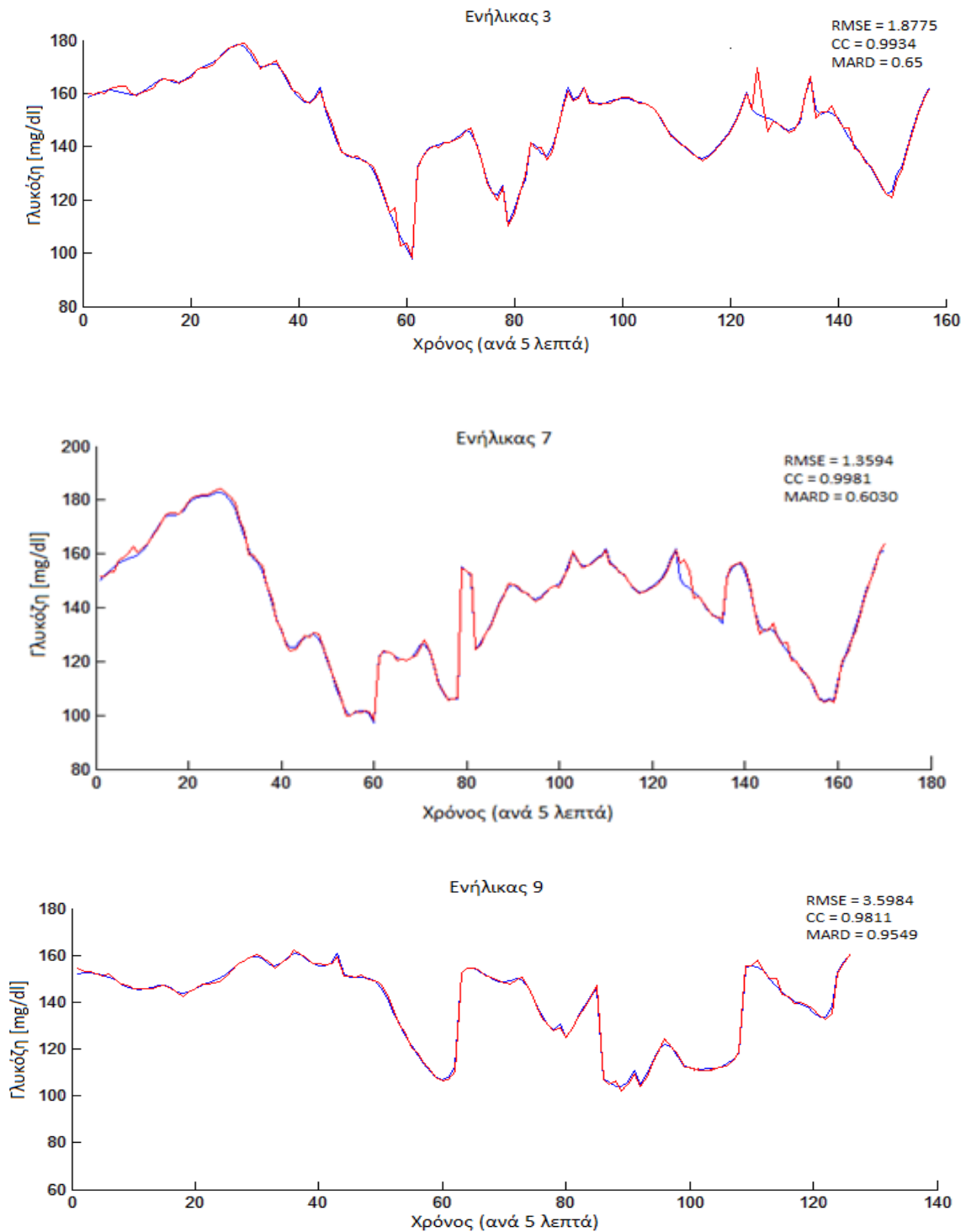


Σχήμα 5.4: Καμπύλες Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 10 Παιδιών: (α) με χρονικό οριζόντα προβλέψεων 5 λεπτά, (β) με χρονικό οριζόντα προβλέψεων 30 λεπτά

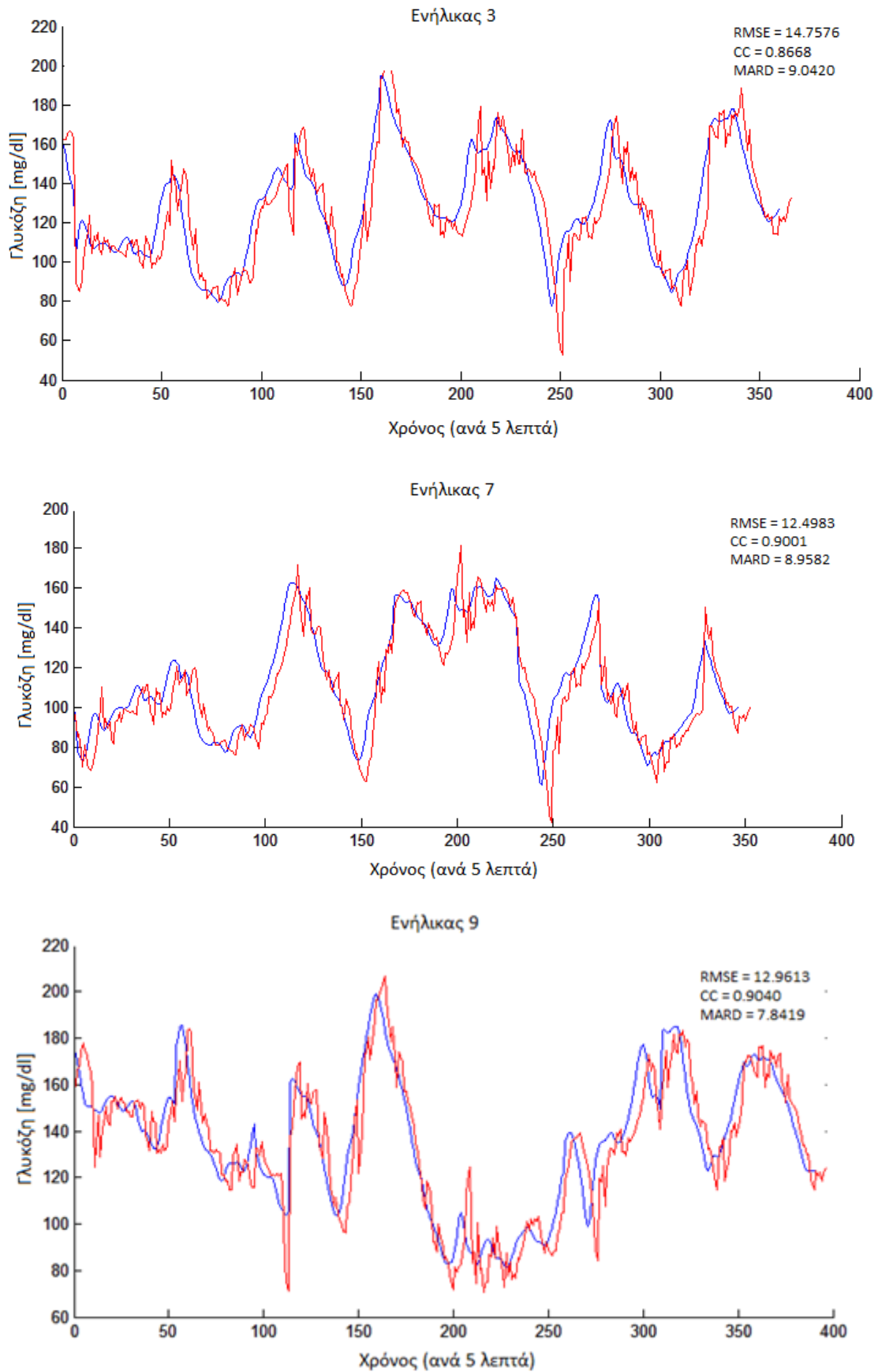
Πίνακας 5.3: Ποσοστά στις ζώνες των Καμπυλών Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 30 εικονικών ασθενών

Ζώνες	Χρονικός Οριζόντας Προβλέψεων					
	5 λεπτά			30 λεπτά		
	Ενήλικες	Έφηβοι	Παιδιά	Ενήλικες	Έφηβοι	Παιδιά
A	99.72%	99.83%	99.69%	94.57%	90.13%	86.33%
B	0.28%	0.17%	0.31%	5.37%	9.66%	12.96%
C	0	0	0	0	0	0
D	0	0	0	0.06%	0.21%	0.71%
E	0	0	0	0	0	0

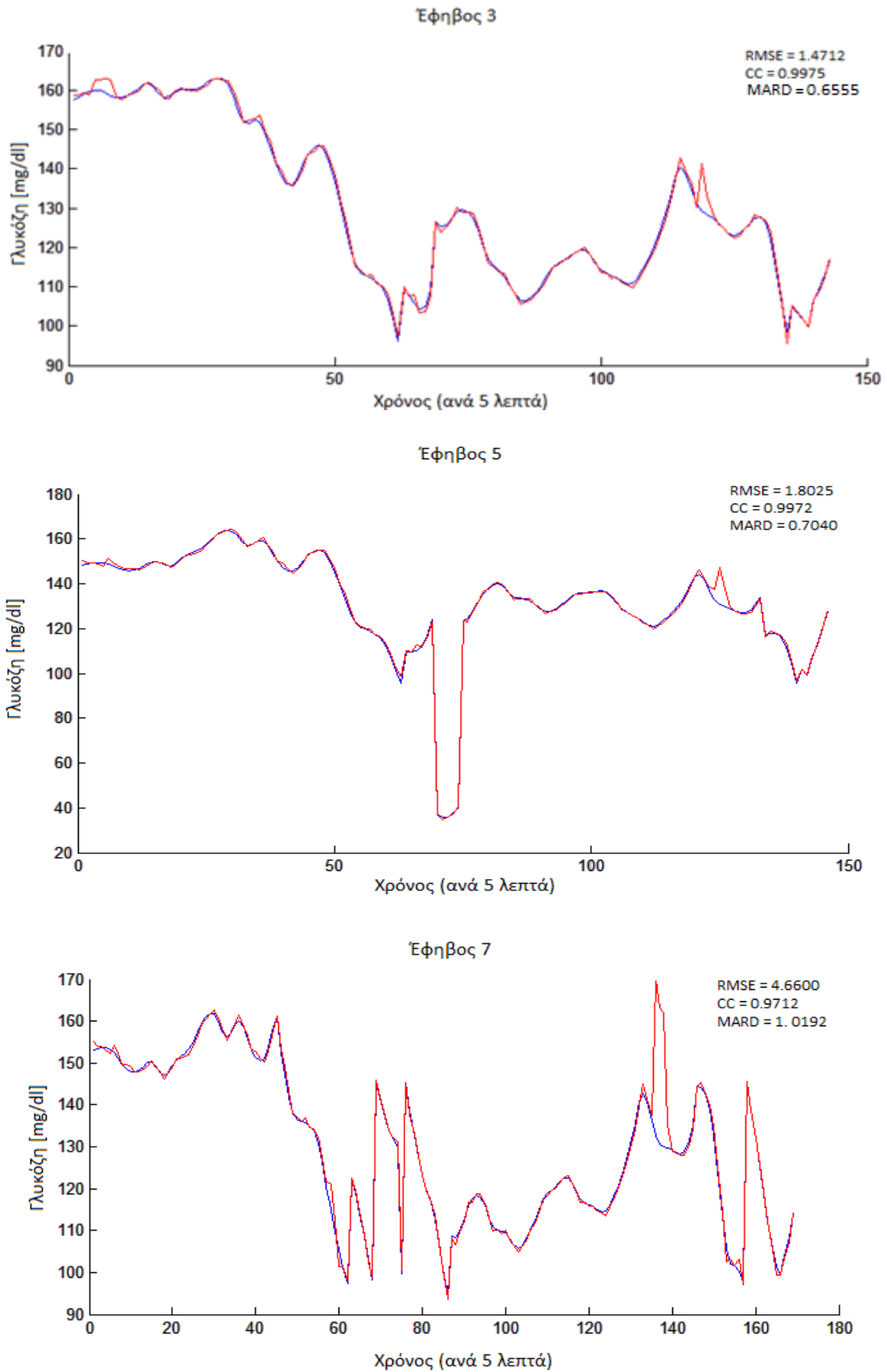
Στα Σχήματα 5.5 έως 5.10 παρουσιάζονται ενδεικτικά τα διαγράμματα γλυκόζης 3 εικονικών ασθενών από κάθε ηλικιακή κατηγορία, για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 5 λεπτών και 30 λεπτών. Με την κόκκινη γραμμή απεικονίζονται οι προβλέψεις που παράγονται από το ARX μοντέλο, ενώ με την μπλε γραμμή οι μετρήσεις γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ.



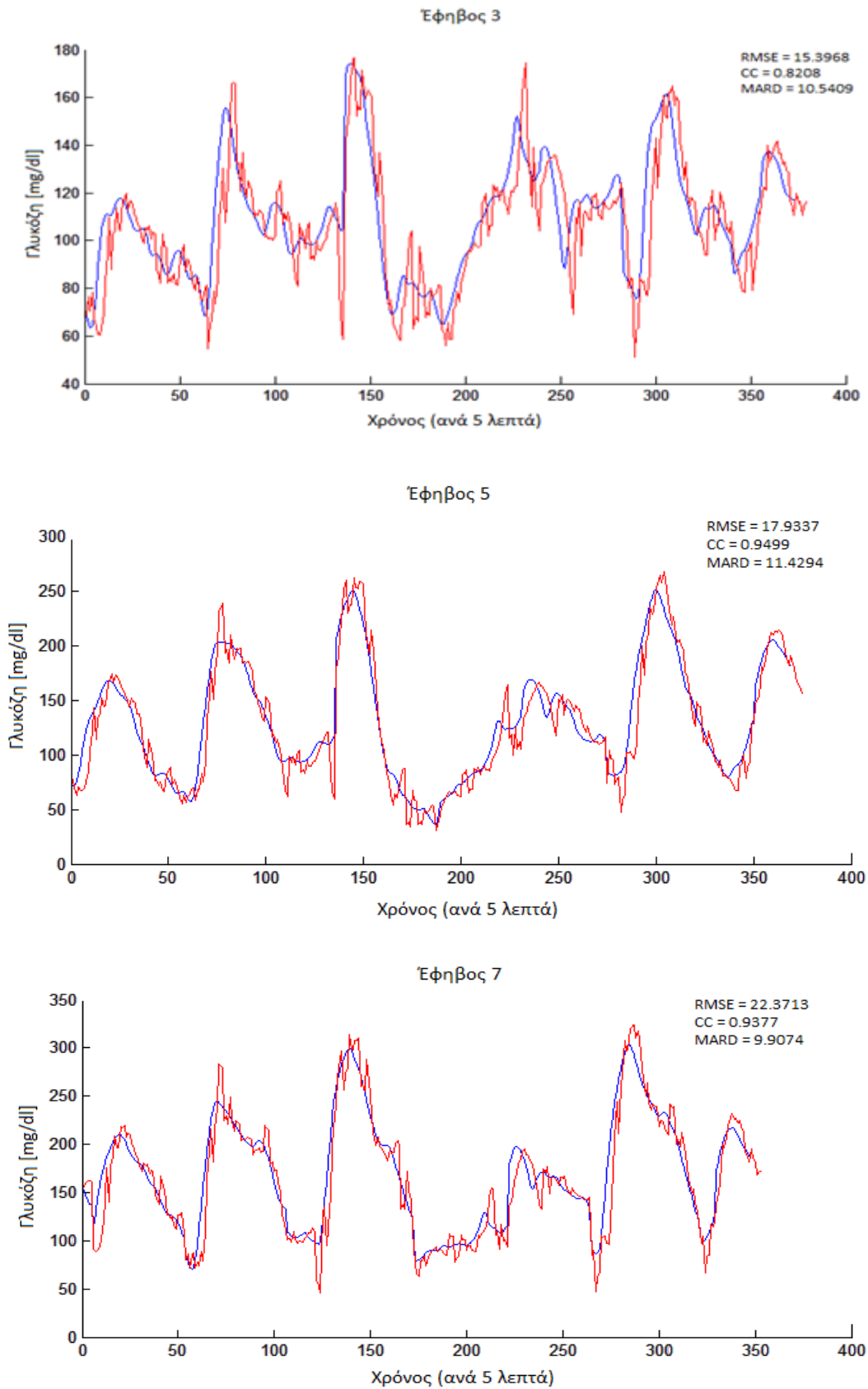
Σχήμα 5.5: Απεικόνιση εκτιμούμενων (κόκκινη γραμμή) και πραγματικών (μπλε γραμμή) επιπέδων γλυκόζης για τους Ενήλικες 3, 7, 9 -Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 5 λεπτά



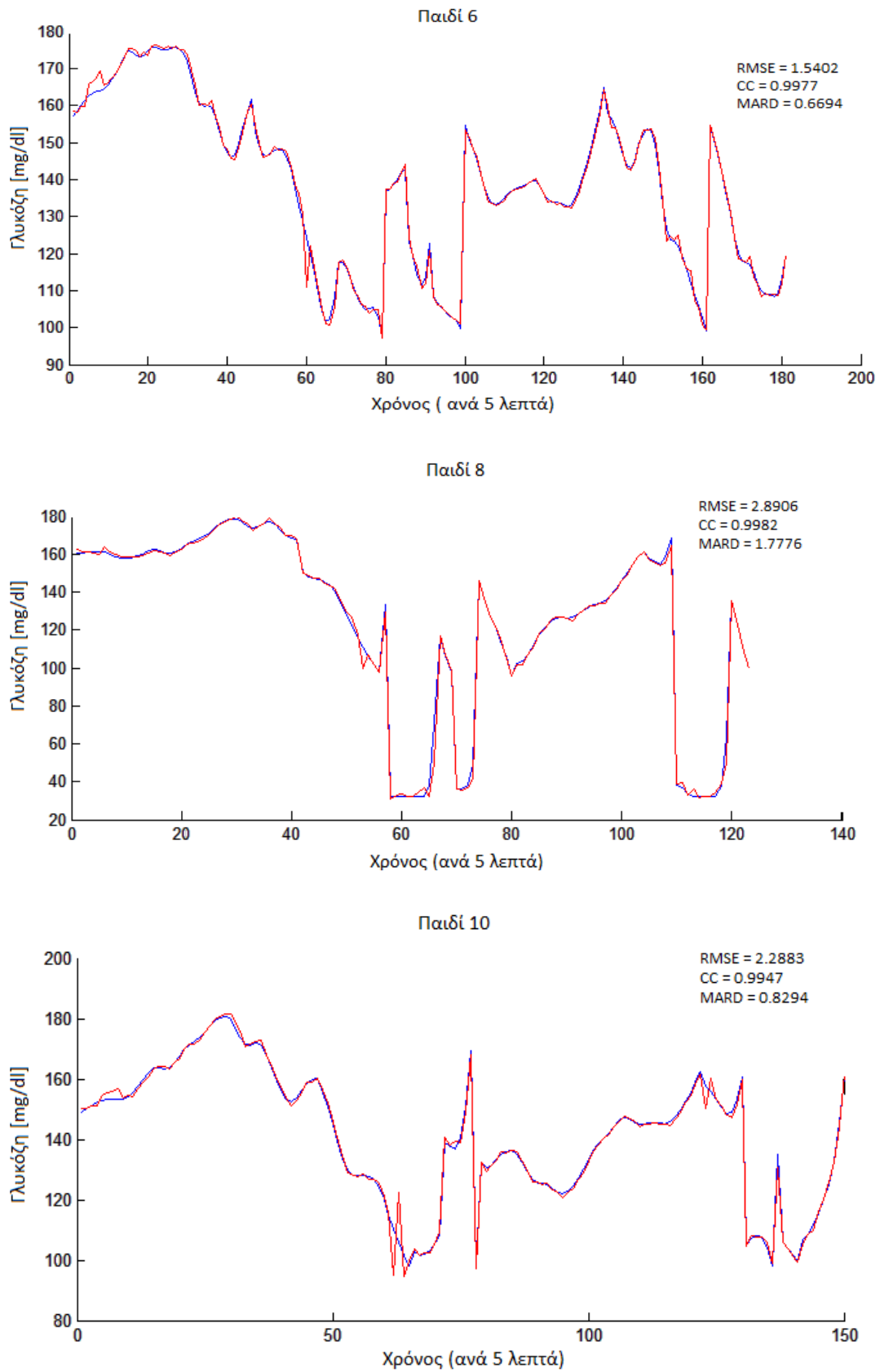
Σχήμα 5.6: Απεικόνιση εκτιμούμενων (κόκκινη γραμμή) και πραγματικών (μπλε γραμμή) επιπέδων γλυκόζης για τους Ενήλικες 3, 7, 9 -Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 λεπτά



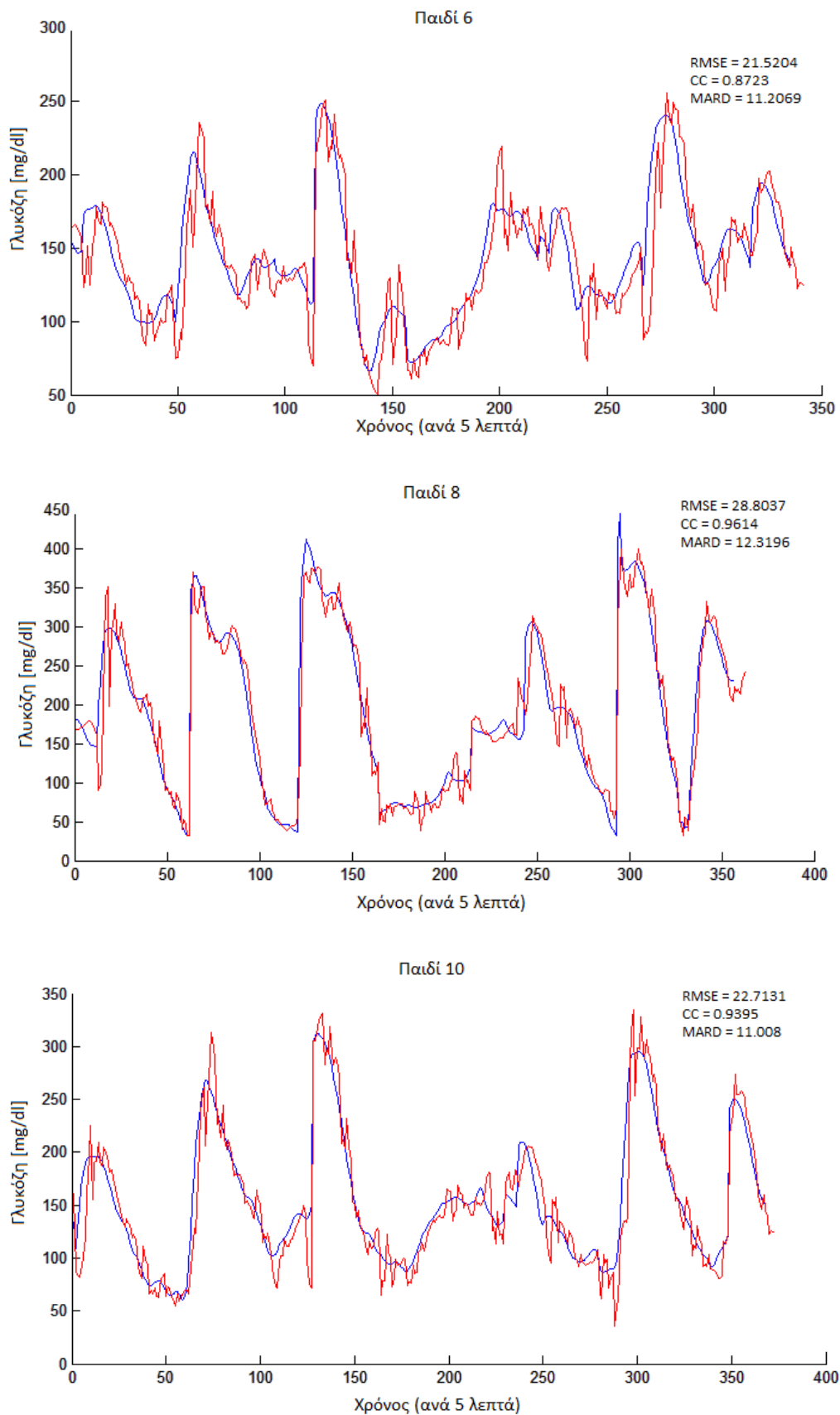
Σχήμα 5.7: Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινη γραμμή) και πραγματικών (μπλε γραμμή) επιπέδων γλυκόζης για τους Εφήβους 3, 5, 7 -Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 5 λεπτά



Σχήμα 5.8: Απεικόνιση εκτιμούμενων (κόκκινη γραμμή) και πραγματικών (μπλε γραμμή) επιπέδων γλυκόζης για τους Εφήβους 3, 5, 7-Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 λεπτά



Σχήμα 5.9: Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινη γραμμή) και πραγματικών (μπλε γραμμή) επιπέδων γλυκόζης για τα Παιδιά 6, 8, 10 -Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 5 λεπτά



Σχήμα 5.10: Απεικόνιση εκτιμούμενων (κόκκινη γραμμή) και πραγματικών (μπλε γραμμή) επιπέδων γλυκόζης για τα Παιδιά 6, 8, 10-Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 λεπτά

Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα των δεικτών αξιολόγησης, που παρουσιάζονται παραπάνω, διαπιστώνεται ότι το ARX μοντέλο επιδεικνύει ικανοποιητική απόδοση κατά την προσπάθεια πρόβλεψης των μελλοντικών επιπέδων γλυκόζης των τριών ηλικιακών κατηγοριών. Δεδομένου ότι οι τιμές της γλυκόζης κυμαίνονται μεταξύ των 40 mg/dl και 400 mg/dl, οι τιμές της τετραγωνικής ρίζας του μέσου τετραγωνικού σφάλματος δεν θεωρούνται ιδιαίτερα υψηλές, ενώ οι τιμές για τον συντελεστή συσχέτισης είναι αρκετά υψηλές, μαρτυρώντας ότι οι προβλέψεις γλυκόζης δεν αποκλίνουν σημαντικά από τις πραγματικές τιμές. Επιπλέον, ο δείκτης MARD αλλά και τα διαγράμματα γλυκόζης που παρατίθενται, καταδεικνύουν την ύπαρξη απόκλισης, η οποία, ωστόσο, δεν είναι απαγορευτική και δεν αναστέλλει τη δυνατότητα του μοντέλου να προσεγγίζει την τάση και τις τιμές των μετρήσεων γλυκόζης. Σε σχέση με την ανάλυση των καμπυλών Clarke, προκύπτει ότι η πλειοψηφία των σημειακών σφαλμάτων ανήκουν στις κλινικά αποδεκτές ζώνες A και B, ενώ ελάχιστα είναι τα κλινικώς σημαντικά σφάλματα στις υπόλοιπες ζώνες.

5.2.2. *In Silico* Αξιολόγηση του Αλγορίθμου Ελέγχου Γλυκόζης

Η αξιολόγηση της απόδοσης και της ευρωστίας του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης πραγματοποιείται μέσω της διεξαγωγής πολλαπλών υπολογιστικών πειραμάτων, χρησιμοποιώντας τους εικονικούς πληθυσμούς των 10 ενηλίκων, 10 εφήβων και 10 παιδιών του UVa T1DM Simulator. Τα υπολογιστικά πειράματα περιλαμβάνουν προσομοίωση δύο ημερών, των οποίων τα γεύματα καθορίζονται σύμφωνα με τον Πίνακα 5.1. Το σύστημα ελέγχου δοκιμάζεται ως προς την ικανότητά του να διαχειρίζεται καταστάσεις νηστείας, διαταραχές γευμάτων, καθυστερήσεις (λόγω της χρήσης του υποδόριου χώρου) και ανακρίβειες (λόγω της χρήσης της ΔΣΜΓ) και διαφοροποιήσεις μεταξύ των ατόμων με ΣΔΤ1. Για την αξιολόγηση της ευρωστίας του ελεγκτή, προσομοιώνονται σενάρια που περιλαμβάνουν λανθασμένες εκτιμήσεις της ποσότητας των περιεχόμενων υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα.

Ρύθμιση παραμέτρων

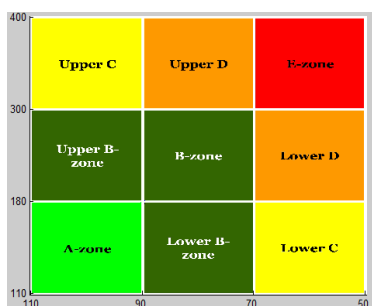
Κρίνεται σκόπιμο να πραγματοποιηθούν κάποιες διαφοροποιήσεις ως προς τη ρύθμιση των παραμέτρων για κάθε ηλικιακή κατηγορία. Καταρχάς, το εύρος των επιτρεπτών τιμών για τα κέρδη K_{PE} , K_{DE} , που ρυθμίζονται σε πραγματικό χρόνο μέσω του συστήματος ασαφούς λογικής, είναι αντίστοιχα [0, 0.18] και [0, 0.9] για την κατηγορία των ενηλίκων, [0, 0.13] και [0, 0.6] για την κατηγορία των εφήβων και [0, 0.1] και [0, 0.45] για την κατηγορία των παιδιών. Επιπλέον, η παράμετρος K_B ρυθμίζεται για τα παιδιά ίση με 0.2, ενώ για τους ενήλικες και τους εφήβους παραμένει ίση με 0.4. Τέλος, για την περίπτωση των παιδιών επιλέγεται σταθερό επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και ίσο με 120 mg/dl., ενώ το μεταβλητό επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης διατηρείται για τους ενήλικες και τους εφήβους. Σημειώνεται ότι παρά το γεγονός ότι ο UVa T1DM Simulator δεν προσομοιώνει τη μεταβλητότητα του προφίλ γλυκόζης του ατόμου κατά τη διάρκεια της ημέρας, εντούτοις στο πλαίσιο των δοκιμών που διεξάγονται, επιλέγεται για τον υπολογισμό του προγευματικού bolus ινσουλίνης η μεταβολή του ICR (σταδιακή μείωση κατά τη

διάρκεια της ημέρας), με στόχο την αποφυγή της υπερινσουλιαιμίας και της πρόκλησης υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

Κριτήρια Αξιολόγησης

Για την αξιολόγηση του ελεγκτή οπτικοποιούνται τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης μέσω της απεικόνισης στο ίδιο γράφημα της γλυκόζης αίματος και της υποδόριας ινσουλίνης. Επιπρόσθετα, υπολογίζεται η Ανάλυση Πλέγματος της Μεταβλητότητας του Ελέγχου (Control Variability Grid Analysis-CVGA). Σύμφωνα με αυτή, το επίπεδο, που ορίζεται από τον άξονα της ελάχιστης συγκέντρωσης της γλυκόζης αίματος (οριζόντιος) και από τον άξονα της μέγιστης συγκέντρωσης της γλυκόζης αίματος (κάθετος), χωρίζεται σε εννέα ζώνες για την ταξινόμηση του γλυκαιμικού ελέγχου:

- *Ζώνη A:* Βέλτιστος Έλεγχος με εύρος ελάχιστης και μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 90-110 mg/dl και 110-180 mg/dl, αντίστοιχα.
- *Κάτω Ζώνη B:* Μικρές αποκλίσεις από τον βέλτιστο έλεγχο με τάση προς υπογλυκαιμία, που αντιστοιχεί σε εύρος ελάχιστης και μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 70-90 mg/dl και 110-180 mg/dl, αντίστοιχα.
- *Ζώνη B:* Κλινικά ασήμαντες αποκλίσεις από τον βέλτιστο έλεγχο γλυκόζης με εύρος ελάχιστης και μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 70-90 mg/dl και 180-300 mg/dl, αντίστοιχα.
- *Άνω Ζώνη B:* Μικρές αποκλίσεις από τον βέλτιστο έλεγχο με τάση προς υπεργλυκαιμία, που αντιστοιχεί σε εύρος ελάχιστης και μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 90-110 mg/dl και 180-300 mg/dl, αντίστοιχα.
- *Κάτω Ζώνη C:* Κακή διόρθωση της υπεργλυκαιμίας με εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης μικρότερο των 70 mg/dl και εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 110-180 mg/dl.
- *Άνω Ζώνη C:* Κακή διόρθωση της υπογλυκαιμίας με εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 90-110 mg/dl και εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης μεγαλύτερο των 300 mg/dl.
- *Κάτω Ζώνη D:* Αποτυχία ρύθμισης της υπογλυκαιμίας με εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης μικρότερο των 70 mg/dl και εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 180-300 mg/dl.
- *Άνω Ζώνη D:* Αποτυχία ρύθμισης της υπεργλυκαιμίας με εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 70-90 mg/dl και εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης μεγαλύτερο των 300 mg/dl.
- *Ζώνη E:* Εσφαλμένος γλυκαιμικός έλεγχος με εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης μικρότερο των 70 mg/dl και εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης μεγαλύτερο των 300 mg/dl.



Σχήμα 5.11: Control Variability Grid Analysis (CVGA)

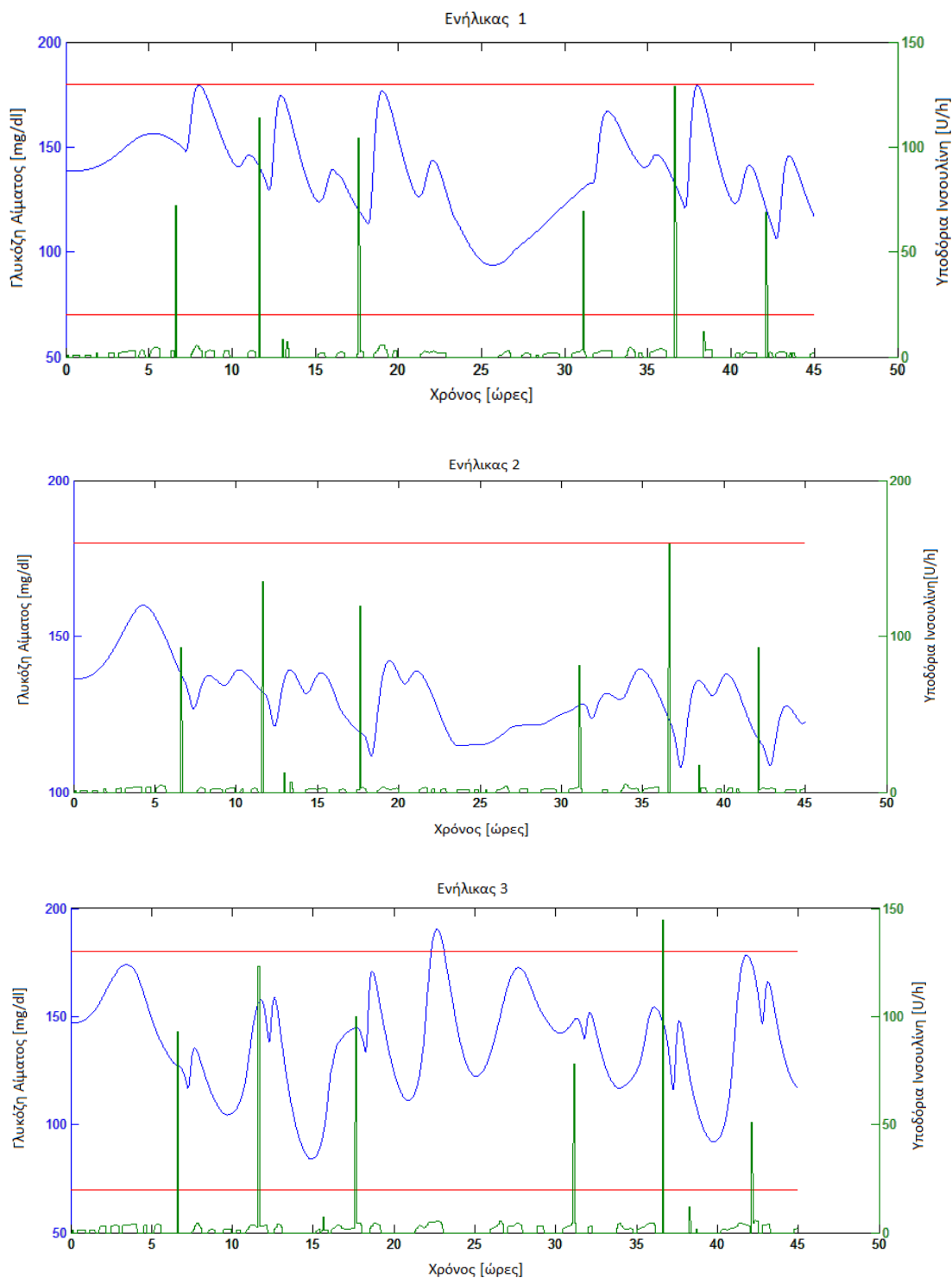
Για την λεπτομερή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του ελέγχου εξάγονται, επιπλέον, και οι εξής τιμές:

- Μέση τιμή γλυκόζης
- Προγευματική γλυκόζη αίματος, που υπολογίζεται ως η μέση τιμή της γλυκόζης αίματος για το χρονικό διάστημα της μιας ώρας πριν την κατανάλωση του γεύματος
- Μεταγευματική γλυκόζη αίματος, που υπολογίζεται ως η μέση τιμή της γλυκόζης αίματος για το χρονικό παράθυρο 60-120 min μετά τη λήψη γεύματος
- Ποσοστό του χρόνου που αντιστοιχεί σε επίπεδα γλυκόζης χαμηλότερα από το κατώτερο αποδεκτό όριο (υπογλυκαιμίες)
- Ποσοστό του χρόνου που αντιστοιχεί σε επίπεδα γλυκόζης υψηλότερα από το ανώτερο αποδεκτό όριο (υπεργλυκαιμίες)
- Ποσοστό του χρόνου που αντιστοιχεί σε επίπεδα γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων (70-180 mg/dl)
- Χαμηλός δείκτης γλυκόζης στο αίμα (Low Blood Glucose Index-LBGI): ο δείκτης συνδυάζει τη συχνότητα και το μέτρο των επιπέδων γλυκόζης αίματος που ανήκουν στη χαμηλή περιοχή και αποδίδει κατάλληλα βάρη. Συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος μεγαλύτερες των 6.25 mmol/l (112.5 mg/dl) αντιστοιχούν σε μηδενικά βάρη, ενώ οι μικρότερες των 6.25 mmol/l αντιστοιχούν σε μη μηδενικά βάρη, τα οποία αυξάνονται σταδιακά, καθώς μειώνονται οι συγκεντρώσεις, μέχρι τη μέγιστη τιμή τους (100) που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση 1.1 mmol/l (19.8 mg/dl). Η τιμή του δείκτη υπολογίζεται από τον μέσο όρο των βαρών.
- Υψηλός δείκτης γλυκόζης στο αίμα (High Blood Glucose Index-HBGI): ο δείκτης είναι αντίστροφος του LBGI και αποδίδει μη μηδενικά βάρη για συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος μεγαλύτερες των 6.25 mmol/l (112.5 mg/dl), τα οποία αυξάνονται σταδιακά, καθώς αυξάνονται οι συγκεντρώσεις, μέχρι τη μέγιστη τιμή τους (100) που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση 33.3 mmol/l (599.4 mg/dl). Η τιμή του δείκτη υπολογίζεται από τον μέσο όρο των βαρών.
- Δείκτης κινδύνου γλυκόζης αίματος (Blood Glucose Risk Index-BGRI): υπολογίζεται από το άθροισμα των LBGI, HBGI

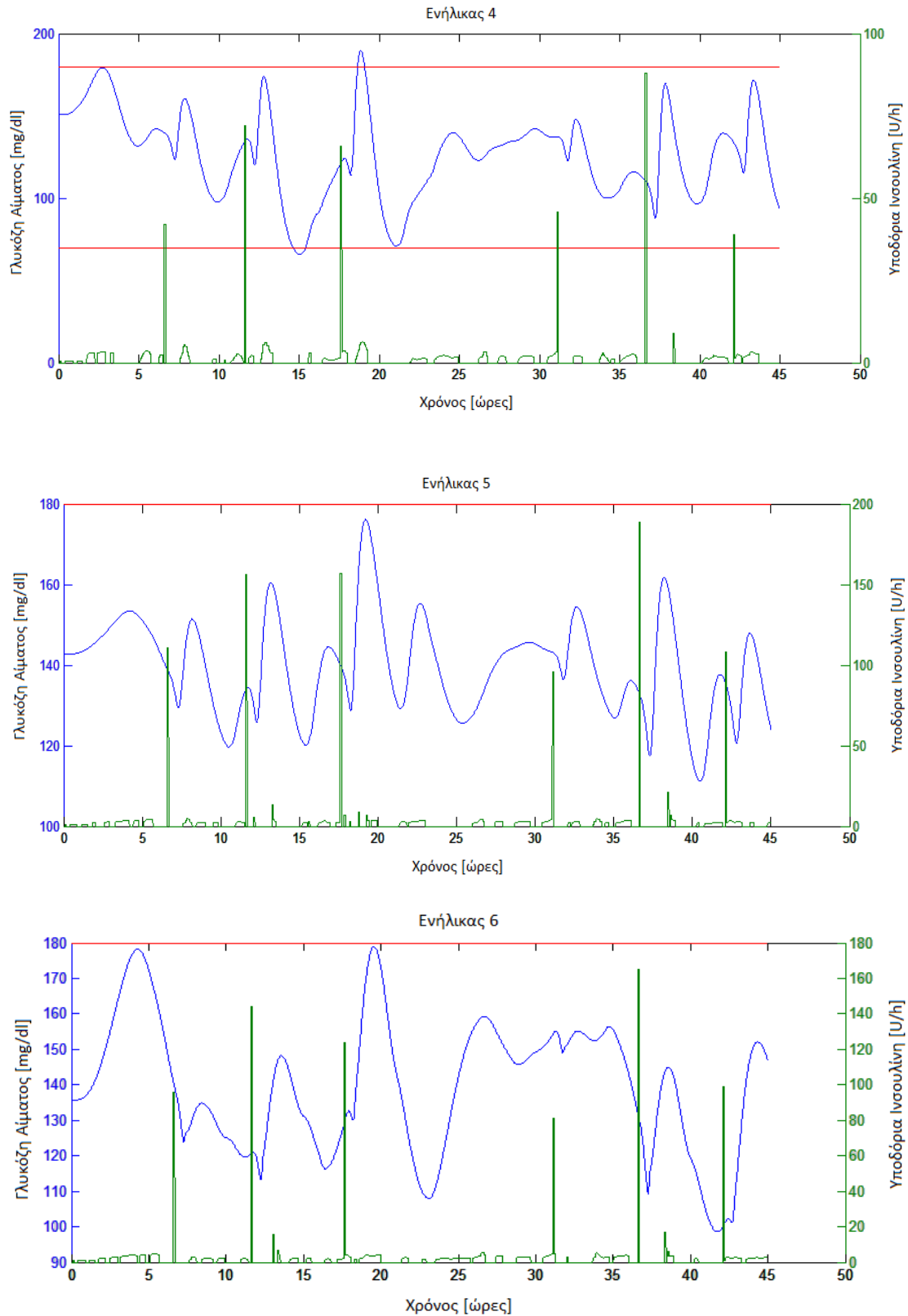
Στα σχήματα που ακολουθούν, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης κατά την *in silico* εφαρμογή του στους Ενήλικες, τους Εφήβους και τα Παιδιά του UVa T1DM Simulator. Συγκεκριμένα, στο Σχήματα 5.12 απεικονίζονται τα επίπεδα γλυκόζης αίματος και υποδόριας ινσουλίνης για τους 10 Ενήλικες, ενώ στα Σχήματα 5.14 και 5.16 απεικονίζονται τα επίπεδα γλυκόζης αίματος και υποδόριας ινσουλίνης για τους 10 Εφήβους και τα 10 Παιδιά, αντίστοιχα. Ο ελεγκτής χρησιμοποιεί και τις δύο λειτουργίες που ενσωματώνει η αντλία έγχυσης ινσουλίνης για την απελευθέρωση ινσουλίνης (βασικός ρυθμός –basal και προγευματική δόση –bolus), στοιχείο που διαφαίνεται στα διαγράμματα, και διατηρεί σταθερούς τους εκτιμώμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης για 5 λεπτά. Στα Σχήματα 5.13, 5.15 και 5.17 απεικονίζεται η ανάλυση CVGA για τους 10 Ενήλικες, τους 10 Εφήβους και τα 10 Παιδιά, αντίστοιχα. Τέλος, οι Πίνακες 5.4 έως 5.6 καταγράφουν τους αριθμητικούς

δείκτες αξιολόγησης του ελέγχου γλυκόζης για τις τρεις κατηγορίες εικονικών ασθενών.

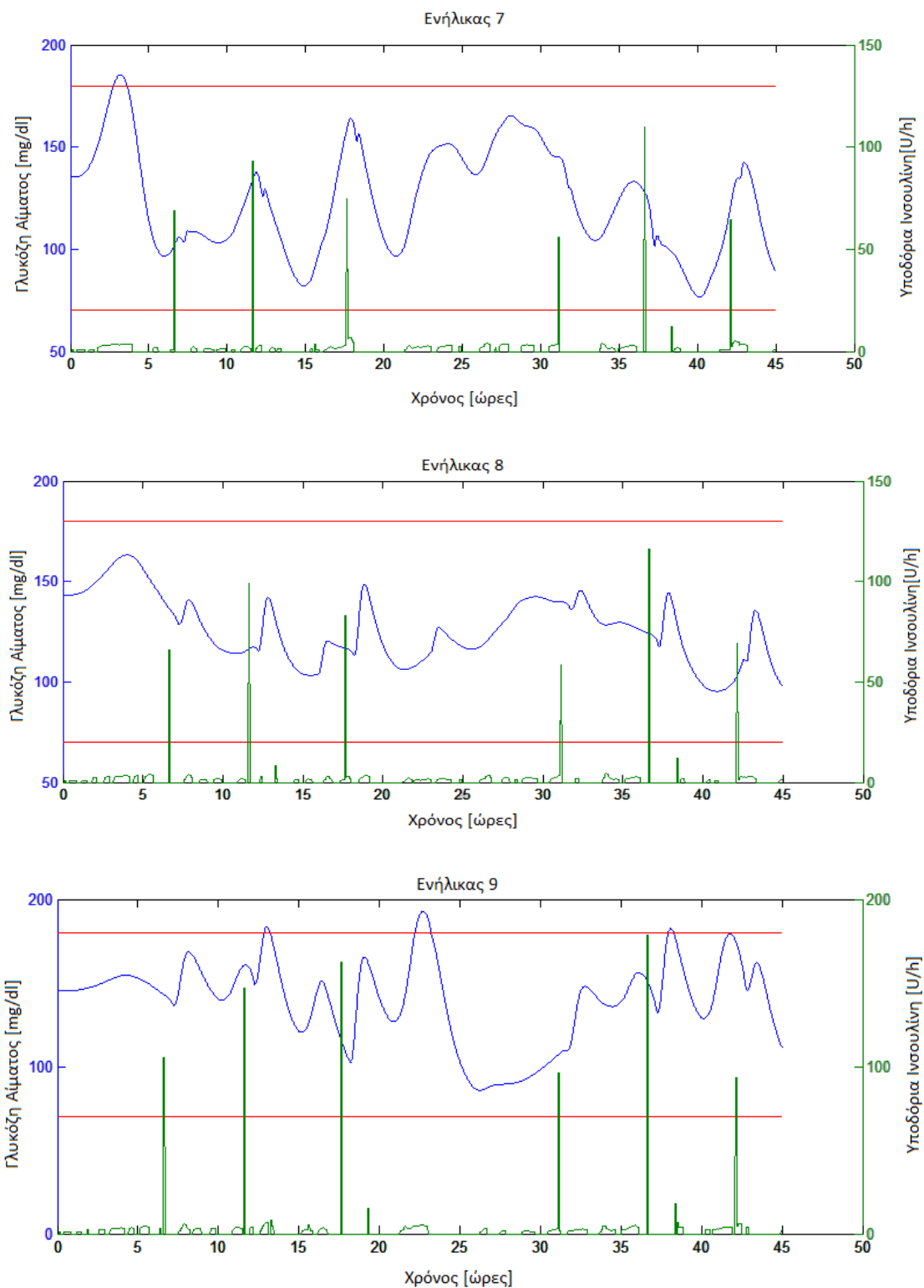
Αποτελέσματα Ενηλίκων



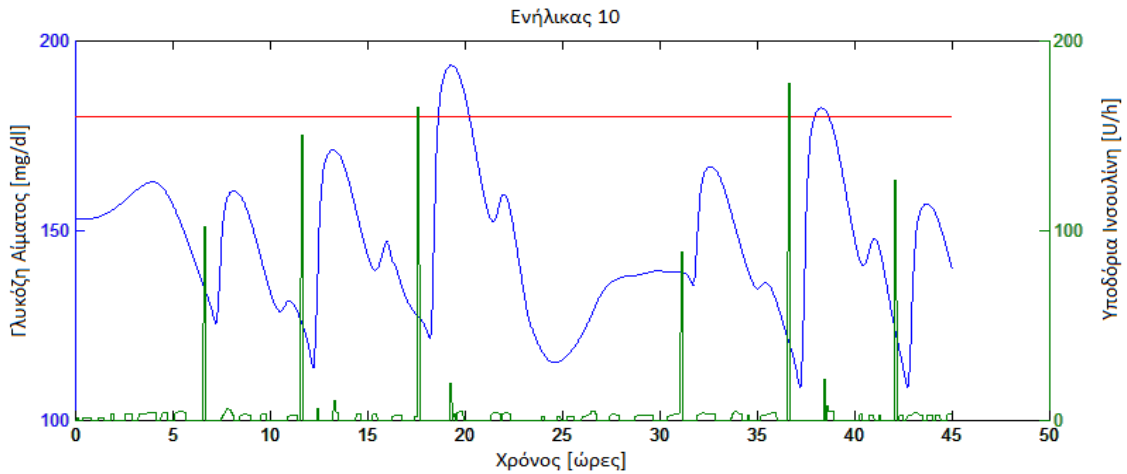
Σχήμα 5.12: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Ενήλικες 1, 2, 3. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)



Σχήμα 5.12 (συν.): Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Ενήλικες 4, 5, 6. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

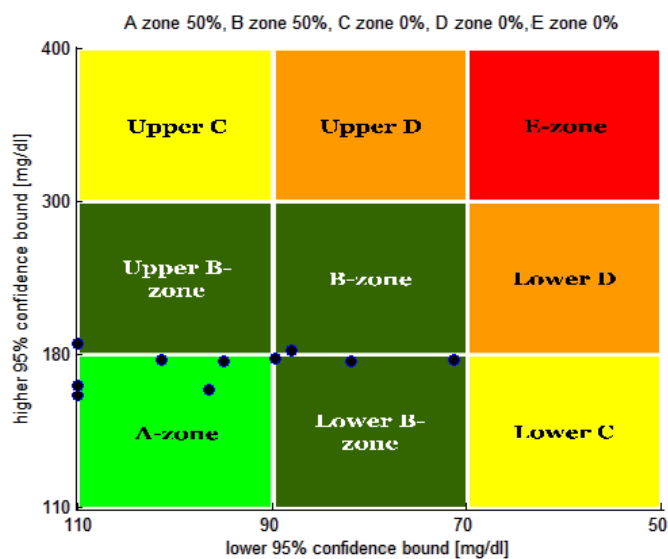


Σχήμα 5.12 (συν.): Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Ενήλικες 7, 8, 9. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)



Σχήμα 5.12 (συν.): Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 10. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Παρατηρώντας τα διαγράμματα, προκύπτει ότι για τη συντριπτική πλειοψηφία των 10 Ενηλίκων, τα επίπεδα γλυκόζης αίματος διατηρούνται εντός των επιτρεπτών ορίων για τη συνολική διάρκεια της προσομοίωσης. Παράλληλα, προλαμβάνονται τα κρίσιμα υπεργλυκαιμικά (>280 mg/dl) και υπογλυκαιμικά επεισόδια (<60 mg/dl), τόσο στις μεταγευματικές περιόδους όσο και κατά τη διάρκεια της νύχτας, που γενικά αποτελούν κρίσιμης σημασίας χρονικά διαστήματα κατά την εφαρμογή γλυκαιμικού ελέγχου. Διαπιστώνεται ότι η εκτίμηση υψηλότερων ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης και η έγκαιρη χορήγησή τους στις περιόδους γευμάτων είναι αναγκαία προκειμένου να αποφευχθούν τα μεταγευματικά υπεργλυκαιμικά και υπογλυκαιμικά επεισόδια. Αντίθετα, σε περιόδους νηστείας απαιτείται πιο μετριοπαθής χορήγηση ινσουλίνης, με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα.



Σχήμα 5.13: Γραφική παράσταση της CVGA για τους 10 Ενήλικες με ΣΔΤ1

Η CVGA ανάλυση από την εφαρμογή του αλγορίθμου στον εικονικό πληθυσμό των ενηλίκων (Σχήμα 5.13) ενισχύει τα παραπάνω συμπεράσματα, καταδεικνύοντας ικανοποιητική απόδοση κατά τον έλεγχο γλυκόζης. Όπως διαπιστώνεται, όλα τα σημεία (που αντιστοιχούν στη μέγιστη και ελάχιστη συγκέντρωση γλυκόζης αίματος για κάθε ασθενή για το χρονικό διάστημα της προσομοίωσης) ανήκουν στις κλινικά αποδεκτές ζώνες A και B (Ζώνη A: 50% και Ζώνη B: 50%), γεγονός που συνεπάγεται ότι ο αλγόριθμος ελέγχου επιτυγχάνει την πρόληψη των υπεργλυκαιμικών επεισοδίων, αποφεύγοντας παράλληλα τα υπογλυκαιμικά επεισόδια και διατηρώντας, επομένως, τα επίπεδα γλυκόζης αίματος εντός των επιτρεπτών ορίων για το σύνολο του χρόνου της προσομοίωσης.

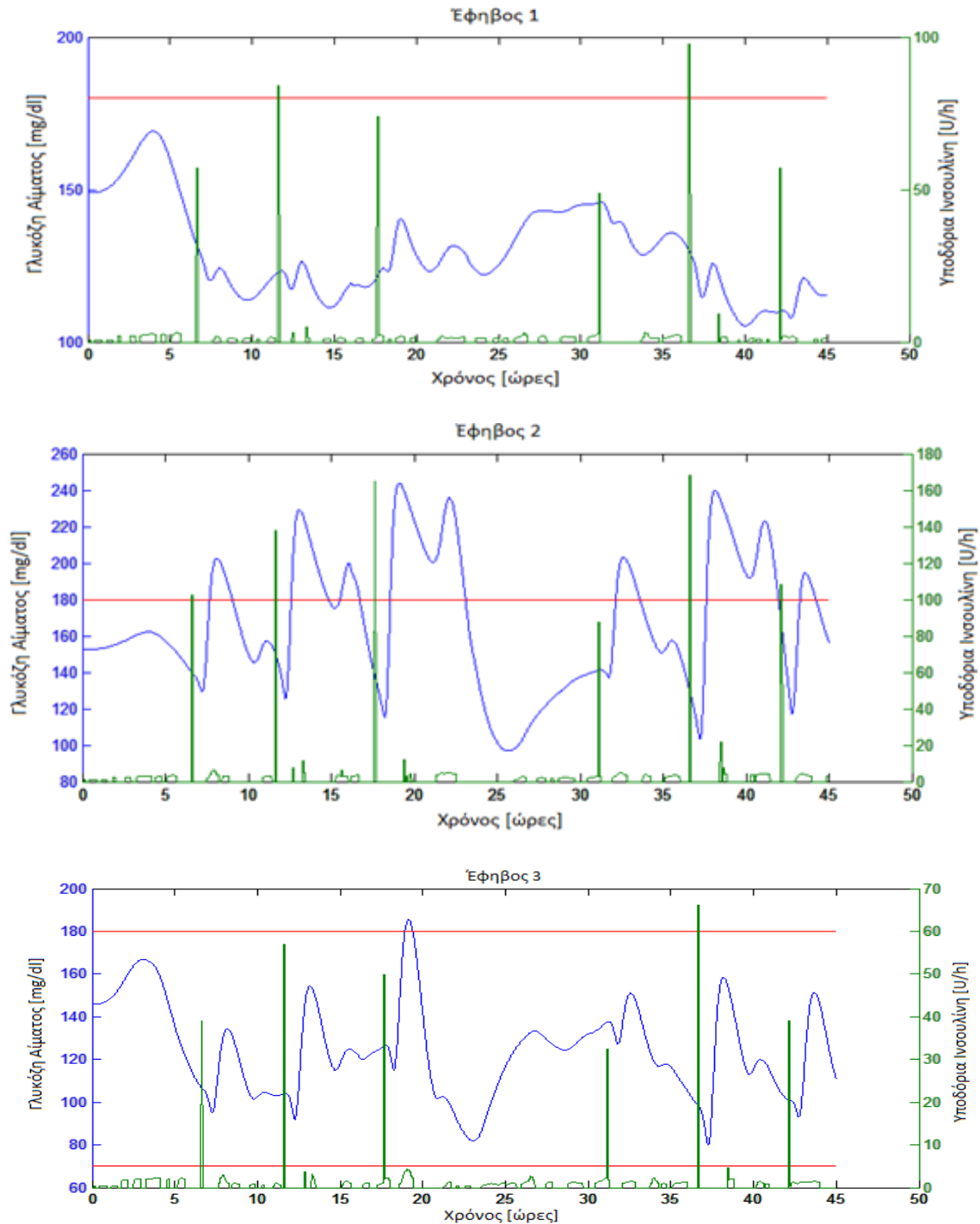
Πίνακας 5.4: Αποτελέσματα ελέγχου γλυκόζης κατά την εφαρμογή του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης στους 10 Ενήλικες

	μέση τιμή γλυκόζης αίματος (mg/dl)	προγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	μεταγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	υπογλυκαιμία (%)	υπεργλυκαιμία (%)	φυσιολογική γλυκαιμία (%)	LBGI	HBGI	BGRI
Ενήλικας 1	137.75	133.69	149.19	0	0	100	0.06	1.97	2.03
Ενήλικας 2	130.81	128.01	130.16	0	0	100	0	0.98	0.98
Ενήλικας 3	137.60	145.76	128.96	0	1.78	98.22	0.10	2.14	2.24
Ενήλικας 4	126.22	118.64	134.09	1.78	0.96	97.26	0.48	1.24	1.72
Ενήλικας 5	139.56	137.21	149.49	0	0	100	0	1.78	1.78
Ενήλικας 6	139.31	127.02	144.98	0	0	100	0.02	2.03	2.05
Ενήλικας 7	124.41	125.25	118.83	0	1.89	98.11	0.35	1.31	1.66
Ενήλικας 8	126.26	118.99	125.70	0	0	100	0.05	0.91	0.96
Ενήλικας 9	139.58	145.77	148.66	0	3.74	96.26	0.19	2.43	2.62
Ενήλικας 10	145.84	133.96	157.72	0	5.11	94.89	0	2.64	2.64
Μέση Τιμή (± Τυπική Απόκλιση)	134.73 (7.26)	131.43 (9.68)	138.78 (12.82)	0.18 (0.56)	1.35 (1.81)	98.47 (1.86)	0.13 (0.17)	1.74 (0.60)	1.87 (0.58)

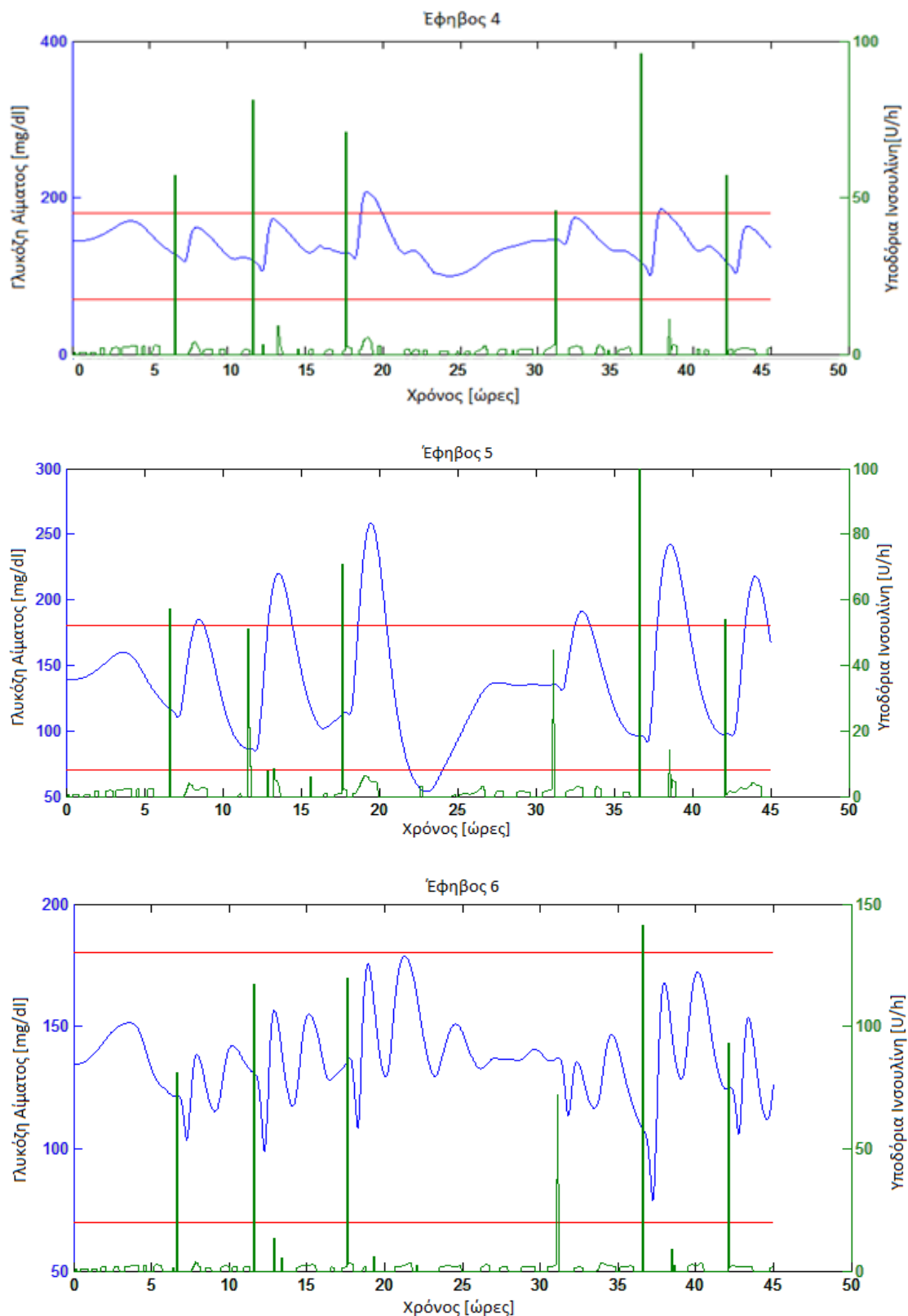
Οι αριθμητικοί δείκτες που παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.4 έχουν περιγραφεί προηγουμένως και αποτελούν ένα επιπλέον μέτρο αξιολόγησης των αποτελεσμάτων του ελέγχου. Διαπιστώνεται ότι ο αλγόριθμος ελέγχου επιτυγχάνει να διατηρεί τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος εντός των αποδεκτών ορίων κατά το μεγαλύτερο ποσοστό του χρόνου, ενώ τα υπεργλυκαιμικά επεισόδια που παρατηρούνται δεν θεωρούνται κρίσιμα από άποψη διάρκειας και έντασης. Το μοναδικό υπογλυκαιμικό επεισόδιο, που καταγράφεται, αντιστοιχεί σε επίπεδο γλυκόζης αίματος μεγαλύτερο των 65 mg/dl, ενώ και η διάρκειά του είναι περιορισμένη. Επιπρόσθετα, οι τιμές των δεικτών LBGI, HBGI, BGRI, που σχετίζονται με τον κίνδυνο υπογλυκαιμικών και υπεργλυκαιμικών επεισοδίων, είναι χαμηλοί, μαρτυρώντας την επίτευξη ορθού γλυκαιμικού ελέγχου, που δεν οδηγεί σε πολύ υψηλά ή πολύ χαμηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος κατά την προσπάθεια ρύθμισης του μεταβολισμού της γλυκόζης. Συνοπτικά, κατά τις δοκιμές του αλγορίθμου στους

ενήλικες, τα αποτελέσματα του ελέγχου αποδεικνύουν την ικανοποιητική απόδοση του αλγορίθμου σε όλες τις περιπτώσεις, με αποφυγή κρίσιμων υπεργλυκαιμικών και υπογλυκαιμικών επεισοδίων, διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός των αποδεκτών ορίων και κατάταξη του 100% των σημείων των δοκιμών στις ζώνες Α και Β της ανάλυσης CVGA.

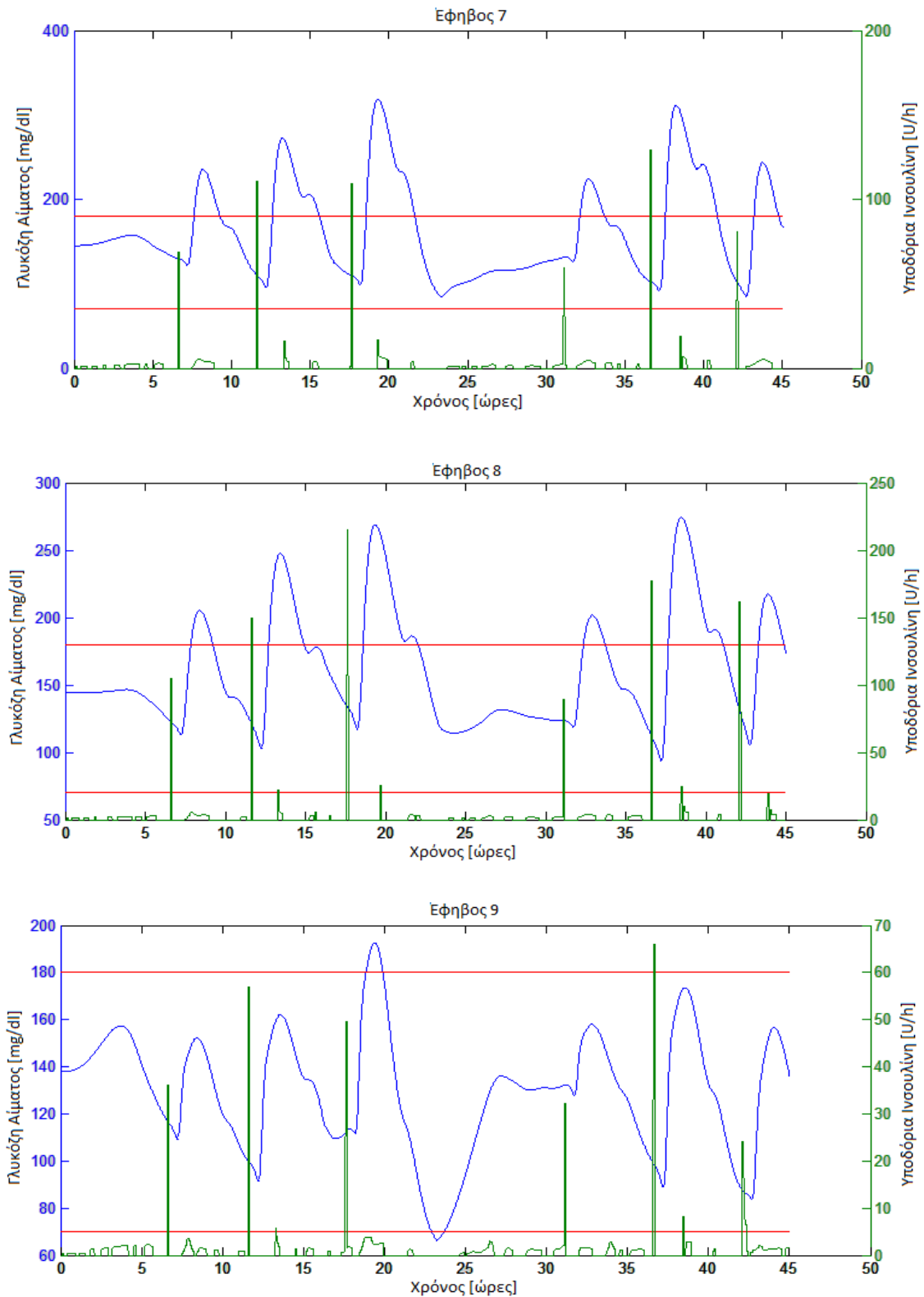
Αποτελέσματα Εφήβων



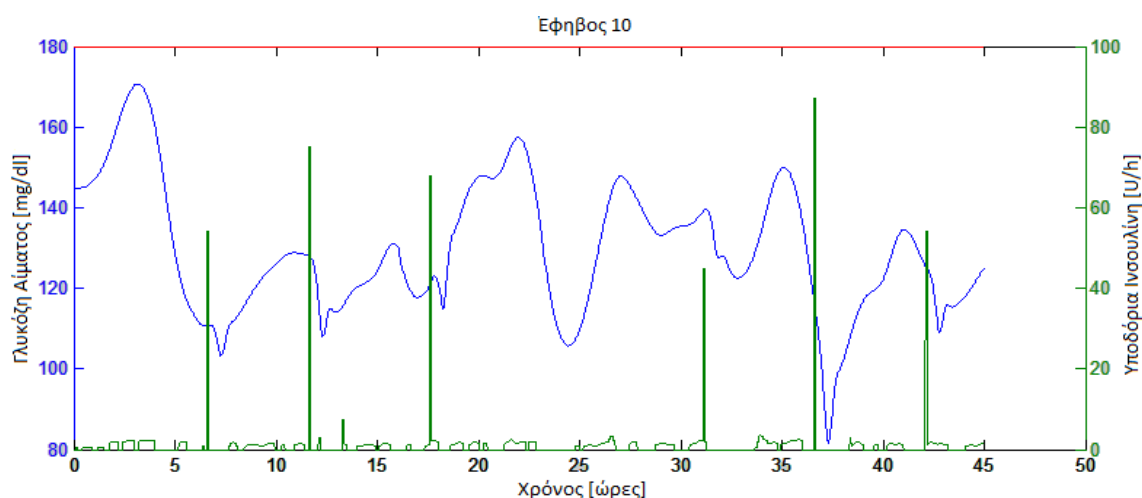
Σχήμα 5.14: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Εφήβους 1, 2, 3. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)



Σχήμα 5.14 (συν.): Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Εφήβους 4, 5, 6. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)



Σχήμα 5.14 (συν.): Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Εφήβους 7, 8, 9. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)



Σχήμα 5.14 (συν.): Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Έφηβο 10. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Με βάση τα διαγράμματα γλυκόζης–ινσουλίνης, προκύπτει ότι κατά την εφαρμογή στους 10 εφήβους, ο αλγόριθμος ελέγχου δεν καταφέρνει να διατηρήσει τα επίπεδα γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων σε όλες τις περιπτώσεις. Συγκεκριμένα, παρατηρούνται κάποια κρίσιμα μεταγευματικά υπεργλυκαιμικά επεισόδια, των οποίων η εμφάνιση δεν αποτρέπεται παρά τη χορήγηση των υψηλών προγευματικών δόσεων ινσουλίνης. Πιθανώς το γεγονός αυτό σχετίζεται με τη χρήση του λόγου ινσουλίνης-υδατανθράκων για τον υπολογισμό των προγευματικών δόσεων, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε χορήγηση ανεπαρκούς ή αντίστοιχα υπέρμετρης προγευματικής δόσης ινσουλίνης, όταν δεν ανταποκρίνεται στην ευαισθησία του ατόμου στην ινσουλίνη κατά την περίοδο κατανάλωσης του γεύματος. Παράλληλα, καταγράφεται αποφυγή κρίσιμων υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε όλες τις περιπτώσεις, πλην της περίπτωσης του Εφήβου 5, όπου, εντούτοις, η κατώτερη τιμή της γλυκόζης αίματος αγγίζει τιμές μεγαλύτερες των 50 mg/dl. Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα, διαπιστώνεται ότι επιτυγχάνεται ορθός γλυκαιμικός έλεγχος για έξι εκ των δέκα εφήβων και, συγκεκριμένα για τους Εφήβους 1, 3, 4, 6, 9 και 10.

Τα παραπάνω μπορούν να διαπιστωθούν και με παρατήρηση του Πίνακα 5.5, από τον οποίο προκύπτει ότι τα κρίσιμα υπεργλυκαιμικά επεισόδια στις περιπτώσεις ορισμένων εφήβων καλύπτουν ένα καθόλου αμελητέο ποσοστό του χρόνου της προσομοίωσης. Παράλληλα, ο δείκτης HbG1, που σχετίζεται με τον κίνδυνο υπεργλυκαιμικών επεισοδίων λαμβάνει σε κάποια από τα πειράματα τιμές μεγαλύτερες του 2, γεγονός που μαρτυρά την αδυναμία του ελεγκτή να αποτρέψει την εμφάνιση υπεργλυκαιμικών επεισοδίων σε αυτές τις περιπτώσεις. Από την άλλη, τα κρίσιμα υπογλυκαιμικά επεισόδια αποφεύγονται (με εξαίρεση την περίπτωση του Εφήβου 5, όπου καταγράφεται ένα υπογλυκαιμικό επεισόδιο με επίπεδα γλυκόζης λίγο μεγαλύτερα από τα 50 mg/dl) και είναι μειωμένης διάρκειας, ενώ οκτώ από τους δέκα εφήβους δεν βιώνουν κάποιο υπογλυκαιμικό επεισόδιο, γεγονός που μαρτυρούν και οι μειωμένες τιμές που λαμβάνει ο δείκτης LBG1. Τέλος, με βάση τα δεδομένα του πίνακα, οι δείκτες που προκύπτουν από τις δοκιμές των

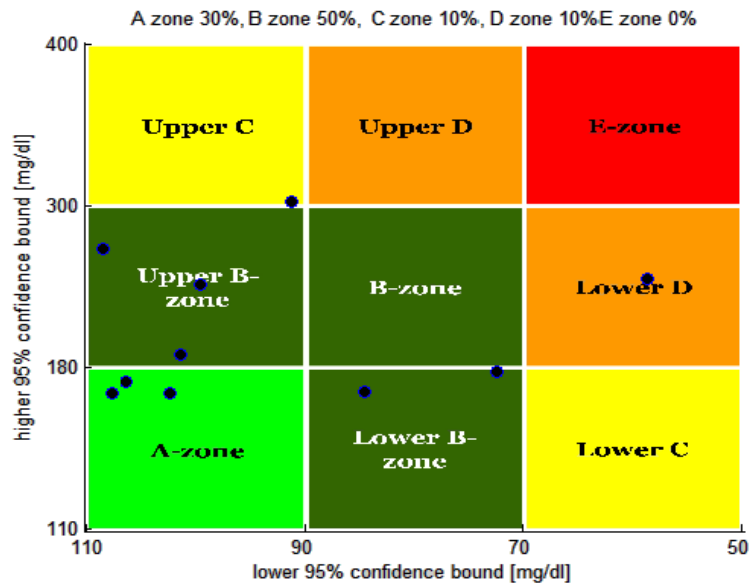
Εφήβων 1, 3, 4, 6, 9 και 10 αποδεικνύουν την άσκηση ορθού γλυκαιμικού ελέγχου σε αυτές τις περιπτώσεις.

Πίνακας 5.5: Αποτελέσματα ελέγχου γλυκόζης κατά την εφαρμογή του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης στους 10 Εφήβους

	μέση τιμή γλυκόζης αίματος (mg/dl)	προγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	μεταγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	υπογλυκαιμία (%)	υπεργλυκαιμία (%)	φυσιολογική γλυκαιμία (%)	LBGI	HBGI	BGRI
Έφηβος 1	129.68	126.11	124.13	0	0	100	0	1.09	1.09
Έφηβος 2	166.52	160.95	189.96	0	35.84	64.16	0.02	6.18	6.20
Έφηβος 3	124.48	110.44	139.36	0	1.04	98.96	0.17	0.98	1.15
Έφηβος 4	141.10	128.07	156.01	0	4.26	95.74	0.02	2.25	2.27
Έφηβος 5	139.65	103.64	183.39	4.66	18.84	76.50	0.88	3.27	4.15
Έφηβος 6	136.33	131.53	136.93	0	0	100	0	1.52	1.52
Έφηβος 7	163.02	124.46	217.54	0	31.47	68.53	0.08	6.51	6.59
Έφηβος 8	160.09	136.78	203.71	0	29.69	70.31	0	5.25	5.25
Έφηβος 9	129.31	108.03	146.62	1.70	2.33	95.97	0.44	1.43	1.87
Έφηβος 10	129.46	127.74	119.41	0	0	100	0.04	1.10	1.14
Μέση Τιμή (± Τυπική Απόκλιση)	141.96 (15.58)	125.77 (16.47)	161.70 (34.52)	0.64 (1.51)	12.34 (14.95)	87.02 (15.12)	0.17 (0.29)	2.95 (2.21)	3.12 (2.21)

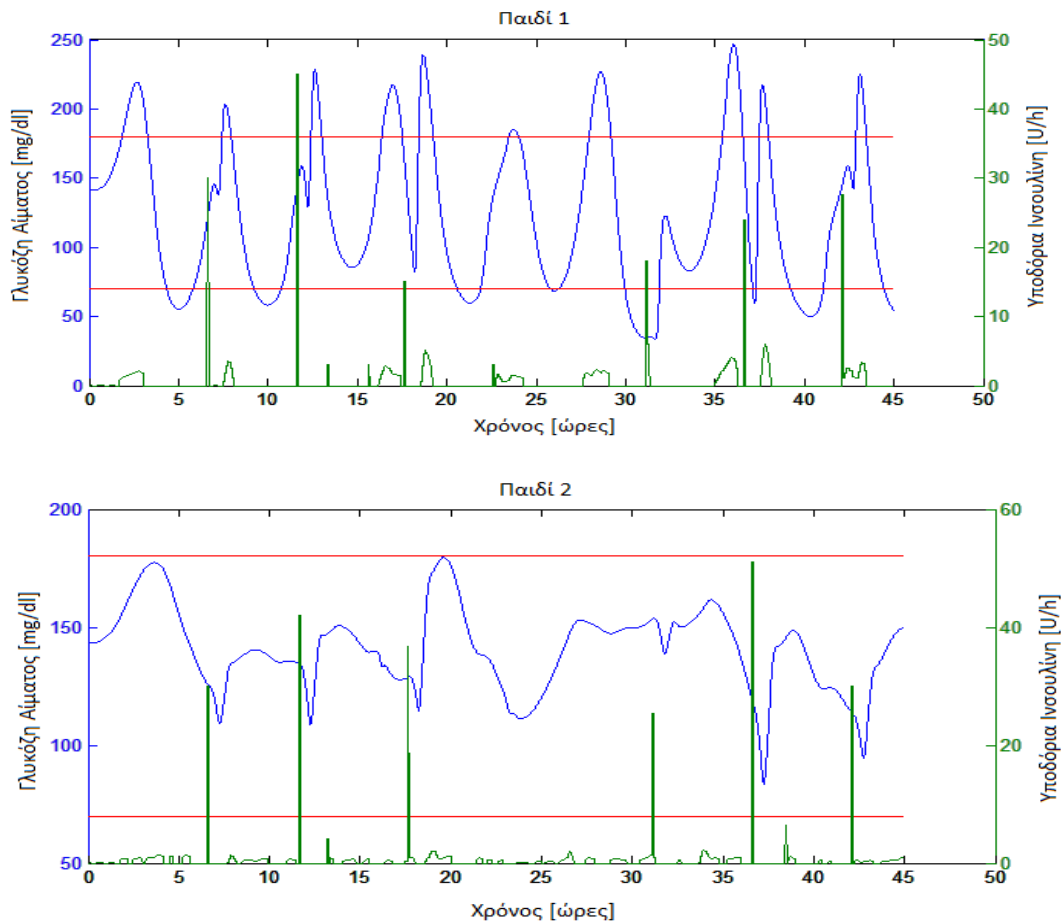
Η ανάλυση CVGA παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.15. Σύμφωνα με αυτή, για το σύνολο των σημείων (που αντιστοιχούν στη μέγιστη και ελάχιστη συγκέντρωση γλυκόζης αίματος για κάθε ασθενή για το χρονικό διάστημα της προσομοίωσης), το 30% ανήκει στη Ζώνη Α, το 50% στη Ζώνη Β, το 10% στη Ζώνη C και το 10% στη Ζώνη D. Τα σημεία στις ζώνες C και D αντιστοιχούν στις περιπτώσεις των Εφήβων 7 και 5 και συνδέονται, αντίστοιχα, με την αποτυχία ορθής διόρθωσης της υπογλυκαιμίας και την αδυναμία αποφυγής της υπογλυκαιμίας λόγω κακής ρύθμισης, που οδηγούν στην εμφάνιση υπεργλυκαιμικών και υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Για τους υπόλοιπους εφήβους, τα ποσοστά στις ζώνες Α και Β αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα κατά την πρόληψη των υπεργλυκαιμιών με αποφυγή των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, αλλά και την ύπαρξη μικρών αποκλίσεων από τον βέλτιστο έλεγχο με τάση προς υπεργλυκαιμία ή υπογλυκαιμία σε κάποιες εκ των περιπτώσεων.

Συνοπτικά, μέσα από τις δοκιμές του αλγορίθμου ελέγχου στον πληθυσμό των εφήβων, η απόδοση του ελέγχου προέκυψε ικανοποιητική για έξι από τους δέκα ασθενείς, ενώ κύριο χαρακτηριστικό σε πολλές περιπτώσεις υπήρξε η εμφάνιση υψηλών μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης. Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια ήταν περιορισμένα (δύο συνολικά), εκ των οποίων μόνο το ένα ήταν κρίσιμο. Τέλος, προέκυψε ότι το 80% των εφήβων ανήκε στις ζώνες Α και Β της ανάλυσης CVGA.

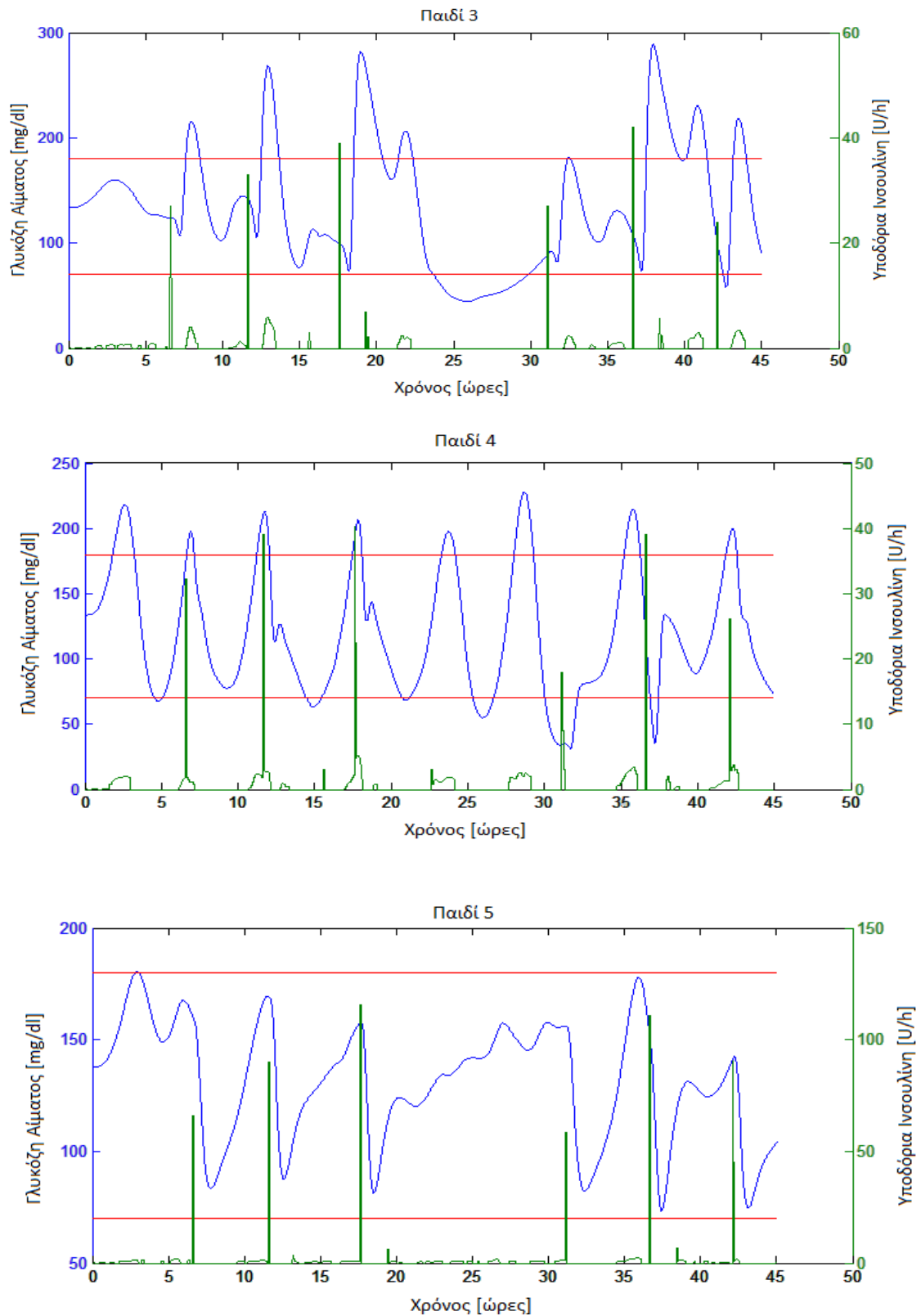


Σχήμα 5.15: Γραφική παράσταση της CVGA για τους 10 Εφήβους με ΣΔ Τύπου Ι

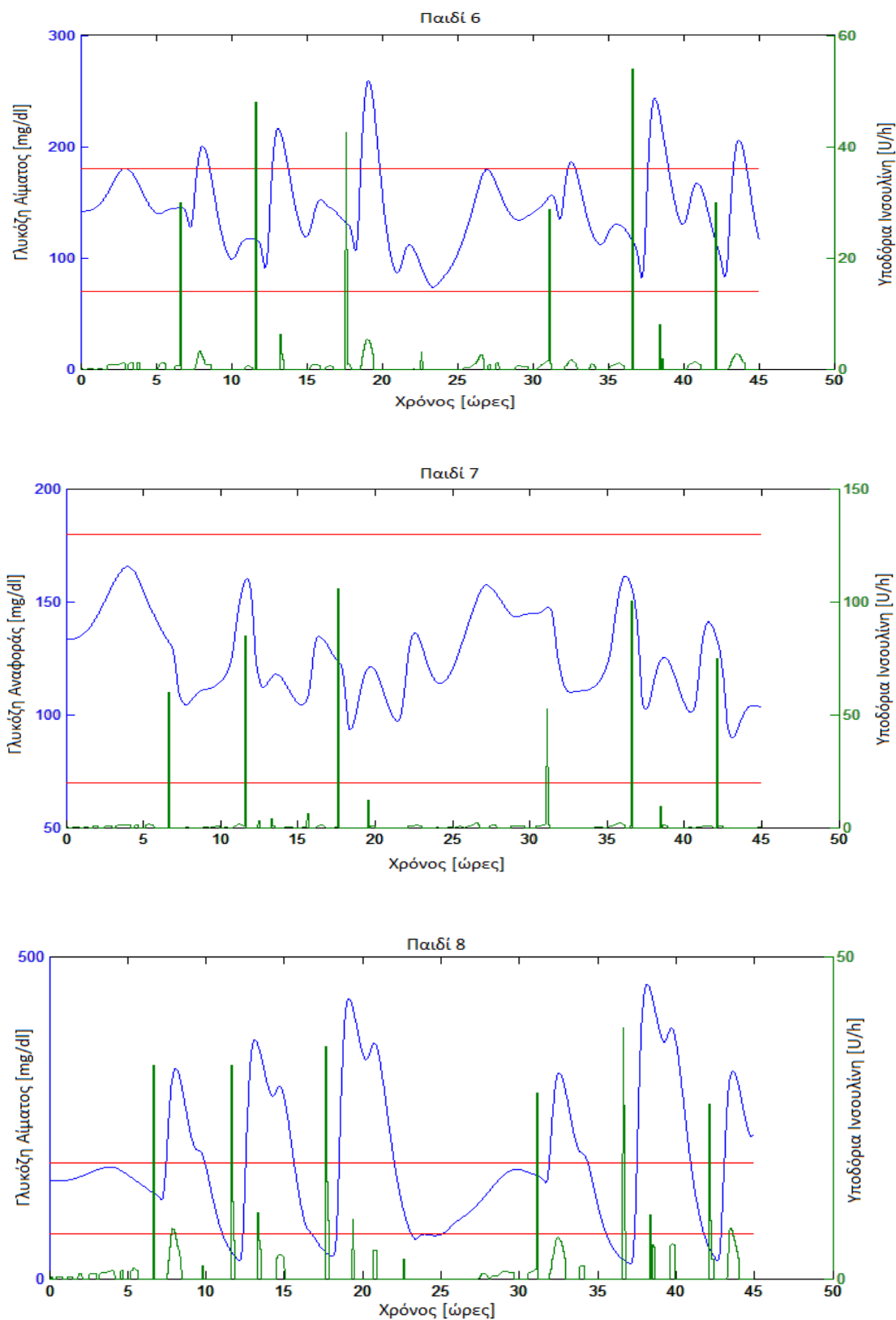
Αποτελέσματα Παιδιών



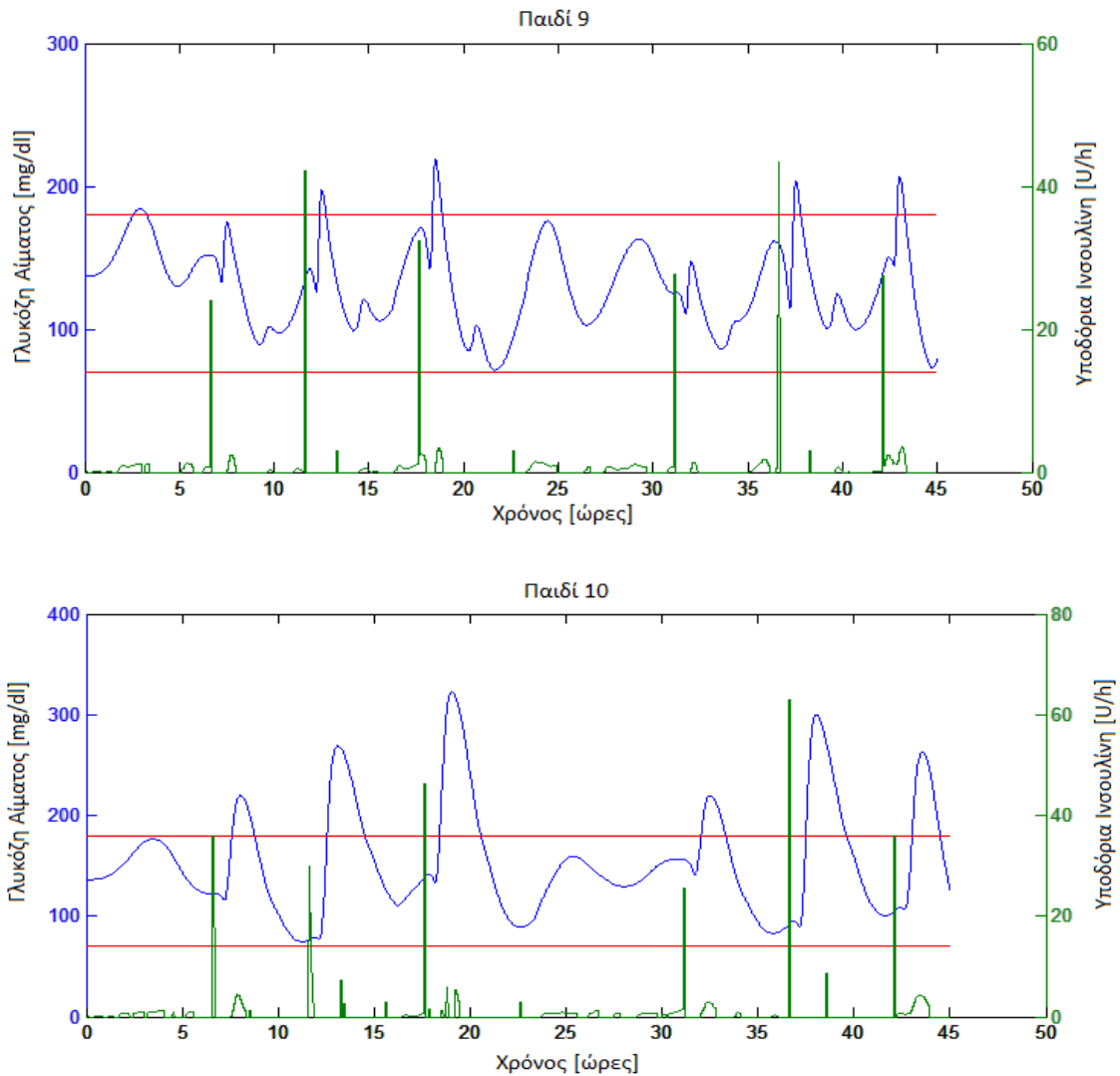
Σχήμα 5.16: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τα Παιδιά 1, 2. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)



Σχήμα 5.16 (συν.): Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τα Παιδιά 3, 4, 5. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)



Σχήμα 5.16 (συν.): Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τα Παιδιά 6, 7, 8. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

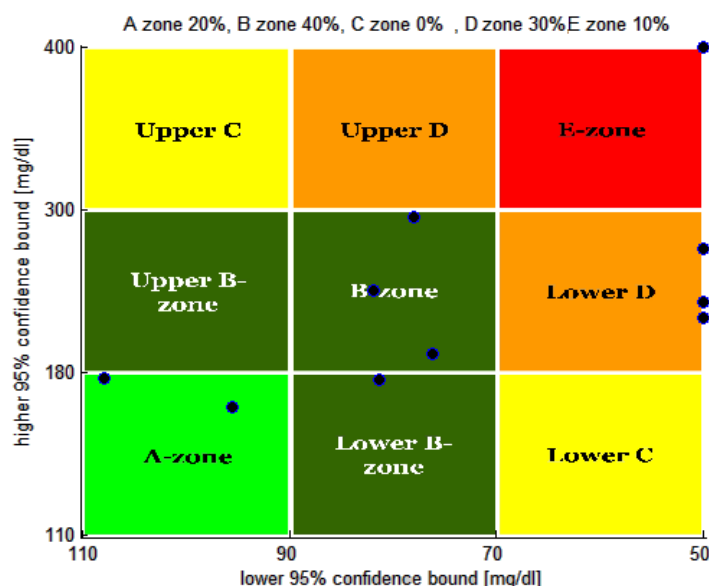


Σχήμα 5.16 (συν.): Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τα Παιδιά 9, 10. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Παρατηρώντας τα διαγράμματα γλυκόζης-ινσουλίνης για τα 10 παιδιά, προκύπτει ότι ο αλγόριθμος ελέγχου δεν επιτυγχάνει ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης σε όλες τις περιπτώσεις. Συγκεκριμένα, καταγράφονται κρίσιμα υπεργλυκαιμικά και υπογλυκαιμικά επεισόδια για την πλειοψηφία των δοκιμών, κάποια από τα οποία συνδέονται με διαταραχές γευμάτων. Η χορήγηση των προγευματικών δόσεων ινσουλίνης δεν επαρκεί για να αποτρέψει την εμφάνιση κρίσιμων μεταγευματικών υπεργλυκαιμικών επεισοδίων (Παιδιά 1, 3, 4, 6, 8, 10), γεγονός που ίσως σχετίζεται με τη χρήση του λόγου ινσουλίνης-υδατανθράκων για τον υπολογισμό των προγευματικών δόσεων, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε χορήγηση ανεπαρκούς ή αντίστοιχα υπέρμετρης προγευματικής δόσης ινσουλίνης, όταν δεν ανταποκρίνεται στην ευαισθησία του ατόμου στην ινσουλίνη κατά την περίοδο κατανάλωσης του γεύματος. Παράλληλα, παρατηρείται συχνά η εμφάνιση κρίσιμων υπογλυκαιμικών επεισοδίων λίγες ώρες μετά τη λήψη των γευμάτων, ως αποτέλεσμα της αποτυχημένης διόρθωσης προηγούμενων υπεργλυκαιμικών επεισοδίων (Παιδιά 1, 3, 4, 8), αλλά και κατά τη διάρκεια της νύχτας (πχ. Παιδί 3).

Ιδιαίτερα στις δοκιμές στα Παιδιά 1 και 4, καταγράφονται έντονες διακυμάνσεις των επιπέδων γλυκόζης και εναλλαγές κρίσιμων υπεργλυκαιμικών και υπογλυκαιμικών επεισοδίων ακόμα και σε κατάσταση νηστείας και κατά τη διάρκεια της νύχτας, παρά την κατάλληλη προσαρμογή του εύρους των παραμέτρων αναλογικού και διαφορικού κέρδους και της τιμής της παραμέτρου K_B για τον περιορισμό του βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης κατά την εφαρμογή του αλγορίθμου στα παιδιά. Αντιθέτως, ο αλγόριθμος ελέγχου επιδεικνύει ικανοποιητική απόδοση κατά τις εφαρμογές στα Παιδιά 2, 5, 7, 9, κατά τις οποίες δεν καταγράφεται κανένα υπογλυκαιμικό επεισόδιο, ενώ οι υπεργλυκαιμίες είναι μικρής έντασης και διάρκειας. Πιθανόν, στη μειωμένη απόδοση του ελεγκτή κατά την εφαρμογή του στα παιδιά, να επιδρά και ο βαθμός αληθοφάνειας των εικονικών προφίλ γλυκόζης ενός αριθμού παιδιών του προσομοιωτή, τα οποία χαρακτηρίζονται σε ορισμένες περιπτώσεις από ακραίες δυναμικές και συμπεριφορές.

Τα παραπάνω προκύπτουν και από τον Πίνακα 5.6, όπου διαφαίνεται ότι σε κάποιες από τις δοκιμές, οι υπεργλυκαιμίες και οι υπογλυκαιμίες καταλαμβάνουν μεγάλα ποσοστά του χρόνου της προσομοίωσης, γεγονός που αντικατοπτρίζεται και στις τιμές των δεικτών LBG1, HBG1 και BGR1, που είναι υψηλές. Με βάση τους δείκτες αξιολόγησης του πίνακα επιβεβαιώνεται η ικανοποιητική απόδοση του ελεγκτή κατά την εφαρμογή του στα Παιδιά 2, 5, 7, 9. Τέλος, τα αποτελέσματα της ανάλυσης CVGA (Σχήμα 5.17) κατά την εφαρμογή ελέγχου στα παιδιά, κατατάσσουν το 20% των σημείων στη Ζώνη Α, το 40% των σημείων στη Ζώνη Β, το 30% στη Ζώνη D και το 10% στη Ζώνη E. Ο καταμερισμός των σημείων στις ζώνες καταδεικνύει την ικανοποιητική απόδοση του ελεγκτή σε κάποιες δοκιμές, την ύπαρξη μικρών αποκλίσεων από τον βέλτιστο έλεγχο με τάση προς υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία σε κάποιες άλλες, αλλά και την αποτυχία ρύθμισης της υπογλυκαιμίας και την εφαρμογή εσφαλμένου γλυκαιμικού ελέγχου σε περιπτώσεις όπως αυτές των Παιδιών 1, 3, 4 και 8.



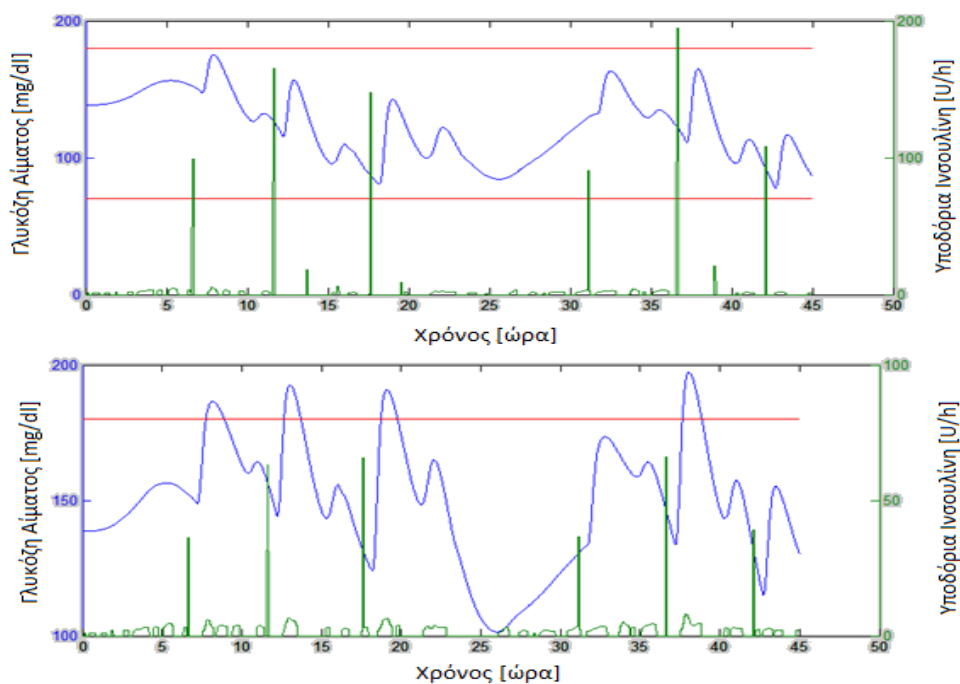
Σχήμα 5.17: Γραφική παράσταση της CVGA για τα 10 Παιδιά με ΣΔ Τύπου I

Πίνακας 5.6: Αποτελέσματα ελέγχου γλυκόζης κατά την εφαρμογή του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης στα 10 Παιδιά

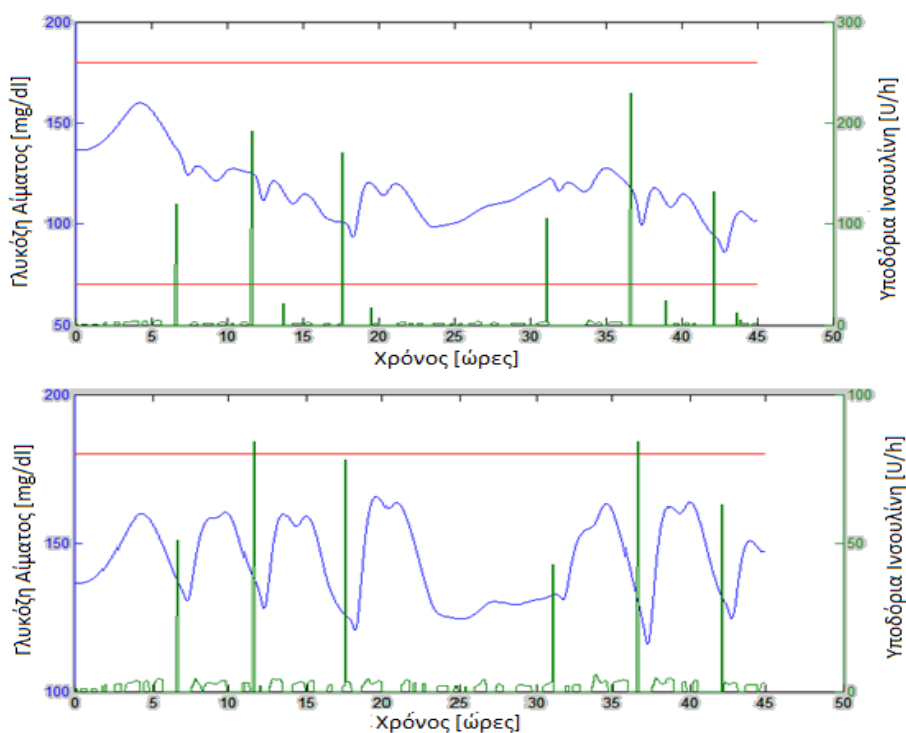
	μέση τιμή γλυκόζης αίματος (mg/dl)	προγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	μεταγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	υπογλυκαιμία (%)	υπεργλυκαιμία (%)	φυσιολογική γλυκαιμία (%)	LBGI	HBGI	BGRI
Παιδί 1	123.07	125.62	129.53	20.47	19.03	60.50	3.88	2.55	6.43
Παιδί 2	140.79	130.87	143.06	0	0	100	0	2.10	2.10
Παιδί 3	134.43	117.28	172.68	14.40	21.29	64.31	3.11	3.67	6.78
Παιδί 4	119.75	135.82	115.68	13.14	16.14	70.72	3.36	2.23	5.59
Παιδί 5	131.36	149	114.14	0	0.63	99.37	0.31	1.76	2.07
Παιδί 6	143.87	127.33	175.54	0	13.85	86.15	0.20	3.09	3.29
Παιδί 7	126.42	135.91	114.60	0	0	100	0.05	1.06	1.11
Παιδί 8	183.68	100.58	267.61	17.47	37.62	44.91	3.98	12.22	16.20
Παιδί 9	130.73	132.38	129.55	0	5.37	94.63	0.28	1.82	2.10
Παιδί 10	154.10	113.24	215.96	0	22.51	77.49	0.32	5.20	5.52
Μέση Τιμή (± Τυπική Απόκλιση)	138.82 (18.80)	126.80 (13.62)	157.84 (50.92)	6.55 (8.66)	13.64 (12.28)	79.81 (19.37)	1.55 (1.77)	3.57 (3.26)	5.12 (4.40)

Ευρωστία του προτεινόμενου αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης ως προς τις λανθασμένες εκτιμήσεις της ποσότητας των περιεχόμενων υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα

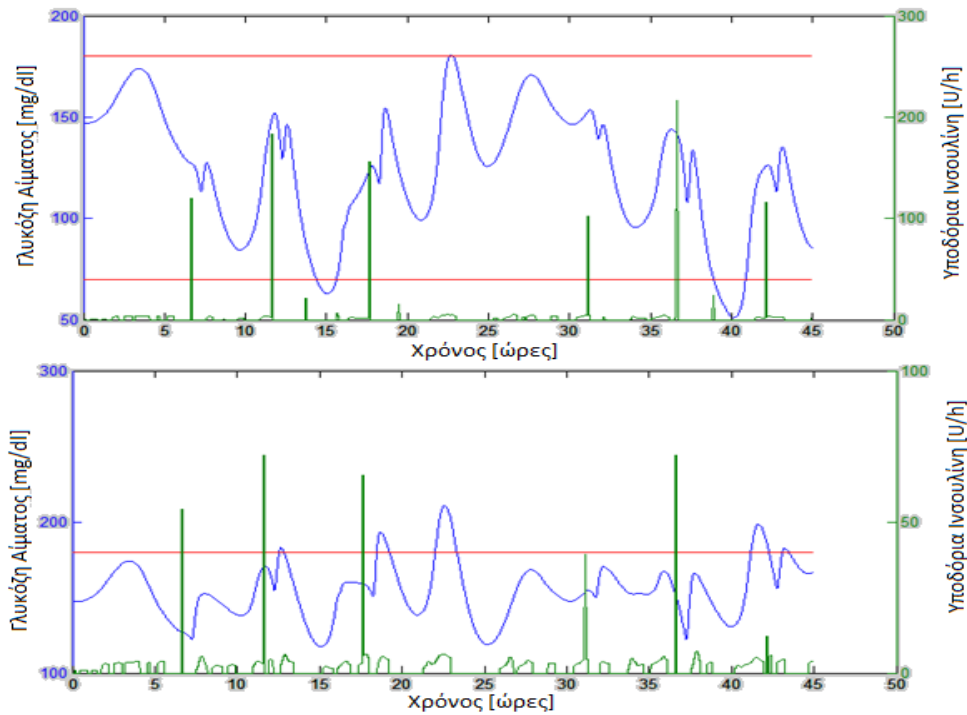
Καθώς ο αλγόριθμος ελέγχου δέχεται ως εξωτερική πληροφορία την ποσότητα των περιεχόμενων υδατανθράκων στο επικείμενο γεύμα, κρίνεται αναγκαίο να αξιολογηθεί η ικανότητά του να διαχειρίζεται το ρεαλιστικό σενάριο των λανθασμένων εκτιμήσεων, που είναι πολύ πιθανό να παρέχει το άτομο με ΣΔΤ1. Στο πλαίσιο αυτής της ενότητας, ο αλγόριθμος δοκιμάζεται σε μεγάλες ανακρίβειες της τάξης του 40%, που αντιστοιχούν σε υπερτιμημένες και υποτιμημένες εκτιμήσεις της ποσότητας των υδατανθράκων. Το συγκεκριμένο σενάριο προσομοίωσης εφαρμόζεται στον εικονικό πληθυσμό των ενηλίκων, όπου ο αλγόριθμος επέδειξε τη βέλτιστη απόδοση κατά τις προηγούμενες δοκιμές. Στα Σχήματα 5.18 έως 5.27 παρουσιάζονται τα διαγράμματα γλυκόζης αίματος και υποδόριας ινσουλίνης για κάθε ασθενή κατά την ανακοίνωση 40% μεγαλύτερης (άνω γράφημα) και 40% μικρότερης (κάτω γράφημα) ποσότητας υδατανθράκων. Επιπλέον, στους Πίνακες 5.7 και 5.8 καταγράφονται οι αριθμητικοί δείκτες αξιολόγησης της απόδοσης του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης για το συγκεκριμένο σενάριο προσομοίωσης.



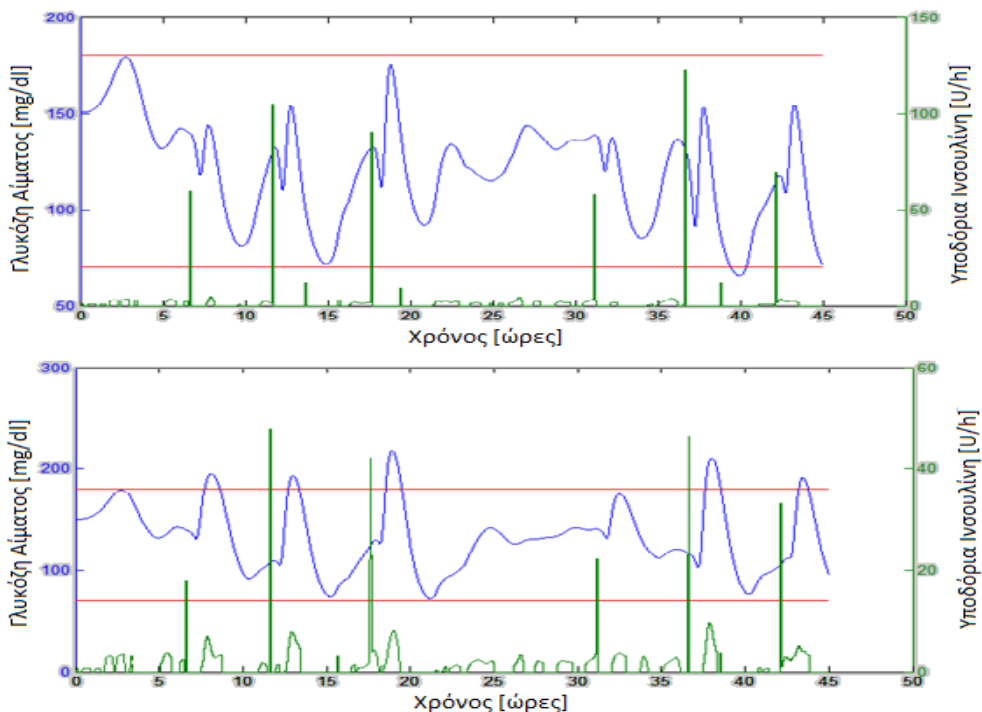
Σχήμα 5.18: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 1 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)



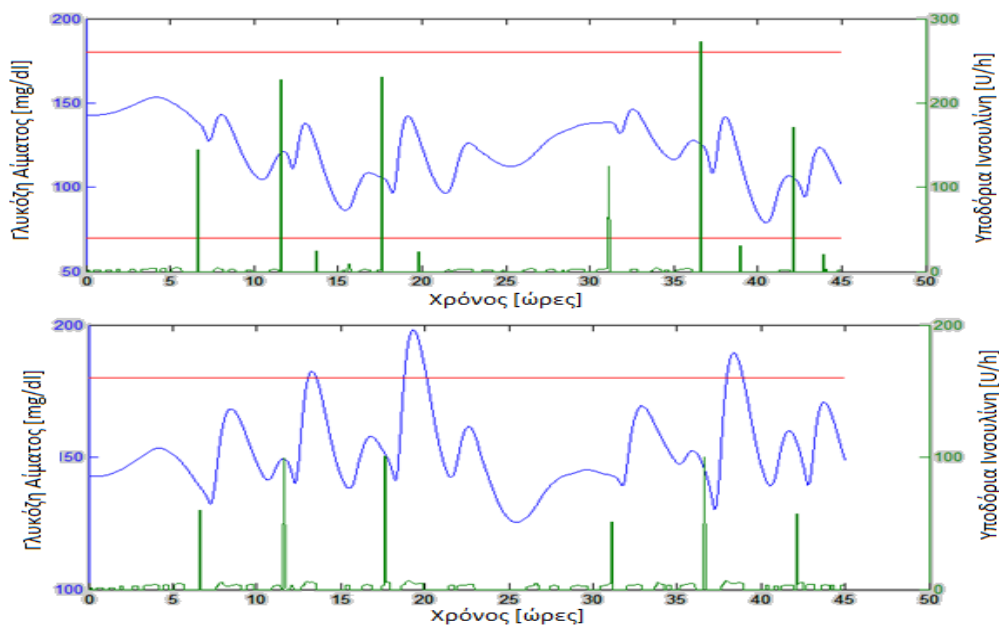
Σχήμα 5.19: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 2 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)



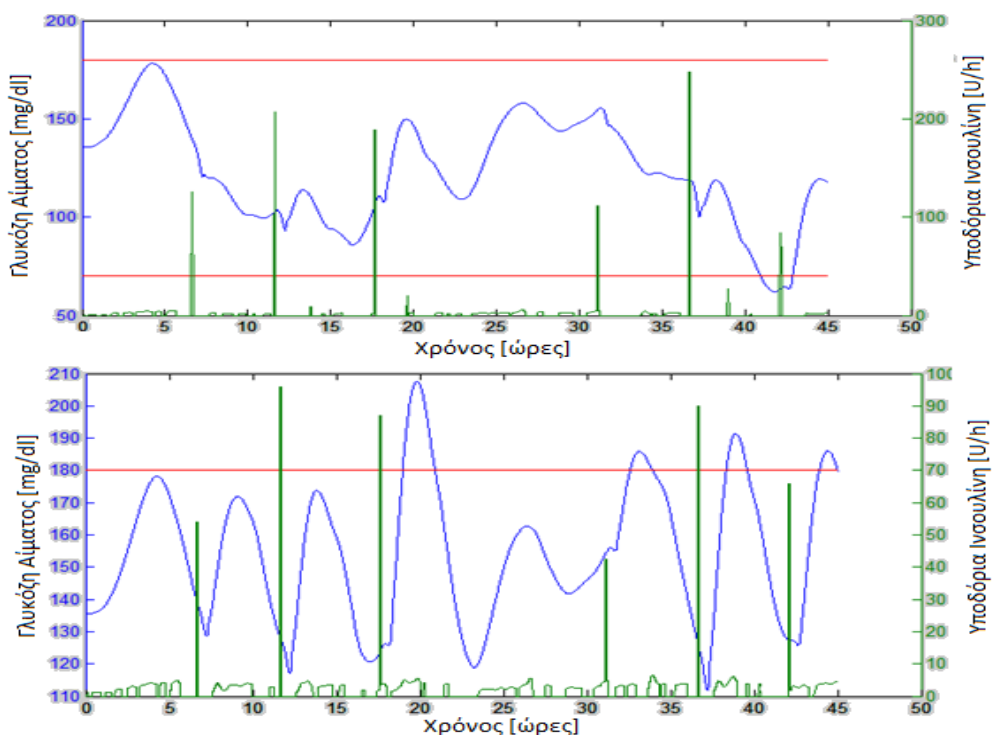
Σχήμα 5.20: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 3 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)



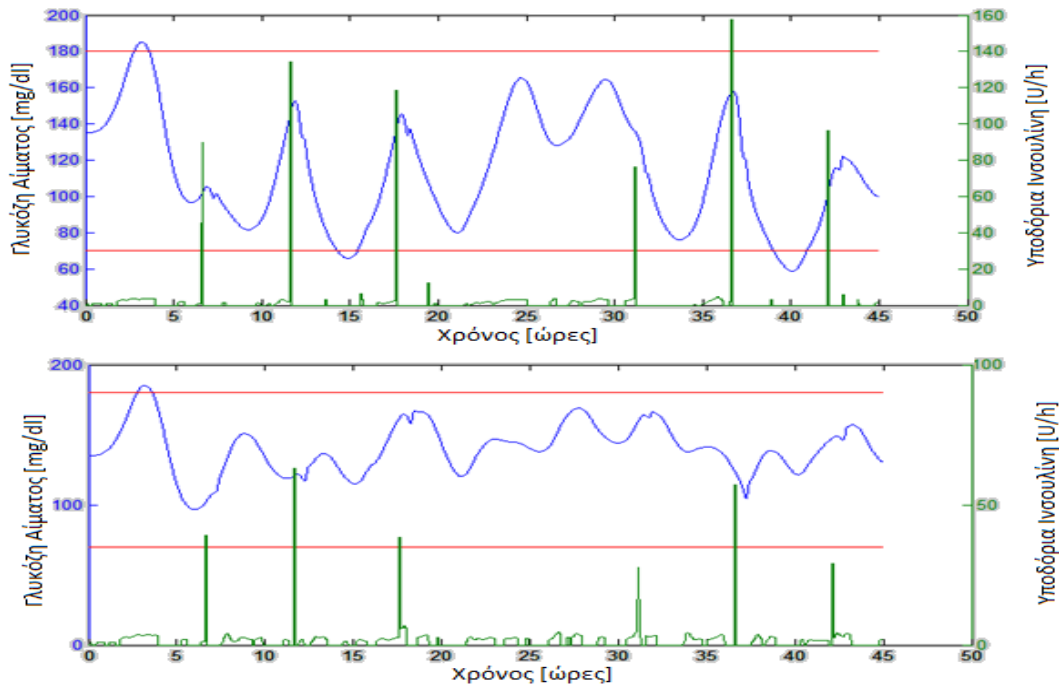
Σχήμα 5.21: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 4 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)



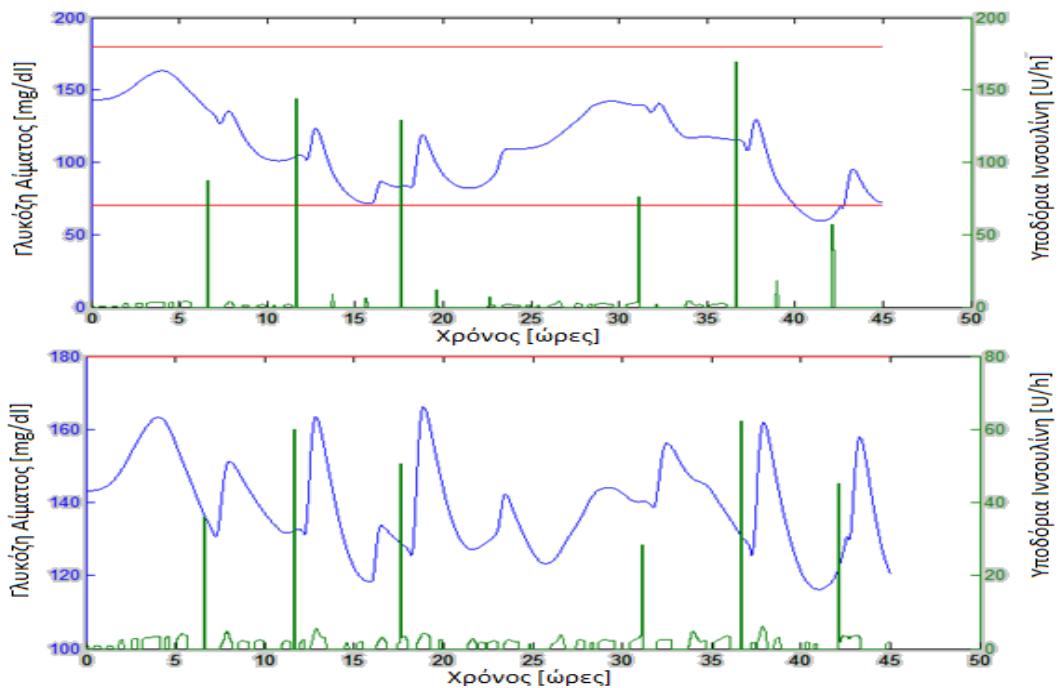
Σχήμα 5.22: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 5 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)



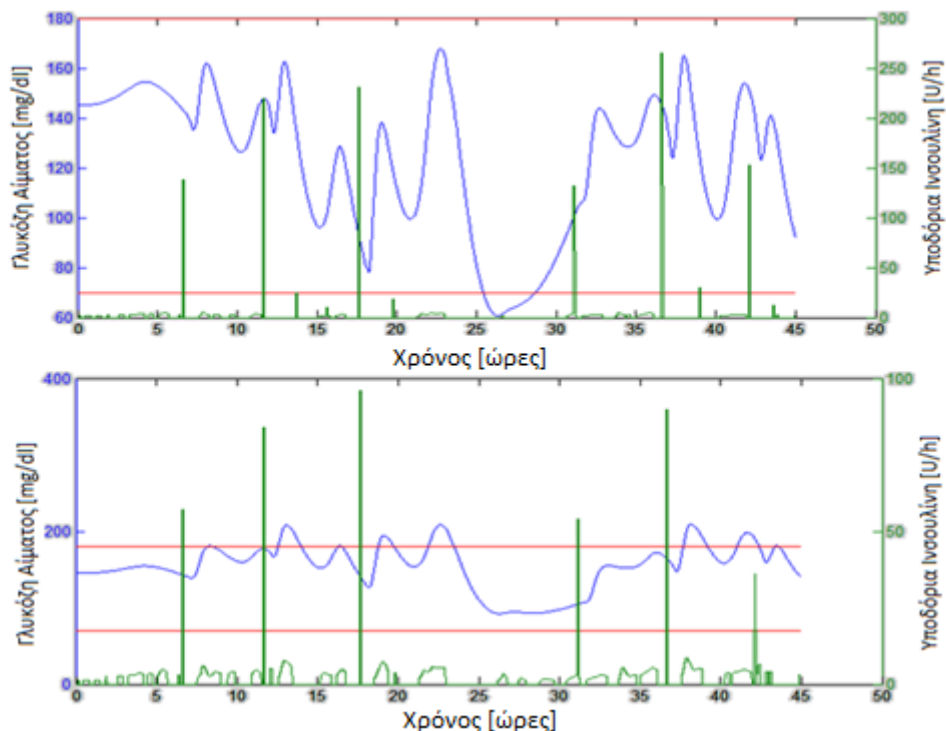
Σχήμα 5.23: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 6 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)



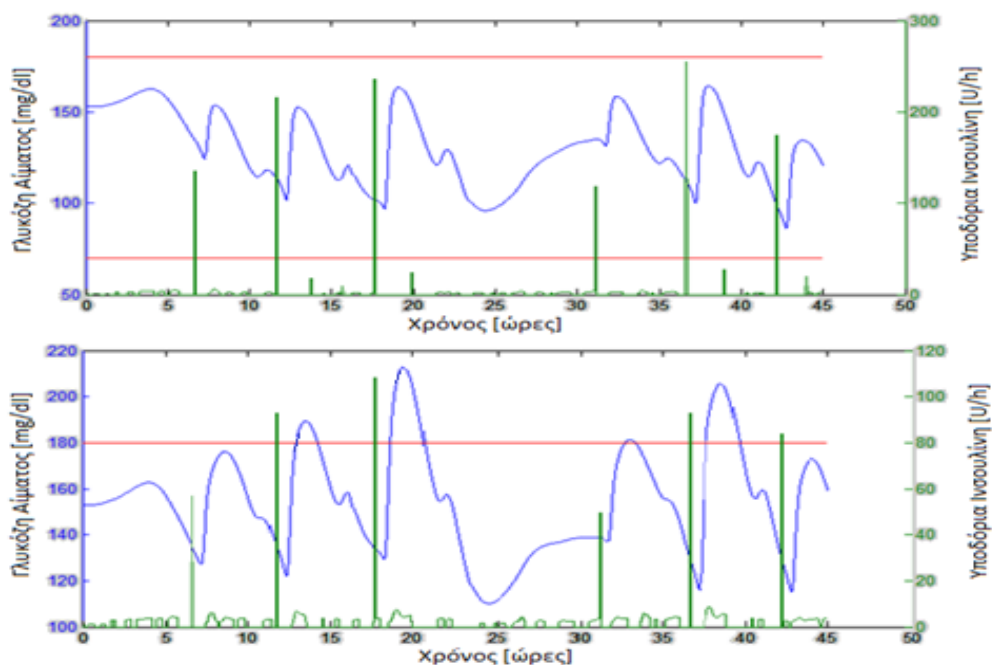
Σχήμα 5.24: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 7 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)



Σχήμα 5.25: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 8 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)



Σχήμα 5.26: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 9 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)



Σχήμα 5.27: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 10 με εφαρμογή 40% υπερεκτιμήσεων (άνω γράφημα) και 40% υποτιμήσεων (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πράσινη καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Πίνακας 5.7: Αποτελέσματα για την περίπτωση ανακρίβειών στις ανακοινώσεις των γευμάτων(40% υπερεκτιμημένες ποσότητες υδατανθράκων]

	μέση τιμή γλυκόζης αίματος (mg/dl)	προγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	μεταγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	υπογλυκαμία (%)	υπεργλυκαμία (%)	φυσιολογική γλυκαμία (%)	LBGI	HBGI	BGRI
Ενήλικας 1	122.94	116.79	128.50	0	0	100	0.33	1.10	1.43
Ενήλικας 2	117.92	115.13	112.87	0	0	100	0.12	0.49	0.61
Ενήλικας 3	123.89	130.63	109.99	7.18	0.52	92.30	1.27	1.51	2.78
Ενήλικας 4	120.57	123.61	116.50	2.11	0	97.89	0.69	0.94	1.63
Ενήλικας 5	122.60	117.88	120.92	0	0	100	0.19	0.75	0.94
Ενήλικας 6	123.09	110.53	121.81	4.26	0	95.74	0.76	1.27	2.03
Ενήλικας 7	114.29	117.30	105.63	6.74	1.89	91.37	1.62	1.08	2.70
Ενήλικας 8	111.15	100.22	104.10	6.18	0	93.82	1.53	0.7	2.23
Ενήλικας 9	123.98	130.24	129.55	7.26	0	92.74	1.11	1.29	2.40
Ενήλικας 10	130.36	117.85	137.32	0	0	100	0.07	1.29	1.36
Μέση Τιμή (± Τυπική Απόκλιση)	121.08 (5.45)	118.02 (8.96)	118.72 (10.92)	3.37 (3.28)	0.24 (0.60)	96.39 (3.60)	0.77 (0.59)	1.04 (0.32)	1.81 (0.74)

Πίνακας 5.8: Αποτελέσματα για την περίπτωση ανακρίβειών στις ανακοινώσεις των γευμάτων(40% υποτιμημένες ποσότητες υδατανθράκων]

	μέση τιμή γλυκόζης αίματος (mg/dl)	προγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	μεταγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	υπογλυκαμία (%)	υπεργλυκαμία (%)	φυσιολογική γλυκαμία (%)	LBGI	HBGI	BGRI
Ενήλικας 1	149.12	145.38	163.79	0	9.96	90.04	0.01	3.34	3.35
Ενήλικας 2	143.91	137.79	148.58	0	0	100	0	2.30	2.30
Ενήλικας 3	154.61	159.28	156.41	0	8.59	91.41	0	3.76	3.76
Ενήλικας 4	132.11	112.78	161.08	0	9.07	90.93	0.43	2.07	2.50
Ενήλικας 5	151.93	148.16	168.02	0	6.26	93.74	0	3.28	3.28
Ενήλικας 6	154.39	135.78	167.73	0	12.55	87.45	0	3.78	3.78
Ενήλικας 7	140.22	133.74	146.95	0	1.89	98.11	0.02	2.10	2.12
Ενήλικας 8	138.95	130.30	144.79	0	0	100	0	1.74	1.74
Ενήλικας 9	154.19	160.75	169.97	0	17.18	82.82	0.13	4.47	4.60
Ενήλικας 10	154.09	139.66	171.66	0	13.37	86.63	0	3.85	3.85
Μέση Τιμή (± Τυπική Απόκλιση)	147.35 (8.06)	140.36 (14.12)	159.90 (10.11)	0 (0)	7.89 (5.84)	92.11 (5.84)	0.06 (0.14)	3.07 (0.94)	3.13 (0.92)

Λαμβάνοντας υπόψη τα γραφήματα γλυκόζης-ινσουλίνης αλλά και τα στοιχεία των πινάκων, διαπιστώνεται ότι ο αλγόριθμος ελέγχου αποκρίνεται αποτελεσματικά ακόμα και στην περίπτωση των πολύ μεγάλων ανακριβειών, που εισήχθησαν στο πλαίσιο του πειράματος. Κατά την υπερεκτίμηση της ποσότητας των υδατανθράκων, παρατηρούνται κάποια υπογλυκαιμικά επεισόδια, τα οποία, ωστόσο, στην πλειοψηφία τους δεν είναι κρίσιμα. Συγκεκριμένα, μόνο ένα υπογλυκαιμικό επεισόδιο αντιστοιχεί σε κατώτερη συγκέντρωση γλυκόζης αίματος ίση με 50 mg/dl, ενώ για τα υπόλοιπα επεισόδια η κατώτερη συγκέντρωση γλυκόζης δεν καταγράφεται κάτω από τα 58-60 mg/dl. Η φυσιολογική γλυκαιμία καταλαμβάνει για όλους τους ασθενείς ένα υψηλό ποσοστό του χρόνου της προσομοίωσης, ενώ οι χαμηλές τιμές των δεικτών LBGI, HBGI και BGRI, που συνδέονται με τον κίνδυνο υπεργλυκαιμιών και υπογλυκαιμιών, καταδεικνύουν την ικανότητα επίτευξης ορθού γλυκαιμικού ελέγχου ακόμα και υπό την παρουσία τέτοιων μεγάλων σφαλμάτων. Κατά την υποτίμηση της ποσότητας των υδατανθράκων, καταγράφονται μικρής ή μεγαλύτερης διάρκειας υπεργλυκαιμικά επεισόδια, τα οποία, ωστόσο, δεν είναι κρίσιμης σημασίας, καθώς αντιστοιχούν σε μέγιστες συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος της τάξης των 190-220 mg/dl. Δεδομένης της εισαγωγής των μεγάλου βαθμού ανακριβειών, τα υπεργλυκαιμικά επεισόδια αυτής της έντασης μπορούν να θεωρηθούν αμελητέα. Η μεγάλη διάρκεια του διαστήματος φυσιολογικής γλυκαιμίας και οι όχι ιδιαίτερα υψηλές τιμές των HBGI και BGRI για την πλειοψηφία των δοκιμών υπογραμμίζουν την αποτελεσματική απόκριση του ελεγκτή κατά την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος με παράλληλη πρόληψη των υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του προτεινόμενου συστήματος ελέγχου γλυκόζης αναδεικνύουν την ικανότητά του να ρυθμίζει τα επίπεδα γλυκόζης, λαμβάνοντας υπόψη δεδομένα που είναι διαθέσιμα στην κλινική πράξη, όπως οι ημερήσιες απαιτήσεις σε ινσουλίνη, ο λόγος ινσουλίνης-υδατανθράκων και οι ποσότητες των περιεχόμενων υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα. Η διαρκής προσαρμογή των παραμέτρων του ελεγκτή και η πρόβλεψη των υπογλυκαιμικών επεισοδίων ενισχύουν ουσιαστικά την προσπάθεια επίτευξης ορθού γλυκαιμικού ελέγχου. Από την εφαρμογή του ελεγκτή στους εικονικούς πληθυσμούς του προσομοιωτή UVA T1DM, προκύπτει υψηλή απόδοση στην περίπτωση των ενηλίκων, καλή απόδοση για την πλειοψηφία των εφήβων και μειωμένη απόδοση για την πλειοψηφία των παιδιών. Με βάση την CVGA ανάλυση, το 100% των ενηλίκων, το 80% των εφήβων και το 60% των παιδιών ανήκουν στις Ζώνες A και B. Αναμφίβολα, τα περιθώρια βελτίωσης του προτεινόμενου συστήματος ελέγχου γλυκόζης παραμένουν διευρυμένα και η ανάγκη περαιτέρω αξιολόγησης είναι ύψιστης σημασίας για την εξέλιξη του εν λόγω συστήματος.

Κεφάλαιο 6

Συμπεράσματα- Μελλοντική Έρευνα

6.1. Εισαγωγή

Ο ΣΔ αποτελεί μια χρόνια μεταβολική πάθηση που αφορά ένα διαρκώς αυξανόμενο ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού. Καθώς σχετίζεται με την εμφάνιση βραχυχρόνιων και μακροχρόνιων επιπλοκών, εγκλωβίζει το πάσχον άτομο σε συνθήκες διαβίωσης μειωμένης ποιότητας, είτε λόγω των προβλημάτων που δημιουργεί η φυσιοπαθολογία της ίδιας της ασθένειας είτε λόγω των μεθόδων διαχείρισης αυτής, που συχνά επιβάλλουν περιοριστικούς όρους στην καθημερινότητα του ατόμου με ΣΔ. Η άρση αυτών των περιορισμών μέσω της πρόληψης των συνδεόμενων με τον ΣΔ επιπλοκών και της βελτίωσης της ποιότητας ζωής του διαβητικού ατόμου επιτυγχάνεται χάρη στην έρευνα, που δημιουργεί νέες προοπτικές και εμφανίζει όλο και περισσότερες επιλογές για τη διαχείριση του ΣΔ. Στην περίπτωση των ατόμων με ΣΔΤ1, που είναι πλήρως ινσουλινο-εξαρτώμενα, κύρια επιλογή για την αντιμετώπιση της νόσου αποτελεί η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης. Η ανάπτυξη τεχνολογιών για την παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης (ΔΣΜΓ) και την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης (πολλαπλές ενέσιμες δόσεις, αντλίες συνεχούς έγχυσης) κατά τα τελευταία χρόνια έχει ενισχύσει ουσιαστικά τη διαδικασία του γλυκαιμικού ελέγχου, επιτρέποντας στο άτομο με ΣΔΤ1 να ρυθμίζει τα επίπεδα γλυκόζης αίματος και να ακολουθεί έναν σχετικά ελεύθερο τρόπο ζωής. Προς αυτή την κατεύθυνση, η έρευνα έχει στραφεί στην ανάπτυξη ενός συστήματος, που θα υποκαθιστά πλήρως τη λειτουργία του φυσιολογικού παγκρέατος, προσαρμόζοντας με αυτόματο τρόπο τη χορήγηση ινσουλίνης στις απαιτήσεις του οργανισμού, όπως αυτές καθορίζονται από τα επίπεδα γλυκόζης, από διαταραχές όπως η τροφή και η φυσική άσκηση και από μια σειρά άλλων παραγόντων. Ένα τέτοιο σύστημα καλείται «Τεχνητό Πάγκρεας» και περιλαμβάνει μια ΔΣΜΓ, έναν προηγμένο αλγόριθμο ελέγχου και μια αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης.

Στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αναπτύχθηκε και αξιολογήθηκε ένας αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης που βασίζεται στον Αναλογικό Διαφορικό Έλεγχο με Εξασθένηση Μνήμης (Fading Memory Proportional Derivative-FMPD). Ο αλγόριθμος ενσωματώνει μια σειρά στρατηγικών με στόχο την επίτευξη ορθού γλυκαιμικού ελέγχου. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται τα συμπεράσματα που προέκυψαν κατά την αξιολόγηση του ελεγκτή καθώς και οι δρόμοι έρευνας που εκκινούν από την περαιτέρω εξέλιξη του προτεινόμενου αλγορίθμου.

6.2. Συμπεράσματα

Για την ανάπτυξη του προτεινόμενου αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης χρησιμοποιείται ο Αναλογικός Διαφορικός Έλεγχος με Εξασθένηση Μνήμης (Fading Memory Proportional Derivative-FMPD). Δεχόμενος ως εισόδους προηγούμενα επίπεδα γλυκόζης, προηγούμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και πληροφορίες γευμάτων, και αξιοποιώντας πληροφορίες διαθέσιμες από την κλινική πράξη, όπως οι ημερήσιες απαιτήσεις σε ινσουλίνη και ο λόγος ινσουλίνης-υδατανθράκων, ο αλγόριθμος ελέγχου εκτιμά σε πραγματικό χρόνο τον βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και τις προγευματικές δόσεις ινσουλίνης, σε περίπτωση κατανάλωσης γευμάτων. Ο αλγόριθμος διαθέτει μηχανισμό διαρκούς αναπροσαρμογής των παραμέτρων του και του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης, με στόχο την έγκαιρη «σύλληψη» των μεταβολών και των διαφοροποιήσεων του χαρακτήρα του μεταβολισμού γλυκόζης για την ορθή απόκριση του αλγορίθμου σε κάθε χρονική στιγμή. Προς αυτή την κατεύθυνση, ο αλγόριθμος ενσωματώνει, επιπλέον, ένα γραμμικό μοντέλο πρόβλεψης των μελλοντικών επιπέδων γλυκόζης, που ανανεώνει σε πραγματικό χρόνο τις παραμέτρους του με βάση τα πιο πρόσφατα δεδομένα, και ανιχνεύει έγκαιρα επερχόμενα υπογλυκαιμικά επεισόδια, πραγματοποιώντας στη συνέχεια κατάλληλες τροποποιήσεις στον ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης.

Το προτεινόμενο σύστημα ελέγχου γλυκόζης αξιολογήθηκε *in silico* με εφαρμογή του αλγορίθμου στους 10 ενήλικες, τους 10 εφήβους και τα 10 παιδιά του εικονικού πληθυσμού του προσομοιωτή UVa T1DM. Εφόσον καθένας από αυτούς τους πληθυσμούς χαρακτηρίζεται από τη διαφοροποίηση των παραμέτρων των ατόμων που τον απαρτίζουν, μπορεί να αποτελέσει ένα μικρό αλλά αξιόπιστο δείγμα για την εξέταση της απόδοσης του ελεγκτή. Οι πολλαπλές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν στόχευαν στην αξιολόγηση της ικανότητας του ελεγκτή να διαχειρίζεται καταστάσεις νηστείας, διαταραχές γευμάτων, διαφοροποιήσεις του μεταβολισμού της γλυκόζης μεταξύ των ατόμων με ΣΔΤ1, καθυστερήσεις λόγω της χρήσης του υποδόριου χώρου και ανακρίβειες λόγω της ύπαρξης θορύβου κατά τη μέτρηση της υποδόριας γλυκόζης. Τα αποτελέσματα των δοκιμών κατέδειξαν υψηλή απόδοση του ελεγκτή κατά τις δοκιμές με τους 10 ενήλικες, ικανοποιητική απόδοση για έναν σημαντικό αριθμό δοκιμών με τους εφήβους και μειωμένη απόδοση κατά την πλειοψηφία των δοκιμών με τα παιδιά. Με βάση τη CVGA ανάλυση, το 100% των ενηλίκων, το 80% των εφήβων και το 60% των παιδιών ανήκουν στις Ζώνες Α και Β. Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση του ενήλικου πληθυσμού, αλλά και κάποιων εφήβων και παιδιών, ο ελεγκτής επιτυγχάνει ορθό γλυκαιμικό έλεγχο, διατηρώντας τα επίπεδα γλυκόζης αίματος εντός των αποδεκτών ορίων για συντριπτικά ποσοστά του συνολικού χρόνου της προσομοίωσης, αποτρέποντας τα κρίσιμα υπεργλυκαιμικά επεισόδια (επίπεδα γλυκόζης αίματος μεγαλύτερα των 280 mg/dl), ιδίως μετά την κατανάλωση γεύματος, με παράλληλη πρόληψη των κρίσιμων υπογλυκαιμικών επεισοδίων (επίπεδα γλυκόζης αίματος μικρότερα των 60 mg/dl). Στις περιπτώσεις των εφήβων και των παιδιών, όπου προκύπτει μη αποδοτικός έλεγχος, παρατηρούνται ως επί το πλείστον μεταγευματικά υπεργλυκαιμικά επεισόδια υψηλής έντασης (επίπεδα γλυκόζης αίματος μεγαλύτερα των 220 mg/dl), που συχνά ακολουθούνται από κρίσιμα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Η αδυναμία αποφυγής των μεταγευματικών υπεργλυκαιμιών, παρά τη χορήγηση προγευματικών δόσεων ινσουλίνης, ίσως

σχετίζεται με την ανεπαρκή ρύθμιση του δείκτη ICR, ο οποίος μπορεί να οδηγεί σε υπολογισμό λανθασμένου bolus ινσουλίνης, εάν δεν ανταποκρίνεται στην ευαισθησία του ατόμου στην ινσουλίνη κατά την περίοδο κατανάλωσης του γεύματος. Επιπρόσθετα, ο χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης 30 λεπτών που χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη των υπογλυκαιμικών επεισοδίων είναι πιθανό να μην εξασφαλίζει σε όλες τις περιπτώσεις την έγκαιρη απόκριση του ελεγκτή, προκειμένου τα αποτελέσματα της διακοπής της χορήγησης ινσουλίνης να αποτυπώνονται μέσω της αποφυγής επερχόμενων υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Τέλος, στη μειωμένη απόδοση μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο και ο βαθμός αληθοφάνειας των εικονικών προφίλ γλυκόζης μερικών εκ των ασθενών του προσομοιωτή, τα οποία χαρακτηρίζονται σε κάποιες περιπτώσεις από ακραίες δυναμικές και συμπεριφορές.

Στη συνέχεια, για την αξιολόγηση της ευρωστίας του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης ως προς τις λανθασμένες εκτιμήσεις της ποσότητας των περιεχόμενων υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα, πραγματοποιήθηκαν υπολογιστικά πειράματα με χρήση των 10 ενηλίκων, που περιελάμβαναν υπερεκτιμήσεις και υποτιμήσεις της ποσότητας των υδατανθράκων, της τάξης του 40%. Από τα αποτελέσματα αυτών των πειραμάτων προκύπτει η ικανοποιητική απόδοση του ελεγκτή, ακόμη και στην περίπτωση έκθεσής του σε μεγάλες ανακρίβειες, καθώς επιτυγχάνεται η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός των αποδεκτών ορίων για το μεγαλύτερο μέρος του χρόνου της προσομοίωσης, ενώ όταν καταγράφονται υπογλυκαιμικά ή υπεργλυκαιμικά επεισόδια, αυτά είναι στην συντριπτική τους πλειοψηφία μικρής διάρκειας και έντασης, τόσο στην περίπτωση των υπερεκτιμήσεων, όσο και στην περίπτωση των υποτιμήσεων. Η επίτευξη ορθού γλυκαιμικού ελέγχου ακόμη και υπό συνθήκες μεγάλων σφαλμάτων αποκαλύπτει την ικανότητα του ελεγκτή να προσαρμόζεται σε ποικίλες καταστάσεις, καθώς και να διαχειρίζεται τις διαφορετικές συμπεριφορές του μεταβολισμού γλυκόζης, που υφίστανται μεταξύ των ατόμων με ΣΔΤ1, ακόμη και σε τέτοιες περιπτώσεις σφαλμάτων.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω στοιχεία, διαπιστώνεται ότι η καλή απόδοση που επιδεικνύει ο προτεινόμενος αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης για όλους τους ενήλικες αλλά και για κάποιους από τους εφήβους και για κάποια παιδιά, αποτελεί ένδειξη ορθής σχεδίασης, αυξάνει τις προσδοκίες για περαιτέρω εξέλιξη του αλγορίθμου και υπογραμμίζει την ανάγκη επιπλέον αξιολόγησης του ελεγκτή καθώς και εφαρμογής βελτιώσεων, προκειμένου η υψηλή απόδοση να γενικευτεί για το σύνολο του πληθυσμού του προσομοιωτή UVA T1DM και να επιβεβαιωθεί μέσα από την αξιολόγηση και σε άλλους πληθυσμούς ατόμων με ΣΔΤ1.

6.3. Μελλοντική Έρευνα

Τα αποτελέσματα από την αξιολόγηση του προτεινόμενου αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης θεωρούνται ενθαρρυντικά αλλά παράλληλα υπογραμμίζουν την ανάγκη εφαρμογής περαιτέρω βελτιώσεων, προκειμένου να ενισχυθεί η αποδοτικότητά του και να διασφαλιστεί η επίτευξη ορθού γλυκαιμικού ελέγχου σε κάθε περίπτωση. Για την κατανόηση των τρωτών σημείων του αλγορίθμου με στόχο την προσθήκη βελτιώσεων θεωρείται σημαντική η περαιτέρω αξιολόγησή του, λαμβάνοντας

υπόψη και τη διαφοροποίηση του χαρακτήρα του μεταβολισμού της γλυκόζης για το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας, στοιχείο που δεν μοντελοποιείται από τον προσομοιωτή που χρησιμοποιήθηκε. Η επέκταση της εν λόγω μελέτης μέσα από την εφαρμογή βελτιώσεων επικεντρώνεται στα παρακάτω σημεία:

- Για την εξέλιξη του αλγορίθμου κρίνεται απαραίτητη η διερεύνηση νέων μοντέλων πρόβλεψης των μελλοντικών επιπέδων γλυκόζης μέσα από τη χρησιμοποίηση προηγμένων τεχνικών μοντελοποίησης, που θα λαμβάνουν υπόψη τα δεδομένα του ασθενούς. Στόχο αποτελεί η αύξηση της ακρίβειας και της αξιοπιστίας των προβλέψεων κατά τη χρήση ενός χρονικού ορίζοντα πρόβλεψης μεγαλύτερου της μιας ώρας, προκειμένου να εξασφαλίζεται η έγκαιρη πρόβλεψη των υπογλυκαιμικών επεισοδίων.
- Η απόδοση του αλγορίθμου ελέγχου θα μπορούσε να ενισχυθεί μέσα από την ενσωμάτωση σε αυτόν ενός αλγορίθμου ενημέρωσης του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης, ο οποίος θα χρησιμοποιεί δεδομένα γλυκόζης, ινσουλίνης, γευμάτων αλλά και κλινικά διαθέσιμες πληροφορίες όπως ο δείκτης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, η ευαισθησία στην ινσουλίνη και οι ημερήσιες απαιτήσεις σε ινσουλίνη.
- Ενδιαφέρον παρουσιάζει και το ζήτημα της διαχείρισης των διαταραχών γεύματος, που απαιτεί αναμφίβολα μια πιο ειδική προσέγγιση. Συγκεκριμένα, για τον προσδιορισμό της προγευματικής δόσης ινσουλίνης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί κάποιος πρωτότυπος αλγόριθμος προσαρμογής σε πραγματικό χρόνο του λόγου ινσουλίνης-υδατανθράκων (ICR) στην ευαισθησία του ατόμου στην ινσουλίνη, μέσα από τη χρήση κλινικά διαθέσιμων δεδομένων του ατόμου, δεδομένων γλυκόζης, ινσουλίνης και, πιθανώς, κάποιου μοντέλου μεταβολισμού της γλυκόζης. Μια άλλη λύση αποτελεί και η ανάπτυξη ενός αλγορίθμου ανίχνευσης των γευμάτων μέσα από την παρατήρηση των μεταβολών των συγκεντρώσεων της γλυκόζης, που θα εκκινεί την αυτόματη απόκριση του ελεγκτή, χωρίς να απαιτείται η εισαγωγή των πληροφοριών του γεύματος από το άτομο.
- Για την αποτελεσματική διαχείριση των υψηλών επιπέδων γλυκόζης με παράλληλη πρόληψη των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, θεωρείται απαραίτητη η μετατροπή του συστήματος σε διορμονικό, μέσα από την ένταξη ενός αλγορίθμου εκτίμησης του ρυθμού έγχυσης γλυκαγόνης στο σύστημα ελέγχου της γλυκόζης. Το φαρμακοδυναμικό προφίλ της γλυκαγόνης εξασφαλίζει ταχύτερη και αποτελεσματικότερη πρόληψη της υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με την απλή διακοπή της χορήγησης της ινσουλίνης. Η χρήση της γλυκαγόνης παράλληλα με τη χρήση της ινσουλίνης, και όχι απλά ως ένα μέτρο αντιμετώπισης της υπογλυκαιμίας, αναμφίβολα θα βελτιώσει την απόδοση του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης και θα τον καταστήσει ικανό να αποκρίνεται με επιτυχία σε κάθε είδους διαταραχές και προκλήσεις, που επιδρούν στον μηχανισμό μεταβολισμού της γλυκόζης.
- Η παραπάνω προσαρμογή θα επιτρέψει στον αλγόριθμο ελέγχου γλυκόζης να λάβει υπόψη και να διαχειριστεί μια επιπλέον εξωτερική διαταραχή, τη φυσική άσκηση, η οποία αποτελεί για έναν μεγάλο αριθμό ατόμων αναπόσπαστο τμήμα της καθημερινότητάς τους. Ο κίνδυνος των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, που ακολουθούν συχνά την έντονη φυσική δραστηριότητα, ελαχιστοποιείται μέσα από την παράλληλη χορήγηση

γλυκαγόνης από τον ελεγκτή, ενώ η χρήση δεδομένων φυσικής άσκησης από το μοντέλο πρόβλεψης των μελλοντικών επιπέδων γλυκόζης εξασφαλίζει την συνεκτίμηση αυτού του παράγοντα κατά την πρόβλεψη επικείμενων υπογλυκαιμικών επεισοδίων, ενεργοποιώντας την απόκριση του ελεγκτή γλυκόζης και την κατάλληλη προσαρμογή των ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης και γλυκαγόνης.

Βιβλιογραφία

- [1] Κ. Γκογκόσης, Γ. Καραγιώργος, Α. Βιλαέτη, “Σακχαρώδης Διαβήτης”. [Online]. Available: <http://www.iatropedia.gr/medical/malady/252>
- [2] Κωνσταντίνα Ζαρκογιάννη, “Ευφυή Συστήματα Υποστήριξης Εξατομικευμένων Ιατρικών Αποφάσεων για τη Διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη”, Διδακτορική Διατριβή, Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, ΕΜΠ, 2011
- [3] www.idf.org
- [4] <https://www.coursera.org/course/diabetes>
- [5] Αικατερίνη Προύντζου, “Υβριδικό Μοντέλο Προσομοίωσης Μεταβολισμού Γλυκόζης σε Άτομο με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1”, Διπλωματική Εργασία, Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, ΕΜΠ, 2004
- [6] Φ. Χαρσούλης, “Ορμονική και νευρική ρύθμιση της ενδοκρινικής λειτουργίας του παγκρέατος”. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, vol. 12, no. 1, pp. 9-16, 1999
- [7] Γ. Δημητριάδης, Π. Μήτρου, Σ. Α. Ράπτης, “Δράση ινσουλίνης σε μυϊκό και λιπώδη ιστό”. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, vol. 22, no. 2, pp. 122-124, 2009
- [8] Ζ. Μούσλεχ, “Ο ρόλος των ινκρετινών, των αναλόγων ινκρετινών και των αναστολέων της διπεπτυλ-πεπτιδάσης 4 στην παθοφυσιολογία και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2”. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, vol. 22, no. 1, pp. 25-38, 2009
- [9] Ν. Κατσίκη, Φ. Ηλιάδης, Α. Ζαντίδης, Τ. Διδάγγελος, “Σακχαρώδης Διαβήτης: Διάγνωση και Ταξινόμηση”. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, vol. 23, no. 1, pp. 78-86, 2010
- [10] International Diabetes Federation *IDF Diabetes Atlas, 6th Edition, revision, 2014*
- [11] Σ. Γαρζώνης, “Επιπλοκές Σακχαρώδη Διαβήτη”. [Online]. Available: http://www.diabetes-med.gr/faq_epiplokes.htm
- [12] http://en.wikipedia.org/wiki/Glucose_meter
- [13] Laser Systems. Wolfson Applied Science Project. [Online]. Available: <http://www.watl.bham.ac.uk/WASP/LANCETS/Laser-1.htm>
- [14] N. Oliver, C. Toumazou, A. Cass, and D. Johnston, “Glucose sensors: a review of current and emerging technology”. *Diabetic Medicine*, vol. 26, pp. 197-210, 2009.
- [15] http://en.wikipedia.org/wiki/Blood_glucose_monitoring
- [16] Bode B.W., Gross T.M., Thornton K.R., Mastrototaro J., “Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: A pilot study”. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 46, pp. 183–190, 1999
- [17] Sandeep Kumar Vashist, “Continuous Glucose Monitoring Systems: A review”. *Diagnostics*, vol. 3, pp. 385-412, 2013
- [18] Keenan B., Cartaya R., Mastrototaro J., “Accuracy of a new real-time continuous glucose monitoring algorithm”. *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 4, pp. 111–118, 2010
- [19] <http://www.healthline.com/diabetesmine/glucose-testing-via-earlobe#1>
- [20] R. Hovorka, F. Shojaee-Moradie, P. V. Carroll, L. J. Chassin, I. J. Gowrie, N. C. Jackson, R. S. Tudor, A. M. Umpleby, R. H. Jones, “Partitioning glucose distribution/transport, disposal and endogenous production during IVGTT”. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, vol. 45, no. 5, pp. 282-1008, 2002
- [21] U.S. Food and Drug Administration. Medical devices: FreeStyle Navigator continuous glucose monitoring system - p050020, September 2013. [Online]. Available: <http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/deviceapprovalsandclearances/recently-approveddevices/ucm074293.htm>
- [22] Dexcom, Dexcom G4 PLATINUM. [Online]. Available: <http://www.dexcom.com/dexcom-g4-platinum>

- [23] senseonics.com
- [24] Θ. Βαλαβανίδης, Κ. Ευσταθίου, “Η χημική ένωση του μήνα”. [Online]. Available: http://www.chem.uoa.gr/chemicals/chem_insulin.htm
- [25] [https://en.wikipedia.org/wiki/Insulin_\(medication\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Insulin_(medication))
- [26] E.M. Gale, “Insulin Administration”. [Online]. Available: <http://www.diapedia.org/management/insulin-administration>
- [27] The Implantable Insulin pump. [Online]. Available: <http://theiipump.com>
- [28] Insulin Pump Types. [Online]. Available: <http://www.diabetes.co.uk/insulin-pumps/insulin-pump-types.html>
- [29] Mansur Shomali, “Diabetes treatment in 2025: can scientific advances keep pace with prevalence?”. [Online]. Available: <http://tae.sagepub.com/>
- [30] Ανδρέας Μελιδώνης, “Τα νέα θεραπευτικά δεδομένα στην αγωγή του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου ΙΙ”. *Επιστημονικά Χρονικά*, vol. 19, no. 2, pp. 207-211, 2014
- [31] Melanie K. Bothe, Luke Dickens, Katrin Reichel, Arn Tellmann, Björn Ellger, Martin Westphal, Ahmed A Faisal, “The use of reinforcement learning algorithms to meet the challenges of an artificial pancreas”. [Online]. Available: www.expert-reviews.com
- [32] Rizza RA, Gerich JE, Haymond MW, “Control of blood sugar in insulin-dependent diabetes: comparison of an artificial endocrine pancreas, continuous subcutaneous insulin infusion and intensified conventional insulin therapy”. *N Engl J Med*, vol. 303, pp. 1313-1318, 1980
- [33] G.M. Steil, K. Rebrin, R. Janowski, C. Darwin, M.F Saad, “Modeling beta-cell insulin secretion-implications for closed-loop glucose homeostasis”. *Diabetes Technol Ther*, vol. 5, pp. 953-964, 2003
- [34] Steil, G.M., K. Rebrin, C. Darwin, F. Hariri, M.F. Saad, “Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes”. *Diabetes*, vol. 55, no. 12, pp. 3344-50, 2006
- [35] Weinzimer, S.A., G.M. Steil, K.L. Swan, J. Dziura, N. Kurtz, and W.V. Tamborlane, “Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas”. *Diabetes Care*, vol. 31, no. 5, pp. 934-939, 2008
- [36] Steil, G.M., C.C. Palerm, N. Kurtz, G. Voskanyan, A. Roy, S. Paz, and F.R. Kandeel, “The effect of insulin feedback on closed loop glucose control”. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 96, no. 5, pp. 1402-1408, 2011
- [37] O’Grady, M.J., A.J. Retterath, D.B. Keenan, N. Kurtz, M. Cantwell, G. Spital, M.N. Kremliovsky, A. Roy, E.A. Davis, T.W. Jones, and T.T. Ly, “The use of an automated, portable, glucose control system for overnight glucose control in adolescents and young adults with type 1 diabetes”. *Diabetes Care*, 2012
- [38] G. Marchetti, M. Barolo, L. Jovanovic, H. Zisser, and D. E. Seborg, “An Improved PID Switching Control Strategy for Type 1 Diabetes”. *IEEE Trans. on Biom. Eng.*, vol. 55, no. 3, 2008
- [39] A. V. Bon, J. Hermanides, J. Koops, J. Hoekstra, and J. DeVries, “Postprandial glycemic excursions with the use of a closed-loop platform in subjects with type 1 diabetes: A pilot study”. *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 4, no. 4, pp. 923-928, 2010
- [40] V. Bon, L. Jonker, R. Doebrugge, R. Koops, J. Hoekstra, and J. DeVries, “Feasibility of a bihormonal closed-loop system to control postexercise and postprandial glucose excursions”. *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 6, no. 5, pp. 1114-1122, 2012

- [41] W. K. Ward, J. Engle, H. M. Duman, C. P. Bergstrom, S. F. Kim, I. F. Federiuk, "The Benefit of Subcutaneous Glucagon During Closed-Loop Glycemic Control in Rats With Type 1 Diabetes". *IEEE Sensors Journal*, vol. 8, no. 1, pp. 89-96, 2008
- [42] P. G. Jacobs, J. El Youssef, J. Castle, P. Bakhtiani, D. Branigan, M. Breen, D. Bauer, N. Preiser, G. Leonard, T. Stonex, N. Preiser, W. K. Ward, "Automated control of an adaptive bi-hormonal, dual-sensor artificial pancreas and evaluation during inpatient studies", *IEEE Trans Biomed Eng.*, vol. 61, no. 10, pp. 2569-2581, 2014
- [43] R. Haber, R. Bars, U. Schmitz, "Introduction to Predictive Control". *Predictive Control in Process Engineering*, 2011
- [44] R. Findeisen, F. Allgower, "An introduction to nonlinear model predictive control" , 2002
- [45] R. Hovorka , V. Canonico , L. J Chassin , U. Haueter , M. Benedetti , M. O. Federici , T. R Pieber , H. C Schaller , L. Schaupp , T. Vering, M. E Wilinska, "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes". *Physiol. Meas.*, vol. 25, pp. 905–920, 2004
- [46] Hovorka R., J.M. Allen, D. Elleri, L.J. Chassin, J. Harris, D. Xing, C. Kollman, T. Hovorka, A.M. Larsen, M. Nodale, A. De Palma, M.E. Wilinska, C.L. Acerini, D.B. Dunger, "Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial". *Lancet*, no. 375, no. 9716, pp. 743-751
- [47] R. Hovorka, D. Elleri, H. Thabit, J. M Allen, L. Leelarathna, R. El-Khairi, K. Kumareswaran, K. Cardwell, P. Calhoun, C. Kollman, H. R. Murphy, C. L. Acerini, M. E. Wilinska, M. Nodale, D. B. Dunger, " Overnight Closed-Loop Insulin Delivery in Young People With Type 1 Diabetes: A Free-Living Randomized Clinical Trial ". *Diabetes Care* , vol. 37, no. 5, pp. 1204-1211, 2014
- [48] R. Hovorka, H. Thabit, J. M Allen, L. Leelarathna, M. E. Wilinska, M. Nodale, K. Powell, S. Lane, M.L. Evans "Evaluating the Performance of a Novel Embedded Closed-loop System". *J Diabetes Sci Technol.*, vol. 24, no. 8, pp. 267-272, 2014
- [49] L. Magni, D. Raimondo, C. D. Man., G. D. Nicolao, B. Kovatchev, C. Cobelli, "Model predictive control of glucose concentration in type i diabetic patients: An in silico trial". *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 4, no. 4, pp. 338-346, 2009
- [50] P. Soru, G. D. Nicolao, C. Toffanin, C. D. Man, C. Cobelli, L. Magni, "MPC based artificial pancreas: Strategies for individualization and meal compensation". *Annual Reviews in Control*, vol. 36, no. 1, pp. 118-128, 2012
- [51] M. Breton, A. Farret, D. Bruttomesso, S. Anderson, L. Magni, S. Patek, C. D. Man, J. Place, S. Demartini, S. Del Favero, C. Toffanin, C. H. Karvetski, E. Dassau, H. Zisser, F. J. Doyle III, G. De Nicolao, A. Avogaro, C. Cobelli, E. Renard, B. Kovatchev, "Fully intergrated artificial pancreas in type 1 Diabetes: modular closed loop glucose control maintains near normoglycemia". *Diabetes*, vol. 61, no. 9, pp. 2230-2237, 2012
- [52] B. Kovatchev, C. Cobelli, E. Renard, S. Anderson, M. Breton, S. Patek, W. Clarke, D. Bruttomesso, A. Maran, S. Costa, A. Avogaro, C. Dalla Man, A. Facchinetti, L. Magni, G. De Nicolao, J. Place, A. Farret, "Multinational study of subcutaneous model-predictive closed-loop control in type 1 diabetes mellitus: summary of the results ". *J Diabetes Sci Technol.*, vol. 4, no. 6, pp. 1374-1381
- [53] B. Kovatchev, C. Cobelli, E. Renard, H. C. Zisser, P. Keith- Hynes, S. M. Anderson, S. A. Brown, D. R. Chernavsky, M. D. Breton, A. Farret, M. J. Pelletier, J. Place, D. Bruttomesso, S. Del Favero, R. Visentin, A. Filippi, R. Scotton, A. Avogaro, F. J. Doyle III, "Feasibility Of Outpatient Fully Intergrated Closed- Loop Control: First studies of wearable artificial pancreas". *Diabetes Care*, vol. 36, no. 7, pp. 1851-1858, 2013

- [54] B. Kovatchev, S. Patek, E. Dassau, F. J. Doyle III, L. Magni, J. De Nicolao, C. Cobelli, "Control to Range for Diabetes: Functionality and Modular Architecture". *J Diabetes Sci Technol.*, vol. 3, no. 5, pp. 1058-1065, 2009
- [55] Z. Trajanoski, P. Wach, "Neural predictive controller for insulin delivery using the subcutaneous route". *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 45, pp. 1122–1134, 1998
- [56] G. Schlotthauer, L. G. Gamero, M. E. Torres, G. A. Nicolini, "Modeling, identification and nonlinear model predictive control of type I diabetic patient". *Medical Engineering Physics*, vol. 28, Issue 3, pp. 240-250, 2006
- [57] F. El-Khatib, S. J. Russell, D. M. Nathan, R. G. Sutherlin, E. R. Damiano, "A Bihormonal Closed-Loop Artificial Pancreas for Type 1 Diabetes". *Sci Transl Med*, vol. 2, no. 27, pp. 1-12, 2010
- [58] F. El-Khatib, S. J. Russell, D. M. Nathan, K. L. Magyar, J. Jiang, E. R. Damiano, "Blood Glucose Control in Type 1 Diabetes With a Bihormonal Bionic Endocrine Pancreas". *Diabetes Care*, vol. 35, pp. 2148-2155, 2012
- [59] A. Haidar, L. Legault, M. Dallaire, A. Alkhateeb, A. Coriati, V. Messier, P. Cheng, M. Millette, B. Boulet, R. Rabasa-Lhoret, "Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial". *CMAJ*, vol. 185, no.4, pp. 297-304, 2013
- [60] K. Zarkogianni, A. Vazeou, S. Mougiakakou, A. Prountzou, K. Nikita, "An insulin advisory system based on autotuning nonlinear model-predictive control". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 58, no. 9, pp. 2467-2477, 2011
- [61] R. Mauseth, Y. Wang, E. Dassau, R. Kircher, D. Matheson, H. Zisser, L. Jovanovic, Francis J. Doyle III, "Proposed Clinical Application for Tuning Fuzzy Logic Controller of Artificial Pancreas utilizing a Personalisation Factor". [Online]. Available: www.dosesafety.com
- [62] R. Mauseth, I. B. Hirsch, J. Bollyky, D. Matheson, S. Sanda, C. Greenbaum, "Use of a "fuzzy logic" controller in a closed-loop artificial pancreas". *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 15, no. 3, pp. 628-633, 2013
- [63] E. Atlas, R. Nimri, S. Miller, E. A. Grunberg, M. Phillip, "MD-Logic Artificial Pancreas System: A pilot study in adults with type 1 diabetes". *Diabetes Care*, vol. 33, no. 5, pp. 1072-1076, 2010
- [64] R. Nimri, T. Danne, O. Kordonouri, E. Atlas, N. Bratina, T. Biester, M. Avbeli, S. Miller, I. Muler, M. Phillip, T. Battelino, "The "Glucositter" overnight automated closed loop system for type 1 diabetes: a randomized crossover trial". *Pediatr. Diabetes*, vol. 14, no. 3, pp. 159-167, 2013
- [65] B. Cosenza, "Offline control of the postprandial glycemia in type 1 diabetes patients by a fuzzy logic decision support". *Expert Systems with Applications*, vol. 39, no. 12, pp. 10.693-10.699, 2012
- [66] F. Allam, Z. Nossair, H. Gomma, I. Ibrahim, M. Abdelsalam, "Evaluation of Using a Recurrent Neural Network (RNN) and a Fuzzy Logic Controller (FLC) In Closed Loop System to Regulate Blood Glucose for Type-1 Diabetic Patients". *Intelligent Systems and Applications*, vol. 4, no. 10, pp. 58-71, 2012
- [67] M. Al-Fandi, M. A. Jaradat, Y. Sardahi, "Optimal PID-Fuzzy Logic Controller for Type 1 Diabetic Patients". *IEEE*, 2012
- [68] Optimal Control. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Optimal_control
- [69] G. W. Swan, "An optimal control model of diabetes mellitus". *Bull. Math. Bio*, vol. 44, pp. 793-808, 1982
- [70] I. Sanchez Chavez, R. Morales-Menendez, S. O. Martinez, "Linear Quadratic Control Problem in Biomedical Engineering". *European Symposium on Computer Aided Process Engineering*, 2005

- [71] I. Sanchez Chavez, R. Morales-Menendez, "Glucose optimal control system in diabetes treatment". *Applied Mathematics and Computation*, vol. 209, no. 1, pp. 19-30, 2009
- [72] L. Kovacs, A. György, P. Szalay, D. A. Drexler, B. Benyó, Z. Benyó, "Quasi Model Based Optimal Control Of Type 1 Diabetes Mellitus". *Preprints of the 18th IFAC World Congress*, pp. 5012-5017, 2011
- [73] L. Kovacs, A. György, P. Szalay, Z. Benyó, "Analyzing a novel model of human blood glucose system at molecular levels". In *Proceedings of the 10th European Control Conference*, pp. 2494–2499, 2009
- [74] S. U. Acikgoz, U. M. Diwekar, "Optimal control of Diabetes Mellitus under time dependent uncertainties", 2006
- [75] S. U. Acikgoz, U. M. Diwekar, "Blood glucose regulation with stochastic optimal control for insulin-dependent diabetic patients". *Chemical Engineering Science*, vol. 65, no. 3, pp. 1227-1236, 2010
- [76] B. Candas, J. Radziuk, "An adaptive plasma glucose controller based on a nonlinear insulin/glucose model". *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 41, pp. 116-123, 1994
- [77] P. Brunetti, C. Cobelli, P. Cruciani, PG Fabietti, F. Filipucci, F. Santeusanio, E. Sarti, "A simulation study on a self-tuning portable controller of blood glucose". *Int J Artif Organs*, vol. 16, pp. 51-57, 1993
- [78] M. Eren-Oruklu, A. Cinar, L. Quinn, D. Smith, "Adaptive control strategy for regulation of blood glucose levels in patients with type 1 diabetes". *Journal of Process Control*, vol. 19, no. 8, pp. 1333-1346, 2009
- [79] M. Goharimanesh, A. Lashkaripour, S. Shariatnia, A. Akbari, "Diabetic Control Using Genetic Fuzzy-PI Controller". *Intern. J of Fuzzy Systems*, vol. 16, no. 2, pp. 134-139, 2014
- [80] R. Harikumar, V. K. Sudhaman, C. Ganesh Babu, "FPGA Synthesis of Fuzzy (PD and PID) Controller for Insulin Pumps in Diabetes Using Cadence". *Intern. J of Soft Comp. and Eng.*, vol. 1, no. 6, pp. 324-331, 2012
- [81] B. A. Francis, "A Course in H_∞ Control Theory". *Springer-Verlag*, 1987
- [82] R. S. Parker, F. J. Doyle III, J. H. Ward, N. A. Peppas, "Robust H_∞ Glucose Control in Diabetes Using a Physiological Model". *AIChE Journal*, vol. 46, no. 12, 2000
- [83] L. Kovacs, B. Kulcsar, "Robust and Optimal Blood-Glucose Control in Diabetes Using Linear Parameter Varying paradigms". [Online]. Available: www.intechopen.com
- [84] G. Quiroz and R. Femat, "Theoretical blood glucose control in hyper- and hypoglycemic and exercise scenarios by means of an H_∞ algorithm" , *Journal of Theoretical Biology*, vol. 263, no. 1, pp. 154-160, 2010
- [85] A. Abu-Rmileh, W. Garcia-Gabin, "Smith Predictor Sliding Mode Closed-Loop Glucose Controller in Type 1 Diabetes". *Preprints of the 18th IFAC World Congress*, 2011
- [86] S. Yasini, M. B. Naghibi-Sistani, A. Karimpour, " Agent-based Simulation for Blood Glucose Control in Diabetic Patients". *Intern. J of Applied Sci., Eng. and Techn.*, vol. 5, no. 1, pp. 40-47, 2009
- [87] E. Daskalaki, P. Diem, S. G. Mougiakakou, "An Actor-Critic based controller for glucose regulation in type 1 diabetes". *Computer Programs and Methods in Biomedicine*, vol. 109, no. 2, pp. 116-125, 2013
- [88] P. Richard, H. Cormerais, "Error Dynamics Shaping: a new robust control for nonlinear systems". *Proceedings of the 18th IFAC World Congress*, vol. 18, 2011
- [89] H. Cormerais , P. Richard, "Artificial pancreas for type 1 diabetes: Closed-loop algorithm based on Error Dynamics Shaping", *Journal of Process Control*, vol. 22, no. 7, pp. 1219-1227, 2012

- [90] E. I. Georga, V. C. Protopappas, D. I. Fotiadis, "Glucose Prediction in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients Using Data Driven Techniques". [Online]. Available: www.intechopen.com
- [91] T. Yipintsoi, L. C. Gatewood, E. Ackerman, P. L. Spivak, G. D. Molnar, J. W. Rosevear, F. John, "Mathematical analysis of blood glucose and plasma insulin responses to insulin infusion in healthy and diabetic subjects". *Comput. Biol. Med.*, vol. 3, pp. 71–78, 1973
- [92] R. N. Bergman, L. S. Phillips, C. Cobelli, "Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and β -cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose". *J. Clin. Invest.*, vol. 68, pp. 1456–1467, 1981
- [93] Avogaro, J. Bristow, D. Bier, C. Cobelli, G. Toffolo, "Stable-labeled intravenous glucose tolerance test minimal model". *Diabetes*, vol. 38, no. 8, pp. 1048-1055, 1989
- [94] A. Caumo, C. Cobelli, "Hepatic glucose production during the labeled IVGTT: estimation by deconvolution with a new minimal model". *The American Journal of Physiology*, vol. 264, no. 5, pp. 829-841, 1993
- [95] P. Vicini, A. Caumo, C. Cobelli, "The hot IVGTT two-compartment minimal model: indexes of glucose effectiveness and insulin sensitivity". *The American Journal of Physiology*, vol. 273, no. 5, pp. 1024-1032, 1997
- [96] C. Cobelli, A. Caumo, M. Omenetto, "Minimal model s - g overestimation and s - i underestimation: improved accuracy by a bayesian two-compartment model". *The American Journal of Physiology*, vol. 277, no. 3, pp. 481-488, 1999
- [97] E. Ferranini, J. Smith, C. Cobelli, G. Toffolo, A. Pilo, R. DeFronzo, "Effect of insulin on the distribution and disposition of glucose in man". *Journal of Clinical Investigation*, vol. 76, no. 1, pp. 357-364, 1985
- [98] R. Hovorka, F. Shojaee-Moradie, P. Carroll, L. Chassin, I. Gowrie, N. Jackson, R. Tudor, A. Umpleby, R. Jones, "Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT". *American Journal of Physiology*, vol. 282, no. 5, pp. 992-1007, 2002
- [99] R. Hovorka, J. K. Powrie, G. D. Smith, P. H. Sonksen, E. R. Carson, R. H. Jones, "Five-compartment model of insulin kinetics and its use to investigate action of chloroquine in NIDDM". *Am. J. Physiol.*, vol. 265, pp. 162–175, 1993
- [100] T. Kobayashi, S. Sawano, T. Itoh, K. Kosaka, H. Hirayama, Y. Kasuya, "The pharmacokinetics of insulin after continuous subcutaneous infusion or bolus subcutaneous injection in diabetic patients". *Diabetes*, vol. 32, no. 4, pp. 331-336, 1983
- [101] E.W. Kraegen, D.J. Chisholm, "Insulin responses to varying profiles of subcutaneous insulin infusion: kinetic modelling studies". *Diabetologia*, vol. 26, no.3, pp. 208–213, 1984
- [102] W. Puckett and M. Lightfoot, "A model for multiple subcutaneous insulin injections developed from individual diabetic patient data". *American Journal of Physiology*, vol. 269, no. 6, pp. 1115-1124, 1995
- [103] S. Shimoda, K. Nishida, M. Sakakida, Y. Konno, M. U. K. Ichinose, T. Nowak, M. Shichiri, "Closed-loop subcutaneous insulin infusion algorithm with a short-acting insulin analog for long-term clinical application of a wearable artificial endocrine pancreas". *Frontiers of Medical and Biological Engineering*, vol. 8, no. 3, pp. 197-211, 1997
- [104] J. Wong, J. G. Chase, C. E. Hann, G. M. Shaw, T. F. Lotz, J. Lin, A. J. Le Compte, "A Subcutaneous Insulin Pharmacokinetic Model for Computer Simulation in a Diabetes Decision Support Role: Model Structure and Parameter Identification". *Diabetes Techn. Soc.*, vol. 2, no. 4, pp. 658-671, 2008

- [105] M. Wilinska, L. Chassin, H. Schaller, L. Schaupp, T. Pieber, R. Hovorka, "Insulin kinetics in type 1 diabetes: continuous and bolus delivery of rapid acting insulin". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 52, no. 1, pp. 3-12, 2005
- [106] EF Pfeiffer, C. Meyerhoff, F. Bischof, FS Keck, W. Kerner, "On line continuous monitoring of subcutaneous tissue glucose is feasible by combining portable glucosensor with microdialysis". *Horm. Metab. Res.*, vol. 25, no.2, pp. 121–124, 1993
- [107] F. Sternberg, C. Meyerhoff, F. J. Mennel, H. Mayer, F. Bischof, E. F. Pfeiffer, "Does fall in tissue glucose precede fall in blood glucose?". *Diabetologia*, vol. 39, no.5, pp. 609–612, 1996
- [108] D. Schmidtke, A. Freeland, A. Heller, R. Bonnecaze, "Measurement and modeling of the transient difference between blood and subcutaneous glucose concentrations in the rat after injection of insulin". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*, vol. 95, no. 1, pp. 294-299, 1998
- [109] M. Wilinska, M. Bodenlenz, L. Chassin, H. Schaller, L. Schaupp, T. Pieber, R. Hovorka, "Interstitial glucose kinetics in subjects with type 1 diabetes under physiologic conditions". *Metabolism: Clinical and Experimental*, vol. 53, no. 11, pp. 1484-1491, 2004
- [110] M. Berger, D. Rodbard, "Computer-simulation of plasma-insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection". *Diabetes Care*, vol. 12, no. 10, pp. 725–736, 1989
- [111] D. Worthington, "Minimal model of food absorption in the gut". *Medical Informatics*, vol. 22, no. 1, pp. 35-45, 1997
- [112] R. Hovorka, V. Canonico, L. J Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M. O. Federici, T. R Pieber, H. C Schaller, L. Schaupp, T. Vering, M. E. Wilinska, "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes". *Physiol. Meas.*, vol. 25, pp. 905–920, 2004
- [113] T. Arleth, S. Andreassen, M. Orisini-Federici, A. Timi, M. M. Benedetti, "A model of glucose absorption from mixed meals". *Modelling and control in biomedical systems: 4th IFAC Symposium*, pp. 307-312, 2000
- [114] C. Dalla Man, M. Camilleri, C. Cobelli, "A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data". *IEEE Trans Biomed Eng.*, vol. 53, no. 12, pp. 2472-2478, 2006
- [115] C. Dalla Man, F. Micheletto, D. Lv, M. Breton, B. Kovatchev, C. Cobelli, "The UVA/PADOVA Type I Diabetes Simulator: New Features". *J Diabet. Sci. Techn.*, vol. 8, no. 1, pp. 26-34, 2014
- [116] P. Herrero, P. Georgiou, N. Oliver, M. Reddy, D. Johnston, C. Toumazou, "A Composite Model of Glucagon-Glucose Dynamics for In Silico Testing of Bihormonal Glucose Controllers". *J Diabet. Sci. Techn.*, vol. 7, no. 4, pp. 941-951, 2013
- [117] M. Derouich, A. Boutayeb, "The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin". *J of Biomechanics*, vol. 35, no. 7, pp. 911-917, 2002
- [118] M. Breton, "Physical activity - the major unaccounted impediment to closed loop Control". *J Diabet. Sci. and Techn.*, vol. 2, no. 1, pp. 169-174, 2008
- [119] M. Hernandez-Ordóñez, D. Campos-Delgado, "An extension to the compartmental model of type 1 diabetic patients to reproduce exercise periods with glycogen depletion and replenishment". *J of Biomechanics*, vol. 41, no. 4, pp. 744-752, 2008
- [120] C. Dalla Man, M. D. Breton, C. Cobelli, "Physical activity into the meal glucose-insulin model of type 1 diabetes: in silico studies". *J Diabet. Sci. Techn.*, vol. 3, no. 1, pp. 56-67, 2009
- [121] K. Guelfi, T. Jones, P. Fournier, "The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes". *Diabetes Care*, vol. 28, no. 6, pp. 1289-1294, 2005

- [122] S. Kanderian, "Modeling glucose profiles obtained using closed loop insulin delivery - implications for controller optimization". *Diabetes*, vol. 55, p. 98, 2006
- [123] C. Dalla Man, RA Rizza, C. Cobelli, "Meal simulation model of the glucose–insulin system". *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 54, no. 10, pp. 1740–1749, 2007
- [124] J. Sorensen, "A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes". Thesis (Sc. D.), Massachusetts Institute of Technology, 1985
- [125] J. Guyton, R. Foster, J. Soeldner, M. Tan, C. Kahn, L. Koncz, R. Gleason, "A model of glucose-insulin homeostasis in man that incorporates the heterogeneous fast pool theory of pancreatic insulin release". *Diabetes*, vol. 27, no. 10, pp. 1027-1042, 1978
- [126] P. Fabietti, V. Canonico, M. Federici, M. Benedetti, E. Sarti, "Control oriented model of insulin and glucose dynamics in type 1 diabetics". *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 44, pp. 69-78, 2006
- [127] B. P. Kovatchev, M. Breton, C. Dalla Man, C. Cobelli, "In Silico Preclinical Trials A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes". *J Diabetes Sci Technol.*, vol. 3, no.1, pp. 44-55, 2009
- [128] C. C. Palerm, H. Zisser, W. C. Bevier, L. Jovanovic, F. J. Doyle III, " Prandial Insulin Dosing Using Run-to-Run Control". *Diabetes Care*, vol. 30, no.5, pp. 1131-1136, 2007
- [129] P. Herrero, P. Pesl, M. Reddy, N. Oliver, P. Georgiou, C. Toumazou, " Advanced Insulin Bolus Advisor based on Run-to-Run Control and Case-Based Reasoning". *Journal of Latex Class Files*, vol. 20, no. 20, pp. 1-10, 2013
- [130] Abu-Rmileh A., Garcia-Gabin W., "Feedforward-feedback multiple predictive controllers for glucose regulation in type 1 diabetes". *Computer Methods and Programs in Biomedicine* , vol. 99, no.2, pp.113-123, 2010
- [131] Dassau, E., Bequette B., Buckingham, B. & Doyle III F. , "Detection of a meal using continuous glucose monitoring: Implications for an artificial β -cell". *Diabetes care*, vol. 31, no. 2, pp. 295–300, 2008
- [132] R. A. Harvey, E. Dassau, H. Zisser, D. E. Seborg, F.J. Doyle III, "Design of the Glucose Rate Increase Detector: A Meal Detection Module for the Health Monitoring System". [Online]. Available: dst.sagepub.com
- [133] H. Lee, B. A. Buckingham, D. M. Wilson, B. W. Bequette, " A Closed-Loop Artificial Pancreas Using Model Predictive Control and a Sliding Meal Size Estimator". *J Diabet. Sci. Technol.*, vol. 3, no. 5, pp. 1082-1090, 2009
- [134] Cameron F., Niemeyer G., Buckingham B. A, "Probabilistic evolving meal detection and estimation of meal total glucose appearance ". *J Diabet. Sci. Technol.*, vol. 3, no. 5, pp. 1022–1030, 2009
- [135] S. Chen, J. Weimer, M. R. Rickels, A. Peleckis, I. Lee, "Towards a Model-Based Meal Detector for Type I Diabetics", [Online]. Available: http://repository.upenn.edu/cis_papers/782
- [136] Ellingsen C., Dassau E., Zisser H., Grosman B., Percival M., Jovanovic L., Doyle III F. , "Safety constraints in an artificial pancreatic β cell: an implementation of model predictive control with insulin on board". *J Diabet. Sci. Technol.*, vol. 3, no. 3, pp. 536–544, 2009
- [137] Steil G., Pantaleon A., Rebrin K., "Closed-loop insulin delivery - the path to physiological glucose control". *Advanced Drug Delivery Reviews* vol. 56, no. 2, pp.125–144, 2004
- [138] Steil G., Rebrin K., Darwin C., Hariri F., Saad M., "Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes". *Diabetes*, vol. 55, no.12, pp. 3344–3350, 2006
- [139] Quchani S. A., Tahami E, "Comparison of MLP and Elman Neural Network for Blood Glucose Level Prediction in Type 1 Diabetics" . *Proceedings of the 3rd Kuala Lumpur International Conference on Biomedical Engineering*, Vol. 15, pp. 54-58,2007

- [140] Baghdadi G., Nasrabadi A. M., "Controlling blood glucose levels in diabetics by neural network predictor". *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 3216-3219, 2007
- [141] Tresp V., Briegel T., Moody J. "Neural-network models for the blood glucose metabolism of a diabetic". *IEEE Transactions on Neural Networks*, Vol. 10, No. 5, pp. 1204-1213, 1999
- [142] Zainuddin Z., Pauline O., Ardil C, "A Neural Network Approach in Predicting the Blood Glucose Level for Diabetic Patients". *International Journal of Computational Intelligence*, vol. 5, no. 1, pp. 72-79, 2009
- [143] Sparacino G., Zanderigo F., Corazza S., Maran A., Facchinetti A., Cobelli C., "Glucose Concentration can be Predicted Ahead in Time from Continuous Glucose Monitoring Sensor Time-Series". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 54, no. 5, pp. 931-937, 2007
- [144] M. E. Oruklu, A. Cinar, L. Quinn, D. Smith, "Estimation of Future Glucose Concentrations with Subject-Specific Recursive Linear Models". *J Diabet. Sci. Technol.*, vol. 11 no. 4, pp. 243-253, 2009
- [145] M. E. Oruklu, A. Cinar, L. Quinn, "Hypoglycemia Prediction with Subject-Specific Recursive Time-Series Models". *J Diabet. Sci. Technol.*, vol. 4, no. 1, pp. 25-33, 2010
- [146] F. Stahl, R. Johansson, "Diabetes mellitus modeling and short-term prediction based on blood glucose measurements". *Mathematical Biosciences*, vol. 217, no. 2, pp. 101-117, 2009
- [147] D. A. Finan, F. J. Doyle III, C. C. Palerm, W. C. bevier, H. C. Zisser, L. Jovanovic, D. E. Seborg, "Experimental Evaluation of a Recursive Model Identification Technique for Type 1 Diabetes". *J Diabet. Sci. Technol.*, vol. 3, no. 5, pp. 1192-1202, 2009
- [148] E. Daskalaki, K. Norgaard, T. Züger, A. Prountzou, P. Diem, S. Mougioukakou, "An Early Warning System for Hypoglycemic/Hyperglycemic Events Based on Fusion of Adaptive Prediction Models". *J Diabet. Sci. Technol.*, vol. 7, no. 31, pp. 689-698, 2013
- [149] C. Palerm, J. Willis, J. Desemone, B. Bequette, "Hypoglycemia prediction and detection using optimal Estimation". *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 7, no. 1, pp. 3-14, 2005
- [150] C. C. Palerm, B. W. Bequette, "Hypoglycemia Detection and Prediction Using Continuous Glucose Monitoring-A Study on Hypoglycemic Clamp Data". *J Diabet. Sci. Technol.*, vol. 1, no. 5, pp. 624-629, 2007
- [151] Cameron F., Niemeyer G., Gundy-Burlet K., Buckingham B., "Statistical hypoglycemia prediction". *J Diabet. Sci. Technol.*, vol. 2, no. 4, pp. 612-621, 2008
- [152] Choleau C., Dokladal P., Klein J., K. Ward, Wilson G. S., Reach G., "Prevention of hypoglycemia using risk assessment with a continuous glucose monitoring system". *Diabetes*, vol. 51, no.11, pp. 3263-3273, 2002
- [153] Hughes C., Patek S., Breton M., BP K., "Hypoglycemia prevention via pump attenuation and red-yellow-green "traffic" lights using continuous glucose monitoring and insulin pump data". *J Diabet. Sci. Technol.*, vol.4, no. 5, pp. 1146-1155, 2010
- [154] Buckingham B., Cobry E., Clinton P., Gage V., Caswell K., Kunselman E., Cameron F., Chase H.P., "Preventing hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension". *Diabet. Technol. Therap.*, vol. 11, no. 2, pp. 93-97, 2009
- [155] Eren-Oruklu M. Cinar A., Quinn L., Smith, D, "Adaptive control strategy for regulation of blood glucose levels in patients with type 1 diabetes". *Journal of process control*, vol. 19, no. 8, pp.1333-1346, 2009
- [156] Weinzimer S., Steil G., Karena S., Dziura J., Kurtiz N., Tamborlane W., "Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in

- pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas". *Diabetes Care*, vol. 31, no.5, pp. 934–939, 2008
- [157] Kirchsteiger H., Del Re L., "Reduced hypoglycemia risk in insulin bolus therapy using asymmetric cost functions". *Asian Control Conference*, pp. 751–756, 2009
- [158] Dua P., Doyle III F., Pistikopoulos E., "Multi-objective blood glucose control for type1 diabetes". *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 47, no. 3, pp. 343–52, 2009
- [159] Abu-Rmileh A., Garcia-Gabin W., "A Gain Scheduling Model Predictive Controller for Blood Glucose Control in Type 1 Diabetes". *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, vol. 57, no.10, pp. 2478–2484, 2010
- [160] Abu-Rmileh A., Garcia-Gabin W., "Hypoglycemia Prevention in Closed-Loop Artificial Pancreas for Patients with Type 1 Diabetes". [Online]. Available: www.intechopen.com
- [161] X.Gao, Y. Wang, "Closed-Loop Blood Glucose Control Using Dual Subcutaneous Infusion of Insulin and Glucagon Based on Switching PID Controller". *Proceedings of the 10th World Congress on Intelligent Control and Automation*, pp. 5023-5029, 2012
- [162] A. H. Kadish, "Automation control of blood sugar. A servomechanism for glucose monitoring and control". *Am. J. Med. Electron*, vol. 3, pp. 82-86, 1964
- [163] C. Ellingsen, "Safety Constraints in an Artificial b-cell: An Implementation of Model Predictive Control (MPC) with Insulin On Board (IOB)". Master's Thesis, Department of Chemical Engineering, Norwegian University of Science and Technology, 2008
- [164] A. O'Dwyer, *Handbook of PI and PID controller tuning rules*. World Scientific, 2006
- [165] S. Skogestad, "Simple analytic rules for model reduction and PID controller tuning". *Journal of process control*, vol. 13, no. 4, pp. 291-309, 2003
- [166] M. Güzelkaya, I. Eksin, and E. Yeşil, "Self-tuning of PID-type fuzzy logic controller coefficients via relative rate observer". *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, vol. 16, no. 3, pp.227-236, 2003
- [167] M. Goharimanesh, A. Lashkaripour, S. Shariatnia, A. Akbari, " Daibetic Control Using Genetic Fuzzy-PI Controller". *Intern. J. Fuzzy Systems*, vol.16, no.2, pp. 133-139, 2014
- [168] A. Kuroda, T. Yasuda, M. Takahara, F. Sakamoto et al., "Carbohydrate-to-Insulin Ratio is estimated from 300-400 divided by total daily insulin dose in type 1 diabetes patients who use the insulin pump". *Diabet. Technol. Ther.*, vol. 14, no. 11, pp. 1077-1080, 2012
- [169] J. Roubal, "Model Identification (ARX, ARMAX, OE model)". Czech Technical University in Prague, 2009
- [170] T. McKelvey, "Least Squares And Instrumental Variable Methods". [Online]. Available: www.eolss.net
- [171] E. S. Noujaim, D. Horwitz, M. Sharma, J. Marhoul, "Accuracy requirements for a hypoglycemia detector: an analytical model to evaluate the effects of bias, precision, and rate of glucose change". *J Diabet. Sci. Technol.*, vol. 1, no. 5, pp. 652-66, 2007
- [172] Mougiakakou S.G., Bartsocas C.S., Bozas E., Chaniotakis N., Iliopoulou D., Kouris I., Pavlopoulos S., Prountzou A., Skevofilakas M., Tsoukalis A., Varotsis K., Vazeou A., Zarkogianni K., Nikita K.S., "SMARTDIAB: A Communication and Information Technology Approach for the Intelligent Monitoring, Management and Follow-up of Type 1 Diabetes Patients", *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions*, vol.14, no.3, pp.622-633, May 2010
- [173] Skevofilakas M., Zarkogianni K., Karamanos B.G., Nikita K.S., "A hybrid Decision Support System for the risk assessment of retinopathy development as a long term complication of Type 1 Diabetes Mellitus", *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE*, vol., no., pp.6713-6716, Aug. 31 2010-Sept. 4 2010

- [174] Dagliati A., Sacchi L., Bucalo M., Segagni D., Zarkogianni K., Martinez Millana A., Cancela J., Sambo F., Fico G., Meneu Barreira M.T., Cerra C., Nikita K., Cobelli C., Chiovato L., Arredondo M.T., Bellazzi R., "A data gathering framework to collect Type 2 diabetes patients data", *Biomedical and Health Informatics (BHI), 2014 IEEE-EMBS International Conference*, vol., no., pp.244-247, 1-4 June 2014
- [175] Zarkogianni K, Mitsis K, Litsa E, Arredondo MT, Fico G, Fioravanti A, Nikita K.S., "Comparative assessment of glucose prediction models for Patients with Type 1 Diabetes Mellitus applying sensors for glucose and physical activity monitoring", *Medical & Biological Engineering & Computing*, in Press, 2015
- [176] Konstantia Zarkogianni, Konstantina Nikita, "Personal Health Systems for Diabetes Management, Early Diagnosis and Prevention", *Handbook of Research on Trends in the Diagnosis and Treatment of Chronic Conditions*, IGI Global book series *Advances in Medical Diagnosis*, 2015
- [177] K. Zarkogianni, E. Litsa, K. Mitsis, P. Wu, C. D. Kaddi, C. Cheng, M.D. Wang, Senior Member, IEEE, and K.S. Nikita, "A Review of Emerging Technologies for the Management of Diabetes Mellitus", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, in Press, 2015