



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

Ευφυή Συστήματα Υποστήριξης Εξατομικευμένων
Ιατρικών Αποφάσεων για τη Διαχείριση του
Σακχαρώδους Διαβήτη

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

της

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΑΣ Χ. ΖΑΡΚΟΓΙΑΝΝΗ

Ηλεκτρολόγου Μηχανικού & Μηχανικού Υπολογιστών, Α.Π.Θ. (2003)
Μ.Δ.Ε. Ηλεκτρονικού Μηχανικού & Μηχανικού Υπολογιστών, Πολυτεχνείο Κρήτης (2005)

Αθήνα, Μάρτιος 2011



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

Ευφυή Συστήματα Υποστήριξης Εξατομικευμένων
Ιατρικών Αποφάσεων για τη Διαχείριση του
Σακχαρώδους Διαβήτη

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

της

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΑΣ Χ. ΖΑΡΚΟΓΙΑΝΝΗ

Ηλεκτρολόγου Μηχανικού & Μηχανικού Υπολογιστών, Α.Π.Θ. (2003)
Μ.Δ.Ε. Ηλεκτρονικού Μηχανικού & Μηχανικού Υπολογιστών, Πολυτεχνείο Κρήτης (2005)

Συμβουλευτική Επιτροπή : Καθ. Κωνσταντίνα Σπ. Νικήτα (Επιβλέπουσα)
Καθ. Νικόλαος Ουζούνογλου
Καθ. Δημήτριος Κουτσούρης

Εγκρίθηκε από την επταμελή εξεταστική επιτροπή την Μαρτίου 2011

.....
Κ. Σπ. Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π

.....
Ν. Ουζούνογλου
Καθηγητής Ε.Μ.Π

.....
Δ. Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π

.....
Χ. Μπαρτσόκας,
Ομότιμος Καθηγητής
Παιδιατρικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

.....
Α. Σταφυλοπάτης
Καθηγητής Ε.Μ.Π

.....
Δ. Φωτιάδης,
Καθηγητής Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων

.....
Γ. Ματσόπουλος
Επίκουρος Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα, Μάρτιος 2011

.....
Κωνσταντία, Χ. Ζαρκογιάννη

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

Copyright © Κωνσταντία, Χ. Ζαρκογιάννη, 2011.

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.

Περίληψη

Στην παρούσα διατριβή σχεδιάζονται, αναπτύσσονται και αξιολογούνται ευφυή συστήματα υποστήριξης εξατομικευμένων ιατρικών αποφάσεων που στοχεύουν στη βελτιστοποίηση της θεραπείας των ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ). Συγκεκριμένα, οι μέθοδοι που αναπτύσσονται χρησιμοποιούνται για την ανάλυση και την επεξεργασία δεδομένων Ηλεκτρονικού Ιατρικού Φακέλου, Εργαστηριακών Μετρήσεων καθώς και συνεχών καταγραφών γλυκόζης και ινσουλίνης, με σκοπό i) τη σχεδίαση και ανάπτυξη Συμβουλευτικού Συστήματος Έγχυσης Ινσουλίνης (ΣΣΕΙ), το οποίο εκτιμά σε πραγματικό χρόνο τον απαιτούμενο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης σε άτομα με ΣΔ Τύπου I, που χρησιμοποιούν Διάταξη Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης (ΔΣΜΓ) και αντλία έγχυσης ινσουλίνης («Τεχνητό Πάγκρεας»), ώστε τα επίπεδα γλυκόζης αίματος, να διατηρούνται εντός φυσιολογικών ορίων και ii) την ανάπτυξη μοντέλων αποτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης μακροπρόθεσμων επιπλοκών του ΣΔ Τύπου I και Τύπου II, εστιάζοντας στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Στο πρώτο μέρος της διατριβής εφαρμόζονται προηγμένες μέθοδοι μοντελοποίησης, που βασίζονται στη συνδυασμένη χρήση Διαμερισματικών Μοντέλων (ΔΜ) και Νευρωνικών Δικτύων (ΝΔ) για την προσομοίωση του μεταβολικού συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης σε άτομα με ΣΔ Τύπου I. Το τελικό μοντέλο ενσωματώνεται σε έναν ελεγκτή που βασίζεται σε μοντέλο πρόβλεψης (Model Predictive Control-MPC), για τον μετέπειτα υπολογισμό των συνιστώμενων ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης. Για τον λεπτομερή έλεγχο ορθής λειτουργίας του ΣΣΕΙ, πραγματοποιήθηκε σειρά υπολογιστικών πειραμάτων. Επιπλέον, διεξήχθη κλινική δοκιμή σε νοσοκομείο υπό ελεγχόμενες συνθήκες, τα αποτελέσματα της οποίας ανέδειξαν αδυναμίες του ΣΣΕΙ και οδήγησαν στη βελτίωσή του. Συγκεκριμένα, αναπτύχθηκε προσαρμοστικός αλγόριθμος αυτόματης και σε πραγματικό χρόνο, ενημέρωσης των παραμέτρων του ελεγκτή χρησιμοποιώντας τεχνικές ασαφούς λογικής. Το βελτιωμένο ΣΣΕΙ εξετάστηκε ως προς την ικανότητά του να διαχειρίζεται διαταραχές γευμάτων, καταστάσεις νηστείας, καθυστερήσεις, ανακρίβειες στις μετρήσεις γλυκόζης, διαφορές στο μεταβολισμό γλυκόζης που υφίστανται μεταξύ ατόμων με ΣΔ Τύπου I (inter-patient variability), καθώς και λανθασμένες εκτιμήσεις της περιεχόμενης ποσότητας των υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα.

Το δεύτερο μέρος της εργασίας αφορά στην ανάπτυξη μοντέλων εκτίμησης της πιθανότητας ατόμων με ΣΔ Τύπου I και Τύπου II να εμφανίσουν σε βάθος χρόνου μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ, εστιάζοντας στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Για το σκοπό αυτό, εφαρμόστηκαν τεχνικές ταξινόμησης των δεδομένων, με χρήση τεχνητών νευρωνικών δικτύων με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης. Για την ανάπτυξη και την αξιολόγηση των συστημάτων χρησιμοποιήθηκαν ιατρικά δεδομένα ατόμων με ΣΔ Τύπου I και Τύπου II, που παραχωρήθηκαν

από την Α' Παιδιατρική Κλινική, Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου Π & Α Κυριακού, καθώς και από το Διαβητολογικό Κέντρο του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης Διαβήτης, γλυκόζη, ινσουλίνη, αμφιβληστροειδοπάθεια, Τεχνητό Πάγκρεας, υποδόρια οδός, ελεγκτής βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης, αυτοσυντονιζόμενος ελεγκτής, Διαμερισματικά Μοντέλα, Νευρωνικά Δίκτυα με Ανάδραση, Νευρωνικά δίκτυα με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης, ασαφής λογική, ταξινομητής

Abstract

The scope of the present thesis is the design, development and evaluation of intelligent medical decision support systems, aiming at optimizing the treatment of patients with Diabetes Mellitus (DM). Specifically, within the framework of the present thesis, several methods have been developed for the analysis and processing of data related to medical electronic health records, laboratory measurements and continuous glucose and insulin records, towards the design and the development of: i) an intelligent Insulin Infusion Advisory System (IIAS), able to provide real time estimations of the appropriate insulin infusion rates for type 1 DM patients using continuous glucose monitors and insulin pumps (Artificial Pancreas), in order to maintain glucose levels within the physiological range, and ii) models for the risk assessment of long-term complications of Type I and Type II DM, focusing on diabetic retinopathy. In the first part of this study, a simulation model of the glucose - insulin metabolism system of Type I DM has been developed, based on the combined use of compartmental models (CMs) and Neural Networks (NNs). The model is incorporated into a Model Predictive Controller (MPC) in order for the latter to estimate insulin infusion rates. In order to evaluate the performance of the IIAS, several *in silico* trials have been performed. Moreover, a clinical trial has been conducted under controlled conditions, the results of which provided valuable input for SSEI improvement. In particular, a tuning algorithm based on fuzzy logic has been developed, for the on line adaptation of the NMPC parameters. The enhanced SSEI has been tested against its ability to handle meal disturbances, fasting conditions, delays, noise to the glucose measurements, interpatient variability, and erroneous meal size estimations.

The second part of the present thesis, concerns the development of models able to estimate the risk of people with Type I or Type II DM to develop over time, long-term diabetes complications, with particular focus to diabetic retinopathy. Towards this direction, advanced classification techniques are applied based on the wavelet neural networks. For the development and the evaluation of the aforementioned medical decision support systems, data from Type I and Type II DM patients, have been used, acquired from the Department of Pediatrics, Diabetes Center, P&A Kyriakoy Children's Hospital, Athens and the Athens Hippokration Hospital.

Keywords: Diabetes Mellitus, glucose, insulin, retinopathy, Artificial Pancreas, subcutaneous route, Model Predictive Control, autotuning controller, Compartmental Models, Recurrent Neural Networks, wavelet neural networks, fuzzy logic, classification

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη	i
Abstract	iii
Πίνακας Περιεχομένων	v
Υπότιτλοι Εικόνων, Σχημάτων και Χαρτών	ix
Υπέρτιτλοι Πινάκων	xiii
Κεφάλαιο 1. Μεταβολισμός Γλυκόζης	1
1.1 Ομοίωση Γλυκόζης	1
1.2 Σακχαρώδης Διαβήτης	7
1.2.1 Στατιστικά στοιχεία	8
1.2.2 Συνέπειες	13
Κεφάλαιο 2. Γλυκαιμικός Έλεγχος	17
2.1 Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης	18
2.1.1 Συμβατικές Διατάξεις	18
2.1.3 Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης	20
2.2 Μέθοδοι Εξωγενούς Χορήγησης της Ινσουλίνης	28
2.2.1 Ημερήσιες Πολλαπλές Ενέσιμες Δόσεις Ινσουλίνης	28
2.2.2 Αντλίες Έγχυσης Ινσουλίνης	29
2.3 Ινσουλινοθεραπεία	31
Κεφάλαιο 3. Εξωτερικό «Τεχνητό Πάγκρεας»	35
3.1 Αλγόριθμοι Ελέγχου Γλυκόζης Κλειστού Βρόχου	36
3.1.1 Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός έλεγχος	37
3.1.2 Βέλτιστος Γραμμικός Έλεγχος	40
3.1.3 Αυτοσυντονιζόμενος Έλεγχος	41
3.1.4 H _∞ Ελεγκτής	43
3.1.5 Έλεγχος Βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης	44
3.2 Υπολογιστικά Μοντέλα για την <i>In Silico</i> Αξιολόγηση των Ελεγκτών Γλυκόζης	50
3.2.1 Μοντέλα Προσομοίωσης της Κινητικής της Γλυκόζης και της Δράσης της Ινσουλίνης	51
3.2.2 Μοντέλα Κινητικής της Υποδόριας Ινσουλίνης	53
3.2.3 Μοντέλα Κινητικής της Γλυκόζης στον Υποδόριο Χώρο	54
3.2.4 Μοντέλα Απορρόφησης της Γλυκόζης από το Έντερο	54
3.2.5 Μοντέλα Προσομοίωσης της Επίδρασης της Φυσικής Άσκησης στο Μεταβολισμό Γλυκόζης	55
3.2.6 Ολοκληρωμένα Μοντέλα Προσομοίωσης του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου I	55
3.3 Βιονικό Πάγκρεας	58
Κεφάλαιο 4. Ανάπτυξη Συμβουλευτικού Συστήματος Έγχυσης Ινσουλίνης με Χρήση NMPC Ελεγκτή	61
4.1 Μεθοδολογία	62

4.1.1 Ανάπτυξη Υβριδικού Μοντέλου Μεταβολισμού Γλυκόζης- Ινσουλίνης με χρήση ΔΜ και ΝΔΑ	63
4.1.2 Συνάρτηση Κόστους	67
4.1.3 In silico Μοντέλο Ατόμου με ΣΔ Τύπου Ι	68
4.1.4 Υπολογιστικά Πειράματα Ανοιχτού Βρόχου για την Παραγωγή Δεδομένων Εκπαίδευσης	73
4.2 Αποτελέσματα	75
4.2.1 Συλλογή Δεδομένων	75
4.2.2 Αξιολόγηση του Μοντέλου Μεταβολισμού Γλυκόζης- Ινσουλίνης	75
4.2.3 In Silico Αξιολόγηση του ΣΣΕΙ	89
4.3 Συμπεράσματα	94
Κεφάλαιο 5. Ανάπτυξη Συμβουλευτικού Συστήματος Έγχυσης Ινσουλίνης με Χρήση Αυτοσυντονιζόμενου NMPC Ελεγκτή	97
5.1 Μεθοδολογία	97
5.1.1 Ανάπτυξη Υβριδικού Μοντέλου Μεταβολισμού Γλυκόζης- Ινσουλίνης με χρήση ΔΜ και ΝΔΑ	98
5.1.2 Ανάπτυξη Προσαρμοστικού Αλγόριθμου Ενημέρωσης των Παραμέτρων	100
5.1.3 Προσομοιωτής UVa T1DM	107
5.2 Αποτελέσματα	108
5.2.1 Αξιολόγηση του Μοντέλου Μεταβολισμού Γλυκόζης- Ινσουλίνης	108
5.2.2 In silico Αξιολόγηση του ΣΣΕΙ με τη Χρήση In silico Μοντέλου Ατόμου με ΣΔ Τύπου Ι	119
5.2.3 In silico Αξιολόγηση του ΣΣΕΙ με Χρήση του Προσομοιωτή UVa T1DM	123
5.3 Σύγκριση του ΣΣΕΙ με Ελεγκτή Γλυκόζης Βασισμένο σε Αναλογικό Ολοκληρωτικό Διαφορικό Έλεγχο	143
5.4 Συμπεράσματα	146
Κεφάλαιο 6. Ανάπτυξη Μοντέλων Εκτίμησης της Πιθανότητας Εμφάνισης Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας με Χρήση Νευρωνικών Δικτύων με Κυματιδιακές Συναρτήσεις Ενεργοποίησης	147
6.1 Εισαγωγή	147
6.2 Περιγραφή Δεδομένων	151
6.2.1 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1	151
6.2.2 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2	153
6.3 Τεχνητό Νευρωνικό Δίκτυο με Κυματιδιακές Συναρτήσεις Ενεργοποίησης	155
6.3.1 Αρχικοποίηση του iHWNN	156
6.3.2 Εκπαίδευση του iHWNN	157
6.4 Κριτήρια Αξιολόγησης	160
6.5 Αποτελέσματα-Συζήτηση	162
6.5.1 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1	163
6.5.2 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2	164
Κεφάλαιο 7. Συμπεράσματα-Μελλοντική Έρευνα	167
7.1 Συμβουλευτικό Σύστημα Έγχυσης Ινσουλίνης	167

7.2 Μοντέλα Εκτίμησης της Πιθανότητας Εμφάνισης Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας	170
Κεφάλαιο 8. Βιβλιογραφία	173
Δημοσιεύσεις	181

Υπότιτλοι Εικόνων, Σχημάτων και Χαρτών

Εικόνα 2.1: Το θαύμα της ινσουλίνης	18
Εικόνα 2.2: Μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης αίματος χρησιμοποιώντας συμβατική διάταξη μέτρηση γλυκόζης (fingerstick)	19
Εικόνα 2.3: Τέσσερις γενιές συμβατικών διατάξεων μέτρησης γλυκόζης αίματος (1993-2005). Το μέγεθος των δειγμάτων μειώνεται από 30 μl σε 0.3 μl. Ο χρόνος υπολογισμού της συγκέντρωσης γλυκόζης μειώνεται από 2 λεπτά σε 5 δευτερόλεπτα. Ο χρόνος υπολογισμού στις σύγχρονες διατάξεις είναι χαμηλότερος από 15 δευτερόλεπτα	19
Εικόνα 2.4: ΔΣΜΓ πραγματικού χρόνου. (A) STS (Dexcom), (B) Minimed Paradigm, ενσωματωμένη με αντλία ινσουλίνης (Medtronic), (C) Navigator (Abbott)	22
Εικόνα 2.5: GlucoWatch G2 Biographer	24
Εικόνα 2.6: Pendra	25
Εικόνα 2.7: Στυλό ινσουλίνης (insulin pen)	29
Εικόνα 2.8: Σύστημα ένεσης ινσουλίνης με τη μορφή πίδακα υψηλής πίεσης (insulin jet injector)	29
Εικόνα 2.9: Διάφορα μοντέλα αντλιών έγχυσης ινσουλίνης (insulin pumps)	30
Εικόνα 2.10: Επικοινωνία αντλίας ινσουλίνης με ΔΣΜΓ, μέσω υπέρυθρων κυμάτων	32
Εικόνα 3.1: Biostatator	37

Σχήμα 1.1: Σχηματικό διάγραμμα μεταβολισμού γλυκόζης λαμβάνοντας υπόψη δύο ορμόνες ελέγχου (ινσουλίνη-γλυκαγόνη) της γλυκόζης	6
Σχήμα 1.2: Σχηματικό διάγραμμα ομοιόστασης γλυκόζης. Απεικονίζονται οι ρόλοι της ινσουλίνης της γλυκαγόνης, της αμυλίνης, και της GLP-1. Κατά τη λήψη γεύματος η αμυλίνη επικοινωνεί μέσω νευρωνικών μονοπατιών (1) για να αναστείλλει την έκκριση της μεταγευματικής γλυκαγόνης (2) και να καθυστερήσει τη γαστρική κένωση (3). Αυτές οι ενέργειες ρυθμίζουν το ρυθμό εμφάνισης γλυκόζης στο κυκλοφορικό. Σε ζωικά μοντέλα έχει αποδειχτεί ότι η αμυλίνη μειώνει την αίσθηση της πείνας και το σωματικό βάρος (5). Παράλληλα, η ορμόνη GLP-1, προωθεί την έκκριση ινσουλίνης (6) και αναστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης (2), ενώ μέσω νευρωνικών μονοπατιών μειώνει την αίσθηση της πείνας και το σωματικό βάρος (5)	6
Σχήμα 1.3: Ηλικιακή κατανομή ατόμων με ΣΔ	9
Σχήμα 1.4: Εκτιμώμενοι αριθμοί του επιπολασμού του ΣΔ Τύπου I στα παιδιά 0-14 ετών, ανά περιοχή, για το έτος 2010	10
Σχήμα 2.1: Τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη αισθητήρων συνεχούς μέτρησης γλυκόζης	28
Σχήμα 2.2: Διάφοροι τύποι δόσεων (bolus) ινσουλίνης μέσω αντλίας	31
Σχήμα 2.3: Βασικοί ρυθμοί-Προγευματικές δόσεις ινσουλίνης: Η πιστότερη μίμηση του φυσιολογικού προφίλ έκκρισης ινσουλίνης [35]	33
Σχήμα 2.4: Φυσιολογικό προφίλ ινσουλίνης [36]	33
Σχήμα 3.1: Σχηματικό διάγραμμα «τεχνητού παγκρέατος»	35
Σχήμα 3.2: Αρχιτεκτονική ενός συστήματος αυτοσυντονιζόμενου ελέγχου	42
Σχήμα 3.3: Αρχιτεκτονική αυτοσυντονιζόμενου ελεγκτή γλυκόζης	43
Σχήμα 3.4: Αρχιτεκτονική ελεγκτή γλυκόζης που βασίζεται σε μοντέλο πρόβλεψης	45
Σχήμα 3.5: Σχηματικό διάγραμμα του συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης. Οι διακεκομμένες γραμμές υποδηλώνουν σήματα ελέγχου ινσουλίνης	52
Σχήμα 3.6: Εικονικός πληθυσμός από άτομα με ΣΔ Τύπου I. Αποτελείται από το υπολογιστικό μοντέλο προσομοίωσης του μηχανισμού ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης, συνοδευόμενο από η σύνολα παραμέτρων, που αναπαριστούν η εικονικούς ασθενείς. Οι εικονικοί πληθυσμοί μπορούν να υποστούν περαιτέρω διαιρέσεις σε ενήλικες με ΣΔ Τύπου I, παιδιά με ΣΔ Τύπου I, έγκυες με ΣΔ Τύπου I, κ.τ.λ.	52
Σχήμα 4.1: Σχηματική παρουσίαση εξωτερικού τεχνητού παγκρέατος	61
Σχήμα 4.2: Αρχιτεκτονική του ΣΣΕI	63
Σχήμα 4.3: Εξατομικευμένο Μοντέλο Μεταβολισμού Γλυκόζης-Ινσουλίνης βασισμένο στη συνδυασμένη χρήση ενός ΔΜ και ενός ΝΔΑ	63
Σχήμα 4.4: Απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο συναρτίζει του χρόνου (α) για γεύματα που περιέχουν περισσότερα από 9 g υδατανθράκων και (β) για γεύματα που περιέχουν λιγότερα από 9 g υδατανθράκων	65
Σχήμα 4.5: Αρχιτεκτονική του πολυεπίπεδου ΝΔΑ, που χρησιμοποιείται για την προσομοίωση της κινητικής της γλυκόζης	65

Σχήμα 4.6: <i>In silico</i> μοντέλο ατόμου με ΣΔ Τύπου I	68
Σχήμα 4.7: ΔΜ κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης	69
Σχήμα 4.8: ΔΜ συστήματος γλυκόζης–ινσουλίνης	70
Σχήμα 4.9: Πρότυπη Δυναμική Καμπύλη Clarke	77
Σχήμα 4.10: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 1 έως 3 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 min	79
Σχήμα 4.11: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 1 έως 3 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 60 min	83
Σχήμα 4.12: Καμπύλες Clarke για το χρονικό ορίζοντα προβλέψεων ίσο με 30 min	87
Σχήμα 4.13: Καμπύλες Clarke για το χρονικό ορίζοντα προβλέψεων ίσο με 60 min	87
Σχήμα 4.14: Βασικοί ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης (μπλε καμπύλη) και προγευματικές δόσεις ινσουλίνης (πράσινη καμπύλη) κατά τη διεξαγωγή πειραμάτων ανοιχτού βρόχου για την παραγωγή <i>in silico</i> δεδομένων εκπαίδευσης του μοντέλου	90
Σχήμα 4.15: Απεικόνιση των προβλέψεων γλυκόζης (κόκκινη καμπύλη) και των επιπέδων γλυκόζης που παράγονται από το <i>in silico</i> άτομο με ΣΔ Τύπου I (μπλε καμπύλη)	90
Σχήμα 4.16: Απόκριση ΣΣΕΙ. Άνω γράφημα: χαμηλές καθυστερήσεις. Κάτω γράφημα: υψηλές καθυστερήσεις Απεικονίζονται: γλυκόζη πλάσματος (μαύρη διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), υποδόρια γλυκόζη (μπλε συνεχής καμπύλη), εκτιμώμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη καμπύλη)	93
Σχήμα 4.17: Αποτελέσματα κλινικής δοκιμής του ΣΣΕΙ. Απεικονίζονται: καταγραφές γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ (μωβ καμπύλη), μετρήσεις γλυκόζης τριχοειδικού αίματος (μπλε καμπύλη), εκτιμώμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης (καφέ καμπύλη), ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης που εφαρμόστηκαν στο άτομο με ΣΔ Τύπου I (κίτρινη καμπύλη)	94
Σχήμα 5.1: Εξατομικευμένο Μοντέλο Μεταβολισμού Γλυκόζης-Ινσουλίνης βασισμένο στη συνδυασμένη χρήση ενός ΜΜ και ενός ΝΔΑ	98
Σχήμα 5.2: Καμπύλη του ρυθμού γαστρικής κένωσης (k_{empt}) συναρτήσει της ποσότητας γλυκόζης στο στομάχι (q_{sto}).	99
Σχήμα 5.3: Σύνολα ασάφειας για την κανονικοποιημένη τιμή της παραβίασης (a) και του ρυθμού μεταβολής της παραβίασης (b) των ορίων	102
Σχήμα 5.4: Ασαφές σύνολο για την κανονικοποιημένη τιμή της διαφοράς του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης από το 110 mg/dl	103
Σχήμα 5.5: Ασαφές σύνολο εξόδων για τις παραμέτρους N_p , Γ_u (άνω γράφημα) και το επιθυμητό επίπεδο αναφοράς (κάτω γράφημα)	104
Σχήμα 5.6: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 1 έως 3 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 min	109
Σχήμα 5.7: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 1 έως 3 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 60 min	113
Σχήμα 5.8: Καμπύλες Clarke για το χρονικό ορίζοντα προβλέψεων ίσο με 30	117
Σχήμα 5.9: Καμπύλες Clarke για το χρονικό ορίζοντα προβλέψεων ίσο με 60 min	117
Σχήμα 5.10: Απεικόνιση αποτελεσμάτων του ΣΣΕΙ (απόκριση κλειστού βρόχου) για χαμηλές χρονικές καθυστερήσεις. Άνω γράφημα: γλυκόζη πλάσματος (μαύρη διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), υποδόρια γλυκόζη (μπλε συνεχής καμπύλη), εκτιμώμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη καμπύλη). Κάτω γράφημα: επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης (μπλε συνεχής καμπύλη), χρονικός ορίζοντας προβλέψεων (μαύρη-στικτή καμπύλη), συντελεστής βαρύτητας ελέγχου (μαύρη διακεκομμένη καμπύλη)	121
Σχήμα 5.11: Απεικόνιση αποτελεσμάτων του ΣΣΕΙ (απόκριση κλειστού βρόχου) για υψηλές χρονικές καθυστερήσεις. Άνω γράφημα: γλυκόζη πλάσματος (μαύρη διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), υποδόρια γλυκόζη (μπλε συνεχής καμπύλη), εκτιμώμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη καμπύλη). Κάτω γράφημα: επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης (μπλε συνεχής καμπύλη), χρονικός ορίζοντας προβλέψεων (μαύρη-στικτή καμπύλη), συντελεστής βαρύτητας ελέγχου (μαύρη διακεκομμένη καμπύλη)	121
Σχήμα 5.12: Ανάλυση σφαλμάτων σε ζώνες. Κάθε σημείο αντιστοιχεί στην πρόβλεψη ως προς την μέτρηση γλυκόζης, για όλα τα δεδομένα ελέγχου από τους 10 ενήλικες με ΣΔ Τύπου I του προσομοιωτή UVA T1DM. Ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων είναι ίσος με 30 min.	124
Σχήμα 5.13: Άνω γράφημα: Ενήλικας 5, εκτιμώμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης (διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), όρια παραβίασης της γλυκόζης (90 mg/dl -140 mg/dl), μεσαίο γράφημα: χρονικός ορίζοντας προβλέψεων, κάτω γράφημα: συντελεστής βαρύτητας ελέγχου	127
Σχήμα 5.14: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 1, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ (άνω γράφημα) και του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)	128
Σχήμα 5.15: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 2, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ (άνω γράφημα) και του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)	128

Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)	141
Σχήμα 5.35: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 10, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ με 25% υπερεκτιμήσεις (άνω γράφημα) και υποτιμήσεις (κάτω γράφημα) της ποσότητας των υδατανθράκων. Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)	141
Σχήμα 5.36: Γραφική παράσταση της CVGA ανάλυσης για τους 10 ενήλικες του προσομοιωτή UVa T1DM κατά την εφαρμογή ΣΣΕΙ	144
Σχήμα 5.37: Γραφική παράσταση της CVGA ανάλυσης για τους 10 ενήλικες του προσομοιωτή UVa T1DM κατά την εφαρμογή ΑΟΔ ελεγκτή γλυκόζης	144
Σχήμα 6.1: Αρχιτεκτονική του WNN πρόσθιας τροφοδότησης με ένα κρυφό επίπεδο και μία έξοδο	156
Σχήμα 6.2: Τυπικές ROC καμπύλες	162
Σχήμα 6.3: Κυματίδιο Morlet	162
Σχήμα 6.4: Καμπύλες ROC που αντιστοιχούν στη βέλτιστη (αριστερά) και στη λιγότερο επιτυχή απόδοση (δεξιά) του μοντέλου εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με ΣΔ Τύπου I	165
Σχήμα 6.5: Καμπύλες ROC που αντιστοιχούν στη βέλτιστη (αριστερά) και στη λιγότερο επιτυχή απόδοση (δεξιά) του μοντέλου εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με ΣΔ Τύπου II	166
Σχήμα 7.1: Γενική αρχιτεκτονική του ολοκληρωμένου συστήματος που αναπτύχθηκε στο πλαίσιο του ερευνητικού έργου SMARTDIAB	169
Σχήμα 7.2: Συνδυασμένη χρήση των επιμέρους μοντέλων για την εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης μακροπρόθεσμης επιπλοκής του ΣΔ	171
Σχήμα 7.3: Αρχιτεκτονική του συστήματος υποστήριξης ιατρικών αποφάσεων	171
Χάρτης 1.1: Εξάπλωση του ΣΔ (% επί του πληθυσμού) κάθε χώρας	8
Χάρτης 1.2: Εκτιμώμενα ποσοστά εξάπλωσης του ΣΔ Τύπου 1 στα παιδιά με ηλικίες 0-14 ετών, για το έτος 2010	11
Χάρτης 1.3: Αριθμοί των θανάτων που οφείλονται σε ΣΔ για τις ηλικίες 20-79 ετών, ανά χώρα για το έτος 2010	12
Χάρτης 1.4: Μέσος όρος κόστους θεραπείας ανά άτομο με ΣΔ σε USA \$.12

Υπέρτιτλοι Πινάκων

Πίνακας 1.1: Οι επιδράσεις των κυριότερων ορμονών που ρυθμίζουν τη γλυκόζη.....	5
Πίνακας 2.1: ΔΣΜΓ που χρησιμοποιούν το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης.....	21
Πίνακας 2.2: Χαρακτηριστικά των διαθέσιμων ΔΣΜΓ.....	23
Πίνακας 4.1: Αριθμητικές τιμές των παραμέτρων του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης.....	72
Πίνακας 4.2: Αριθμητικές τιμές των παραμέτρων του μοντέλου προσομοίωσης των ανακριβειών στις μετρήσεις της γλυκόζης.....	73
Πίνακας 4.3: Χαρακτηριστικά ατόμων με ΣΔ Τύπου I.....	76
Πίνακας 4.4: Στατιστικά στοιχεία των καταγραφών γλυκόζης από ΔΣΜΓ.....	76
Πίνακας 4.5: Ποσοστά στις ζώνες των Καμπύλων Clarke.....	88
Πίνακας 4.6: Ποσοστά στις ζώνες των Δυναμικών Καμπύλων Clarke. Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 min.....	88
Πίνακας 4.7: Ποσοστά στις ζώνες των Δυναμικών καμπύλων Clarke. Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 60 min.....	88
Πίνακας 4.8: Ποσοστά ανίχνευσης υπογλυκαιμικών και υπεργλυκαιμικών επεισοδίων.....	89
Πίνακας 4.9: ROC Ανάλυση για την αξιολόγηση της διακριτικής ικανότητας του μοντέλου να ανιχνεύει υπογλυκαιμικά επεισόδια.....	89
Πίνακας 4.10: Αποτελέσματα ΣΣΕΙ.....	93
Πίνακας 4.11: Αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής.....	94
Πίνακας 5.1: Κανόνες ασαφούς λογικής για τη ρύθμιση των παραμέτρων του ΣΣΕΙ.....	104
Πίνακας 5.2: Μαθηματική έκφραση των ασαφών κανόνων.....	105
Πίνακας 5.3: Ποσοστά στις ζώνες των Καμπύλων Clarke.....	118
Πίνακας 5.4: Ποσοστά στις ζώνες των Δυναμικών Καμπύλων Clarke. Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 min.....	118
Πίνακας 5.5: Ποσοστά στις ζώνες των Δυναμικών καμπύλων Clarke. Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 60 min.....	118
Πίνακας 5.6: Ποσοστά ανίχνευσης υπογλυκαιμικών και υπεργλυκαιμικών επεισοδίων.....	119
Πίνακας 5.7: ROC Ανάλυση για την αξιολόγηση της διακριτικής ικανότητας του μοντέλου να ανιχνεύει υπογλυκαιμικά επεισόδια.....	119
Πίνακας 5.8: Ρύθμιση του ΣΣΕΙ.....	120
Πίνακας 5.9: Αποτελέσματα της απόκρισης του συστήματος κλειστού βρόχου κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ.....	122
Πίνακας 5.10: Ρύθμιση του ΣΣΕΙ.....	126
Πίνακας 5.11: Λαμβανόμενα γεύματα.....	127
Πίνακας 5.12: Αποτελέσμα ελέγχου γλυκόζης κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ.....	136
Πίνακας 5.13: Αποτελέσμα ελέγχου γλυκόζης κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους ...	136
Πίνακας 5.14: Αποτελέσματα ΣΣΕΙ για την περίπτωση ανακριβειών στις ανακοινώσεις των γευμάτων (25% υπερεκτιμημένες ποσοότητες υδατανθράκων).....	142
Πίνακας 5.15: Αποτελέσματα ΣΣΕΙ για την περίπτωση ανακριβειών στις ανακοινώσεις των γευμάτων (25% υποτιμημένες ποσοότητες υδατανθράκων).....	142
Πίνακας 5.16: Λαμβανόμενα γεύματα.....	143
Πίνακας 5.17: Αποτελέσματα ΣΣΕΙ και ΑΟΔ ελεγκτή γλυκόζης.....	145
Πίνακας 6.1: Στατιστικά στοιχεία του διαθέσιμου συνόλου των προδιαθεσικών παραγόντων για την εμφάνιση αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με ΣΔ Τύπου I.....	152
Πίνακας 6.2: Στατιστικά στοιχεία του διαθέσιμου συνόλου των προδιαθεσικών παραγόντων για την εμφάνιση διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με ΣΔ Τύπου II.....	154
Πίνακας 6.3: Ρύθμιση των παραμέτρων εκπαίδευσης των μοντέλων.....	163
Πίνακας 6.4: Ανάλυση ROC εφαρμόζοντας την τιμή 0.5 ως σημείο απόφασης.....	164
Πίνακας 6.5: Σύγκριση μοντέλων εκτίμησης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με ΣΔ Τύπου I.....	165
Πίνακας 6.6: Ανάλυση ROC εφαρμόζοντας την τιμή 0.5 ως σημείο απόφασης.....	166

Πρόλογος

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μεταβολική ασθένεια η οποία χαρακτηρίζεται από την απορρύθμιση του μεταβολισμού γλυκόζης και κατά συνέπεια από αδυναμία του οργανισμού να διατηρεί τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα εντός των φυσιολογικών ορίων. Οφείλεται είτε σε ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης (ΣΔ Τύπου I), είτε σε μειωμένη ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη (ΣΔ Τύπου II). Τα αυξημένα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα οδηγούν σε σοβαρές μακροπρόθεσμες μικρο- και μακρο- αγγειακές επιπλοκές. Το γεγονός αυτό σε συνάφεια με το μεγάλο ρυθμό εξάπλωσης του ΣΔ σε παγκόσμιο επίπεδο, καθιστά επιτακτική την ανάγκη εύρεσης κατάλληλων μεθόδων αντιμετώπισής του και πρόληψης των επιπλοκών του. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο κίνδυνος εμφάνισης μακροπρόθεσμων επιπλοκών του ΣΔ μειώνεται σημαντικά μέσω του τακτικού γλυκαιμικού ελέγχου. Προς αυτή την κατεύθυνση, αναπτύχθηκαν διατάξεις συνεχούς μέτρησης γλυκόζης και αντλίες έγχυσης ινσουλίνης, καθιστώντας εφικτή την ανάπτυξη «Τεχνητού Παγκρέατος». Επιπρόσθετα, σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των μακροπρόθεσμων επιπλοκών του ΣΔ, διαδραματίζει η έγκαιρη διάγνωση του υψηλού κινδύνου εμφάνισής τους, η οποία δύναται να οδηγήσει το ιατρικό προσωπικό στη λήψη κατάλληλων ιατρικών αποφάσεων. Ένα από τα πιο σημαντικά προβλήματα που έχουν να αντιμετωπίσουν οι μέθοδοι αντιμετώπισης του ΣΔ είναι η διαφορετική συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης που υφίσταται μεταξύ των ατόμων με ΣΔ (inter-patient variability). Κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική η προσαρμογή κάθε θεραπείας στις μεταβολικές ιδιαιτερότητες κάθε ατόμου με ΣΔ. Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη υπολογιστικών μοντέλων για την παραγωγή εξατομικευμένων ιατρικών αποφάσεων προσελκύει ιδιαίτερα το ερευνητικό ενδιαφέρον.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, σχεδιάστηκαν, αναπτύχθηκαν και αξιολογήθηκαν συστήματα υποστήριξης εξατομικευμένων ιατρικών αποφάσεων που απευθύνονται σε άτομα με ΣΔ και στοχεύουν στη βελτιστοποίηση των μεθόδων θεραπείας τους. Συγκεκριμένα, αναπτύχθηκε Συμβουλευτικό Σύστημα Έγχυσης Ινσουλίνης (ΣΣΕΙ), μέσω του οποίου κλείνει ο βρόχος μεταξύ της διάταξης συνεχούς μέτρησης γλυκόζης και της αντλίας έγχυσης ινσουλίνης. Λαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τις καταγραφές γλυκόζης, τους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και την ποσότητα των περιεχόμενων υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα, ενώ εξάγει τους απαραίτητους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης, ώστε να διατηρούνται τα επίπεδα της γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του ΣΣΕΙ είναι ικανότητά του να εξατομικεύεται σε κάθε άτομο με ΣΔ Τύπου I. Επιπλέον, αναπτύχθηκαν μοντέλα εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης μακροπρόθεσμων επιπλοκών του ΣΔ Τύπου I και Τύπου II εστιάζοντας στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Στα μοντέλα εισέρχονται προδιαθεσικοί και προστατευτικοί παράγοντες που σχετίζονται άμεσα με τη νόσο και αποτελούνται από προσωπικά ιατρικά δεδομένα και εργαστηριακές μετρήσεις. Τα μοντέλα παράγουν εξατομικευμένες εκτιμήσεις

της πιθανότητας εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε βάθος χρόνου. Η διατριβή διαρθρώνεται σύμφωνα με τα ακόλουθα κεφάλαια.

Στο **Κεφάλαιο 1** περιγράφεται ο μεταβολισμός της γλυκόζης και αναλύονται παθολογικές καταστάσεις απορρύθμισής του. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται ο φυσιολογικός μηχανισμός ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης καθώς και οι παθογενείς καταστάσεις, στις οποίες μπορεί να υποπέσει και να οδηγήσουν στην εμφάνιση του ΣΔ. Στην συνέχεια αναφέρονται οι κύριες κατηγορίες του ΣΔ, τα στατιστικά και επιδημιολογικά του στοιχεία και τέλος οι συνέπειές του.

Το **Κεφάλαιο 2**, αφορά στον γλυκαιμικό έλεγχο και περιγράφει τις συμβατικές μεθόδους που εφαρμόζονται για τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης. Παρουσιάζονται οι εμπορικά διαθέσιμες διατάξεις μέτρησης γλυκόζης καθώς και κάποιες αξιόλογες ερευνητικές προσπάθειες προς την ανάπτυξη μη επεμβατικών διατάξεων συνεχούς μέτρησης γλυκόζης. Στη συνέχεια περιγράφονται οι τρόποι εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης οι οποίοι διακρίνονται σε πολλαπλές καθημερινές ενέσεις ινσουλίνης και στη χρήση αντλίας συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης. Ουσιαστικά το συγκεκριμένο κεφάλαιο αναφέρει τα τεχνολογικά επιτεύγματα που καθιστούν ρεαλιστική την ανάπτυξη «Τεχνητού Παγκρέατος», περιγράφοντας ταυτόχρονα τα μειονεκτήματά τους και τον τρόπο με τον οποίο χρησιμοποιούνται σήμερα.

Το **Κεφάλαιο 3**, περιγράφει το «Τεχνητό Πάγκρεας». Αποτελεί βιβλιογραφική επισκόπηση των μεθοδολογιών που έχουν προταθεί προς την ανάπτυξη ελεγκτών γλυκόζης. Επιπλέον, παρουσιάζονται τα υπολογιστικά μοντέλα προσομοίωσης εικονικών ατόμων με ΣΔ Τύπου I, τα οποία χρησιμοποιούνται ως κατάλληλα υπολογιστικά περιβάλλοντα για την αξιολόγηση της απόδοσης των ελεγκτών γλυκόζης.

Στο **Κεφάλαιο 4**, παρουσιάζεται η μεθοδολογία ανάπτυξης του Συμβουλευτικού Συστήματος Έγχυσης Ινσουλίνης (ΣΣΕΙ) με βάση μη γραμμικό ελεγκτή βασισμένο σε μοντέλο πρόβλεψης (Nonlinear Model Predictive Control-NMPC). Επιπλέον, αναφέρονται οι τρόποι αξιολόγησής του και τα αντίστοιχα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, περιγράφονται η μεθοδολογία ανάπτυξης του υβριδικού μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης με τη χρήση ενός Διαμερισματικού Μοντέλου (DM) και ενός Νευρωνικού Δικτύου με Ανάδραση (NDA) καθώς και ο σχεδιασμός της συνάρτησης κόστους. Η αξιολόγηση του ΣΣΕΙ περιλαμβάνει τρία στάδια: i) αναδρομική αξιολόγηση του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης με δεδομένα που συλλέχθηκαν από τα ημερολόγια ατόμων με ΣΔ Τύπου I, ii) *in silico* αξιολόγηση του ελεγκτή γλυκόζης με δεδομένα που παράγονται από *in silico* μοντέλο ατόμου με ΣΔ Τύπου I, iii) κλινική αξιολόγηση, η οποία πραγματοποιήθηκε ενδονοσοκομειακά υπό ελεγχόμενες συνθήκες. Το Κεφάλαιο ολοκληρώνεται με την παράθεση των συμπερασμάτων.

Το **Κεφάλαιο 5** παρουσιάζει τη μεθοδολογία ανάπτυξης του ΣΣΕΙ με βάση αυτοσυντονιζόμενο NMPC, τον τρόπο αξιολόγησής του και τα αποτελέσματα. Αρχικά περιγράφονται οι μεθοδολογίες ανάπτυξης του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης με τη χρήση δύο DM και ενός NDA καθώς και του προσαρμοστικού αλγόριθμου ενημέρωσης των

παραμέτρων. Η αξιολόγηση του ΣΣΕΙ πραγματοποιείται στα ακόλουθα στάδια: i) αναδρομική αξιολόγηση του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης με πραγματικά δεδομένα ατόμων με ΣΔ Τύπου I, ii) *in silico* αξιολόγηση του ελεγκτή γλυκόζης με δεδομένα που παράγονται από 10 εικονικούς ενήλικες με ΣΔ Τύπου I, οι οποίοι διατίθενται από τον UVa T1DM προσομοιωτή. Συγκεκριμένα, το ΣΣΕΙ εξετάστηκε ως προς την ικανότητά του να διαχειρίζεται καταστάσεις νηστείας, διαταραχές γευμάτων, καθυστερήσεις, ανακρίβειες στις μετρήσεις γλυκόζης, διαφορετικές συμπεριφορές του μεταβολισμού γλυκόζης που υφίστανται ανάμεσα στα άτομα με ΣΔ Τύπου I (interpatient variability), και λανθασμένες εκτιμήσεις της ποσότητας των περιεχόμενων υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα. Επιπλέον παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης του ΣΣΕΙ με έναν ελεγκτή γλυκόζης βασισμένο σε Αναλογικό Ολοκληρωτικό Διαφορικό έλεγχο. Στο τέλος του Κεφαλαίου παραθέτονται τα συμπεράσματα.

Το **Κεφάλαιο 6** αναφέρεται στην ανάπτυξη μοντέλων εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με ΣΔ Τύπου I και ΣΔ Τύπου II με τη χρήση Νευρωνικών Δικτύων (ΝΔ) με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης. Αρχικά παρουσιάζεται βιβλιογραφική επισκόπηση των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί προς την ανάπτυξη μοντέλων διαχείρισης δεδομένων ατόμων με ΣΔ. Συγκεκριμένα, αναφέρονται μελέτες που στοχεύουν στην εύρεση προδιαθεσικών παραγόντων εμφάνισης κάποιας μακροπρόθεσμης επιπλοκής του ΣΔ, καθώς και στην ανάπτυξη μοντέλων αποτίμησης του κινδύνου εμφάνισης τους. Στη συνέχεια περιγράφονται τα ιατρικά δεδομένα που συλλέγονται από τους ιατρικούς φακέλους ατόμων με ΣΔ Τύπου I και Τύπου II. Ακολουθεί αναλυτική περιγραφή της μεθοδολογίας που εφαρμόζεται, η οποία βασίζεται σε ΝΔ με κυματιδικές συναρτήσεις ενεργοποίησης. Στο τέλος παρουσιάζονται τα αποτελέσματα.

Στο **Κεφάλαιο 7** παραθέτονται τα συμπεράσματα και οι κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα του ΣΣΕΙ και των μοντέλων εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με ΣΔ Τύπου I και ΣΔ Τύπου II.

Η διατριβή ολοκληρώνεται με το **Κεφάλαιο 8**, το οποίο αποτελείται από τη βιβλιογραφία.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στη μονάδα Βιοϊατρικών Προσομοιώσεων και Απεικονιστικής Τεχνολογίας (BIOSIM) του Ε.Μ.Π. την περίοδο 2005-2010. Η εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής πραγματοποιήθηκε υπό την επίβλεψη της καθηγήτριας του Ε.Μ.Π κ. Κωνσταντίνας Νικήτα, την οποία ευχαριστώ για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ ερευνητικά με ένα τόσο ενδιαφέρον αντικείμενο. Την ευχαριστώ θερμά για την υποστήριξή της και τις πολύτιμες επιστημονικές συμβουλές που μου παρείχε, καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής, με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή πρωτότυπης επιστημονικής γνώσης. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επίκουρη καθηγήτρια του Πανεπιστημίου της Βέρνης Σταυρούλα Μουγιακάκου για τη συνεργασία και τις εποικοδομητικές συζητήσεις, κατά το διάστημα που εργαζόταν ως μετα-διδακτορική ερευνήτρια στη μονάδα BIOSIM. Ακόμη ευχαριστώ θερμά την κ. Ανδριανή Βαζαίου, παιδίατρο, αναπληρώτρια διευθύντρια της Α' Παιδιατρικής

Κλινικής και υπεύθυνη του Διαβητολογικού Κέντρου στο Νοσοκομείο Παίδων «Π. & Α. Κυριακού», για την παροχή ιατρικών δεδομένων ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι και για την επιστημονική της βοήθεια. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Βασίλειο Καραμάνο, Αν. Καθηγητή Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, για την παροχή ιατρικών δεδομένων ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι και Τύπου ΙΙ και τις εποικοδομητικές συμβουλές του. Ευχαριστώ τα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής κο Δ. Κουτσούρη και κο Ν. Ουζούνου, καθηγητές της Σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του Ε.Μ.Π., καθώς και τον κ. Χρήστο Μπαρτσόκα, Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών, για τις χρήσιμες παρατηρήσεις και συμβουλές τους. Με ιδιαίτερη εκτίμηση ευχαριστώ το Μάριο Σκευοφύλακα και την Κατερίνα Προύτζου για την άρτια επιστημονική συνεργασία που είχαμε και την αμοιβαία υποστήριξη. Τέλος τις θερμές μου ευχαριστίες στον κ. Παναγιώτη Χριστιά από το Κέντρο Δικτύων Ε.Μ.Π., για την πολύτιμη βοήθεια του μέσω της παροχής πολλών υπολογιστικών κόμβων που ήταν απαραίτητη για την διεξαγωγή πολλών υπολογιστικών πειραμάτων.

Η τιμητική υποτροφία του Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών (Ι.ΚΥ.) την περίοδο Νοέμβριος 2006 - Απρίλιος 2010 υπήρξε σημαντικό βοήθημα κατά την εκπόνηση της διατριβής

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη της μονάδας BIOSIM, που μου συμπαραστάθηκαν ως φίλοι και συνάδελφοι και συμπορευτήκαμε μέσα σε ένα κλίμα αλληλεγγύης και συνεργασίας. Η ηθική τους συμπαράσταση, κατανόηση και ανταλλαγή επιστημονικών απόψεων αποτέλεσαν σημαντική βοήθεια για εμένα. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τους Δρ. Γιάννη Στοίτση, Δρ. Γιάννη Βαλαβάνη, Δρ. Γιώργο Τσιρογιάννη, Δρ. Γιώργο Γιαννακάκη, Δρ. Νίκο Καρακάτσανη, Λάγια Πολυχρονάκη, Μαρία Χριστοπούλου, Νίκο Τσιαπάρα, Σεβαστιανό Χατζηστέργο, Κωστή Μιχμίζο, Γιάννη Ανδρεάδη, Ασημένια Κιουρτή, Αιμιλία Γαστουνιώτη, Μόνικα Ξενικού και Βασίλειο Κόλια.

Η ενθάρρυνση, η υποστήριξη και η ανταλλαγή επιστημονικών απόψεων, καλών μου φίλων αποτελέσαν για εμένα κινητήριο δύναμη σε αυτή μου την πορεία. Ιδιαίτερες ευχαριστίες εκφράζω στους Δρ. Έλενα Σαρρή, Δρ. Στέλιο Αστεριάδη και Δρ. Αριστοτέλη Χατζηϊωάννου.

Με αίσθημα ευγνωμοσύνης ευχαριστώ τους γονείς μου και την αδερφή μου, Χρήστο, Βάσω και Εύα Ζαρκογιάννη για τη διαρκή και πολύπλευρη υποστήριξή τους. Η συμβολή τους, μέσω της υλικής και ψυχολογικής τους βοήθειας ήταν καθοριστική για την εκπόνηση και την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής. Τέλος ευχαριστώ θερμά τη θεία μου Αργυρώ Προκοπίου για την πολύτιμη υποστήριξή της.

Κεφάλαιο 1. Μεταβολισμός Γλυκόζης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ), χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης των λιπιδίων και των πρωτεϊνών, και αποτελεί παγκοσμίως μία από τις σοβαρότερες αιτίες θνησιμότητας, νοσηρότητας, αναπηρίας και μείωσης της οικονομικής ανάπτυξης. Σχετίζεται με τη λειτουργία του παγκρέατος, το οποίο είναι ένας αδένας που βρίσκεται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και παράγει σημαντικές ορμόνες. Συγκεκριμένα, από την ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος, παράγονται η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη, που ρυθμίζουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο σώμα καθώς και άλλες ορμόνες οι οποίες συμβάλλουν στην πέψη, βοηθούν δηλαδή τον οργανισμό να αποθηκεύσει ενέργεια από τις τροφές και να ρυθμίσει το σάκχαρο του αίματος. Για να λειτουργήσει φυσιολογικά ο οργανισμός, πρέπει η ενέργεια που προσλαμβάνει να ισούται με την ενέργεια που καταναλώνει. Η σημαντικότερη πηγή ενέργειας στον οργανισμό είναι η γλυκόζη διότι η διάσπασή της οδηγεί στην παραγωγή ενώσεων με δεσμούς υψηλής χημικής ενέργειας. Από τα παραπάνω συνάγεται, ότι η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα εντός των φυσιολογικών ορίων είναι ιδιαίτερα σημαντική. Στο παρόν κεφάλαιο αναλύεται η ομοιόσταση της γλυκόζης σε υγιή άτομα, η παθοφυσιολογία του ΣΔ, σχετικά επιδημιολογικά στοιχεία και οι μακροπρόθεσμες και βραχυπρόθεσμες επιπλοκές του.

1.1 Ομοιόσταση Γλυκόζης

Οι πηγές ενέργειας του ανθρώπινου οργανισμού είναι τα σάκχαρα και τα λιπαρά οξέα, τα οποία εισάγονται σε αυτόν με την τροφή, και το οξυγόνο, ενώ σε περιόδους ασιτίας πηγή ενέργειας είναι τα αμινοξέα. Μέσα στο κύτταρο τα συστατικά των τροφών αντιδρούν χημικά με το οξυγόνο, υπό την επίδραση διαφόρων ενζύμων, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ενέργειας. Κατανάλωση ενέργειας έχουμε με κάθε είδους κίνηση του σώματος.

Ο οργανισμός μετατρέπει σχεδόν κάθε τροφή σε γλυκόζη, η οποία είναι απαραίτητο συστατικό για την τροφή (ενέργεια) των κυττάρων. Η γλυκόζη είναι το μόνο θρεπτικό συστατικό που χρησιμοποιείται κάτω από φυσιολογικές συνθήκες από τα εγκεφαλικά κύτταρα και το

κεντρικό νευρικό σύστημα. Οξειδώνεται στα κύτταρα για να δώσει ενέργεια, ενώ αποθηκεύεται στο ήπαρ και στον μυϊκό ιστό με μορφή γλυκογόνου. Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα είναι συνάρτηση του ρυθμού εισαγωγής της γλυκόζης στο κυκλοφορικό ο οποίος εξισορροπείται από το ρυθμό απομάκρυνσης της γλυκόζης από το κυκλοφορικό. Προέρχεται: i) από το έντερο κατά τη λήψη γευμάτων, ii) από τη διαδικασία της γλυκογονόλυσης, και iii) από τη διαδικασία της γλυκογένεσης. Ο μεγάλος ρυθμός γαστρικής κένωσης της γλυκόζης μετά τη λήψη γευμάτων, οδηγεί σε γρήγορη εμφάνισή της στο κυκλοφορικό. Οι υπόλοιπες πηγές γλυκόζης, προέρχονται κυρίως από τις ηπατικές διαδικασίες της γλυκογονόλυσης, κατά την οποία αποσυντίθεται το γλυκογόνο και της γλυκονογένεσης, όπου η γλυκόζη παράγεται από άλλα οργανικά μόρια όπως είναι το πυροσταφυλικό οξύ, η λακτόζη, η γλυκερόλη και τα αμινοξέα. Η γλυκογονόλυση και η γλυκονογένεση ελέγχονται, μερικώς, από τη γλυκαγόνη, μία ορμόνη που παράγεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος. Κατά τις πρώτες 8-12 ώρες της κατάστασης νηστείας, η πρωταρχική πηγή παραγωγής γλυκόζης είναι η γλυκογονόλυση, η οποία προωθείται από την γλυκαγόνη. Για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα νηστείας, η γλυκόζη απελευθερώνεται από το ήπαρ μέσω της γλυκονογένεσης.

Από τα παραπάνω συνάγεται ότι υπάρχουν πολλές ορμόνες υπεύθυνες για τη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης, στις οποίες περιλαμβάνονται η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη, η αμυλίνη, η GLP-1 (παρόμοιο με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο 1), η GIP (εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινοτρόπο πεπτίδιο), η επινεφρίνη, η κορτιζόλη, και η αυξητική ορμόνη 0. Η ινσουλίνη και η αμυλίνη εκκρίνονται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, η γλυκαγόνη από τα α-κύτταρα του παγκρέατος, ενώ οι GLP-1 και GIP από τα L-κύτταρα του λεπτού εντέρου. Οι ορμόνες ρυθμιστές της γλυκόζης είναι υπεύθυνες για τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα εντός στενού εύρους διακυμάνσεων. Ο ρόλος κάθε ορμόνης στο ρυθμιστικό μηχανισμό της γλυκόζης, αναλύεται ακολούθως.

Ινσουλίνη

Μέχρι πρόσφατα η ινσουλίνη, ήταν η μόνη γνωστή ορμόνη που εκκρίνονταν από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και σχετιζονταν με τη μείωση της γλυκόζης. Η ινσουλίνη είναι μία μικρή πρωτεΐνη αποτελούμενη από τη σύνθεση δύο πολυπεπτιδικών αλυσίδων, με 51 αμινοξέα. Εκκρίνεται σε απόκριση υψηλών επιπέδων γλυκόζης αίματος και αμινοξέων, που παρατηρούνται έπειτα από τη λήψη γευμάτων. Όπως συμβαίνει με πολλές ορμόνες, η ινσουλίνη εξειδικεύει τη δράση της μέσω της σύνδεσής της με συγκεκριμένους υποδοχείς, που βρίσκονται σε πολλά κύτταρα του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένων των λιπών, του ήπατος και των μυών. Ο πρωταρχικός ρόλος της ινσουλίνης είναι να προκαλέσει την απομάκρυνση της γλυκόζης από το κυκλοφορικό. Συμμετέχει στον έλεγχο των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης με τρεις τρόπους: Αρχικά σηματοδοτεί την αύξηση της απορρόφησης της γλυκόζης από τους περιφερειακούς ιστούς (κυρίως από τους σκελετικούς μύες). Στη συνέχεια επιδρά στο ήπαρ για την προώθηση της γλυκονογένεσης, ενώ ταυτόχρονα αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του

παγκρέατος, προκαλώντας κατά συνέπεια την αναστολή των διαδικασιών της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης. Η ινσουλίνη εκκρίνεται μόνο όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι μεγαλύτερη από 3.3 mmol/l . Μεταγευματικά, η έκκριση της ινσουλίνης συμβαίνει σε δύο στάδια: αρχική ταχύτατη απελευθέρωση πρόδρομης ινσουλίνης, η οποία ακολουθείται από αυξημένη σύνθεση ινσουλίνης σε απόκριση της αυξημένης συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα. Στην περίπτωση που τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα παραμένουν αυξημένα, η ινσουλίνη εκκρίνεται διαρκώς για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Παρόλο που, η γλυκόζη αποτελεί το πιο ισχυρό ερέθισμα για την έκκριση της ινσουλίνης, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που την προκαλούν, όπως είναι οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα κάποιων αμινοξέων, και οι GLP-1 και GIP που εκκρίνονται από το έντερο κατά τη λήψη γεύματος.

Αμυλίνη (amylin)

Η αμυλίνη ανακαλύφθηκε το 1987 όταν απομονώθηκε από εναποθέσεις αμυλοειδούς, που πάρθηκαν μετά θάνατον, από πάγκρεας ασθενών με ΣΔ Τύπου II [2]. Είναι μια πεπτιδική ορμόνη αποτελούμενη από 37 αμινοξέα, που βρίσκεται μαζί με την ινσουλίνη στα εκκριτικά κοκκία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Και οι δύο ορμόνες εκκρίνονται σε απάντηση τροφικών ερεθισμάτων και άλλων εκκριταγωγών. Μελέτες σε ανθρώπους έχουν αποδείξει ότι, οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης και της αμυλίνης στο πλάσμα αυξάνονται και ελαττώνονται παράλληλα, σε απόκριση των λαμβανόμενων γευμάτων. Η αμυλίνη κυκλοφορεί σε συγκεντρώσεις μετρούμενες σε picomole: σε φυσιολογικούς ανθρώπους, η αμυλίνη πλάσματος νηστείας είναι $4 - 8 \text{ pmol/L}$, ενώ αυξάνεται σε $15 - 25 \text{ pmol/L}$ κατά τη λήψη γεύματος. Μελέτες έδειξαν ότι η αμυλίνη είναι ανεπαρκής στα άτομα με ΣΔ Τύπου I και μειωμένης δράσης στα άτομα με ΣΔ Τύπου II [3][4]. Συμπληρώνει την δράση της ινσουλίνης μέσω δύο μηχανισμών: αναστέλλει τη μεταγευματική έκκριση της γλυκαγόνης και καθυστερεί την γαστρική κένωση κατά τη λήψη γεύματος. Συνοψίζοντας, η αμυλίνη ρυθμίζει το ρυθμό εισαγωγής της γλυκόζης στο κυκλοφορικό, είτε από εξωγενείς πηγές (λήψη γευμάτων) είτε από ενδογενείς πηγές (ήπαρ) παραγωγής της, ενώ η ινσουλίνη ελέγχει το ρυθμό απομάκρυνσης της γλυκόζης από το κυκλοφορικό.

Γλυκαγόνη

Η γλυκαγόνη, είναι μία ορμόνη που αποτελείται από 29 αμινοξέα, και παράγεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος. Χαρακτηριστικό της είναι η αντίθετη δράση της από την αντίστοιχη δράση της ινσουλίνης στο μηχανισμό ρύθμισης της γλυκόζης. Διαδραματίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο, στη διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης στην κατάσταση νηστείας, προωθώντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Ο Unger ήταν ο πρώτος που περιέγραφε το ΣΔ σαν μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από την ανισορροπία δύο ορμονών [5]: ανεπάρκεια ινσουλίνης και υπερβολική ποσότητα γλυκαγόνης. Στη συνέχεια έκανε την υπόθεση ότι εάν μία θεραπεία στόχευε στη διόρθωση της αυξημένης ποσότητας της γλυκαγόνης, θα προσέφερε σημαντικό πλεονέκτημα στην αντιμετώπιση του ΣΔ.

Όταν η γλυκόζη πλάσματος μειώνεται κάτω του φυσιολογικού εύρους, αυξάνεται η έκκριση γλυκαγόνης η οποία με τη σειρά της προκαλεί την ηπατική παραγωγή γλυκόζης για την επαναφορά των επιπέδων γλυκόζης στα φυσιολογικά όρια. Αυτή η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης δεν είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά τη λήψη γεύματος, για αυτό το λόγο σε αυτήν την περίπτωση η έκκριση γλυκαγόνης αναστέλλεται. Όταν η αναστολή γλυκαγόνης συνδυάζεται με την άμεση δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ, οδηγεί σε σχεδόν ολική αναστολή στην παραγωγή της γλυκόζης από το ήπαρ. Στο ΣΔ παρατηρείται ανεπαρκής αναστολή της μεταγευματικής έκκρισης γλυκαγόνης με συνέπεια να αυξάνεται η παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ.

GLP-1 και GIP

Η πολυπλοκότητα που σχετίζεται με την ομοίωση της γλυκόζης γίνεται ξεκάθαρη όταν ληφθεί υπόψη και ο ρόλος των πεπτιδίων του εντέρου. Από το 1960 οι Perley και Kirpnis [6], απέδειξαν ότι η χορήγηση από του στόματος ποσότητας γλυκόζης προκαλεί εντονότερη απάντηση στην έκκριση ινσουλίνης σε σχέση με το ίδιο ποσό της γλυκόζης όταν αυτό χορηγηθεί ενδοφλεβίως. Το φαινόμενο οφείλεται στη δράση πεπτιδίων που παράγονται από το έντερο ως απάντηση στη λήψη τροφής και επηρεάζουν την έκκριση ινσουλίνης. Επιπρόσθετα, αυτά τα ορμονικά σήματα που προέρχονται από το έντερο φαίνεται να ρυθμίζουν και το ρυθμό γαστρικής κένωσης καθώς και την κίνηση του εντέρου. Αυτές οι δράσεις αποδίδονται, κυρίως, στις ορμόνες GIP και GLP-1. Η ορμόνη GIP προωθεί την έκκριση ινσουλίνης και ρυθμίζει το μεταβολισμό των λιπών, αλλά δεν αναστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης ή τη γαστρική κένωση. Τα επίπεδα της ορμόνης GIP είναι φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα στα άτομα με ΣΔ Τύπου II. Παρόλο που η ορμόνη GIP είναι πιο ισχυρή, η ορμόνη GLP-1 εκκρίνεται σε μεγαλύτερες ποσότητες. Φαίνεται ότι η δράση της GLP-1 στη ρύθμιση της γλυκόζης είναι πολύπλευρη [7]:

- Παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταγευματική ρύθμιση της γλυκόζης, καθώς προωθεί τη μεταγευματική έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα των νησιδίων. Αντίθετα, σε συνθήκες νηστείας προκαλεί ελάχιστη διέγερση στα β-κύτταρα.
- Ρυθμίζει τη λειτουργία των β-κυττάρων και ίσως δρα στους μηχανισμούς αναγέννησής τους. Βοηθά στη διαφοροποίηση των κυττάρων του παγκρεατικού πόρου σε β-κύτταρα, στα τρωκτικά, ενώ φαίνεται ότι εμποδίζει την απόπτωση του β-κυττάρου
- Συμμετέχει στη ρύθμιση της ομοίωσης της γλυκόζης, αναστέλλοντας την έκκριση της γλυκαγόνης που είναι εντονότερη σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας
- Καθυστερεί τη γαστρική κένωση με αποτέλεσμα η αύξηση της μεταγευματικής γλυκόζης να είναι μικρότερη
- Επιδρά στον εγκέφαλο, προκαλώντας αίσθημα πρώιμου κορεσμού. Δεν είναι βέβαιο ότι ελαττώνει το βάρος, αλλά η ιδιότητά της να μην προκαλεί αύξηση βάρους είναι σημαντική.

- Ενδεχομένως να παίζει ρυθμιστικό ρόλο, με μηχανισμούς ανεξάρτητους από τη λειτουργία των νησίδων, και να δρα στην ινσουλινοευαισθησία. Κάτι τέτοιο ωστόσο δεν έχει τεκμηριωθεί.

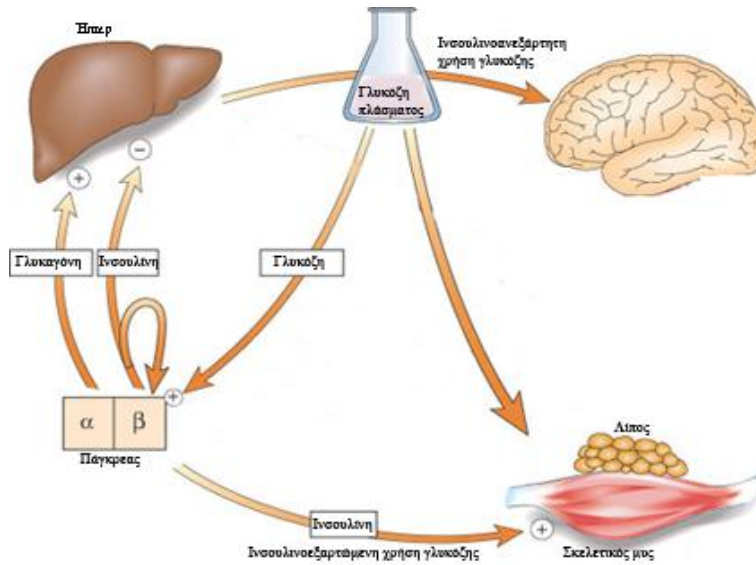
Πίνακας 1.1: Οι επιδράσεις των κυριότερων ορμονών που ρυθμίζουν τη γλυκόζη

Πάγκρεας	
<i>α-κύτταρα</i>	
Γλυκαγόνη	<ul style="list-style-type: none"> • Προκαλεί τη διάσπαση του αποθηκευμένου γλυκογόνου στο ήπαρ • Προωθεί την ηπατική γλυκονεογένεση • Προωθεί την ηπατική κετογένεση
<i>β-κύτταρα</i>	
Ινσουλίνη	<ul style="list-style-type: none"> • Επηρεάζει το μεταβολισμό γλυκόζης και την αποθήκευση των ληφθέντων θρεπτικών ουσιών • Προωθεί την απορρόφηση γλυκόζης από τα κύτταρα • Αναστέλλει τη μεταγευματική έκκριση γλυκαγόνης • Προωθεί τη σύνθεση των πρωτεϊνών και των λιπών • Προωθεί τη χρήση της γλυκόζης ως πηγή ενέργειας
Αμυλίνη	<ul style="list-style-type: none"> • Αναστέλλει τη μεταγευματική έκκριση της γλυκαγόνης • Καθυστερεί τη γαστρική κένωση • Μειώνει την επιθυμία για γεύμα και το σωματικό βάρος
Έντερο	
<i>L-κύτταρα</i>	
GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> • Βελτιώνει την έκκριση ινσουλίνης • Αναστέλλει τη μεταγευματική έκκριση γλυκαγόνης • Καθυστερεί τη γαστρική κένωση • Μειώνει την επιθυμία για γεύμα και κατά συνέπεια το σωματικό βάρος • Συμμετέχει στη διασφάλιση της υγείας των β-κυττάρων

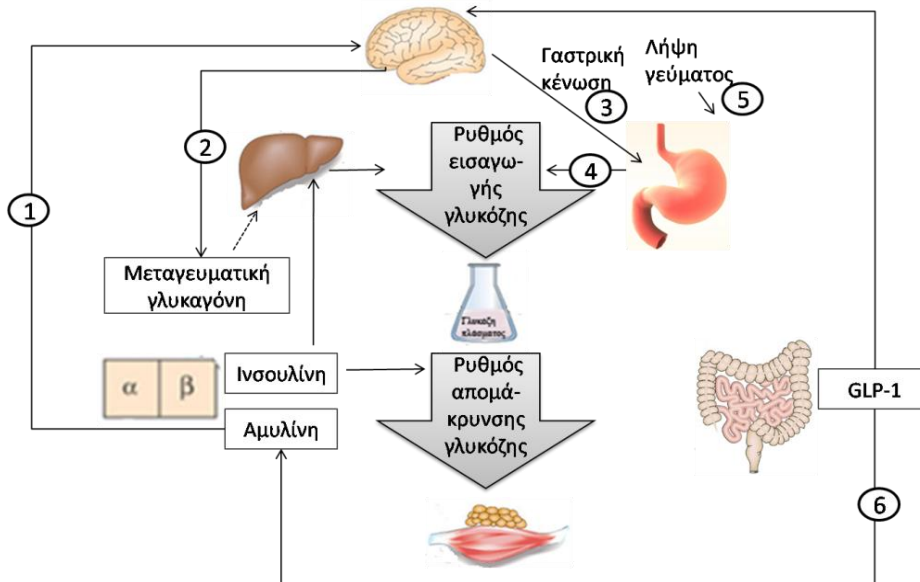
Από τα παραπάνω συνάγεται ότι σε έναν υγιή οργανισμό, η ομοιόσταση της γλυκόζης είναι πολύπλοκη διαδικασία και εμπλέκει πολλές ορμόνες, οι οποίες βρίσκονται σε ισορροπία για να λειτουργεί ομαλά ο ρυθμιστικός μηχανισμός της γλυκόζης (Πίνακας 1.1).

Παραθέτοντας μία σύντομη ιστορική ανασκόπηση, η δράση της ινσουλίνης ως ρυθμιστής της εισαγωγής και της απομάκρυνσης της γλυκόζης από το κυκλοφορικό, αναγνωρίστηκε από το 1920. Το 1950 η γλυκαγόνη χαρακτηρίστηκε ως σημαντικό ερέθισμα για την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ. Η συγκεκριμένη ανακάλυψη, οδήγησε στη θεώρηση ότι ο μηχανισμός ρύθμισης της γλυκόζης συσχετίζεται με δύο ορμόνες ελέγχου της γλυκόζης και στις σχετικές μεταξύ τους ποσότητες. Συγκεκριμένα, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.1, η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης προάγει την έκκριση ινσουλίνης, η οποία με τη σειρά της μειώνει την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ ενώ προωθεί τη χρήση και την αποθήκευση της γλυκόζης στο λίπος και στους μύες. Ταυτόχρονα, όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι αυξημένη, μειώνεται η έκκριση γλυκαγόνης και έτσι επικρατεί η δράση της ινσουλίνης. Στη συνέχεια, το 1970 αναγνωρίστηκε η επίδραση της GLP-1 ορμόνης, στη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης, ενώ το 1987

ανακαλύφτηκε η δράση μιας δεύτερης ορμόνης που εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και σχετίζεται με το μηχανισμό ρύθμισης της



Σχήμα 1.1: Σχηματικό διάγραμμα μεταβολισμού γλυκόζης λαμβάνοντας υπόψη δύο ορμόνες ελέγχου (ινσουλίνη-γλυκαγόνη) της γλυκόζης



Σχήμα 1.2: Σχηματικό διάγραμμα ομοίωστασης γλυκόζης. Απεικονίζονται οι ρόλοι της ινσουλίνης της γλυκαγόνης, της αμυλίνης, και της GLP-1. Κατά τη λήψη γεύματος η αμυλίνη επικοινωνεί μέσω νευρωνικών μονοπατιών (1) για να αναστείλλει την έκκριση της μεταγευματικής γλυκαγόνης (2) και να καθυστερήσει τη γαστρική κένωση (3). Αυτές οι ενέργειες ρυθμίζουν το ρυθμό εμφάνισης γλυκόζης στο κυκλοφορικό. Σε ζωικά μοντέλα έχει αποδειχτεί ότι η αμυλίνη μειώνει την αίσθηση της πείνας και το σωματικό βάρος (5). Παράλληλα, η ορμόνη GLP-1, προωθεί την έκκριση ινσουλίνης (6) και αναστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης (2), ενώ μέσω νευρωνικών μονοπατιών μειώνει την αίσθηση της πείνας και το σωματικό βάρος (5)

γλυκόζης, η αμυλίνη. Η τελευταία αυτή ανακάλυψη οδήγησε στο συμπέρασμα ότι ο μηχανισμός ρύθμισης της γλυκόζης ενσωματώνει πολλές ορμόνες και εξαρτάται ισχυρά από τις σχετικές μεταξύ τους ποσότητες. Στο Σχήμα 1.2 απεικονίζεται η διαδικασία ελέγχου της γλυκόζης μετά τη λήψη γεύματος, λαμβάνοντας υπόψη τις δράσεις της ινσουλίνης, της γλυκαγόνης, της αμυλίνης και της GLP-1. Κατά τη λήψη γεύματος η αμυλίνη επικοινωνεί μέσω νευρωνικών μονοπατιών για να δώσει εντολή αναστολής της έκκρισης της μεταγευματικής γλυκαγόνης ενώ ταυτόχρονα συμμετέχει στην καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης. Παράλληλα η GLP-1 προκαλεί την έκκριση της ινσουλίνης, αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, και μέσω νευρωνικών μονοπατιών βοηθάει στην καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης ενώ μειώνει την αίσθηση της πείνας και το σωματικό βάρος

1.2 Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο ΣΔ είναι μία παθολογική κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Διαγιγνώσκεται κάνοντας μόνο μετρήσεις σακχάρου αίματος επειδή οι μετρήσεις αυτές είναι πιο εμφανείς, απλές, εύκολες και εύχρηστες. Ένας άνθρωπος πάσχει από ΣΔ όταν ισχύει τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:

- Όταν το σάκχαρο που μετράται στο αίμα, ενώ είναι νηστικός προ της 9:00 π.μ. και χωρίς να έχει φάει εννέα ώρες προ της μέτρησης, είναι μεγαλύτερο ή ίσον με 126 mg/dl , ακόμα και εάν δεν έχει κανένα σύμπτωμα.
- Όταν έχει εμφανή συμπτώματα λόγω του ΣΔ, ήτοι πολυδιψία, πολουουρία, απώλεια βάρους και σε τυχαία μέτρηση κατά τη διάρκεια της ημέρας, το σάκχαρο είναι μεγαλύτερο ή ίσον του 200 mg/dl .
- Όταν δύο ώρες μετά από την πόση ειδικού υγρού κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας, που λέγεται δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, το μετρούμενο σάκχαρο είναι ίσον ή μεγαλύτερο του 200 mg/dl .

Η απορρύθμιση του μεταβολισμού γλυκόζης είναι αποτέλεσμα είτε λόγω μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης στον οργανισμό είτε λόγω μειωμένης δράσης της ινσουλίνης, που οφείλεται στην ελάττωση της ευαισθησίας των κυττάρων στην ινσουλίνη.

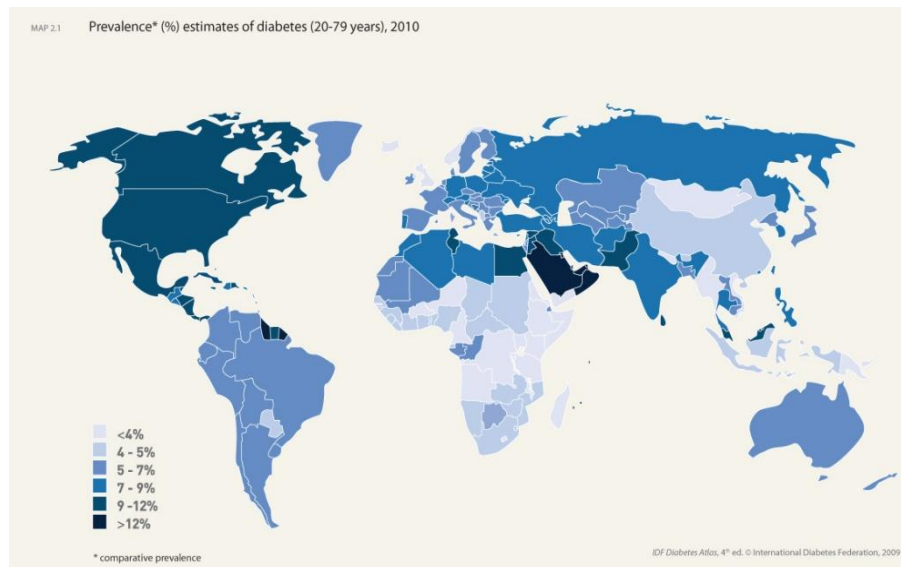
Οι κυριότεροι τύποι ΣΔ είναι:

- I. **Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου I (ή ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης):** Είναι αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από την καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, με αποτέλεσμα την τακτική εμφάνιση αυξημένων επιπέδων γλυκόζης, λόγω της ολικής έλλειψης ή ελάχιστης έκκρισης ινσουλίνης στον οργανισμό. Ο τύπος αυτός έχει γενετική προδιάθεση και συναντάται κυρίως σε παιδιά, μπορεί όμως να προσβάλλει και ενήλικες.

- II. **Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου II (ή μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης):** Προέρχεται από το συνδυασμό μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης και ελαττωμένης ευαισθησίας των κυττάρων στην ινσουλίνη. Η μειωμένη δράση της ινσουλίνης αποτελεί την κύρια διαταραχή στα αρχικά στάδια της νόσου, παρόλο που τα επίπεδα ινσουλίνης στον οργανισμό είναι αυξημένα. Ο ΣΔ Τύπου II είναι η συχνότερη αιτία ΣΔ στους ενήλικες. Προδιαθεσικοί παράγοντες του ΣΔ Τύπου II είναι η παχυσαρκία, η ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό.
- III. **Σακχαρώδης Διαβήτης κήσης:** Ο συγκεκριμένος τύπος ΣΔ εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης και υποχωρεί μετά τον τοκετό. Προσβάλλει το 3-5% των κυήσεων. Όμοια με το ΣΔ Τύπου II, ο ΣΔ κήσης χαρακτηρίζεται από μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και ελαττωμένη ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη. Η παχυσαρκία αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ κήσης, ενώ 30 – 40% των γυναικών με ΣΔ κήσης εμφανίζουν ΣΔ Τύπου II αργότερα στη ζωή τους.

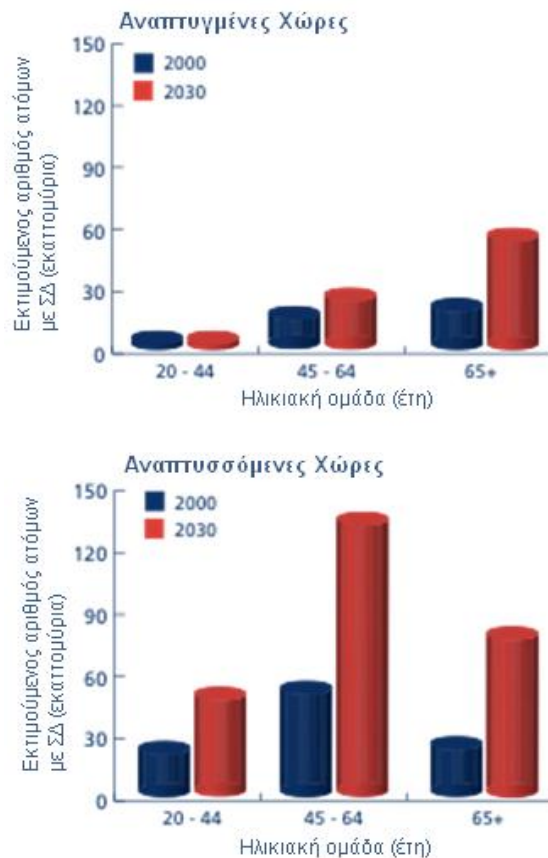
1.2.1 Στατιστικά στοιχεία

Από τους παραπάνω τύπους ΣΔ, πιο σπάνιος είναι ο πρώτος, ενώ ο δεύτερος αντιπροσωπεύει το 90% των περιπτώσεων που παρουσιάζονται. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας-ΠΟΥ (World Health Organization) ο ρυθμός αύξησης των περιπτώσεων με ΣΔ, παγκοσμίως και για όλες τις ηλικίες, εκτιμήθηκε ίσος με 2.8% για το έτος 2000, και 4.4% για το έτος 2030. Ο αριθμός των ατόμων με ΣΔ για το έτος 2000 ξεπερνά τους 171.000.000 ενώ το έτος 2030 αναμένεται να φτάσει τους 366.000.000. Στο Χάρτη 1.1 παρουσιάζεται η εξάπλωση του ΣΔ, όπως προκύπτει σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία του 2010. Συγκεκριμένα, οι χώρες με το μεγαλύτερο αριθμό ατόμων με ΣΔ ήταν η Ινδία (40,9 εκατ), η Κίνα (39,8 εκατ), οι Ηνωμένες Πολιτείες (19,2 εκατ), η Ρωσία (9,6 εκατ) και η Γερμανία (7,4 εκατ).



Χάρτης 1.1: Εξάπλωση του ΣΔ (% επί του πληθυσμού) κάθε χώρας

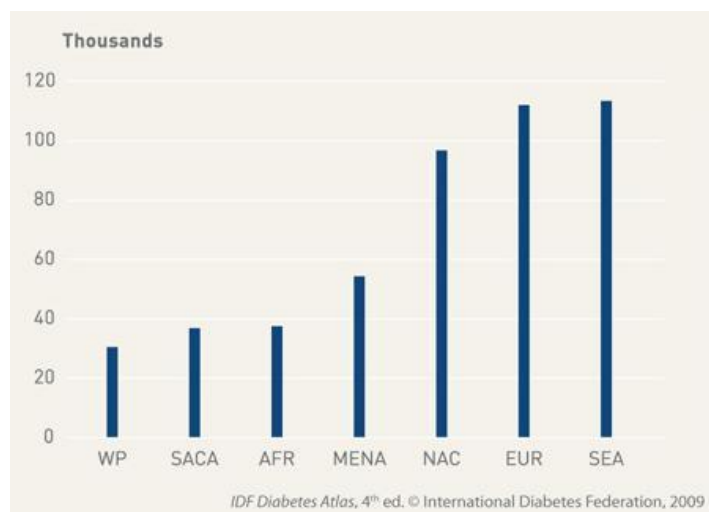
Ο ΣΔ είναι συχνότερος στον αναπτυγμένο κόσμο (ιδιαίτερα ο ΣΔ Τύπου II) και φαίνεται ότι συνδέεται άμεσα με το λεγόμενο δυτικό τρόπο ζωής που περιλαμβάνει τη διαβίωση στα μεγάλα αστικά κέντρα, τον ανθυγιεινό τρόπο διατροφής και την καθιστική ζωή. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, εκτιμάται ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων με ΣΔ θα παρουσιαστεί στον πληθυσμό ατόμων με ηλικία άνω των 65 ετών [8]. Σε παγκόσμιο επίπεδο, η εξάπλωση του ΣΔ είναι παρόμοια στους άντρες και στις γυναίκες αλλά είναι ελαφρώς αυξημένη στους άντρες με ηλικία μικρότερη των 60 ετών και στις γυναίκες με μεγαλύτερες ηλικίες. Σε γενικές γραμμές, ωστόσο, ο ρυθμός εξάπλωσης του ΣΔ είναι μεγαλύτερος στους άντρες παρόλο που ο αριθμός των γυναικών με ΣΔ ξεπερνά τον αριθμό των αντρών με ΣΔ. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο συνδυασμό μεγαλύτερου αριθμού ηλικιωμένων γυναικών με τον αυξημένο ρυθμό εξάπλωσης του ΣΔ στις μεγάλες ηλικίες. Στις αναπτυσσόμενες χώρες η πλειοψηφία των ατόμων με ΣΔ ανήκει στο ηλικιακό εύρος από 45 ετών έως 64 ετών, ενώ στις αναπτυγμένες χώρες το μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων με ΣΔ είναι πάνω από 54 ετών. Εκτιμάται ότι μέχρι το 2030, τα άτομα με ΣΔ στις ηλικίες άνω των 64 ετών θα είναι περισσότερα από 82 εκατ. στις αναπτυσσόμενες χώρες και από 42 εκατ. στις αναπτυγμένες χώρες. Η ηλικιακή κατανομή του αριθμού των ατόμων με ΣΔ στις αναπτυσσόμενες και στις αναπτυγμένες χώρες παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.3.



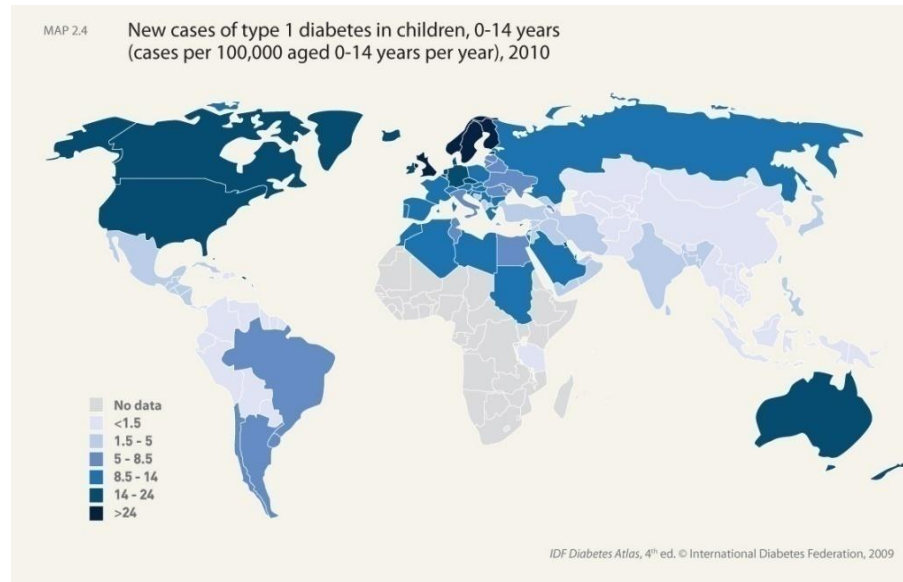
Σχήμα 1.3: Ηλικιακή κατανομή ατόμων με ΣΔ

Ο επιπολασμός του ΣΔ υπολογίζεται στην Ελλάδα σε 6,1%, ενώ μέχρι το 2025 εκτιμάται ότι θα φτάσει το 7,3%. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Αττική, ο επιπολασμός του ΣΔ σε άτομα ηλικίας άνω των 18 ετών βρέθηκε 7,8% στους άνδρες και 6% στις γυναίκες. Τα ποσοστά ήταν υψηλά ήδη από την ηλικία 45-54 ετών. Παρουσίαζαν όμως ιδιαίτερα υψηλές τιμές από την ηλικία άνω των 55 ετών, όπου κυμαίνονται στους μεν άνδρες μεταξύ 21,3% και 23,8%, ενώ στις γυναίκες από 13,6% μέχρι 40% .

Σε παγκόσμιο επίπεδο, παρουσιάζεται ραγδαία αύξηση του ΣΔ Τύπου Ι στα παιδιά και στους ενήλικες, ενώ στοιχεία αποδεικνύουν ότι σε διαρκώς αυξανόμενο αριθμό χωρών τα παιδιά διαγιγνώσκονται με ΣΔ Τύπου Ι. Σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation-IDF), ο αριθμός των παιδιών με ΣΔ Τύπου Ι (ηλικίες μικρότερες των 15 ετών) ανέρχεται στις 476.600, ενώ κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται 75.800 παιδιά με ΣΔ Τύπου Ι, αντιστοιχώντας σε ετήσιο ποσοστό αύξησης ίσο με 3,0%. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στοιχεία φανερώσουν πιο απότομο ρυθμό αύξησης του νεανικού ΣΔ σε κάποιες από τις χώρες με χαμηλό επιπολασμό ΣΔ, όπως είναι κεντρική και η ανατολική Ευρώπη. Συγκεκριμένα, από τις 476.000 περιπτώσεις παιδιών με ΣΔ Τύπου Ι το 24% ανήκει στην Νοτιο-ανατολική Ασία, και το 23% στην Ευρώπη, καθιστώντας την Ευρώπη στη δεύτερη θέση σε ποσοστό παιδιών με ΣΔ Τύπου Ι (Σχήμα 1.4). Στο Χάρτη 1.2 παρουσιάζονται τα ποσοστά νέων περιπτώσεων με ΣΔ Τύπου Ι στα παιδιά με ηλικίες 0-14 ετών, για το έτος 2010. Στην Ελλάδα πάσχουν από νεανικό ΣΔ, τριάντα χιλιάδες παιδιά και νέοι κάτω των 30 ετών, ενώ κάθε χρόνο, προστίθενται στον αριθμό αυτό 500 νέα άτομα με ΣΔ, ηλικίας κάτω των 16 ετών. Στους παραπάνω αριθμούς θα πρέπει να προστεθεί και ποσοστό 5% αυτών που δεν γνωρίζουν ότι πάσχουν από την ασθένεια, ενώ 10.000 άτομα με νεανικό ΣΔ δεν παρακολουθούνται για τη νόσο τους με όλες τις επιπλοκές που συνεπάγεται αυτό για την υγεία τους



Σχήμα 1.4: Εκτιμώμενοι αριθμοί του επιπολασμού του ΣΔ Τύπου Ι στα παιδιά 0-14 ετών, ανά περιοχή, για το έτος 2010

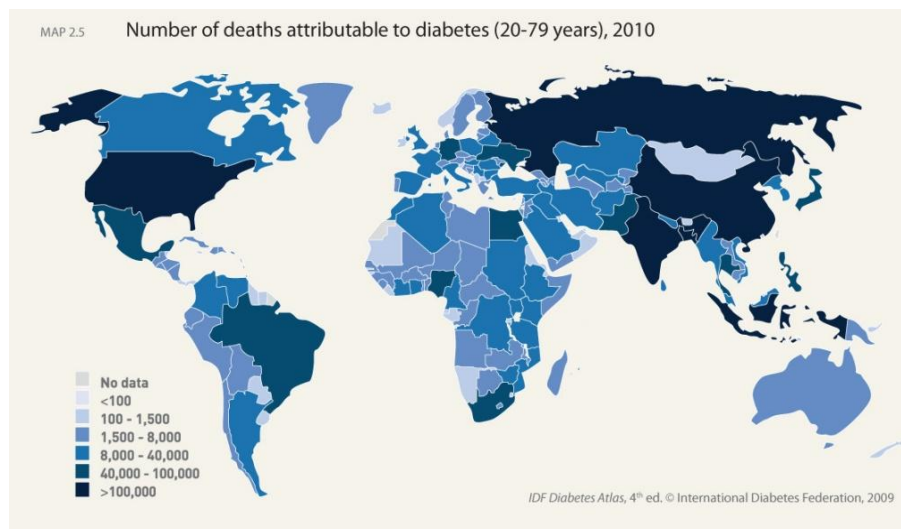


Χάρτης 1.2: Εκτιμώμενα ποσοστά εξάπλωσης του ΣΔ Τύπου 1 στα παιδιά με ηλικίες 0-14 ετών, για το έτος 2010

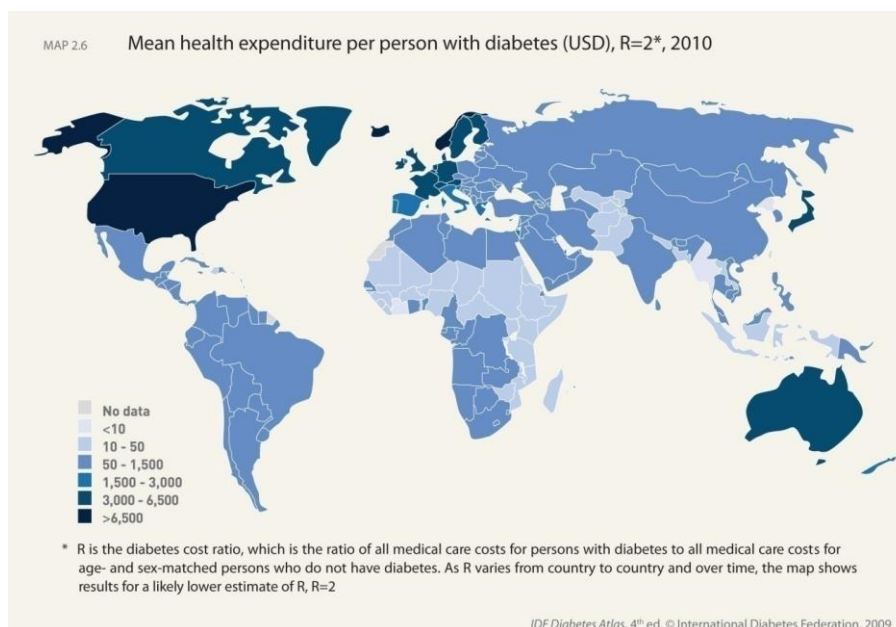
Ο ΣΔ αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Τα επίσημα στοιχεία αναφέρουν ότι το 2008 πέθαναν σε παγκόσμιο επίπεδο 1,3 εκατομμύρια από ΣΔ (αριθμός που αντιστοιχεί στο 2,2% του συνόλου των θανάτων) και πως το 2030 ο αντίστοιχος αριθμός θα υπερβαίνει τα 2,2 εκατομμύρια (3,3% των θανάτων). Να σημειωθεί πάντως ότι, όπως τονίζουν οι ειδικοί του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, ο πραγματικός αριθμός των νεκρών είναι πολύ μεγαλύτερος, καθώς σε αυτά τα στοιχεία δε λαμβάνονται υπόψη οι θάνατοι από παθήσεις (για παράδειγμα, καρδιαγγειακά και νεφροπάθειες - ο ΣΔ θεωρείται ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για εκδήλωση αυτών των παθήσεων) που έχουν προκληθεί εξαιτίας του ΣΔ. Αν στις στατιστικές καταγραφές λαμβάνονταν υπόψη και αυτοί οι θάνατοι, υπολογίζεται ότι για τη χρονολογία 2010 ο αριθμός των νεκρών θα έφτανε τα 4 εκατομμύρια για την ηλικιακή ομάδα 20 έως 79 ετών. Ο αριθμός αυτός αντιστοιχεί στο 6.8% του συνόλου των θανάτων για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα και είναι αυξημένος κατά 5,5% από τον αντίστοιχο εκτιμώμενο αριθμό θανάτων κατά το έτος 2007. Στο Χάρτη 1.3 απεικονίζονται οι αριθμοί των θανάτων που οφείλονται σε ΣΔ για τις ηλικίες 20-79 ετών.

Ο ΣΔ επιβάλλει μεγάλο οικονομικό φορτίο σε προσωπικό επίπεδο, στο εθνικό σύστημα υγείας και κατά συνέπεια στην οικονομία. Οι δαπάνες των συστημάτων υγείας για το ΣΔ καλύπτουν το 11,6% του συνόλου των δαπανών των συστημάτων υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο, κατά το 2010. Σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη, υπολογίζεται ότι τα έξοδα των συστημάτων υγείας για την αντιμετώπιση και την πρόληψη του ΣΔ και των επιπλοκών του για το έτος 2010, θα ανέρθουν στα 376 δισεκατομμύρια δολάρια. Το 2030 αναμένεται ότι αυτός ο αριθμός θα ξεπεράσει τα 490 δισεκατομμύρια δολάρια. Σύμφωνα με τους παραπάνω

υπολογισμούς, εκτιμάται ότι κάθε άνθρωπος θα ξοδέψει κατά μέσο όρο 703 δολάρια για το ΣΔ, κατά το έτος 2010.



Χάρτης 1.3: Αριθμοί των θανάτων που οφείλονται σε ΣΔ για τις ηλικίες 20-79 ετών, ανά χώρα για το έτος 2010



Χάρτης 1.4: Μέσος όρος κόστους θεραπείας ανά άτομο με ΣΔ σε USA \$

Όπως είναι αναμενόμενο, το κόστος θεραπείας και πρόληψης του ΣΔ παρουσιάζει έντονη διαβάθμιση ανάλογα με το επίπεδο ανάπτυξης κάθε χώρας (Χάρτης 1.4). Είναι αξιοσημείωτο ότι το κόστος αυτό είναι 100 φορές μικρότερο στις χώρες του τρίτου κόσμου. Ενδεικτικά αναφέρεται η περίπτωση των Ηνωμένων Πολιτειών όπου οι δαπάνες θεραπευτικής αγωγής του διαβητικού

πληθυσμού της χώρας για το 2007 ανήλθε σε 120 δισεκατομμύρια δολάρια, ενώ οι αντίστοιχες δαπάνες για το 2025 εκτιμώνται σε 160 δισεκατομμύρια δολάρια.

Στην Ελλάδα η δαπάνη θεραπευτικής αντιμετώπισης των διαβητικών περιστατικών ανήλθε σε USD \$ 940.000.000 το έτος 2007 και αναμένεται να προσεγγίσει τα 1,1 δισεκατομμύρια δολάρια το 2025.

1.2.2 Συνέπειες

Τα προαναφερθέντα στατιστικά και επιδημιολογικά στοιχεία αποκτούν μεγαλύτερη βαρύτητα δεδομένου ότι ο ΣΔ έχει σημαντικές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές. Βραχυπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ είναι τα επεισόδια **υπεργλυκαιμίας** και **υπογλυκαιμίας**. Η υπεργλυκαιμία χαρακτηρίζεται από την αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα, πέρα από το ανώτατο φυσιολογικό όριο. Εάν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, μπορεί να οδηγήσει στο λεγόμενο **διαβητικό κώμα**, που ήταν η βασικότερη αιτία θανάτου των ατόμων με ΣΔ πριν την εισαγωγή της ινσουλίνης στην αντιμετώπιση του ΣΔ. Επιπρόσθετα, τα υπερβολικά αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μπορούν να οδηγήσουν στις παρακάτω οξείες επιπλοκές, οι οποίες απαιτούν άμεση αντιμετώπιση:

- **Διαβητική κετοξέωση:** Είναι επείγουσα κατάσταση που συμβαίνει σε ασθενείς με πλήρη ή σχεδόν πλήρη έλλειψη ινσουλίνης (κυρίως ΣΔ Τύπου I). Μπορεί να αποτελέσει και την πρώτη εκδήλωση του ΣΔ Τύπου I, όταν οι ανάγκες του οργανισμού σε ινσουλίνη ξαφνικά δεν μπορούν να καλυφθούν επειδή αυξήθηκαν απότομα (πχ όταν υπάρχει μια λοίμωξη). Στη διαβητική κετοξέωση το σάκχαρο είναι στα ύψη, ο ασθενής είναι αφυδατωμένος, μπορεί να κάνει εμετούς και να πονάει στην κοιλιά και, όχι σπάνια, μπορεί να πέσει σε κώμα. Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να μεταφερθεί άμεσα στο νοσοκομείο.
- **Υπερωσμωτική (μη κετωτική) κατάσταση:** Είναι επίσης επείγουσα κατάσταση που έχει αρκετά κοινά με την κετοξέωση. Συμβαίνει συνήθως σε ηλικιωμένα άτομα με ΣΔ Τύπου II, πάλι με αφορμή συνήθως κάποια οξεία νόσο. Το σάκχαρο είναι κι εδώ πολύ ψηλό (οι μετρητές σακχάρου δεν φτάνουν καν να το μετρήσουν), η αφυδάτωση είναι ακόμα μεγαλύτερη και το κώμα είναι επίσης η φυσική εξέλιξη αν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα σε νοσοκομείο.

Τα επεισόδια υπογλυκαιμίας προέρχονται από τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο. Τα επεισόδια υπογλυκαιμίας δεν οφείλονται άμεσα στη νόσο του ΣΔ, αλλά αποτελούν παρενέργεια του τρόπου αντιμετώπισής της. Εάν η υπογλυκαιμία δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια αισθήσεων.

Η συχνή διακύμανση των επιπέδων γλυκόζης εκτός των φυσιολογικών ορίων, προκαλεί σοβαρές μακροπρόθεσμες επιπλοκές. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα είναι μεγάλη, αλλοιώνεται η λειτουργία των αιμοφόρων αγγείων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση σοβαρών μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Οι μακροπρόθεσμες

επιπλοκές του ΣΔ διακρίνονται σε μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές. Οι μικροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν:

- τη **νευροπάθεια**, όπου τα νεύρα καταστρέφονται λόγω της υπεργλυκαιμίας. Συγκεκριμένα, προσβάλλονται τα νεύρα, τόσο του περιφερικού όσο και του αυτονόμου νευρικού συστήματος. Η **περιφερική νευροπάθεια** εκδηλώνεται συνηθέστερα με συμπτώματα από τα πόδια, όπως μουδιάσματα, τσιμπήματα, κάψιμο, πόνο κ.ά., που μπορεί να είναι ιδιαίτερα βασανιστικά τη νύχτα στο κρεβάτι. Είναι πολύ σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη «διαβητικού ποδιού», γι' αυτό ο γιατρός πρέπει να εξετάζει τα πόδια κάθε διαβητικού για στοιχεία νευροπάθειας, τουλάχιστον μια φορά το χρόνο. Για το σκοπό αυτό, εκτός από την κλινική εξέταση (η οποία είναι αναντικατάστατη), είναι διαθέσιμο και ένα ειδικό αυτοκόλλητο test (Neuropad test®). Η **νευροπάθεια του αυτονόμου** μπορεί να εκδηλωθεί με διάφορα συμπτώματα, όπως φουσκώματα στο στομάχι, διάρροιες ή δυσκοιλιότητα, ορθοστατική υπόταση-λιποθυμία, ιδρώτες, σεξουαλική ανικανότητα, ακράτεια ούρων κ.ά., είναι όμως σπανιότερη.
- την **αμφιβληστροειδοπάθεια**, όπου σταδιακά φθείρεται ο αμφιβληστροειδής χιτώνας, που βρίσκεται στο βυθό του ματιού. Είναι επιπλοκή που εξελίσσεται προοδευτικά σε διάφορα στάδια και, αν δεν αντιμετωπιστεί κατάλληλα, οδηγεί στη λεγόμενη «παραγωγική» αμφιβληστροειδοπάθεια και τελικά σε τύφλωση. Επειδή στα πρώτα στάδια δεν προκαλεί συμπτώματα, είναι πολύ σημαντικό να γίνεται «βυθοσκόπηση» από οφθαλμίατρο κάθε χρόνο. Η αντιμετώπιση του παραγωγικού σταδίου γίνεται με «φωτοπηξία» με Laser.
- τη **νεφροπάθεια**, όπου χαρακτηρίζεται από την απώλεια ορθής λειτουργίας των νεφρών. Ομοίως με την αμφιβληστροειδοπάθεια εξελίσσεται σταδιακά και το ίδιο ύπουλα. Δεν δίνει κανένα σύμπτωμα παρά μόνο όταν πια είναι πολύ αργά για να μπορέσουμε να αναστρέψουμε την πορεία της. Και στα πρώτα αυτά στάδια δεν δίνει και καμία ένδειξη από τις εξετάσεις αίματος, αλλά ούτε και από τις απλές εξετάσεις ούρων. Η μόνη εξέταση που μπορεί να παρέχει έγκαιρη προειδοποίηση, έτσι ώστε να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα για την πρόληψη της εξέλιξής της προς τη νεφρική ανεπάρκεια και την αιμοκάθαρση, είναι η εξέταση ούρων 24/ώρου για μικροαλβουμινουρία. Η εξέταση πρέπει να γίνεται προληπτικά κάθε χρόνο και, όταν δώσει παθολογικό αποτέλεσμα, είναι το τελευταίο σήμα κινδύνου για την τέλεια ρύθμιση του σακχάρου αλλά και της αρτηριακής πίεσης
- το **Διαβητικό πόδι**: Με τον όρο αυτό περιγράφονται οι βλάβες που μπορεί να δημιουργηθούν στο πόδι ενός ατόμου με ΣΔ (από τον αστράγαλο και κάτω) ως αποτέλεσμα της περιφερικής νευροπάθειας ή/και περιφερικής αρτηριοπάθειας, σε συνδυασμό με κάποιο τραυματισμό του ποδιού που δεν έγινε αντιληπτός. Ο ασθενής με περιφερική νευροπάθεια δεν αισθάνεται τα επώδυνα ερεθίσματα. Έτσι κάποιος μικροτραυματισμός, πχ από ένα στενό παπούτσι, μπορεί να δημιουργήσει πολύ μεγάλη και βαθειά πληγή (έλκος). Μια τέτοια πληγή,

ειδικά σε ασθενείς που έχουν και κακή κυκλοφορία λόγω αρτηριοπάθειας, μπορεί να επιμένει για πολλούς μήνες, να μολυνθεί ή και να προκαλέσει οστεομυελίτιδα (λοίμωξη στο οστό που βρίσκεται από κάτω). Για τη θεραπεία των ελκών αυτών απαιτείται πρώτα απ' όλα «αποφόρτιση» (ουσιαστικά να μην πιέζεται η περιοχή καθόλου), τακτική τοπική περιποίηση, τακτικός χειρουργικός καθαρισμός από τον ειδικό και, κατά περίπτωση, χρήση αντιβιοτικών. Δυστυχώς, η κατάληξη δεν είναι πάντα καλή και ο ακρωτηριασμός δεν μπορεί πάντοτε να αποφευχθεί. Γι' αυτό είναι πολύ σημαντική η πρόληψη, η οποία βασίζεται σε ειδικά παπούτσια και πάτους για άτομα με ΣΔ, καθώς και στη σωστή εκπαίδευση του διαβητικού πάνω στην καθημερινή φροντίδα των ποδιών του.

Με τον όρο μακροαγγειοπάθεια εννοούμε τις βλάβες που γίνονται στα αγγεία της καρδιάς, του εγκεφάλου και στις περιφερικές αρτηρίες, λόγω αθηροσκλήρυνσης. Η αθηροσκλήρυνση βέβαια δεν εμφανίζεται μόνο στα άτομα με ΣΔ, αλλά σε αυτούς παρατηρείται πολύ συχνότερα και νωρίτερα. Αποτελεί την αιτία της συντριπτικής πλειοψηφίας (έως και 80%) των θανάτων στα άτομα με ΣΔ. Εκδηλώνεται κυρίως ως:

- **στεφανιαία νόσο**, που χαρακτηρίζεται από αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών και μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου και αιφνίδιο θάνατο
- **εγκεφαλικό επεισόδιο**, που συμβαίνει όταν η παροχή του αίματος σε μία περιοχή του εγκεφάλου σταματήσει, οπότε τα κύτταρα που δεν παίρνουν οξυγόνο πεθαίνουν
- **περιφερική αγγειοπάθεια**, που είναι καρδιακή πάθηση.

Κεφάλαιο 2. Γλυκαιμικός Έλεγχος

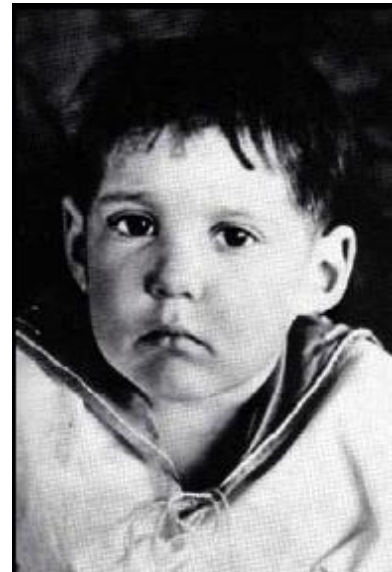
Όλες οι επιπλοκές του ΣΔ μπορούν να προληφθούν μέσω τακτικού γλυκαιμικού ελέγχου. Ο γλυκαιμικός έλεγχος αναφέρεται στη μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης αίματος ανά τακτά διαστήματα κατά τη διάρκεια της μέρας και στη ρύθμισή της σε φυσιολογικά επίπεδα, όταν αυτό απαιτείται. Τα συστατικά ενός καλού ελέγχου της γλυκόζης είναι: i) η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) να είναι μικρότερη από 6, ii) η γλυκόζη νηστείας να κυμαίνεται μεταξύ 72-108 *mg/dl*, iii) το εύρος της συγκέντρωσης της γλυκόζης, 2 ώρες μετά τη λήψη γεύματος, να είναι 90-144 *mg/dl*. Το πρόβλημα διατήρησης των επιπέδων της γλυκόζης αίματος σε φυσιολογικές τιμές είναι ιδιαίτερα σύνθετο σε άτομα με ΣΔ Τύπου I και συνδέεται με τον έλεγχο όλων των παραμέτρων που επιδρούν στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Οι παράμετροι αυτές είναι τόσο εξωγενείς, όπως η χορηγούμενη ινσουλίνη, η διαίτα, η σωματική άσκηση, το άγχος και οι συνοδές θεραπευτικές αγωγές, όσο και ενδογενείς, όπως η λειτουργία του ήπατος, του εγκεφάλου, των μυών, των νεφρών και του εντέρου. Ο έλεγχος όλων αυτών των παραμέτρων είναι ιδιαίτερα δύσκολος εξαιτίας του πολύπλοκου μηχανισμού αλληλεπίδρασής τους, αλλά και του συνεχώς μεταβαλλόμενου και μη προβλέψιμου χαρακτήρα μεταβολών της γλυκόζης αίματος κατά τη διάρκεια της ημέρας. Λόγω των παραπάνω δυσκολιών, δεν υπάρχει κάποιος αντικειμενικός κανόνας για την αγωγή που πρέπει να ακολουθήσει ένα άτομο με ΣΔ Τύπου I, ώστε η συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος να διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα [9].

Εξαιτίας της απουσίας ή μη ικανοποιητικής δράσης της ινσουλίνης, η οποία δρα ως ρυθμιστής των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, το άτομο με ΣΔ Τύπου I, πρέπει να αντικαταστήσει αυτό τον εσωτερικό μηχανισμό ελέγχου με έναν τεχνητό εξωγενή. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της λήψης ινσουλίνης και προφανώς μέσω τακτικής μέτρησης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα που παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.1, στο οποίο φαίνεται ξεκάθαρα το πλεονέκτημα της χρήσης θεραπευτικής αγωγής

μέσω εξωγενούς χορήγησης της ινσουλίνης. Για το λόγο αυτό, τεχνολογικά επιτεύγματα παρέχουν στα άτομα με ΣΔ Τύπου Ι, τη δυνατότητα να μετρούν τα επίπεδα γλυκόζης με τη χρήση κατάλληλων διατάξεων μέτρησης γλυκόζης, καθώς και τη δυνατότητα να επιλέξουν διάφορες μεθόδους λήψης της ινσουλίνης. Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο περιγράφονται οι τρέχουσες μέθοδοι θεραπευτικής αγωγής του ΣΔ, αναφέροντας τις διατάξεις μέτρησης γλυκόζης και τους τρόπους εξωγενούς χορήγησης της ινσουλίνης.



15 Δεκεμβρίου 1922



15 Φεβρουαρίου 1923

Εικόνα 2.1: Το θαύμα της ινσουλίνης [10]

2.1 Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης

Οι πιο διαδεδομένες εμπορικά διαθέσιμες διατάξεις μέτρησης γλυκόζης είναι οι συμβατικές διατάξεις μέτρησης γλυκόζης (fingersticks) και οι Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης (ΔΣΜΓ).

2.1.1 Συμβατικές Διατάξεις

Οι συμβατικές διατάξεις μέτρησης γλυκόζης, λαμβάνουν μικρή ποσότητα δείγματος από τριχοειδικό αίμα και σε σύντομο χρονικό διάστημα παρέχουν αξιόπιστα αποτελέσματα της συγκέντρωσης της γλυκόζης αίματος. Η λήψη του αίματος γίνεται μέσω κάποιας μορφής βελόνας από την άκρη του δαχτύλου, για αυτό το λόγο η συγκεκριμένη μέθοδος μέτρησης γλυκόζης είναι επεμβατική και επώδυνη. Το δείγμα αίματος που λαμβάνεται, τοποθετείται σε μία δοκιμαστική ταινία μίας χρήσης, η οποία είναι καλυμμένη με χημικές ενώσεις (glucose oxidase, dehydrogenase, ή hexokinase), που αντιδρούν με τη γλυκόζη στο αίμα. Στη συνέχεια, η δοκιμαστική ταινία εισάγεται στη συσκευή, για τη μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης (Εικόνα 2.2) [11]. Ο τρόπος υπολογισμού αυτής της συγκέντρωσης, βασίζεται είτε στη μέτρηση της ποσότητας του ηλεκτρικού ρεύματος που μπορεί να περάσει μέσα από το δείγμα, είτε στη

μέτρηση της ποσότητας της ανακλώμενης ακτινοβολίας από το δείγμα. Η συσκευή αποτελείται συνήθως από μία οθόνη για την απεικόνιση των αποτελεσμάτων της μέτρησης. Οι τελευταίες τεχνολογίας συσκευές έχουν τη δυνατότητα να καταγράφουν και να αποθηκεύουν μεγάλο αριθμό από διαδοχικές μετρήσεις, ενώ σε πολλές περιπτώσεις μπορούν να συνδέονται ενσύρματα ή ασύρματα με ένα προσωπικό υπολογιστή και να αποθηκεύουν εκεί τα αποτελέσματα των μετρήσεων, ώστε στη συνέχεια να μπορούν να υποστούν στατιστική επεξεργασία. Επιπλέον, υπάρχουν και συσκευές που ενσωματώνουν εξειδικευμένο λογισμικό αποτελούμενο από κατάλληλα εργαλεία απεικόνισης και στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων, για την παραγωγή γραφικών παραστάσεων και τον υπολογισμό χρήσιμων στατιστικών στοιχείων. Οι μετρητές διαφοροποιούνται ανάλογα με το μέγεθος της συσκευής, το χρόνο που χρειάζεται για να ολοκληρωθεί η μέτρηση, το ποσό αίματος που χρειάζεται, την ικανότητα να αποθηκεύει τα αποτελέσματα, το κόστος της συσκευής και το κόστος των δοκιμαστικών ταινιών. Σύμφωνα με αυτή την διαφοροποίηση, υπάρχουν περισσότερα από 25 είδη μετρητών [12]



Εικόνα 2.2: Μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης αίματος χρησιμοποιώντας συμβατική διάταξη μέτρησης γλυκόζης (*fingerstick*) [13]



Εικόνα 2.3: Τέσσερις γενιές συμβατικών διατάξεων μέτρησης γλυκόζης αίματος (1993-2005). Το μέγεθος των δειγμάτων μειώνεται από 30 μl σε 0.3 μl . Ο χρόνος υπολογισμού της συγκέντρωσης γλυκόζης μειώνεται από 2 λεπτά σε 5 δευτερόλεπτα. Ο χρόνος υπολογισμού στις σύγχρονες διατάξεις είναι χαμηλότερος από 15 δευτερόλεπτα [14]

Το κυριότερο πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η ευκολία και η ταχύτητα πραγματοποίησης των μετρήσεων. Μειονέκτημα θεωρείται η ενόχληση που προκαλείται από τα επαναλαμβανόμενα τρυπήματα στην άκρη των δακτύλων, εξαιτίας των νευρικών απολήξεων της περιοχής. Για το λόγο αυτό γίνονται προσπάθειες να αναπτυχθούν νέοι μέθοδοι που θα επιτρέπουν τη μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα σε εναλλακτικά σημεία του

σώματος. Συσκευές που επιτρέπουν τη λήψη αίματος από εναλλακτικά σημεία έχουν ήδη αναπτυχθεί και κυκλοφορούν με την έγκριση της Αμερικάνικης Υπηρεσίας Φαρμάκων και Τροφίμων (Food and Drug Administration – FDA) [15]. Οι συσκευές αυτές επιτρέπουν τη λήψη αίματος από εναλλακτικές περιοχές, όπως ο ανώτερος βραχίονας, το αντιβράχιο, τη βάση του αντίχειρα και το μηρό. Αν και η λήψη αίματος από εναλλακτικές περιοχές είναι επιθυμητή, υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί. Το αίμα στα άκρα του δακτύλου παρουσιάζει αλλαγές στα επίπεδα της συγκέντρωσης της γλυκόζης πιο γρήγορα από άλλα σημεία του σώματος. Αυτό σημαίνει ότι τα αποτελέσματα από εναλλακτικές τοποθεσίες μπορεί να είναι διαφορετικά από τα αποτελέσματα της δοκιμής στα άκρα του δακτύλου, όχι λόγω της δυνατότητας του μετρητή να παρέχει ακριβείς μετρήσεις, αλλά επειδή η πραγματική συγκέντρωση γλυκόζης μπορεί να είναι διαφορετική. Η FDA θεωρεί ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να γίνουν καλύτερα κατανοητές αυτές οι διαφορές στις τιμές, καθώς και ο πιθανός αντίκτυπός τους στην υγεία των ανθρώπων που πάσχουν από ΣΔ. Οι συγκεντρώσεις γλυκόζης μεταβάλλονται ταχύτατα μετά από ένα γεύμα, κατανάλωση ινσουλίνης ή την πραγματοποίηση σωματικής άσκησης. Τα επίπεδα γλυκόζης στον εναλλακτικό τόπο εμφανίζονται να μεταβάλλονται λιγότερο γρήγορα σε σχέση με τα επίπεδα στα άκρα του δακτύλου. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η FDA έχει ζητήσει από τους κατασκευαστές είτε να αποδείξουν ότι η συσκευή δεν επηρεάζεται από τις διαφορές μεταξύ των δειγμάτων αίματος από τις εναλλακτικές περιοχές και τα άκρα του δακτύλου, κατά τη διάρκεια χρονικών περιόδων που τα επίπεδα της γλυκόζης μεταβάλλονται γρήγορα, ή να ενημερώνουν τους χρήστες για τις πιθανές διαφορετικές τιμές σε αυτούς τους χρόνους.

2.1.3 Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης

Παρόλο που τα τελευταία 30 χρόνια, η μέθοδος με τις διακριτές μετρήσεις γλυκόζης αίματος χρησιμοποιώντας συμβατικές διατάξεις μέτρησης γλυκόζης, αποτελεί την πρώτη επιλογή αυτο-παρακολούθησης, έχει το πολύ σημαντικό μειονέκτημα να παρέχει μεμονωμένες πληροφορίες σχετικά με τα επίπεδα γλυκόζης, οι οποίες δεν αντικατοπτρίζουν τις διακυμάνσεις που συντελούνται κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος αναπτύχθηκαν οι ΔΣΜΓ, οι οποίες αποτελούν τις πιο σύγχρονες εμπορικά διαθέσιμες διατάξεις μέτρησης γλυκόζης. Οι ΔΣΜΓ διαχωρίζονται με βάση τη βιοχημική διαδικασία που εφαρμόζουν για τη μέτρηση της γλυκόζης [16]. Ακολούθως περιγράφονται οι αντίστοιχες κατηγορίες.

Διατάξεις Μέτρησης Συγκέντρωσης Γλυκόζης στο Μεσοκυττάριο Υγρό

Υπάρχουν διάφορες τεχνολογίες για τη συνεχή παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης, οι οποίες είτε βρίσκονται υπό μελέτη είτε υπό ανάπτυξη, όπως είναι ο φθορισμός, οι υπέρυθρες, η δίοδος εκπομπής φωτός (LED), η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, και οι ακτίνες λέιζερ. Μέχρι στιγμής, η μέτρηση της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό και η φασματοσκοπία σύνθετης αντίστασης με μια εξωτερική συσκευή, είναι οι μέθοδοι που έχουν αξιολογηθεί και έχουν εγκριθεί

για χρήση στην Αμερική και οπουδήποτε αλλού. Οι διατάξεις μέτρησης της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό χρησιμοποιούν μεθόδους που βασίζονται σε οξειδάση της γλυκόζης. Είναι ελάχιστα επεμβατικές και λειτουργούν είτε με υποδόριο αισθητήρα που χρησιμοποιεί το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης, είτε με αισθητήρα που βασίζεται στην τεχνική μικροδιάλυσης ή με αντίστροφο ιονισμό.

Υποδόριος Αισθητήρας που χρησιμοποιεί το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης

Η χρήση υποδόριου αισθητήρα από τις ΔΣΜΓ αποτελεί την πιο διαδεδομένη τεχνική. Η πρώτη εγκεκριμένη ΔΣΜΓ ήταν το CGMS, της εταιρείας Medtronic, ενώ κατά την παρούσα περίοδο υπάρχουν διάφορες διαθέσιμες ΔΣΜΓ, όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.1.

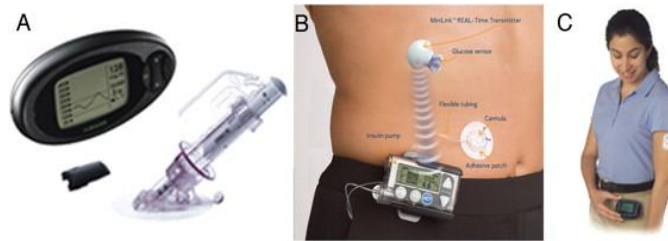
Πίνακας 2.1: ΔΣΜΓ που χρησιμοποιούν το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης

Συσκευή	Εταιρεία	Πραγματικού-Χρόνου	Ενσωμάτωση με αντλία ινσουλίνης	Ασύρματη Μετάδοση	Έγκριση από το FDA	Έγκριση στον Καναδά	Έγκριση στην Ευρώπη
CGMS Gold	Medtronic Minimed	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι
Guardian REAL-Time	Medtronic Minimed	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Paradigm REAL-Time	Medtronic Minimed	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
STS	Dexcom Inc.	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι
Freestyle Navigator	Abbot Inc.	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι

Οι συσκευές αυτές περιλαμβάνουν τον αισθητήρα γλυκόζης και τη φορητή συσκευή παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης (Εικόνα 2.4). Οι αισθητήρες αποτελούνται από ένα ηλεκτρόδιο που το άκρο του περιέχει το ένζυμο της οξειδάσης της γλυκόζης και τοποθετούνται στον υποδόριο ιστό. Το ένζυμο καταλύει την οξειδωση της γλυκόζης σε γλυκονολακτόνη και υπεροξείδιο του υδρογόνου ($\text{γλυκόζη} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{γλυκονικό οξύ} + \text{H}_2\text{O}_2$), το οποίο με τη σειρά του, υπό την επίδραση ηλεκτρικού ρεύματος, διασπάται σε $^2\text{H}^+ + \text{O}_2 + 2\text{e}$. Η διάσπαση αυτή τροποποιεί το ηλεκτρικό σήμα, ενώ το ηλεκτρόδιο μετρά το επιπλέον ηλεκτρικό φορτίο που παρήχθηκε. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η ισχύς του παραγόμενου, από τη διάσπαση, ηλεκτρικού σήματος είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της γλυκόζης, η τελευταία υπολογίζεται με βάση τη μέτρηση του ηλεκτρικού φορτίου.

Τα προηγούμενης τεχνολογίας μοντέλα ΔΣΜΓ, χρησιμοποιούσαν φυσική σύνδεση μεταξύ του αισθητήρα και της συσκευής παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης. Τα τελευταία πρωτότυπα, περιλαμβάνουν έναν πομπό τοποθετημένο στον αισθητήρα, που μεταδίδει τις πληροφορίες με ασύρματο τρόπο στη συσκευή παρακολούθησης, η οποία βρίσκεται κάποια μέτρα μακριά. Η συγκέντρωση της γλυκόζης μετράται ανά 1 έως 5 λεπτά (εξαρτάται από το μοντέλο). Μία πολύ σημαντική διάκριση μεταξύ των ΔΣΜΓ γίνεται με βάση τη δυνατότητα εμφάνισης των επιπέδων γλυκόζης στην οθόνη σε πραγματικό χρόνο. Υπάρχουν ΔΣΜΓ

πραγματικού χρόνου και ΔΣΜΓ οι καταγραφές των οποίων είναι διαθέσιμες αναδρομικά, μετά την μεταφορά των δεδομένων σε κάποιο υπολογιστή



Εικόνα 2.4: ΔΣΜΓ πραγματικού χρόνου. (A) STS (Dexcom), (B) Minimed Paradigm, ενσωματωμένη με αντλία ινσουλίνης (Medtronic), (C) Navigator (Abbott) [16]

Στην πράξη ο αισθητήρας μπορεί να τοποθετηθεί από το ίδιο το άτομο με ΣΔ, ενώ πολλές εταιρείες παρέχουν μία συσκευή τοποθέτησής του για να διευκολύνουν τη διαδικασία. Ένα από τα μειονεκτήματα των ΔΣΜΓ είναι ότι οι αισθητήρες πρέπει να αλλάζουν κάθε 3 έως 7 ημέρες, διότι οι πρωτεΐνες που παγιδεύονται στο σύστημα εμποδίζουν τη διάχυση της γλυκόζης στο επίπεδο γλυκόζη-οξειδάση προκαλώντας «Βιολογική Απόφραξη». Κατά συνέπεια, υπάρχει και ο κίνδυνος εμφάνισης τοπικών φλεγμονών. Για την αντιμετώπιση του προβλήματος σχετικά με το χρόνο ζωής των αισθητήρων, αναπτύχθηκε αισθητήρας με ειδική βιο-προστατευτική μεμβράνη, του οποίου ο χρόνος ζωής δοκιμάστηκε σε σκυλιά [17], [18]. Η απόδοση του συγκεκριμένου αισθητήρα ήταν 3-5 μήνες χρόνος ζωής, καθιστώντας τη συγκεκριμένη τεχνική πολλά υποσχόμενη.

Ένα δεύτερο μειονέκτημα των ΔΣΜΓ είναι ότι μετά την τοποθέτησή του αισθητήρα απαιτείται ένα χρονικό διάστημα για να «ξεσταθεί» προκειμένου να είναι σε θέση να μετρήσει τη συγκέντρωση της γλυκόζης. Τέλος, ανάλογα με το μοντέλο της συσκευής, το άτομο με ΣΔ πρέπει να λαμβάνει μετρήσεις γλυκόζης τριχοειδικού αίματος με τη χρήση συμβατικών διατάξεων μέτρησης γλυκόζης, 2 έως 4 φορές την ημέρα, για τη βαθμονόμηση της ΔΣΜΓ. Η ακρίβεια στις μετρήσεις της γλυκόζης από τις ΔΣΜΓ εξαρτάται ισχυρά από τη βαθμονόμηση. Δυστυχώς υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν την ακρίβεια της βαθμονόμησης. Ο πρώτος είναι η χρονική καθυστέρηση που παρουσιάζει η συγκέντρωση της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο από την αντίστοιχη στο αίμα, γεγονός που οφείλεται στην κινητική γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό. Εκτιμάται ότι αυτή τη χρονική καθυστέρηση είναι ίση με 4 έως 20 λεπτά [19]. Αυτό σημαίνει ότι εάν η βαθμονόμηση συμβαίνει όταν η γλυκόζη αίματος παρουσιάζει έντονες εναλλαγές, οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος και της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό δεν συσχετίζονται. Ο δεύτερος παράγοντας, είναι η έμφυτη ανακρίβεια που παρουσιάζουν οι συμβατικές διατάξεις μέτρησης γλυκόζης τριχοειδικού αίματος, και οι οποίες χρησιμοποιούνται για την βαθμονόμηση των ΔΣΜΓ. Ο τρίτος παράγοντας συσχετίζεται με το κίνητρο που έχει το ίδιο το άτομο με ΣΔ να κάνει σωστά τη βαθμονόμηση. Ανεξάρτητα, από τους παραπάνω περιορισμούς οι ΔΣΜΓ έχουν καλή απόδοση.

Για την αξιολόγηση της απόδοσης των ΔΣΜΓ, χρησιμοποιούνται κλασσικά στατιστικά κριτήρια καθώς και κλινικώς σημαντικά κριτήρια. Συγκεκριμένα, υπολογίζεται η Relative Absolut Diferrence (RAD) που εκφράζεται ως το ποσοστό από τη γλυκόζη αναφοράς, και η ανάλυση σφαλμάτων σε ζώνες (Error Grid Analysis (EGA)) κατά την οποία λαμβάνονται υπόψη οι διαφορές μεταξύ των μετρήσεων γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ και των μετρήσεων της γλυκόζης αίματος καθώς και η κλινική σημασία τους. Η ανάλυση σφαλμάτων σε ζώνες δεν παρέχει πληροφορία σχετικά με το ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης, για αυτό το λόγο υπολογίζεται και η δυναμική ανάλυση σφαλμάτων σε ζώνες (Continous Glucose Error Grid Analysis (CG-EGA)). Οι ζώνες A και B στην EGA θεωρούνται ασφαλείς, δηλαδή τα σημεία που ανήκουν σε αυτές αντιπροσωπεύουν αποκλίσεις μετρήσεων οι οποίες δεν είναι κλινικά σημαντικές. Στον Πίνακα 2.2 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά κάθε μοντέλου ΔΣΜΓ.

Πίνακας 2.2: Χαρακτηριστικά των διαθέσιμων ΔΣΜΓ

Χαρακτηριστικά	CGMS Gold	Paradigm and Guardian RT	Dexcom STS	Abbot Freestyle Navigator
Μέση Τιμή RAD	25%	20%	23%	
Διάρκεια RAD	11%	16%	16%	12%-14%
EGA A+B	94%	99%	95%	82%-89%
Χρόνος ζωής του αισθητήρα	72 ώρες	72 ώρες	7 μέρες	5 μέρες
Βαθμονόμηση	Πρώτη βαθμονόμηση 1 ώρα μετά την τοποθέτηση. Το ελάχιστο 4 βαθμονομήσεις την ημέρα	Πρώτη βαθμονόμηση 2 ώρες μετά την τοποθέτηση. Η δεύτερη εντός 6 ωρών μετά την πρώτη, και μετά κάθε 12 ώρες	Πρέπει να βαθμονομείται με βάση τις μετρήσεις από το One Touch Ultra. Βαθμονόμηση κάθε 12 ώρες.	Βαθμονόμηση μετά από 10, 12, 24, 72 ώρες μετά την τοποθέτηση. Δεν χρειάζεται άλλη βαθμονόμηση τις τελευταίες 2 μέρες
Συχνότητα μετρήσεων γλυκόζης	5 λεπτά	5 λεπτά	5 λεπτά	1 λεπτό
Εμφάνιση ρυθμού μεταβολής γλυκόζης	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι
Προειδοποιητικά σήματα	Όχι	Ναι (Guardian) Όχι (Paradigm)	Όχι	Ναι
Εύρος μετάδοσης	-	6 ft	5 ft	10 ft

Αισθητήρας με βάση την τεχνική μικροδιάλυσης

Μία ΔΣΜΓ που χρησιμοποιεί την τεχνική μικροδιάλυσης είναι η Glucoday, της εταιρείας A. Menarini Diagnostics, Φλωρεντία, Ιταλία, και είναι διαθέσιμη, κατά την παρούσα περίοδο, μόνο στην Ευρώπη. Ο υποδόριος καθετήρας συλλέγει διαρκώς δείγματα από το μεσοκυττάριο υγρό και η γλυκόζη ανιχνεύεται μέσω της δράσης της οξειδάσης της γλυκόζης η οποία περιέχεται μέσα σε μία εξωσωματική συσκευή. Το συγκεκριμένο σύστημα επέδειξε ικανοποιητική απόδοση, με ποσοστό 95.5 % στις ζώνες A και B της EGA [20]. Η συγκεκριμένη ΔΣΜΓ, ωστόσο, είναι διαθέσιμη μόνο για τους ιατρούς που τη χρησιμοποιούν ως ένα εργαλείο διάγνωσης. Άλλο μοντέλο ΔΣΜΓ που χρησιμοποιεί την τεχνική μικροδιάλυσης είναι η SCGM, της εταιρείας Roche Diagnostics, Βασιλεία, Ελβετία. Η συγκεκριμένη ΔΣΜΓ παρέχει επαρκή ακρίβεια και έχει το πλεονέκτημα να απαιτεί ελάχιστη βαθμονόμηση [21], δηλαδή χρειάζεται μία βαθμονόμηση ανά 72 ώρες. Το συνολικό σύστημα, ωστόσο, έχει μεγάλες διαστάσεις για να είναι άνετα φορητό, και οι μετρήσεις έχουν χρονική καθυστέρηση της τάξης των 35 λεπτών.

Αντίστροφος ιονισμός

Η πρώτη γενιάς σύστημα, βασισμένο στον αντίστροφο ιονισμό είναι μία διάταξη, όμοια με ρολόι, που φοριέται στον καρπό, ονομάζεται GlucoWatch Biographer, (Animas Corporation, West Chester, PA, United States) και έχει λάβει έγκριση από το FDA το 2001. Μετά ακολούθησε η GlucoWatch G2 Biographer (GW2B), η οποία έλαβε έγκριση από το FDA το 2002 για χρήση από παιδιά. Η αρχή λειτουργίας στηρίζεται στη διέλευση σταθερού ηλεκτρικού ρεύματος μικρής ισχύς από το δέρμα, το οποίο προκαλεί την κίνηση της γλυκόζης στον μεσοκυττάριο υγρό, η οποία εξέρχεται από το δέρμα και η συγκέντρωσή της μετράται από έναν προσκολλημένο στο δέρμα βιο-αισθητήρα. Το παραγόμενο ηλεκτρικό ρεύμα είναι ανάλογο της συγκέντρωσης της γλυκόζης. Όλη η διαδικασία μέτρησης απαιτεί 20 λεπτά



Εικόνα 2.5: GlucoWatch G2 Biographer [22]

Δοκιμές του GW2B σε παιδιά έδειξαν ότι 90% των καταγραφών γλυκόζης βρισκόταν στις ζώνες A και B της EGA [23]. Ωστόσο, ήταν λιγότερο ακριβής στις υπογλυκαιμίες. Με επίπεδο προειδοποίησης στις υπογλυκλυκαιμίες ίσο με 60 mg/dl, η ευαισθησία ανίχνευσης υπογλυκαιμιών ήταν 23% ενώ το ποσοστό λαθεμένων προειδοποιήσεων ίσο με 51%. Παρόλο που η συγκεκριμένη τεχνολογία ήταν ελκυστική λόγω του διαδερμικού κεντρίσματος, η βαθμονόμηση και η καθυστέρηση μεταξύ δύο τιμών δεν ήταν κλινικά αποδοτική. Για αυτό το λόγο η συσκευή αυτή αποσύρθηκε από την αγορά.

Φασματοσκόπηση της αντίστασης των ιστών

Η φασματοσκόπηση της αντίστασης των ιστών είναι μη επεμβατική τεχνική μέτρησης των επιπέδων της γλυκόζης αλλά όσο ελκυστική και εάν είναι αυτή της η ιδιότητα, συναντά δυσκολίες όταν εφαρμόζεται προς την υλοποίηση ΔΣΜΓ. Με βάση τη συγκεκριμένη τεχνική αναπτύχθηκε η ΔΣΜΓ που ονομάστηκε Pendra, της εταιρείας Pendragon Medical LTD, Ζυρίχη, Ελβετία, και έχει εγκριθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση. Χωρίς να απαιτεί την εξαγωγή βιολογικού υγρού από τους ιστούς παρήγαγε μετρήσεις γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο κάθε λεπτό, ενώ ήταν εξοπλισμένη με προειδοποιητικά σήματα για τις υπεργλυκαιμίες και τις υπογλυκαιμίες. Αποδείχτηκε ακριβής κατά τη δοκιμασία καθήλωσης της γλυκόζης (96% των καταγραφών γλυκόζης ανήκε στις ζώνες A+B της EGA και 4% στην επικίνδυνη ζώνη D, ενώ ο συντελεστής συσχέτισης ήταν ίσος με 0.932) [24]. Κατά τη χρήση της, ωστόσο, στο σπίτι ήταν πολύ λιγότερο ακριβής, καθώς ο συντελεστής

συσχέτισης ήταν ίσος με 0.64, ενώ 56% των καταγραφών ανήκαν στη ζώνη Α και 37% στη ζώνη Β [25]. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα μετεγκριτικών μελετών σε 6 άτομα με ΣΔ Τύπου Ι ήταν ανησυχητικά. Η μέση απόλυτη διαφορά μεταξύ των καταγραφών γλυκόζης από το σύστημα Pendra και των μετρήσεων γλυκόζης τριχοειδικού αίματος ήταν ίση με 52%, ενώ η EGA έδειξε ότι 4.3% των καταγραφών γλυκόζης ανήκαν στη επικίνδυνη ζώνη Ε [26]. Οι έρευνες συνεχίζονται για την ανάπτυξη αξιόπιστης ΔΣΜΓ με τη χρήση της φασματοσκόπησης της αντίστασης των ιστών.



Εικόνα 2.6: Pendra

Οπτικοί αισθητήρες

Η χρήση οπτικών αισθητήρων για τη μέτρηση της γλυκόζης, είναι μη επεμβατική τεχνική, και εκτελείται εστιάζοντας δέσμη φωτός σε κάποιο σημείο του οργανισμού. Το φως τροποποιείται από τον ιστό κατά τη μετάδοσή του διαμέσου της εστιαζόμενης περιοχής, ενώ η διάχυσή του δημιουργεί συγκεκριμένο αποτύπωμα της σύστασης του ιστού. Η απορρόφηση του φωτός από το δέρμα εξαρτάται από τα χημικά συστατικά του δέρματος, όπως είναι το νερό, η αιμογλοβίνη, η μελανίνη, το λίπος και η γλυκόζη. Η μετάδοση του φωτός για κάθε μήκος κύματος είναι συνάρτηση του πάχους, της χρωστικής και της δομής, του δέρματος, του κόκκαλου, του αίματος καθώς και άλλων υλικών. Η συγκέντρωση της γλυκόζης μπορεί να καθοριστεί από την ανάλυση των μεταβολών του οπτικού σήματος, συγκεκριμένα του μήκος κύματος, της πόλωσης ή της έντασης του φωτός. Ακολουθώς περιγράφονται οι αντίστοιχες μεθοδολογίες μέτρησης γλυκόζης.

Φασματοσκόπηση με ακτίνες πλησίον της συχνότητας της υπέρυθρης ακτινοβολίας

Η ακτινοβολία εγγύς υπέρυθρου, έχει την ικανότητα να διεισδύει στους ιστούς, σε βάθος 1 έως 100 χιλιοστά, όπου γενικά το βάθος αυξάνεται με την αύξηση του μήκους κύματος. Πραγματοποιούνται προσπάθειες μέτρησης είτε της μετάδοσης της ακτινοβολίας εγγύς υπέρυθρου, μέσω του λοβού του ώτους, του ιστού του δαχτύλου, και της απονεκρωμένης επιδερμίδας στη βάση των νυχιών, είτε της ανάκλασής της από το δέρμα του πήχυ και το βλενογόνο των χειλέων, με εύρος μήκους κύματος από 1000nm έως 2500nm. Εργαστηριακά πειράματα μέτρησης της διάχυτης ανακλαστικότητας της ακτινοβολίας εγγύς υπέρυθρου, στο δάχτυλο και στην απονεκρωμένη επιδερμίδα στη βάση των νυχιών, έδειξαν καλή συσχέτιση με τη γλυκόζη αίματος, αλλά 10% των μετρήσεων ήταν κλινικώς μη αποδεκτές. Επιπρόσθετα, μελέτες μέτρησης της διάχυτης ανακλαστικότητας της ακτινοβολίας εγγύς υπέρυθρου από το

εσωτερικό χείλος, έδειξαν καλή συσχέτιση με τη γλυκόζη αίματος, ενώ παρουσίασαν 10 λεπτά χρονική καθυστέρηση από αυτή [27]. Οι μετρήσεις της γλυκόζης επηρεάζονται σημαντικά από φυσικούς, χημικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως είναι η διακύμανση της πίεσης, της θερμοκρασίας, των γλυκεριδίων, της λευκοματίνης, της υγρασίας, της ενυδάτωσης της επιδερμίδας, καθώς και το διοξείδιο του άνθρακα και η ατμοσφαιρική πίεση.

Υπέρυθρη φασματοσκοπία

Τα συστήματα μέτρησης γλυκόζης, που εφαρμόζουν υπέρυθρη φασματοσκοπία, έχουν βάθος διείσδυσης στο δέρμα από 10 έως 50 χιλιοστά (micrometers), ενώ το μήκος κύματος κυμαίνεται από 700 έως 1000 nm. Τα συστήματα αυτά δεν μετρούν τη γλυκόζη αίματος που περιέχεται στους ιστούς. Η συγκεκριμένη τεχνική χρησιμοποιήθηκε στο στοματικό βλεννογόνο, όπου παρουσιάστηκε μόλυνση της γλυκόζης στο σημείο μέτρησης της, από το φαγητό και από την υψηλής μεταβλητότητα σίελου με χαμηλό ρυθμό έκκρισης [28].

Φασματοσκοπία Ράμαν

Η φασματοσκοπία Ράμαν μετρά την ένταση του σκεδαζόμενου φωτός, το οποίο επηρεάζεται από την ταλάντωση και την περιστροφή της σκέδασης. Διάφορες τεχνικές Ράμαν έχουν εφαρμοστεί στο αίμα, στο νερό, στον ορρό, στο πλάσμα και στο μάτι, αλλά πολλά και σημαντικά προβλήματα παραμένουν άλυτα, ώστε να μην έχουν πραγματοποιηθεί, ακόμα, δοκιμές σε ανθρώπους. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται αστάθεια του μήκους κύματος και της έντασης του λέιζερ, και σφάλματα στη μέτρηση που οφείλονται σε διάφορες χημικές ουσίες που υπάρχουν στο δείγμα του ιστού.

Φωτοακουστική Φασματοσκοπία

Η φωτοακουστική φασματοσκοπία χρησιμοποιεί μία δέσμη φωτός (optical beam) για να προκαλέσει απότομη αύξηση θερμοκρασίας στο δείγμα και κατά συνέπεια να παραχθεί ακουστικό κύμα το οποίο μπορεί να μετρηθεί από ένα μικρόφωνο. Υπάρχει άριστη συσχέτιση μεταξύ του φωτοακουστικού σήματος και των επιπέδων της γλυκόζης αίματος, στους δείκτες των χεριών, σε υγιή άτομα και σε άτομα με ΣΔ. Στην παρούσα κατάσταση, η διάταξη είναι ακριβή και ευαίσθητη σε περιβαλλοντικές παραμέτρους. Η συγκεκριμένη τεχνική, υπόκειται σε χημικές παρεμβάσεις βιολογικών μορίων, καθώς επίσης σε φυσικές παρεμβάσεις που οφείλονται στις αλλαγές θερμοκρασίας και πίεσης.

Μέτρηση της διάχυσης του σκεδαζόμενου φωτός

Η μέτρηση της διάχυσης του σκεδαζόμενου φωτός, καταγράφει τις μεταβολές του διαθλαστικού δείκτη των ιστών, και εφαρμόζεται για τη μέτρηση της γλυκόζης σε ομοιώματα των ιστών και στους ανθρώπους. Η αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο δείγμα είναι ανάλογη της αύξησης του διαθλαστικού δείκτη. Μετρήσεις στην κοιλιακή χώρα σε άτομα με ΣΔ, έδειξαν άριστη συσχέτιση μεταξύ του σκεδαζόμενου σήματος και των επιπέδων γλυκόζης αίματος

[29]. Πολλές παράμετροι συνεισφέρουν σε φυσιολογική μετατόπιση του σκεδαζόμενου σήματος, για αυτό το λόγο είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψη και να βρεθεί τρόπος αντιμετώπισης τους, κατά τη μέτρηση της γλυκόζης.

Αλλαγές της πόλωσης

Παρόλο που οι μεταβολές του οπτικού σήματος που οφείλονται στη γλυκόζη είναι μικρές, η γλυκόζη είναι καλός οπτικός περιστροφέας. Χρήση αυτού του χαρακτηριστικό έγινε κατά την διεξαγωγή *in vitro* δοκιμών μέτρησης της γλυκόζης [30]. Το δέρμα παρουσιάζει αυξημένη σκέδαση του φωτός για αυτό το λόγο είναι ακατάλληλο μέσο να εφαρμοστεί η συγκεκριμένη τεχνική. Ως σημείο μέτρησης της γλυκόζης με βάση την αλλαγή πόλωσης του φωτός, προτείνεται το υδατοειδές υγρό του οφθαλμού, ενώ και σε αυτή την περίπτωση η ανάλυση του σήματος καθίσταται δύσκολη διότι παρεμβαίνουν διάφορες οπτικά ενεργές ουσίες. Τέλος, η συγκεκριμένη τεχνική είναι ευαίσθητη σε μεταβολές της θερμοκρασίας καθώς και του PH του δείγματος.

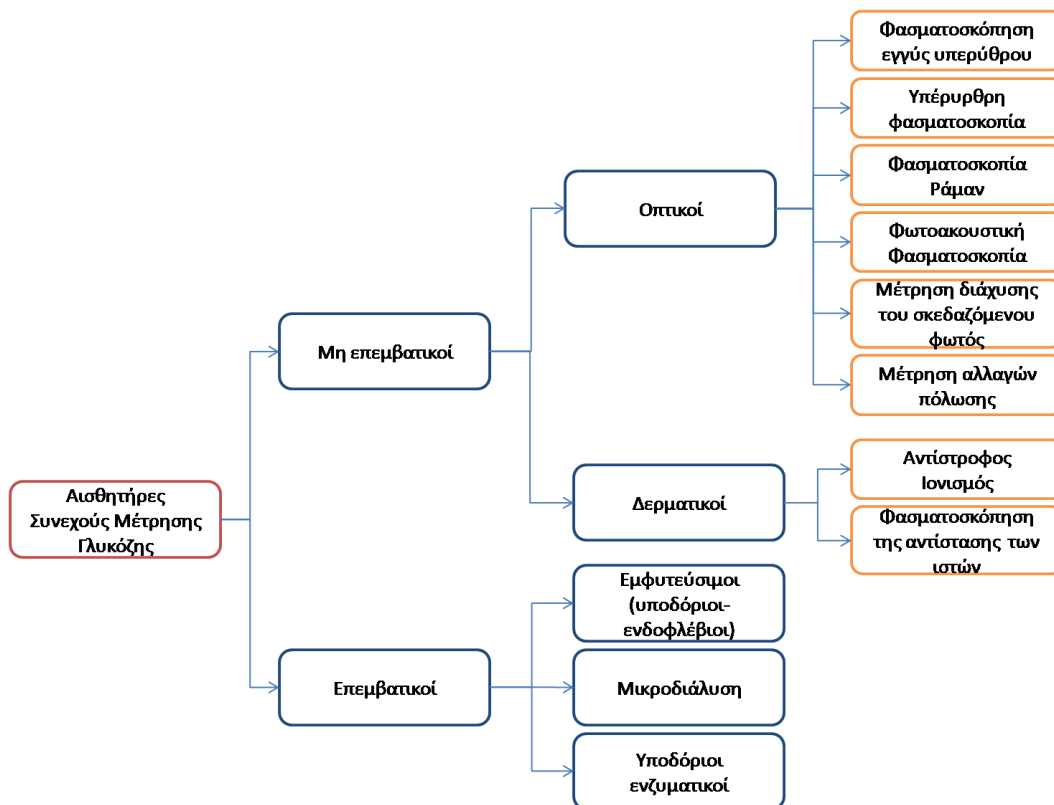
Εμφυτεύσιμοι αισθητήρες

Λόγω των περιορισμών που παρουσιάζουν οι φορητοί υποδίοιοι αισθητήρες και οι αισθητήρες που βασίζονται στην τεχνική μικροδιάλυσης, τα εξολοκλήρου εμφυτεύσιμα συστήματα μέτρησης της γλυκόζης αποτελούν μία πολλά υποσχόμενη εναλλακτική λύση. Στην παρούσα περίοδο, τα σύστημα αυτά βρίσκονται υπό ανάπτυξη ενώ πραγματοποιούνται πιλοτικές δοκιμές για την αξιολόγηση τους. Τα αναμενόμενα πλεονεκτήματα τους έναντι των διαθέσιμων αισθητήρων μέτρησης γλυκόζης, είναι:

- αυξημένος χρόνος ζωής, και συνεπώς, μείωση του αριθμού των επεμβάσεων για την εμφύτευση τους
- μικρότερη συχνότητα βαθμονόμησης, λόγω του πιο σταθερού περιβάλλοντος των ιστών που περιβάλλουν τον αισθητήρα
- πιθανώς, πιο εύκολη ενσωμάτωση σε κλειστού βρόχου συστήματα έγχυσης ινσουλίνης

Τα πρώτα αποτελέσματα από τη χρήση υποδίοιων και ενδοφλέβιων αισθητήρων μέτρησης γλυκόζης έχουν συλλεχθεί από πιλοτικές δοκιμές [31]. Παρόλο που δεν αναφέρονται σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, οι αποτυχία των εμφυτεύσιμων αισθητήρων οφείλεται σε θέματα βιοσυμβατότητας (biointerface). Οι αντιδράσεις των ιστών που περιβάλλουν τους υποδίοιους εμφυτεύσιμους αισθητήρες καθώς και οι βλάβες των ενδοφλέβιων εμφυτεύσιμων αισθητήρων, που οφείλονται στις τέμνουσες πιέσεις της ροής του κυκλοφορικού, φθείρουν τη λειτουργικότητα των αισθητήρων και μειώνουν το χρόνο ζωής τους. Στα λειτουργικά συστήματα, η ακρίβεια των μετρήσεων γλυκόζης ήταν ικανοποιητική για τα χρονικά διαστήματα με μέση διάρκεια 120 ημέρες για τους υποδίοιους εμφυτεύσιμους αισθητήρες, και 259 ημέρες για τους ενδοφλέβιους αισθητήρες. Επιπρόσθετα, η χρήση του υποδίοιου εμφυτεύσιμου αισθητήρα από άτομα με ΣΔ,

διευκόλυσε τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ενώ η σύνδεση του ενδοφλέβιου εμφυτεύσιμου αισθητήρα με εμφυτεύσιμη αντλία έγχυσης ινσουλίνης ενδοπεριτοναϊκά, προς το σχηματισμό κλειστού βρόχου συστήματος για τον έλεγχο της γλυκόζης, παρείχε ασφάλεια και καλή απόδοση. Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμών, καθιστούν επιθυμητή τη χρήση των εμφυτεύσιμων αισθητήρων, μετά τη βελτίωση της βιοσυμβατότητας και τη μείωση του κόστους..



Σχήμα 2.1: Τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη αισθητήρων συνεχούς μέτρησης γλυκόζης

2.2 Μέθοδοι Εξωγενούς Χορήγησης της Ινσουλίνης

Οι πιο διαδεδομένοι μέθοδοι εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης είναι οι ημερίσιες πολλαπλές ενέσιμες δόσεις ινσουλίνης και η συνεχής έγχυση ινσουλίνης μέσω αντλίας έγχυσης ινσουλίνης.

2.2.1 Ημερήσιες Πολλαπλές Ενέσιμες Δόσεις Ινσουλίνης

Εμπορικά διαθέσιμες εξελιγμένες συσκευές που έχουν τη μορφή στυλό, και είναι γνωστές με την ονομασία «insulin pens» αντικαθιστούν τις κλασικές σύριγγες, καθιστώντας πιο ασφαλή και εύχρηστη τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων ινσουλίνης. Αποτελούνται από το φυσίγγιο ινσουλίνης, το οποίο είτε είναι ενσωματωμένο στη συσκευή είτε αγοράζεται ξεχωριστά και περιέχει 1.5 έως 3 ml από U100/ml ινσουλίνης, και ένα όργανο ένδειξης για τη μέτρηση της δόσης, ενώ χρησιμοποιεί αναλώσιμες βελόνες για τη χορήγηση της ινσουλίνης (Εικόνα 2.7). Υπάρχουν δύο είδη στηλών ινσουλίνης: τα διαρκείας και τα εκ των προτέρων γεμισμένα. Τα στυλό ινσουλίνης διαρκείας χρησιμοποιούν επανατοποθετούμενα φυσίγγια ινσουλίνης ενώ τα εκ

των προτέρων γεμισμένα είναι εξολοκλήρου αναλώσιμα όποτε, δηλαδή, το φυσίγγιο ή το ρεζερβουάρ τελειώνει πρέπει να αντικατασταθεί όλη η μονάδα



Εικόνα 2.7: Στυλό ινσουλίνης (insulin pen) [32]

Επιπλέον, εναλλακτική λύση της κλασική σύριγγας αποτελεί το εμπορικά διαθέσιμο σύστημα ένεσης ινσουλίνης με τη μορφή πίδακα υψηλής πίεσης (insulin jet injector), το οποίο δεν χρησιμοποιεί βελόνα για την έγχυση της ινσουλίνης. Περιλαμβάνει ένα μηχανισμό υψηλής πίεσης μέσω του οποίου ψεκάζει στο δέρμα μία ποσότητα ινσουλίνης. Η συγκεκριμένη συσκευή δεν βρίσκει μεγάλη αποδοχή λόγω των ακόλουθων μειονεκτημάτων.

- Προκαλεί τοπικό ερεθισμό στο δέρμα
- Πολλοί ασθενείς αναφέρουν ότι ο πόνος από το σύστημα ένεσης ινσουλίνης με τη μορφή πίδακα υψηλής πίεσης είναι μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο κατά τη χρήση της κλασικής σύριγγας
- Απαιτεί χρόνο για την προετοιμασία και τον καθαρισμό του (κάποια νέα μοντέλα έχουν αναλώσιμο θάλαμο ψεκασμού αλλά κοστίζουν ακριβά)
- Καλύπτεται σπάνια από τα ασφαλιστικά σύστημα υγείας



Εικόνα 2.8: Σύστημα ένεσης ινσουλίνης με τη μορφή πίδακα υψηλής πίεσης (insulin jet injector) [33]

2.2.2 Αντλίες Έγχυσης Ινσουλίνης

Η αντλία έγχυσης εξασφαλίζει μια συνεχή ροή ινσουλίνης για 24 ώρες την ημέρα, και αποτελεί το πιο σύγχρονο και κατάλληλο μέσο εξωγενούς χορήγησης της ινσουλίνης όμοια με τη λειτουργία του παγκρέατος. Αποτελείται από ένα δοχείο ινσουλίνης και έναν μικροϋπολογιστή, ο οποίος παρέχει τη δυνατότητα στο χρήστη να προγραμματίζει το βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης καθώς και τις προγευματικές δόσεις ινσουλίνης. Η αντλία συνδέεται με ένα πλαστικό λεπτό σωληνάκι στην άλλη άκρη του οποίου είναι προσαρμοσμένη μια κάνουλα, διαμέσου της

οποίας διέρχεται η ινσουλίνη. Η κάνουλα εισέρχεται κάτω από το δέρμα. Η αντλία έγχυσης ινσουλίνης επιτρέπει την καθημερινή χορήγηση ινσουλίνης σε ελεγχόμενους ρυθμούς και ποσότητες, με ανώδυνο και διακριτικό τρόπο (Εικόνα 2.9).



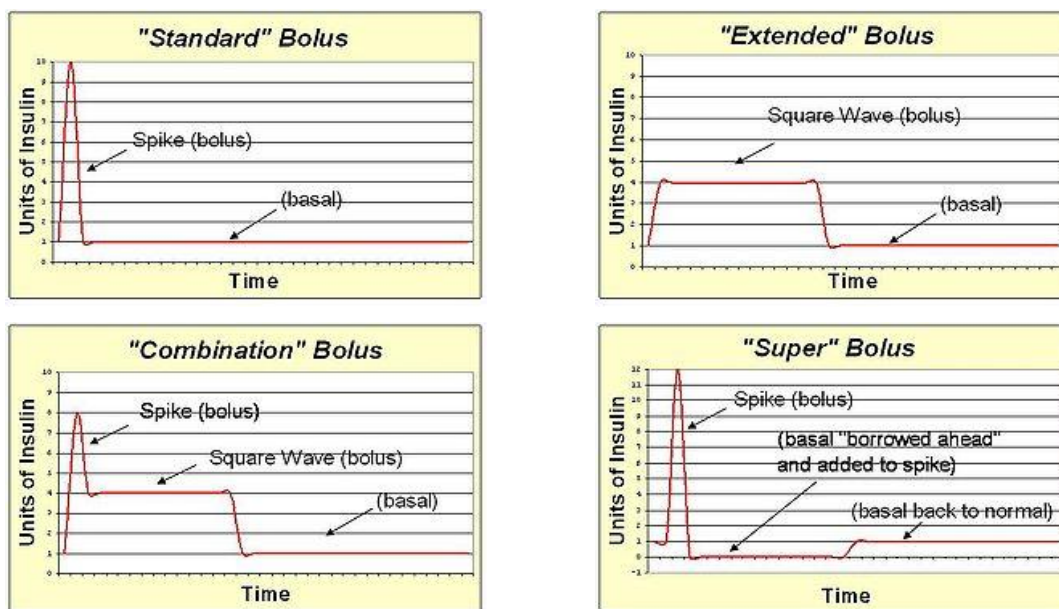
Εικόνα 2.9: Διάφορα μοντέλα αντλιών έγχυσης ινσουλίνης (insulin pumps) [34]

Τα κλινικά πλεονεκτήματα των αντλιών είναι, ότι προσφέρουν καλύτερη μεταβολική ρύθμιση και μια καλύτερη ποιότητα ζωής. Όσον αφορά τον καλύτερο μεταβολικό έλεγχο, έχει βρεθεί από μελέτες, ότι η χρήση των αντλιών σε σχέση με το σχήμα των πολλαπλών ενέσεων, βοηθά στο να έχουμε: α) βελτίωση της τιμής της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) κατά 0.5-1.0% β) μείωση του κινδύνου σοβαρής υπογλυκαιμίας, γ) μικρότερες διακυμάνσεις της γλυκόζης, λόγω της χρήσης των ταχείας δράσης και αποτελεσματικών ινσουλινών και δ) δυνατότητα χρήσης διαφορετικών βασικών ρυθμών σε διαφορετικές ώρες της ημέρας και χορήγησης extra προγευματικών δόσεων (bolus) με τη χρήση ενός κουμπιού

Στο σκέλος της καλύτερης ποιότητας ζωής, πάλι με μελέτες, έχει φανεί ότι με τη χρήση των αντλιών έχουμε: α) περισσότερο φυσιολογικές συνθήκες καθημερινότητας και βελτίωση της αίσθησης της καλής υγείας και β) αποφυγή των επώδυνων πολλαπλών ενέσεων

Υπάρχουν αρκετά εμπορικά διαθέσιμα μοντέλα αντλιών έγχυσης ινσουλίνης, με τεράστιες δυνατότητες στη χορήγηση. Τα βασικότερα χαρακτηριστικά τους είναι:

- Προγραμματισμένος βασικός 24ωρος ρυθμός, ανά ώρα (Basal)
- Επιλογή 5 διαφορετικών βασικών 24ωρων ρυθμών (π.χ. καθημερινός /σαββατοκύριακο /αθλητισμό/ εγκυμοσύνη/οδήγηση)
- Επιλογή 4 διαφορετικών γευματικών δόσεων (bolus) (π.χ. κανονική (Standard Bolus) / παρατεταμένη (Extended Bolus) / εναλλασόμενη (Combination Bolus) / ταχεία (Super Bolus)), το σχήμα των οποίων παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.2.



Σχήμα 2.2: Διάφοροι τύποι δόσεων (bolus) ινσουλίνης μέσω αντλίας

Οι τελευταίες γενιάς αντλίες έχουν την δυνατότητα να επικοινωνούν με αυτόματο καταγραφέα γλυκόζης 24ώρου (μέσω υπέρυθρων κυμάτων) (Εικόνα 2.10) και έτσι δίνουν πρόσθετα πλεονεκτήματα στο χρήστη:

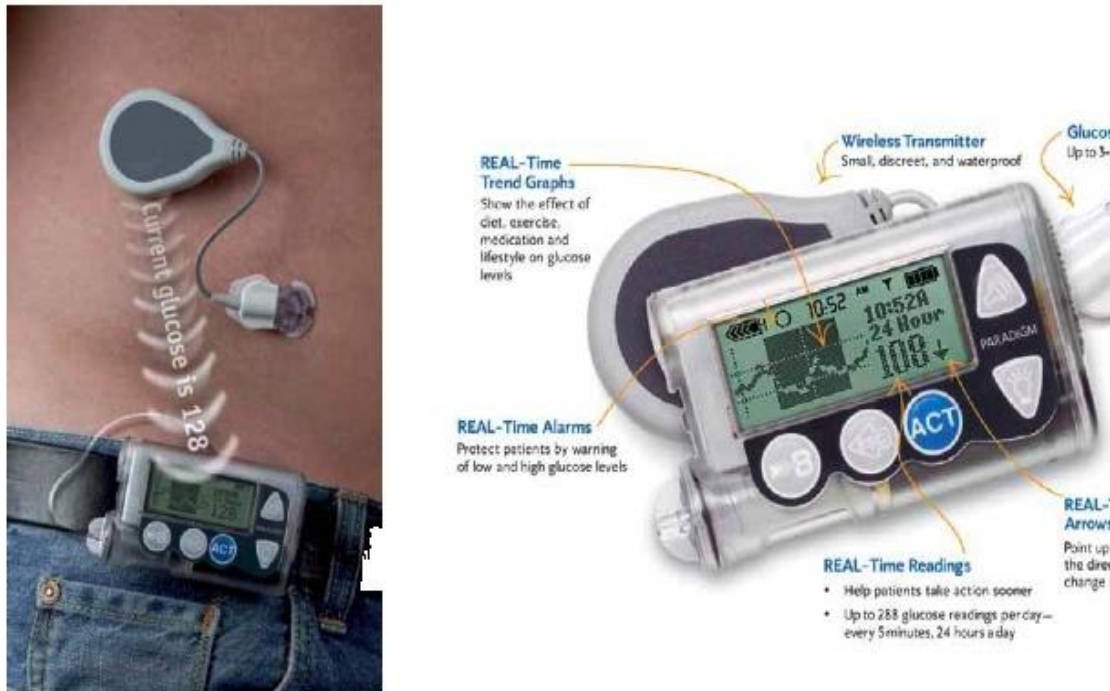
- Απαλλαγή από τις τακτικές μετρήσεις γλυκόζης από το δάκτυλο (Σε περιπτώσεις μόνο βαθμονόμησης ή επιβεβαίωσης της αντλίας, απαιτούνται τουλάχιστον 2 μετρήσεις)
- Ασύρματη επικοινωνία αισθητήρα καταγραφής γλυκόζης (πομπού) με αντλία (δέκτη), με δυνατότητα ειδοποίησης σε περιπτώσεις υπέρβασης προκαθορισμένων ορίων γλυκόζης, για αποφυγή οξέων συμβάντων
- Δυνατότητα εμφάνισης σε πραγματικό χρόνο των επιπέδων γλυκόζης ανά 5 λεπτά και γραφημάτων ή/και βελών που εμφανίζουν τις τάσεις της γλυκόζης, καθώς και δυνατότητα υπολογισμού της διορθωτικής δόσης σε σχέση με την πρόσφατα χορηγούμενη «ενεργό» ινσουλίνη

Κετοξέωση είναι δυνατόν να συμβεί σε περίπτωση που αποσυνδεθεί η αντλία χωρίς το άτομο με ΣΔ να το αντιληφθεί. Όσοι φέρουν τέτοια αντλία είναι σημαντικό να ελέγχουν τακτικά τα επίπεδα σακχάρου του αίματος προκειμένου να προσαρμόζουν ανάλογα την χορηγούμενη ινσουλίνη.

2.3 Ινσουλινοθεραπεία

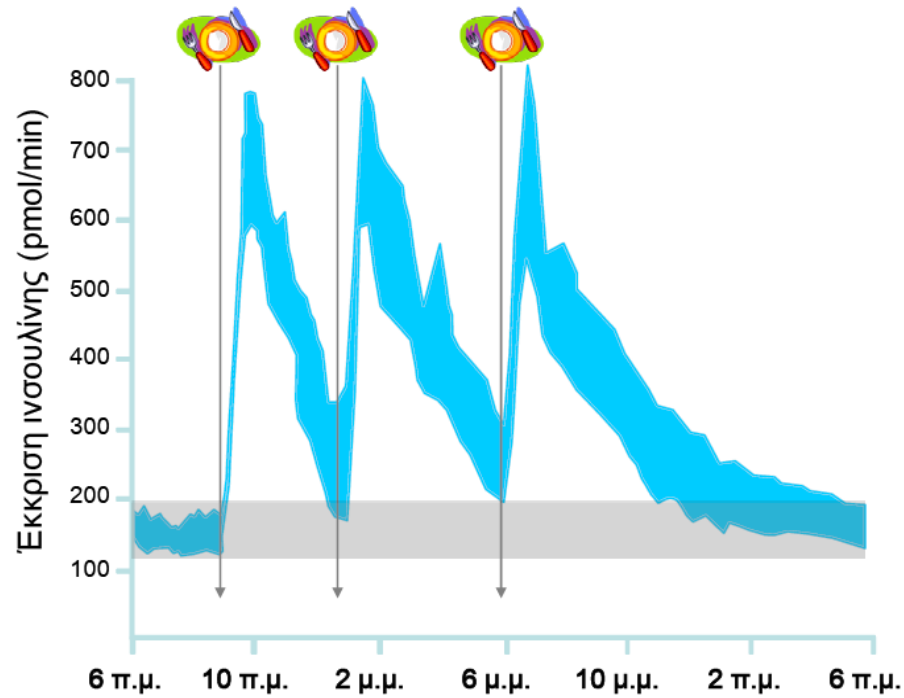
Ανάλογα του τρόπου χορήγησης ινσουλίνης και του τρόπου μέτρησης των επιπέδων γλυκόζης, το άτομο με ΣΔ έχει το λεγόμενο «ιστορικό του», το οποίο περιλαμβάνει τις τιμές

γλυκόζης και της λαμβανόμενης ινσουλίνης. Στη συνέχεια, με βάση κάποιο πίνακα διαιτολογίου, που έχει καταρτίσει ο ιατρός που τον παρακολουθεί και απευθύνεται μονάχα στο συγκεκριμένο άτομο με ΣΔ, αποφασίζει τις ενέσιμες δόσεις ινσουλίνης, σε περίπτωση που εφαρμόζει τη μέθοδο πολλαπλών ενέσιμων δόσεων ινσουλίνης, ενώ σε περίπτωση που χρησιμοποιεί αντλία έγχυσης ινσουλίνης, ο ιατρός προγραμματίζει το βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και το ίδιο το άτομο με ΣΔ επιλέγει τις προγευματικές δόσεις ινσουλίνης (Σχήμα 2.3). Κατά την εφαρμογή της μεθόδου συνεχούς έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης μέσω αντλίας, οι παράμετροι της αντλίας διαμορφώνονται με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτυγχάνεται όσο το δυνατόν πιο πιστή μίμηση του φυσιολογικού προφίλ ινσουλίνης (Σχήμα 2.4).

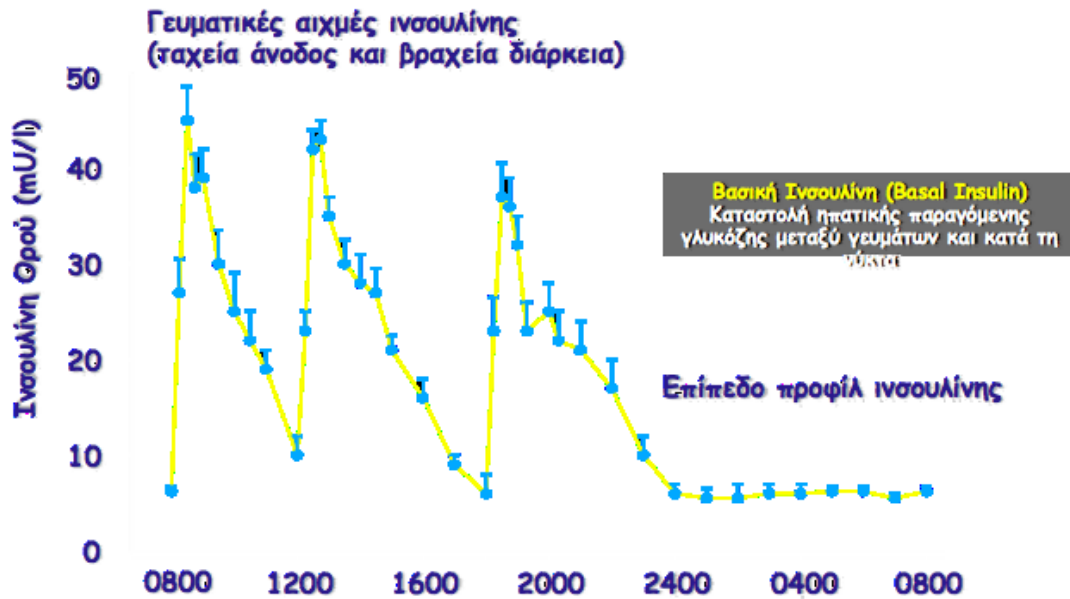


Εικόνα 2.10: Επικοινωνία αντλίας ινσουλίνης με ΔΣΜΓ, μέσω υπέρυθρων κυμάτων

Το άτομο με ΣΔ είναι υποχρεωμένο να καταγράφει στο προσωπικό του «ημερολόγιο» όχι μόνο τα επίπεδα περιεκτικότητας του αίματος σε γλυκόζη, και τη λαμβανόμενη ινσουλίνη, αλλά και οποιαδήποτε άλλη πληροφορία σχετίζεται με την ασθένειά του, όπως φαινόμενα υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας, καθώς και τις λεπτομέρειες της καθημερινότητάς του, π.χ. διατροφικές συνήθειες, αθλητική δραστηριότητα, άγχος, ασθένειες κ.λπ. Αυτού του είδους οι πληροφορίες είναι απαραίτητες για τον ιατρό που παρακολουθεί το άτομο με ΣΔ, έτσι ώστε κάθε φορά οι δοσολογίες ινσουλίνης και η δίαιτα που προτείνει να έχουν ως αποτέλεσμα τον καλύτερο δυνατό έλεγχο του μεταβολισμού της γλυκόζης, δηλαδή τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα του ατόμου με ΣΔ να μην παρουσιάζουν μεγάλες αποκλίσεις από αυτά που θα αναμένονταν σε ένα φυσιολογικό άτομο.



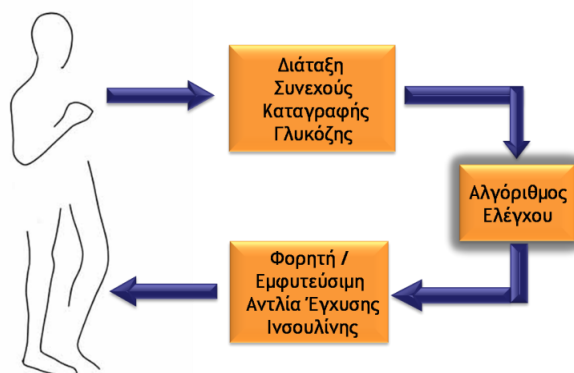
Σχήμα 2.3: Βασικοί ρυθμοί-Προγευματικές δόσεις ινσουλίνης: Η πιστότερη μίμηση του φυσιολογικού προφίλ έκκρισης ινσουλίνης [35]



Σχήμα 2.4: Φυσιολογικό προφίλ ινσουλίνης [36]

Κεφάλαιο 3. Εξωτερικό «Τεχνητό Πάγκρεας»

Για τη μείωση των βραχυπρόθεσμων (υπεργλυκαιμικά και υπογλυκαιμικά επεισόδια) και μακροπρόθεσμων (μικροαγγειοπάθειες, μακροαγγειοπάθειες, κλπ) συνεπειών του ΣΔ Τύπου Ι απαιτείται συνεχής γλυκαιμικός έλεγχος που συνίσταται στην τακτική μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης και την εξωγενή χορήγηση κατάλληλης δόσης ινσουλίνης, με σκοπό τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός φυσιολογικών ορίων. Παράλληλα, οι εξελίξεις στον τομέα των ΔΣΜΓ, των αντλιών συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης και των υπολογιστικών συστημάτων, καθιστούν ρεαλιστική την ανάπτυξη εξωτερικού «τεχνητού παγκρέατος», που επιτρέπει στην αυτόματη εύρεση του βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης κλείνοντας το βρόχο μεταξύ μετρητικών διατάξεων και αντλιών έγχυσης ινσουλίνης.



Σχήμα 3.1: Σχηματικό διάγραμμα «τεχνητού παγκρέατος»

Συγκεκριμένα, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.1, η πληροφορία από τον αισθητήρα μέτρησης γλυκόζης μεταφέρεται σε ειδικό υπολογιστικό σύστημα και με βάση κατάλληλο

αλγόριθμο ελέγχου προσδιορίζονται οι παράμετροι της αντλίας για την απελευθέρωση της βέλτιστης, για το συγκεκριμένο άτομο με ΣΔ Τύπου Ι, ποσότητας ινσουλίνης. Στο παρόν κεφάλαιο πραγματοποιείται επισκόπηση των μεθοδολογιών ανάπτυξης συστημάτων εκτίμησης επιπέδων γλυκόζης και προσδιορισμού βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης, καθώς και των διαδικασιών ελέγχου της απόδοσης και της αξιοπιστίας τους

3.1 Αλγόριθμοι Ελέγχου Γλυκόζης Κλειστού Βρόχου

Έρευνες προς την ανάπτυξη αλγόριθμων ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης έχουν ξεκινήσει από το 1964, όπου ο Kadish υλοποίησε σερβομηχανισμό για την παρακολούθηση και τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης [37]. Συγκεκριμένα, το σύστημα περιλάμβανε έναν καθετήρα για την ενδοφλέβια μέτρηση της γλυκόζης, ενώ η ινσουλίνη και το γλυκογόνο χορηγούνταν μέσω σύριγγών. Όταν τα επίπεδα γλυκόζης κυμαίνονταν μεταξύ των τιμών 50 *mg/dl* και 150 *mg/dl*, διακόπτονταν οι παροχές φαρμάκων και από τις δύο σύριγγες. Στην περίπτωση που η συγκέντρωση της γλυκόζης ξεπερνούσε τα 150 *mg/dl*, απελευθερώνονταν ποσότητα ινσουλίνης μέσω της αντίστοιχης σύριγγας, ενώ όταν η γλυκόζη ήταν χαμηλότερη από 50 *mg/dl* ενεργοποιούνταν η σύριγγα γλυκογόνου για τη χορήγηση ποσότητας γλυκογόνου. Η συχνότητα λειτουργίας του συγκεκριμένου συστήματος ήταν ίση με 15 δευτερόλεπτα. Η απόδοσή του ήταν χαμηλή λόγω της έλλειψης ουσιαστικών υπολογισμών για τη ρύθμιση του συστήματος γλυκόζης/ινσουλίνης. 10 χρόνια αργότερα, το 1974 δύο ανεξάρτητες ομάδες με επικεφαλής τους Albisser [38], [39] στο Τορόντο και Pfeider [40] στην Ουλμ, ανέπτυξαν «Τεχνητό Πάγκρεας», συνδυάζοντας ΔΣΜΓ με έναν μικροϋπολογιστή, ο οποίος ενσωμάτωνε αλγόριθμους εκτίμησης της ποσότητας έγχυσης ινσουλίνης, για την αυτόματη χορήγησή της. Από τις συγκεκριμένες μελέτες, φανερώθηκε η δυνατότητα επίτευξης σχεδόν φυσιολογικής ομοιόστασης της γλυκόζης σε άτομα με ΣΔ Τύπου Ι, ενώ προέκυψε η εμπορικά διαθέσιμη συσκευή “Biostator” [41], η οποία βγήκε στην παραγωγή το 1977 και χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα σε ερευνητικά εργαστήρια. Παρόλο που ο “Biostator” είναι πρωτοποριακή συσκευή, υπόκειται σε σοβαρούς περιορισμούς. Απαιτεί διαρκεί επίβλεψη, είναι ογκώδης (Εικόνα 3.1), και λαμβάνει διαρκώς ενδοφλέβιες ποσότητες αίματος για τη μέτρηση της γλυκόζης. Ο αρχικός αλγόριθμος τιποδότησης της ινσουλίνης, βελτιώθηκε από τον Albisser και την ομάδα του [38] εισάγοντας κατάλληλους υπολογισμούς, οι οποίοι λάμβαναν υπόψη το ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης. Στη συνέχεια ακολούθησαν περαιτέρω τροποποιήσεις [42], [43], [44] που στόχευαν στη μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας και υπερινσουλιναιμίας. Από την αξιολόγηση αυτών των αλγόριθμων [45], προέκυψε ότι απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για τη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης.

Όπως έχει προαναφερθεί, τις τελευταίες δύο δεκαετίες σημειώνεται ραγδαία τεχνολογική ανάπτυξη, η οποία οδήγησε στην υλοποίηση φορητών ΔΣΜΓ και αντλιών έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης. Αυτοί οι παράγοντες αποτέλεσαν κίνητρο για την ανάπτυξη προηγμένων αλγορίθμων

ελέγχου γλυκόζης. Προς αυτή την κατεύθυνση, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μεθοδολογίες ελέγχου [46], [47]: i) Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός-ΑΟΔ (Proportional Integral Derivative-PID), έλεγχος ii) βέλτιστος γραμμικός έλεγχος (linear optimal control), iii) αυτοσυντονιζόμενος έλεγχος (self-tuning adaptive control), iv) H_∞ έλεγχος, και v) έλεγχος βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης (Model Predictive Control-MPC). Στις επόμενες παραγράφους, περιγράφεται το θεωρητικό υπόβαθρο των προαναφερθέντων μεθοδολογιών ελέγχου, καθώς και ο τρόπος εφαρμογής τους προς την ανάπτυξη ελεγκτών γλυκόζης.



Εικόνα 3.1: Biostator

3.1.1 Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός έλεγχος

Ο ΑΟΔ είναι ο πιο κλασικός και διαδεδομένος τύπος ελεγκτή, και περιγράφεται από την Εξίσωση 3.1

$$u(t) = u_0 + k_c \left[e(t) + \frac{1}{\tau_i} \int e(t) dt + \tau_D \frac{de(t)}{dt} \right] \quad (3.1)$$

όπου $e(t) = r(t) - y(t)$, αντιπροσωπεύει το σφάλμα μεταξύ της επιθυμητής εξόδου (r) και της τρέχουσας μέτρησης της εξόδου του συστήματος (y), u είναι η μεταβλητή ελέγχου και u_0 είναι σταθερός όρος. Όπως φαίνεται από την Εξίσωση 3.1, η μεταβλητή ελέγχου αποτελείται από το άθροισμα ενός σταθερού όρου και επιπλέον τριών όρων: i) ο αναλογικός όρος που αντιστοιχεί στη διαφορά της τρέχουσας μέτρησης της εξόδου του συστήματος από το επιθυμητό της επίπεδο, καθορίζοντας έτσι την επίδραση του σφάλματος (e), ii) ο ολοκληρωτικός όρος, που είναι το εμβαδό μεταξύ της πραγματικής καμπύλης της εξόδου του συστήματος και της επιθυμητής καμπύλης, και καθορίζει την επίδραση των πρόσφατων σφαλμάτων (e), και iii) ο διαφορικός όρος, που αντιστοιχεί στο ρυθμό μεταβολής του σφάλματος (e).

Οι παράμετροι K_c , t_D , και t_i αντιπροσωπεύουν το αναλογικό κέρδος, το ολοκληρωτικό κέρδος, και το διαφορικό κέρδος, αντίστοιχα. Η επιλογή αυτών των παραμέτρων καθορίζει τα χαρακτηριστικά του ΑΟΔ ελεγκτή. Συγκεκριμένα, η παράμετρος K_c επηρεάζει το χρόνο ανύψωσης και μειώνει το μόνιμο σφάλμα, χωρίς όμως να το εξαλείφει. Η παράμετρος t_D επηρεάζει την σταθερότητα του συστήματος, μειώνοντας την υπερύψωση και βελτιώνοντας τη μεταβατική απόκριση, η οποία χαρακτηρίζεται από τον αριθμό των ταλαντώσεων μέχρι την τελική ισορροπία του συστήματος. Η παράμετρος t_i μπορεί να εξαλείψει το μόνιμο σφάλμα αλλά

ταυτόχρονα, μπορεί να οδηγήσει το σύστημα σε χειρότερη μεταβατική απόκριση. Όταν ο ΑΟΔ αλγόριθμος ελέγχου χρησιμοποιείται για την ανάπτυξη εξωτερικού «τεχνητού παγκρέατος», η μετρούμενη έξοδος του συστήματος (y) αντιπροσωπεύεται από την τρέχουσα μέτρηση της γλυκόζης ενώ το επιθυμητό επίπεδο της εξόδου (r) είναι το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης. Επιπρόσθετα, ο σταθερός όρος u_0 αντιστοιχεί στο βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης

Κατά την εφαρμογή του ΑΟΔ ελεγκτή προς την ανάπτυξη αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης, η φυσική σημασία του αναλογικού, ολοκληρωτικού, και διαφορικού όρου, ερμηνεύεται ως ακολούθως. Είναι ευνόητο, ότι στην περίπτωση που η συγκέντρωση της γλυκόζης αυξάνεται και απομακρύνεται από το επιθυμητό της επίπεδο, απαιτείται μεγαλύτερη ποσότητα ινσουλίνης. Η δόση της ινσουλίνης, δηλαδή, σχετίζεται άμεσα με τον αναλογικό όρο. Ο διαφορικός όρος βασίζεται στο ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης. Έστω, δηλαδή, ότι οι συγκεντρώσεις γλυκόζης των ασθενών Α και Β είναι 150 mg/dl και οι ρυθμοί αύξησης των συγκεντρώσεων είναι 1 mg/dl/min και 2 mg/dl/min , αντίστοιχα. Παρόλο που το αναλογικό σφάλμα είναι το ίδιο, ο ασθενής Β χρειάζεται μεγαλύτερη ποσότητα ινσουλίνης από τον ασθενή Α λόγω του αυξημένου ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης. Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί ότι ο διαφορικός όρος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος σε δεδομένα με θόρυβο, για αυτό το λόγο σε πολλές περιπτώσεις χρησιμοποιείται φίλτρο διέλευσης χαμηλών συχνοτήτων στα δεδομένα γλυκόζης, πριν την εισαγωγή τους στον ελεγκτή. Ο ολοκληρωτικός όρος σχετίζεται με την εξέλιξη της γλυκόζης για ένα χρονικό διάστημα. Έστω ότι οι συγκεντρώσεις γλυκόζης δύο ασθενών είναι ίσες με 200 mg/dl και ο ρυθμός μεταβολής τους τα τελευταία 10 λεπτά είναι ίσος με μηδέν. Επομένως ο αναλογικός και ο διαφορικός όρος είναι ίσοι. Ωστόσο, ο ασθενής Α βρίσκεται στο επίπεδο γλυκόζης 200 mg/dl για τρεις ώρες, ενώ ο ασθενής Β για 20 λεπτά (πριν από την τρέχουσα χρονική στιγμή είχε χαμηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης). Το ολοκλήρωμα της καμπύλης της γλυκόζης για τις προηγούμενες έστω 5 ώρες είναι μεγαλύτερο στον ασθενή Α από το αντίστοιχο στον ασθενή Β. Κατά συνέπεια απαιτείται μεγαλύτερη ποσότητα ινσουλίνης στον ασθενή Α από ό,τι στον ασθενή Β [48].

Ο Steil και η ομάδα του υποστηρίζουν ότι η φυσιολογική λειτουργία του παγκρέατος είναι όμοια με του ΑΟΔ ελεγκτή [48]. Συγκεκριμένα, έστω ότι συμβαίνει απότομη αύξηση της γλυκόζης. Η πρώτη φάση της απόκρισης του παγκρέατος περιλαμβάνει μία αρχική και άμεση απελευθέρωση της ινσουλίνης (εντός 5-10 λεπτών) η οποία μπορεί να συσχετιστεί με την ταχεία αύξηση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης (διαφορικός όρος). Ακολουθεί χαμηλότερη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης (δεύτερη φάση απόκρισης), η οποία διαρκεί για όσο χρονικό διάστημα η γλυκόζη διατηρείται σε υψηλά επίπεδα, και σχετίζεται άμεσα με τον αναλογικό όρο. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι κατά τη δεύτερη φάση απόκρισης, η έκκριση της ινσουλίνης εφαρμόζει με έμμεσο τρόπο και τον ολοκληρωτικό όρο: η έκκριση της ινσουλίνης μετά από τρεις ώρες υψηλής συγκέντρωσης της γλυκόζης σε σταθερό επίπεδο, είναι μεγαλύτερη από ό,τι είναι η αντίστοιχη μετά από 1 ώρα. Επιπλέον, ο ολοκληρωτικός όρος περιλαμβάνει και το βασικό ρυθμό έκκρισης

ινσουλίνης, ο οποίος εκκρίνεται διαρκώς όταν η γλυκόζη διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα, ακόμα και στην περίπτωση που δεν έχει ληφθεί κάποιο γεύμα.

Με βάση τη συνδυασμένη εφαρμογή του ΑΟΔ αλγόριθμου ελέγχου και της μεθόδου επανατοποθέτησης των πόλων, αναπτύχθηκε εξωτερικό «τεχνητό πάγκρεας»[48], [49], [50] το οποίο χρησιμοποιεί υποδόριες μετρήσεις γλυκόζης, μέσω τύπου βελόνας (needle-type) αισθητήρα μέτρησης γλυκόζης, και υπολογίζει υποδόριους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης μέσω αντλίας έγχυσης ινσουλίνης. Ο σχεδιασμός του συγκεκριμένου ελεγκτή βασίστηκε στη χρήση: i) Αναλογικού-Διαφορικού κανόνα ελέγχου, για την περιγραφή της σχέσης μεταξύ της γλυκόζης αίματος και της ινσουλίνης πλάσματος, που συμβαίνει σε υγιές άτομο, και ii) ενός φαρμακοκινητικού μοντέλου για την προσομοίωση της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης σε άτομο με ΣΔ Τύπου Ι. Εφαρμόζοντας τη μέθοδο επανατοποθέτησης των πόλων, ο τελικός νόμος ελέγχου προέκυψε από κατάλληλη αντικατάσταση του μοντέλου (ii) στο μοντέλο (i), με σκοπό την ικανοποίηση της απαίτησης η δυναμική εξέλιξη της ινσουλίνης πλάσματος ατόμου με ΣΔ Τύπου Ι να ακολουθεί την αντίστοιχη δυναμική εξέλιξη της ινσουλίνης πλάσματος υγιούς ατόμου. Η απόδοση του ελεγκτή αξιολογήθηκε ενδοοσοκομειακά σε 10 άτομα με ΣΔ Τύπου Ι κατά τη λήψη 75g γλυκόζης και ενός προκαθορισμένου γεύματος, χρησιμοποιώντας ινσουλίνη βραχείας δράσης και κανονική ινσουλίνη. Ο ελεγκτής αποκρίθηκε αποτελεσματικά κατά την εφαρμογή ινσουλίνης βραχείας δράσης ενώ η κανονική ινσουλίνη είχε ως αποτέλεσμα υπεργλυκαιμικά επεισόδια να διαδέχονται υπογλυκαιμικά επεισόδια. Τα συγκεκριμένα ενδοοσοκομειακά πειράματα ανέδειξαν την ικανότητα του ελεγκτή, να ρυθμίζει τα επίπεδα γλυκόζης αλλά η προκειμένη τεχνική ελέγχου δεν είναι προσαρμοστική, ενώ απαιτεί τακτική επανεκτίμηση των παραμέτρων των μοντέλων, η οποία εφαρμόζεται δύσκολα στην κλινική πράξη.

Εφαρμόζοντας ΑΟΔ στρατηγική ελέγχου, αναπτύχθηκαν 4 (τέσσερις) ελεγκτές γλυκόζης [51], οι οποίοι λαμβάνουν μετρήσεις ενδοφλέβιας γλυκόζης και εκτιμούν τους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο, που απελευθερώνονται από αντλία έγχυσης ινσουλίνης. Συγκεκριμένα αναπτύχθηκαν: i) ΑΟΔ ελεγκτής χωρίς τη χορήγηση προγευματικών δόσεων ινσουλίνης, ii) ΑΟΔ ελεγκτής με χορήγηση προγευματικών δόσεων ινσουλίνης, iii) ΑΟΔ ελεγκτής του οποίου η λειτουργία ξεκινάει μετά τη χορήγηση προγευματικών δόσεων ινσουλίνης, iv) ΑΟΔ ελεγκτής του οποίου η λειτουργία ξεκινάει μετά τη χορήγηση προγευματικών δόσεων ινσουλίνης και υπόκειται σε διαρκώς μεταβαλλόμενο επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης. Κατά τη διεξαγωγή υπολογιστικών πειραμάτων του ΑΟΔ ελεγκτή (περιπτώσεις i και ii), παρατηρήθηκαν, έντονα υπογλυκαιμικά επεισόδια μετά τη λήψη γευμάτων διότι τα αυξημένα επίπεδα της μεταγευματικής γλυκόζης προκαλούσαν απότομη αύξηση της ινσουλίνης. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος, αναπτύχθηκαν οι ΑΟΔ ελεγκτές (περιπτώσεις iii και iv), οι οποίοι θέτονται σε λειτουργία μετά τη λήψη των προγευματικών δόσεων ινσουλίνης και των γευμάτων. Στη συγκεκριμένη μελέτη, δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή του χρονικού διαστήματος που μεσολαβεί μετά τη λήψη γευμάτων μέχρι την εκκίνηση της λειτουργίας του ελεγκτή, διότι σε

περίπτωση που η λειτουργία του ΑΟΔ ξεκινήσει πολύ νωρίς, υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων, ενώ σε περίπτωση που ξεκινήσει πολύ αργά, το μέγιστο της καμπύλης της μεταγευματικής γλυκόζης μπορεί να είναι εξαιρετικά αυξημένο. Επιπρόσθετα η επιλογή ενός πρωτότυπου δυναμικά μεταβαλλόμενου επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης (περίπτωση iv), βελτιώνει σημαντικά την απόδοση του ελεγκτή, καθιστώντας έτσι το συγκεκριμένο ελεγκτή πιο αποτελεσματικό από τους υπόλοιπους 3. Στο πλαίσιο πρόσφατης ερευνητικής μελέτης [51], αναπτύχθηκε ελεγκτής γλυκόζης βασισμένος στη συνδυασμένη χρήση ΑΟΔ ελέγχου και προγευματικών δόσεων ινσουλίνης οι οποίες αντιστοιχούν στο 25-50% της προϋπολογισμένης τιμής τους. Ο συγκεκριμένος ελεγκτής επιτυγχάνει καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο σε σύγκριση με έναν απλό ΑΟΔ ελεγκτή γλυκόζης.

3.1.2 Βέλτιστος Γραμμικός Έλεγχος

Ο Βέλτιστος γραμμικός έλεγχος χαρακτηρίζεται από πολυμεταβλητότητα, δηλαδή αντιμετωπίζει συστήματα με πολλαπλές εισόδους και εξόδους. Εφαρμόζεται στις περιπτώσεις που απαιτείται ελαχιστοποίηση κάποιου κριτηρίου κόστους, η οποία οδηγεί στο σχεδιασμό κατάλληλου νόμου ελέγχου. Ο νόμος ελέγχου είναι ένα σύστημα Διαφορικών Εξισώσεων (ΔΕ), που περιγράφει τη δυναμική εξέλιξη των μεταβλητών ελέγχου. Η συνάρτηση κόστους εξαρτάται από τις μεταβλητές κατάστασης και ελέγχου [53]. Έστω ένα γραμμικό σύστημα που περιγράφεται από τις παρακάτω εξισώσεις καταστάσεις (Εξισώσεις 3.2, 3.3):

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A}\mathbf{x} + \mathbf{B}\mathbf{u} \quad (3.2)$$

$$\dot{\mathbf{y}} = \mathbf{C}\mathbf{x} \quad (3.3)$$

όπου \mathbf{x} , \mathbf{y} και \mathbf{u} είναι διανύσματα μεταβλητών κατάστασης, εξόδου και εισόδου, αντίστοιχα, ενώ \mathbf{A} , \mathbf{B} , \mathbf{C} , είναι πίνακες με σταθερούς συντελεστές.

Μία συνήθης συνάρτηση κόστους για το συγκεκριμένο γραμμικό σύστημα περιγράφεται από την Εξίσωση 3.4:

$$J = \int (\mathbf{x}^T(t)\mathbf{Q}\mathbf{x}(t) + \mathbf{u}^T(t)\mathbf{R}\mathbf{u}(t))dt \quad (3.4)$$

όπου οι πίνακες \mathbf{R} και \mathbf{Q} είναι θετικά ημιορισμένους¹ και θετικά ορισμένος πίνακας, αντίστοιχα. Το συγκεκριμένο πρόβλημα ελαχιστοποίησης επιλύεται μέσω του τετραπλού γραμμικού ρυθμιστή (Linear Quadratic Regulator-LQR), ο οποίος περιγράφεται από την Εξίσωση 3.5

$$\mathbf{u}(t) = -\mathbf{K}(t)\mathbf{x}(t) \quad (3.5)$$

όπου το $\mathbf{K}(t)$ αναπαριστά το κέρδος ελέγχου και υπολογίζεται από τις εξισώσεις Riccati.

¹ Ένας πίνακας \mathbf{A} ορίζεται ως θετικά ορισμένος ή θετικά ημιορισμένος, όταν: $q(\mathbf{x}) = \mathbf{x} \cdot \mathbf{A} \cdot \mathbf{x}^T > 0$, και $q(\mathbf{x}) = \mathbf{x} \cdot \mathbf{A} \cdot \mathbf{x}^T \geq 0$, αντίστοιχα, για κάθε \mathbf{x}

Κατά την εφαρμογή του βέλτιστου γραμμικού ελέγχου για την ανάπτυξη αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης, οι μεταβλητές κατάστασης, συνήθως είναι η γλυκόζη και η ινσουλίνη ενώ σε κάποιες περιπτώσεις είναι οι διαφορές της γλυκόζης και της ινσουλίνης από τις αντίστοιχες τιμές τους στη μόνιμη κατάσταση ισορροπίας (Εξίσωση 3.6)

$$\mathbf{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} G - G_b \\ I - I_b \end{bmatrix} \quad (3.6)$$

όπου G_b και I_b αντιπροσωπεύουν τις συγκεντρώσεις στη μόνιμη κατάσταση ισορροπίας (ή τις βασικές συγκεντρώσεις) της γλυκόζης και της ινσουλίνης, αντίστοιχα. Ο τετραπλός γραμμικός ρυθμιστής χρησιμοποιείται συχνά στην ανάπτυξη ελεγκτών γλυκόζης κλειστού βρόχου, διότι κατά την εφαρμογή γραμμικής προσέγγισης σε μη γραμμικά μοντέλα μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης, ανακτάται η μορφή της Εξίσωσης (3.2).

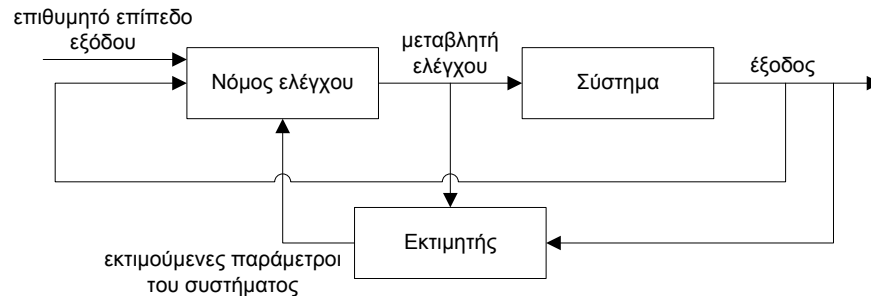
Αναπτύχθηκε «τεχνητό πάγκρεας» εφαρμόζοντας τη θεωρία βέλτιστου γραμμικού ελέγχου σε γραμμικό μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης ατόμου με ΣΔ Τύπου Ι [54], το οποίο εκτιμά ενδοφλέβιους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης ενώ λαμβάνει ενδοφλέβιες συγκεντρώσεις γλυκόζης. Ο εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης είναι συνάρτηση της τρέχουσας συγκέντρωσης ινσουλίνης και γλυκόζης. Η συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη εξέτασε, μέσω υπολογιστικών πειραμάτων, την ικανότητα του ελεγκτή να ρυθμίζει τα επίπεδα της γλυκόζης σε περίπτωση αρχικών υπεργλυκαιμικών καταστάσεων, ενώ παρέλειψε να εξετάσει τον ελεγκτή σε διαταραχές γεύματος.

Σε αυτό το σημείο πρέπει να προστεθεί ότι, η μορφή της εξίσωσης (3.2) προϋποθέτει ότι όλες οι μεταβλητές κατάστασης είναι μετρούμενες. Πρακτικά, ωστόσο, κάποιες από αυτές είναι μετρούμενες και κάποιες όχι, και επιπλέον το σύστημα υπόκειται σε θόρυβο. Ισχυρό εργαλείο για την αντιμετώπιση των συγκεκριμένων προβλημάτων, είναι η τεχνική της **βέλτιστης εκτίμησης**. Συγκεκριμένα, η τεχνική της βέλτιστης εκτίμησης χρησιμοποιεί τους στατιστικούς δείκτες των μετρήσεων και των αντίστοιχων προστιθέμενων θορύβων και πετυχαίνει καλύτερη εκτίμηση των μεταβλητών κατάστασης. Η τεχνική βέλτιστης εκτίμησης βρίσκει εφαρμογή στην ανάπτυξη εξωτερικών «τεχνητών παγκρέατων» εκτιμώντας, σε πραγματικό χρόνο, τις συγκεντρώσεις υποδόριας γλυκόζης ή της γλυκόζης αίματος από δεδομένα που υπόκεινται σε θόρυβο, ο οποίος προστίθεται κατά τη μέτρηση της γλυκόζης από τον αισθητήρα [55], [56]. Η πιο διαδεδομένη τεχνική βέλτιστης εκτίμησης είναι το φίλτρο Kalman.

3.1.3 Αυτοσυντονιζόμενος Έλεγχος

Ο αυτοσυντονιζόμενος έλεγχος, είναι κατάλληλος σε προβλήματα ελέγχου ενός συστήματος, όταν το σύστημα έχει μεταβλητές ή αβέβαιες παραμέτρους. Η συγκεκριμένη στρατηγική ελέγχου, περιέχει έναν *αλγόριθμο εκτίμησης* (αναγνώρισης) των μεταβαλλόμενων άγνωστων παραμέτρων του συστήματος. Η αρχιτεκτονική ενός συστήματος αυτοσυντονιζόμενου ελέγχου παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.2. Ο Νόμος ελέγχου μπορεί να είναι ΑΟΔ, ή ελαχιστοποίηση κάποιας συνάρτησης

κόστους κ.τ.λ. Οι παράμετροι του Νόμου ελέγχου ρυθμίζονται σε πραγματικό χρόνο παράλληλα με την λειτουργία του συστήματος, μέσω κάποιου αλγορίθμου έμμεσης προσαρμογής των παραμέτρων ελέγχου από τις εκτιμούμενες παραμέτρους του συστήματος



Σχήμα 3.2: Αρχιτεκτονική ενός συστήματος αυτοσυντονιζόμενου ελέγχου

Έστω το μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης που περιγράφεται από την Εξίσωση 3.7, [57]

$$G_k = F(G_{k-1}, \dots, G_{k-n}, I_k, \dots, I_{k-m}, \Theta) \quad (3.7)$$

όπου G_k και I_k αναπαριστούν τη συγκέντρωση γλυκόζης και την έγχυση ινσουλίνης κατά τη χρονική στιγμή k , αντίστοιχα, ενώ Θ είναι οι άγνωστες παράμετροι του συστήματος. Σε κάθε χρονική στιγμή το σύνολο των παραμέτρων Θ ενημερώνεται, με βάση τη μέτρηση της γλυκόζης τη χρονική στιγμή k (G_k). Ταυτόχρονα, υπολογίζεται η πρόβλεψη της γλυκόζης (G_{k+1}) για την επόμενη χρονική στιγμή, την οποία χρησιμοποιεί ο ελεγκτής για την εκτίμηση του επόμενου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης. Συγκεκριμένα, ο εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης υπολογίζεται από την ελαχιστοποίηση της συνάρτησης κόστους που περιγράφεται από την Εξίσωση 3.8

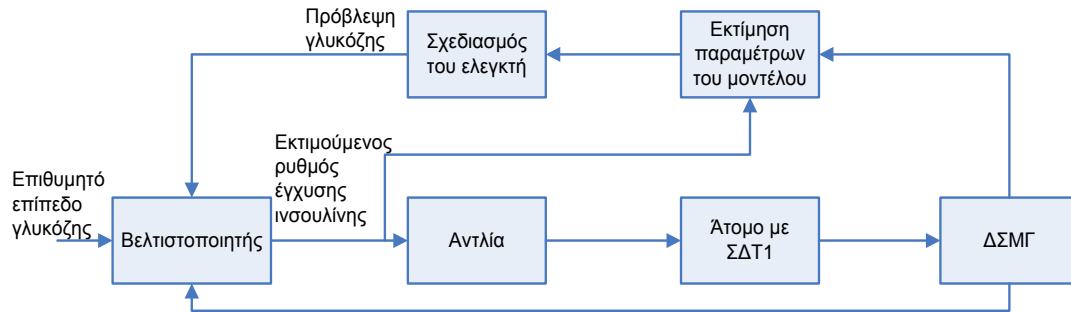
$$J_k = (G_{k+1} - G_b)^2 - \Gamma \cdot I_{k+1}^2 \quad (3.8)$$

όπου G_b είναι το σήμα αναφοράς (επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης) και Γ είναι συντελεστής βαρύτητας. Οι υπολογισμοί για την εκτίμηση των παραμέτρων και την ελαχιστοποίηση της συνάρτησης κόστους απλοποιούνται σημαντικά, στην περίπτωση που το μοντέλο F είναι γραμμικό.

Δεδομένου ότι η συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης, χαρακτηρίζεται από έντονες διαφοροποιήσεις μεταξύ των ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι καθώς και στο ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας, αρκετοί ερευνητές στράφηκαν προς την ανάπτυξη αυτοσυντονιζόμενων ελεγκτών για τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης [57]-[61]. Στο Σχήμα 3.3 παρουσιάζεται η αρχιτεκτονική του αυτοσυντονιζόμενου ελεγκτή γλυκόζης. Οι καταγραφές γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης, το οποίο προβλέπει το επόμενο επίπεδο γλυκόζης. Η

πρόβλεψη γλυκόζης εισέρχεται στον βελτιστοποιητή για την ελαχιστοποίηση κατάλληλης συνάρτησης κόστους και τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης.

Συγκεκριμένα, στην ερευνητική μελέτη [58], αναπτύχθηκε «τεχνητό πάγκρεας», για τον προσδιορισμό των παραμέτρων αντλιών έγχυσης ινσουλίνης με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος εντός των φυσιολογικών ορίων. Για την πρόβλεψη των επιπέδων γλυκόζης, χρησιμοποιήθηκε απλοποιημένο, διακριτό μαθηματικό μοντέλο προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης, οι παράμετροι του οποίου εκτιμώνται σε πραγματικό χρόνο από τον επαναληπτικό αλγόριθμο εκτίμησης ελαχίστων τετραγώνων. Στην ερευνητική μελέτη [60] πραγματοποιήθηκαν πειράματα σε διαβητικούς κύονες, αναδεικνύοντας την καταλληλότητα του αυτοσυντονιζόμενου ελέγχου για τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης.



Σχήμα 3.3: Αρχιτεκτονική αυτοσυντονιζόμενου ελεγκτή γλυκόζης

3.1.4 H_∞ Ελεγκτής

Ο H_∞ ελεγκτής [62] έχει προταθεί για την αντιμετώπιση συστημάτων που υπόκεινται σε διαταραχές και αβεβαιότητα ως προς τις παραμέτρους.

Έστω ένα δυναμικό σύστημα με αβέβαιες παραμέτρους, το οποίο περιγράφεται από την Εξίσωση 3.9.

$$\begin{aligned}
 \dot{\mathbf{x}}(t) &= \mathbf{A}_0 \cdot \mathbf{x}(t) + \mathbf{A}_1 \cdot \mathbf{x}(t - \tau(t)) + \mathbf{B}_1 \cdot \mathbf{w}(t) + \mathbf{B}_2 \cdot \mathbf{u}(t - \tau_2(t)) + \\
 & f_0(\mathbf{x}(t), t) + f_1(\mathbf{x}(t - \tau_1(t)), t) + f_2(\mathbf{x}(t - \tau_2(t)), t), \\
 \mathbf{z}(t) &= \mathbf{C}_1 \cdot \mathbf{x}(t) + \mathbf{D}_1 \cdot \mathbf{u}(t), \\
 \mathbf{x}(t) &= 0, t \leq 0
 \end{aligned} \tag{3.9}$$

όπου $\mathbf{x}(t)$, αναπαριστά το διάνυσμα με τις μεταβλητές κατάστασης, $\mathbf{u}(t)$, είναι το διάνυσμα με τις μεταβλητές ελέγχου, $\mathbf{w}(t)$ είναι η εξωτερική διαταραχή στο σύστημα, $\mathbf{z}(t)$ η έξοδος του συστήματος, \mathbf{A}_0 , \mathbf{A}_1 , \mathbf{B}_1 , \mathbf{B}_2 , \mathbf{C}_1 και \mathbf{D}_1 αναπαριστούν σταθερούς πίνακες, ενώ $\tau_1(t)$, $\tau_2(t)$ είναι δυναμικές χρονικές καθυστερήσεις. Οι συναρτήσεις f_0 , f_1 και f_2 είναι άγνωστες και εκφράζουν τις μη γραμμικές μεταβολές των παραμέτρων του συστήματος, συναρτήσει της τρέχουσας κατάστασης $\mathbf{x}(t)$, και των καθυστερημένων μεταβλητών κατάστασης $\mathbf{x}(t - \tau_1)$, $\mathbf{x}(t - \tau_2)$, αντίστοιχα. Επόμενο βήμα είναι η εύρεση κατάλληλου κανόνα ελέγχου (Εξίσωση 3.10), τέτοιος ώστε το

σύστημα κλειστού βρόχου να χαρακτηρίζεται από ευστάθεια, ενώ η συνάρτηση μεταφοράς (T_{zw}) από το σημείο εισαγωγής της διαταραχής (w) προς στην έξοδο του συστήματος (z) να είναι μικρότερη ίση από μία προκαθορισμένη πεπερασμένη σταθερά γ (Εξίσωση 3.11).

$$\mathbf{u}(t) = \mathbf{K} \cdot \mathbf{x}(t) \quad (3.10)$$

$$T_{zw} \leq \gamma \quad (3.11)$$

Αναπτύχθηκε H_∞ ελεγκτής για τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης αίματος [62], η δράση του οποίου προλαμβάνει τα υπογλυκαιμικά επεισόδια στα άτομα με ΣΔ Τύπου Ι. Το πρόβλημα ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης, ανάγεται σε πρόβλημα ανίχνευσης (tracking problem), δηλαδή τα επίπεδα της γλυκόζης θα πρέπει να παρακολουθούν την καμπύλη γλυκόζης υγιούς ατόμου. Για τη σύνθεση του ελεγκτή χρησιμοποιήθηκε γραμμική προσέγγιση μη γραμμικού ΔΜ μεταβολισμού γλυκόζης. Για την αξιολόγηση του ελεγκτή, πραγματοποιήθηκαν υπολογιστικά πειράματα, με δεδομένα που παρήχθησαν από το αρχικό μη γραμμικό ΔΜ μεταβολισμού γλυκόζης, και τα αποτελέσματα ανέδειξαν την ικανότητά του να παρακολουθεί με μικρή απόκλιση τη φυσιολογική καμπύλη γλυκόζης, ακόμα και στις περιπτώσεις αβεβαιότητας των παραμέτρων.

3.1.5 Έλεγχος Βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης

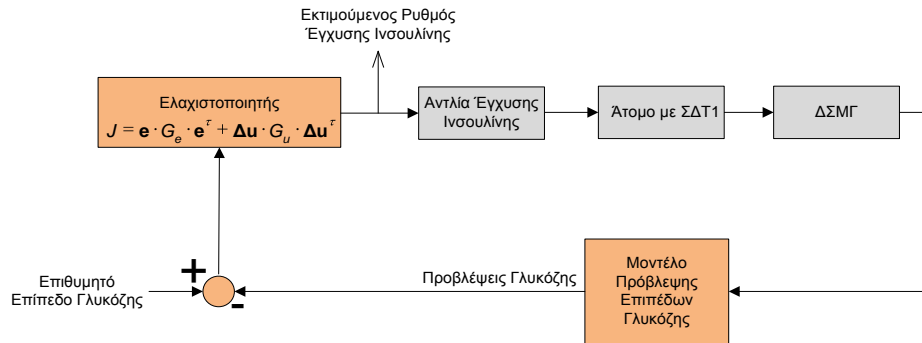
Ο έλεγχος βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης (Model Predictive Control-MPC) [63], είναι προηγμένη τεχνική ελέγχου και η πρώτη εφαρμογή του στη βιομηχανία σημειώνεται το 1980. Η συγκεκριμένη στρατηγική ελέγχου γνώρισε, πολύ σύντομα μεγάλη αποδοχή, λόγω της ικανότητάς της να χειρίζεται μη γραμμικά συστήματα πολλών μεταβλητών, που υπόκεινται σε καθυστερήσεις, σε μεγάλα επίπεδα προστιθέμενου θορύβου και σε αβεβαιότητα ως προς τις παραμέτρους. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της συγκεκριμένης στρατηγικής ελέγχου είναι η χρησιμοποίηση ενός μοντέλου πρόβλεψης της εξόδου του συστήματος για την παραγωγή προβλέψεων εντός προκαθορισμένου χρονικού ορίζοντα. Στη συνέχεια ελαχιστοποιείται κατάλληλη συνάρτηση κόστους (Εξίσωση 3.12), η οποία ενέχει τις διαφορές των προβλέψεων από το επιθυμητό επίπεδο εξόδου καθώς και τις μεταβολές των μελλοντικών σημάτων ελέγχου.

$$J = \mathbf{e} \cdot \Gamma_e \cdot \mathbf{e}^T + \Delta \mathbf{u} \cdot \Gamma_u \cdot \Delta \mathbf{u}^T \quad (3.12)$$

Όπου, \mathbf{e} αναπαριστά το διάνυσμα με τις διαφορές των προβλέψεων της εξόδου του συστήματος από το επιθυμητό επίπεδο, $\Delta \mathbf{u}$ είναι το διάνυσμα με τις μεταβολές των μελλοντικών σημάτων ελέγχου. Οι σταθερές Γ_e , Γ_u , είναι συντελεστές βαρύτητας.

Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι ο MPC ελεγκτής, κρίνεται κατάλληλος για την ανάπτυξη εξωτερικού «τεχνητού παγκρέατος», που εκτιμά υποδόριους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και λαμβάνει υποδόριες μετρήσεις γλυκόζης [64] (υποδόρια οδός), διότι το συγκεκριμένο σύστημα υπόκειται σε καθυστερήσεις, χρονικές υστερήσεις και θόρυβο στις μετρήσεις. Οι καθυστερήσεις και οι χρονικές υστερήσεις παρουσιάζονται κατά: i) την έγχυση της ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο στο πλάσμα, ii) την έγχυση της γλυκόζης πλάσματος στον υποδόριο χώρο, iii) τη μέτρηση

της υποδόριας γλυκόζης (κυρίως όταν για τη μέτρηση χρησιμοποιούνται τεχνικές μικροδιάλυσης). Όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.4, το μοντέλο πρόβλεψης, προβλέπει τα επίπεδα της γλυκόζης μέσα σε ένα χρονικό παράθυρο, οι προβλέψεις συγκρίνονται με το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και οι διαφορές εισέρχονται σε έναν βελτιστοποιητή, στον οποίο ελαχιστοποιείται κατάλληλη συνάρτηση κόστους για τον μετέπειτα προσδιορισμό των ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης. Η συνάρτηση κόστους περιγράφεται από την Εξίσωση 3.12, και περιλαμβάνει τις διαφορές των προβλέψεων από το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης (e) καθώς και τις μεταβολές των μελλοντικών ρυθμών ελέγχου (Δu).



Σχήμα 3.4: Αρχιτεκτονική ελεγκτή γλυκόζης που βασίζεται σε μοντέλο πρόβλεψης

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι το μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης χρήζει ιδιαίτερης σημασίας. Προς την ανάπτυξη αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης εφαρμόζοντας MPC ελεγκτή, τα μοντέλα προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης, χρησιμοποιούνται ως προγνωστικά μοντέλα και εκτιμούν τα επίπεδα γλυκόζης λαμβάνοντας είσοδο παρελθούσες πληροφορίες σχετικά με τη λαμβανόμενη ινσουλίνη, τις μετρήσεις γλυκόζης και σε κάποιες περιπτώσεις, την περιεχόμενη ποσότητα υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα. Τα μοντέλα πρόβλεψης γλυκόζης, διακρίνονται σε Μαθηματικά Μοντέλα (MM) και Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ΤΝΔ). Στα MM ανήκουν τα Διαμερισματικά Μοντέλα-ΔΜ (Compartmental Model-CM), τα μη αναδρομικά φίλτρα (Finite Impulse Response-FIR), τα αυτοπαλινδρομικά μοντέλα (autoregressive models) και το φίλτρο Kalman (Kalman Filter). Ακολούθως εξηγούνται οι προαναφερθείσες κατηγορίες των MM και τα ΤΝΔ ενώ στη συνέχεια αναφέρονται συγκεκριμένες ερευνητικές μελέτες προς την ανάπτυξη εξωτερικού «τεχνητού παγκρέατος» με βάση τον MPC.

Γενικά, τα ΔΜ αποτελούν κατηγορία δυναμικών συστημάτων και χρησιμοποιούνται κυρίως στη μελέτη της κινητικής ουσιών σε φυσιολογικά συστήματα. Οι ουσίες αυτές μπορεί να είναι είτε εξωγενείς, π.χ. φάρμακα, είτε ενδογενείς, π.χ. ορμόνες. Τα ΔΜ περιγράφουν διαδικασίες παραγωγής, κατανομής, μεταφοράς και χρησιμοποίησης των ουσιών αυτών, καθώς και μηχανισμούς αλληλεπίδρασης με, και ελέγχου από, άλλες ουσίες. Περισσότερες λεπτομέρειες για τα ΔΜ θα ακολουθήσουν σε επόμενη παράγραφο.

Η γενική δομή των FIR φίλτρων περιγράφεται από την Εξίσωση 3.13. Αποτελείται από μία γραμμή καθυστέρησης (delay line) όπου ολισθαίνουν τα δείγματα του σήματος εισόδου $x(n)$, και από τους πολλαπλασιαστές a_k . Τα αποτελέσματα των πολλαπλασιασμών προστίθενται για να δώσουν την τελική έξοδο του φίλτρου $y(n)$. Είναι προφανές ότι η έξοδος $y(n)$ είναι ο γραμμικός συνδυασμός των δειγμάτων εισόδου $x(n)$. Αν το σήμα εισόδου στο FIR φίλτρο είναι η μοναδιαία κρούση, τότε η έξοδος του (κρουστική απόκριση του φίλτρου ή Impulse Response) θα είναι διαδοχικά ίση με κάθε έναν από τους συντελεστές a_k .

$$y(n) = \sum_{m=0}^{N-1} a_m \cdot x(n-m) \quad (3.13)$$

Το φίλτρο Kalman είναι αναδρομικό φίλτρο ικανό για την εκτίμηση των μεταβλητών κατάστασης ενός δυναμικού συστήματος, λαμβάνοντας είσοδο δεδομένα που χαρακτηρίζονται από ελλείψεις και ανακρίβειες (θόρυβο). Το φίλτρο Kalman υπολογίζεται σε δύο στάδια: το στάδιο **πρόβλεψης** και το στάδιο **ενημέρωσης**. Στο στάδιο πρόβλεψης, η μεταβλητή κατάστασης εκτιμάται με βάση την εκτίμησή της κατά την προηγούμενη χρονική στιγμή. Στο στάδιο ενημέρωσης, η τρέχουσα μέτρηση της μεταβλητής κατάστασης χρησιμοποιείται για την επανεκτίμηση της τρέχουσας μεταβλητής κατάστασης, βελτιώνοντας με αυτό τον τρόπο την αρχική πρόβλεψη.

Γενικά τα MM, λαμβάνουν υπόψη περιορισμένο πλήθος παραγόντων, σχετικών με το μεταβολισμό της γλυκόζης, και χαρακτηρίζονται από αδυναμία για ακριβή και εξατομικευμένη προσομοίωση των μεταβολικών διαδικασιών. Αυτά τα προβλήματα έχουν την ικανότητα να αντιμετωπίσουν τα TND. Τα TND αποτελούνται από τεχνητούς νευρώνες, σε αντιστοιχία με τους βιολογικούς, και προσομοιώνουν τη λειτουργία του νευρικού συστήματος. Τα TND αποτελούν ένα ισχυρό εργαλείο για τη διαχείριση μη-γραμμικών, πολυμεταβλητών στοχαστικών φαινομένων, τα οποία δεν μπορούν να περιγραφούν με κανόνες ή μαθηματικούς τύπους [65]-[68]. Τα TND έχουν χρησιμοποιηθεί και για την ανάπτυξη συστημάτων υποστήριξης των ατόμων με ΣΔ Τύπου I είτε για την εύρεση του βέλτιστου θεραπευτικού σχήματος [69]-[73] ή για τη βραχυπρόθεσμη πρόβλεψη των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα [74]-[78]. Συγκεκριμένα, είσοδοι σχετικές με το χρόνο λήψης και τον τύπο ινσουλίνης, το χρόνο λήψης γεύματος και τους περιεχόμενους υδατάνθρακες, την άσκηση, τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος και έκτακτα γεγονότα, όπως άγχος, εγκυμοσύνη κ.λπ. αποτελούν την είσοδο ενός ΝΔ, του οποίου η έξοδος παρέχει πρόβλεψη για τα επακόλουθα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα για άτομα με ΣΔ Τύπου I με ικανοποιητική ακρίβεια [74]. Η συγκριτική μελέτη διαφορετικών αρχιτεκτονικών ΝΔ για τη βραχυπρόθεσμη πρόβλεψη των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα έδειξε την καταλληλότητα των ΝΔ για την προσομοίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης [75]. Τα αποτελέσματα της συγκριτικής μελέτης έδειξαν ότι η συνδυασμένη χρήση ΝΔ και γραμμικού μοντέλου σφάλματος (linear error model) διαχειρίζεται με καλύτερο τρόπο δεδομένα που χαρακτηρίζονται από ελλειπίες καταγραφές, τα οποία δε

λαμβάνονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα, και οδηγεί σε πιο αξιόπιστες εκτιμήσεις επιπέδων γλυκόζης.

Η πρώτη εφαρμογή του MPC για την ανάπτυξη εξωτερικού «τεχνητού παγκρέατος», σημειώνεται από τον Trajanoski και την ομάδα του [78], όπου λαμβάνει υποδόριες καταγραφές γλυκόζης και εκτιμά υποδόριους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης. Το μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης βασίζεται σε Νευρωνικό Δίκτυο Ακτινικής Βάσης. Για την αξιολόγηση του ελεγκτή πραγματοποιήθηκαν πειράματα προσομοίωσης με δεδομένα που παράγονταν από *in silico* προσομοίωση ατόμου με ΣΔ Τύπου Ι. Για την αξιολόγηση της ικανότητας του συγκεκριμένου ελεγκτή να ανταποκρίνεται υπό ρεαλιστικές συνθήκες, πραγματοποιήθηκαν τα ακόλουθα πειράματα: i) εισαγωγή διαταραχών γεύματος στο *in silico* άτομο με ΣΔ Τύπου Ι, με την ταυτόχρονη παρουσία καθυστερήσεων και προστιθέμενου θόρυβο, και ii) εισαγωγή αβεβαιότητας στις παραμέτρους του *in silico* ατόμου με ΣΔ Τύπου Ι (συγκεκριμένα, έγινε προσομοίωση νυχτερινών υπεργλυκαιμιών). Τα αποτελέσματα ανέδειξαν την αντοχή του ελεγκτή σε προστιθέμενο θόρυβο και καθυστερήσεις. Ταυτόχρονα, ήταν επιτυχής η απόδοσή του στις καταστάσεις νυχτερινών υπεργλυκαιμιών. Ωστόσο, παρουσίασε αδυναμία στη διαχείριση γευμάτων με περιεχόμενη ποσότητα υδατανθράκων μεγαλύτερη από 15g, διότι οδήγησε τα επίπεδα γλυκόζης σε κρίσιμες υπογλυκαιμίες.

Σε επόμενη ερευνητική μελέτη [80], εφαρμόστηκε MPC για την ανάπτυξη εξωτερικού «τεχνητού παγκρέατος» που εφαρμόζει την υποδόρια οδό. Το μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης είναι ένα Πολυεπίπεδο Νευρωνικό Δίκτυο. Πραγματοποιήθηκε *in silico* αξιολόγηση, του ελεγκτή στις περιπτώσεις: i) επαναφοράς των επιπέδων από μία αρχικά αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης (250mg/dl), και ii) ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης μετά από λήψη γεύματος με περιεχόμενη ποσότητα σε υδατάνθρακες ίση με 50 g. Η απόδοση του ελεγκτή είχε ισχυρή εξάρτηση από την επιλογή του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης: χαμηλή τιμή του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης μπορεί να προκαλέσει απότομη αύξηση του εκτιμούμενου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης, η οποία με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή σε υπογλυκαιμικά επεισόδια. Παρόλο που τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης είναι ικανοποιητικά, σημειώνονται σημαντικές ελλείψεις ως προς την αξιολόγηση του ελεγκτή σε μεγαλύτερα γεύματα, και προστιθέμενους θορύβους και καθυστερήσεις.

Στην ίδια κατηγορία ελεγκτών, αναπτύχθηκε εξωτερικό «τεχνητό πάγκρεας», το οποίο λαμβάνει ενδοφλέβιες μετρήσεις γλυκόζης και εκτιμά ενδοφλέβιους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης. Το μοντέλο πρόβλεψης είναι ένα γραμμικό φίλτρο FIR [80]. Στη συγκεκριμένη μελέτη, υποστηρίζεται ότι υφίσταται ασυμμετρία στις απαιτήσεις όσον αφορά την απόδοση ενός ελεγκτή γλυκόζης, διότι τα υπογλυκαιμικά επεισόδια είναι πολύ πιο επικίνδυνα από τα υπεργλυκαιμικά επεισόδια. Για την αντιμετώπιση αυτής της ασυμμετρίας, προτείνεται κατάλληλη τροποποίηση της συνάρτησης κόστους. Συγκεκριμένα, η συνάρτηση κόστους μετασχηματίζεται δυναμικά, λαμβάνοντας διαφορετικούς συντελεστές βαρύτητας ανάλογα με το πρόσημο των διαφορών των

προβλέψεων γλυκόζης από το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης (θετικό πρόσημο: υπογλυκαιμίες, αρνητικό πρόσημο: υπεργλυκαιμίες). Ο ελεγκτής αξιολογήθηκε σε *in silico* δεδομένα, κατά τη λήψη 50g υδατανθράκων και επέδειξε καλύτερα αποτελέσματα από τον αντίστοιχο απλό MPC. Σε άλλη ερευνητική μελέτη [81], αναπτύχθηκε εξωτερικό «τεχνητό πάγκρεας», το οποίο λαμβάνει ενδοφλέβιες μετρήσεις γλυκόζης και εκτιμά ενδοφλέβιους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης, ενώ ως μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης, χρησιμοποιεί το δυναμικό φίλτρο Kalman. Ο ελεγκτής εξετάστηκε σε διαταραχές γεύματος (50 g υδατανθράκων) πραγματοποιώντας *in silico* πειράματα, και αποδείχθηκε ικανός στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης κατά τη λήψη ενός γεύματος.

Πρόσφατα αναπτύχθηκε, ελεγκτής γλυκόζης με βάση τη συνδυασμένη χρήση γραμμικού ελεγκτή βασισμένο σε μοντέλο πρόβλεψης και ελεγκτή επαναληπτικής μάθησης (Iterative Learning Control), ο οποίος ενσωματώνει γραμμικό αυτοπαλινδρομικό μοντέλο για την πρόβλεψη των επιπέδων γλυκόζης [82]. Ο τελικός αλγόριθμος ελέγχου στηρίζεται στην περιοδική συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης ανά 24 ώρες. Ο συγκεκριμένος ελεγκτής εξετάστηκε σε 10 εικονικούς ενήλικες με ΣΔ Τύπου I που διατίθενται από υπολογιστικό μοντέλο Dalla Man (προσομοιωτής UVa T1DM), το οποίο θα περιγραφεί αναλυτικά σε επόμενη παράγραφο. Παρόλο που το μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης, αποτυγχάνει να προσομοιώσει με ικανοποιητική ακρίβεια τη δυναμική αλληλεπίδραση γλυκόζης-ινσουλίνης, αλγόριθμος ελέγχου επιτυγχάνει να ρυθμίσει τα επίπεδα της γλυκόζης στην περίπτωση που οι ασθενείς επαναλαμβάνουν κάθε μέρα τα ίδια γεύματα.

Επιπρόσθετα, για την ανάπτυξη αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης, έχουν προταθεί μοντέλα πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης, που βασίζονται σε ΔΜ. Συγκεκριμένα, υλοποιήθηκε «τεχνητό πάγκρεας», το οποίο λαμβάνει ενδοφλέβιες μετρήσεις γλυκόζης και εκτιμά ενδοφλέβιους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης, ενώ το μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης είναι γραμμική προσέγγιση του απλοποιημένου μοντέλου του Bergman [83], ως προς τις βασικές συγκεντρώσεις της ινσουλίνης και της γλυκόζης. Στην ίδια ερευνητική μελέτη, αναπτύχθηκε από το Imperial College London, πρωτότυπος αλγόριθμος ελαχιστοποίησης της συνάρτησης κόστους, ο οποίος μειώνει σημαντικά τις απαιτήσεις σε υπολογιστική ισχύ. Ο Hovorka και η ομάδα του ανέπτυξαν ΔΜ προσομοίωσης του μηχανισμού ρύθμισης της γλυκόζης ενσωματώνοντας μοντέλα απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο και κινητικής της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο [84]. Για την αντιμετώπιση του συνεχώς μεταβαλλόμενου και μη προβλέψιμου χαρακτήρα μεταβολών της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας καθώς και των έντονων διαφοροποιήσεων που υπάρχουν στο μεταβολισμό γλυκόζης μεταξύ των ατόμων με ΣΔ Τύπου I, ο συγκεκριμένος ελεγκτής εφαρμόζει κάθε χρονική στιγμή Bayesian μέθοδο εκτίμησης των παραμέτρων. Κατάλληλα διαμορφωμένο δυναμικό επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης ρυθμίζει τις αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης και τις επαναφέρει γρήγορα στις φυσιολογικές τιμές της. Στο πλαίσιο του ερευνητικού έργου με τίτλο «Advanced Insulin Infusion using a Control Loop (ADICOL)» [85],

πραγματοποιήθηκαν πιλοτικές δοκιμές σε 60 ασθενείς, κατά τη διάρκεια εγχειρήσεων καρδιάς σε διάφορες ευρωπαϊκές μονάδες εντατικής θεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, δοκιμάστηκαν και συγκρίθηκαν δύο μέθοδοι ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης: i) συνεχής έγχυση υποδόριας ινσουλίνης, με βάση συγκεκριμένες οδηγίες συμβατικού πρωτοκόλλου, ii) συνεχής έγχυση υποδόριας ινσουλίνης εφαρμόζοντας MPC ελεγκτή γλυκόζης. Ο MPC ελεγκτής επέδειξε μεγαλύτερη ικανότητα ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης [86]. Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί ότι η μονάδα εντατικής θεραπείας αποτελεί κατάλληλο περιβάλλον για την πραγματοποίηση πιλοτικών δοκιμών, λόγω της διαρκούς επίβλεψης των ασθενών από το ιατρικό προσωπικό. Οι Kovatchev, Cobelli και η ομάδα τους, ανέπτυξαν πρωτότυπο *in silico* μοντέλο για το σχεδιασμό και την αξιολόγηση γραμμικού MPC ελεγκτή γλυκόζης [88], [89]. Το σημείο εκκίνησης τους, ήταν ένα πρόσφατο μοντέλο προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης σε υγιή άτομα [88], το οποίο τροποποιήθηκε ώστε να περιγράφει το μεταβολισμό γλυκόζης που συμβαίνει σε άτομο με ΣΔ Τύπου Ι. Συγκεκριμένα, η κατανομή των παραμέτρων του μοντέλου, όπως είχε προκύψει από 204 υγιή άτομα, τροποποιήθηκε για να περιγράφει άτομα με ΣΔ Τύπου Ι. Από αυτή τη διαδικασία προέκυψαν εξατομικευμένα μοντέλα «εικονικών ασθενών». Για αυτούς τους «εικονικούς ασθενείς», σχεδιάστηκε MPC ελεγκτής διακριτού χρόνου, ο οποίος χρησιμοποιεί μία γραμμική προσέγγιση του πλήρες μη γραμμικού μοντέλου, εφαρμόζοντας μέσες τιμές των παραμέτρων. Οι *in silico* δοκιμές απέδειξαν ότι ο MPC ελεγκτής έχει μεγαλύτερη απόδοση από τον ΑΟΔ ελεγκτή [88]. Σε επόμενη ερευνητική μελέτη [90] της ίδιας ομάδας αποδείχτηκε ότι ο μη γραμμικός MPC ελεγκτής έχει καλύτερη απόδοση από τον γραμμικό MPC ελεγκτή, για τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης. Αναπτύχθηκε και αξιολογήθηκε ελεγκτής γλυκόζης εφαρμόζοντας γραμμικό MPC ελεγκτή, όπου το μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης προέκυψε από τη γραμμική προσέγγιση του μοντέλου Dalla Man, εφαρμόζοντας και σε αυτήν την περίπτωση το μέσο όρο στις παραμέτρους, σε τρεις γλυκαιμικές περιοχές ($<70 \text{ mg/dl}$, $70 - 180 \text{ mg/dl}$, $>180 \text{ mg/dl}$) [90]. Για την αξιολόγηση του ελεγκτή χρησιμοποιήθηκαν οι 10 εικονικοί ενήλικες με ΣΔ Τύπου Ι, του προσομοιωτή UVa T1DM. Ο συγκεκριμένος ελεγκτής εξετάστηκε ως προς την ικανότητά του να διαχειρίζεται διαταραχές γευμάτων, κατάσταση νηστείας, διαφορετική συμπεριφορά του μεταβολισμού της γλυκόζης μεταξύ των ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι (inter-patient variability), και σφάλματα στην εκτίμηση της ποσότητας των περιεχόμενων υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα.

Από τα παραπάνω συνάγεται, ότι οι πιο διαδεδομένοι ελεγκτές γλυκόζης βασίζονται στη χρήση γραμμικών και μη γραμμικών MPC ελεγκτών. Οι γραμμικοί MPC ελεγκτές ενσωματώνουν μοντέλα τα οποία συνήθως προέρχονται από γραμμική προσέγγιση των αρχικών μοντέλων που προσομοιώνουν τους εικονικούς ασθενείς και αποτελούν το υπολογιστικό περιβάλλον για την δοκιμή των ελεγκτών γλυκόζης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να υπάρχει ισχυρή εξάρτηση μεταξύ των μοντέλων που ενσωματώνουν οι ελεγκτές γλυκόζης και αυτών που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγησή τους, γεγονός που καθιστά μη αξιόπιστη την αξιολόγησή τους. Επιπλέον, μια τέτοια

προσέγγιση παρουσιάζει αδυναμίες εξατομίκευσης. Οι μη γραμμικοί MPC ελεγκτές γλυκόζης, χρησιμοποιούν συνήθως ΔΜ για την πρόβλεψη των επιπέδων γλυκόζης. Τα ΔΜ μοντέλα, ωστόσο, είναι περιορισμένης αποδοχής διότι λαμβάνουν υπόψη μικρό πλήθος παραγόντων που επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης.

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

Ερευνητικές προσπάθειες προς την ανάπτυξη υπολογιστικών μοντέλων προσομοίωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης, έχουν ξεκινήσει πριν από 40 χρόνια. Έχουν προταθεί διάφορες τεχνικές μοντελοποίησης που οδήγησαν στην ανάπτυξη μοντέλων με διαφορετικό βαθμό πολυπλοκότητας, από απλά μοντέλα οδηγούμενα από τα δεδομένα (data driven) σε πιο λεπτομερή φυσιολογικά μοντέλα οδηγούμενα από τη γνώση (knowledge-driven). Τα μοντέλα προσομοίωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι χρήσιμα για την ανάπτυξη και τη βελτίωση νέων θεραπειών για το ΣΔ, διότι έχουν την ικανότητα να προβλέπουν την απόκριση του προφίλ γλυκόζης του ατόμου με ΣΔ σε νέα φάρμακα και νέες τεχνολογίες. Όπως έχει προαναφερθεί, πολλά υποσχόμενη νέα τεχνολογία αποτελεί το «τεχνητό πάγκρεας». Τα υπολογιστικά μοντέλα προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης επιταχύνουν την ανάπτυξη «Τεχνητού Παγκρέατος», παρέχοντας κατάλληλο υπολογιστικό περιβάλλον για την αξιολόγηση της απόδοσης των ελεγκτών γλυκόζης.

Τα μοντέλα που προσομοιώνουν το μεταβολισμό γλυκόζης είναι συνήθως MM και κυρίως ΔΜ. Τα ΔΜ χρησιμοποιούνται συχνά για τη μοντελοποίηση πολύπλοκων δυναμικών συστημάτων, όπως είναι και τα φυσιολογικά συστήματα. Γενικά, ένα ΔΜ αποτελείται από διαμερίσματα, τα οποία αναπαριστούν φυσικούς χώρους, στους οποίους υπάρχει η προς μελέτη ουσία. Τα ΔΜ αποτελούν κατηγορία δυναμικών συστημάτων και χρησιμοποιούνται κυρίως στη μελέτη της κινητικής ουσιών σε φυσιολογικά συστήματα. Οι ουσίες αυτές μπορεί να είναι είτε εξωγενείς, π.χ. φάρμακα, είτε ενδογενείς, π.χ. ορμόνες. Περιγράφουν διαδικασίες παραγωγής, κατανομής, μεταφοράς και χρησιμοποίησης των ουσιών αυτών, καθώς και μηχανισμούς αλληλεπίδρασης με, και ελέγχου από, άλλες ουσίες. Ως διαμέρισμα (compartment) ορίζεται η ποσότητα μιας ουσίας, η οποία συμπεριφέρεται σαν να είναι καλά αναμεμειγμένη και κινητικά ομοιογενής. Ένα ΔΜ αποτελείται από πεπερασμένο αριθμό διαμερισμάτων με καθορισμένο τρόπο σύνδεσης μεταξύ τους. Οι συνδέσεις των διαμερισμάτων αντιπροσωπεύουν τη ροή ουσίας από ένα διαμέρισμα σε άλλο, η οποία θεωρείται ότι εξαρτάται γραμμικά ή μη γραμμικά από τη μάζα ή τη συγκέντρωση της ουσίας στο διαμέρισμα-αφετηρία. Τα ΔΜ προσφέρουν βαθύτερη κατανόηση της δομής των συστημάτων που προσομοιώνουν, ενώ η ακρίβειά τους εξαρτάται από τις υποθέσεις που ενσωματώνονται κατά την δόμησή τους.

Προς την ανάπτυξη ενός υπολογιστικού μοντέλου πρέπει να προσδιοριστούν: i) η δομή του μοντέλου, η οποία προέρχεται και περιορίζεται από θεωρήσεις σχετικές με τη φυσιολογία του

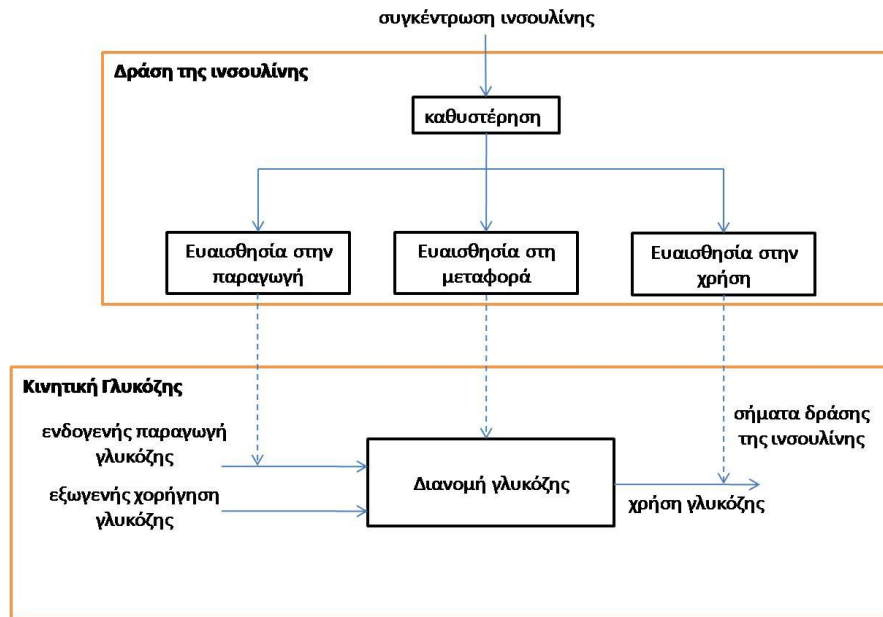
οργανισμού, και ii) το σύνολο παραμέτρων του μοντέλου. Η τεχνική που θα εφαρμοστεί για τον υπολογισμό των παραμέτρων του υπολογιστικού μοντέλου θα καθορίσει τα χαρακτηριστικά του. Συγκεκριμένα, σε κάποιες περιπτώσεις για την εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου χρησιμοποιούνται μέσες τιμές από έναν πληθυσμό ατόμων [91], με αποτέλεσμα οι μετέπειτα προσομοιώσεις να αναφέρονται μόνο στο μέσο όρο του αρχικού πληθυσμού και να υπάρχει αδυναμία εξατομικεύσης του μοντέλου σε κάθε άτομο. Σε άλλες περιπτώσεις, όπως είναι το *απλοποιημένο μοντέλο* (minimal model) [95] και το μοντέλο του Honoka [96], η πλειονότητα των εξατομικευμένων παραμέτρων υπολογίζεται από την προσαρμογή στα πειραματικά δεδομένα ενός ατόμου. Αυτά τα μοντέλα επιτρέπουν την παραγωγή εξατομικευμένων προβλέψεων και κατά συνέπεια την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικών με πληθυσμιακές διαφοροποιήσεις.

Τα πρόσφατα υπολογιστικά μοντέλα προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης, ενσωματώνουν μικρότερα και ήδη βιβλιογραφικά διαθέσιμα υποσυστήματα προσομοίωσης του μηχανισμού ρύθμισης της γλυκόζης [96]. Ο πυρήνας των υπολογιστικών μοντέλων είναι, συνήθως, ένα μοντέλο της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης (Σχήμα 3.5). Τα υπόλοιπα υποσυστήματα εξαρτώνται από τις απαιτήσεις στον τύπο των εισόδων και των εξόδων. Στην περίπτωση που το μοντέλο εξυπηρετεί ως κατάλληλο υπολογιστικό περιβάλλον για προκλινικές δοκιμές «Τεχνητού Παγκρέατος», τα απαραίτητα επιπλέον υποσυστήματα αφορούν στην κινητική της υποδόριας ινσουλίνης και στην κινητική της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό. Άλλα υποσυστήματα μπορεί να περιλαμβάνουν την απορρόφηση γλυκόζης από το έντερο κατά λήψη γευμάτων, και την επίδραση της φυσικής άσκησης στη συγκέντρωση της γλυκόζης.

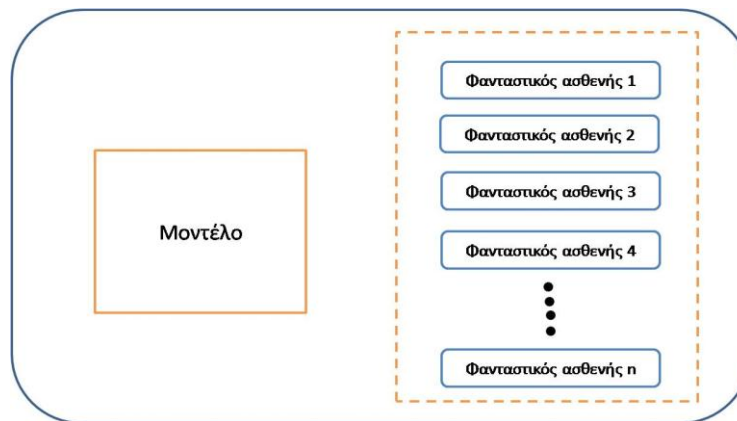
Ένα υπολογιστικό μοντέλο που αναπαριστά σχέση εισόδου/εξόδου μεταξύ της χορηγούμενης ινσουλίνης και άλλων εξωγενών εισόδων όπως είναι τα γεύματα και η φυσική άσκηση, και της γλυκόζης, αναφέρεται, συνήθως, ως «εικονικός ασθενής». Όπως έχει προαναφερθεί ένα υπολογιστικό μοντέλο μπορεί χρησιμοποιεί μοναδικό σύνολο παραμέτρων, και να αναπαριστά το «μέσο ασθενή», ή πολλαπλά σύνολα παραμέτρων, και να προσομοιώνει πληθυσμό «εικονικών ασθενών». Η λογική του «εικονικού πληθυσμού» απεικονίζεται στο Σχήμα 3.6.

3.2.1 Μοντέλα Προσομοίωσης της Κινητικής της Γλυκόζης και της Δράσης της Ινσουλίνης

Όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.5, η λογική που ακολουθούν τα μοντέλα προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης, βασίζεται στην περιγραφή της διανομής, της παραγωγής και της χρήσης της γλυκόζης καθώς και τον έλεγχο αυτών των διαδικασιών από την ινσουλίνη. Ένα από τα πρώτα μοντέλα που προσομοίωσης του συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης ήταν ένα γραμμικό μοντέλο [98], αποτελούμενο από τέσσερις παραμέτρους και δύο κανονικές διαφορικές εξισώσεις. Παρόλο που η δομή του μοντέλου προερχόταν από εξαιρετική απλοποίηση του μηχανισμού ρύθμισης της γλυκόζης, παρείχε τη δυνατότητα εκτίμησης των παραμέτρων του με τη χρήση κλινικών δεδομένων [99].



Σχήμα 3.5: Σχηματικό διάγραμμα του συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης. Οι διακεκομμένες γραμμές υποδηλώνουν σήματα ελέγχου ινσουλίνης



Σχήμα 3.6: Εικονικός πληθυσμός από άτομα με ΣΔ Τύπου Ι. Αποτελείται από το υπολογιστικό μοντέλο προσομοίωσης του μηχανισμού ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης, συνοδευόμενο από n σύνολα παραμέτρων, που αναπαριστούν n εικονικούς ασθενείς. Οι εικονικοί πληθυσμοί μπορούν να υποστούν περαιτέρω διαιρέσεις σε ενήλικες με ΣΔ Τύπου Ι, παιδιά με ΣΔ Τύπου Ι, έγκυες με ΣΔ Τύπου Ι, κ.τ.λ.

Το πιο διαδεδομένο μοντέλο χαμηλής τάξης είναι το απλοποιημένο μοντέλο του Bergman [95], το οποίο αρχικά αναπτύχθηκε για την παραγωγή εκτιμήσεων της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της ενεργότητας της γλυκόζης. Αποτελείται από δύο μεταβλητές κατάστασης, και περιγράφει τη δυναμική της γλυκόζης πλάσματος ως απόκριση στην εισαγωγή ινσουλίνης πλάσματος στο απομακρυσμένο διαμέρισμα της ινσουλίνης. Το αρχικό μοντέλο αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα Ενδοφλέβιου Τεστ Ανοχής στη Γλυκόζη. Περιλαμβάνει δύο διαμερίσματα τα οποία αναπαριστούν τη γλυκόζη πλάσματος και την απομακρυσμένη ινσουλίνη. Ο ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης είναι η διαφορά μεταξύ του ηπατικού ισοζυγίου και της χρήσης

της γλυκόζης από τους περιφερειακούς ιστούς. Οι τέσσερις παράμετροι του μοντέλου, στις οποίες περιλαμβάνονται η ευαισθησία στην ινσουλίνη και η ενεργότητα της γλυκόζης υπολογίζονται εφαρμόζοντας τεχνική μη γραμμικής παλινδρόμησης. Το μεγαλύτερο μειονέκτημα του απλοποιημένου μοντέλου είναι η αδυναμία διαχωρισμού της παραγωγής της γλυκόζης από την απομάκρυνσή της. Οι μεταβολικοί δείκτες (ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενεργότητα της γλυκόζης) δεν εκτιμούν μόνο την επίδραση της ινσουλίνης και της γλυκόζης στην απομάκρυνση της γλυκόζης αλλά και την ανασταλτική τους επίδραση στην ενδογενή παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ. Επιπρόσθετα, παρουσιάζει φτωχή ακρίβεια στις εκτιμήσεις των παραμέτρων. Για το διαχωρισμό της ηπατικής από την περιφερική ευαισθησία, έγινε χρήση ιχνηλάτου, ο οποίος απαιτεί πολύπλοκες εργαστηριακές μεθόδους. Ο ιχνηλάτης είναι μια ουσία χημικά ταυτόσημη με κάποια άλλη, π.χ γλυκόζη, παρούσα σε αμελητέα ποσότητα, που δεν επηρεάζει τις μεταβολικές οδούς και δεν μεταβολίζεται. Έχουν επινοηθεί αρκετές μέθοδοι που χρησιμοποιούν κάποια χημικά παράγωγα της γλυκόζης, και σε συνδυασμό με τις μεθόδους του απλοποιημένου μοντέλου παρέχουν βελτιωμένες εκτιμήσεις του δείκτη ευαισθησίας [99]. Παρά τις βελτιώσεις με τη χρήση ιχνηλάτου, το απλοποιημένο μοντέλο παρέχει φυσιολογικά αβάσιμες προβλέψεις της παραγωγής της γλυκόζης από το ήπαρ [101], γεγονός που ενδεχομένως να οφείλεται στη χρήση μοναδικού διαμερίσματος για την προσομοίωση της κινητικής της γλυκόζης. Για τη βελτίωση του απλοποιημένου μοντέλου έχουν προταθεί μοντέλα κινητικής της γλυκόζης με δύο διαμερίσματα γλυκόζης [101]. Ο αριθμός των παραμέτρων αυξήθηκε στις έξι και πλέον δεν ήταν δυνατή η απευθείας εκτίμηση των παραμέτρων από τα δεδομένα. Το συγκεκριμένο πρόβλημα επιλύθηκε με τη χρήση δόσεων γλυκόζης ιχνηθέτη [101], [102], ή εφαρμόζοντας Bayesian τεχνική εκτίμησης των παραμέτρων [103]. Ο Ferranini και την ομάδα του [104] σημειώνουν την πρώτη προσπάθεια προς την εκτίμηση των τριών ευαισθησιών στην ινσουλίνη, οι οποίες επιμερίζονται με βάση: i) την χρήση της γλυκόζης από τους περιφερειακούς ιστούς, ii) την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, και iii) την μεταφορά/διανομή της γλυκόζης. Η διαίρεση των τριών ευαισθησιών ινσουλίνης, ολοκληρώθηκε και επιτεύχθηκε από το Hovorka και την ομάδα του, χρησιμοποιώντας ΔΜ κινητικής της γλυκόζης με δύο διαμερίσματα [105]. Το μοντέλο προσομοιώνει συνθήκες σταθερής και δυναμικής κατάστασης, ενώ αξιολογήθηκε σε υγιή άτομα.

3.2.2 Μοντέλα Κινητικής της Υποδόριας Ινσουλίνης

Η κινητική της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο είναι πολύπλοκη φυσιολογική διεργασία, που εξαρτάται εκτός των άλλων, από τον τύπο της ινσουλίνης και το σημείο χορήγησής της. Δημοσιεύτηκαν αρκετές ερευνητικές μελέτες για την ανάπτυξη μοντέλων προσομοίωσης κινητικής της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο. Σε μία συνοπτική επισκόπηση αυτών των μοντέλων [107], συγκρίνονται έξι μοντέλα προσομοίωσης της κινητικής της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο τα οποία κυμαίνονται από απλά ΔΜ [107]-[111] σε εμπειρικά μοντέλα [112] έως πιο πολύπλοκα εννοιολογικά μοντέλα [113], [114]. Το κοινό χαρακτηριστικό όλων αυτών των μοντέλων είναι ότι βασίζονται στη χρήση ΔΜ, όπου η κινητική της ινσουλίνης στο πλάσμα αντιμετωπίζεται σαν ένα

διαμέρισμα ενώ υπάρχουν διαφορές ως προς την κινητική της απορρόφησης της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο. Το μόνο μοντέλο που χρησιμοποιεί περισσότερα από ένα διαμερίσματα για την προσομοίωση της κινητικής της ινσουλίνης στο πλάσμα είναι το μοντέλο του Honorka [115], το οποίο αποτελείται από πέντε διαμερίσματα. Ο Willinska και η ομάδα του [116], αξιολόγησαν δέκα μοντέλα κινητικής της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο, με διαφορετικό βαθμό πολυπλοκότητας χρησιμοποιώντας δεδομένα ατόμων με ΣΔ Τύπου 1. Με βάση τα αποτελέσματα της αξιολόγησης και εφαρμόζοντας την αρχή της φειδωλής παραμετροποίησης επέλεξαν το πιο κατάλληλο μοντέλο. Το μοντέλο αυτό αναδεικνύει την ύπαρξη καναλιού με γρήγορη και αργή απορρόφηση καθώς και την παρουσία τοπικής διάσπασης της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο. Όλα τα μοντέλα προσομοιώνουν την κινητική της κανονικής ινσουλίνης ενώ ελάχιστα από αυτά αναφέρονται στην κινητική ινσουλίνης ενδιάμεσης δράσης και στην κινητική πρωτότυπων αναλόγων ινσουλίνης

3.2.3 Μοντέλα Κινητικής της Γλυκόζης στον Υποδόριο Χώρο

Για την κατανόηση της δυναμικής σχέσης μεταξύ της γλυκόζης πλάσματος και της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό είναι απαραίτητη η ποιοτική και ποσοτική ανάλυση των φυσιολογικών διεργασιών που συντελούνται στο διάμεσο υγρό το οποίο περιβάλλεται από το λιπώδη ιστό. Η γλυκόζη πλάσματος διαχωρίζεται από τη γλυκόζη στο διάμεσο υγρό από έναν τριχοειδικό φραγμό. Συνεπώς, οι μεταβολές της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό, συσχετίζονται με τις μεταβολές της γλυκόζης πλάσματος, μέσω του ρυθμού διάχυσης της γλυκόζης εγκάρσια του τριχοειδικού φραγμού, και του ρυθμού απομάκρυνσης της γλυκόζης από το διάμεσο υγρό κατά την χρήση της γλυκόζης από το λιπώδη ιστό. Μελέτες που εφαρμόσαν τεχνικές μικροδιάλυσης και μικροδιαπότισης (open flow microperfusion), απέδειξαν ότι υπάρχει κλίση με μεταβλητό μέτρο, μεταξύ της γλυκόζης πλάσματος και της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό [117] ενώ στο πλαίσιο αρκετών μελετών [118], [119] αναγνωρίστηκε η ύπαρξη καθυστερήσεων. Αναφέρονται διάφορα μοντέλα προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο [120]-[122].

3.2.4 Μοντέλα Απορρόφησης της Γλυκόζης από το Έντερο

Μετά τη λήψη γεύματος, η γλυκόζη απορροφάται από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα, μεταφέρεται στο ήπαρ και έπειτα εισέρχεται στο κυκλοφορικό. Αναπτύχθηκε ΔΜ απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο με δύο διαμερίσματα και μοναδιαίες κινητικές παραμέτρους μεταφοράς μεταξύ των διαμερισμάτων [123]. Το συγκεκριμένο μοντέλο φαινόταν επαρκές για την προσομοίωση της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο. Σε επόμενη ερευνητική μελέτη, η απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο διαιρέθηκε σε τρεις όρους, κάθε ένας από τους οποίους αντιστοιχεί σε μία κατηγορία υδατανθράκων με διαφορετικούς ρυθμούς απορρόφησης: σάκχαρα, άμυλο με γρήγορη απορρόφηση, και άμυλο με αργή απορρόφηση [124]. Πιο πρόσφατα, ο Dalla Man και η ομάδα του [125]-[127], ανέπτυξαν μη γραμμικό ΔΜ με τρία διαμερίσματα, όπου τα δυο διαμερίσματα αναπαριστούν το στομάχι (στερεά και υγρή κατάσταση)

ενώ το τρίτο το έντερο. Στο συγκεκριμένο μοντέλο θεωρείται σταθερός ρυθμός εντερικής απορρόφησης, ενώ ο ρυθμός γαστρικής κένωσης εξαρτάται από τη συνολική ποσότητα της τροφής που υπάρχει στο στομάχι.

3.2.5 Μοντέλα Προσομοίωσης της Επίδρασης της Φυσικής Άσκησης στο Μεταβολισμό Γλυκόζης

Η φυσική άσκηση συσχετίζεται με παροδική αύξηση της ευαισθησίας της ινσουλίνης και της ινσουλινοεξαρτώμενης χρήσης της γλυκόζης από τους μύες μέσω της επαυξημένης διαθεσιμότητας των μεταφορών γλυκόζης. Κατά την τρέχουσα περίοδο, περιορισμένες μελέτες αναφέρονται στην ανάπτυξη μοντέλων προσομοίωσης της επίδρασης της φυσικής άσκησης στο μεταβολισμό γλυκόζης. Τα μοντέλα με αναγνωρίσιμες παραμέτρους που είναι ικανά για χρήση από αλγόριθμους ελέγχου γλυκόζης, αποτελούν επέκταση του απλοποιημένου μοντέλου [125], [128]. Συγκεκριμένα στην [129], αναπτύχθηκε πρωτότυπη μέθοδος ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης της φυσικής άσκησης χρησιμοποιώντας τις μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό. Στο πλαίσιο άλλης ερευνητικής μελέτης [130] επεκτάθηκε το μοντέλο του Sorensen για την εκτίμηση μεταβολών της συγκέντρωσης της γλυκόζης που οφείλονταν στη φυσική άσκηση, σε άτομα με ΣΔ Τύπου Ι. Η αξιολόγηση του μοντέλου πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας πειραματικά δεδομένα, τα οποία συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια φυσικής άσκησης με ελαφριά και μέτρια ένταση. Οι φυσιολογικές διαφορές μεταξύ μέτριας υψηλής έντασης φυσικής άσκησης, παραμένουν αδιευκρίνιστες. Ο Chassin και η ομάδα του, προτείνουν τη χρήση ΔΣΜΓ για τη βελτίωση των μοντέλων προσομοίωσης της επίδρασης της φυσικής άσκησης στο μεταβολισμό γλυκόζης [131].

3.2.6 Ολοκληρωμένα Μοντέλα Προσομοίωσης του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου Ι

Ακολούθως περιγράφονται ολοκληρωμένα μοντέλα προσομοίωσης ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι, τα οποία εξυπηρετούν ως κατάλληλα υπολογιστικά περιβάλλοντα για τη διεξαγωγή πειραμάτων με στόχο την αξιολόγηση της απόδοσης των ελεγκτών γλυκόζης.

Μοντέλο Honorka

Το υπολογιστικό μοντέλο που αναπτύχθηκε από τον Honorka και την ομάδα του [132], βασίζεται στη χρήση ΔΜ της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης [96]. Τα υπόλοιπα υποσυστήματα περιλαμβάνουν δύο ΔΜ προσομοίωσης της κινητικής της ινσουλίνης και της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο, καθώς και ένα ΔΜ με δύο διαμερίσματα για την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο. Η βασικότερη ιδιότητα του μοντέλου είναι η ικανότητα του να προσομοιώνει τη διαρκώς μεταβαλλόμενη συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης και τις διαφορετικές συμπεριφορές του μεταβολισμού γλυκόζης που υφίστανται μεταξύ των ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι. Συγκεκριμένα, η διαφοροποίηση μεταξύ των ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι, αναπαριστάται από έναν πληθυσμό 18 «εικονικών ασθενών», ενώ η διαρκώς μεταβαλλόμενη

συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης σε ένα άτομο με ΣΔ Τύπου Ι προσομοιώνεται εφαρμόζοντας ημιτονοειδής ταλαντώσεις σε συγκεκριμένες παραμέτρους του μοντέλου. Οι παράμετροι του μοντέλου υπολογίστηκαν είτε από κλινικές μελέτες σε άτομα με ΣΔ Τύπου Ι είτε από κατανομές πιθανοτήτων. Αδυναμία του συγκεκριμένου μοντέλου είναι η απλοϊκή αναπαράσταση της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο. Επιπλέον, η μέθοδος προσομοίωσης της διαρκώς μεταβαλλόμενης συμπεριφοράς του μεταβολισμού γλυκόζης σε ένα άτομο με ΣΔ Τύπου Ι χρήζει περαιτέρω βελτιώσεις. Το συγκεκριμένο υπολογιστικό μοντέλο, χρησιμοποιήθηκε από τον Honorka και την ομάδα του για την ανάπτυξη πρωτότυπου αλγόριθμου ελέγχου της γλυκόζης, σε παιδιά και έφηβους με ΣΔ Τύπου Ι, στο πλαίσιο του Artificial Pancreas Consortium, το οποίο υποστηρίζεται από Juvenile Diabetes Research Foundation [133]

Μοντέλο εικονικού ασθενή Medtronic

Στο πλαίσιο της ερευνητικής μελέτης από την εταιρεία Medtronic προς την ανάπτυξη ελεγκτή γλυκόζης, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι, τα οποία προέκυψαν από προηγούμενες μελέτες, με στόχο την ανάπτυξη κατάλληλου υπολογιστικού μοντέλου αξιολόγησης της απόδοσης του ελεγκτή γλυκόζης [134]. Πυρήνας του μοντέλου είναι το απλοποιημένο μοντέλο του Bergman το οποίο αλληλεπιδρά με δυο ΔΜ προσομοίωσης της κινητικής της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο και της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο. Οι ημερήσιες διακυμάνσεις των παραμέτρων του απλοποιημένου μοντέλου, όπως είναι η ευαισθησία στην ινσουλίνη, η ενεργότητα της γλυκόζης και η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης, εισάγονταν στο μοντέλο όποτε η τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής του σφάλματος μεταξύ της πρόβλεψης και της μέτρησης της γλυκόζης ήταν μεγαλύτερη από 22^2 mg/dl . Ο «εικονικός πληθυσμός» του μοντέλου αποτελείται από δέκα ασθενείς. Παρόλο που η χρονική μεταβολή των παραμέτρων φαίνεται να είναι το σημαντικότερο πλεονέκτημα του μοντέλου, περιορίζεται από την απλοποιημένη αναπαράσταση της κινητικής της γλυκόζης, συμπεριλαμβανομένου της μικρής χρονικής διάρκειας στη δράση της ινσουλίνης και της υπερεκτιμημένης ενεργότητας της γλυκόζης.

Μοντέλο Dall Man

Ο Cobelli και η ομάδα του, ανέπτυξαν μοντέλο προσομοίωσης του συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης κατά τη λήψη γευμάτων, χρησιμοποιώντας δεδομένα που συλλέχθηκαν από 204 υγιή άτομα, τα οποία υποβλήθηκαν σε πρωτόκολλο γεύματος τριπλού ιχνηθέτη [135]. Εφαρμόζοντας ιχνηθέτες γλυκόζης, υπολογίστηκαν οι ροές γλυκόζης και ινσουλίνης κατά τη λήψη γεύματος [135]. Το υπολογιστικό μοντέλο αποτελείται από διάφορα επιμέρους μοντέλα. Συγκεκριμένα, υπάρχουν δύο κύρια υποσυστήματα: το υποσύστημα της γλυκόζης και το υποσύστημα της ινσουλίνης, τα οποία περιγράφονται από ΔΜ με δύο διαμερίσματα [138]. Με βάση το μέσο όρο των δεδομένων που προέκυψαν εφαρμόζοντας στρατηγική συνάρτησης επιβολής, προσδιορίστηκαν 35 παράμετροι του υπολογιστικού μοντέλου προσομοίωσης υγιούς ατόμου. Η ίδια στρατηγική εφαρμόστηκε σε ένα μικρότερο σύνολο δεδομένων, που προέκυψε από 14 άτομα

με ΣΔ Τύπου II και προσδιορίστηκαν οι αντίστοιχες παράμετροι (35) για την προσομοίωση ατόμων με ΣΔ Τύπου II.

Το υπολογιστικό μοντέλο έχει χρησιμοποιηθεί για την προσομοίωση μιας τυπικής ημέρας υγιούς ατόμου που περιλαμβάνει τρία γεύματα. Για την προσομοίωση των ημερήσιων διακυμάνσεων της ευαισθησίας της ινσουλίνης και της απόκρισης των βήτα-κυττάρων, θεωρήθηκε ότι η ευαισθησία της ινσουλίνης ήταν 25% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια του βραδινού γεύματος σε σύγκριση με το πρωινό και το μεσημεριανό, ενώ η απόκριση των β-κυττάρων θεωρήθηκε 25% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια του μεσημεριανού σε σύγκριση με το πρωινό και το βραδινό γεύμα. Η κυριότερη καινοτομία του συγκεκριμένου υπολογιστικού μοντέλου είναι η λεπτομερής αναπαράσταση της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο. Η κυριότερη αδυναμία του είναι ότι δεν έχουν ληφθεί υπόψη οι ημερήσιες διακυμάνσεις κάποιων παραμέτρων του μοντέλου.

Παρόλο που το αρχικό μοντέλο προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα, που συλλέχθηκαν από υγιή άτομα, χρησιμοποιείται και για την προσομοίωση ατόμων με ΣΔ Τύπου I. Οι συγγραφείς αντικατέστησαν το μοντέλο έκκρισης της ινσουλίνης με ένα μοντέλο προσομοίωσης της κινητικής της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο. Για να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι τα άτομα με ΣΔ Τύπου I χαρακτηρίζονται από υψηλότερες τιμές βασικής συγκέντρωσης της γλυκόζης, αυξήθηκε η ενδογενής παραγωγή της γλυκόζης. Οι υπόλοιπες παράμετροι παρέμειναν ίδιες. Το μοντέλο έγινε δεκτό από το FDA για προκλινικές δοκιμές ελεγκτών γλυκόζης σε ζώα.

Μοντέλο Sorensen

Το μοντέλο του Sorensen είναι ΔΜ και ανήκει στην κατηγορία των πολύπλοκων φυσιολογικών μοντέλων. Βασίζεται σε προηγούμενο μοντέλο του Guyton [138], και διαιρεί το σώμα σε έξι φυσιολογικά διαμερίσματα: i) το κεντρικό νευρικό σύστημα, ii) την καρδιά και τους πνεύμονες, iii) τους σκελετικούς μύες και το λιπώδη ιστό, iv) το έντερο, v) το συκώτι, vi) τους νεφρούς. Τα υποσυστήματα της γλυκόζης και της ινσουλίνης θεωρούνται χωριστά με σύζευξη μέσω ροών ελέγχου. Αρχικά αναπτύχθηκε για την αναπαράσταση υγιούς ατόμου, και αποτελούνταν από 22 μη γραμμικές διαφορικές εξισώσεις, συμπεριλαμβανομένων 3 εξισώσεις που περιγράφουν την ενδογενή έκκριση ινσουλίνης. Για την προσομοίωση ατόμου με ΣΔ Τύπου I, παραλείπεται ο όρος ενδογενούς έκκρισης της ινσουλίνης με αποτέλεσμα το μοντέλο να περιλαμβάνει 19 διαφορικές εξισώσεις και 44 παραμέτρους. Οι τιμές των παραμέτρων επιλέχθηκαν με βάση προηγούμενες βιβλιογραφία διαθέσιμες μελέτες, συνεπώς το μοντέλο αναπαριστά ένα μέσο «εικονικό ασθενή» με ΣΔ Τύπου I. Από τη στιγμή που όλες οι παράμετροι του μοντέλου είναι σταθερές, αποτυγχάνει να προσομοιώνει την ημερήσια μεταβλητότητα της συμπεριφοράς του μεταβολισμού γλυκόζης. Το μοντέλο του Sorensen επεκτάθηκε από τον Parker [139] και την ομάδα του, για την αξιολόγηση των ελεγκτών γλυκόζης.

Μοντέλο Fabietti

Μια άλλη ομάδα από την Ιταλία ανέπτυξε ένα μοντέλο προσομοίωσης της δυναμικής γλυκόζης-ινσουλίνης στο ΣΔ Τύπου Ι, για να διευκολυνθεί ο σχεδιασμός και η αξιολόγηση των αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης που χρησιμοποιούν την υποδόρια οδό [142], [143]. Το μοντέλο βασίζεται σε μια τροποποιημένη έκδοση του απλοποιημένου μοντέλου του Bergman. Η ενδογενής έκκριση της ινσουλίνης αντικαταστάθηκε από εξωγενή χορήγηση της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο, ενώ η κινητική της γλυκόζης εκπροσωπείται από δύο διαμερίσματα αντί του ενός. Οι εξωγενείς εισοδοί γλυκόζης στο μοντέλο, όπως είναι τα γεύματα και οι ενδοφλέβιες δόσεις γλυκόζης, εισάγονται μέσω του μοντέλου προσομοίωσης της απορρόφησης γλυκόζης από το έντερο. Ένα ενδιαφέρον χαρακτηριστικό του μοντέλου είναι η ημιτονοειδής αναπαράσταση της κίρκαδικής μεταβλητότητας της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Το πλάτος και η φάση του κίρκαδικού ρυθμού εκτιμώνται «off-line» και αφορούν σε ένα άτομο με ΣΔ Τύπου Ι. 4 από τις 14 παραμέτρους εκτιμώνται από κλινικά δεδομένα. Σε αυτές τις παραμέτρους περιλαμβάνονται η ευαισθησία στην ινσουλίνη, μία σταθερά που σχετίζεται με την κατανομή της ινσουλίνης στο πλάσμα, και μία χρονική σταθερά της διάχυσης της ινσουλίνης στο πλάσμα και στα απομακρυσμένα διαμερίσματα της ινσουλίνης. Οι περισσότερες από τις υπόλοιπες παραμέτρους λαμβάνονται είτε από τη βιβλιογραφία είτε από την προσαρμογή σε δημοσιευμένα δεδομένα ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι. Παρόλο που η κίρκαδική μεταβλητότητα της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μπορεί να θεωρηθεί το σημαντικό πλεονέκτημα του μοντέλου, περιορίζεται στην προσομοίωση του μέσου «εικονικού ασθενή».

3.3 Βιονικό Πάγκρεας

Πρόσφατη ερευνητική μελέτη [161], αναφέρεται στην ανάπτυξη «Βιονικού Παγκρέατος», μια συσκευή που μιμείται τη συμπεριφορά των β-κυττάρων και των α-κυττάρων του παγκρέατος. Όπως έχει προαναφερθεί, το πάγκρεας στηρίζεται, κυρίως, σε δύο ομάδες κυττάρων: στα β-κύτταρα, που εκκρίνουν ινσουλίνη σε απόκριση υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, και στα α-κύτταρα που απελευθερώνουν γλυκαγόνη, όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλά. Αντικείμενο της συγκεκριμένης μελέτης είναι η προσομοίωση της λειτουργίας και των δύο ομάδων κυττάρων σε μορφή μικροσίπ. Αυτός ο τρόπος προσέγγισης της λειτουργίας του παγκρέατος διαφέρει από τις αντίστοιχες τεχνικές που κυριαρχούν σήμερα, οι οποίες χορηγούν μόνο ινσουλίνη. Η συσκευή θα εγχύει και τις δύο ορμόνες (ινσουλίνη, γλυκαγόνη), ακολουθώντας ένα πρότυπο το οποίο θα μιμείται τα μοναδικά ηλεκτρικά χαρακτηριστικά των α-κυττάρων και β-κυττάρων.

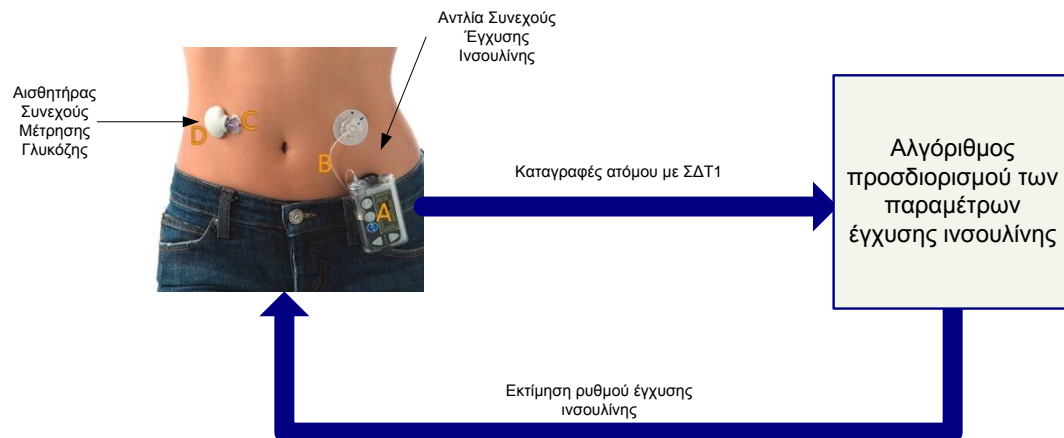
Το «Βιονικό Πάγκρεας» αποτελείται από έναν ηλεκτροχημικό αισθητήρα γλυκόζης, που διεισδύει στο δέρμα, το μικροσίπ, και δύο μικρές φορητές αντλίες έγχυσης ινσουλίνης και γλυκαγόνης αντίστοιχα. Κάθε 5 λεπτά, ο αισθητήρας ανιχνεύει τα επίπεδα της γλυκόζης. Στην περίπτωση που η μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης είναι αυξημένη, τα τεχνητά β-κύτταρα παράγουν ένα σήμα το οποίο οδηγεί ένα μοτέρ που σπρώχνει τη σύριγγα, απελευθερώνοντας

ινσουλίνη στον ιστό κάτω από το δέρμα. Τα τεχνητά β-κύτταρα συνεχίζουν να εγχύουν ινσουλίνη μέχρι να μειωθούν οι μετρήσεις γλυκόζης. Στην περίπτωση που ο αισθητήρας αναφέρει χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης τα τεχνητά α-κύτταρα ενεργοποιούν την αντλία έγχυσης γλυκαγόνης.

Οι αλγόριθμοι ελέγχου είναι σχεδιασμένοι να μιμούνται τις διαφορετικές συμπεριφορές των δύο ομάδων κυττάρων. Ένα α-κύτταρο έχει την τάση να αντιδρά με αιχμές: όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι χαμηλότερη από ένα κατώφλι, το ηλεκτρικό δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης αυξάνει ταχύτατα και μετά μειώνεται, εκκρίνοντας διακριτή ποσότητα γλυκαγόνης. Το ήπαρ ανιχνεύει τη γλυκαγόνη και απελευθερώνει ποσότητα αποθηκευμένης γλυκόζης. Όσο η ποσότητα της γλυκόζης στο αίμα εξακολουθεί να μειώνεται, οι αιχμές είναι πιο γρήγορες παράγοντας έτσι περισσότερη γλυκαγόνη. Ένα β-κύτταρο, αντιθέτως, έχει την τάση να αντιδρά με αιχμές υψηλής τάσης οι οποίες διακόπτονται από περιόδους χαμηλής τάσης που διαρκούν δευτερόλεπτα ή λεπτά. Όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης αυξάνεται τα β-κύτταρα παράμενουν σε υψηλή τάση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, εκκρίνοντας έτσι περισσότερη ινσουλίνη.

Κεφάλαιο 4. Ανάπτυξη Συμβουλευτικού Συστήματος Έγχυσης Ινσουλίνης με Χρήση NMPC Ελεγκτή

Όπως έχει προαναφερθεί, κλινικές εφαρμογές, έδειξαν ότι η αντιμετώπιση τόσο των βραχυπρόθεσμων όσο και των μακροπρόθεσμων συνεπειών του ΣΔ Τύπου I επιτυγχάνεται μέσω του συνεχούς γλυκαιμικού ελέγχου. Η πιο σύγχρονη μέθοδος επίτευξης γλυκαιμικού ελέγχου, όπως παρουσιάστηκε και στο Κεφ. 3, είναι το εξωτερικό «τεχνητό πάγκρεας», το οποίο αποτελείται από τη ΔΣΜΓ, την αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης και κατάλληλο αλγόριθμο εύρεσης του βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης (Σχήμα 4.1).



Σχήμα 4.1: Σχηματική παρουσίαση εξωτερικού τεχνητού παγκρέατος

Για το σκοπό αυτό, στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής, σχεδιάστηκε και αναπτύχθηκε Συμβουλευτικό Σύστημα Έγχυσης Ινσουλίνης (ΣΣΕΙ), το οποίο χρησιμοποιεί την υποδορία οδό.

Το ΣΣΕΙ εκτιμά αυτόματα και σε πραγματικό χρόνο, το βέλτιστο ρυθμό εγχυόμενης ινσουλίνης, προκειμένου τα επίπεδα της γλυκόζης να μεταβάλλονται εντός των αποδεκτών ορίων (70 mg/dl - 180 mg/dl). Για το σχεδιασμό του ΣΣΕΙ πρέπει να ληφθούν υπόψη τα χαρακτηριστικά του βιολογικού συστήματος μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης. Τα φαινόμενα κορεσμού και αναστολής από τα υποστρώματα και τις ορμόνες που συμμετέχουν στις ενζυμικές αντιδράσεις, καθώς και τα ορμονικά σήματα ελέγχου, καθιστούν το σύστημα μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης ισχυρά μη γραμμικό. Επιπρόσθετα, το προς έλεγχο σύστημα χαρακτηρίζεται από καθυστερήσεις και θόρυβο. Συγκεκριμένα, οι καθυστερήσεις παρουσιάζονται κατά: i) την έγχυση της ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο στο πλάσμα, ii) την έγχυση της γλυκόζης πλάσματος στον υποδόριο χώρο, iii) τη μέτρηση της υποδόριας γλυκόζης (κυρίως όταν για τη μέτρηση χρησιμοποιούνται τεχνικές μικροδιάλυσης). Εκτός από τις καθυστερήσεις, το σύστημα υπόκειται και σε θόρυβο που οφείλεται σε ανακρίβειες κατά την καταγραφή των επιπέδων της υποδόριας γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ.

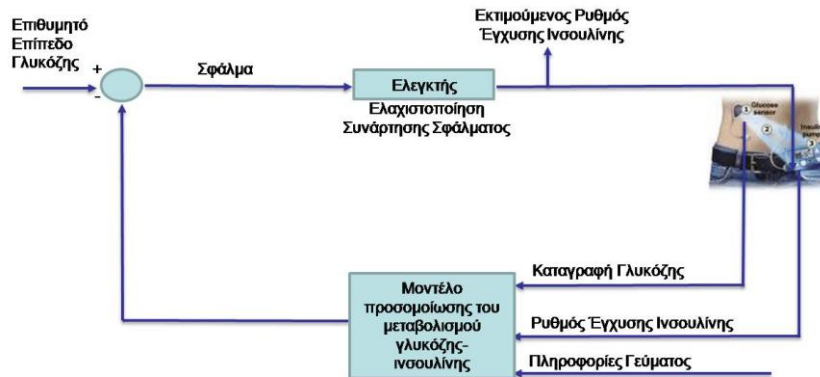
Οι πλέον κατάλληλοι ελεγκτές για την αντιμετώπιση καθυστερήσεων, προστιθέμενου θορύβου και αβεβαιότητες στις παραμέτρους θεωρούνται οι MPC ελεγκτές. Το ΣΣΕΙ επιλέχθηκε να ανήκει σε αυτή την κατηγορία ελεγκτών, και πιο συγκεκριμένα σε μη γραμμικό MPC ελεγκτή (Nonlinear Model Predictive Controller-NMPC), για να αντιμετωπίσει τη μη γραμμικότητα του φυσιολογικού συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης.

4.1 Μεθοδολογία

Το ΣΣΕΙ ενσωματώνει ένα εξατομικευμένο μοντέλο προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης, το οποίο παράγει βραχυπρόθεσμες προβλέψεις των επιπέδων της γλυκόζης, και έναν βελτιστοποιητή για την ελαχιστοποίηση κατάλληλης συνάρτησης κόστους. Η γενική αρχιτεκτονική του ΣΣΕΙ παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.2. Η πρόσφατη καταγραφή της γλυκόζης, ο προηγούμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης καθώς και η ώρα και η ποσότητα των περιεχόμενων υδατανθράκων στα ληφθείσα γεύματα, εισέρχονται στο μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης για την εκτίμηση των επιπέδων της γλυκόζης για ένα μελλοντικό χρονικό παράθυρο. Οι προβλέψεις αυτές οδηγούνται στη μονάδα του μη γραμμικού ελεγκτή, ο οποίος εφαρμόζει τεχνικές βελτιστοποίησης για την ελαχιστοποίηση κατάλληλης συνάρτησης κόστους (cost function) και τον προσδιορισμό των βέλτιστων ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης.

Η αξιολόγηση του ΣΣΕΙ περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια: i) αναδρομική αξιολόγηση του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης με δεδομένα που συλλέχθηκαν από τα ημερολόγια ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι, ii) *in silico* αξιολόγηση του ελεγκτή γλυκόζης, με δεδομένα που παράγονται από *in silico* μοντέλο ατόμου με ΣΔ Τύπου Ι, το οποίο χαρακτηρίζεται από μεγάλη ευαισθησία στην ινσουλίνη, και iii) κλινική αξιολόγηση του ελεγκτή γλυκόζης, η οποία πραγματοποιήθηκε ενδονοσοκομειακά υπό ελεγχόμενες συνθήκες. Ακολούθως περιγράφονται οι

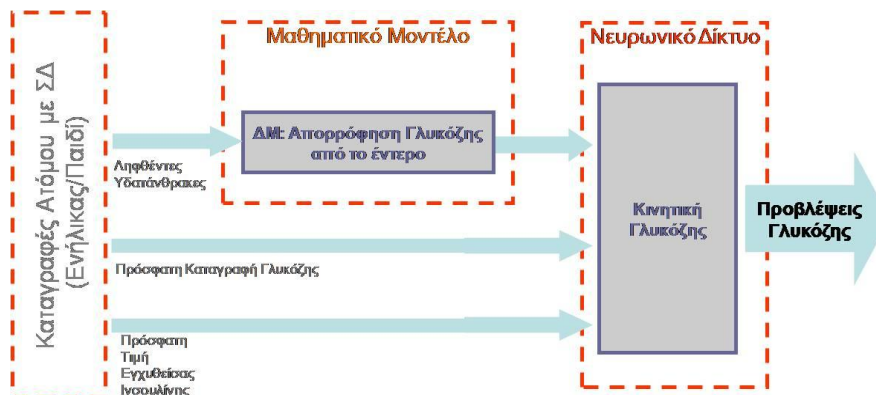
μεθοδολογίες ανάπτυξης του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης, ο σχεδιασμός της συνάρτησης κόστους, και ο τρόπος αξιολόγησης του ΣΣΕΙ.



Σχήμα 4.2: Αρχιτεκτονική του ΣΣΕΙ

4.1.1 Ανάπτυξη Υβριδικού Μοντέλου Μεταβολισμού Γλυκόζης-Ινσουλίνης με χρήση ΔΜ και ΝΔΑ

Το εξατομικευμένο μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης είναι ένα υβριδικό μοντέλο που βασίζεται στη συνδυασμένη χρήση ενός ΔΜ για την μοντελοποίηση της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο (ΔΜ-Γ) και ενός ΝΔΑ, το οποίο προσομοιώνει την κινητική της γλυκόζης. Η αρχιτεκτονική του μοντέλου παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.3. Πληροφορίες σχετικά με την ώρα και την ποσότητα των περιεχόμενων υδατανθράκων στα ληφθείσα γεύματα εισέρχονται στο ΔΜ-Γ για την εξαγωγή του ρυθμού εισαγωγής της γλυκόζης στο πλάσμα λόγω της απορρόφησης της από τα εντερικά τοιχώματα. Η έξοδος του ΔΜ-Γ, η πρόσφατη καταγραφή της γλυκόζης και ο προηγούμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης, εφαρμόζονται στο ΝΔΑ, η έξοδος του οποίου παρέχει βραχυπρόθεσμη εκτίμηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης. Καθένα από τα ΔΜ-Γ και ΝΔΑ μοντέλα περιγράφονται στη συνέχεια:



Σχήμα 4.3: Εξατομικευμένο Μοντέλο Μεταβολισμού Γλυκόζης-Ινσουλίνης βασισμένο στη συνδυασμένη χρήση ενός ΔΜ και ενός ΝΔΑ

ΔΜ Απορρόφησης Γλυκόζης από το Έντερο (ΔΜ-Γ): Στο ΔΜ για την απορρόφηση γλυκόζης από το έντερο περιγράφεται ο τρόπος με τον οποίο η γλυκόζη που εισάγεται στον οργανισμό

μέσω της διατροφής καταλήγει στο αίμα, εξαιτίας της απορρόφησής της από το έντερο. Η ποσότητα της γλυκόζης στο έντερο G_{gut} μετά από ένα γεύμα δίνεται από τη Εξίσωση 4.1 [111]

$$\frac{dG_{gut}}{dt} = G_{empt} - k_{gabs}G_{gut} \quad (4.1)$$

Όπου $k_{gabs} = \frac{1}{60} \text{ min}^{-1}$ είναι ο σταθερός ρυθμός απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο στη συστηματική κυκλοφορία και G_{empt} είναι ο ρυθμός κένωσης των γαστρικών υγρών, ο οποίος δίνεται από τραπεζοειδή ή τριγωνική συνάρτηση. Η διάρκεια της περιόδου $T_{\max ge}$ κατά την οποία ο ρυθμός γαστρικής κένωσης είναι σταθερός, μέγιστος και ίσος με $V_{\max ge} = 120 \text{ mmol/h}$, είναι συνάρτηση των περιεχόμενων υδατανθράκων CH στο λαμβανόμενο γεύμα που πλέον μεταφράζονται σε ισοδύναμα mmol γλυκόζης, και δίνεται από τη σχέση:

$$T_{\max ge} = \frac{CH - V_{\max ge} \cdot (T_{ascge} + T_{desge})}{V_{\max ge}} \quad (4.2)$$

όπου $T_{ascge}(h)$ και $T_{desge}(h)$ είναι αντίστοιχα οι χρόνοι για την άνοδο και κάθοδο της καμπύλης απώλειας γαστρικού υγρού, οι οποίοι έχουν σταθερές τιμές ίσες με 30 min (0.5 h).

Για μικρές ποσότητες υδατανθράκων ($<10 \text{ g}$) οι χρόνοι T_{ascge} και T_{desge} προσδιορίζονται από τη σχέση:

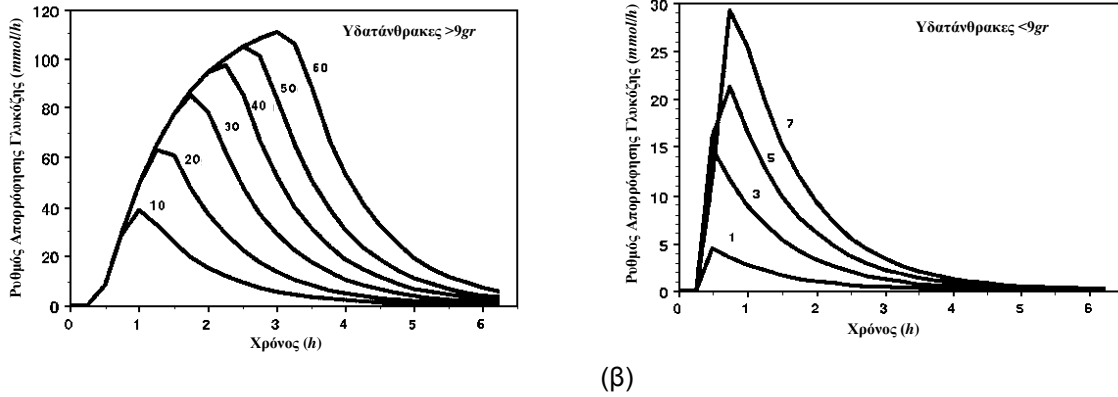
$$T_{ascge} = T_{desge} = \frac{2 \cdot CH}{V_{\max ge}} \quad (4.3)$$

δίνοντας προσεγγιστικά μια συνάρτηση τριγωνικής μορφής. Η Σχέση (4.3) χρησιμοποιείται μόνο στην περίπτωση που η ποσότητα των υδατανθράκων είναι κάτω από μια οριακή τιμή CH_{crit} , η οποία προσδιορίζεται ως εξής:

$$CH_{crit} = \frac{(T_{ascge} + T_{desge}) \cdot V_{\max ge}}{2} \quad (4.4)$$

Ο ρυθμός της γαστρικής κένωσης G_{empt} , για γεύμα που περιέχει $CH \text{ mmol}$ υδατανθράκων μεγαλύτερο ή ίσο από την CH_{crit} , προσδιορίζεται ως συνάρτηση του χρόνου t στον οποίο έγινε η λήψη του γεύματος, από τις σχέσεις:

$$G_{empt} = \begin{cases} \frac{V_{\max ge}}{T_{ascge}} \cdot t, & t \leq T_{ascge} \\ V_{\max ge}, & T_{ascge} < t \leq T_{ascge} + T_{\max ge} \\ V_{\max ge} - \left(\frac{V_{\max ge}}{T_{desge}} \right) \cdot (t - T_{ascge} - T_{\max ge}), & T_{ascge} + T_{\max ge} < t \leq T_{ascge} + T_{\max ge} + T_{desge} \\ 0, & \text{αλλιού} \end{cases} \quad (4.5)$$



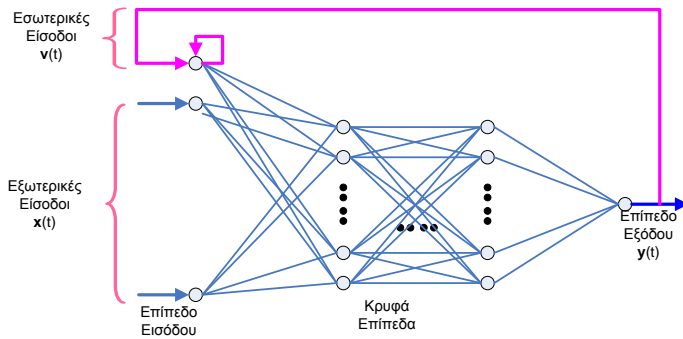
Σχήμα 4.4: Απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο συναρτήσει του χρόνου (α) για γεύματα που περιέχουν περισσότερα από 9 g υδατανθράκων και (β) για γεύματα που περιέχουν λιγότερα από 9 g υδατανθράκων

Υπολογίζοντας τη G_{gut} με επίλυση της ΔΕ (4.1), είναι δυνατός ο προσδιορισμός της γλυκόζης που εισέρχεται στο πλάσμα του αίματος, μέσω της απορρόφησής της από τα εντερικά τοιχώματα, από τη σχέση:

$$G_{in} = k_{gabs} \cdot G_{gut} \tag{4.6}$$

Επομένως, το μοντέλο απορρόφησης γλυκόζης από το έντερο δέχεται ως είσοδο το χρόνο λήψης του γεύματος και την περιγραφή του και εκτιμά την ποσότητα της γλυκόζης που εισέρχεται στο πλάσμα του αίματος εξαιτίας της απορρόφησής της από το έντερο. Στο Σχήμα 4.4 παρουσιάζονται χαρακτηριστικές καμπύλες εισόδου γλυκόζης στο αίμα εξαιτίας της απορρόφησής της από το έντερο για γεύματα με διαφορετικές ποσότητες υδατανθράκων.

Νευρωνικό Δίκτυο με Ανάδραση: Το χρησιμοποιούμενο ΝΔ είναι ένα ΝΔ με Ανάδραση – ΝΔΑ (Recurrent Neural Network-RNN) που εκπαιδεύεται με αλγόριθμους πραγματικού χρόνου (Real Time Recurrent Learning – RTRL algorithms) οι οποίοι παρουσιάζουν καλύτερες αποδόσεις σε μη γραμμικά προβλήματα που χαρακτηρίζονται από ελλιπείς πληροφορίες και μη πλήρη δεδομένα [144]. Για λόγους καλύτερης κατανόησης της αρχιτεκτονικής και της λειτουργίας ενός ΝΔΑ, ακολουθεί μια γενικευμένη περιγραφή του.



Σχήμα 4.5: Αρχιτεκτονική του πολυεπίπεδου ΝΔΑ, που χρησιμοποιείται για την προσομοίωση της κινητικής της γλυκόζης

Γενικά, ένα δυναμικό σύστημα μπορεί να περιγραφεί από την εξέλιξη μιας ή περισσότερων μεταβλητών κατάστασης σε σχέση με μία ή περισσότερες εξωτερικές μεταβλητές εισόδου. Συνεπώς, το δυναμικό σύστημα μεταβολισμού της γλυκόζης- ινσουλίνης μπορεί να μοντελοποιηθεί από την εξίσωση:

$$\frac{\partial \mathbf{v}(t)}{\partial t} = F(\mathbf{v}(t), \mathbf{x}(t)) \quad (4.7)$$

όπου $\mathbf{v}(t)$ είναι το διάνυσμα των μεταβλητών κατάστασης, που στην προκειμένη περίπτωση είναι η γλυκόζη. Με $\mathbf{x}(t)$ συμβολίζεται το διάνυσμα των εξωτερικών μεταβλητών εισόδου, οι οποίες στην περίπτωσή μας είναι η ινσουλίνη και ρυθμός απορρόφησης γλυκόζης από το έντερο, ενώ F είναι μια μη γραμμική συνάρτηση. Με δοσμένες κάποιες αρχικές συνθήκες για τις μεταβλητές κατάστασης και μια χρονική ακολουθία τιμών για τις εξωτερικές μεταβλητές εισόδου, η Εξίσωση 4.7 περιγράφει την εξέλιξη των τιμών των μεταβλητών κατάστασης. Με το μοντέλο αυτό ουσιαστικά εισάγεται μια αρχιτεκτονική ΝΔΑ, η οποία βασίζεται στην επίλυση της διαφορικής Εξίσωσης 4.7. Το πολυώνυμο Taylor γύρω από κάποιο σημείο $\mathbf{v}(t-dt)$ είναι:

$$\mathbf{v}(t) = \mathbf{v}(t-dt) + \frac{d\mathbf{v}(t-dt)}{dt} dt \quad (4.8)$$

όπου θεωρήθηκε ότι το χρονικό διάστημα, που παρεμβάλλεται μεταξύ των μετρήσεων, dt , είναι αρκετά μικρό, έτσι ώστε να απαλείφονται οι πρόσθετοι όροι της τάξης του $(dt)^2$. Αυτή η λύση μοντελοποιείται με το ΝΔΑ, που παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.5, στο οποίο διακρίνονται δυο τμήματα. Το πρώτο τμήμα είναι ένα κλασικό ΝΔ πρόσθιας τροφοδότησης, το οποίο υλοποιεί τη συνάρτηση F . Οι εισοδοί σε αυτό το τμήμα είναι οι εξωτερικές μεταβλητές εισόδου, $\mathbf{x}(t)$, και οι μεταβλητές κατάστασης, $\mathbf{v}(t)$, ενώ οι έξοδοι είναι $\mathbf{y}(t) = F(\mathbf{v}(t), \mathbf{x}(t))$. Αυτές οι έξοδοι εκφράζουν τις χρονικές παραγώγους των μεταβλητών κατάστασης τη χρονική στιγμή t . Το δεύτερο τμήμα του ΝΔ είναι το τμήμα της ανάδρασης, το οποίο υλοποιεί το πολυώνυμο Taylor μέσω των ένα-προς-ένα συνδέσεων από τις εξόδους του νευρωνικού στις μεταβλητές κατάστασης. Τα βάρη των συνδέσεων αυτών είναι ίσα με dt . Επιπλέον οι μεταβλητές κατάστασης ανατροφοδοτούν τους εαυτούς τους με μοναδιαία βάρη.

Το ΝΔΑ εκπαιδεύεται με τον κλασικό τρόπο των μεθόδων επίβλεψης με στόχο την ελαχιστοποίηση κάποιας συνάρτησης λάθους ως προς τα βάρη του δικτύου. Ο αλγόριθμος εκπαίδευσης πραγματικού χρόνου διορθώνει τα βάρη του ΝΔΑ κατά τη διάρκεια της λειτουργίας του. Μια τέτοια επιλογή έχει το πολύ σημαντικό πλεονέκτημα ότι δε χρειάζεται να προκαθοριστούν χρονικά όρια για την εκπαίδευση του δικτύου, οδηγώντας σε μια απλοποίηση της διαδικασίας τόσο από άποψη λογικής όσο και από άποψη υλοποίησης. Υπάρχουν διάφοροι αλγόριθμοι εκπαίδευσης σε πραγματικό χρόνο. Η επιλογή του αλγόριθμου για την εκπαίδευση του συγκεκριμένου ΝΔ, βασίστηκε σε προηγούμενη μελέτη ανάλυσης και σύγκρισης των υπάρχοντων αλγορίθμων εκπαίδευσης πραγματικού χρόνου [146]. Η βέλτιστη τεχνική αναβάθμισης βαρών, ονομάζεται Teacher Force [147], σύμφωνα με την οποία, αντικαθιστάται η έξοδος $y_k(t)$ του νευρώνα με ένα σήμα – δάσκαλο στον επόμενο υπολογισμό των εξόδων του

δικτύου, όποτε κι όπου ένα τέτοιο σήμα είναι διαθέσιμο. Στην προκειμένη περίπτωση, το ΝΔΑ αντικαθιστά την προηγούμενη πρόβλεψη της υποδόριας γλυκόζης με την πραγματική τιμή της και έπειτα προχωρεί σε επόμενες εκτιμήσεις.

Η εκτίμηση της γλυκόζης τη χρονική στιγμή t περιγράφεται από την εξίσωση:

$$y_{NN}(t) = y_{NN}(t-1) + RNIN(y_{NN}(t-1), G_{in}(t), u(t-1)) \quad (4.9)$$

όπου $y_{nn}(t)$ είναι η εκτίμηση της συγκέντρωσης της υποδόριας γλυκόζης κατά τη χρονική στιγμή t , $y_{nn}(t-1)$ είναι η προηγούμενη εκτίμηση της υποδόριας γλυκόζης, $G_{in}(t)$ είναι η είσοδος της γλυκόζης στο αίμα από το έντερο και $u(t-1)$ είναι ο προηγούμενος ρυθμός έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης. Το συγκεκριμένο ΝΔ είναι πλήρως συνδεδεμένο πολυεπίπεδο ΝΔ με δύο βρόχους ανάδρασης [148], [149]. Οι αρχικές τιμές των βαρών του ΝΔ έχουν τεθεί ίσες με 1.

4.1.2 Συνάρτηση Κόστους

Οι προβλέψεις των επιπέδων γλυκόζης από το εξατομικευμένο μοντέλο προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης εισέρχονται στη μονάδα του βελτιστοποιητή (optimizer) για τον μετέπειτα υπολογισμό των ρυθμών έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης. Ο προσδιορισμός των μελλοντικών ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης προέρχεται από την ελαχιστοποίηση κατάλληλης συνάρτησης κόστους. Στόχος του ελεγκτή είναι να οδηγήσει τις εκτιμήσεις του μοντέλου $y_{nn}(t+j)$ στο επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης. Συγκεκριμένα, ο αλγόριθμος ελέγχου υλοποιεί κάθε χρονική στιγμή τα παρακάτω βήματα: i) το μοντέλο πρόβλεψης παράγει μελλοντικές εκτιμήσεις γλυκόζης για ένα προκαθορισμένο χρονικό ορίζοντα, ii) ελαχιστοποιείται κατάλληλη τετραγωνική συνάρτηση κόστους, iii) στο σύστημα, εφαρμόζεται μόνο το πρώτο στοιχείο της προτεινόμενης σειράς ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης και η διαδικασία επαναλαμβάνεται στην επόμενη χρονική στιγμή.

Ο σχεδιασμός της συνάρτησης κόστους παίζει καθοριστικό ρόλο στην απόδοση του ελεγκτή. Στην παρούσα διατριβή η συνάρτηση κόστους διαμορφώθηκε ως ακολούθως:

$$J = \Gamma_e \sum_{i=N_1}^{N_p} (y_{NN}(t+i) - r)^2 + \Gamma_u \sum_{j=1}^{N_c} \Delta u(t+j-1)^2 + \sum_{i=N_1}^{N_p} \left[\Gamma_L [\min(0, y_{NN}(t+i) - LG)]^2 + \Gamma_H [\min(0, HG - y_{NN}(t+i))]^2 \right] \quad (4.10)$$

Όπου

$$\Delta u(t) = u(t) - u(t-1) \quad (4.11)$$

Η ελαχιστοποίηση της συνάρτησης κόστους υπόκειται στους παρακάτω περιορισμούς:

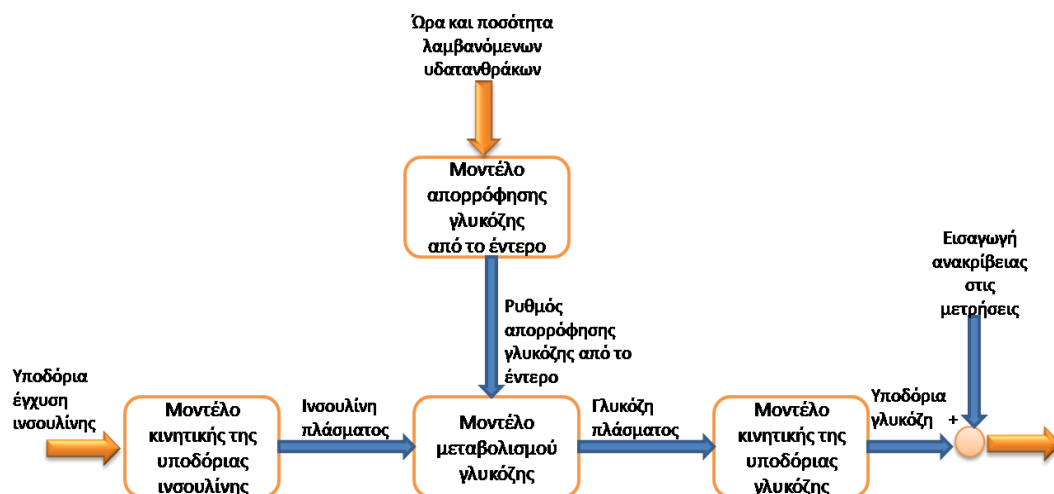
$$u_{\min} \leq u(t) \leq u_{\max} \quad (4.12)$$

Η συνάρτηση κόστους περιλαμβάνει ένα σκέλος που αντιστοιχεί στην πρότυπη συνάρτηση κόστους των MPC ελεγκτών (Εξίσωση 3.12), και ένα σκέλος ποινής. Συγκεκριμένα, ο πρώτος και ο δεύτερος όρος αναπαριστούν τις διαφορές των προβλέψεων γλυκόζης από το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και τις μεταβολές των μελλοντικών ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης, αντίστοιχα. Το δεύτερο σκέλος αποτελείται από δύο όρους ποινής οι οποίοι προσθέτουν «μαλακούς

περιορισμούς» (soft constraints) ($LG \leq y_{NN}(t+i) \leq HG$) κατά την ελαχιστοποίηση της συνάρτησης κόστους, δηλαδή προσαυξάνουν τη συνάρτηση κόστους οποτεδήποτε οι προβλέψεις των επιπέδων γλυκόζης βρίσκονται εκτός προκαθορισμένων ορίων [149]. Στην Εξίσωση 4.10 με u , συμβολίζονται οι ρυθμοί έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης. N_1 και N_p αντιστοιχούν στην έναρξη και τη λήξη του χρονικού παράθυρου των προβλέψεων γλυκόζης, ενώ το N_c αναπαριστά το χρονικό παράθυρο των μελλοντικών ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης. Τα Γ_e και Γ_u αναπαριστούν τους συντελεστές βαρύτητας των προβλέψεων και του ελέγχου, αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, τα LG και HG υποδηλώνουν το χαμηλότερο και υψηλότερο επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης αντίστοιχα, ενώ τα Γ_L, Γ_H είναι συντελεστές ποινής. Η επιλογή των παραμέτρων του ελεγκτή διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην απόδοσή του, προσθέτοντας προσαρμοστικότητα και επηρεάζοντας στην ευστάθειά του. Στην προκειμένη περίπτωση διατηρούνται σταθερές καθόλη τη διάρκεια λειτουργίας του ελεγκτή. Η ρύθμιση του ΣΣΕΙ περιγράφεται αναλυτικά στην παράγραφο 4.2.3.

4.1.3 In silico Μοντέλο Ατόμου με ΣΔ Τύπου I

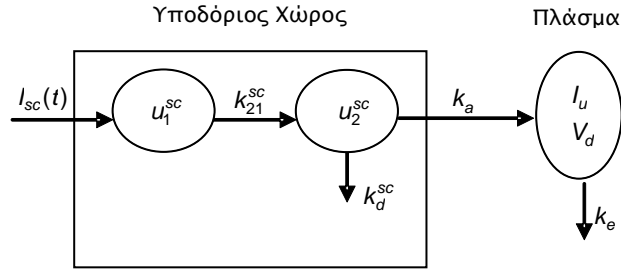
Για λόγους ασφάλειας και ελέγχου ορθής λειτουργίας του ΣΣΕΙ, κρίνεται απαραίτητη η αρχική *in silico* αξιολόγησή του και η μετέπειτα εφαρμογή του σε κλινικές δοκιμές. Για αυτό το σκοπό αναπτύχθηκε *in silico* μοντέλο ατόμου με ΣΔ Τύπου I, το οποίο βασίζεται στη συνδυασμένη χρήση βιβλιογραφικά διαθέσιμων ΔΜ. Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί ότι το συγκεκριμένο μοντέλο προσομοιώνει άτομο με ΣΔ Τύπου I με πολύ μεγάλη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Εφόσον το ΣΣΕΙ εφαρμόζει την υποδόρια οδό, το *in silico* μοντέλο ατόμου με ΣΔ Τύπου I αποτελείται από τέσσερα επιμέρους μοντέλα [9]: i) μοντέλο κινητικής υποδόριας ινσουλίνης, ii) μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης, iii) μοντέλο μετατροπής γλυκόζης πλάσματος σε υποδόρια γλυκόζη, και iv) μοντέλο απορρόφησης γλυκόζης από το έντερο. Επιπρόσθετα, στην έξοδο εισάγονται ανακρίβειες στις μετρήσεις της γλυκόζης.



Σχήμα 4.6: In silico μοντέλο ατόμου με ΣΔ Τύπου I

Στη συνέχεια, περιγράφεται καθένα από τα επιμέρους μοντέλα, και ο τρόπος που παράγονται οι ανακρίβειες στις μετρήσεις της γλυκόζης

Μοντέλο Κινητικής Υποδόριας Ινσουλίνης: Το μοντέλο κινητικής υποδόριας ινσουλίνης [157] φαίνεται στο Σχήμα 4.7 και αποτελείται από τρία διαμερίσματα: i) της ινσουλίνης πλάσματος, ii) της υποδόριας ινσουλίνης, πλησίον του χώρου της εξωγενούς έγχυσης ινσουλίνης, και iii) της υποδόριας ινσουλίνης, προς την πλευρά του πλάσματος. Με βάση το Σχήμα 4.7 εξάγεται ένα σύστημα τριών (3) Διαφορικών Εξισώσεων (Εξισώσεις 4.13-4.14), για την προσομοίωση της κινητικής της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο.



Σχήμα 4.7: ΔM κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης

$$\frac{du_1^{sc}(t)}{dt} = -k_{21}^{sc}u_1^{sc}(t) + I_{sc}(t) \quad (4.13)$$

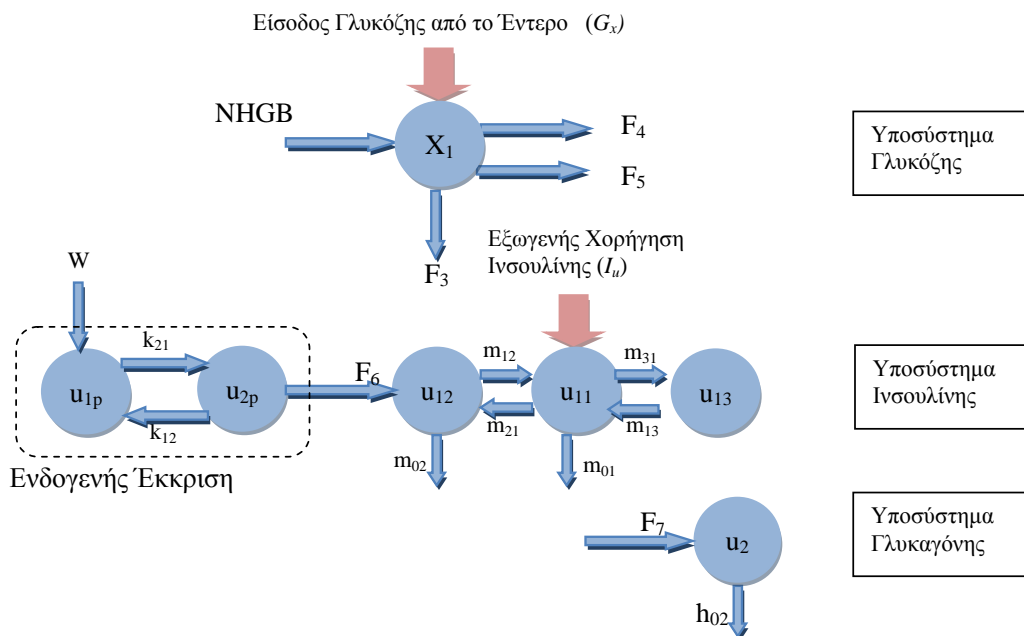
$$\frac{du_2^{sc}(t)}{dt} = k_{21}^{sc}u_1^{sc}(t) - (k_d^{sc} + k_a)u_2^{sc}(t) \quad (4.14)$$

$$\frac{dI_u(t)}{dt} = \frac{k_a}{V_d}u_2^{sc}(t) - \frac{k_e}{V_d}I_u(t) \quad (4.15)$$

όπου u_1^{sc} (μU) είναι η συγκέντρωση της υποδόριας ινσουλίνης στο σημείο χορήγησης, u_2^{sc} (μU) η συγκέντρωση της υποδόριας ινσουλίνης κοντά στο πλάσμα, I_u ($\mu U/ml$) η συγκέντρωση της ινσουλίνης πλάσματος και I_{sc} ($\mu U/min$) ο ρυθμός χορήγησης της ινσουλίνης. Οι παράμετροι k_d^{sc} (0.0029 min^{-1}) και k_e (0.133 min^{-1}) αντιστοιχούν στις σταθερές διάσπασης της ινσουλίνης στον υποδόριο ιστό και στο πλάσμα, αντίστοιχα, ενώ η παράμετρος V_d (ml/g) εκφράζει τον όγκο κατανομής στο πλάσμα. Οι σταθερές k_{21}^{sc} (0.017 min^{-1}) και k_a (0.048 min^{-1}) αναπαριστούν, αντίστοιχα, το ρυθμό μεταφοράς της ινσουλίνης εντός του υποδόριου χώρου και το ρυθμό μεταφοράς της ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο στο πλάσμα.

Μοντέλο Μεταβολισμού Γλυκόζης: Το μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης λαμβάνει υπόψη τις επιδράσεις εξαιτίας της λειτουργίας του γαστρεντερικού σωλήνα, του ήπατος, των νεφρών και του μυϊκού συστήματος. Συγκεκριμένα, στο γαστρεντερικό σωλήνα διασπώνται σε γλυκόζη οι περισσότεροι από τους υδατάνθρακες που εισέρχονται στον οργανισμό μέσω της διατροφής. Η προκύπτουσα γλυκόζη εισάγεται στην κυκλοφορία του αίματος, μέσω της απορρόφησής της από το έντερο. Το ήπαρ παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα

(ομοίωση γλυκόζης). Συγκεκριμένα, όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα είναι αυξημένη, χάρη στη δράση της ινσουλίνης, εναποτίθεται στο ήπαρ γλυκόζη με τη μορφή γλυκογόνου (συμπλέγματος σακχάρων). Στην περίπτωση που δημιουργηθούν συνθήκες υπογλυκαιμίας, δηλαδή αν η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα πέσει κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα, το γλυκογόνο διασπάται απελευθερώνοντας γλυκόζη στο αίμα. Πηγή ενέργειας για τους μύς είναι η γλυκόζη αίματος καθώς και τα λιπαρά οξέα. Η πρόσληψη της γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα είναι ινσουλινο-εξαρτώμενη, δηλαδή προάγεται από την παρουσία της ινσουλίνης στο αίμα. Αντίθετα, η χρησιμοποίηση της γλυκόζης αίματος από τα κύτταρα του εγκεφάλου και τα ερυθροκύτταρα είναι ινσουλινο-ανεξάρτητη. Τα κύτταρα αυτά χαρακτηρίζονται από διαπερατότητα στη γλυκόζη, η οποία αποτελεί και την αποκλειστική πηγή ενέργειάς τους. Στους νεφρούς όπου το αίμα υποβάλλεται σε μηχανικό φιλτράρισμα, οι περιττές ουσίες απομακρύνονται, ενώ κάποιες άλλες όπως η γλυκόζη επαναρροφούνται σχεδόν ολοκληρωτικά, οπότε στα υγιή άτομα δεν ανιχνεύεται γλυκόζη στα ούρα. Όμως, σε άτομα με ΣΔ Τύπου I, η μειωμένη έκκριση της ινσουλίνης έχει σαν αποτέλεσμα τη μη πλήρη επαναρρόφηση της γλυκόζης και την παρουσία γλυκόζης στα ούρα.



Σχήμα 4.8: ΔM συστήματος γλυκόζης–ινσουλίνης

Το μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης [155] αποτελείται από τα υποσυστήματα της γλυκόζης, της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης (Σχήμα 4.8). Κάθε υποσύστημα αποτελείται από διαμερίσματα. Συγκεκριμένα, το υποσύστημα της γλυκόζης αποτελείται από το διαμέρισμα της γλυκόζης πλάσματος (x_1). Το υποσύστημα της ινσουλίνης αποτελείται από πέντε (5) διαμερίσματα: i) της αποθηκευμένης παγκρεατικής ινσουλίνης (u_{1p}), ii) της άμεσα

απελευθερώσιμης παγκρεατικής ινσουλίνης (u_{2p}), iii) της ποσότητας ινσουλίνης στο ήπαρ (u_{12}), iv) της ποσότητας ινσουλίνης στο πλάσμα (u_{11}), και v) της ποσότητας ινσουλίνης στο υγρό των ιστών (u_{13}). Τέλος, το υποσύστημα της γλυκαγόνης περιγράφεται από ένα μονοδιαμερισματικό μοντέλο της γλυκαγόνης στο πλάσμα και στο υγρό των ιστών (u_2). Τα τρία υποσυστήματα αλληλεπιδρούν μέσω σημάτων ελέγχου που κατευθύνονται τόσο από το υποσύστημα της γλυκόζης προς τους δύο ορμονικούς ελεγκτές (ινσουλίνη, γλυκαγόνη) όσο και αντίστροφα.

Στο Σχήμα 4.8 παρουσιάζεται το ΔΜ μεταβολισμού γλυκόζης ενός υγιούς ατόμου. Σύμφωνα με τις ροές μάζας ανάμεσα στα διαμερίσματα προκύπτει το ακόλουθο σύστημα εξισώσεων:

$$\frac{dx_1}{dt} = F_1 - F_2 - F_3 - F_4 - F_5 + G_{in} \quad (4.16)$$

$$\frac{du_{1p}}{dt} = -k_{21}u_{1p} + k_{12}u_{2p} + W \quad (4.17)$$

$$\frac{du_{2p}}{dt} = k_{21}u_{1p} - k_{12}u_{2p} - F_6 \quad (4.18)$$

$$\frac{du_{11}}{dt} = -(m_{01} + m_{21} + m_{32})u_{11} + m_{12}u_{12} + m_{13}u_{13} + I_u \quad (4.19)$$

$$\frac{du_{12}}{dt} = -(m_{02} + m_{12})u_{12} + m_{21}u_{11} + F_6 \quad (4.20)$$

$$\frac{du_{13}}{dt} = -m_{13}u_{13} + m_{31}u_{11} \quad (4.21)$$

$$\frac{du_2}{dt} = -h_{02}u_2 + F_7 \quad (4.22)$$

Όπου χρησιμοποιούνται οι παρακάτω συμβολισμοί:

G_{in} (gr/min): Ρυθμός εισαγωγής γλυκόζης στο αίμα που οφείλεται σε εξωγενή ενδοφλέβια χορήγηση ή λόγω της απορρόφησής της από τα εντερικά τοιχώματα

I_u (U/min): Εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης

F_1 (g/min): Απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ

F_2 (g/min): Ηπατική πρόσληψη γλυκόζης

Ηπατικό ισοζύγιο γλυκόζης (Net Hepatic Glucose Balance): $NHGB = F_1 - F_2$

F_3 (g/min): Νεφρική απέκκριση γλυκόζης

F_4 (g/min): Ινσουλινο-εξαρτώμενη περιφερική χρήση γλυκόζης

F_5 (g/min): Ινσουλινο-ανεξάρτητη περιφερική χρήση γλυκόζης

W (U/min): Σύνθεση Ινσουλίνης

F_6 (U/min): Έκκριση Ινσουλίνης

F_7 (pg/min): Έκκριση γλυκαγόνης

Το παραπάνω μοντέλο περιγράφει τη λειτουργία του φυσιολογικού ρυθμιστικού συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης. Καταργώντας την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας, θέτοντας, δηλαδή, $F_6=0$, το μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την προσομοίωση του μεταβολικού συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης ατόμου ΣΔ Τύπου Ι. Οι F_1-F_6 υπολογίζονται υποθέτοντας σιγμοειδή

εξάρτηση από τις μεταβλητές κατάστασης. Οι τιμές των παραμέτρων του μοντέλου παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.1.

Πίνακας 4.1: Αριθμητικές τιμές των παραμέτρων του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης

Υποσύστημα Γλυκόζης		
Έκκριση γλυκόζης από το ήπαρ	Απορρόφηση γλυκόζης από το ήπαρ	Νεφρική έκκριση γλυκόζης
$\alpha_{11} = 6,71$ $b_{11} = 2,15$ $b_{12} = 1,18 \cdot 10^{-2}$ $b_{14} = 5,9 \cdot 10^{-2}$ $c_{11} = -0,854$ $c_{12} = -100$ $c_{13} = 9,8$ $c_{14} = -20$	$\alpha_{21} = 0,56$ $\alpha_{22} = 0,105$ $b_{21} = 1,54 \cdot 10^{-2}$ $c_{21} = 172$ $c_{22} = -25$	$\alpha_{31} = 7,14 \cdot 10^{-6}$ $\alpha_{32} = -9,15 \cdot 10^{-2}$ $b_{31} = 0,143$ $c_{31} = -2,52 \cdot 10^4$
Ινσουλινοεξαρτώμενη χρήση γλυκόζης		Ινσουλινοανεξάρτητη χρήση γλυκόζης
$a_{41} = 3,45$ $b_{41} = 1,4 \cdot 10^{-2}$ $b_{42} = 1,4 \cdot 10^{-2}$ $c_{41} = -146$ $c_{42} = 0$	$a_{51} = 8,4 \cdot 10^{-2}$ $a_{52} = 3,22 \cdot 10^{-4}$ $a_{53} = 3,29 \cdot 10^{-2}$ $b_{51} = 2,78 \cdot 10^{-2}$ $c_{51} = 91,5$	
Υποσύστημα Ινσουλίνης		
Σύνθεση - έκκριση ινσουλίνης	Διανομή ινσουλίνης - μεταβολισμός	
$k_{12} = 3,13 \cdot 10^{-2}$ $k_{21} = 4,34 \cdot 10^{-3}$ $\alpha_w = 0,747$ $\alpha_6 = 1$ $b_w = 1,09 \cdot 10^{-2}$ $b_6 = 5 \cdot 10^{-2}$ $c_w = -175$ $c_6 = -44$	$m_{01} = 0,125$ $m_{02} = 0,185$ $m_{12} = 0,209$ $m_{13} = 0,02$ $m_{21} = 0,268$ $m_{31} = 0,042$	
Υποσύστημα Γλυκογόνου		
Έκκριση γλυκογόνου	Διανομή γλυκογόνου - μεταβολισμός	
$\alpha_{71} = 2,35$ $b_{71} = 6,86 \cdot 10^{-4}$ $b_{72} = 3 \cdot 10^{-2}$ $c_{71} = 99,2, c_{72} = 40$	$h_{02} = 0,086$	

Μοντέλο Μετατροπής Γλυκόζης Πλάσματος σε Υποδόρια Γλυκόζη: Οι σύγχρονες ολοκληρωμένες φορητές συσκευές για άτομα με ΣΔ Τύπου Ι ενσωματώνουν ΔΣΜΓ και αντλία έγχυσης ινσουλίνης. Επειδή συνήθως η ΔΣΜΓ μετρά τη συγκέντρωση γλυκόζης στον υποδόριο χώρο, ενώ στις εξισώσεις του μεταβολικού συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης εμφανίζεται η συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος, είναι απαραίτητη η αντίστοιχη μετατροπή. Το μοντέλο

μετατροπής της γλυκόζης πλάσματος σε υποδόρια γλυκόζη είναι ένα γραμμικό σύστημα, πρώτης τάξης με καθυστερήσεις. Η συνάρτηση μεταφοράς του δίνεται από τη σχέση,

$$G_{sc}(s) = \frac{k_{sc}}{1 + t_{sc}s} e^{-t_m s} \quad (4.23)$$

όπου k_{sc} (0.9) είναι η εξασθένιση της γλυκόζης πλάσματος κατά την εισαγωγή της στον υποδόριο χώρο, t_{sc} είναι η χρονική καθυστέρηση μεταξύ της υποδόριας γλυκόζης και της γλυκόζης πλάσματος (5-10 min) και t_m είναι η χρονική καθυστέρηση κατά τη μέτρηση της υποδόριας γλυκόζης (0-20 min).

Μοντέλο Απορρόφησης Γλυκόζης από το Έντερο: Το μοντέλο απορρόφησης γλυκόζης από το έντερο περιγράφεται στην παράγραφο 4.1.1.

Εισαγωγή ανακρίβειας στις μετρήσεις γλυκόζης: Οι ανακρίβειες στις μετρήσεις της γλυκόζης δεν ακολουθούν λευκό Gaussian θόρυβο [158], αλλά προσομοιώνονται ως μια διαδικασία αυτοπαλινδρόμησης κινητού μέσου όρου (autoregressive moving average process).

$$e_n = 0.7 * (e_{n-1} + v_n), e_1 = v_1 \quad (4.24)$$

$$v_n \sim \Phi(0,1) \quad iid \quad (4.25)$$

$$e_n = \xi + \lambda \sinh\left(\frac{e_n - \gamma}{\delta}\right) \quad (4.26)$$

όπου με e_n συμβολίζεται το προστιθέμενο σφάλμα στη μέτρηση της γλυκόζης, ενώ οι τιμές των παραμέτρων παράμετροι ξ, λ, δ και γ παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.2.

Πίνακας 4.2: Αριθμητικές τιμές των παραμέτρων του μοντέλου προσομοίωσης των ανακρίβειών στις μετρήσεις της γλυκόζης

Παράμετρος	Τιμή
λ	15.96
ξ	-5.471
δ	1.6898
γ	-0.5444

4.1.4 Υπολογιστικά Πειράματα Ανοιχτού Βρόχου για την Παραγωγή Δεδομένων Εκπαίδευσης

Η απόδοση του ΣΣΕΙ εξαρτάται σημαντικά από τον τρόπο εκπαίδευσης του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης διότι καθορίζει την ακρίβεια των προβλέψεων γλυκόζης. Για αυτό το λόγο, χρησιμοποιήθηκε κατάλληλη μεθοδολογία παραγωγής δεδομένων εκπαίδευσης και ελέγχου. Συγκεκριμένα, για την εκπαίδευση, την αξιολόγηση και τη μετέπειτα ενσωμάτωση του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης στον ελεγκτή γλυκόζης παρήχθησαν δεδομένα εφαρμόζοντας διάφορα προφίλ ινσουλίνης στο *in silico* άτομο με ΣΔ Τύπου Ι, τα οποία προέκυψαν από άθροισμα ημιτονοειδών συναρτήσεων [151], [152]. Γενικά τα ημιτονοειδή σήματα είναι ντετερμινιστικά, περιοδικά σήματα, των οποίων η ισχύς καθορίζεται από το χρήστη.

Η εισόδος που προκύπτει από το άθροισμα ημιτονοειδών συναρτήσεων καθορίζεται από την παρακάτω Εξίσωση:

$$u(k) = \sum_{j=1}^{n_s} \sqrt{2\alpha_j} \cos(\omega_j k T + \varphi_j) \quad (4.27)$$

$$\omega_j = 2\pi j / N_s T, \quad n_s \leq N_s / 2$$

όπου n_s είναι ο αριθμός των ημιτονοειδών αρμονικών, α_j οι συντελεστές Fourier που καθορίζονται από το χρήστη, ω_j οι συχνότητες, T η περίοδος, N_s το μήκος της χρονοσειράς και φ_j οι γωνίες φάσεων.

Για το σχεδιασμό της εισόδου, προσδιορίζεται μια περιοχή ελέγχου συχνοτήτων, σύμφωνα με την Εξίσωση 4.28

$$\frac{1}{\beta_s \tau_{dom}^H} \leq \omega \leq \frac{\alpha_s}{\tau_{dom}^L} \quad (4.28)$$

Όπου α_s και β_s είναι παράμετροι που καθορίζονται από το χρήστη και αντιστοιχούν στο υψηλό και χαμηλό περιεχόμενο των συχνοτήτων του σήματος. Τα τ_{dom}^H , τ_{dom}^L υποδηλώνουν υψηλή και χαμηλή εκτίμηση της σημαντικότερης χρονικής σταθεράς του συστήματος προς έλεγχο, αντίστοιχα. Στην παρούσα μελέτη οι σημαντικότερες χρονικές σταθερές υπολογίστηκαν από την πραγματοποίηση πειραμάτων ανοιχτού βρόχου στο *in silico* άτομο με ΣΔ Τύπου I, και είναι ίσες με $\tau_{dom}^H = \tau_{dom}^L = 130$. Οι παράμετροι α_s και β_s επιλέχτηκαν ίσες με 6 και 1 αντίστοιχα [152], ενώ τα N_s, n_s και T καθορίστηκαν ώστε να ικανοποιείται η Εξίσωση 4.11: $N_s = 170$, $n_s = 14$, και $T = 5$ min.

Ένα μέτρο του πόσο καλά διανέμονται οι τιμές του σήματος εισόδου είναι ο συντελεστής κορύφωσης (Crest Factor), ο οποίος ορίζεται ως το λόγο της απόστασης Chebyshev (ℓ_∞ -norm) προς την Ευκλείδεια απόσταση (ℓ_2 -norm) του σήματος χ_u .

$$CF(\chi_u) = \frac{\ell_\infty}{\ell_2}, \quad \ell_p(\chi_u) = \left[\frac{1}{N_s} \int_0^{N_s} |\chi_u(t)|^p dt \right]^{1/p} \quad (4.29)$$

Ένα σήμα που προέρχεται από το άθροισμα ημιτονοειδών συναρτήσεων, με χαμηλό συντελεστή κορύφωσης είναι ομοιόμορφα κατανομημένο ως προς το φάσμα εισόδου του. Οι γωνίες φάσεων υπολογίζονται από την ελαχιστοποίηση του συντελεστή κορύφωσης, με βάση τη μέθοδο Guillaume [151]. Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκε το KNITRO [153] πακέτο λογισμικού, το οποίο εξειδικεύεται στην επίλυση μαθηματικών προβλημάτων βελτιστοποίησης με πολλές μεταβλητές, εφαρμόζοντας στρατηγική περιοχής εμπιστοσύνης (Nonlinear Interior point Trust Region Optimization). Μετά την ελαχιστοποίηση, ο συντελεστής κορύφωσης ήταν ίσος με 1.37

4.1.5 Κλινική Αξιολόγηση

Η κλινική δοκιμή έγινε ενδονοσοκομειακά υπό ελεγχόμενες συνθήκες παρουσία ιατρικού προσωπικού. Στην κλινική δοκιμή συμμετείχε ένας έφηβος με ΣΔ Τύπου Ι, γένους θηλυκού. Σχεδιάστηκε κατάλληλο ιατρικό πρωτόκολλο για να εξεταστεί η απόδοση του ΣΣΕΙ, σε συνθήκες νηστείας και κατά τη λήψη γεύματος, ενώ λήφθηκαν τα απαραίτητα ιατρικά μέτρα για τη διασφάλιση της υγείας του ατόμου με ΣΔ Τύπου Ι. Το ιατρικό πρωτόκολλο περιγράφεται αναλυτικά στην Παράγραφο .2.5.

4.2 Αποτελέσματα

Σε αυτήν την ενότητα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα κατά την αξιολόγηση του ΣΣΕΙ. Το μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης αξιολογήθηκε αναδρομικά με δεδομένα που προέρχονται από καταγραφές ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι για το χρονικό διάστημα που χρησιμοποιούν ΔΣΜΓ και αντλία έγχυσης ινσουλίνης. Η απόδοση του ΣΣΕΙ εξετάστηκε: i) *in silico* με δεδομένα που παράγονται από το *in silico* μοντέλο ατόμου με ΣΔ Τύπου Ι, και ii) κλινικά, στο νοσοκομείο υπό ελεγχόμενες συνθήκες.

4.2.1 Συλλογή Δεδομένων

Από τα ημερολόγια δώδεκα (12) ατόμων (5 γυναίκες / 7 άντρες) με ΣΔ Τύπου Ι συλλέχθηκαν: i) οι καταγραφές από ΔΣΜΓ, ii) οι μετρήσεις γλυκόζης από τριχοειδικό αίμα, iii) οι βασικοί ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης (basal rates), iv) οι προγευματικές δόσεις ινσουλίνης (bolus), v) οι ώρες λήψης γευμάτων και η περιεκτικότητά τους σε υδατάνθρακες. Τα δεδομένα αντιστοιχούν στο χρονικό διάστημα των 10 ημερών. Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί το γεγονός ότι τα δεδομυσυλλέχθηκαν σε συνθήκες καθημερινής πραγματικότητας (απουσίας αυστηρού πρωτοκόλλου) και κατά συνέπεια κάποια χρονικά διαστήματα παρουσιάζουν ελλείψεις στις καταγραφές γλυκόζης. Ο Πίνακας 4.3 παρουσιάζει, τα χαρακτηριστικά των ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι, ενώ ο Πίνακας 4.4 τα στατιστικά στοιχεία των καταγραφών γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ

4.2.2 Αξιολόγηση του Μοντέλου Μεταβολισμού Γλυκόζης- Ινσουλίνης

Για την αξιολόγηση του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης εφαρμόστηκαν κλασικές και σύγχρονες στατιστικές μέθοδοι ανάλυσης δεδομένων. Συγκεκριμένα, υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης (Correlation Coefficient-CC) και η Τετραγωνική Ρίζα του Μέσου Τετραγωνικού Σφάλματος (Root Mean Square Error-RMSE), το οποίο περιγράφεται από την Εξίσωση 5.1.

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^N (G_{estimate} - G_{actual})^2}{N}} \quad (4.30)$$

Όπου $G_{estimate}$, G_{actual} αναπαριστούν τις εκτιμήσεις και τις πραγματικές τιμές γλυκόζης, αντίστοιχα. Όσο μικρότερο είναι το $RMSE$ και όσο πιο κοντά στη μονάδα είναι ο Συντελεστής Συσχέτισης τόσο καλύτερη η απόδοση του μοντέλου πρόβλεψης γλυκόζης. Αυτά τα δύο κριτήρια αξιολόγησης σχετίζονται με τις απόλυτες τιμές των σφαλμάτων μεταξύ των πραγματικών και των εκτιμούμενων επιπέδων γλυκόζης, και δεν παρέχουν κλινικώς σημαντικά συμπεράσματα.

Πίνακας 4.3: Χαρακτηριστικά ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι

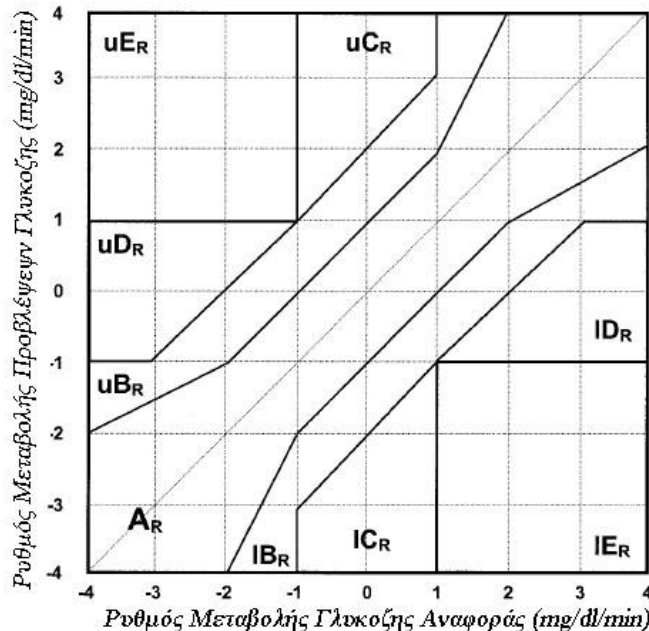
Α/Α Ατόμου	Ηλικία (έτη)	Φύλλο	Διάρκεια του Διαβήτη (έτη)	Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m^2)	HbA1c
1	3	A	2	18.90	6.3
2	3	A	1	16.69	8
3	9	Θ	5	16.47	6.6
4	13	Θ	12	24.29	7.5
5	18	Θ	12	18.25	7.2
6	18	A	10	18.56	5.7
7	18	A	16	19.83	7.8
8	20	Θ	10	24.41	6.2
9	25	Θ	17	29.24	8.3
10	>35	A	-	-	-
11	35	A	22	19.84	5.7
12	38	A	19	27.44	6
Μέση Τιμή ±Τυπική Απόκλιση	19.83 ±12.28	-	12.67 ± 7.74	22.00 ± 4.88	6.78 ± 0.94

Πίνακας 4.4: Στατιστικά στοιχεία των καταγραφών γλυκόζης από ΔΣΜΓ

Α/Α Ατόμου	Αριθμός Δεδομένων	min γλυκόζης (mg/dl)	max γλυκόζης (mg/dl)	Μέση τιμή γλυκόζης (mg/dl)	Τυπική απόκλιση	% Υπογλυκαιμιών (<70mg/dl)	% Υπεργλυκαιμιών (>180mg/dl)
1	2730	40	400	161.31	61.60	4.10	33.91
2	2653	46	400	171.89	63.43	2.29	40.33
3	2798	54	338	129.21	46.97	2.93	14.43
4	2718	76	342	163.34	42.40	0	31.12
5	2674	46	288	143.93	47.71	4.93	21.31
6	2821	46	196	104.29	27.23	9.64	0.31
7	2449	44	260	131.61	44.80	8.86	15.43
8	2819	54	214	117.50	28.47	3.61	1.52
9	2805	68	372	183.18	59.35	0.392	48.44
10	2818	40	310	150.04	57.39	4.75	30.34
11	2664	52	280	129.34	37.34	2.85	8.89
12	2802	40	330	149.21	51.92	3.31	26.15

Για την εξαγωγή κλινικά σημαντικών συμπερασμάτων υπολογίστηκαν η ανάλυση Λειτουργικών Χαρακτηριστικών Δέκτη (Receiver Operating Characteristic - ROC), οι Κλασσικές Καμπύλες Clarke και οι Δυναμικές Καμπύλες Clarke. Η ανάλυση ROC χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της διακριτικής ικανότητας του μοντέλου να ανιχνεύει τα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Οι συχνότερα αναφερόμενες και χρησιμοποιούμενες συνιστώσες μιας διαγνωστικής δοκιμασίας, οι οποίες θα καθορίσουν τη διακριτική ικανότητα ενός μοντέλου είναι: i) ποσοστό των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (true positive), ii) ποσοστό αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων (true negative), iii) ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (false positive), iv) ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (false negative). Ο λόγος του ποσοστού των αληθών θετικών προς το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, ονομάζεται θετικός λόγος πιθανοφανειών, ενώ ο λόγος του ποσοστού των ψευδώς αρνητικών προς το ποσοστό των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων καλείται αρνητικός λόγος πιθανοφανειών.

Οι κλασσικές καμπύλες Clarke χωρίζουν το επίπεδο, που ορίζεται από τα πραγματικά και τα εκτιμούμενα επίπεδα γλυκόζης, σε ζώνες συγκεκριμένης κλινικής σημασίας (A-E). Η κάθε ζώνη αντιπροσωπεύει ένα βαθμό επικινδυνότητας, στην υποθετική περίπτωση που λαμβάνονταν κλινικές αποφάσεις με βάση τις προβλέψεις του μοντέλου. Για παράδειγμα, η ζώνη E περιλαμβάνει σφάλματα, τα οποία αντιστοιχούν σε εκτιμήσεις υπογλυκαιμίας ενώ στην πραγματικότητα το άτομο με ΣΔ Τύπου Ι έχει υπεργλυκαιμία ή το αντίστροφο.



Σχήμα 4.9: Πρότυπη Δυναμική Καμπύλη Clarke

Οι Δυναμικές Καμπύλες Clarke, αποτελούν επέκταση των κλασσικών καμπύλων Clarke, και στοχεύουν στην ταυτόχρονη αξιολόγηση της ακρίβειας των καταγραφών γλυκόζης (Point Error Grid Analysis, P-EGA) και των ρυθμών μεταβολής γλυκόζης (Rate Error Grid Analysis, R-EGA).

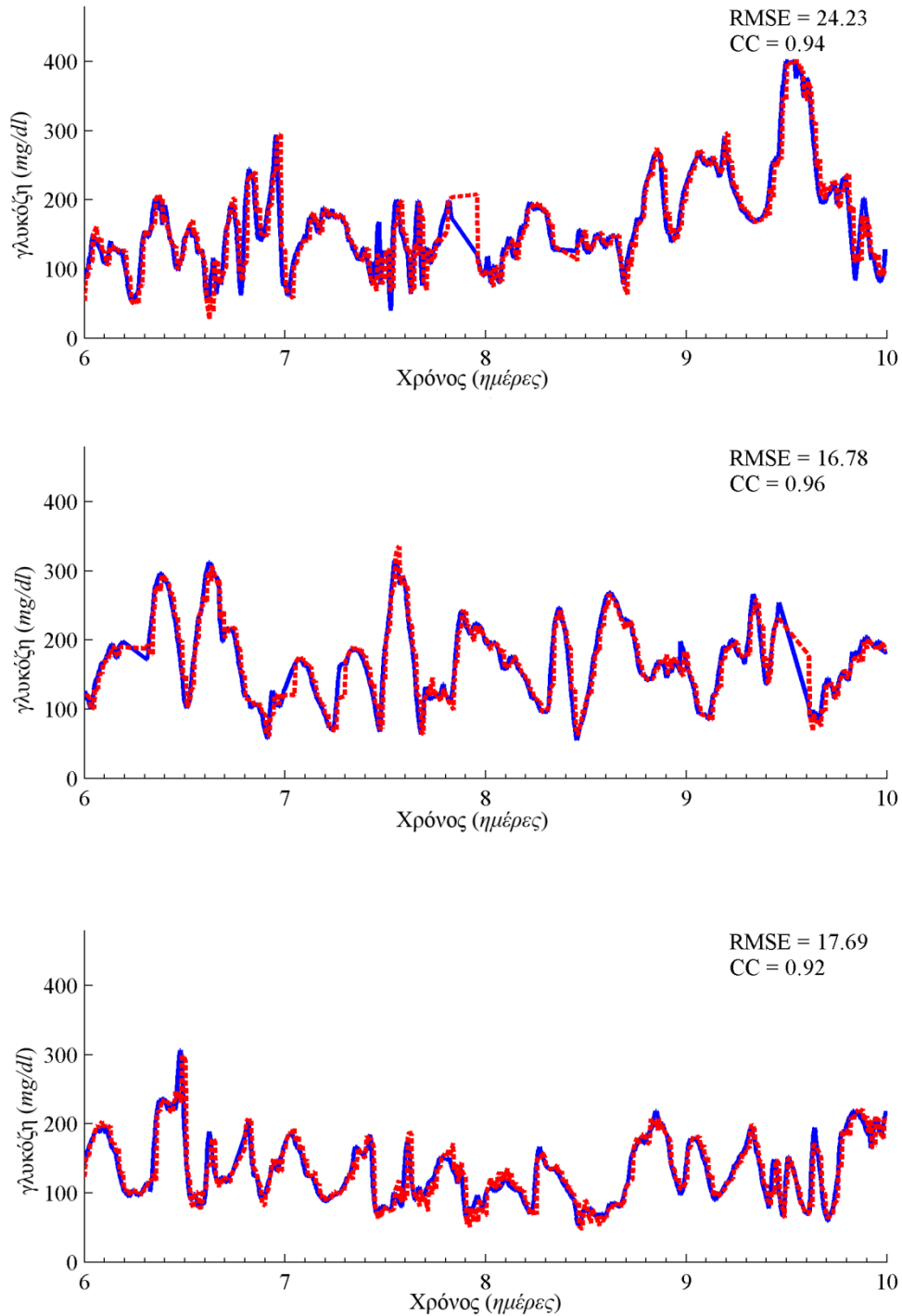
Τα επίπεδα P-EGA, R-EGA χωρίζονται σε ζώνες A-E, οι οποίες έχουν παρόμοια κλινική σημασία με τις αντίστοιχες των κλασικών καμπύλων Clarke. Συγκεκριμένα, όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.9 κάθε σημείο στη Δυναμική Καμπύλη Clarke αντιστοιχεί στο ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης αναφοράς και στο ρυθμό μεταβολής της αντίστοιχης πρόβλεψης της γλυκόζης. Η ζώνη A_R περιλαμβάνει την περιοχή πλησίον της διαγωνίου και αντιπροσωπεύει ακριβείς εκτιμήσεις των ρυθμών μεταβολής της γλυκόζης. Στη ζώνη B_R ανήκουν κλινικώς αποδεκτά σφάλματα, τα οποία δεν οδηγούν σε λανθασμένες ενέργειες διόρθωσης της γλυκόζης. Τα σημεία στη ζώνη C_R δείχνουν ότι οι εκτιμούμενοι ρυθμοί μεταβολής της γλυκόζης είναι αρκετά μεγαλύτεροι ή μικρότεροι από τους πραγματικούς, με αποτέλεσμα να οδηγούν σε λανθασμένες ενέργειες για τη διόρθωση της γλυκόζης. Στη ζώνη D_R το μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης αποτυγχάνει να ανιχνεύσει τις απότομες διακυμάνσεις της γλυκόζης αναφοράς. Στη ζώνη E_R οι εκτιμούμενοι ρυθμοί μεταβολής της γλυκόζης είναι αντίθετοι από τους πραγματικούς. Οι εκτιμήσεις των P-EGA και R-EGA συνδυάζονται σε τρία κλινικώς συσχετισμένα τμήματα: υπογλυκαιμία (γλυκόζη < 70 mg/dl), φυσιολογική γλυκαιμία, και υπεργλυκαιμία (γλυκόζη > 180 mg/dl).

Για την εκπαίδευση του μοντέλου χρησιμοποιούνται οι 6 πρώτες ημέρες του συνόλου δεδομένων, ενώ το σύνολο ελέγχου αποτελείται από τις υπόλοιπες 4 ημέρες. Παράγει προβλέψεις γλυκόζης με χρονική δειγματοληψία ίση με 5 min, ενώ αξιολογήθηκε ως προς την ικανότητά του να προβλέπει τα επίπεδα της γλυκόζης για τα χρονικά παράθυρα των 30 min και των 60 min.

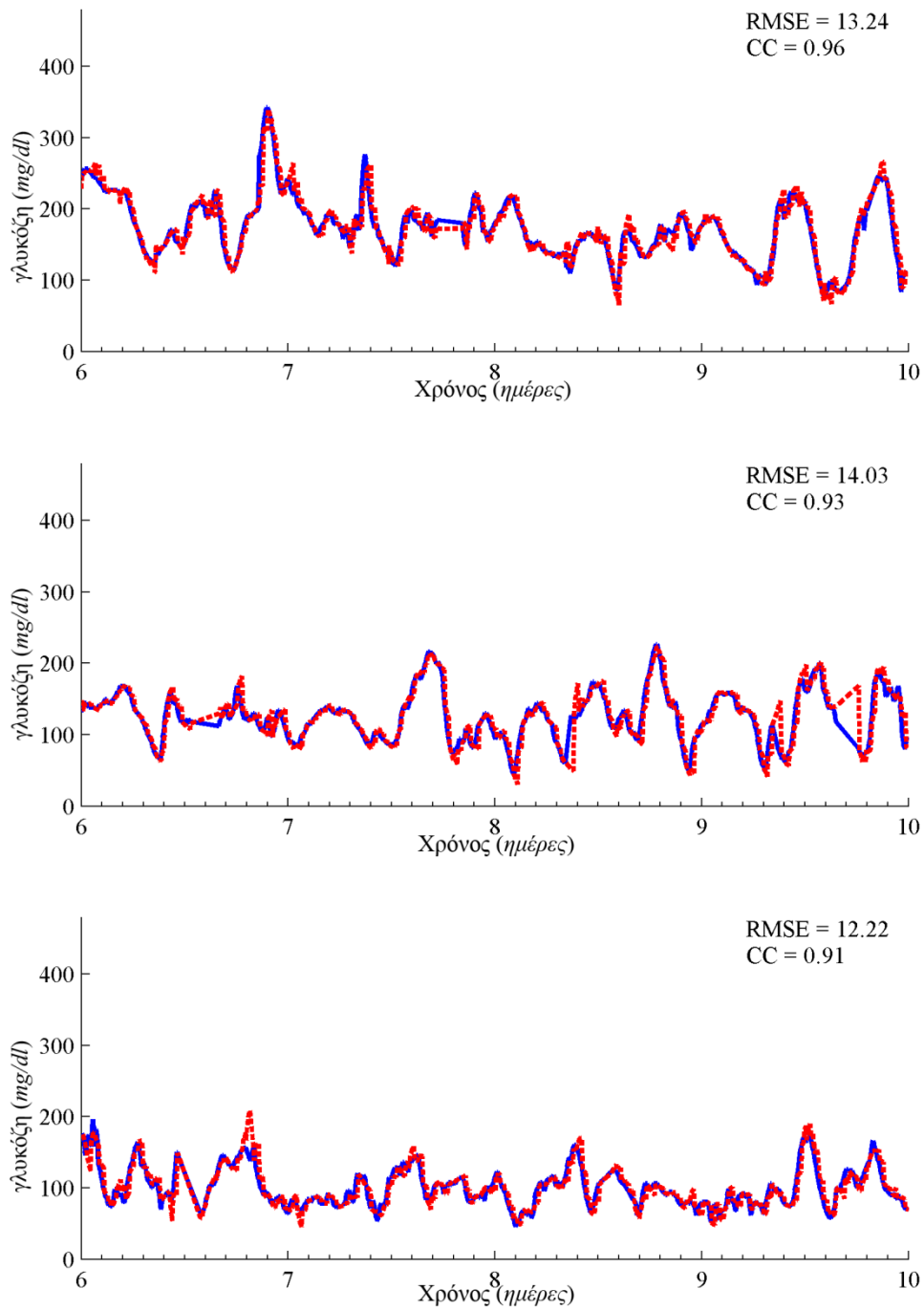
Στα Σχήματα 4.10 και 4.11 απεικονίζονται ταυτόχρονα τα εκτιμούμενα επίπεδα γλυκόζης και τα πραγματικά επίπεδα γλυκόζης, για κάθε άτομο με ΣΔ Τύπου I, όταν ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων είναι 30 min και 60 min, αντίστοιχα. Σε κάθε γράφημα φαίνονται τα αντίστοιχα τα RMSE και CC. Οι τιμές των RMSE είναι χαμηλές ενώ οι συντελεστές συσχέτισης είναι κοντά στη μονάδα, γεγονός που αποδεικνύει ότι οι εκτιμούμενες καμπύλες προσεγγίζουν τις πραγματικές καμπύλες γλυκόζης.

Οι κλασικές και οι δυναμικές καμπύλες Clarke και οι ROC καμπύλες, υπολογίστηκαν στο σύνολο των δεδομένων ελέγχου που απαρτίζεται από όλους τους ασθενείς. Στα Σχήματα 4.12 και 4.13 απεικονίζονται οι κλασικές καμπύλες Clarke για το χρονικό ορίζοντα προβλέψεων ίσο με 30 min και 60 min, αντίστοιχα, ενώ ο Πίνακας 4.5 παρουσιάζει τα ποσοστά σφαλμάτων σε κάθε ζώνη. Παρατηρούμε ότι και στις δύο περιπτώσεις το μεγαλύτερο ποσοστό σφαλμάτων βρίσκεται στις κλινικά αποδεκτές ζώνες A και B. Επιπλέον, στους Πίνακες 4.6 και 4.7, φαίνονται τα ποσοστά που ανήκουν σε κάθε ζώνη των Δυναμικών Καμπύλων Clarke, για το χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 30 min και 60 min, αντίστοιχα. Ο Πίνακας 4.8 παρουσιάζει τα ποσοστά ανίχνευσης υπογλυκαιμικών και υπεργλυκαιμικών επεισοδίων ενώ ο Πίνακας 4.9 τους δείκτες αξιολόγησης κατά τη ROC ανάλυση. Από τα αποτελέσματα των δυναμικών καμπυλών Clarke και της ROC ανάλυσης συμπεραίνεται ότι το μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης, παρουσιάζει

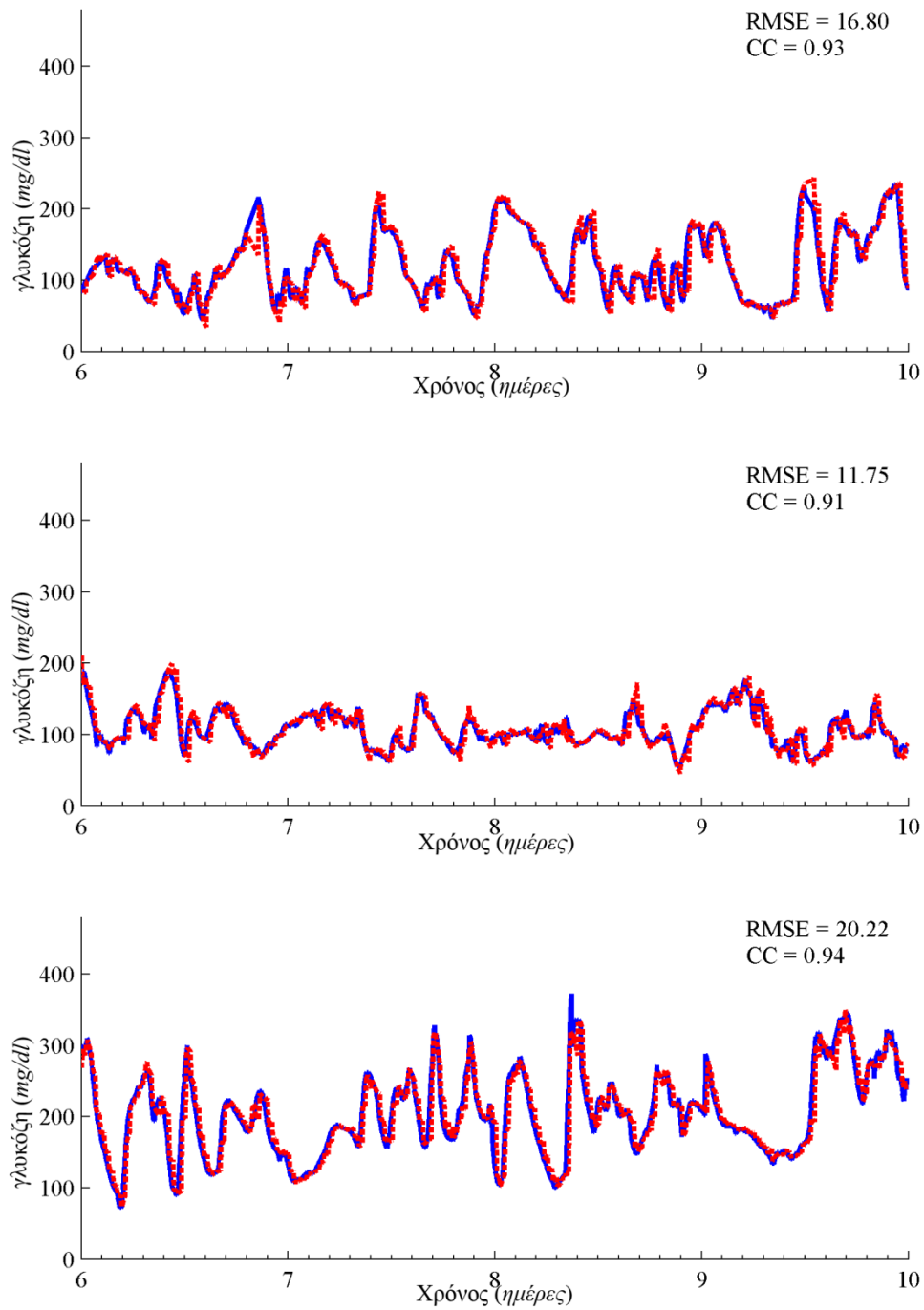
μεγάλο ποσοστό ακρίβειας στις υπεργλυκαιμικές και στις φυσιολογικά γλυκαιμικές ζώνες, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό σημαντικών σφαλμάτων παρατηρείται στις υπογλυκαιμικές ζώνες.



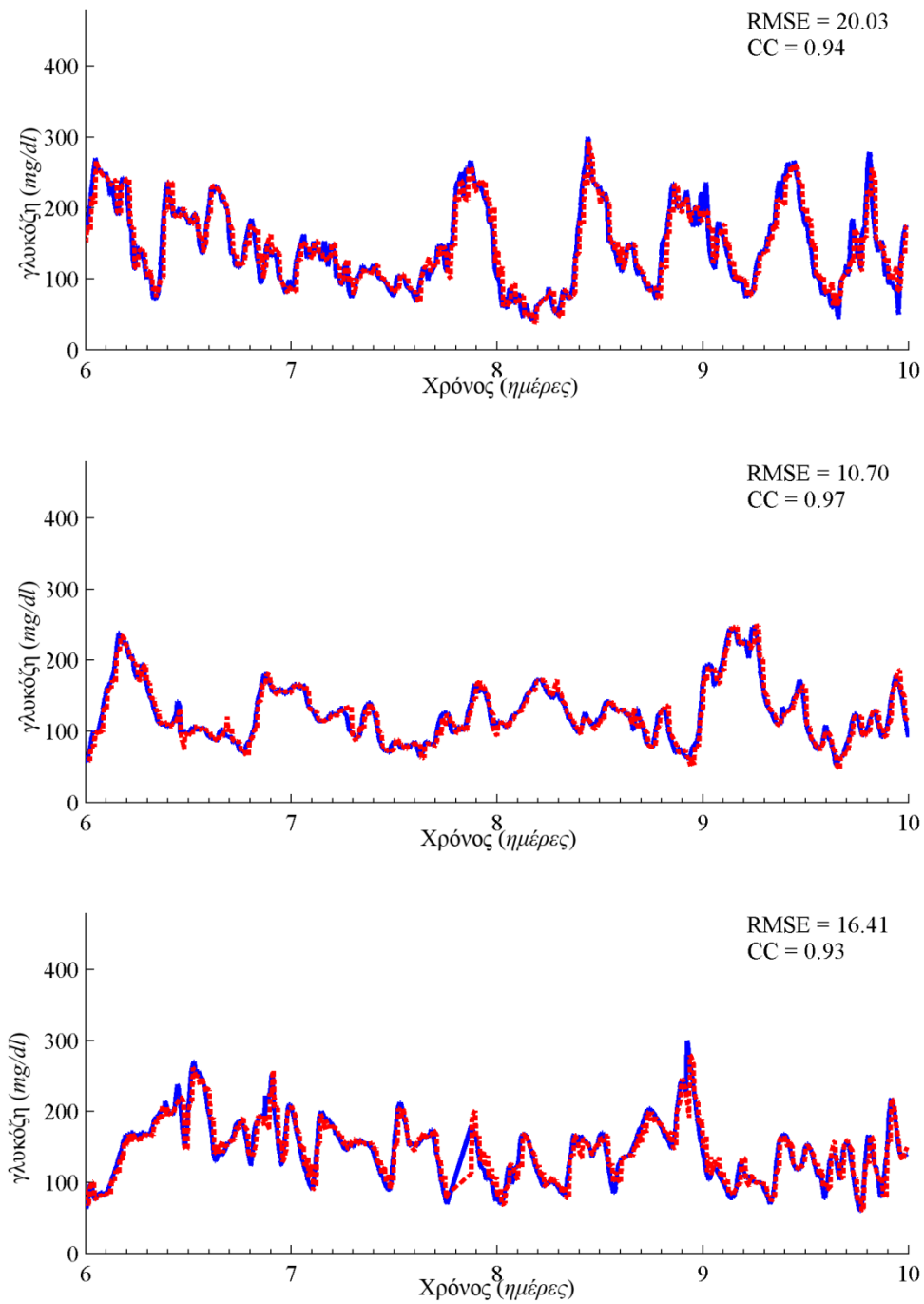
Σχήμα 4.10: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 1 έως 3 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 min



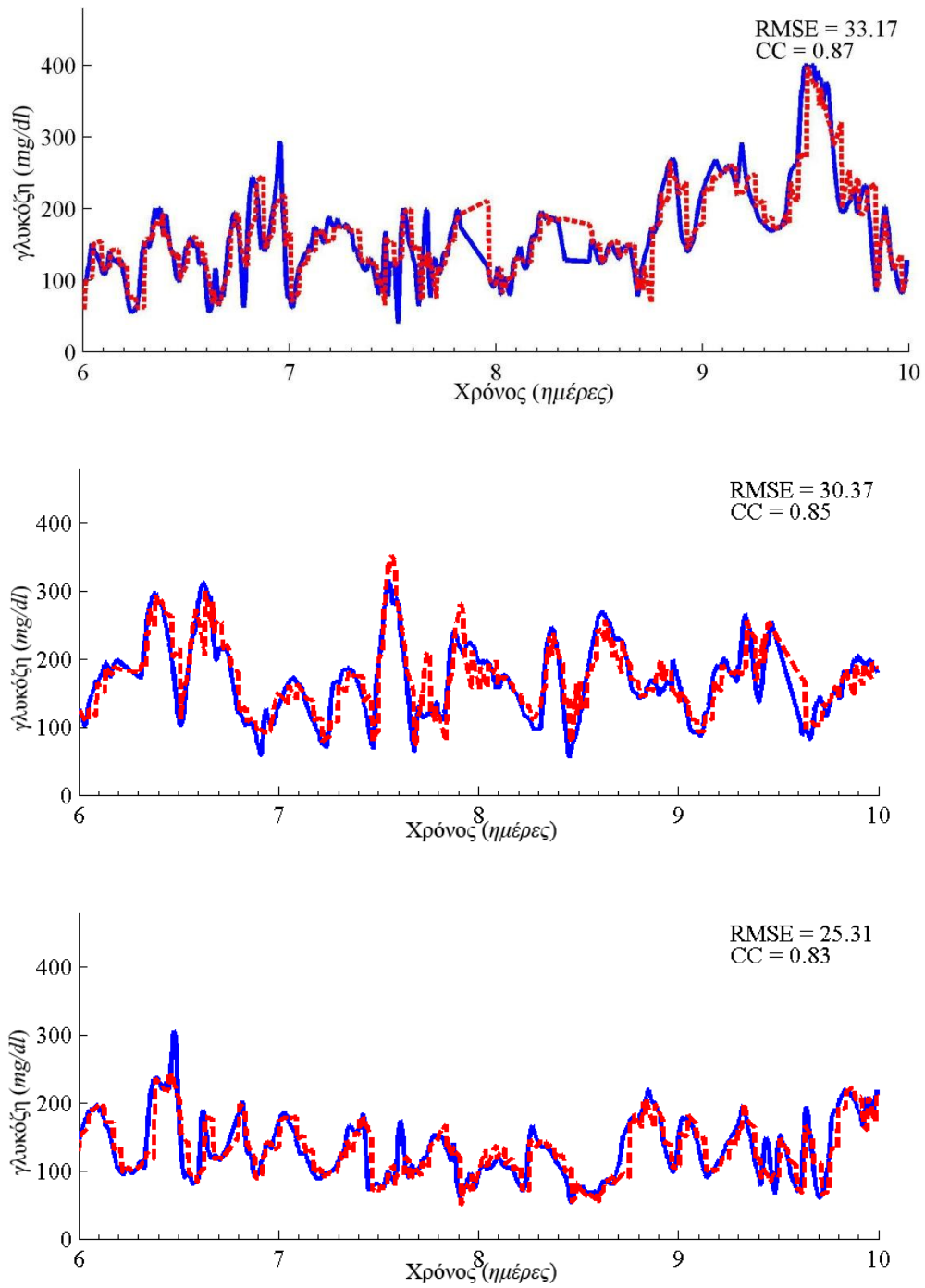
Σχήμα 4.10 (συν.): Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 4 έως 6 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 min



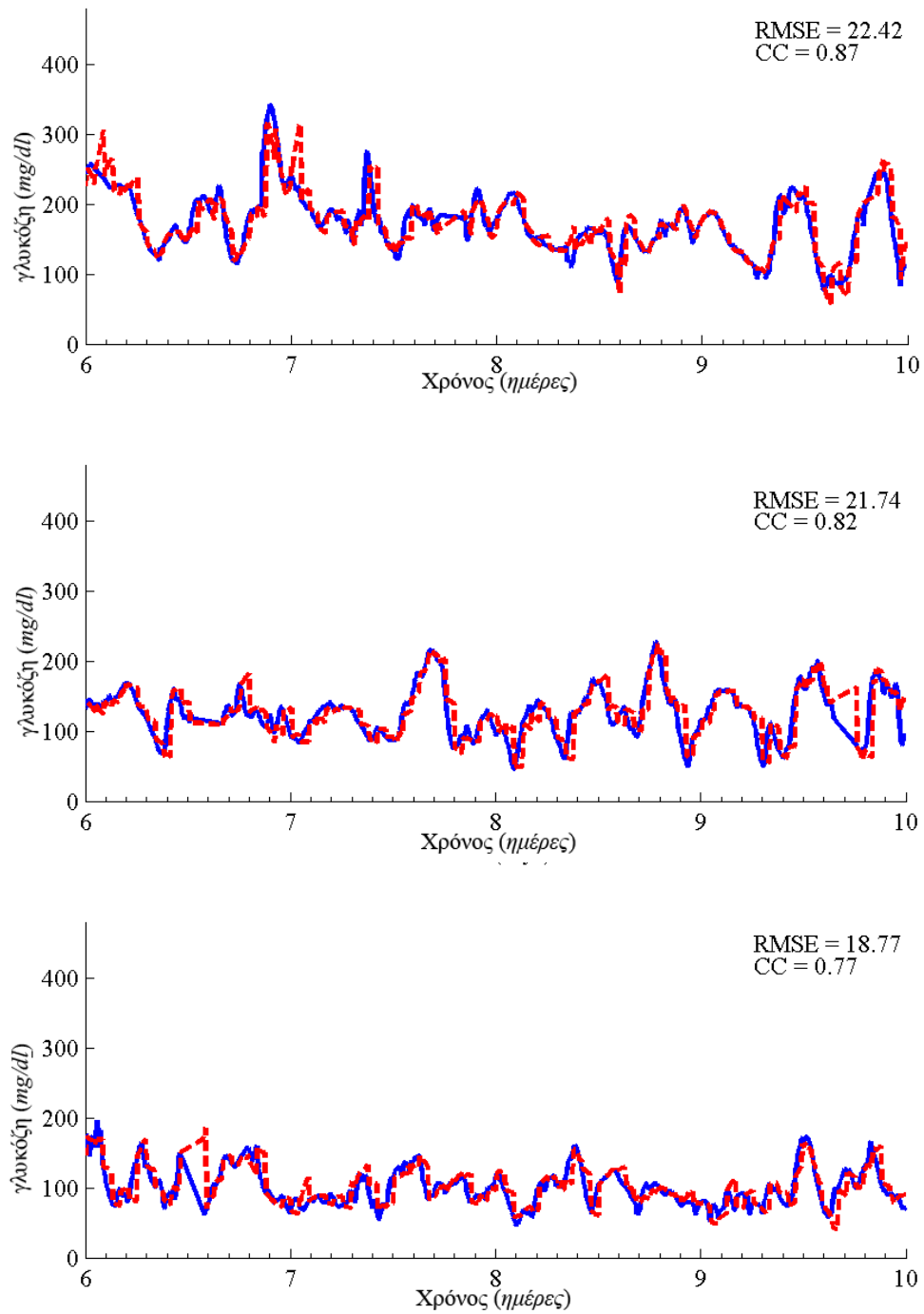
Σχήμα 4.10 (συν.): Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 7 έως 9 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 min



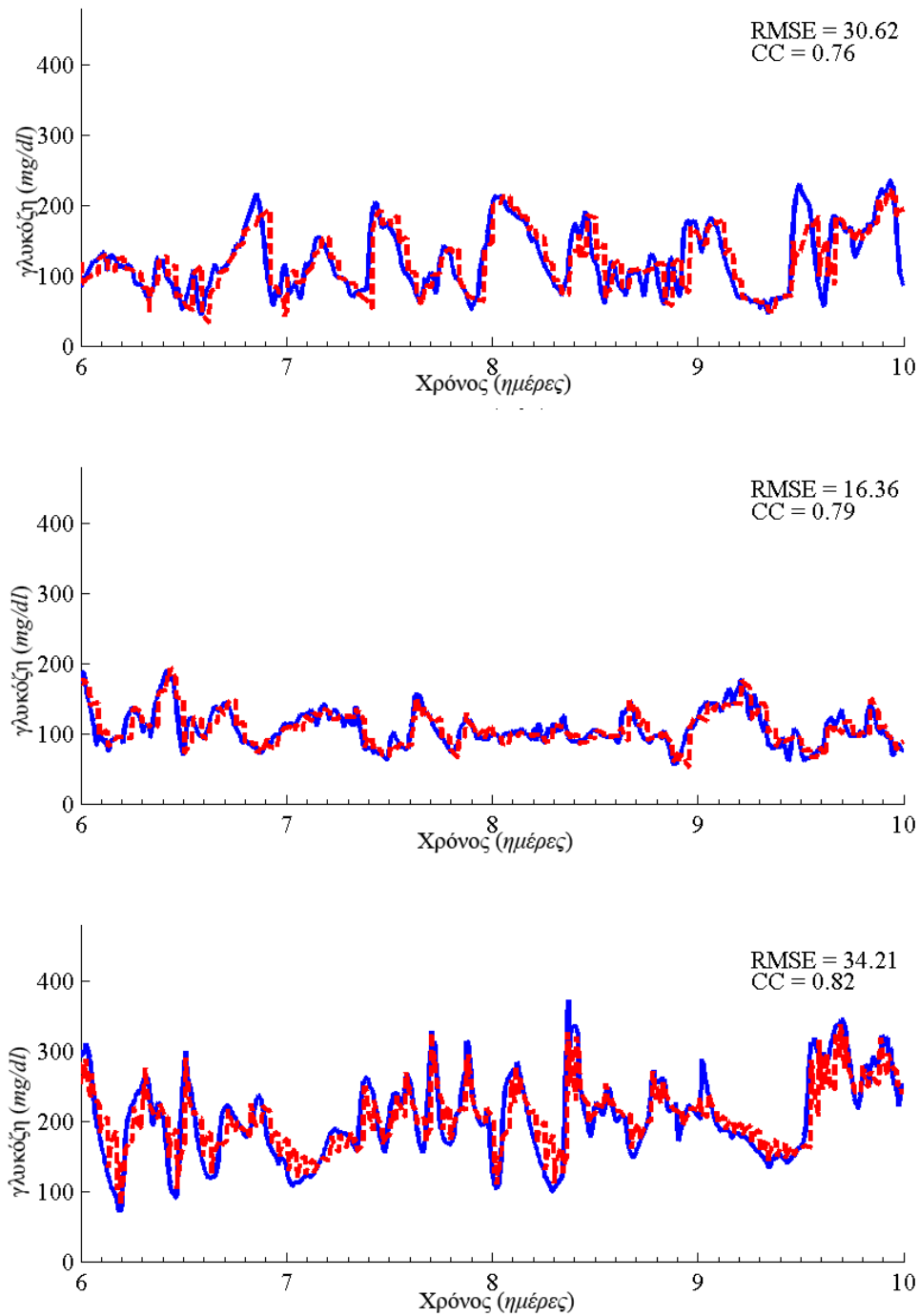
Σχήμα 4.10 (συν.): Απεικόνιση των εκτιμούμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 10 έως 12 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 min



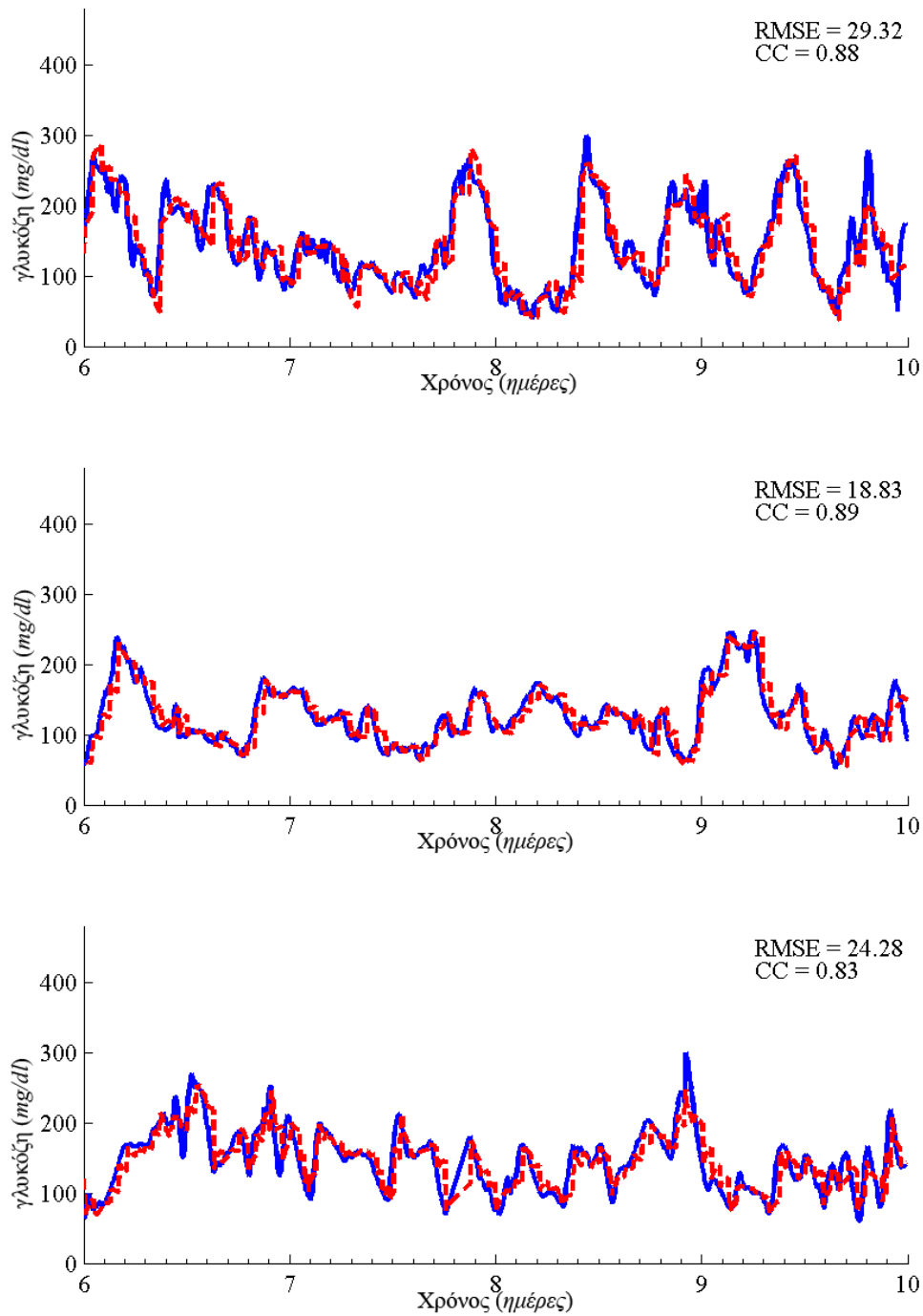
Σχήμα 4.11: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 1 έως 3 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 60 min



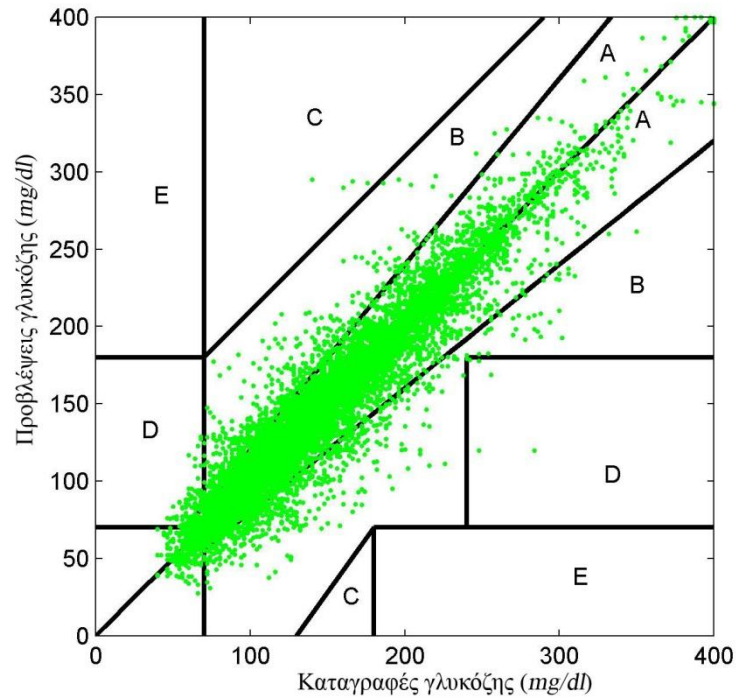
Σχήμα 4.11 (συν.): Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 4 έως 6 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 60 min



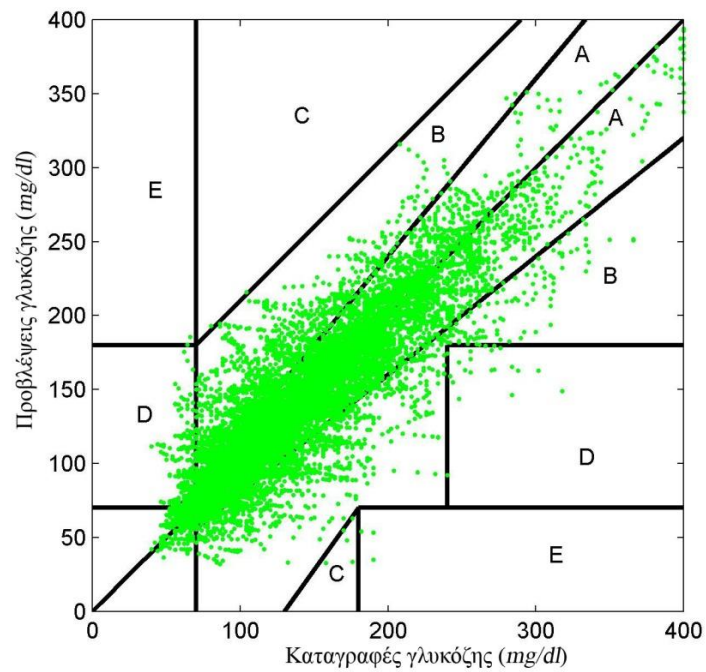
Σχήμα 4.11 (συν.): Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 7 έως 9 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 60 min



Σχήμα 4.11 (συν.): Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 10 έως 12 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 60 min



Σχήμα 4.12: Καμπύλες Clarke για το χρονικό ορίζοντα προβλέψεων ίσο με 30 min



Σχήμα 4.13: Καμπύλες Clarke για το χρονικό ορίζοντα προβλέψεων ίσο με 60 min

Πίνακας 4.5: Ποσοστά στις ζώνες των Καμπύλων Clarke

Ζώνη	Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων	
	30 min	60 min
A	90.21%	78.64%
B	9.13%	19.75%
C	0.03%	0.04%
D	0.63%	1.53%
E	0.00%	0.04%

Πίνακας 4.6: Ποσοστά στις ζώνες των Δυναμικών Καμπύλων Clarke. Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 min

		P-EGA										
		Υπογλυκαιμία			Φυσιολογική Γλυκαιμία			Υπεργλυκαιμία				
		A	D	E	A	B	C	A	B	C	D	E
R-EGA	A _R	70.51	10.45	0.00	77.59	5.54	0.01	76.74	2.32	0.00	0.03	0.00
	B _R	7.64	1.25	0.00	6.53	1.22	0.00	10.10	0.27	0.00	0.00	0.00
	uC _R	1.72	0.00	0.00	3.38	0.12	0.00	7.54	0.13	0.00	0.03	0.00
	iC _R	8.11	0.31	0.00	5.40	0.21	0.00	2.73	0.10	0.00	0.00	0.00
	uD _R	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	iD _R	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	uE _R	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	iE _R	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Ακριβείς Μετρήσεις	78.15			90.88			89.43				
	Ήπια σφάλματα	9.83			9.11			10.50				
	Σημαντικά σφάλματα	12.01			0.01			0.06				

Πίνακας 4.7: Ποσοστά στις ζώνες των Δυναμικών καμπύλων Clarke. Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 60 min

		P-EGA (%)										
		Υπογλυκαιμία			Φυσιολογική Γλυκαιμία			Υπεργλυκαιμία				
		A	D	E	A	B	C	A	B	C	D	E
R-EGA (%)	A _R	56.01	27.61	0.31	68.23	16.45	0.01	67.22	7.14	0.00	0.13	0.03
	B _R	3.43	3.90	0.00	5.04	2.23	0.01	11.95	1.85	0.00	0.10	0.00
	uC _R	0.47	0.47	0.00	3.00	0.46	0.00	7.07	0.37	0.00	0.07	0.03
	iC _R	6.55	1.25	0.00	4.13	0.43	0.00	3.57	0.44	0.00	0.03	0.00
	uD _R	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	iD _R	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	uE _R	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	iE _R	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Ακριβής Μετρήσεις	59.44			91.95			88.15				
	Ήπια σφάλματα	7.02			8.03			11.44				
	Σημαντικά σφάλματα	33.54			0.02			0.39				

Πίνακας 4.8: Ποσοστά ανίχνευσης υπογλυκαιμικών και υπεργλυκαιμικών επεισοδίων

Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων: 30 min	
% Ανίχνευσης Υπογλυκαιμικών Επεισοδίων	% Ανίχνευσης Υπεργλυκαιμικών Επεισοδίων
67.49%	90.04 %
Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων: 60 min	
% Ανίχνευσης Υπογλυκαιμικών Επεισοδίων	% Ανίχνευσης Υπεργλυκαιμικών Επεισοδίων
50.54 %	81.16 %

Πίνακας 4.9: ROC Ανάλυση για την αξιολόγηση της διακριτικής ικανότητας του μοντέλου να ανιχνεύει υπογλυκαιμικά επεισόδια

Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων: 30 min	
Ευαισθησία	0.67
Ειδικότητα	0.97
Θετικός Λόγος Πιθανοφανειών	0.61
Αρνητικός Λόγος Πιθανοφανειών	0.98
Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων: 60 min	
Ευαισθησία	0.50
Ειδικότητα	0.97
Θετικός Λόγος Πιθανοφανειών	0.48
Αρνητικός Λόγος Πιθανοφανειών	0.97

Δεδομένου ότι το μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης αξιολογήθηκε ως προς την ικανότητά του να παράγει προβλέψεις εντός μεγάλου χρονικού ορίζοντα (30 min και 60 min), οι τιμές των παραπάνω κριτηρίων αξιολόγησης αναδεικνύουν την ικανότητά του να προσομοιώνει εξατομικευμένα το μεταβολισμό γλυκόζης – ινσουλίνης ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι.

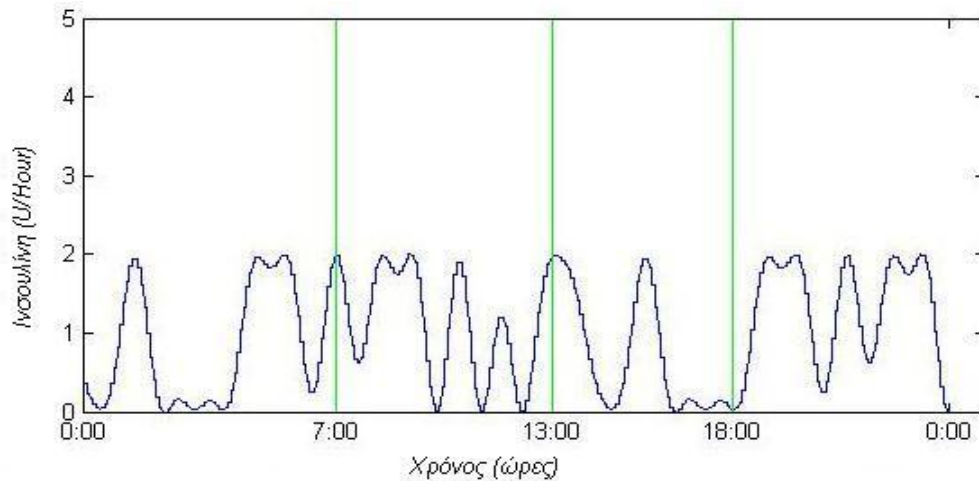
4.2.3 In Silico Αξιολόγηση του ΣΣΕΙ

Η *in silico* αξιολόγηση του ΣΣΕΙ, πραγματοποιήθηκε με δεδομένα που παράγονται το *in silico* μοντέλο ατόμου με ΣΔ Τύπου Ι. Αξιολογήθηκε ως προς την ικανότητά του να διαχειρίζεται διαταραχές γευμάτων, καθυστερήσεις κατά την κινητική γλυκόζης στο διάμεσο υγρό και κατά τη μέτρησή της, και ανακρίβειες στις μετρήσεις γλυκόζης.

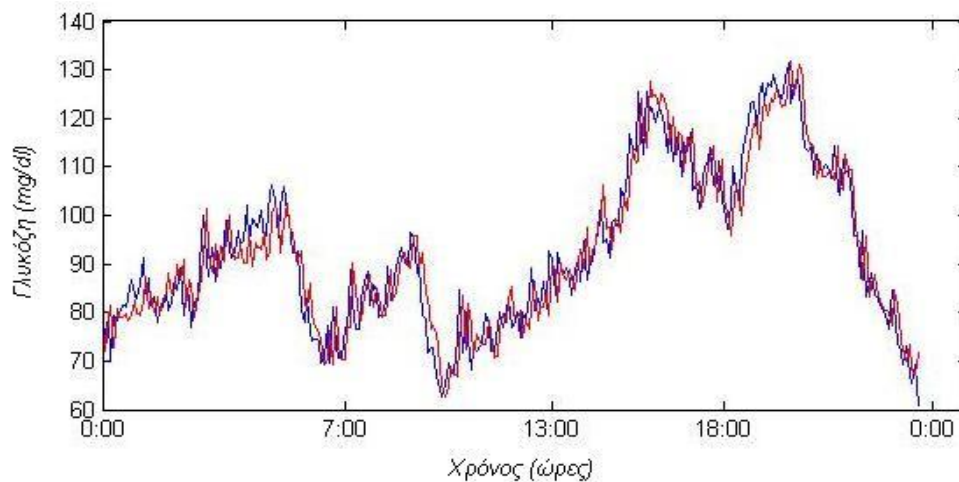
Εκπαίδευση του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης: Πριν την ενσωμάτωση του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης στο ΣΣΕΙ, πρέπει να εκπαιδευτεί με δεδομένα που παράγονται από το *in silico* μοντέλο ατόμου με ΣΔ Τύπου Ι. Για την εκπαίδευση και τον έλεγχο του, πραγματοποιήθηκαν πειράματα ανοιχτού βρόχου, για το χρονικό διάστημα των τριών ημερών με εισόδους: i) ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης, που προέρχονται από το άθροισμα ημιτονοειδών συναρτήσεων, το οποίο είναι προσαρμοσμένο σε βασικό ρυθμό ίσο με 1.1 U/Hour, με συνέπεια το εφαρμοζόμενο προφίλ ινσουλίνης να εναλλάσσεται μεταξύ των τιμών 0 U/Hour και 2.2 U/Hour, ii) προγευματικές δόσεις ινσουλίνης ίσες με 5 U, iii) διάφορα προφίλ γευμάτων, που αντιστοιχούν σε πρωινό στις 7:00, σε μεσημεριανό στις 13:00, και απογευματινό στις 18:00 με περιεχόμενες ποσότητες υδατανθράκων ίσες με 45 g, 70 g, και 70 g, αντιστοίχως. Οι πρώτες δύο μέρες αποτελούν το σύνολο εκπαίδευσης, και η τρίτη μέρα το σύνολο ελέγχου.

Στο Σχήμα 4.14 απεικονίζονται οι βασικοί ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης και οι προγευματικές δόσεις ινσουλίνης που αντιστοιχούν στο σύνολο ελέγχου. Από το Σχήμα 4.15, στο οποίο παρουσιάζονται ταυτόχρονα το πραγματικό και το εκτιμώμενο προφίλ γλυκόζης, φαίνεται ότι οι προβλέψεις γλυκόζης προσεγγίζουν τις αντίστοιχες που παράγονται από το *in silico* άτομο με ΣΔ

Τύπου I, γεγονός που αποδεικνύεται και από τα κλασικά κριτήρια αξιολόγησης: RMSE (5.77) και το συντελεστή συσχέτισης (0.94).



Σχήμα 4.14: Βασικοί ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης (μπλε καμπύλη) και προγευματικές δόσεις ινσουλίνης (πράσινη καμπύλη) κατά τη διεξαγωγή πειραμάτων ανοιχτού βρόχου για την παραγωγή *in silico* δεδομένων εκπαίδευσης του μοντέλου



Σχήμα 4.15: Απεικόνιση των προβλέψεων γλυκόζης (κόκκινη καμπύλη) και των επιπέδων γλυκόζης που παράγονται από το *in silico* άτομο με ΣΔ Τύπου I (μπλε καμπύλη)

Ρύθμιση του ΣΣΕΙ: Η διαδικασία ρύθμισης του ΣΣΕΙ αναφέρεται στην επιλογή των αριθμητικών τιμών των παραμέτρων της συνάρτησης κόστους. Το ΣΣΕΙ λειτουργεί σε χρονική δειγματοληψία ίση με 5 *min*, δηλαδή παρέχει εκτιμήσεις των ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης κάθε 5 *min*. Οι παράμετροι, LG , HG , Γ_L , και Γ_H τέθηκαν ίσες με 90 *mg/dl*, 130 *mg/dl*, 100 and 1, αντίστοιχα. Ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων (N_p), ο συντελεστής βαρύτητας ελέγχου (Γ_c) και το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης (r), είναι ίσα με 14 (αντιστοιχώντας σε χρονικό ορίζοντα προβλέψεων ίσο με 70 *min*), 10 και 110 *mg/dl*, αντίστοιχα. Προκειμένου ο χρονικός ορίζοντας

προβλέψεων να περιλαμβάνει τη δράση της υποδόριας ινσουλίνης, (το χρονικό διάστημα της κορύφωσης της δράσης της υποδόριας ινσουλίνης είναι ίσο με 50 *min*), ενώ το Γ_c σχετίζεται με την ευστάθεια του ελεγκτή γλυκόζης. Επιπρόσθετα, οι περιορισμοί που επιβάλλονται στους εκτιμώμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης είναι: $u_{\min} = 0 \text{ U/Hour}$ and $u_{\max} = 2.4 \text{ U/Hour}$. Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί το γεγονός ότι το *in silico* μοντέλο ατόμου με ΣΔ Τύπου I προσομοιώνει έναν ασθενή με πολύ μεγάλη ευαισθησία στην ινσουλίνη, για αυτό το λόγο ο μέγιστος επιτρεπτός ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης είναι χαμηλός, ώστε να αποφεύγονται επικίνδυνα υπογλυκαιμικά επεισόδια

Σενάρια προσομοίωσης-Αξιολόγηση του ΣΣΕΙ: Το ΣΣΕΙ αξιολογήθηκε ως προς την ικανότητα του να διαχειρίζεται διαταραχές γευμάτων, καθυστερήσεις και ανακρίβειες στις μετρήσεις. Προς το σκοπό αυτό, εισήχθησαν στο *in silico* άτομο με ΣΔ Τύπου I, για μία ημέρα, τα ακόλουθα γεύματα: πρωινό στις 7:00 (45 g), μεσημεριανό στις 13:00 (70 g), σνακ στις 16:00 (5 g), δείπνο στις 18:00 (80 g), σνακ στις 23:00 (5 g). Όσον αφορά τις καθυστερήσεις που οφείλονται κατά την απορρόφηση γλυκόζης από τον υποδόριο χώρο (t_{sc}) και κατά τη μέτρησή της (t_m), πραγματοποιήθηκαν υπολογιστικά πειράματα εφαρμόζοντας: i) χαμηλές καθυστερήσεις: $t_{sc} = 5 \text{ min}$ and $t_m = 0 \text{ min}$, και ii) υψηλές καθυστερήσεις: $t_{sc} = 10 \text{ min}$ and $t_m = 20 \text{ min}$.

Στο Σχήμα 4.16 απεικονίζονται οι εκτιμώμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης και η απόκριση της υποδόριας γλυκόζης και της γλυκόζης αίματος, για τις περιπτώσεις των χαμηλών και των υψηλών καθυστερήσεων.

Το ΣΣΕΙ επιτυγχάνει να ρυθμίζει σωστά τα επίπεδα της γλυκόζης όταν το *in silico* μοντέλο ατόμου με ΣΔ Τύπου I βρίσκεται σε κατάσταση ισορροπίας, ενώ προλαμβάνει τα επικείμενα υπεργλυκαιμικά επεισόδια κατά τις διαταραχές γευμάτων. Παρουσιάζει ωστόσο αδυναμία σωστής επαναφοράς των επιπέδων γλυκόζης μετά τη λήψη γευμάτων, διότι οδηγεί τον ασθενή σε επικίνδυνα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Ο **Error! Reference source not found.** παρουσιάζει την ελάχιστη και τη μέγιστη τιμή της γλυκόζης αίματος, το ποσοστό των υπο- και υπερ- γλυκαιμικών επεισοδίων με βάση τη γλυκόζη αίματος, τη μέγιστη τιμή του εκτιμώμενου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης και την ημερήσια χορήγηση της ινσουλίνης. Το αποδεκτό εύρος τιμών της γλυκόζης που ορίζεται, συνήθως, για τα άτομα με ΣΔ Τύπου I είναι από 70 *mg/dl* έως 180 *mg/dl*. Παρόλο που το ΣΣΕΙ επιτυγχάνει να διατηρεί τα επίπεδα της γλυκόζης εντός των αποδεκτών ορίων κατά το μεγαλύτερο ποσοστό του χρόνου, παρουσιάζει υπογλυκαιμικά επεισόδια με πολύ χαμηλές τιμές γλυκόζης, οι οποίες είναι κρίσιμες για τον ασθενή.

4.2.5 Κλινική Δοκιμή

Όπως έχει προαναφερθεί, για την αξιολόγηση του ΣΣΕΙ, πραγματοποιήθηκε κλινική δοκιμή ενδονοσοκομειακά υπό ελεγχόμενες συνθήκες σε ένα άτομο με ΣΔ Τύπου I ακολουθώντας προκαθορισμένο ιατρικό πρωτόκολλο. Το ιατρικό πρωτόκολλο ήταν κατάλληλα διαμορφωμένο, ώστε να εξετάζεται η ικανότητα του ελεγκτή να ρυθμίζει τα επίπεδα της γλυκόζης, σε περίοδο

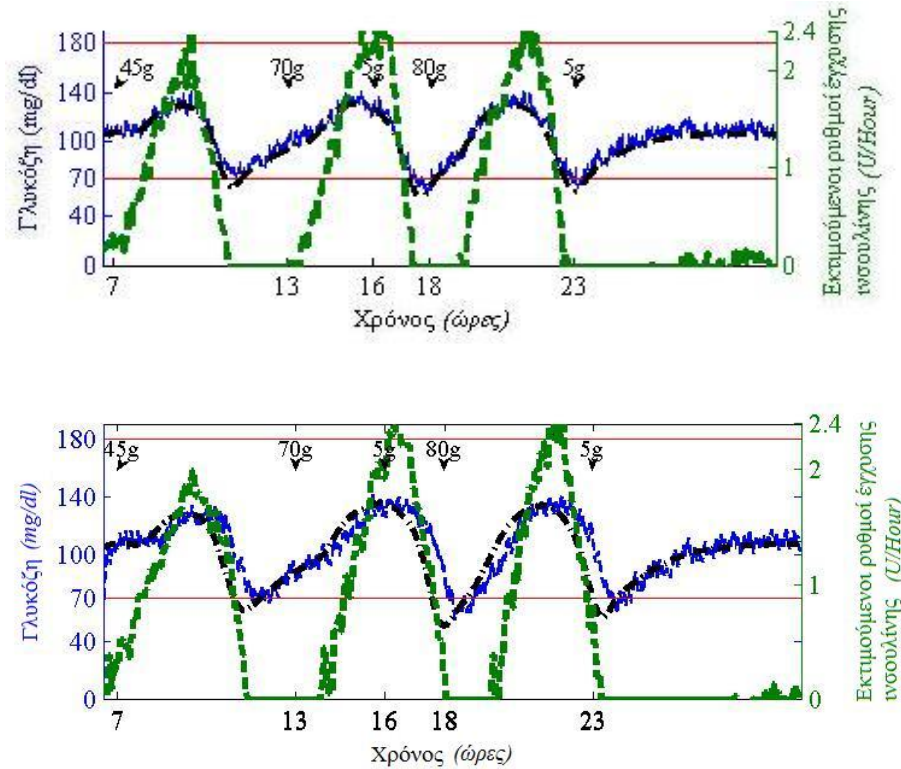
νηστείας, κατά τις πρωινές υπεργλυκαιμίες και κατά τη λήψη ενός γεύματος. Τα υψηλά επίπεδα της γλυκόζης κατά τις πρωινές ώρες πριν το πρόγευμα οφείλονται: i) στο φαινόμενο Somogyi, το οποίο παρατηρείται κατά τη διάρκεια της νύκτας, όπου εξαιτίας υπογλυκαιμικού επεισοδίου, υπερεκκρίνονται αντιρροπιστικές ορμόνες, που προωθούν την παραγωγή υψηλών επιπέδων γλυκόζης, ii) στην εξασθένηση της κυκλοφορούσης ινσουλίνης, και iii) στο φαινόμενο της αυγής (Down φαινόμενο), το οποίο παρατηρείται από τις 4 π.μ έως τις 8 π.μ και χαρακτηρίζεται από μειωμένη ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη, πιθανώς λόγω αυξημένης παραγωγής αυξητικής ορμόνης. Το σενάριο που εγκρίθηκε είναι το ακόλουθο.

Λήφθηκε έγγραφη συγκατάθεση του ατόμου με ΣΔ Τύπου I για τη συμμετοχή του στην κλινική δοκιμή. Για τη συλλογή των δεδομένων εκπαίδευσης του εξατομικευμένου μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης/ινσουλίνης, το άτομο με ΣΔ Τύπου I φόρεσε αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης (Medtronic Paradigm MiniMed) και σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης αίματος (CGMS Medtronic MiniLink™ REAL-Time Transmitter) για το χρονικό διάστημα των 10 ημερών, πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής. Στο άτομο με ΣΔ Τύπου I έγινε σύσταση να εισάγει στο λογισμικό της αντλίας τον αριθμό των ισοδυνάμων των υδατανθράκων καθώς και τις τιμές σακχάρου που απαιτούνται για τη βαθμονόμηση του συστήματος συνεχούς καταγραφής.

Κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής, λήφθησαν τα απαραίτητα ιατρικά μέτρα τη διασφάλιση της υγείας του ατόμου με ΣΔ Τύπου I. Συγκεκριμένα, τοποθετήθηκε φλεβική γραμμή για δειγματοληψία αίματος και προσδιορισμό γλυκόζης ανά 30 min, ενώ ανά 15 min ελεγχόταν η γλυκόζη τριχοειδικού αίματος. Σε περίπτωση που οι τιμές του σακχάρου αίματος βρισκόταν εκτός στόχου $>250 \text{ mg/dl}$ ή $<60 \text{ mg/dl}$ διακόπτονταν το κλειστό κύκλωμα και πραγματοποιούνταν από το υπεύθυνο ιατρικό προσωπικό οι απαραίτητες ενέργειες. Οι πληροφορίες που λαμβάνονταν από το σύστημα της συνεχούς καταγραφής αίματος εισάγονταν χειροκίνητα στον υπολογιστή για τον υπολογισμό της δόσης της ινσουλίνης κάθε 15 min.

Η έναρξη της κλινικής δοκιμής έγινε το βράδυ στις 20:00. Μετά από 12 ώρες και 30 min παρακολούθησης, χορηγήθηκε στο άτομο με ΣΔ Τύπου I πρωινό στις 08:30 (1 γάλα και 2 φέτες ψωμί με 30 g τυρί χαμηλών λιπαρών = 45 g υδατάνθρακες). Η παρακολούθηση διήρκεσε για επιπλέον 5 ώρες και 30 min έως τις 14:00. Στη συνέχεια το κλειστό κύκλωμα διακόπηκε και το άτομο με ΣΔ Τύπου I συνέχισε τη συνηθισμένη αγωγή του. Για λόγους ασφάλειας, τοποθετήθηκαν δύο αισθητήρες μετρήσεις γλυκόζης. Οι εκτιμώμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης περιορίζονταν εντός του εύρους τιμών 0 U/Hour έως 6 U/Hour.

Σε κάποιες χρονικές στιγμές, για την αποφυγή κρίσιμων υπό- και υπερ- γλυκαιμικών επεισοδίων οι εκτιμώμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης παρακάμπτονταν και εφαρμόζονταν οι αντίστοιχοι που πρότεινε το ιατρικό προσωπικό. Στο Σχήμα 4.17, απεικονίζονται οι καμπύλες των καταγραφών γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ, των μετρήσεων γλυκόζης τριχοειδικού αίματος, των εκτιμώμενων ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης και των ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης που εφαρμόστηκαν στο άτομο με ΣΔ Τύπου I. Παρατηρούμε, ότι ο ελεγκτής γλυκόζης αποκρινόταν με



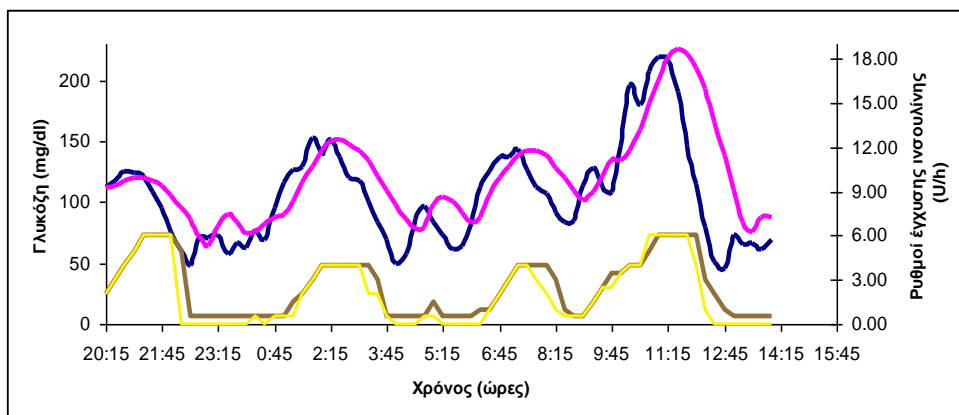
Σχήμα 4.16: Απόκριση ΣΣΕΙ. Άνω γράφημα: χαμηλές καθυστερήσεις. Κάτω γράφημα: υψηλές καθυστερήσεις. Απεικονίζονται: γλυκόζη πλάσματος (μαύρη διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), υποδόρια γλυκόζη (μπλε συνεχής καμπύλη), εκτιμούμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη καμπύλη)

Πίνακας 4.10: Αποτελέσματα ΣΣΕΙ

	Ποσοστό Υπεργλυκαιμιών (%)	Ποσοστό Υπογλυκαιμιών (%)	Γλυκόζη Αίματος (mg/dl)		Ινσουλίνη	
			Min	max	max (U/Hour)	Ημερήσια (U)
ΣΣΕΙ (χαμηλές καθυστερήσεις)	0.00	10.05	53.88	131.23	2.40	15.52
ΣΣΕΙ (υψηλές καθυστερήσεις)	0.00	12.85	50.35	135.07	2.40	15.97

καθυστέρηση στις απαραίτητες αυξομειώσεις της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα ο ασθενής να οδηγείται σε υπερ- και υπο- γλυκαιμικά επεισόδια (Πίνακας 4.11). Οι καταγραφές γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ εναλλάσσονταν μεταξύ των τιμών 64 mg/dl και 226 mg/dl, ενώ η γλυκόζη τριχοειδικού αίματος μεταξύ των τιμών 46 mg/dl και 219 mg/dl. Επιπρόσθετο ενδιαφέρον συμπέρασμα που προέκυψε από τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής είναι οι καθυστερήσεις και οι ανακρίβειες που παρουσίασαν οι καταγραφές γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ ως προς τις τριχοειδικές μετρήσεις γλυκόζης. Το ποσοστό των υπογλυκαιμικών επεισοδίων σύμφωνα με τις τριχοειδικές μετρήσεις

γλυκόζης είναι ίσο με 23.61 % ενώ σύμφωνα με τις καταγραφές γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ είναι ίσο με 1.38 %. Η ΔΣΜΓ συνεπώς παρουσίασε χαμηλό ποσοστό αναγνώρισης των υπογλυκαιμικών επεισοδίων.



Σχήμα 4.17: Αποτελέσματα κλινικής δοκιμής του ΣΣΕΙ. Απεικονίζονται: καταγραφές γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ (μωβ καμπύλη), μετρήσεις γλυκόζης τριχοειδικού αίματος (μπλε καμπύλη), εκτιμούμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης (καφέ καμπύλη), ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης που εφαρμόστηκαν στο άτομο με ΣΔ Τύπου I (κίτρινη καμπύλη)

Πίνακας 4.11: Αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής

Ποσοστό Υπεργλυκαιμιών σύμφωνα με τη ΔΣΜΓ (%)	Ποσοστό Υπογλυκαιμιών σύμφωνα με τη ΔΣΜΓ (%)	Καταγραφές Γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ (mg/dl)		Μέτρηση Γλυκόζης τριχοειδικού αίματος (mg/dl)		Ποσοστό Υπεργλυκαιμιών σύμφωνα με την τριχοειδική μέτρηση (%)	Ποσοστό Υπογλυκαιμιών σύμφωνα με την τριχοειδική μέτρηση (%)
		min	max	min	max		
9	1	64	226	46	219	6.94	23.61

4.3 Συμπεράσματα

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάστηκαν η μεθοδολογία ανάπτυξης του ΣΣΕΙ με βάση NMPC ελεγκτή και οι τρόποι αξιολόγησής του. Η αναδρομική αξιολόγηση του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης με δεδομένα πραγματικών ασθενών, ανέδειξε την ικανότητά του να συλλαμβάνει εξατομικευμένα τη συμπεριφορά του μεταβολισμού της γλυκόζης για κάθε ασθενή. Τα υπολογιστικά πειράματα που πραγματοποιήθηκαν με δεδομένα που παράγονταν από το *in silico* μοντέλο ατόμου με ΣΔ Τύπου I στόχευαν στην αξιολόγηση της ικανότητας του ΣΣΕΙ να διαχειρίζεται διαταραχές γευμάτων, καθυστερήσεις και ανακρίβειες στις μετρήσεις γλυκόζης. Κατά την *in silico* αξιολόγησή του, παρουσίασε αδυναμία σωστής ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης μετά τη λήψη γευμάτων, διότι οδήγησε τον ασθενή σε κρίσιμα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Η κλινική δοκιμή στόχευε στην αξιολόγηση της απόδοσης του ΣΣΕΙ υπό τις ακόλουθες ρεαλιστικές συνθήκες: κατάσταση νηστείας, πρωινές υπεργλυκαιμίες, διαταραχή γεύματος, καθυστερήσεις,

και ανακρίβειες στις μετρήσεις γλυκόζης. Σε αυτή την περίπτωση το ΣΣΕΙ είχε ως αποτέλεσμα υπεργλυκαιμικά επεισόδια να διαδέχονται υπογλυκαιμικά επεισόδια, αναδεικνύοντας βασικά μειονεκτήματα του ΣΣΕΙ. Συγκεκριμένα, παρουσίασε μεγάλες καθυστερήσεις στην αυξομείωση των εκτιμώμενων ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης ως προς τις εναλλαγές γλυκόζης, γεγονός που οφείλεται σε: i) κακή ρύθμιση των παραμέτρων της συνάρτησης κόστους, και ii) παραγωγή εσφαλμένων προβλέψεων των επιπέδων γλυκόζης από το μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης.

Από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της *in silico* αξιολόγησης και της κλινικής δοκιμής καθίσταται προφανές ότι το *in silico* μοντέλο ατόμου με ΣΔ Τύπου Ι παρουσιάζει μεγάλες αποκλίσεις από την πραγματικότητα. Προσομοιώνει έναν ασθενή με μεγάλη ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενώ δεν λαμβάνει υπόψη τη διαφορετική συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης που υφίσταται μεταξύ των ασθενών αλλά και στον ίδιο τον ασθενή κατά τη διάρκεια της ημέρας. Επιπλέον μειονέκτημα της *in silico* αξιολόγησης του ΣΣΕΙ αποτελεί ο τρόπος εκπαίδευσης του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης, που βασίζεται στην παραγωγή δεδομένων εφαρμόζοντας ημιπονοειδή σχήματα ινσουλίνης, τα οποία δεν είναι κλινικά διαθέσιμα. Από όλα τα παραπάνω συνάγεται ότι υπάρχουν επιτακτικά σημεία βελτίωσης του ΣΣΕΙ ενώ επιβάλλεται η χρήση πιο λεπτομερούς και αξιόπιστου υπολογιστικού μοντέλου για την *in silico* αξιολόγησή του.

Κεφάλαιο 5. Ανάπτυξη Συμβουλευτικού Συστήματος Έγχυσης Ινσουλίνης με Χρήση Αυτοσυντονιζόμενου NMPC Ελεγκτή

Τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής οδήγησαν σε σημαντικές βελτιώσεις του αρχικού ΣΣΕΙ. Όπως έχει προαναφερθεί, οι τιμές των παραμέτρων του ελεγκτή που ενσωματώνονται στη συνάρτηση κόστους, επηρεάζουν σημαντικά την απόδοσή του και την ευστάθειά του. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του ΣΣΕΙ, που παρουσιάστηκαν στις παραγράφους 4.2.4 και 4.2.5, αποδεικνύεται ότι η επιλογή των παραμέτρων δεν ήταν η βέλτιστη. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος αναπτύχθηκε ΣΣΕΙ με βάση αυτοσυντονιζόμενο NMPC ελεγκτή. Συγκεκριμένα, αναπτύχθηκε προσαρμοστικός αλγόριθμος ενημέρωσης των παραμέτρων σε πραγματικό χρόνο. Επιπρόσθετα, οι πρόσφατες εξελίξεις στο τομέα ανάπτυξης μοντέλων προσομοίωσης της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο συνετέλεσε στη βελτίωση του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης, αντικαθιστώντας το ΔΜ απορρόφησης γλυκόζης από το έντερο με ένα αντίστοιχο πιο ακριβές και πιο αξιόπιστο. Επιπλέον, με βάση τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής, κρίθηκε απαραίτητο ότι το ΣΣΕΙ πρέπει να συνυπολογίζει τις καθυστερήσεις που οφείλονται στην κινητική της υποδόριας ινσουλίνης στο διάμεσο υγρό. Για αυτό το λόγο, το μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης ινσουλίνης επεκτάθηκε προσθέτοντας ένα επιπλέον ΔΜ προσομοίωσης της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης. Τέλος, η πρόσφατη ανάπτυξη του προσομοιωτή UVa T1DM καθιστά εφικτή την διεξαγωγή πολλαπλών υπολογιστικών πειραμάτων για την αξιολόγηση της ικανότητας του ΣΣΕΙ να διαχειρίζεται τα επίπεδα της γλυκόζης υπό ρεαλιστικές συνθήκες και να παράγει εξατομικευμένη θεραπεία σε κάθε ασθενή.

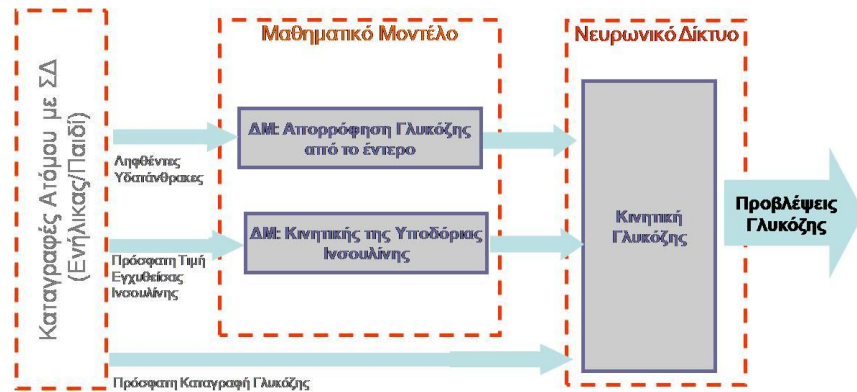
5.1 Μεθοδολογία

Η αρχιτεκτονική του ΣΣΕΙ που βασίζεται σε αυτοσυντονιζόμενο NMPC ελεγκτή, είναι όμοια με αυτήν που παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 4. Στις επόμενες παραγράφους περιγράφεται η μεθοδολογία ανάπτυξης του βελτιωμένου μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης, του

προσαρμοστικού αλγόριθμου ενημέρωσης των παραμέτρων καθώς και ο τρόπος αξιολόγησης του βελτιωμένου ΣΣΕΙ

5.1.1 Ανάπτυξη Υβριδικού Μοντέλου Μεταβολισμού Γλυκόζης-Ινσουλίνης με χρήση ΔΜ και ΝΔΑ

Σε αυτή την περίπτωση, το μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης βασίζεται στη συνδυασμένη χρήση ενός ΜΜ και ενός ΤΝΔ (Σχήμα 5.1). Το ΜΜ περιλαμβάνει δύο ΔΜ, τα οποία προσομοιώνουν την απορρόφηση της γλυκόζης από τα εντερικά τοιχώματα κατά τη λήψη γευμάτων, και την κινητική της υποδόριας ινσουλίνης, αντίστοιχα. Το ΤΝΔ αποτελείται από ένα ΝΔΑ, όμοιο με αυτό που περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.1, και προσομοιώνει την κινητική της γλυκόζης. Πληροφορίες σχετικά με το περιεχόμενο των υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα, και τους υποδόριους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης εισέρχονται στο ΜΜ. Οι έξοδοι του ΜΜ και η πρόσφατη καταγραφή γλυκόζης εισέρχονται στο ΝΔΑ για την παραγωγή των προβλέψεων της γλυκόζης.



Σχήμα 5.1: Εξατομικευμένο Μοντέλο Μεταβολισμού Γλυκόζης-Ινσουλίνης βασισμένο στη συνδυασμένη χρήση ενός ΜΜ και ενός ΝΔΑ

ΔΜ μοντέλο απορρόφησης γλυκόζης από το έντερο: Το φυσιολογικό μοντέλο απορρόφησης γλυκόζης από το έντερο αναπτύχθηκε από τον Dalla Man και τους συνεργάτες του [125], [126]. Είναι μη γραμμικό ΔΜ και αποτελείται από τρία διαμερίσματα, όπου τα δύο αναπαριστούν το στομάχι (υγρή και στερεά κατάσταση) και το τρίτο το έντερο. Στο συγκεκριμένο μοντέλο θεωρείται σταθερός ρυθμός απορρόφησης από το έντερο ενώ ο ρυθμός γαστρικής κένωσης εξαρτάται από τη συνολική ποσότητα θρεπτικών ουσιών στο στομάχι. Κατά τη λήψη γεύματος ο ρυθμός εισαγωγής γλυκόζης στο πλάσμα (G_{in} ($mg/kg/min$)) υπολογίζεται από τις ακόλουθες διαφορικές εξισώσεις.

$$q_{sto}(t) = q_{sto1}(t) + q_{sto2}(t), \quad q_{sto}(0) = 0 \quad (5.1)$$

$$\dot{q}_{sto1}(t) = -k_{gri} \cdot q_{sto1}(t) + D \cdot d(t), \quad q_{sto1}(0) = 0 \quad (5.2)$$

$$\dot{q}_{sto2}(t) = -k_{empt}(q_{sto}) \cdot q_{sto2}(t) + k_{gri} \cdot q_{sto1}(t), \quad q_{sto2}(0) = 0 \quad (5.3)$$

$$\dot{q}_{gut} = -k_{abs} \cdot q_{gut}(t) + k_{empt}(q_{sto}) \cdot q_{sto2}(t), \quad q_{gut}(0) = 0 \quad (5.4)$$

$$G_{in}(t) = \frac{f \cdot k_{abs} \cdot q_{gut}(t)}{BW}, \quad Ra(0) = 0 \quad (5.5)$$

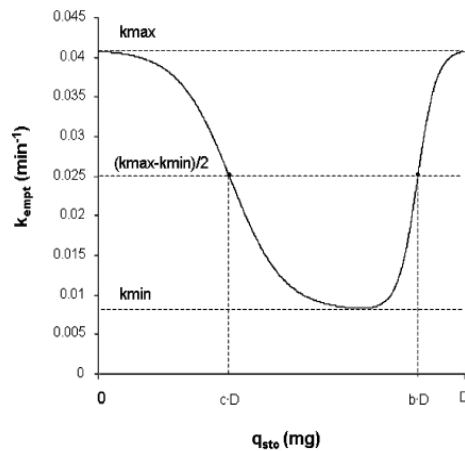
όπου

$$k_{empty}(q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \cdot \{\tanh[\alpha(q_{sto} - b \cdot D)] - \tanh[\beta(q_{sto} - c \cdot D)] + 2\} \quad (5.6)$$

$$\alpha = \frac{5}{2 \cdot D \cdot (1 - b)} \quad (5.7)$$

$$\beta = \frac{5}{2 \cdot D \cdot c} \quad (5.8)$$

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



Σχήμα 5.2: Καμπύλη του ρυθμού γαστρικής κένωσης (k_{empt}) συναρτήσει της ποσότητας γλυκόζης στο στομάχι (q_{sto}).

Κατά τη λήψη γεύματος, το στομάχι περιέχει την ποσότητα D mg γλυκόζης, και ο ρυθμός γαστρικής κένωσης είναι ίσος με τη μέγιστη τιμή του k_{max} (0.0558), ενώ αρχίζει να μειώνεται με ένα ρυθμό α μέχρι να φτάσει στην ελάχιστη τιμή του k_{min} (0.008). Στη συνέχεια επανέρχεται στη

μέγιστη τιμή του k_{\max} με ένα ρυθμό β . Με b (0.82) και c (0.00236) συμβολίζονται τα ποσοστά των δόσεων που αντιστοιχούν σε ρυθμό γαστρικής κένωσης ίσο με $\frac{k_{\max} - k_{\min}}{2}$ (Σχήμα 5.2)

ΔΜ μοντέλο κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης: Το μοντέλο προσομοίωσης της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης είναι ένα γραμμικό ΔΜ. Ο ρυθμός εισαγωγής ινσουλίνης στο πλάσμα έπειτα από τη χορήγηση ποσότητας ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο, περιγράφεται από τις ακόλουθες εξισώσεις:

$$\dot{I}_{sc1}(t) = -(k_d + k_{a1}) \cdot I_{sc1}(t) + I_{sc}(t), \quad I_{sc1}(0) = I_{sc1ss} \quad (5.9)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = k_d \cdot I_{sc1}(t) - k_{a2} \cdot I_{sc2}(t), \quad I_{sc2}(0) = I_{sc2ss} \quad (5.10)$$

$$I_u(t) = k_{a1} \cdot I_{sc1}(t) + k_{a2} \cdot I_{sc2}(t) \quad (5.11)$$

όπου I_{sc1} , I_{sc2} , αναπαριστούν την ποσότητα μονομερούς και μη μονομερούς ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο, αντίστοιχα. $I_{sc}(t)$ ($pmol/kg/min$) είναι ο ρυθμός έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης, k_d (0.0164 min^{-1}) είναι ο σταθερός ρυθμός διάσπασης της ινσουλίνης, ενώ τα k_{a1} (0.0018 min^{-1}) και k_{a2} (0.0182 min^{-1}) αντιστοιχούν στους σταθερούς ρυθμούς απορρόφησης της μονομερής και μη μονομερής ινσουλίνης, αντίστοιχα.

Νευρωνικό Δίκτυο με Ανάδραση: Η γενική αρχιτεκτονική και ο τρόπος εκπαίδευσης του ΝΔΑ είναι όμοια με αυτά που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2.2. Σε αυτήν την περίπτωση εξωτερικές εισοδοί στο ΝΔΑ είναι ο ρυθμός απορρόφησης γλυκόζης από τα εντερικά τοιχώματα G_{in} ($mg/kg/min$) κατά τη λήψη γεύματος και ο ρυθμός εισαγωγής ινσουλίνης στο πλάσμα $I_u(t)$ ($pmol/kg/min$) μετά τη χορήγηση υποδόριας ποσότητας ινσουλίνης. Οι προβλέψεις γλυκόζης υπολογίζονται από την παρακάτω εξίσωση

$$y_{NN}(t) = y_{NN}(t-1) + RNN(y_{NN}(t-1), G_{in}(t), I_u(t)) \quad (5.12)$$

5.1.2 Ανάπτυξη Προσαρμοστικού Αλγόριθμου Ενημέρωσης των Παραμέτρων

Η επιλογή των παραμέτρων της συνάρτησης κόστους (Εξ. 4.10), καθορίζουν την αποτελεσματικότητα του ελεγκτή. Παραδοσιακά οι τιμές των παραμέτρων της συνάρτησης κόστους στους MPC ελεγκτές, προσδιορίζονται είτε μέσω της μεθόδου δοκιμής και σφάλματος (trial and error method) είτε ακολουθώντας σειρά εμπειρικών κανόνων [153]. Λόγω της επικαλυπτόμενης επίδρασης των παραμέτρων, η μέθοδος δοκιμής και σφάλματος είναι κοπιώδης. Επιπλέον, οι συστηματικές προσεγγίσεις που ακολουθούν εμπειρικούς κανόνες δεν είναι εύκολα κατανοητές, ενώ δύσκολα εφαρμόζονται σε απευθείας σύνδεση από τους φορείς ελέγχου σε συστήματα που υφίστανται σοβαρές διαταραχές και μεταβαλλόμενες συνθήκες λειτουργίας. Για την αντιμετώπιση των παραπάνω προβλημάτων, αναπτύχθηκε προσαρμοστική

και σε πραγματικό χρόνο στρατηγική ενημέρωσης των παραμέτρων η οποία εφαρμόζει ασαφή λογική [154].

Στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης υιοθετήθηκε προσαρμοστικός αλγόριθμος ενημέρωσης των παραμέτρων N_p, Γ_u , σε πραγματικό χρόνο, ενώ αναπτύχθηκε πρωτότυπος αλγόριθμος για την προσαρμογή του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης κάθε χρονική στιγμή. Οι υπόλοιπες παράμετροι διατηρήθηκαν σταθερές και η επιλογή τους βασίστηκε στην ακόλουθη λογική. Ο συντελεστής βαρύτητας προβλέψεων Γ_e διατηρείται σταθερός και ίσος με 1, ώστε να αποφεύγεται ταυτόχρονη αύξησή του με το χρονικό ορίζοντα προβλέψεων N_p , που θα οδηγούσε σε αυξημένες απαιτήσεις σε υπολογιστική ισχύ. Στις περιπτώσεις που δεν είναι γνωστός ο χρόνος καθυστέρησης της επίδρασης του σήματος ελέγχου στο σύστημα, όπως συμβαίνει κατά την έγχυση της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο, η παράμετρος N_1 τίθεται ίση με 1. Μεγάλες τιμές της παραμέτρου N_c αυξάνουν σημαντικά τις απαιτήσεις σε υπολογιστική ισχύ, χωρίς να αυξάνεται κατά αντιστοιχία και η απόδοση, για αυτό το λόγο επιλέγεται $N_c = 1$. Επιπρόσθετα, η επιλογή του χαμηλότερου (LG) και υψηλότερου (HG) επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης καθώς και των συντελεστών ποινής (Γ_L, Γ_H), βασίστηκε σε ένα συμβιβασμό μεταξύ της διαχείρισης των υψηλών επιπέδων γλυκόζης (που προκαλούνται από τις διαταραχές γευμάτων) και την πρόληψη υψηλών εκτιμώμενων ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης, οι οποίοι θα προκαλέσουν σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια.

Ο προσαρμοστικός αλγόριθμος ενημερώνει σε πραγματικό χρόνο τις παραμέτρους N_p, Γ_u , με στόχο να ρυθμίσει την απόκριση κλειστού βρόχου του συστήματος, να μεταβάλλεται εντός προκαθορισμένων ορίων. Επιπλέον, το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης (r), μεταβάλλεται γύρω από μία προκαθορισμένη τιμή, ώστε να αποφεύγονται υπογλυκαιμικά επεισόδια. Τα όρια μπορεί να είναι δυναμικά ως προς το χρόνο και καθορίζονται από το χρήστη με τη μορφή διανυσμάτων ανώτερου y^u και κατώτερου ορίου y^l . Οι νέες τιμές των παραμέτρων και του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης υπολογίζονται με βάση κανόνες ασαφούς λογικής, οι οποίοι περιγράφονται ακολούθως.

Στάδιο υπολογισμού της ασάφειας

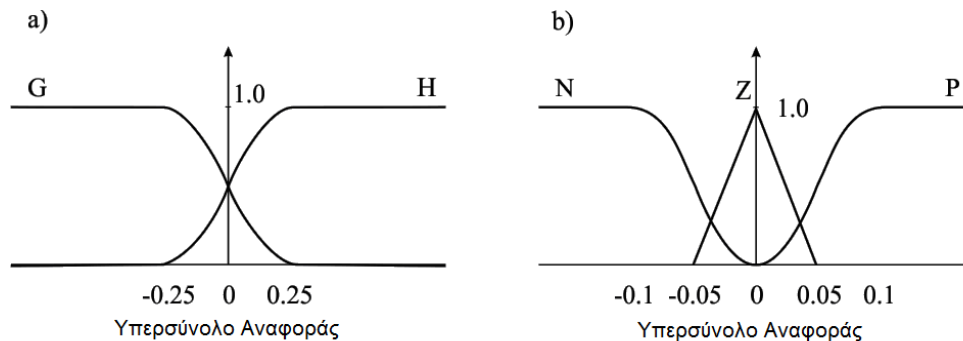
Στο στάδιο υπολογισμού της ασάφειας, αρχικά υπολογίζονται οι κανονικοποιημένες τιμές της παραβίασης των ορίων και του ρυθμού μεταβολής των προβλέψεων γλυκόζης στο σημείο παραβίασης, καθώς και η κανονικοποιημένη διαφορά του επιθυμητού επιπέδου της γλυκόζης από την προκαθορισμένη τιμή του. Στη συνέχεια υπολογίζεται η ασάφεια των κανονικοποιημένων τιμών σύμφωνα με τα ασαφή σύνολα που παρουσιάζονται στα Σχήματα 5.3 και 5.4. Εάν παραβιάζεται το άνω όριο, η κανονικοποιημένη τιμή παραβίασής του (A) ορίζεται από την Εξίσωση 5.13

$$A = \frac{y_{NN}(t+m) - y^u(t+m)}{y^u(t+m)} \quad (5.13)$$

Ομοίως, εάν παραβιάζεται το κάτω όριο, η κανονικοποιημένη τιμή παραβίασής του (B) ορίζεται από την Εξίσωση 5.14

$$B = \frac{y'(t+m) - y_{NN}(t+m)}{y'(t+m)} \quad (5.14)$$

όπου m είναι η χρονική στιγμή που οι προβλέψεις της γλυκόζης παραβιάζουν κατά το μέγιστο το όριο. Τα A και B εγγυώνται εξορισμού θετική τιμή εάν το αντίστοιχο όριο παραβιάζεται και αρνητική στην αντίθετη περίπτωση. Για τον υπολογισμό της ασάφειας της κανονικοποιημένης τιμής της παραβίασης των ορίων χρησιμοποιείται το ασαφές σύνολο, που παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.3 a) και αποτελείται από δύο σιγμοειδείς συναρτήσεις συμμετοχής που ονομάζονται: Κανονική και Υψηλή ενώ υποδηλώνονται ως G (Good) και H (High), αντίστοιχα. Συνεπώς, στην περίπτωση που παραβιάζεται το ανώτερο όριο, το A ανήκει στο H και το B στο G και αντίστροφα.



Σχήμα 5.3: Σύνολα ασάφειας για την κανονικοποιημένη τιμή της παραβίασης (a) και του ρυθμού μεταβολής της παραβίασης (b) των ορίων

Η κανονικοποιημένη τιμή του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης στο σημείο παραβίασης των ορίων ορίζεται από την Εξίσωση 5.15.

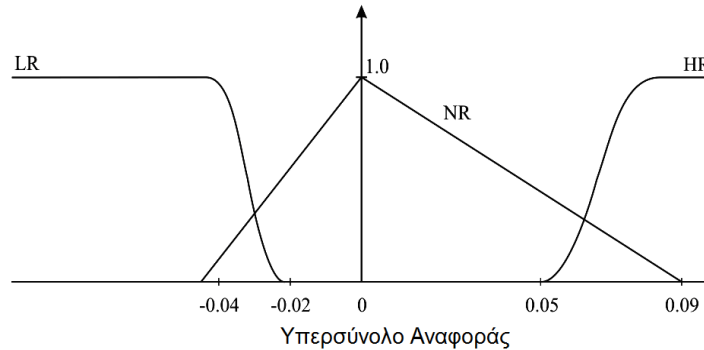
$$C = \frac{y_{NN}(t+m) - y_{NN}(t+m-1)}{y_{NN}(t+m)} \quad (5.15)$$

Ο υπολογισμός της ασάφειας του C πραγματοποιείται με τη χρήση του ασαφούς συνόλου που παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.3 b). Περιλαμβάνει 1 τριγωνική και 2 σιγμοειδείς συναρτήσεις συμμετοχής: Θετική (Positive), Μηδενική (Zero), Αρνητική (Negative) που υποδηλώνονται ως P , Z και N αντίστοιχα.

Όσον αφορά το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης, η προκαθορισμένη τιμή γύρω από την οποία μεταβάλλεται επιλέγεται ίση με 110 mg/dl . Η τιμή αυτή είναι περίπου ίση με το επίπεδο γλυκόζης 112.5 mg/dl , όπου ο δείκτης κινδύνου γλυκόζης αίματος (Blood Glucose Risk Index) είναι ίσος με το μηδέν. Το δυναμικό επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης περιορίζεται εντός του εύρους τιμών: 105 mg/dl έως 120 mg/dl . Για τη διατήρηση του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης εντός του συγκεκριμένου εύρους, η ασάφεια της κανονικοποιημένης τιμής (D) της διαφοράς του από το 110

mg/dl, η οποία δίνεται από την Εξίσωση 5.16, υπολογίζεται με τη χρήση του ασαφούς συνόλου, που παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.4. Το συγκεκριμένο ασαφές σύνολο, αποτελείται από 1 τριγωνική και 2 σιγμοειδείς συναρτήσεις συμμετοχής: (LR), (NR) και (HR) που αντιστοιχούν στο χαμηλό ($r < 105$), κανονικό ($105 < r < 120$), και υψηλό ($r > 120$) εύρος τιμών του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης.

$$D = \frac{r - 110}{110} \quad (5.16)$$



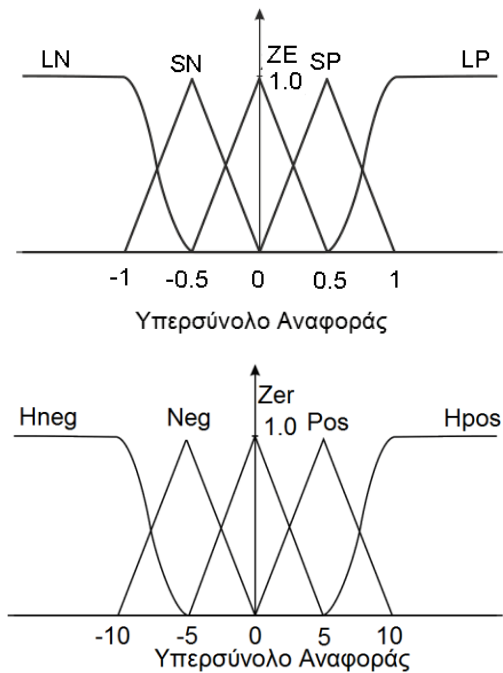
Σχήμα 5.4: Ασαφές σύνολο για την κανονικοποιημένη τιμή της διαφοράς του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης από το 110 mg/dl

Μηχανισμός Συμπεράσματος

Στο Σχήμα 5.5 παρουσιάζονται τα ασαφή σύνολα των εξόδων των παραμέτρων N_p, Γ_u και του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης τα οποία αποτελούνται από 3 τριγωνικές και 2 σιγμοειδείς συναρτήσεις συμμετοχής. Συγκεκριμένα, οι LN, SN, ZE, SP, LP αποτελούν το ασαφές σύνολο εξόδων των παραμέτρων N_p, Γ_u , ενώ οι HNeg, Neg, Zer, Pos, Hpos, απαρτίζουν το ασαφές σύνολο εξόδου του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης. Ο Πίνακας 5.1 παρουσιάζει τους βασικούς κανόνες που διέπουν τις κατευθυντήριες γραμμές ενημέρωσης των παραμέτρων N_p, Γ_u και του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης. Οι κανόνες είναι κατάλληλα διαμορφωμένοι ώστε να διατυπώνουν την επίδραση που έχουν οι παράμετροι N_p, Γ_u και r στην απόκριση του ελεγκτή. Σε γενικές γραμμές, σύμφωνα με εμπειρικά συμπεράσματα που προέκυψαν από υπολογιστικά πειράματα [154], η αύξηση του χρονικού ορίζοντα προβλέψεων (N_p) με σταθερό το συντελεστή βαρύτητας ελέγχου (Γ_u) καταλήγει σε πιο γρήγορη απόκριση του ελεγκτή και με μικρότερη υπερύψωση. Επιπλέον, η μείωση του Γ_u επιταχύνει το χρόνο απόκρισης.

Ο μηχανισμός συμπεράσματος αποτελείται από 14 κανόνες. Ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων αυξάνεται όποτε υπάρχει παραβίαση των ορίων ενώ μειώνεται στην αντίθετη περίπτωση. Επιπρόσθετα, οι κανόνες R5 και R8 προσθέτουν ένα παράγοντα μείωσης στο N_p , στις περιπτώσεις που υπάρχει παραβίαση των ορίων και ο ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης είναι

πολύ μικρός, γεγονός που φανερώνει ότι η γλυκόζη αρχίζει να επανέρχεται στις φυσιολογικές της τιμές. Η παράμετρος Γ_u μειώνεται όταν παραβιάζονται τα όρια ενώ δεν μεταβάλλεται στην αντίθετη περίπτωση. Επιπλέον, όταν ο ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης είναι μηδέν, προστίθεται ένας παράγοντας αύξησης του Γ_u .



Σχήμα 5.5: Ασαφές σύνολο εξόδων για τις παραμέτρους N_p , Γ_u (άνω γράφημα) και το επιθυμητό επίπεδο αναφοράς (κάτω γράφημα)

Πίνακας 5.1: Κανόνες ασαφούς λογικής για τη ρύθμιση των παραμέτρων του ΣΣΕΙ

No.	Κανόνας	Αποτέλεσμα για το Γ_u	Αποτέλεσμα για το N_p	Αποτέλεσμα για το r
R1	Εάν το A ανήκει στο H και το B στο G	SN	LP	-
R2	Εάν το A ανήκει στο G και το B στο H	LN	LP	-
R3	Εάν το A ανήκει στο G και το B στο G	ZE	SN	-
R4	Εάν το A ανήκει στο H και το C στο P	LN	SP	-
R5	Εάν το A ανήκει στο H και το C στο Z	SP	SN	-
R6	Εάν το A ανήκει στο H και το C στο N	ZE	ZE	-
R7	Εάν το B ανήκει στο H και το C στο P	SN	ZE	-
R8	Εάν το B ανήκει στο H και το C στο Z	SP	SN	-
R9	Εάν το A ανήκει στο H και το C στο N	ZE	SP	-
R10	Εάν το D ανήκει στο HR	-	-	Neg
R11	Εάν το D ανήκει στο LR	-	-	HPos
R12	Εάν το A ανήκει στο H και το C στο P και το D στο NR	-	-	HNeg
R13	Εάν το A ανήκει στο H και το C στο Z και το D στο NR	-	-	Pos
R14	Εάν το A ανήκει στο H και το C στο N και το D στο NR	-	-	Pos

Οι κανόνες που αφορούν στην ενημέρωση του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης, είναι κατάλληλα διατυπωμένοι, ώστε να προλαμβάνονται τα υπογλυκαιμικά επεισόδια που μπορεί να προκληθούν από εκτιμήσεις υπερβολικά μεγάλων ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης. Συγκεκριμένα, όταν παραβιάζεται το άνω όριο και ο ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης είναι θετικός το r πρέπει

να μειωθεί για να προλάβει τα υπεργλυκαιμικά επεισόδια, ενώ όταν παραβιάζεται το άνω όριο και ο ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης είναι μηδέν ή αρνητικός, το r πρέπει να αυξηθεί για να αποφευχθούν υψηλές εκτιμήσεις στους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης, οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν υπογλυκαιμικά επεισόδια.

Αποασαφοποίηση

Κατά τη διαδικασία της αποασαφοποίησης παράγεται μια αυστηρά αριθμητική τιμή (crisp value) από το ασαφές σύνολο, που προέκυψε κατά το στάδιο υπολογισμού της ασάφειας και την εφαρμογή του μηχανισμού συμπεράσματος. Οι κανόνες του Πίνακα 5.1 εκφράζονται με μαθηματική μορφή μετατρέποντας το λογικό ΚΑΙ (AND) σε μαθηματικό ελάχιστο (min). Με αυτό τον τρόπο προκύπτουν τα αποτελέσματα των ασαφών κανόνων, που παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.2.

Πίνακας 5.2: Μαθηματική έκφραση των ασαφών κανόνων

No.	Αποτέλεσμα για το Γ_u	Αποτέλεσμα για το N_p	Αποτέλεσμα για το r
R1	$\mu_{1,2}(\Gamma_u) = \min(\mu_H(A), \mu_G(B))$	$\mu_{1,5}(N_p) = \min(\mu_H(A), \mu_G(B))$	-
R2	$\mu_{2,1}(\Gamma_u) = \min(\mu_G(A), \mu_H(B))$	$\mu_{2,5}(N_p) = \min(\mu_G(A), \mu_H(B))$	-
R3	$\mu_{3,3}(\Gamma_u) = \min(\mu_G(A), \mu_G(B))$	$\mu_{3,2}(N_p) = \min(\mu_G(A), \mu_G(B))$	-
R4	$\mu_{4,1}(\Gamma_u) = \min(\mu_H(A), \mu_P(C))$	$\mu_{4,4}(N_p) = \min(\mu_H(A), \mu_P(C))$	-
R5	$\mu_{5,4}(\Gamma_u) = \min(\mu_H(A), \mu_Z(C))$	$\mu_{5,2}(N_p) = \min(\mu_H(A), \mu_Z(C))$	-
R6	$\mu_{6,3}(\Gamma_u) = \min(\mu_H(A), \mu_Z(C))$	$\mu_{6,3}(N_p) = \min(\mu_H(A), \mu_Z(C))$	-
R7	$\mu_{7,2}(\Gamma_u) = \min(\mu_H(B), \mu_P(C))$	$\mu_{7,3}(N_p) = \min(\mu_H(B), \mu_P(C))$	-
R8	$\mu_{8,4}(\Gamma_u) = \min(\mu_H(B), \mu_Z(C))$	$\mu_{8,2}(N_p) = \min(\mu_H(B), \mu_Z(C))$	-
R9	$\mu_{9,3}(\Gamma_u) = \min(\mu_H(B), \mu_N(C))$	$\mu_{9,4}(N_p) = \min(\mu_H(B), \mu_N(C))$	-
R10	-	-	$\mu_{10,2}(r) = \mu_{HR}(D)$
R11	-	-	$\mu_{11,5}(r) = \mu_{LR}(D)$
R12	-	-	$\mu_{12,1}(r) = \min(\mu_H(A), \mu_P(C), \mu_{NR}(D))$
R13	-	-	$\mu_{13,4}(r) = \min(\mu_H(A), \mu_Z(C), \mu_{NR}(D))$
R14	-	-	$\mu_{14,4}(r) = \min(\mu_H(A), \mu_N(C), \mu_{NR}(D))$

όπου με $\mu_x(y)$ υποδηλώνεται ο βαθμός συμμετοχής του y (όπου y μπορεί να είναι A ή B ή C ή D) στη συνάρτηση συμμετοχής x (όπου x μπορεί να είναι H ή G ή LN ή SN ή ZE ή SP ή LP ή $HNeg$ ή Neg ή Zer ή Pos ή $Hpos$). Επιπλέον, με $\mu_{i,j}^*$ αναπαριστάται ο βαθμός συμμετοχής του $(*)$ στην j -οστή συνάρτηση συμμετοχής εξόδου, ως προς το κανόνα Ri . Όπου ο δείκτης j λαμβάνει τις τιμές 1, 2, 3, 4, 5 για να συμβολίσει τις συναρτήσεις συμμετοχής LN , SN , ZE , SP , LP ή $HNeg$, Neg , Zer , Pos , $HPos$, αντίστοιχα.

$$w(\Gamma_u) = \frac{\sum_{i=1}^{n_R} \sum_{j=1}^{n_f} \mu_{i,j}(z) \delta_i}{\sum_{i=1}^{n_R} \sum_{j=1}^{n_f} \mu_{i,j}(z)} \quad (5.17)$$

Για τον υπολογισμό των παραγόντων ενημέρωσης της παραμέτρου Γ_u εφαρμόζεται η μέθοδος του κέντρου της περιοχής (center of area principle) (Εξίσωση 5.17). Όπου με δ_i αναπαριστάται η τιμή που βρίσκεται το κέντρο της i -οστής συνάρτησης συμμετοχής εξόδου, ενώ με n_R, n_f συμβολίζεται ο αριθμός των ασαφών κανόνων και των συναρτήσεων συμμετοχής εξόδων, αντίστοιχα. Οι έξοδοι, για τον χρονικό ορίζοντα προβλέψεων (N_p) και το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης (r), υπολογίζονται από την ακόλουθη Εξίσωση:

$$w(z) = \sum_{j=1}^{n_R} \sum_{i=1}^{n_f} \mu_{j,i}(z) \delta_i \quad (5.18)$$

όπου z υποδηλώνει είτε το N_p είτε το r . Από τη στιγμή που το N_p είναι ακέραιος το $w(N_p)$ στρογγυλοποιείται στον πλησιέστερο ακέραιο αριθμό.

Επισκόπηση του προσαρμοστικού αλγόριθμου ενημέρωσης των παραμέτρων

Ο προσαρμοστικός αλγόριθμος περιλαμβάνει δύο στάδια: το **στάδιο παρατήρησης** και το **στάδιο ενημέρωσης**. Κατά το στάδιο παρατήρησης, υπολογίζεται ο εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης και οι αντίστοιχες προβλέψεις γλυκόζης, από την ελαχιστοποίηση της συνάρτησης κόστους (Εξίσωση 4.13). Στο στάδιο παρατήρησης, ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων (N_p), ο συντελεστής βαρύτητας (Γ_u) και το επιθυμητό επίπεδο αναφοράς έχουν σταθερές και προκαθορισμένες τιμές, έστω P_w, Γ_{ct} και r_{ct} αντίστοιχα. Εάν οι προβλέψεις της γλυκόζης παραβιάζουν τα όρια, τότε ο αλγόριθμος προσαρμογής εισέρχεται στο στάδιο της ενημέρωσης, ενώ σε αντίθετη περίπτωση εφαρμόζεται ο εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης και η διαδικασία επαναλαμβάνεται από την αρχή την επόμενη χρονική στιγμή. Συγκεκριμένα, κάθε χρονική στιγμή t πραγματοποιούνται, τα ακόλουθα βήματα:

Βήμα 1: Υπολογισμός του μελλοντικού προφίλ γλυκόζης, από την ελαχιστοποίηση της συνάρτησης κόστους (Εξίσωση 4.12), όπου $N_p = P_w, \Gamma_u = \Gamma_{ct}, r = r_{ct}$

Βήμα 2: Έλεγχος εάν οι προβλέψεις γλυκόζης παραβιάζουν τα όρια ($\mathbf{y}^u, \mathbf{y}^l$). Εάν δεν παρατηρηθεί παραβίαση έπεται το Βήμα 8.

Βήμα 3: Προσδιορισμός της χρονικής στιγμής $t+m$ εντός του χρονικού ορίζοντα προβλέψεων, που συμβαίνει η μέγιστη παραβίαση των ορίων.

Βήμα 4: Υπολογισμός των κανονικοποιημένων τιμών της παραβίασης των ορίων (A, B), του ρυθμού μεταβολής γλυκόζης στο σημείο παραβίασης του ορίου (C) και της διαφοράς του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης από το 110 mg/dl (D)

Βήμα 5: Υπολογισμός της ασάφειας των παραμέτρων (A, B, C, D) σύμφωνα με τη διαδικασία που περιγράφηκε στις προηγούμενες παραγράφους

Βήμα 6: Υπολογισμός των παραγόντων ενημέρωσης, όπως προκύπτουν από τις Εξισώσεις 5.17, 5.18

Βήμα 7: Θέτουμε: $\Gamma_{u,t} = \Gamma_u(1 + w(\Gamma_u)), r_t = r + w(r), N_{p,t} = N_p + w(N_p)$

Βήμα 8: Υπολογισμός και εφαρμογή στο σύστημα του εκτιμώμενου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται από το Βήμα 1 την επόμενη χρονική στιγμή $t+1$.

Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί ότι κατά τη διεξαγωγή υπολογιστικών πειραμάτων με τη χρήση του προσομοιωτή UVa T1DM πραγματοποιήθηκαν περαιτέρω τροποποιήσεις στον προσαρμοστικό αλγόριθμο ενημέρωσης των παραμέτρων. Συγκεκριμένα, παρόλο που τα αρχικά πειράματα του ΣΣΕΙ με βάση τον αυτοσυντονιζόμενο NMPC ελεγκτή, χρησιμοποιώντας το *in silico* μοντέλο ατόμου με ΣΔ Τύπου I, βελτίωσε την αποτελεσματικότητα του, ο αλγόριθμος ενημέρωσης του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης αποδείχτηκε ότι δεν επηρεάζει την απόδοση του ελεγκτή στη ρύθμιση ασθενών με μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ως εκ τούτου κατά την διεξαγωγή υπολογιστικών πειραμάτων με τη χρήση του προσομοιωτή UVa T1DM, το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης παρέμεινε σταθερό καθόλη τη διάρκεια λειτουργίας του ελεγκτή. Επιπλέον ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων και ο συντελεστής βαρύτητας ελέγχου επαναφέρονται στις αρχικές τους τιμές κάθε φορά που λαμβάνεται νέο γεύμα.

5.1.3 Προσομοιωτής UVa T1DM

Όπως έχει προαναφερθεί το *in silico* μοντέλο ατόμου με ΣΔ Τύπου I προσομοιώνει έναν ασθενή με πολύ μεγάλη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Για την αξιολόγηση της απόδοσης και της ευρωστίας του ΣΣΕΙ σε διαφορετικές συμπεριφορές του μεταβολισμού γλυκόζης μεταξύ των ασθενών αλλά και στον ίδιο τον ασθενή, πραγματοποιήθηκαν περαιτέρω υπολογιστικά πειράματα χρησιμοποιώντας τον προσομοιωτή UVa T1DM [158]. Ο προσομοιωτής UVa T1DM ενσωματώνει το μοντέλο Dalla Man, το οποίο αποτελείται από πολύπλοκο δίκτυο διαμερισμάτων. Στο μοντέλο Dalla Man τα υποσυστήματα γλυκόζης και ινσουλίνης συνδέονται μέσω ροών ελέγχου, δηλαδή η ινσουλίνη ελέγχει τη χρήση της γλυκόζης και την ενδογενή παραγωγή της. Το υποσύστημα της ινσουλίνης αποτελείται από δύο διαμερίσματα, τα οποία αντιστοιχούν στο ήπαρ και στο πλάσμα. Η ενδογενής παραγωγή της γλυκόζης καταστέλλεται από την αυξημένη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και την καθυστερημένη επίδραση της ινσουλίνης. Η απορρόφηση γλυκόζης από το έντερο, περιγράφεται από μη γραμμικό ΔΜ με τρία διαμερίσματα. Τα δύο διαμερίσματα αντιπροσωπεύουν το στομάχι (στερεά και υγρή κατάσταση) και το τρίτο το έντερο. Ο ρυθμός γαστρικής κένωσης δεν είναι σταθερός αλλά εξαρτάται από τη συνολική ποσότητα γλυκόζης στο στομάχι. Το υποσύστημα της γλυκόζης είναι ΔΜ και αποτελείται από δύο διαμερίσματα για την προσομοίωση της κινητικής της γλυκόζης. Η χρήση της γλυκόζης περιλαμβάνει δύο μέρη: i) ινσουλινο-ανεξάρτητη χρήση, η οποία αναπαριστάται από έναν σταθερό όρο στο πρώτο διαμέρισμα και αντιστοιχεί στην απορρόφηση της γλυκόζης από τον εγκέφαλο και τα ερυθροκύτταρα, και ii) ινσουλινο-εξαρτώμενη χρήση, που συμβαίνει σε απομακρυσμένο διαμέρισμα και αντιστοιχεί στην απορρόφηση γλυκόζης από τους περιφερειακούς ιστούς. Έκκριση γλυκόζης από τους νεφρούς πραγματοποιείται όταν η συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος υπερβαίνει ένα όριο.

Το μοντέλο Dalla Man τροποποιήθηκε κατάλληλα [125] για να προσομοιώνει: i) το μεταβολισμό γλυκόζης σε άτομα με ΣΔ Τύπου I, ii) υποδόριες μετρήσεις γλυκόζης, και iii) εξωγενή χορήγηση υποδόριας ινσουλίνης. Το συγκεκριμένο μοντέλο αποτελεί τον πυρήνα του προσομοιωτή UVa T1DM, ο οποίος, περιλαμβάνει δύο επιπλέον μοντέλα: i) μοντέλο προσομοίωσης των ανακρίβειών στις μετρήσεις γλυκόζης, και ii) μοντέλο προσομοίωσης της αντλίας έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης. Ο προσομοιωτής ενσωματώνει την έντονη διαφοροποίηση στη συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης που υπάρχει μεταξύ των ατόμων με ΣΔ Τύπου I, προσομοιώνοντας πληθυσμούς εικονικών ασθενών.

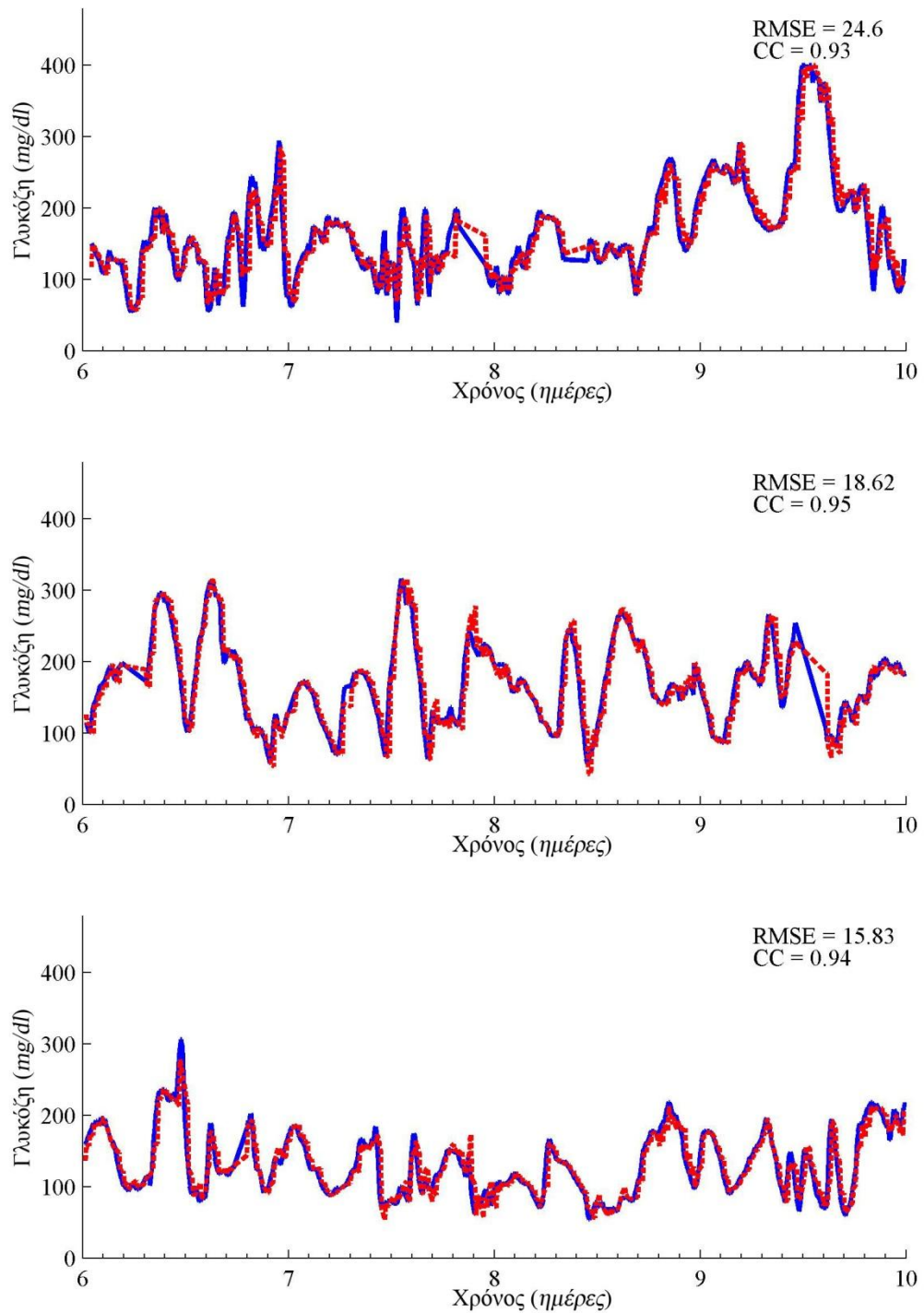
Στην παρούσα μελέτη το ΣΣΕΙ δοκιμάστηκε στους 10 ενήλικες με ΣΔ Τύπου I, που διατίθενται από τον προσομοιωτή και χαρακτηρίζονται από ευρεία διαφοροποίηση στις παραμέτρους τους (ηλικία, ευαισθησία στην ινσουλίνη, κ.τ.λ), αποτελώντας έτσι ένα μικρό πληθυσμό για την αξιολόγηση του ΣΣΕΙ [83], [91]. Το ΣΣΕΙ αξιολογήθηκε ως προς την ικανότητά του να διαχειρίζεται καταστάσεις νηστείας, διαταραχές γευμάτων, καθυστερήσεις, ανακρίβειες στις μετρήσεις γλυκόζης, διαφορετική συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης μεταξύ των ατόμων με ΣΔ Τύπου I (inter-patient variability), και λανθασμένες εκτιμήσεις της ποσότητας των περιεχόμενων υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα.

5.2 Αποτελέσματα

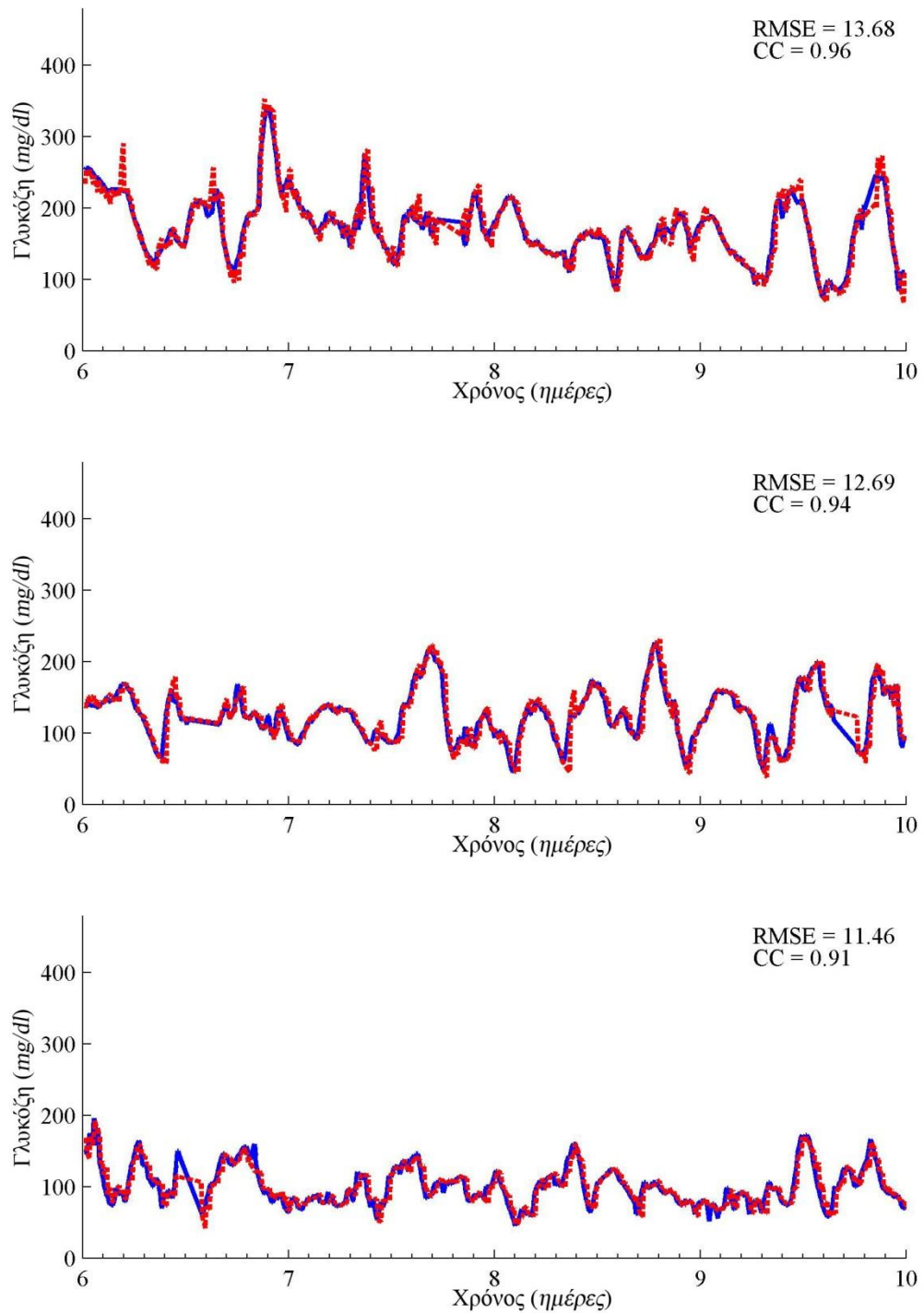
Το βελτιωμένο μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης αξιολογήθηκε αναδρομικά με δεδομένα από τα ημερολόγια ατόμων με ΣΔ Τύπου I. Για την αξιολόγηση της απόδοσης του προσαρμοστικού αλγόριθμου ενημέρωσης των παραμέτρων και για να δωθεί συγκριτική διάσταση των αποτελεσμάτων, πραγματοποιήθηκαν υπολογιστικά πειράματα με δεδομένα που παράγονται από το *in silico* μοντέλο ατόμου με ΣΔ Τύπου I, εφαρμόζοντας το ΣΣΕΙ που ενσωματώνει το αρχικό υβριδικό μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης. Το βελτιωμένο ΣΣΕΙ, που ενσωματώνει το υβριδικό μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης αποτελούμενο από δύο ΔΜ και ένα ΝΔΑ, αξιολογήθηκε *in silico* με τη χρήση του προσομοιωτή UVa T1DM.

5.2.1 Αξιολόγηση του Μοντέλου Μεταβολισμού Γλυκόζης– Ινσουλίνης

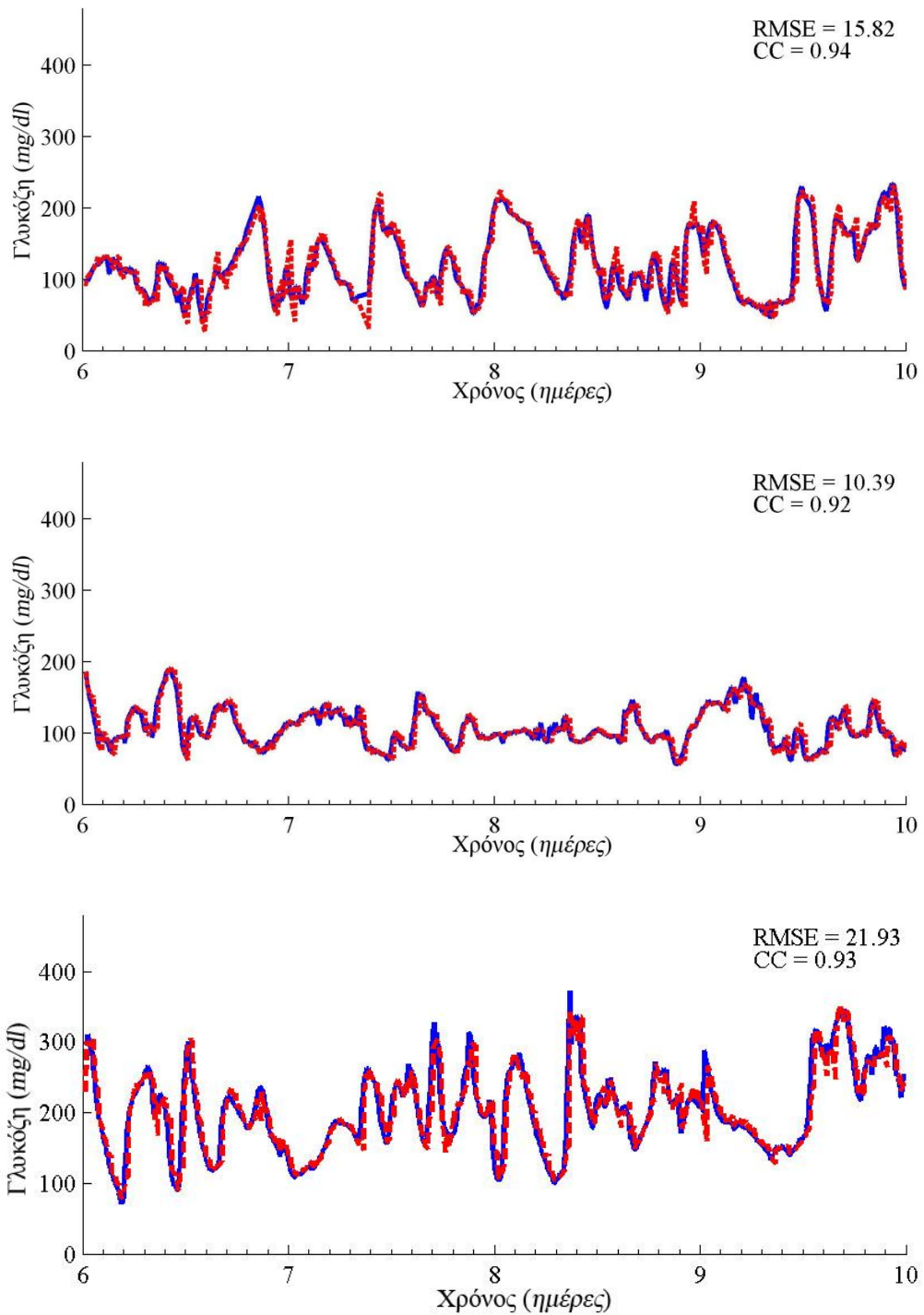
Ο τρόπος και τα κριτήρια αξιολόγησης της απόδοσης του βελτιωμένου μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης με δεδομένα πραγματικών ασθενών είναι όμοια με τα αντίστοιχα που χρησιμοποιήθηκαν για το αρχικό μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης–ινσουλίνης (παράγραφος 4.2.2). Στα Σχήματα 5.6 και 5.7 απεικονίζονται ταυτόχρονα οι προβλέψεις και οι καταγραφές γλυκόζης για το χρονικό ορίζοντα προβλέψεων των 30 *min* και 60 *min*, αντίστοιχα. Οι καμπύλες Clarke απεικονίζονται στα Σχήματα 5.8 και 5.9. Ο Πίνακας 5.3 παρουσιάζει τα ποσοστά σημειακών σφαλμάτων στις κλασσικές καμπύλες Clarke, ενώ στους Πίνακες 5.4 και 5.5 φαίνονται τα ποσοστά σημειακών σφαλμάτων στις δυναμικές καμπύλες Clarke.



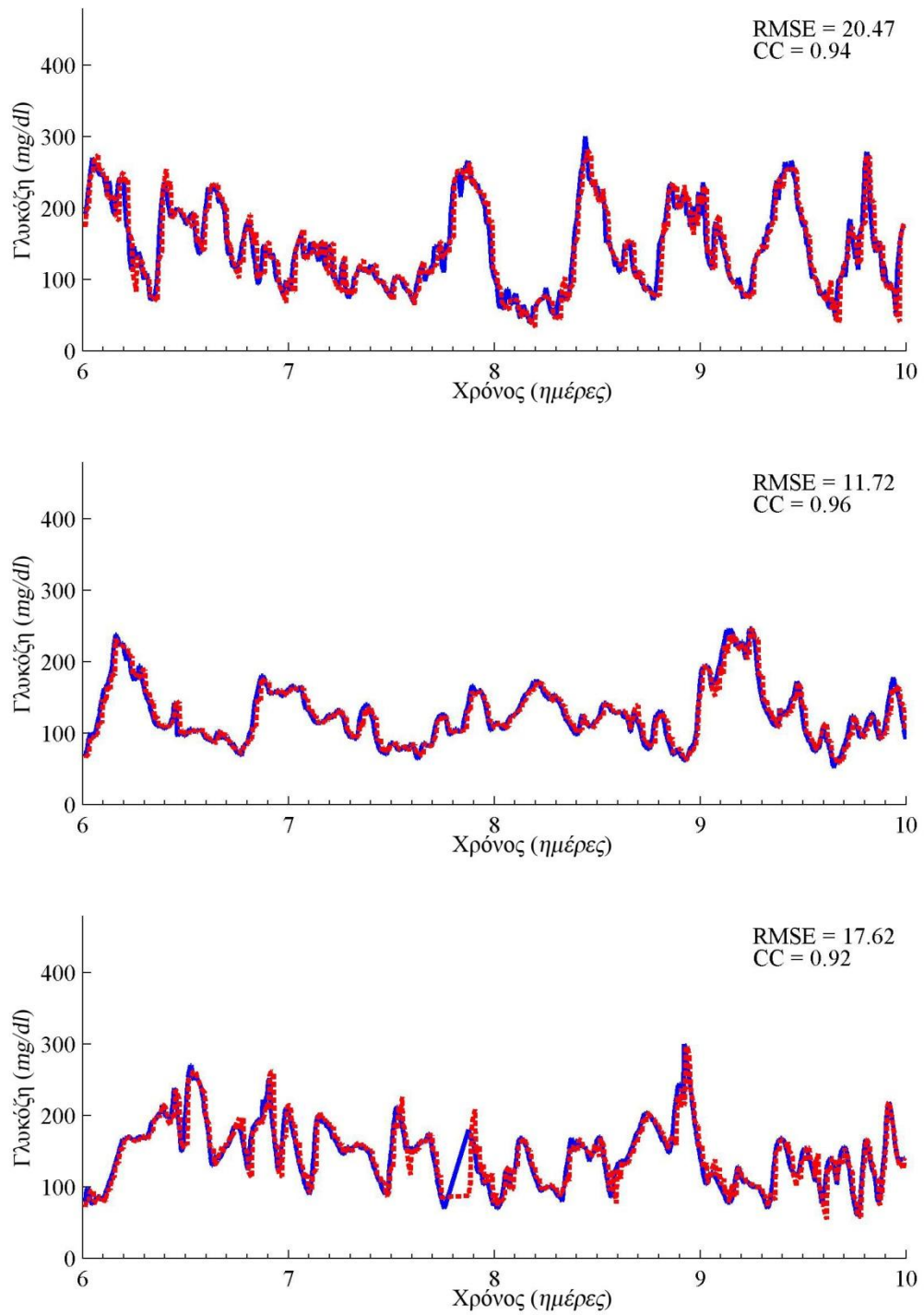
Σχήμα 5.6: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 1 έως 3 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 min



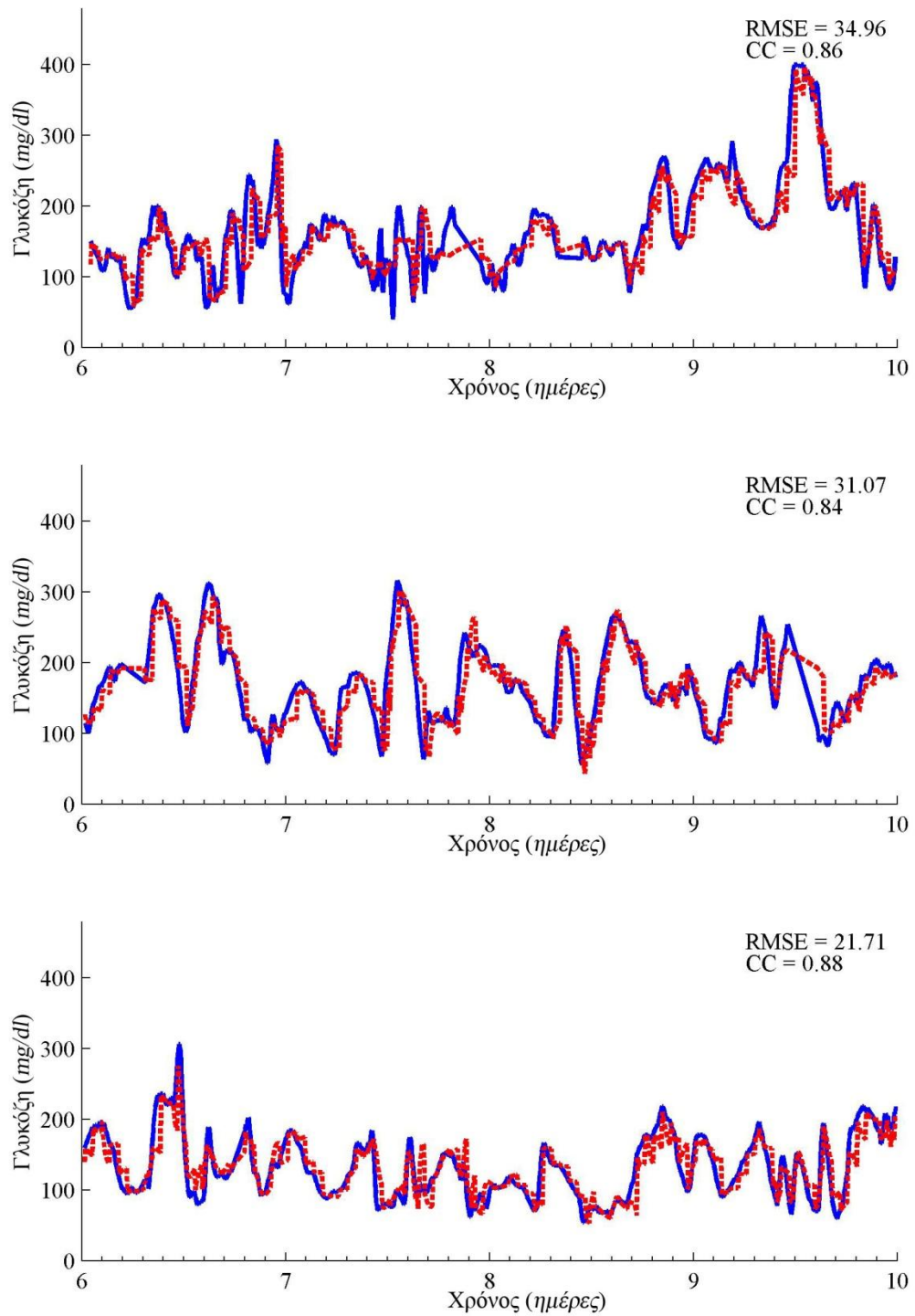
Σχήμα 5.6 (συν.): Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 4 έως 6 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 min



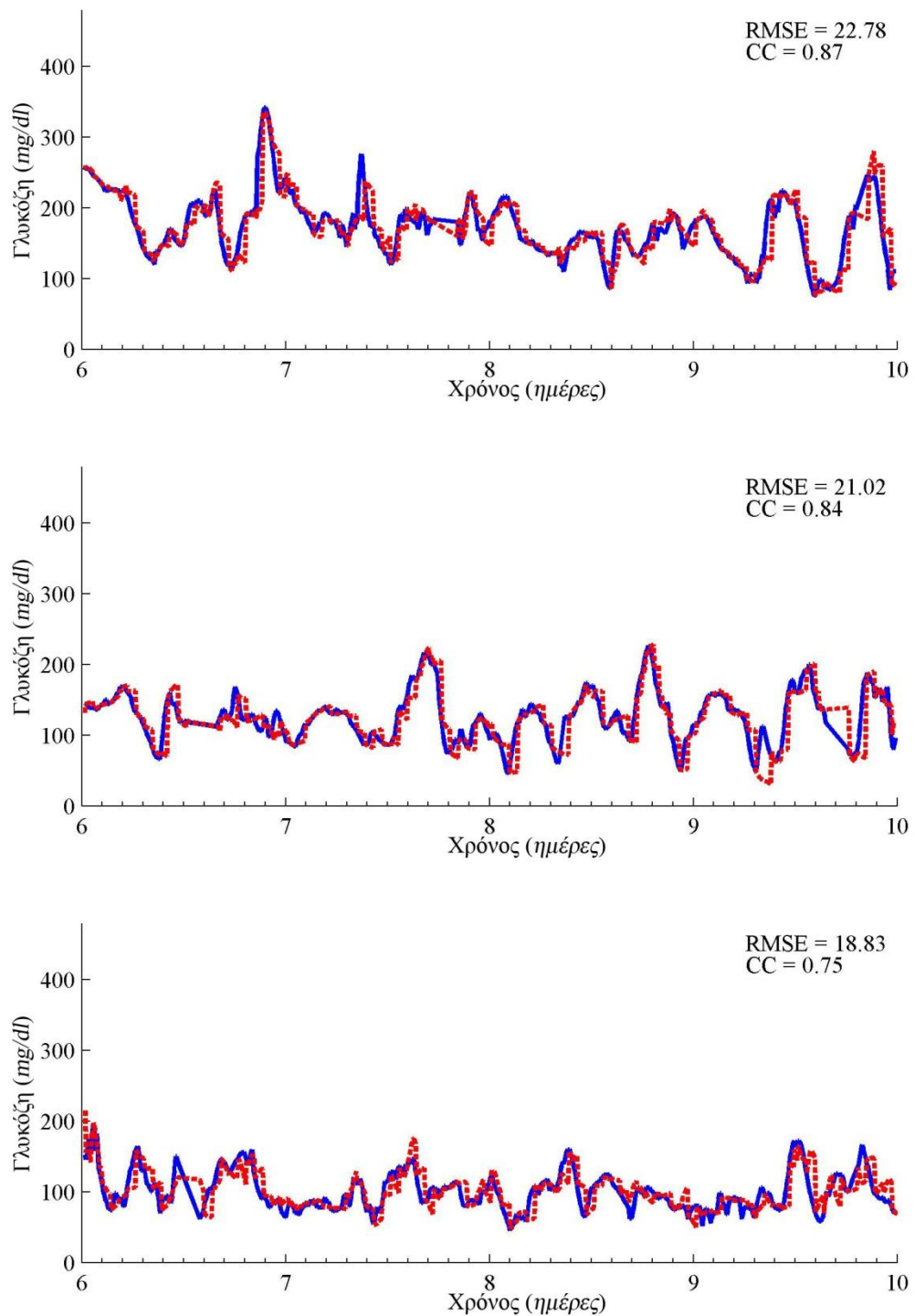
Σχήμα 5.6 (συν.): Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 7 έως 9 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 min



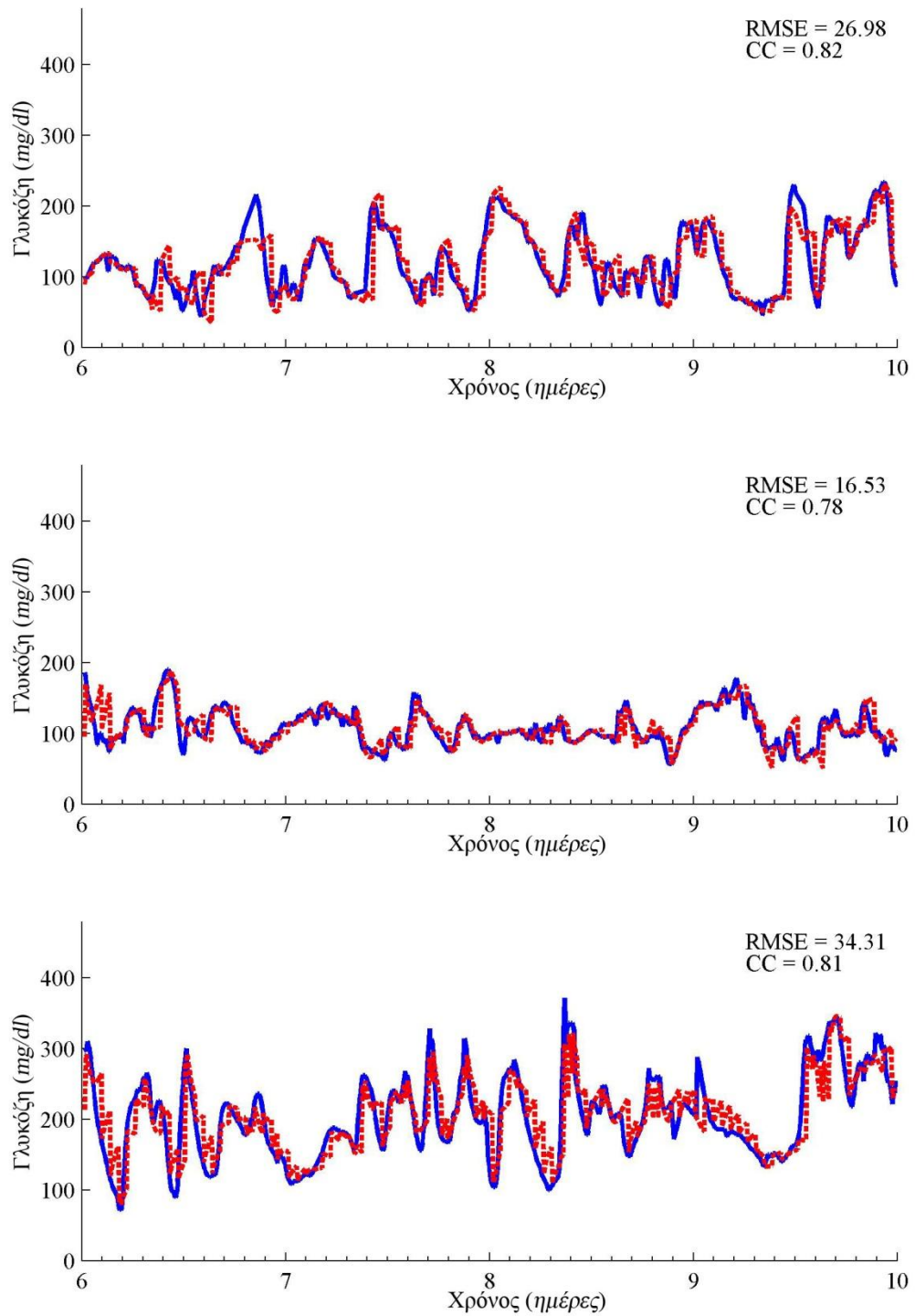
Σχήμα 5.6 (συν.): Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 10 έως 12 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 min



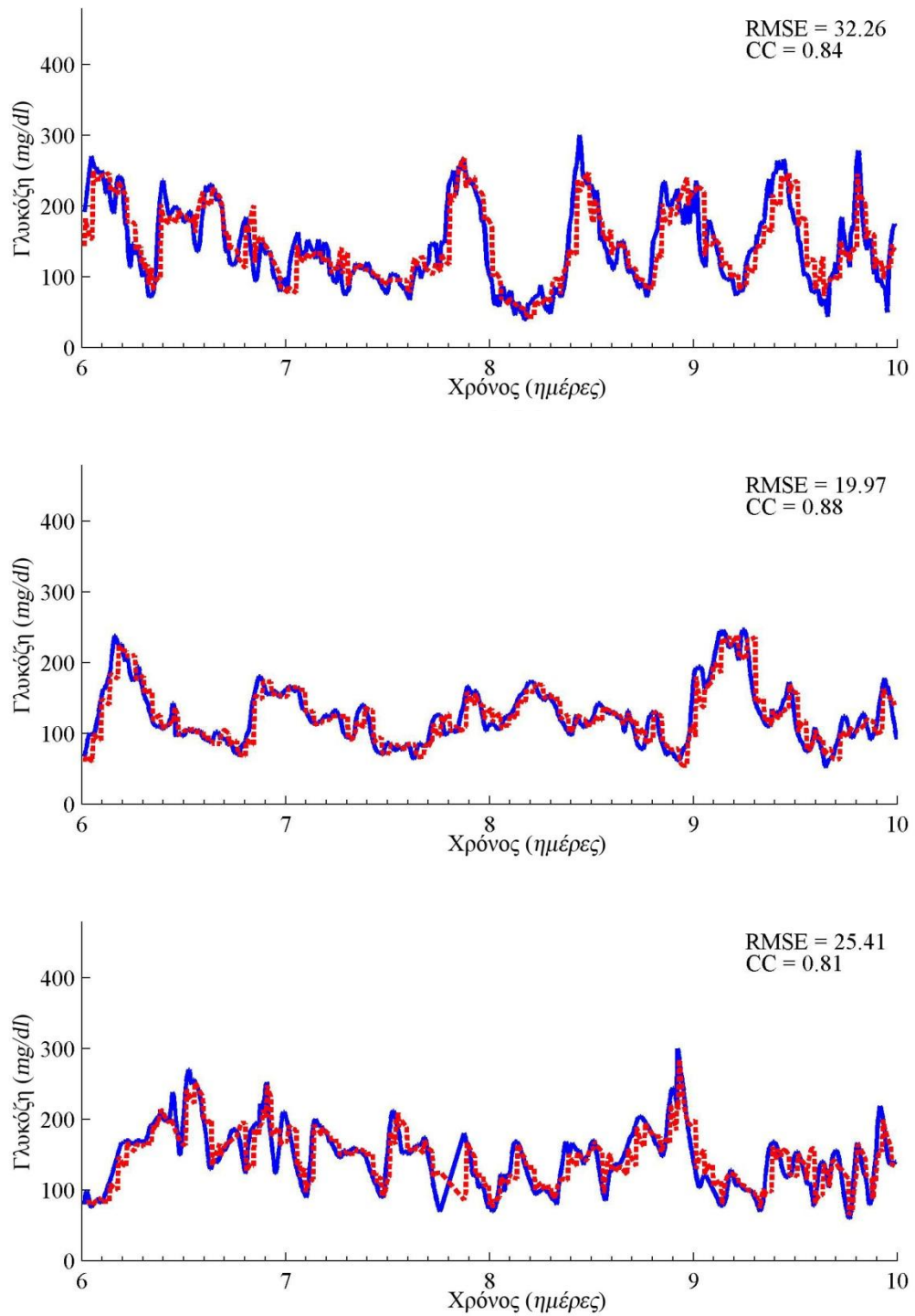
Σχήμα 5.7: Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 1 έως 3 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 60 min



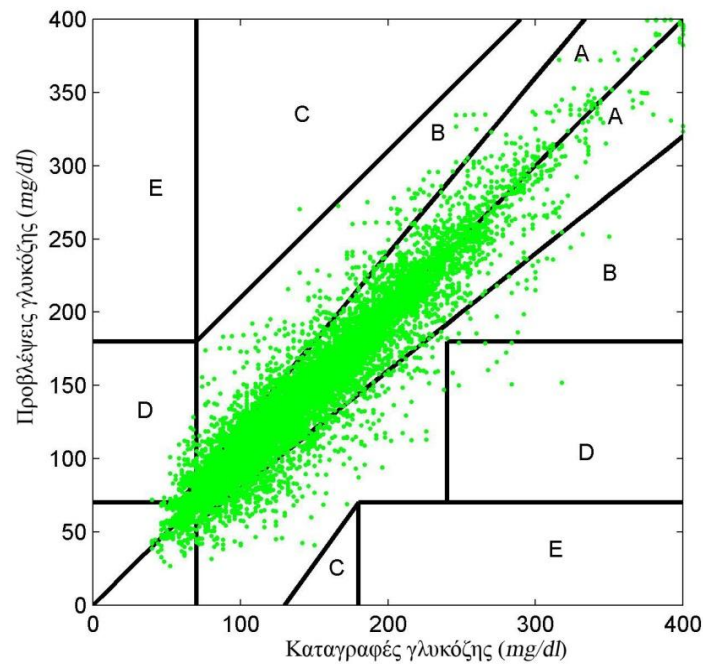
Σχήμα 5.7 (συν.): Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 4 έως 6 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 60 min



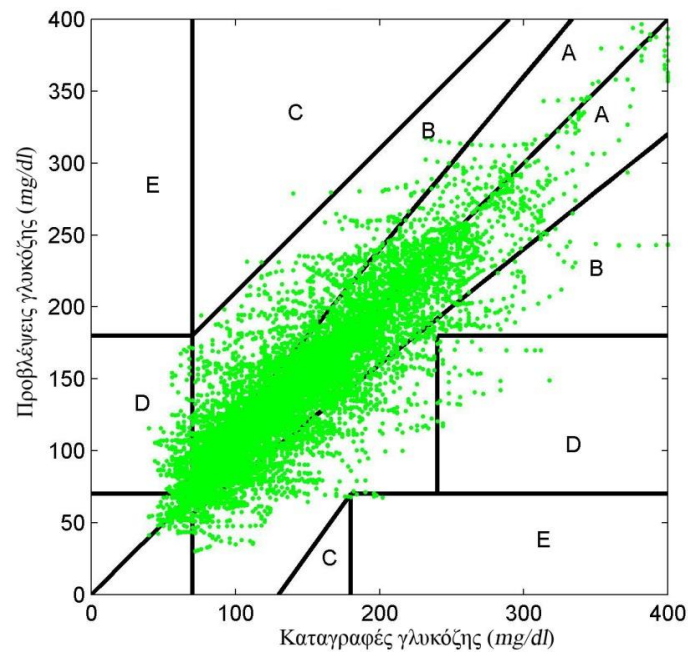
Σχήμα 5.7 (συν.): Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 7 έως 9 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 60 min



Σχήμα 5.7 (συν.): Απεικόνιση των εκτιμώμενων και των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης, στους Ασθενείς 10 έως 12 (Πίνακας 4.3). Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 60 min



Σχήμα 5.8: Καμπύλες Clarke για το χρονικό ορίζοντα προβλέψεων ίσο με 30



Σχήμα 5.9: Καμπύλες Clarke για το χρονικό ορίζοντα προβλέψεων ίσο με 60 min

Τα ποσοστά ανίχνευσης υπο- και υπερ- γλυκαιμικών επεισοδίων καθώς και η ROC ανάλυση για τις υπογλυκαιμίες, αναφέρονται στους Πίνακες 5.6 και 5.7, αντίστοιχα.

Πίνακας 5.3: Ποσοστά στις ζώνες των Καμπύλων Clarke

Ζώνη	Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων	
	30 min	60 min
A	90.48%	78.04%
B	8.67%	19.94%
C	0.01%	0.02%
D	0.84%	1.98%
E	0.00%	0.03%

Πίνακας 5.4: Ποσοστά στις ζώνες των Δυναμικών Καμπύλων Clarke. Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 30 min

		P-EGA										
		Υπογλυκαιμία			Φυσιολογική Γλυκαιμία			Υπεργλυκαιμία				
		A	D	E	A	B	C	A	B	C	D	E
R-EGA	A	68.02	15.29	0.00	78.76	5.22	0.01	75.29	2.19	0.00	0.24	0.00
	B	7.18	0.78	0.00	7.06	1.01	0.00	10.20	0.61	0.00	0.03	0.00
	uC	1.09	0.00	0.00	3.13	0.09	0.00	7.03	0.20	0.00	0.00	0.00
	IC	7.33	0.31	0.00	4.55	0.18	0.00	4.11	0.10	0.00	0.00	0.00
	uD	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	ID	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	uE	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	IE	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Ακριβείς Μετρήσεις	75.2			92.04			88.29				
	Ήπια σφάλματα	8.42			7.95			11.44				
	Σημαντικά σφάλματα	16.38			0.01			0.27				

Πίνακας 5.5: Ποσοστά στις ζώνες των Δυναμικών καμπύλων Clarke. Χρονικός ορίζοντας προβλέψεων: 60 min

		P-EGA (%)										
		Υπογλυκαιμία			Φυσιολογική Γλυκαιμία			Υπεργλυκαιμία				
		A	D	E	A	B	C	A	B	C	D	E
R-EGA (%)	A	51.64	37.13	0.00	69.20	15.88	0.02	68.16	9.19	0.00	0.74	0.03
	B	2.03	2.34	0.00	5.67	2.87	0.01	9.19	2.09	0.00	0.03	0.03
	uC	0.62	0.31	0.00	2.22	0.17	0.00	6.40	0.37	0.00	0.07	0.00
	IC	5.93	0.00	0.00	3.57	0.38	0.00	3.23	0.44	0.00	0.03	0.00
	uD	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	ID	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	uE	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	IE	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Ακριβής Μετρήσεις	53.67			93.63			88.63				
	Ήπια σφάλματα	6.55			6.34			10.43				
	Σημαντικά σφάλματα	39.78			0.03			0.94				

Πίνακας 5.6: Ποσοστά ανίχνευσης υπογλυκαιμικών και υπεργλυκαιμικών επεισοδίων

Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων: 30 min	
% Ανίχνευσης Υπογλυκαιμικών Επεισοδίων	% Ανίχνευσης Υπεργλυκαιμικών Επεισοδίων
60.03%	89.87%
Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων: 60 min	
% Ανίχνευσης Υπογλυκαιμικών Επεισοδίων	% Ανίχνευσης Υπεργλυκαιμικών Επεισοδίων
40.12 %	78.60 %

Πίνακας 5.7: ROC Ανάλυση για την αξιολόγηση της διακριτικής ικανότητας του μοντέλου να ανιχνεύει υπογλυκαιμικά επεισόδια

Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων: 30 min	
Ευαισθησία	0.60
Ειδικότητα	0.98
Θετικός Λόγος Πιθανοφανειών	0.63
Αρνητικός Λόγος Πιθανοφανειών	0.98
Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων: 60 min	
Ευαισθησία	0.40
Ειδικότητα	0.97
Θετικός Λόγος Πιθανοφανειών	0.45
Αρνητικός Λόγος Πιθανοφανειών	0.97

Παρατηρούμε ότι το μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης είναι ικανό να προσομοιώνει εξατομικευμένα το μεταβολισμό γλυκόζης των ατόμων με ΣΔ Τύπου I, καθώς και να αναπροσαρμόζεται κατάλληλα στη διαρκώς μεταβαλλόμενη συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης των ατόμων με ΣΔ Τύπου I. Από τις δυναμικές καμπύλες Clarke συνάγεται ότι τα πιο σημαντικά σφάλματα βρίσκονται στην περιοχή των υπογλυκαιμιών, ενώ μεγάλα ποσοστά ακριβών προβλέψεων παρατηρούνται στις περιοχές της υπεργλυκαιμίας και φυσιολογικής γλυκαιμίας.

5.2.2 *In silico* Αξιολόγηση του ΣΣΕΙ με τη Χρήση *In silico* Μοντέλου Ατόμου με ΣΔ Τύπου I

Για να φανεί η αποτελεσματικότητα του προσαρμοστικού αλγόριθμου ενημέρωσης των παραμέτρων, πραγματοποιήθηκαν *in silico* πειράματα του ΣΣΕΙ με δεδομένα που παράγονται από το *in silico* μοντέλο με ΣΔ Τύπου I (Παράγραφος 4.1.3). Για να δοθεί συγκριτική διάσταση των αποτελεσμάτων, το μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης, ο τρόπος εκπαίδευσής του, και τα σενάρια προσομοίωσης, είναι όμοια με τα αντίστοιχα που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη και την αξιολόγηση του αρχικού ΣΣΕΙ (Κεφάλαιο 4). Συγκεκριμένα, το ΣΣΕΙ εξετάστηκε ως προς την ικανότητά του να διαχειρίζεται διαταραχές γευμάτων, καθυστερήσεις και ανακρίβειες στις μετρήσεις γλυκόζης.

Ρύθμιση του ΣΣΕΙ: Τα όρια παραβίασης της γλυκόζης (y^l , y^u), που χρησιμοποιεί ο προσαρμοστικός αλγόριθμος ενημέρωσης των παραμέτρων, επιλέχτηκαν να είναι σταθερά εντός του χρονικού ορίζοντα προβλέψεων και ίσα με 100 mg/dl και 120 mg/dl, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύοντας ένα μάλλον στενό εύρος φυσιολογικών τιμών γλυκόζης. Οι υπόλοιπες παράμετροι είναι οι ίδιες που περιγράφονται στην Παράγραφο 4.2.3. Για λόγους ευκρίνειας, οι

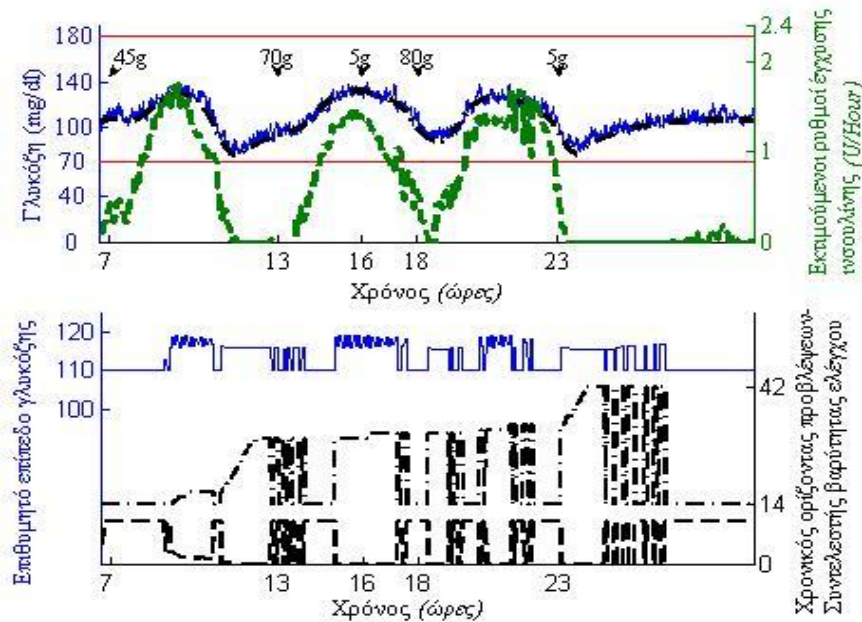
τιμές όλων των παραμέτρων συνοψίζονται στον Πίνακα 5.8. Οι παράμετροι, LG , HG , Γ_L , και Γ_H τέθηκαν ίσες με 90 mg/dl , 130 mg/dl , 100 and 1 , αντίστοιχα. Ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων (P_w), ο συντελεστής βαρύτητας ελέγχου (Γ_{ct}) και το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης (r_{ct}) που διατηρούνται σταθερά κατά το στάδιο της παρατήρησης, είναι ίσα με 14 (αντιστοιχίζοντας σε χρονικό ορίζοντα προβλέψεων ίσο με 70 min), 10 και 110 mg/dl . Προκειμένου ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων να περιλαμβάνει τη δράση της υποδόριας ινσουλίνης, (το χρονικό διάστημα μέχρι την κορύφωση της δράσης της υποδόριας ινσουλίνης είναι ίσο με 50 min), ενώ το Γ_{ct} σχετίζεται με την ευστάθεια του ελεγκτή γλυκόζης. Τέλος, οι περιορισμοί που επιβάλλονται στους εκτιμώμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης είναι: $u_{\min} = 0 \text{ U/Hour}$ and $u_{\max} = 2.4 \text{ U/Hour}$.

Πίνακας 5.8: Ρύθμιση του ΣΣΕΙ

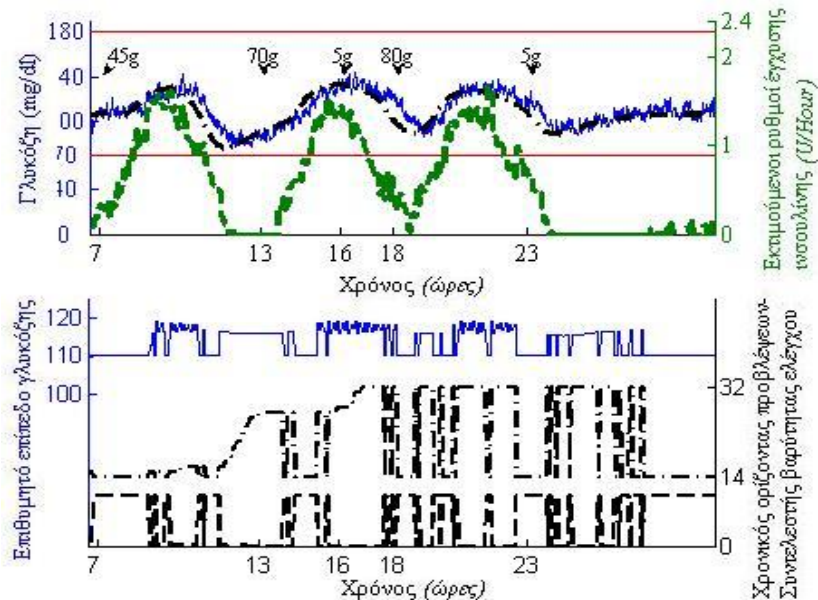
Συντελεστές βαρύτητας			
Γ_{uw}	Γ_L	Γ_H	Γ_e
10	100	1	100
Έναρξη και λήξη χρονικού ορίζοντα προβλέψεων, και χρονικός ορίζοντας μελλοντικών ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης			
P_w	N_1	N_c	
14	1	1	
Αποδεκτά όρια γλυκόζης (mg/dl)			
LG		HG	
90		130	
Όρια παραβίασης της γλυκόζης (mg/dl)			
y^l		y^u	
100		120	
Επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης (mg/dl)			
R			
110			

Σενάρια προσομοίωσης-Αξιολόγηση του ΣΣΕΙ: Το ΣΣΕΙ αξιολογήθηκε ως προς την ικανότητα του να διαχειρίζεται διαταραχές γευμάτων, για το χρονικό διάστημα μίας ημέρας: πρωινό στις 7:00 (45 g), μεσημεριανό στις 13:00 (70 g), σνακ στις 16:00 (5 g), δείπνο στις 18:00 (80 g), σνακ στις 23:00 (5 g). Επιπλέον, αξιολογήθηκε ως προς την ικανότητά του να ρυθμίζει τα επίπεδα της γλυκόζης όταν το σύστημα υπόκειται σε: i) χαμηλές καθυστερήσεις: $t_{sc} = 5 \text{ min}$ και $t_m = 0 \text{ min}$, ii) υψηλές καθυστερήσεις: $t_{sc} = 10 \text{ min}$ και $t_m = 20 \text{ min}$. Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του ΣΣΕΙ (απόκριση κλειστού βρόχου) παρουσιάζονται στα Σχήματα 5.10 και 5.11 για χαμηλές και υψηλές καθυστερήσεις, αντίστοιχα. Συγκεκριμένα, στα άνω γραφήματα, απεικονίζονται η υποδόρια γλυκόζη, η γλυκόζη πλάσματος, και οι εκτιμώμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης ενώ στα κάτω

γραφήματα παρουσιάζονται οι χρονικές εξελίξεις των παραμέτρων και του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης.



Σχήμα 5.10: Απεικόνιση αποτελεσμάτων του ΣΣΕΙ (απόκριση κλειστού βρόχου) για χαμηλές χρονικές καθυστερήσεις. Άνω γράφημα: γλυκόζη πλάσματος (μαύρη διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), υποδόρια γλυκόζη (μπλε συνεχής καμπύλη), εκτιμούμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη καμπύλη). Κάτω γράφημα: επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης (μπλε συνεχής καμπύλη), χρονικός ορίζοντας προβλέψεων (μαύρη-στικτή καμπύλη), συντελεστής βαρύτητας ελέγχου (μαύρη διακεκομμένη καμπύλη)



Σχήμα 5.11: Απεικόνιση αποτελεσμάτων του ΣΣΕΙ (απόκριση κλειστού βρόχου) για υψηλές χρονικές καθυστερήσεις. Άνω γράφημα: γλυκόζη πλάσματος (μαύρη διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), υποδόρια γλυκόζη (μπλε συνεχής καμπύλη), εκτιμούμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη καμπύλη). Κάτω γράφημα: επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης (μπλε συνεχής καμπύλη), χρονικός ορίζοντας προβλέψεων (μαύρη-στικτή καμπύλη), συντελεστής βαρύτητας ελέγχου (μαύρη διακεκομμένη καμπύλη)

Πίνακας 5.9: Αποτελέσματα της απόκρισης του συστήματος κλειστού βρόχου κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ

	Ποσοστό Υπεργλυκαιμιών με Βάση τη Γλυκόζη Αίματος (%)	Ποσοστό Υπογλυκαιμιών με Βάση τη Γλυκόζη Αίματος (%)	Γλυκόζη Αίματος (mg/dl)		Ινσουλίνη	
			min	max	max (U/Hour)	Ημερήσια (U)
ΣΣΕΙ (χαμηλές καθυστερήσεις)	0.00	0.00	75.92	132.42	1.75	13.44
ΣΣΕΙ (υψηλές καθυστερήσεις)	0.00	0.00	76.23	132.93	1.66	13.03

Από τα σχήματα της ινσουλίνης και της γλυκόζης, παρατηρούμε ότι οι εναλλαγές της ινσουλίνης προηγούνται τις αντίστοιχες εναλλαγές της γλυκόζης. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό χαρακτηριστικό, για έναν αλγόριθμο ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου που χρησιμοποιεί την υποδόρια οδό, διότι από τη στιγμή που υπάρχουν οι καθυστερήσεις στη δράση της ινσουλίνης και στις μετρήσεις της γλυκόζης, θα πρέπει η εκτιμώμενη υποδόρια ινσουλίνη να αυξάνεται ή να μειώνεται αρκετά νωρίς, ώστε να προλαμβάνονται τα υπεργλυκαιμικά και υπογλυκαιμικά επεισόδια. Επιπλέον, από τα κάτω γραφήματα των Σχημάτων 5.10 και 5.11, παρατηρούμε ότι ο αλγόριθμος προσαρμογής εισέρχεται στο στάδιο ενημέρωσης κάθε φορά που τα επίπεδα γλυκόζης έχουν την τάση να αυξηθούν ή να μειωθούν τόσο ώστε να υπάρχει κίνδυνος για υπεργλυκαιμικά ή υπογλυκαιμικά επεισόδια αντίστοιχα. Με αυτό τον τρόπο, το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης μειώνεται αρκετά νωρίς για να προληφθούν οι υπεργλυκαιμίες και αυξάνεται για την αποφυγή των υπογλυκαιμιών. Ταυτόχρονα, ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων αυξάνεται και ο συντελεστής βαρύτητας ελέγχου μειώνεται, όποτε υπάρχει παραβίαση των ορίων.

Ο Πίνακας 5.9 παρουσιάζει τα ποσοστά των υπο- και υπερ- γλυκαιμικών επεισοδίων, τη μέγιστη και ελάχιστη τιμή της υποδόριας γλυκόζης, το μέγιστο εκτιμώμενο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και την ημερήσια έγχυση της ινσουλίνης, όπως προκύπτουν κατά την απόκριση του ΣΣΕΙ για χαμηλές και υψηλές καθυστερήσεις. Το αποδεκτό εύρος τιμών της γλυκόζης που ορίζεται, συνήθως, για τα άτομα με ΣΔ Τύπου I είναι από 70 mg/dl έως 180 mg/dl. Έτσι οι υπογλυκαιμίες υπολογίζονται για επίπεδα γλυκόζης μικρότερα από 70 mg/dl και οι υπεργλυκαιμίες για επίπεδα γλυκόζης μεγαλύτερα από 180 mg/dl. Παρατηρούμε ότι το ΣΣΕΙ επιτυγχάνει να διατηρεί τα επίπεδα της γλυκόζης εντός των αποδεκτών ορίων καθόλη τη διάρκεια της ημέρας. Από τα παραπάνω συνάγεται ότι το ΣΣΕΙ ότι είναι ικανό να ρυθμίζει τα επίπεδα γλυκόζης στις περιπτώσεις των διαταραχών γευμάτων, ανακριβειών στις μετρήσεις και καθυστερήσεων.

Σύγκριση του βελτιωμένου ΣΣΕΙ με το ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους: Συγκρίνοντας τις αποκρίσεις των δύο συστημάτων παρατηρείται ότι εκτιμούν τελείως διαφορετικά σχήματα ινσουλίνης. Συγκεκριμένα, η απόκριση κλειστού βρόχου του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους χαρακτηρίζεται από το σχήμα της ινσουλίνης να ακολουθεί τις εναλλαγές της γλυκόζης με κάποια

καθυστέρηση, με αποτέλεσμα να εφαρμόζονται στο *in silico* άτομο με ΣΔ Τύπου Ι μεγάλοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης για μεγάλο χρονικό διάστημα, και να το οδηγούν σε υπογλυκαιμικά επεισόδια (Σχήμα 4.16). Το βελτιωμένο ΣΣΕΙ εκτιμά πιο χαμηλούς ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης, οι οποίοι προηγούνται τις εναλλαγές της γλυκόζης, επιτυγχάνοντας βέλτιστο γλυκαιμικό έλεγχο.

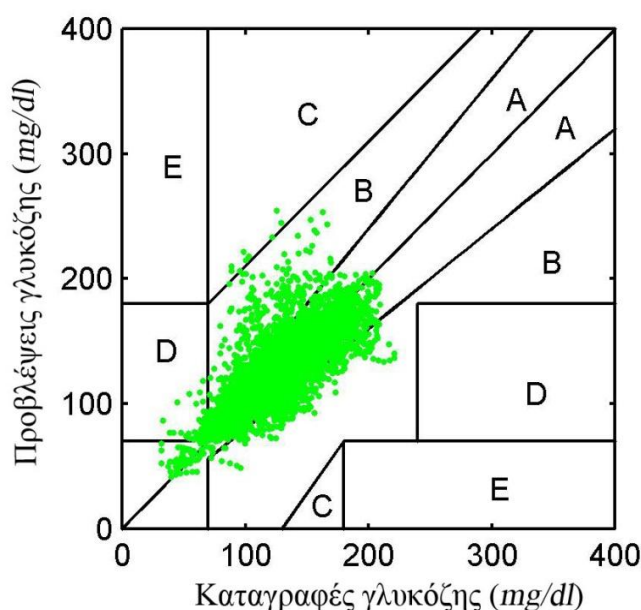
Επιπρόσθετα, πρέπει να τονιστεί ότι στην κλινική πράξη, ο περιορισμός u_{max} στους εκτιμώμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης, πρέπει να καθορίζεται από τον ιατρό και να είναι εξατομικευμένος για συγκεκριμένο άτομο με ΣΔ Τύπου Ι. Το γεγονός αυτό σε συνάφεια με την παρατήρηση ότι το ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους, κάθε φορά που τα επίπεδα γλυκόζης είναι αυξημένα, εκτιμά ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης ίσους με το ανώτερο όριο u_{max} , καθιστά ιδιαίτερα σημαντική την επιλογή του u_{max} . Συνεπώς, στην περίπτωση που η επιλογή του u_{max} είναι ελαφρώς αυξημένη υπάρχει κίνδυνος να εκτιμήσει υψηλούς ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης, οι οποίοι θα οδηγήσουν το άτομο με ΣΔ Τύπου Ι σε κρίσιμα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Αντιθέτως η απόκριση του βελτιωμένου ΣΣΕΙ δεν εξαρτάται τόσο ισχυρά από την επιλογή του u_{max} , με συνέπεια να παρουσιάζει σημαντικό πλεονέκτημα έναντι του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους.

5.2.3 *In silico* Αξιολόγηση του ΣΣΕΙ με Χρήση του Προσομοιωτή UVa T1DM

Το ΣΣΕΙ ενσωματώνει το υβριδικό μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης που βασίζεται στη συνδυασμένη χρήση δύο ΔΜ και ενός ΝΔΑ. Επιπρόσθετα, εφαρμόζει τον προσαρμοστικό αλγόριθμο ενημέρωσης των παραμέτρων με κάποιες τροποποιήσεις. Συγκεκριμένα, το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης παραμένει σταθερό, ενώ οι τιμές των παραμέτρων που μεταβάλλονται από τον προσαρμοστικό αλγόριθμο (χρονικός ορίζοντας προβλέψεων, συντελεστής βαρύτητας ελέγχου) επαναφέρονται στις αρχικές τιμές τους κάθε φορά που λαμβάνεται ένα νέο γεύμα. Για την αξιολόγηση της απόδοσης και της ευρωστίας του ΣΣΕΙ, πραγματοποιήθηκαν πολλαπλά υπολογιστικά πειράματα, χρησιμοποιώντας τον εικονικό πληθυσμό των 10 ενηλίκων με ΣΔ Τύπου Ι, οι οποίοι διατίθενται από τον προσομοιωτή UVa T1DM simulator. Οι 10 ασθενείς χαρακτηρίζονται από ευρεία διαφοροποίηση ως προς τις παραμέτρους τους (βάρους, ευαισθησία στην ινσουλίνη κ.τ.λ) και για αυτό μπορούν να αποτελέσουν ένα μικρό πληθυσμό για την αξιολόγηση του ελεγκτή.

Εκπαίδευση του Μοντέλου Μεταβολισμού Γλυκόζης-Ινσουλίνης: Πριν την ενσωμάτωση του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης στο ΣΣΕΙ, είναι απαραίτητη η εκπαίδευσή του. Για την παραγωγή των δεδομένων εκπαίδευσης και ελέγχου, πραγματοποιήθηκαν υπολογιστικά πειράματα ανοιχτού βρόχου, τα οποία αντιστοιχούν στον συμβατικό τρόπο θεραπείας που ακολουθούν στην πραγματικότητα τα άτομα με ΣΔ Τύπου Ι που εφαρμόζουν ΔΣΜΓ και αντλία έγχυσης ινσουλίνης. Συγκεκριμένα, σε κάθε εικονικό ενήλικα με ΣΔ Τύπου Ι, εισήχθησαν για το χρονικό διάστημα μιας εβδομάδας: i) ο βασικός ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης, ο οποίος αντιστοιχεί στο χαμηλότερο ρυθμό που έχει την ικανότητα να ρυθμίζει τα επίπεδα της γλυκόζης, για το συγκεκριμένο ασθενή σε κατάσταση νηστείας (παρέχεται από τον προσομοιωτή UVa T1DM), ii)

προγευματικές δόσεις ινσουλίνης, οι οποίες χορηγούνται κατά τις λήψεις γευμάτων (παρέχονται από τον προσομοιωτή UVa T1DM), iii) διάφορα προφίλ γευμάτων που αντιστοιχούν σε πρωινό, μεσημεριανό, βραδινό, και δύο σνακ. Προκειμένου να ληφθεί υπόψη ο πραγματικός τρόπος ζωής των ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι, οι ώρες και οι ποσότητες των περιεχόμενων υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα επιλέχθηκαν τυχαία εντός των ακόλουθων ορίων: {[6 am – 8 am], [12 pm – 2 pm], [4 pm – 4.30 pm], [6 pm – 8 pm], [10 pm – 11 pm]} and {[40 g – 60 g], [60 g – 80 g], [0 g – 10 g], [70 g – 90 g], [0 g – 10 g]}, αντιστοίχως. Τα δεδομένα που αντιστοιχούν στις πρώτες 4 ημέρες χρησιμοποιήθηκαν για την εκπαίδευση του μοντέλου, ενώ οι υπόλοιπες 3 ημέρες για τον έλεγχο του. Η ικανότητα πρόβλεψης του μοντέλου αξιολογήθηκε εξετάζοντας ένα χρονικό ορίζοντα προβλέψεων ίσο με 30 min, με 5 min ρυθμό δειγματοληψίας.



Σχήμα 5.12: Ανάλυση σφαλμάτων σε ζώνες. Κάθε σημείο αντιστοιχεί στην πρόβλεψη ως προς την μέτρηση γλυκόζης, για όλα τα δεδομένα ελέγχου από τους 10 ενήλικες με ΣΔ Τύπου Ι του προσομοιωτή UVa T1DM. Ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων είναι ίσος με 30 min.

Η συσχέτιση μεταξύ των προβλέψεων γλυκόζης και των μετρήσεων γλυκόζης υπολογίστηκε με βάση την τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος και το συντελεστή συσχέτισης. Επιπλέον, η κλινική ακρίβεια των προβλέψεων γλυκόζης αξιολογήθηκε με βάση την ανάλυση σφαλμάτων σε ζώνες (καμπύλες Clarke) (Σχήμα 5.12). Η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση της τετραγωνικής ρίζας του μέσου τετραγωνικού σφάλματος και του συντελεστή συσχέτισης είναι ίσα με 15.67 ± 6.03 και 0.78 ± 0.16 , αντίστοιχα. Τα ποσοστά σημειακών σφαλμάτων σε κάθε ζώνη των καμπυλών Clarke (Σχήμα 5.15), είναι: 89.49% στη ζώνη Α, 10.05% στη ζώνη Β, 0% στη ζώνη C, 0.46% στη ζώνη Ε, και 0% στη ζώνη D. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι τιμές της γλυκόζης κυμαίνονται μεταξύ των 40 mg/dl και 400 mg/dl, η τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος είναι χαμηλή ενώ ο συντελεστής συσχέτισης είναι αρκετά υψηλός αποδεικνύοντας ότι

οι προβλέψεις γλυκόζης προσεγγίζουν ικανοποιητικά τις μετρήσεις γλυκόζης. Επιπρόσθετα, τα περισσότερα σημειακά σφάλματα των καμπυλών Clarke ανήκουν στις κλινικά αποδεκτές ζώνες A και B, ενώ ελάχιστα είναι τα κλινικώς σημαντικά σφάλματα στις υπόλοιπες ζώνες.

Ρύθμιση του ΣΣΕΙ: Η επιλογή των τιμών των παραμέτρων του ΣΣΕΙ βασίζεται στην ακόλουθη λογική. Τα όρια παραβίασης της γλυκόζης (\mathbf{y}^l , \mathbf{y}^u), που χρησιμοποιεί ο προσαρμοστικός αλγόριθμος, επιλέχθηκαν να είναι σταθερά εντός του χρονικού ορίζοντα προβλέψεων και ίσα με 90 mg/dl και 140 mg/dl , αντίστοιχα, αντιπροσωπεύοντας ένα μάλλον στενό εύρος φυσιολογικών τιμών γλυκόζης. Συγκεκριμένα, το επίπεδο των 90 mg/dl αντιστοιχεί στην ελάχιστη τιμή συγκέντρωσης της γλυκόζης αίματος για την επίτευξη βέλτιστου γλυκαιμικού ελέγχου [158], η οποία είναι μεγαλύτερη από το κατώτερο αποδεκτό όριο γλυκαιμίας (70 mg/dl) για να διασφαλίζεται η πρόληψη υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Το επίπεδο των 140 mg/dl αποτελεί τη μέγιστη συγκέντρωση γλυκόζης αίματος 2 ώρες μετά τη λήψη γεύματος για την επίτευξη ορθού γλυκαιμικού ελέγχου. Επιπλέον, το χαμηλότερο (LG) και το υψηλότερο (HG) επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης τέθηκαν ίσα με 70 mg/dl και 180 mg/dl , αντίστοιχα, τα οποία αντιπροσωπεύουν τα αποδεκτά όρια γλυκόζης. Οι τιμές των συντελεστών βαρύτητας Γ_L, Γ_H και Γ_e επιλέχθηκαν ίσοι με 10, 1, και 100, αντίστοιχα. Η μάλλον υψηλή τιμή του Γ_e , προκαλεί μεγάλους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης, οι οποίοι είναι απαραίτητοι για την αποφυγή επικείμενων υπεργλυκαιμικών επεισοδίων μετά τη λήψη γευμάτων. Ταυτόχρονα, το Γ_L είναι αρκετά μεγάλο για να «τιμωρεί» κατάλληλα, στη συνάρτηση κόστους, τις προβλέψεις γλυκόζης που είναι χαμηλότερες από 70 mg/dl και να προλαμβάνει την εκτίμηση υπερβολικά υψηλών ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης οι οποίοι θα οδηγούσαν τον ασθενή σε υπογλυκαιμικά επεισόδια. Οι παράμετροι P_w και Γ_{uw} τέθηκαν και οι δύο ίσοι με 10, για να περιλαμβάνει ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων τη δράση της υποδόριας ινσουλίνης (ο χρόνος μέχρι την μέγιστη δράση της ινσουλίνης θεωρείται περίπου ίσος με 50 min), ενώ ο συντελεστής Γ_{uw} σχετίζεται με την ευστάθεια του ελεγκτή. Από τη στιγμή που οι καθυστερήσεις στις οποίες υπόκειται το σύστημα μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης δεν είναι επακριβώς γνωστές, η παράμετρος N_1 επιλέχθηκε ίση με 1. Η παράμετρος N_c τέθηκε ίση με την ελάχιστη επιτρεπτή τιμή της 1, για την αποφυγή υψηλών απαιτήσεων σε υπολογιστική ισχύ. Επιπρόσθετα, $u_{\min} = 0 \text{ U/Hour}$ ενώ $u_{\max} = 70 \text{ U/Hour}$. Η επιλογή του μέγιστου επιτρεπτού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης u_{\max} έγινε με βάση την ασφάλεια των ασθενών και τους τεχνικούς περιορισμούς της αντλίας έγχυσης ινσουλίνης. Το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης (r) τέθηκε ίσο με 110 mg/dl .

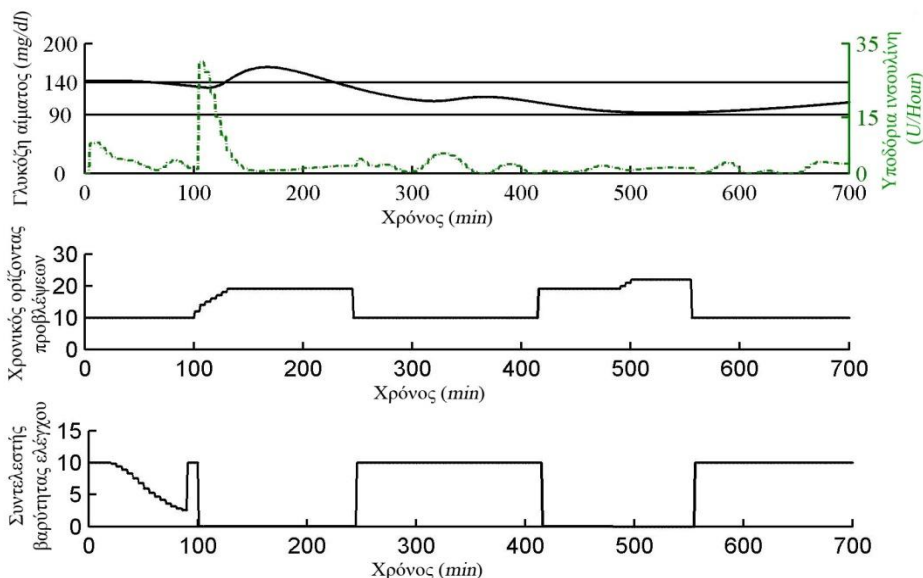
Προκειμένου να καταστεί σαφής η χρονική εξέλιξη του χρονικού ορίζοντα προβλέψεων (N_p) και του συντελεστή βαρύτητας ελέγχου (Γ_u) κατά την εφαρμογή του προσαρμοστικού

αλγόριθμου, πραγματοποιήθηκε το ακόλουθο υπολογιστικό πείραμα: Εισήχθησαν στον Ενήλικα 5 του προσομοιωτή UVa T1DM simulator, 50 g υδατάνθρακες τη χρονική στιγμή 100 min, ενώ οι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης υπολογίζονταν από το ΣΣΕΙ. Στο Σχήμα 5.13 παρουσιάζονται ταυτόχρονα οι εκτιμώμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης και η γλυκόζη αίματος (άνω γράφημα), καθώς και ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων (μεσαίο γράφημα), και ο συντελεστής βαρύτητας ελέγχου (κάτω γράφημα). Παρατηρούμε ότι ο προσαρμοστικός αλγόριθμος ενημέρωσης των παραμέτρων, εισέρχεται στο στάδιο ρύθμισης οποτεδήποτε υπάρχει κίνδυνος τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος να υπερβούν τα όρια παραβίασης της γλυκόζης (90 mg/dl – 140 mg/dl), και ενημερώνει κατάλληλα τις παραμέτρους ώστε να επαναφέρει και να διατηρεί τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος εντός των ορίων.

Πίνακας 5.10: Ρύθμιση του ΣΣΕΙ

Συντελεστές βαρύτητας			
Γ_{uw}	Γ_L	Γ_H	Γ_e
10	10	1	100
Έναρξη και λήξη χρονικού ορίζοντα προβλέψεων, και χρονικός ορίζοντας μελλοντικών ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης			
P_w	N_1	N_c	
10	1	1	
Αποδεκτά όρια γλυκόζης (mg/dl)			
LG		HG	
70		180	
Όρια παραβίασης της γλυκόζης (mg/dl)			
y^l		y^u	
90		140	
Επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης (mg/dl)			
R			
110			

Αξιολόγηση του ελεγκτή – Σενάρια προσομοίωσης: Για την αξιολόγηση της απόδοσης του ελεγκτή υπό ρεαλιστικές συνθήκες, πραγματοποιήθηκαν διάφορα σενάρια προσομοίωσης. Συγκεκριμένα, το ΣΣΕΙ δοκιμάστηκε ως προς την ικανότητά του να διαχειρίζεται καταστάσεις νηστείας, διαταραχές γευμάτων, διαφορετική συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης μεταξύ των ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι (inter-patient variability), και λανθασμένες εκτιμήσεις της ποσότητας των περιεχόμενων υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα. Επιπρόσθετα, για να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα του προσαρμοστικού αλγόριθμου ενημέρωσης των παραμέτρων, πραγματοποιήθηκαν δύο σενάρια προσομοίωσης: με (ΣΣΕΙ) και χωρίς (ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους) τον προσαρμοστικό αλγόριθμο ενημέρωσης των παραμέτρων του ελεγκτή.



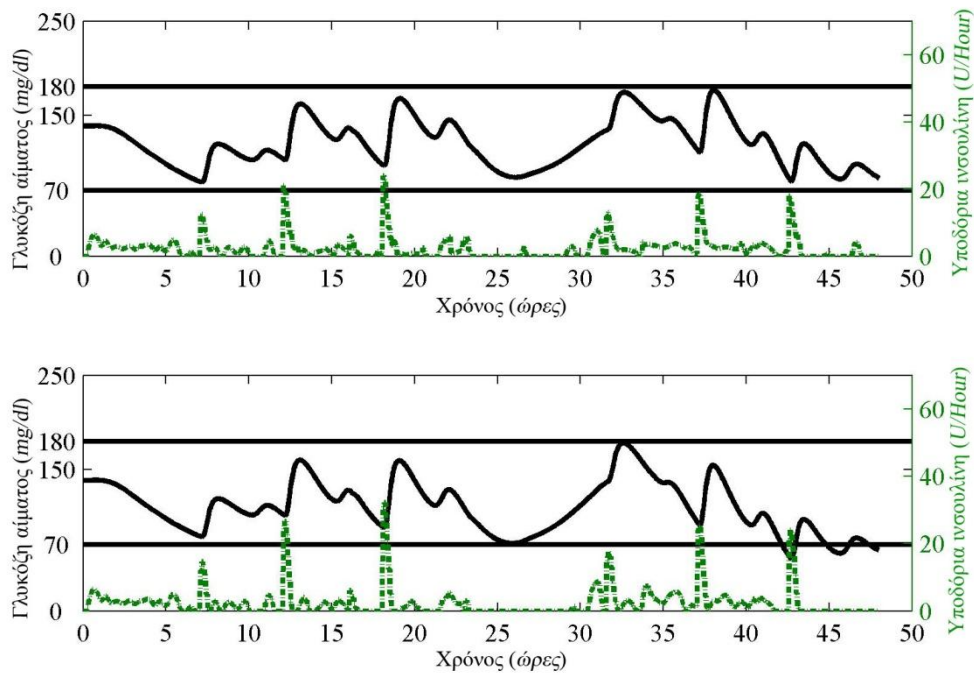
Σχήμα 5.13: Άνω γράφημα: Ενήλικας 5, εκτιμούμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης (διακεκομμένη-σπικτή καμπύλη), γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), όρια παραβίασης της γλυκόζης (90 mg/dl -140 mg/dl), μεσαίο γράφημα: χρονικός ορίζοντας προβλέψεων, κάτω γράφημα: συντελεστής βαρύτητας ελέγχου

1) Σύγκριση του ΣΣΕΙ με το ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους: Και οι δύο ελεγκτές εξετάστηκαν στους 10 ενήλικες με ΣΔ Τύπου Ι του προσομοιωτή UVa T1DM simulator. Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί ότι στην περίπτωση του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους, ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων N_p και ο συντελεστής βαρύτητας ελέγχου Γ_e είναι σταθεροί και ίσοι με 10. Τα σενάρια προσομοίωσης περιλαμβάνουν τη χρονική περίοδο των 2 ημερών, όπου οι ώρες και οι ποσότητες των λαμβανόμενων υδατανθράκων είναι διαφορετικές από μέρα σε μέρα (Πίνακας 5.11).

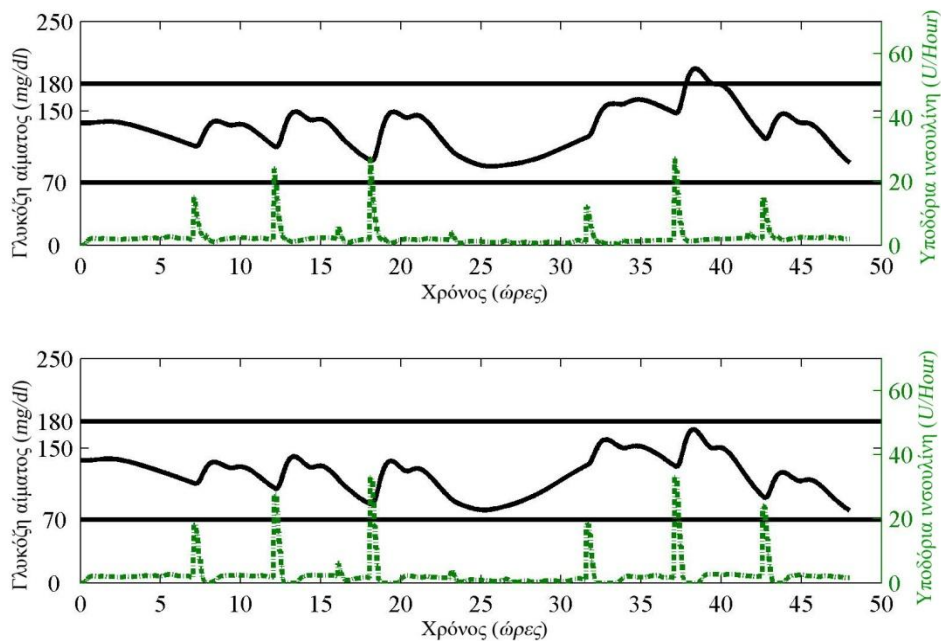
Πίνακας 5.11: Λαμβανόμενα γεύματα

Ημέρα	1					2		
Ώρα λήψης γεύματος	07:00	12:00	16:00	18:00	23:00	07:30	13:00	18:30
Ποσότητα υδατανθράκων (g)	45	70	5	80	5	40	85	60

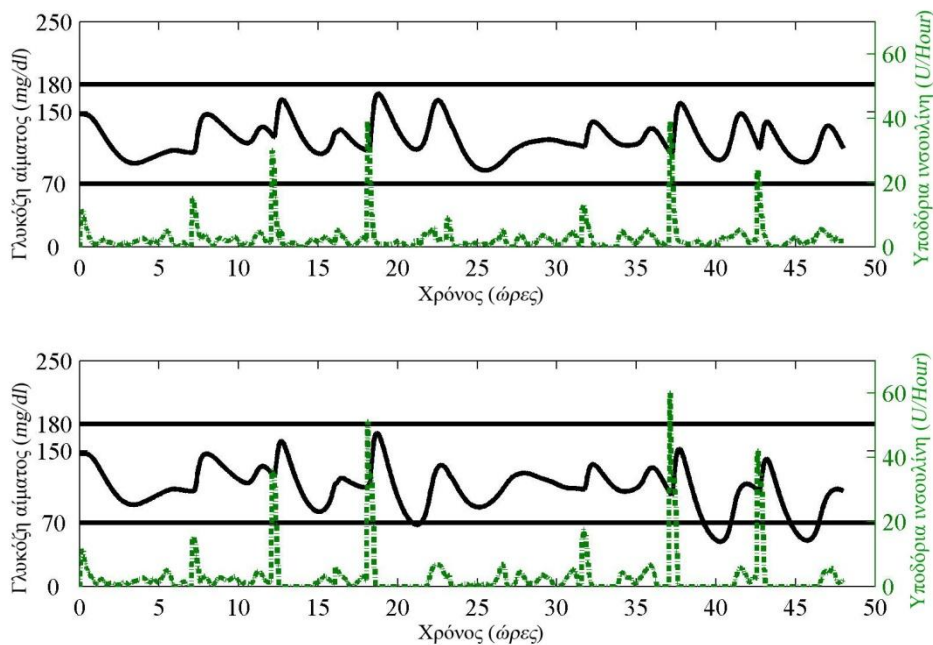
Η υπεροχή του ΣΣΕΙ σε σύγκριση με το ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους φαίνεται από τα Σχήματα 5.14 έως 5.25. Συγκεκριμένα, στα Σχήματα 5.14 έως 5.23, απεικονίζονται ταυτόχρονα οι εκτιμούμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης, η γλυκόζη αίματος καθώς και τα αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl), όπως προκύπτουν κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ (άνω γραφήματα) και του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους (κάτω γραφήματα) σε κάθε εικονικό ενήλικα με ΣΔ Τύπου Ι. Και οι δύο ελεγκτές γλυκόζης, χρησιμοποιούν και τις δύο λειτουργίες που ενσωματώνει η αντλία έγχυσης ινσουλίνης για την απελευθέρωση της ινσουλίνης, προγευματική δόση (bolus) και βασικό ρυθμό (basal), ενώ διατηρούν σταθερούς τους εκτιμούμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης για 5 min.



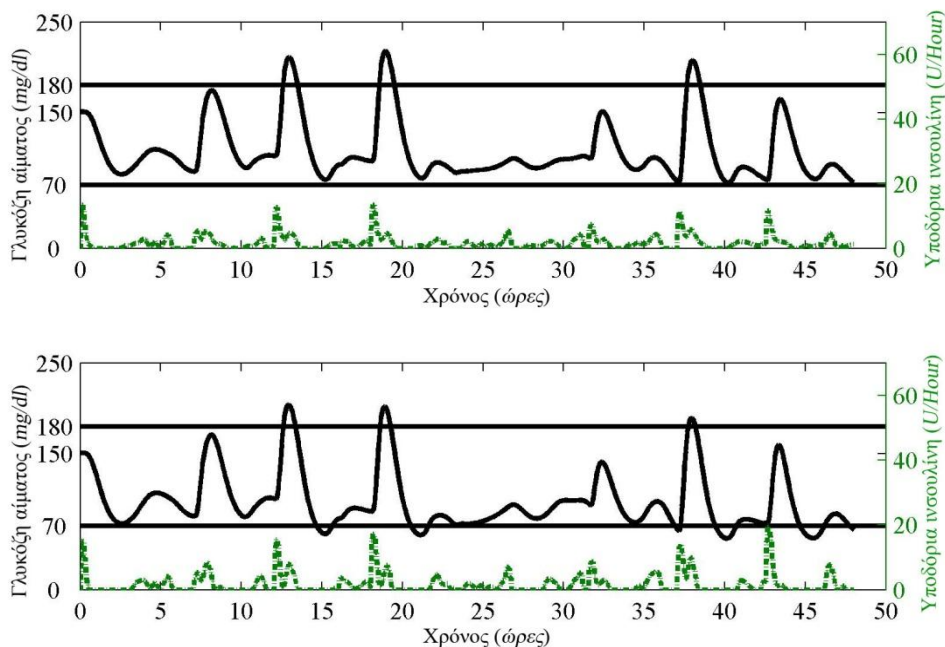
Σχήμα 5.14: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 1, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ (άνω γράφημα) και του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



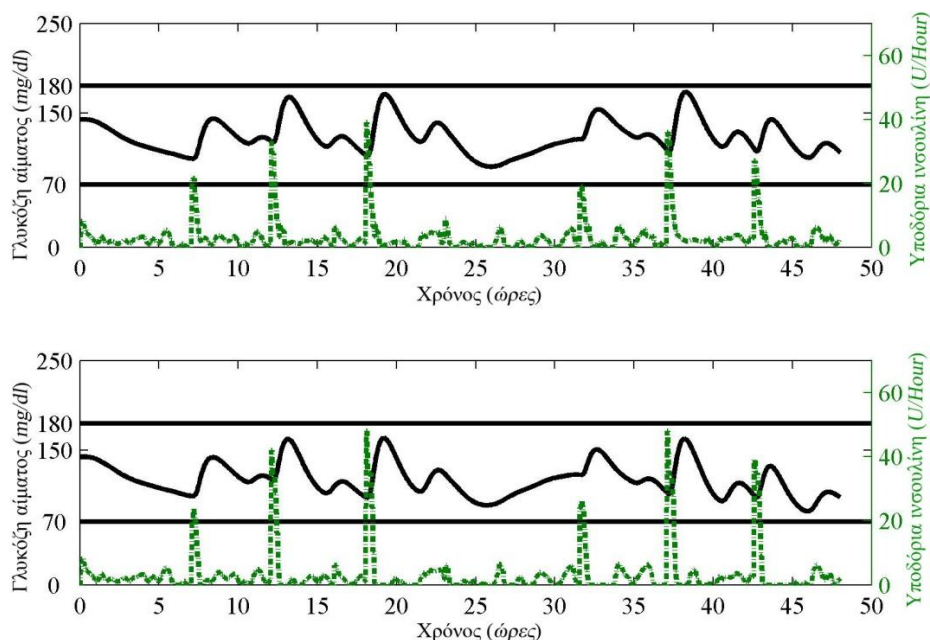
Σχήμα 5.15: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 2, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ (άνω γράφημα) και του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



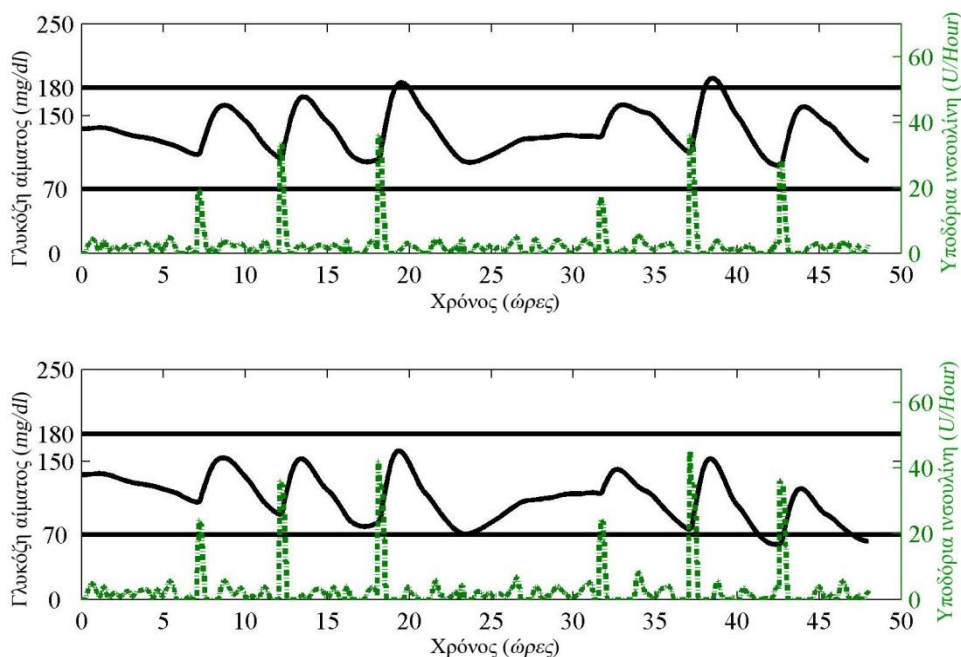
Σχήμα 5.16: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 3, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ (άνω γράφημα) και του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



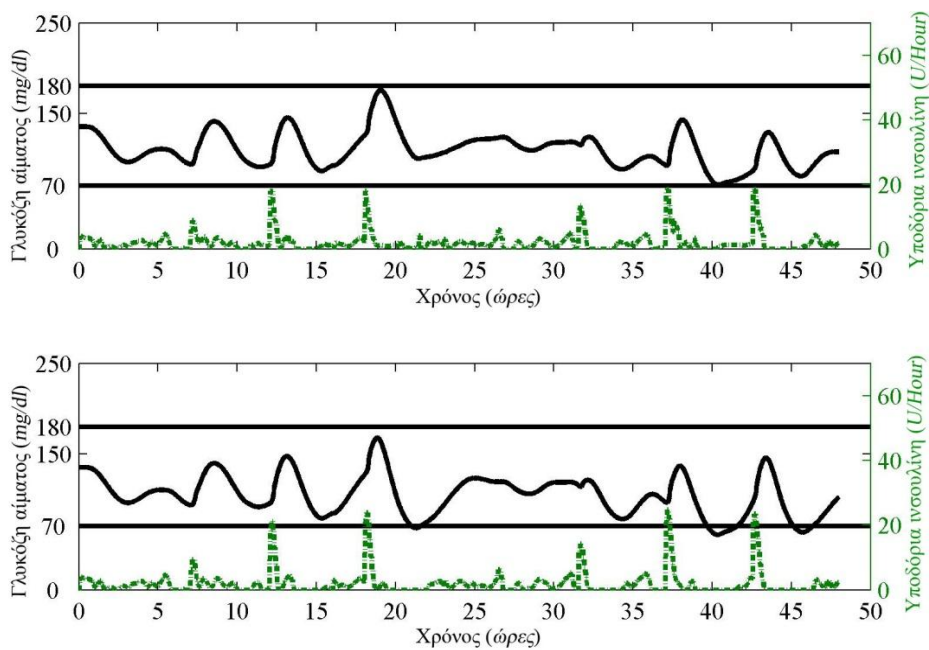
Σχήμα 5.17: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 4, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ (άνω γράφημα) και του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



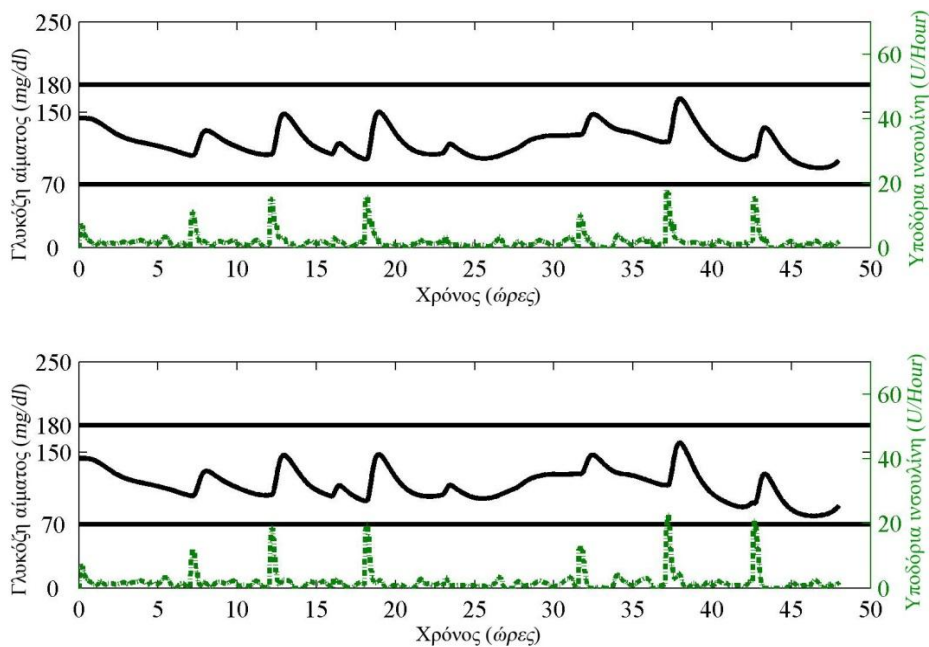
Σχήμα 5.18: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 5, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ (άνω γράφημα) και του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



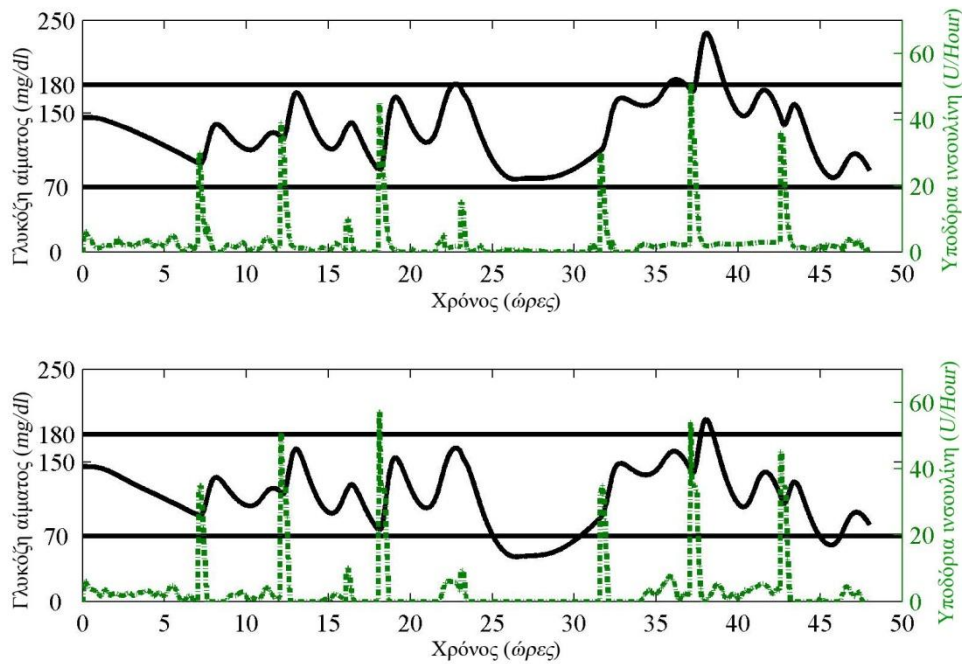
Σχήμα 5.19: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 6, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ (άνω γράφημα) και του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



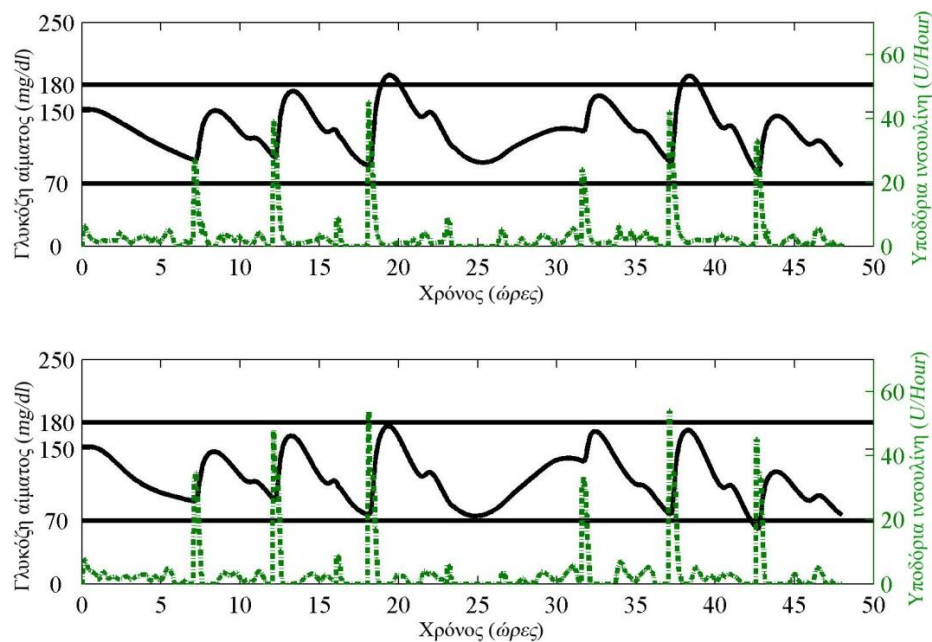
Σχήμα 5.20: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 7, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ (άνω γράφημα) και του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-σπικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



Σχήμα 5.21: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 8, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ (άνω γράφημα) και του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-σπικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



Σχήμα 5.22: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 9, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ (άνω γράφημα) και του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



Σχήμα 5.23: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 10, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ (άνω γράφημα) και του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους (κάτω γράφημα). Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)

Παρατηρούμε ότι κατά τη λήψη γευμάτων, εκτιμώνται υψηλοί ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης ενώ στις καταστάσεις νηστείας είναι χαμηλοί. Το συγκεκριμένο σχήμα ινσουλίνης είναι απαραίτητο για την επίτευξη ορθού γλυκαιμικού ελέγχου. Στην περίπτωση, ωστόσο, του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους οι εκτιμώμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης είναι αρκετά υψηλοί και έχουν μεγάλη διάρκεια, με αποτέλεσμα να οδηγούν κάποιους ασθενείς σε κρίσιμα υπογλυκαιμικά επεισόδια, τα οποία ορίζονται ως συγκέντρωση γλυκόζης αίματος μικρότερη από 60 mg/dl. Αντιθέτως, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ, προλαμβάνονται κρίσιμα υπεργλυκαιμικά επεισόδια (> 280 mg/dl) και ταυτόχρονα αποφεύγονται οι υπογλυκαιμίες.

Για την αξιολόγηση της απόδοσης και τη σύγκριση των δύο ελεγκτών γλυκόζης υπολογίστηκε η Ανάλυση Πλέγματος της Μεταβλητότητας του Ελέγχου (Control Variability Grid Analysis (CVGA) [159]). Γενικά, ο οριζόντιος και ο κάθετος άξονας της CVGA αντιπροσωπεύει την ελάχιστη και τη μέγιστη συγκέντρωση γλυκόζης αίματος, αντίστοιχα, για ένα προκαθορισμένο χρονικό διάστημα. Χωρίζεται σε εννέα ζώνες για την ταξινόμηση του γλυκαιμικού ελέγχου, ως ακολούθως:

Ζώνη Α: Βέλτιστος έλεγχος. Εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 90-110 mg/dl, εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 110-180 mg/dl.

Κάτω Ζώνη Β: Μικρές αποκλίσεις από το βέλτιστο έλεγχο με τάση προς υπογλυκαιμία. Εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 70-90 mg/dl, εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 110-180 mg/dl

Ζώνη Β: Μη κλινικά κρίσιμες αποκλίσεις από το βέλτιστο γλυκαιμικό έλεγχο. Εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 70-90 mg/dl, εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 180-300 mg/dl

Άνω ζώνη Β: Μικρές αποκλίσεις από το βέλτιστο έλεγχο με τάση προς υπεργλυκαιμία. Εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 90-110 mg/dl, εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 180-300 mg/dl

Κάτω ζώνη C: Κακή διόρθωση της υπεργλυκαιμίας. Εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης <70 mg/dl, εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 110-180 mg/dl.

Άνω ζώνη C: Κακή διόρθωση της υπογλυκαιμίας. Εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 90-110 mg/dl, εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης >300 mg/dl.

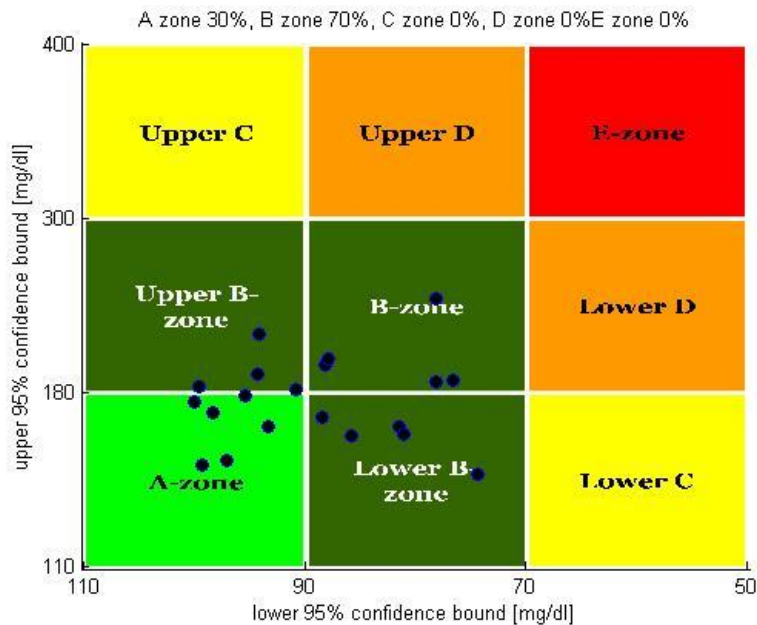
Κάτω ζώνη D: Αποτυχία ρύθμισης της υπογλυκαιμίας. Εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης <70 mg/dl, εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 180-300 mg/dl.

Άνω ζώνη D: Αποτυχία ρύθμισης της υπεργλυκαιμίας. Εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 70-90 mg/dl, εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης >300 mg/dl.

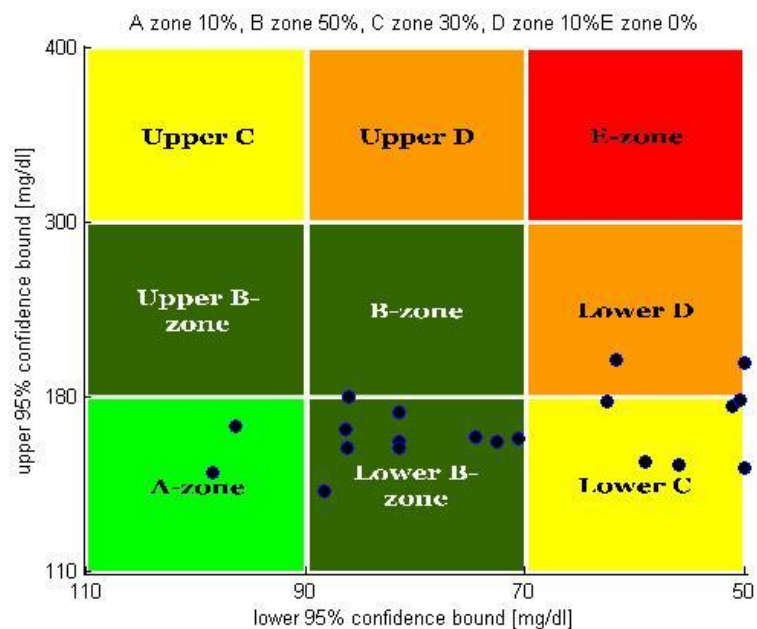
Ζώνη E: Εσφαλμένος γλυκαιμικός έλεγχος. Εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης <70 mg/dl, εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης >300 mg/dl.

Στην περίπτωση που εξετάζουμε, κάθε σημείο στη CVGA αντιστοιχεί στη μέγιστη και στην ελάχιστη συγκέντρωση της γλυκόζης αίματος για κάθε ασθενή για το χρονικό διάστημα μιας ημέρας. Στα Σχήματα 5.24 και 5.25, απεικονίζονται τα αποτελέσματα της CGVA ανάλυσης κατά

την εφαρμογή του ΣΣΕΙ και του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους, αντίστοιχα. Κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ όλα τα σημεία ανήκουν στις κλινικά αποδεκτές ζώνες A και B (Ζώνη A: 30%, Ζώνη B: 70%), ενώ στην περίπτωση του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους, 10% ανήκει στη Ζώνη A, 50% στη Ζώνη B, 30% στη Ζώνη C, και 10% στη Ζώνη D. Από τη CVGA συνάγεται ότι το ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους παρουσιάζει αδυναμία στην αποφυγή των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, σε αντίθεση με το ΣΣΕΙ, το οποίο επιτυγχάνει να προλαμβάνει τις υπεργλυκαιμίες αποφεύγοντας τα επικείμενα υπογλυκαιμικά επεισόδια.



Σχήμα 5.24: Γραφική παράσταση της CVGA για τους 10 ενήλικες με ΣΔ Τύπου I, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ



Σχήμα 5.25: Γραφική παράσταση της CVGA για τους 10 ενήλικες με ΣΔ Τύπου I, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους.

Για την εξαγωγή επιπρόσθετων λεπτομερειών σχετικά με την απόδοση των ελεγκτών γλυκόζης υπολογίστηκαν οι ακόλουθες αριθμητικές τιμές:

- μέση τιμή γλυκόζης αίματος
- προγευματική γλυκόζη αίματος: υπολογίζεται από τη μέση τιμή της γλυκόζης αίματος εντός του χρονικού παράθυρου 60 *min* πριν τη λήψη γεύματος έως 0 *min* που λαμβάνεται το γεύμα,
- μεταγευματική γλυκόζη αίματος: υπολογίζεται από τη μέση τιμή της γλυκόζης αίματος εντός του χρονικού παράθυρου 60 -120 *min* μετά τη λήψη γεύματος
- ποσοστό του χρόνου που τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος είναι χαμηλότερα από το κατώτερο αποδεκτό όριο (υπογλυκαιμίες)
- ποσοστό του χρόνου που τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος είναι υψηλότερα από το ανώτερο αποδεκτό όριο (υπεργλυκαιμίες)
- ποσοστό του χρόνου που τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος είναι εντός των αποδεκτών ορίων (70-180 *mg/dl*)
- χαμηλός δείκτης γλυκόζης στο αίμα (Low Blood Glucose Index (LBGI)): είναι μία αριθμητική τιμή που συνδυάζει τη συχνότητα και το μέτρο των επιπέδων γλυκόζης αίματος που βρίσκονται στη χαμηλή περιοχή. Συγκεκριμένα, οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος που είναι μεγαλύτερες από 6,25 *mmol/l* (112,5 *mg/dl*) αντιστοιχούν σε μηδενικά βάρη ενώ αυτές που είναι μικρότερες από 6,25 *mmol/l* αντιστοιχούν σε μη μηδενικά βάρη τα οποία αυξάνονται σταδιακά όσο μειώνονται οι συγκεντρώσεις, μέχρι να φτάσουν τη μέγιστη τιμή τους 100 στα 1,1 *mmol/l* (19,8 *mg/dl*). Έπειτα υπολογίζεται ο μέσος όρος των βαρών.
- υψηλός δείκτης γλυκόζης στο αίμα (High Blood Glucose Index (HBGI)): είναι μία αριθμητική τιμή που συνδυάζει τη συχνότητα και το μέτρο των επιπέδων γλυκόζης αίματος που βρίσκονται στην υψηλή περιοχή. Οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος που είναι μικρότερες από 6,25 *mmol/l* (112,5 *mg/dl*) αντιστοιχούν σε μηδενικά βάρη ενώ αυτές που είναι μεγαλύτερες από 6,25 *mmol/l* αντιστοιχούν σε μη μηδενικά βάρη τα οποία αυξάνονται σταδιακά όσο αυξάνονται οι συγκεντρώσεις, μέχρι να φτάσουν τη μέγιστη τιμή τους 100 στα 33.3 *mmol/l* (599,4 *mg/dl*). Έπειτα υπολογίζεται ο μέσος όρος των βαρών.
- δείκτης κινδύνου γλυκόζης αίματος (Blood glucose risk index (BGRl)): υπολογίζεται ως το άθροισμα: LBGI + HBGI

Στους Πίνακες 5.12 και 5.13, παρουσιάζονται οι αριθμητικοί δείκτες αξιολόγησης του ελέγχου γλυκόζης κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ και του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους, αντίστοιχα. Παρατηρούμε ότι το ΣΣΕΙ επιτυγχάνει να διατηρεί τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος εντός των αποδεκτών ορίων κατά το μεγαλύτερο ποσοστό του χρόνου, ενώ τα υπεργλυκαιμικά επεισόδια δεν είναι κρίσιμα. Επιπλέον, οι δείκτες που σχετίζονται με τον κίνδυνο υπογλυκαιμικών και υπεργλυκαιμικών επεισοδίων (LBGI, HBGI, BGRl) είναι χαμηλοί, αποδεικνύοντας ότι έχει επιτευχθεί ορθός γλυκαιμικός έλεγχος. Στην περίπτωση του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους, παρόλο που το ποσοστό των υπεργλυκαιμικών επεισοδίων είναι χαμηλό, το αντίστοιχο ποσοστό

των υπογλυκαιμικών επεισοδίων είναι υψηλό, ενώ τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος προσεγγίζουν αρκετά χαμηλές τιμές, οδηγώντας τον ασθενή σε κρίσιμα υπογλυκαιμικά επεισόδια.

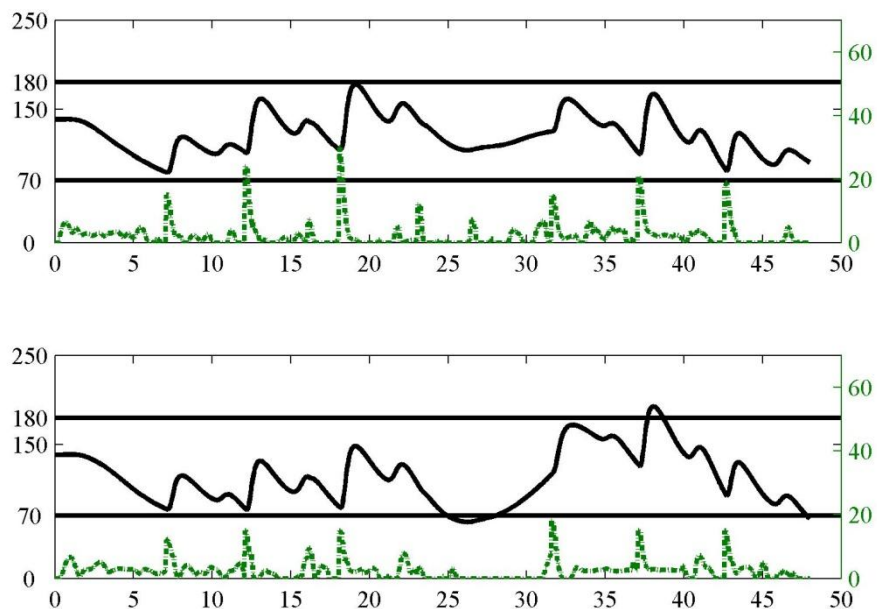
Πίνακας 5.12: Αποτελέσματα ελέγχου γλυκόζης κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ

	μέση τιμή γλυκόζης αίματος (mg/dl)	προγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	μεταγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	υπο-γλυκαμίες (%)	υπερ-γλυκαμίες (%)	φυσιολογική γλυκαιμία (%)	LBGI	HBGI	BGRI
Ενήλικας 1	120.06	115.51	136.05	0.00	0.00	100.00	0.44	0.95	1.39
Ενήλικας 2	130.45	124.24	139.94	0.00	4.13	95.87	0.18	1.63	1.81
Ενήλικας 3	119.67	123.03	127.94	0.00	0.00	100.00	0.19	0.56	0.75
Ενήλικας 4	107.63	91.65	143.57	0.00	5.48	94.52	1.17	0.83	2.00
Ενήλικας 5	123.57	118.23	142.47	0.00	0.00	100.00	0.10	0.80	0.90
Ενήλικας 6	132.95	114.28	151.87	0.00	3.92	96.08	0.04	1.67	1.71
Ενήλικας 7	109.86	99.26	129.04	0.00	0.00	100.00	0.68	0.32	1.00
Ενήλικας 8	116.75	107.71	128.07	0.00	0.00	100.00	0.15	0.40	0.55
Ενήλικας 9	131.04	134.07	149.10	0.00	6.87	93.13	0.49	2.23	2.72
Ενήλικας 10	130.61	114.77	149.79	0.00	4.76	95.24	0.11	1.58	1.69
Μέση τιμή ± Τυπική Απόκλιση	122.25 (9.06)	114.27 (12.31)	139.78 (9.19)	0 (0)	2.51 (2.76)	97.49 (2.76)	0.35 (0.35)	1.09 (0.64)	1.45 (0.66)

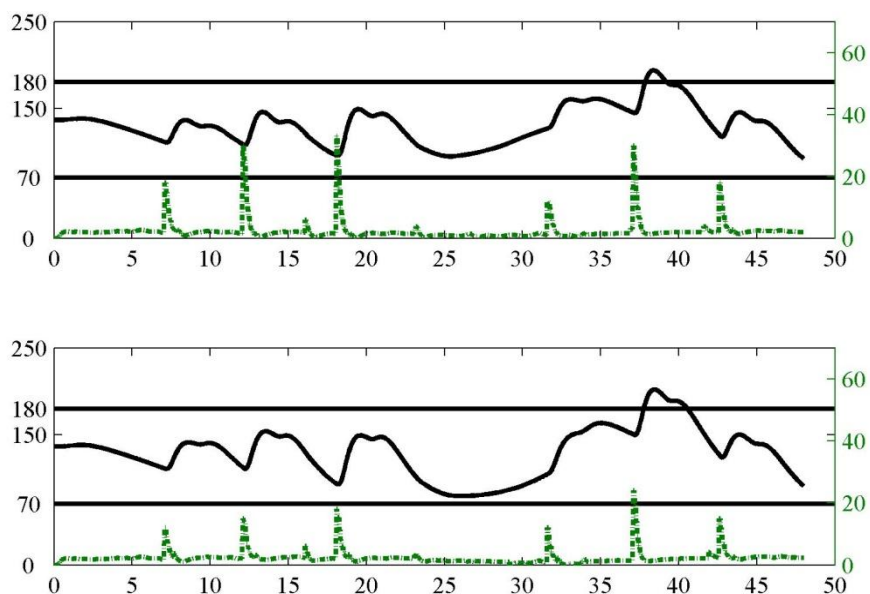
Πίνακας 5.13: Αποτελέσματα ελέγχου γλυκόζης κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ με σταθερές παραμέτρους

	μέση τιμή γλυκόζης αίματος (mg/dl)	προγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	μεταγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	υπο-γλυκαμίες (%)	υπερ-γλυκαμίες (%)	φυσιολογική γλυκαιμία (%)	LBGI	HBGI	BGRI
Ενήλικας 1	110.39	105.96	125.83	5.73	0.00	94.27	1.42	0.63	2.05
Ενήλικας 2	121.37	115.65	128.36	0.00	0.00	100.00	0.34	0.85	1.19
Ενήλικας 3	108.89	113.04	116.78	8.33	0.00	91.67	1.72	0.30	2.02
Ενήλικας 4	97.12	84.84	126.88	11.18	3.78	85.04	3.07	0.46	3.53
Ενήλικας 5	117.46	112.38	134.83	0.00	0.00	100.00	0.22	0.51	0.73
Ενήλικας 6	110.28	92.43	127.58	5.17	0.00	94.83	1.22	0.48	1.71
Ενήλικας 7	104.82	96.27	123.93	7.50	0.00	92.50	1.58	0.24	1.82
Ενήλικας 8	114.19	105.81	124.66	0.00	0.00	100.00	0.31	0.33	0.64
Ενήλικας 9	112.83	116.94	129.55	13.68	1.53	84.80	2.73	0.89	3.62
Ενήλικας 10	118.03	102.40	136.11	1.18	0.00	98.82	0.69	0.93	1.62
Μέση τιμή ± Τυπική Απόκλιση	111.54 (7.04)	104.57 (10.66)	127.45 (5.49)	5.28 (4.95)	0.53 (1.24)	94.19 (5.81)	1.33 (0.99)	0.56 (0.25)	1.89 (1.00)

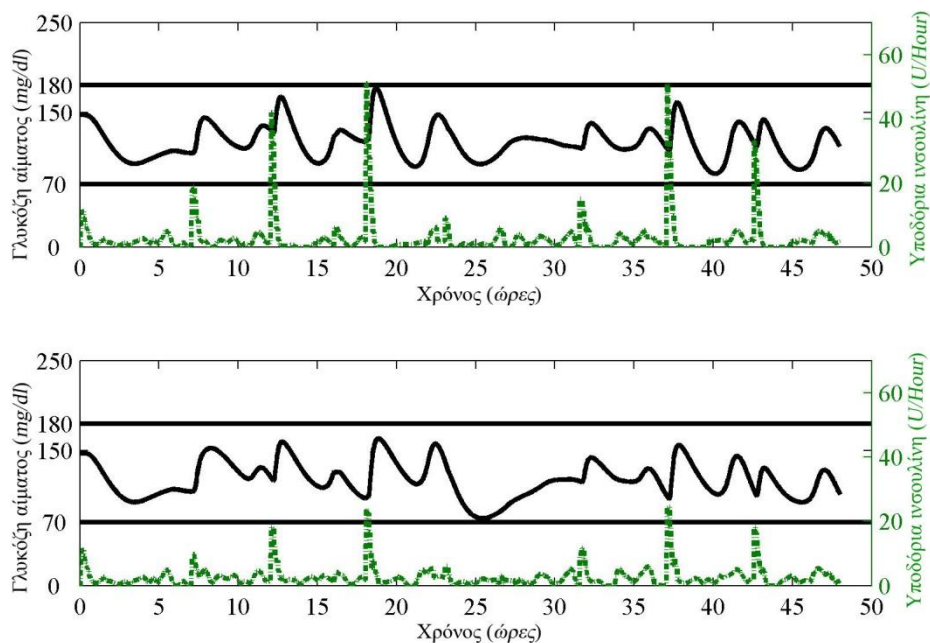
2) Ευρωστία του ΣΣΕΙ ως προς λανθασμένες εκτιμήσεις της ποσότητας των περιεχόμενων υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα: Από τη στιγμή που το ΣΣΕΙ χρησιμοποιεί την πληροφορία της ποσότητας των περιεχόμενων υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα, κρίνεται απαραίτητο να έχει την ικανότητα να διαχειρίζεται λανθασμένες εκτιμήσεις που παρέχονται από το άτομο με ΣΔ Τύπου Ι, ένα σενάριο που είναι συνηθισμένο στην πραγματικότητα. Το ΣΣΕΙ δοκιμάστηκε σε μεγάλες ανακρίβειες της τάξης 25% υπερ- και υποτιμημένες εκτιμήσεις της ποσότητας των υδατανθράκων. Στα Σχήματα 5.26 έως 5.35, παρουσιάζονται οι εκτιμώμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης, η γλυκόζη αίματος και τα αποδεκτά όρια γλυκόζης, για τον κάθε ασθενή κατά την ανακοίνωση 25% μεγαλύτερης (άνω γράφημα) και μικρότερης (κάτω γράφημα) ποσότητας υδατανθράκων. Επιπρόσθετα, στους Πίνακες 5.14 και 5.15 παρουσιάζονται οι αριθμητικοί δείκτες αξιολόγησης της απόδοσης του ΣΣΕΙ για το συγκεκριμένο σενάριο προσομοίωσης.



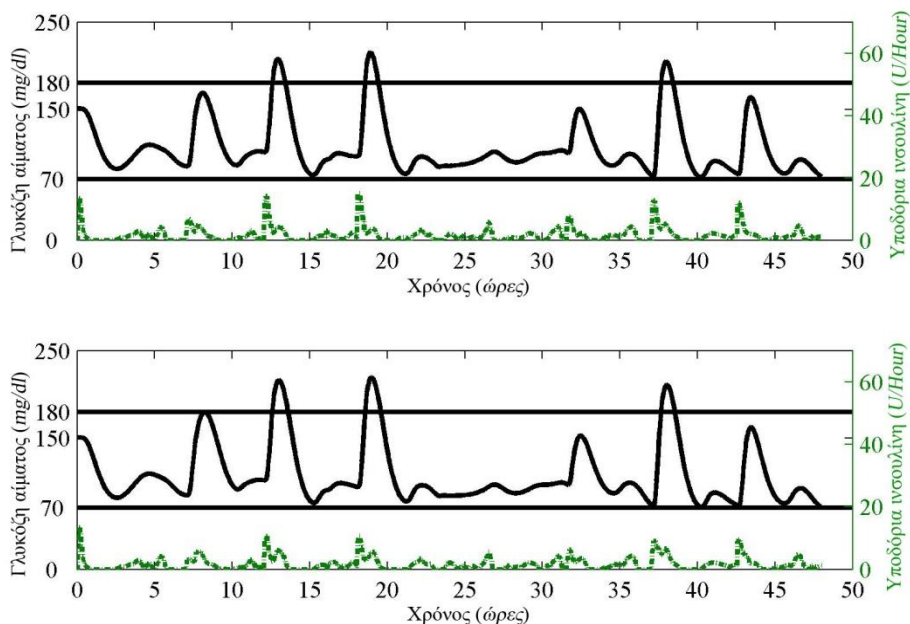
Σχήμα 5.26: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 1, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ με 25% υπερεκτιμήσεις (άνω γράφημα) και υποτιμήσεις (κάτω γράφημα) της ποσότητας των υδατανθράκων. Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



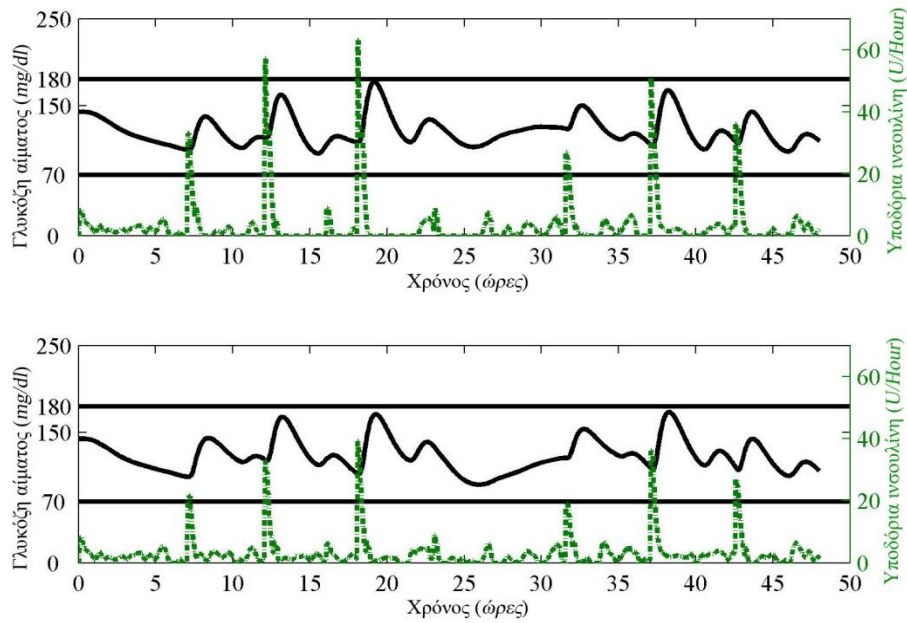
Σχήμα 5.27: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 2, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ με 25% υπερεκτιμήσεις (άνω γράφημα) και υποτιμήσεις (κάτω γράφημα) της ποσότητας των υδατανθράκων. Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-στικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



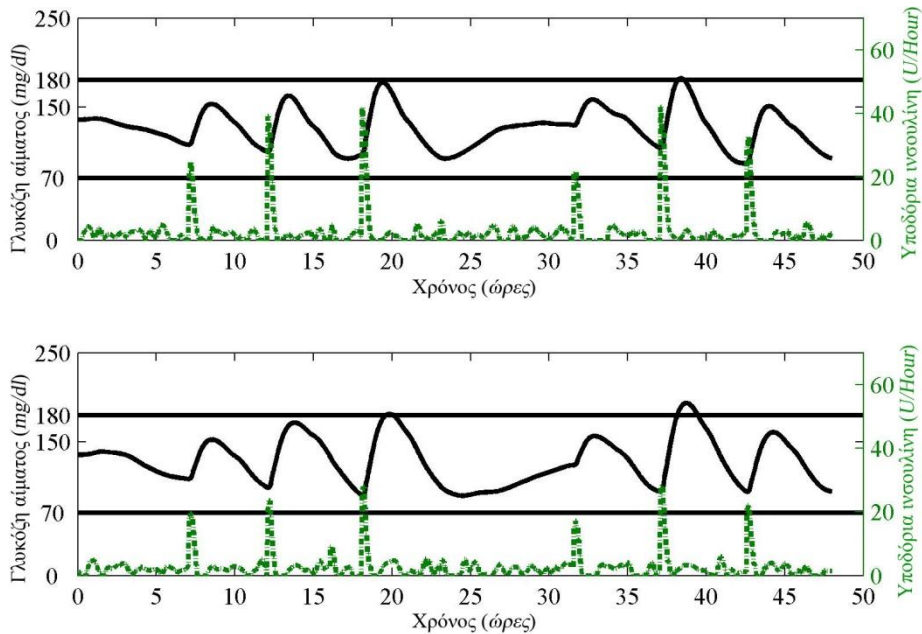
Σχήμα 5.28: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 3, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙμε 25% υπερεκτιμήσεις (άνω γράφημα) και υποτιμήσεις (κάτω γράφημα) της ποσότητας των υδατανθράκων. Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-σπικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



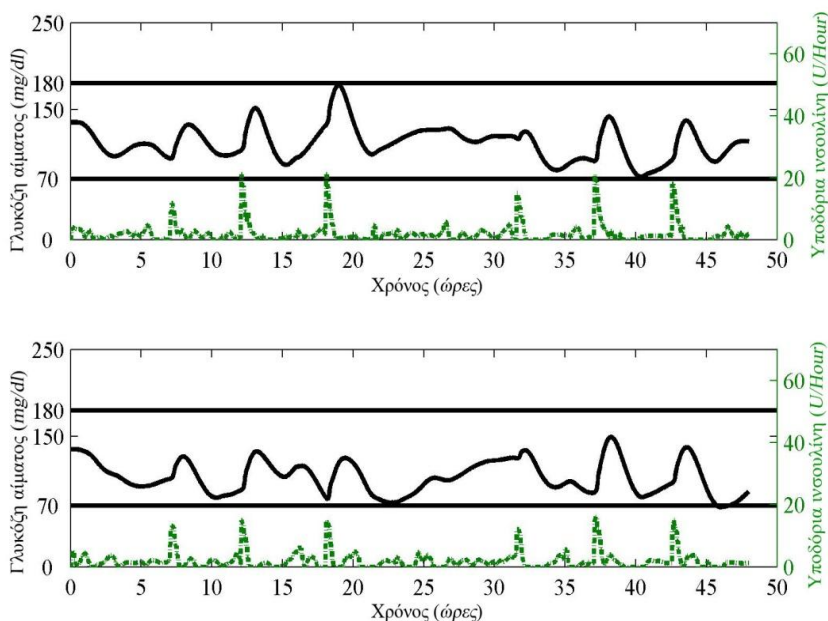
Σχήμα 5.29: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 4, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙμε 25% υπερεκτιμήσεις (άνω γράφημα) και υποτιμήσεις (κάτω γράφημα) της ποσότητας των υδατανθράκων. Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-σπικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



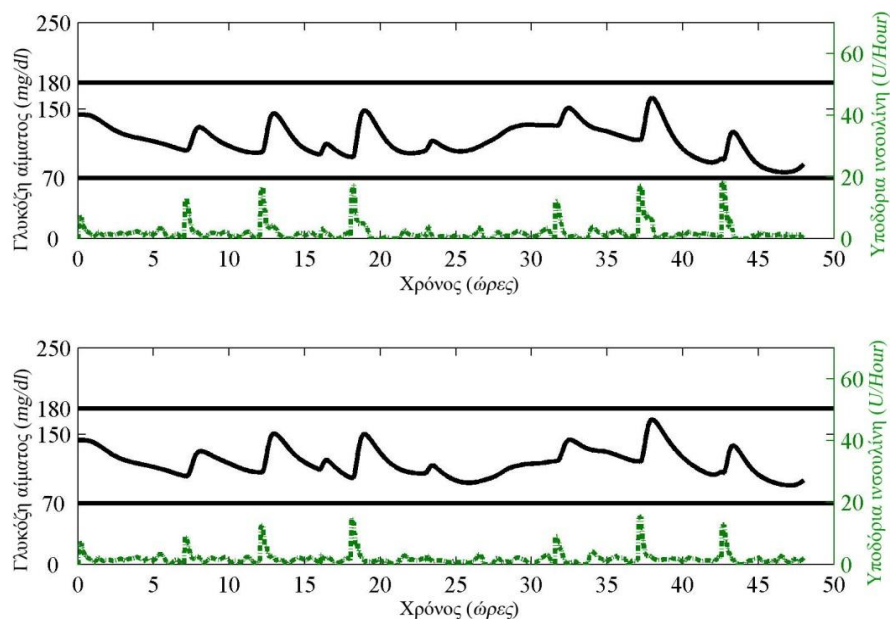
Σχήμα 5.30: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 5, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ με 25% υπερεκτιμήσεις (άνω γράφημα) και υποτιμήσεις (κάτω γράφημα) της ποσότητας των υδατανθράκων. Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-σπικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



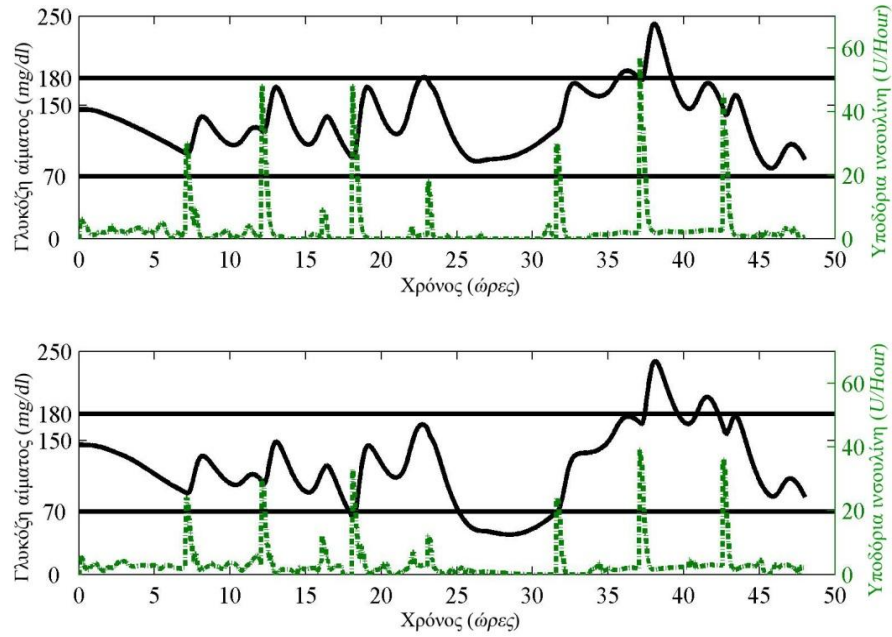
Σχήμα 5.31: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 6, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ με 25% υπερεκτιμήσεις (άνω γράφημα) και υποτιμήσεις (κάτω γράφημα) της ποσότητας των υδατανθράκων. Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-σπικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



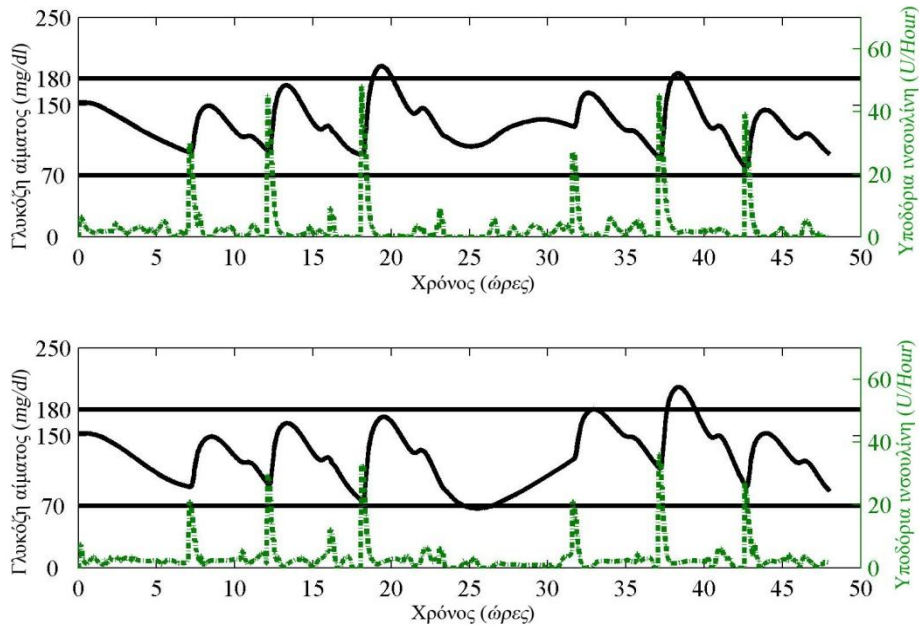
Σχήμα 5.32: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 7, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ με 25% υπερεκτιμήσεις (άνω γράφημα) και υποτιμήσεις (κάτω γράφημα) της ποσότητας των υδατανθράκων. Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-σπικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



Σχήμα 5.33: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 8, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ με 25% υπερεκτιμήσεις (άνω γράφημα) και υποτιμήσεις (κάτω γράφημα) της ποσότητας των υδατανθράκων. Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-σπικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



Σχήμα 5.34: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 9, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ με 25% υπερεκτιμήσεις (άνω γράφημα) και υποτιμήσεις (κάτω γράφημα) της ποσότητας των υδατανθράκων. Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-σπικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)



Σχήμα 5.35: Αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τον Ενήλικα 10, κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ με 25% υπερεκτιμήσεις (άνω γράφημα) και υποτιμήσεις (κάτω γράφημα) της ποσότητας των υδατανθράκων. Γλυκόζη αίματος (συνεχής καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (διακεκομμένη-σπικτή καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης (70 mg/dl – 180 mg/dl)

Πίνακας 5.14: Αποτελέσματα ΣΣΕΙ για την περίπτωση ανακριβειών στις ανακοινώσεις των γευμάτων (25% υπερεκτιμημένες ποσότητες υδατανθράκων)

	μέση τιμή γλυκόζης αίματος (mg/dl)	προγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	μεταγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	υπο- γλυκαμίες (%)	υπερ- γλυκαμίες (%)	φυσιολογική γλυκαιμία (%)	LBGI	HBGI	BGRI
Ενήλικας 1	121.74	115.28	138.22	0.00	0.00	100.00	0.23	0.86	1.09
Ενήλικας 2	130.52	123.50	139.50	0.00	2.85	97.15	0.08	1.51	1.59
Ενήλικας 3	117.10	120.65	125.16	0.00	0.00	100.00	0.29	0.46	0.75
Ενήλικας 4	106.53	91.59	139.68	0.00	5.07	94.93	1.21	0.72	1.93
Ενήλικας 5	120.94	113.13	139.53	0.00	0.00	100.00	0.06	0.60	0.66
Ενήλικας 6	126.41	107.23	144.73	0.00	0.83	99.17	0.16	1.13	1.29
Ενήλικας 7	111.24	101.41	130.04	0.00	0.00	100.00	0.62	0.34	0.96
Ενήλικας 8	113.96	104.63	124.71	0.00	0.00	100.00	0.38	0.38	0.76
Ενήλικας 9	132.97	135.28	151.21	0.00	7.74	92.26	0.26	2.35	2.61
Ενήλικας 10	129.65	112.10	149.40	0.00	4.34	95.66	0.09	1.42	1.51
Μέση τιμή ± Τυπική Απόκλιση	121.10 (8.86)	112.48 (12.31)	138.21 (9.19)	0 (0)	2.08 (2.78)	97.92 (2.78)	0.33 (0.34)	0.97 (0.63)	1.31 (0.61)

Πίνακας 5.15: Αποτελέσματα ΣΣΕΙ για την περίπτωση ανακριβειών στις ανακοινώσεις των γευμάτων (25% υποτιμημένες ποσότητες υδατανθράκων)

	μέση τιμή γλυκόζης αίματος (mg/dl)	προγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	μεταγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	υπο- γλυκαμίες (%)	υπερ- γλυκαμίες (%)	φυσιολογική γλυκαιμία (%)	LBGI	HBGI	BGRI
Ενήλικας 1	113.13	106.40	127.77	6.63	2.05	91.32	1.34	0.97	2.31
Ενήλικας 2	129.84	124.36	139.88	0.00	5.80	94.20	0.47	1.83	2.30
Ενήλικας 3	118.15	120.60	127.47	0.00	0.00	100.00	0.38	0.54	0.92
Ενήλικας 4	108.02	90.81	146.96	0.00	6.00	94.00	1.26	0.94	2.19
Ενήλικας 5	123.57	118.23	142.47	0.00	0.00	100.00	0.10	0.80	0.90
Ενήλικας 6	128.87	112.86	147.60	0.00	3.58	96.42	0.16	1.59	1.75
Ενήλικας 7	103.25	95.34	117.41	1.56	0.00	98.44	1.19	0.15	1.34
Ενήλικας 8	118.05	109.86	129.95	0.00	0.00	100.00	0.12	0.45	0.57
Ενήλικας 9	120.86	122.01	137.01	14.37	7.53	78.10	3.23	2.06	5.29
Ενήλικας 10	127.00	112.01	146.28	3.51	3.96	92.54	0.76	1.74	2.50
Μέση τιμή ± Τυπική Απόκλιση	119.07 (8.86)	111.24 (11.17)	136.28 (10.22)	2.6 (4.68)	2.89 (2.89)	94.51 (6.60)	0.90 (0.94)	1.10 (0.65)	2.00 (1.34)

Παρατηρούμε ότι το ΣΣΕΙ αποκρίνεται αποτελεσματικά ακόμα και στην περίπτωση μεγάλων ανακριβειών στις ανακοινώσεις γευμάτων. Παρόλο που τα αποτελέσματα ελέγχου γλυκόζης είναι λίγο χειρότερα από τα αντίστοιχα κατά την ανακοίνωση σωστών εκτιμήσεων στις ποσότητες των υδατανθράκων, εξακολουθεί να επιτυγχάνει την διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης εντός των αποδεκτών ορίων για το μεγαλύτερο ποσοστό του χρόνου.

Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του ΣΣΕΙ αναδεικνύουν την ικανότητά του να ρυθμίζει τα επίπεδα της γλυκόζης υπό ρεαλιστικές συνθήκες. Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί ότι η ενσωμάτωση του ΝΔΑ στο εξατομικευμένο μοντέλο προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης, το καθιστά ικανό να συλλαμβάνει τη συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης ενός ατόμου με ΣΔ Τύπου Ι λαμβάνοντας υπόψη πληροφορίες που είναι διαθέσιμες στην κλινική πράξη, όπως ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης, οι καταγραφές γλυκόζης και οι ποσότητες των λαμβανόμενων υδατανθράκων στα περεχόμενα γεύματα. Οι τελείως διαφορετικές διαδικασίες ανάπτυξης του ΣΣΕΙ από τον UVa T1DM προσομοιωτή καθιστούν αξιόπιστη την αξιολόγησή του. Επιπλέον, ο προσαρμοστικός αλγόριθμος ενημέρωσης των

παραμέτρων βελτίωσε σημαντικά την απόδοση του ελεγκτή, αποδεικνύοντας τη σημαντικότητά του προς τη ρύθμιση των ελεγκτών γλυκόζης βασισμένων σε MPC.

5.3 Σύγκριση του ΣΣΕΙ με Ελεγκτή Γλυκόζης Βασισμένο σε Αναλογικό Ολοκληρωτικό Διαφορικό Έλεγχο

Όπως έχει προαναφερθεί, η πιο διαδεδομένη στρατηγική ελέγχου είναι ο Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός ελεγκτής. Για το λόγο ότι διάφορες ερευνητικές μελέτες έχουν προσανατολιστεί προς την ανάπτυξη ελεγκτών γλυκόζης κλειστού βρόχου με βάση ΑΟΔ ελεγκτή, κρίνεται σκόπιμη η σύγκριση της συγκεκριμένης στρατηγικής ελέγχου με το ΣΣΕΙ. Στο πλαίσιο της ερευνητικής [161] αναπτύχθηκε ΑΟΔ ελεγκτής γλυκόζης, ο οποίος βασίζεται στην ακόλουθη Εξίσωση:

$$u(t) = K_p \cdot e(t) + K_i \cdot \int_0^t e(\tau) d\tau + K_d \cdot \frac{de(t)}{dt} \quad (5.19)$$

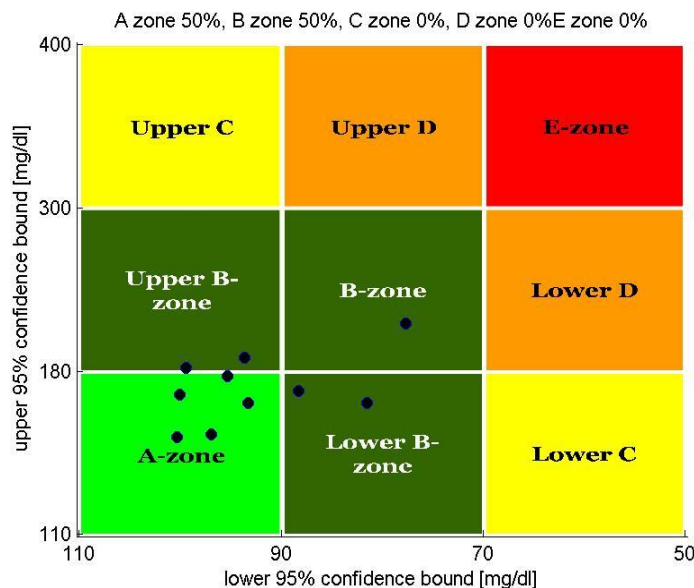
Όπου με $e(t)$ αναπαριστάται η διαφορά του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης από την τρέχουσα μέτρηση γλυκόζης. Τα K_p, K_i, K_d συμβολίζουν το αναλογικό, ολοκληρωτικό και διαφορικό κέρδος αντίστοιχα, ενώ με $u(t)$ αναπαριστάται ο εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης. Η επιλογή αυτών των παραμέτρων βασίστηκε στη μέθοδο Ziegler-Nichols ανοιχτού βρόχου. Ο ρυθμός δειγματοληψίας του συγκεκριμένου ελεγκτή ισούται με 1 min.

Για την αξιολόγηση της απόδοσής του ΑΟΔ ελεγκτή γλυκόζης πραγματοποιήθηκαν υπολογιστικά πειράματα χρησιμοποιώντας τον προσομοιωτή UVa T1DM. Για να δωθεί συγκριτική διάσταση των αποτελεσμάτων, ακολούθως παραθέτουμε τα αποτελέσματα κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ και του ΑΟΔ ελεγκτή γλυκόζης, στον πληθυσμό των 10 ενηλίκων του προσομοιωτή UVa T1DM για το χρονικό διάστημα μιας ημέρας, όπου οι ώρες και οι ποσότητες των λαμβανόμενων υδατανθράκων παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.16.

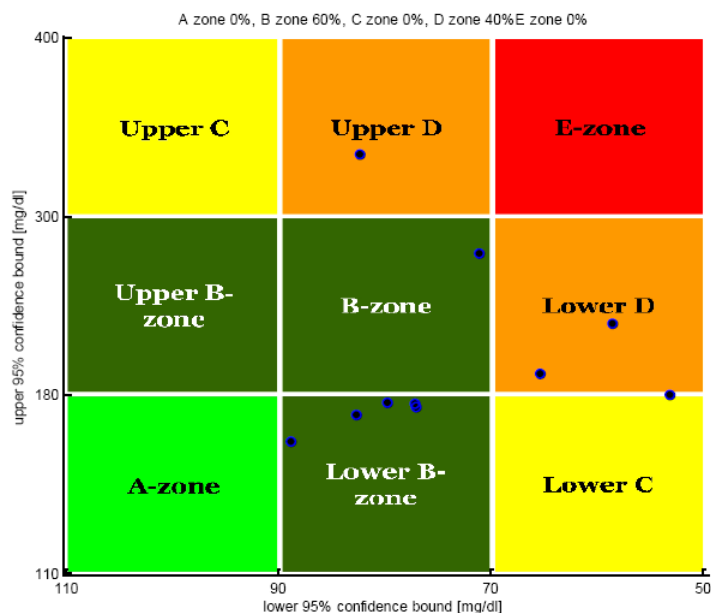
Πίνακας 5.16: Λαμβανόμενα γεύματα

Ωρα λήψης γεύματος	07:00	12:00	16:00	18:00	23:00
Ποσότητα υδατανθράκων (g)	45	70	5	80	5

Στα Σχήματα 5.36 και 5.37 παρουσιάζεται η CVGA ανάλυση κατά την εφαρμογή του ΣΣΕΙ και του ΑΟΔ ελεγκτή γλυκόζης, αντίστοιχα. Το ΣΣΕΙ επιτυγχάνει να διατηρεί τον πληθυσμό των 10 ενηλίκων εντός των κλινικά αποδεκτών ζωνών της CVGA, με ποσοστό 50% να ανήκει στη ζώνη βέλτιστου ελέγχου (A) και 50% να ανήκει στη ζώνη μικρών αποκλίσεων από το βέλτιστο έλεγχο (B). Ο PID ελεγκτής γλυκόζης είχε ως αποτέλεσμα 60% να ανήκει στη Ζώνη B και 40% να ανήκει στη Ζώνη D, η οποία αντιπροσωπεύει αποτυχία ρύθμισης της υπογλυκαιμίας και της υπεργλυκαιμίας. Συγκεκριμένα, κάποιους ασθενείς τους οδήγησε σε κρίσιμα υπογλυκαιμικά επεισόδια (<50 mg/dl) ενώ έναν ασθενή σε επικίνδυνα υπεργλυκαιμικά επεισόδια (>300 mg/dl).



Σχήμα 5.36: Γραφική παράσταση της CVGA ανάλυσης για τους 10 ενήλικες του προσομοιωτή UVa T1DM κατά την εφαρμογή ΣΣΕΙ



Σχήμα 5.37: Γραφική παράσταση της CVGA ανάλυσης για τους 10 ενήλικες του προσομοιωτή UVa T1DM κατά την εφαρμογή ΑΟΔ ελεγκτή γλυκόζης

Ο Πίνακας 5.17 παρουσιάζει τους αριθμητικούς δείκτες αξιολόγησης της απόδοσης των δύο ελεγκτών γλυκόζης. Το ΣΣΕΙ κατόρθωσε να διατηρήσει για το ποσοστό του χρόνου 98.26 % τα επίπεδα της γλυκόζης εντός των αποδεκτών ορίων με μέση τιμή γλυκόζης $124.29 \pm 7.36 \text{ mg/dl}$, προγευματική γλυκόζη αίματος $112.10 \pm 10.16 \text{ mg/dl}$, και μεταγευματική γλυκόζη αίματος $134.37 \pm 6.80 \text{ mg/dl}$. Σε κανέναν ασθενή δεν παρατηρήθηκαν υπογλυκαιμικά επεισόδια ενώ η συχνότητα των υπεργλυκαιμικών επεισοδίων είναι πολύ μικρή με τιμές και διάρκεια που δεν είναι κρίσιμες για τους ασθενείς. Οι υψηλοί και οι χαμηλοί δείκτες γλυκόζης στο αίμα (HBGI, LBGI) είναι χαμηλοί

για όλους ασθενείς, αποδεικνύοντας ότι το ΣΣΕΙ λαμβάνει έγκαιρα την κατάλληλη απόφαση επιτυγχάνοντας να αποφεύγει κρίσιμα υπογλυκαιμικά και υπεργλυκαιμικά επεισόδια. Ο ΑΟΔ ελεγκτής γλυκόζης παρουσιάζει ιδιαίτερη αδυναμία αποφυγής των υπεργλυκαιμικών επεισοδίων έχοντας σαν αποτέλεσμα το ποσοστό των υπεργλυκαιμιών να προσεγγίζει το $13.53 \pm 19.83 \%$. Η μέση τιμή γλυκόζης αίματος είναι αυξημένη ($145.99 \pm 22.66 \text{ mg/dl}$), ενώ ο υψηλός δείκτης γλυκόζης στο αίμα (HBGI) κυμαίνεται μεταξύ των τιμών 1.60 έως 14.62 αναδεικνύοντας την αποτυχία του ΑΟΔ ελεγκτή γλυκόζης στην αποφυγή των υψηλών επιπέδων γλυκόζης.

Πίνακας 5.17: Αποτελέσματα ΣΣΕΙ και ΑΟΔ ελεγκτή γλυκόζης

Ενήλικας	Ελεγκτής	μέση τιμή γλυκόζης αίματος (mg/dl)	προγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	μεταγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	υπο-γλυκαμίες (%)	υπερ-γλυκαμίες (%)	φυσιολογική γλυκαιμία (%)	LBGI	HBGI	BGRI
#001	ΣΣΕΙ	122.26	113.46	129.63	0.00	0.00	100	0.26	0.82	1.08
	PID	133.65	120.69	128.16	0.42	0.00	99.58	0.17	1.74	1.91
#002	ΣΣΕΙ	127.94	118.16	125.63	0.00	0.00	100	0.02	0.92	0.94
	PID	134.26	117.97	125.43	0.00	0.00	100	0.18	2.05	2.23
#003	ΣΣΕΙ	123.69	122.43	130.79	0.00	0.00	100	0.11	0.81	0.92
	PID	143.91	128.80	128.67	0.00	0.00	100	0.11	2.85	2.95
#004	ΣΣΕΙ	113.39	92.77	140.57	0.00	7.56	92.44	0.85	1.16	2.00
	PID	173.30	135.66	168.96	1.46	48.30	50.24	0.19	9.05	9.24
#005	ΣΣΕΙ	127.03	116.91	138.56	0.00	0.00	100	0.02	0.94	0.97
	PID	131.67	115.01	134.09	0.00	0.00	100	0.10	1.60	1.70
#006	ΣΣΕΙ	132.68	113.84	141.51	0.00	3.40	96.60	0.02	1.68	1.71
	PID	149.68	123.74	131.47	7.36	33.31	59.33	0.77	5.24	6.00
#007	ΣΣΕΙ	114.45	99.44	133.80	0.00	0.00	100	0.33	0.55	0.89
	PID	197.75	175.45	169.99	0.00	43.10	59.60	0.08	14.62	14.70
#008	ΣΣΕΙ	117.35	104.15	123.04	0.00	0.00	100	0.06	0.34	0.4
	PID	127.47	111.33	128.02	0.00	0.00	100	0.06	0.96	1.02
#009	ΣΣΕΙ	130.15	124.33	138.63	0.00	1.46	98.54	0.03	1.13	1.16
	PID	128.69	118.34	125.63	4.86	2.64	92.51	0.94	1.78	2.72
#010	ΣΣΕΙ	133.99	115.51	141.56	0.00	4.93	95.07	0.06	1.83	1.89
	PID	139.55	115.87	133.27	4.37	7.91	87.72	0.28	2.83	3.11
Μέση τιμή ± Τυπική Απόκλιση	ΣΣΕΙ	124.29 (7.36)	112.10 (10.16)	134.37 (6.80)	0.00 (0.00)	1.735 (2.68)	98.26 (2.68)	0.17 (0.26)	1.01 (0.46)	1.19 (0.50)
	PID	145.99 (22.66)	126.29 (18.68)	137.37 (17.17)	1.85 (2.69)	13.53 (19.83)	84.63 (20.63)	0.29 (0.31)	4.27 (4.35)	4.56 (4.32)

Συνοψίζοντας, παρόλο που ΑΟΔ ελεγκτής γλυκόζης επιτυγχάνει να διατηρεί τα επίπεδα γλυκόζης εντός των αποδεκτών ορίων για το μεγαλύτερο ποσοστό του χρόνου σε κάποιους ασθενείς, παρουσιάζει μεγάλες αποκλίσεις από το βέλτιστο γλυκαιμικό έλεγχο σε κάποιους άλλους. Η συχνότητα και η διάρκεια των υπεργλυκαιμικών και υπογλυκαιμικών επεισοδίων είναι κρίσιμες για τους ασθενείς. Είναι προφανές ότι δεν έχει την ικανότητα να παράγει εξατομικευμένη θεραπεία και να διαχειριστεί τη μεταβλητότητα της συμπεριφοράς του μεταβολισμού γλυκόζης που υφίσταται μεταξύ των ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι (inter-patient variability). Το ΣΣΕΙ, αντιθέτως, έχει την ικανότητα εξατομίκευσης σε κάθε ασθενή και διαχειρίζεται με επιτυχία τις διαταραχές γευμάτων. Όσον αφορά την πολυπλοκότητα των δύο ελεγκτών είναι φανερό ότι ο PID ελεγκτής γλυκόζης είναι πιο απλός αλλά παρουσιάζονται δυσκολίες εύρεσης των βέλτιστων τιμών των παραμέτρων του. Παρά την αυξημένη πολυπλοκότητα του ΣΣΕΙ, ο σχεδιασμός του επιτρέπει την εκπαίδευσή του με δεδομένα που είναι διαθέσιμα στην κλινική πράξη, ενώ η διαρκής ενημέρωση των παραμέτρων του, το καθιστά ικανό να αναπροσαρμόζεται στις νέες συνθήκες. Από τα παραπάνω συνάγεται το ΣΣΕΙ υπερέχει σε σύγκριση με τον ΑΟΔ ελεγκτή γλυκόζης.

5.4 Συμπεράσματα

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο περιγράφηκε η μεθοδολογία ανάπτυξης του ΣΣΕΙ με βάση αυτοσυντονιζόμενο NMPC ελεγκτή και ο τρόπος αξιολόγησής του. Παρόλο που έχουν αναπτυχθεί διάφοροι αλγόριθμοι ελέγχου της γλυκόζης εφαρμόζοντας MPC ελεγκτή, η πρωτοτυπία του ΣΣΕΙ έγκειται στον προσαρμοστικό αλγόριθμο ενημέρωσης των παραμέτρων και στο εξατομικευμένο μοντέλο προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης.

Η αναδρομική αξιολόγηση του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης με δεδομένα πραγματικών ασθενών, ανέδειξε την ικανότητά του να συλλαμβάνει εξατομικευμένα τη συμπεριφορά του μεταβολισμού της γλυκόζης για κάθε ασθενή. Πραγματοποιήθηκαν πολλαπλά υπολογιστικά πειράματα με τη χρήση του UVa T1DM προσομοιωτή για την αξιολόγηση της ικανότητας του ΣΣΕΙ να διαχειρίζεται καταστάσεις νηστείας, διαταραχές γευμάτων, καθυστερήσεις, ανακρίβειες στις μετρήσεις γλυκόζης, διαφορετική συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης που υφίστανται μεταξύ των ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι (inter-patient variability), καθώς και λανθασμένες εκτιμήσεις της ποσότητας των περιεχόμενων υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα. Το ΣΣΕΙ αποδείχτηκε ικανό να ρυθμίζει τα επίπεδα της γλυκόζης υπό τις προαναφερθείσες ρεαλιστικές συνθήκες πειράματος. Επιπλέον, είναι προφανής η υπεροχή του ΣΣΕΙ με βάση αυτοσυντονιζόμενο NMPC ως προς το ΣΣΕΙ με βάση NMPC. Παράλληλα, από τη σύγκριση του ΣΣΕΙ με τον ΑΟΔ ελεγκτή γλυκόζης συνάγεται ότι παρόλο που το ΣΣΕΙ είναι πιο πολύπλοκο από τον ΑΟΔ, κρίνεται πιο κατάλληλο για την διαχείριση των προβλημάτων που καλούνται να αντιμετωπίσουν οι αλγόριθμοι ελέγχου γλυκόζης στο «Τεχνητό Πάγκρεας».

Επιπρόσθετα, κρίνεται ιδιαίτερα σημαντικό, το γεγονός ότι το μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης εκπαιδεύεται με δεδομένα που είναι κλινικώς διαθέσιμα ενώ ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη του ΣΣΕΙ δεν χρησιμοποιεί πληροφορία του UVa T1DM προσομοιωτή, καθιστώντας έτσι αξιόπιστο τον τρόπο αξιολόγησής του.

Κεφάλαιο 6. Ανάπτυξη Μοντέλων Εκτίμησης της Πιθανότητας Εμφάνισης Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας με Χρήση Νευρωνικών Δικτύων με Κυματιδιακές Συναρτήσεις Ενεργοποίησης

6.1 Εισαγωγή

Η αυξανόμενη σημασία της χρήσης των υπολογιστικών μοντέλων στη λήψη ιατρικών αποφάσεων αναγνωρίστηκε πρόσφατα από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association (ADA)) [163][162]. Παρόλο που διάφορες κλινικές μελέτες, οι οποίες αναφέρονται σε μεγάλης κλίμακας ελεγχόμενες δοκιμές, αποτελούν την κύρια πηγή πληροφοριών για τη λήψη ιατρικών αποφάσεων, τα υπολογιστικά συστήματα υποστήριξης ιατρικών αποφάσεων κερδίζουν όλο και μεγαλύτερη αποδοχή, ως πολύτιμα εργαλεία παραγωγής μακροπρόθεσμων (>5-10 χρόνια) κλινικών και οικονομικών αποτελεσμάτων, τα οποία είναι αδύνατο να εξαχθούν απευθείας από τις κλινικές μελέτες. Η συγκεκριμένη τεχνολογία, είναι σχεδιασμένη να παράγει προβλέψεις σχετικά με την εξέλιξη της ασθένειας και το κόστος θεραπείας, παρέχοντας έτσι πολύτιμες πληροφορίες στο ιατρικό προσωπικό για την έγκαιρη λήψη κατάλληλων ιατρικών αποφάσεων.

Τα συστήματα εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης μακροπρόθεσμων επιπλοκών υπολογίζουν την πιθανότητα εμφάνισης διαφορετικών επιπλοκών μίας ασθένειας, καθώς και την επίδραση των διαφορετικών μεθόδων θεραπείας στην μείωση της πιθανότητας εμφάνισης αυτών των επιπλοκών. Οι κυριότερες μεθοδολογίες που αναφέρονται για την ανάπτυξη των μοντέλων αποτίμησης πιθανότητας εμφάνισης μακροπρόθεσμων επιπλοκών είναι η ανάλυση χρονοσειρών (αναδρομικές εξισώσεις) και αλυσίδες Markov διακριτής κατάστασης. Ακολουθώς αναφέρονται τα πιο διαδεδομένα μοντέλα που έχουν αναπτυχθεί στο πλαίσιο μεγάλης κλίμακας ερευνητικών μελετών.

Η καρδιολογική μελέτη Framingham (Framingham Heart Study) [164] αποτελεί μία από τις πιο διαδεδομένες ερευνητικές μελέτες προς την εύρεση προδιαθεσικών παραγόντων για την

ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ξεκίνησε, το 1948 με έναν αρχικό πληθυσμό 5.209 ανδρών και γυναικών μεταξύ των ηλικιών 30 και 62 από την πόλη του Framingham, και της Μασαχουσέτης. Οι συμμετέχοντες παρακολουθούνταν κάθε δύο χρόνια, για την καταγραφή δεδομένων ιατρικού ιστορικού, καθώς και φυσικών και εργαστηριακών εξετάσεων. Το 1971 συμμετείχε στη μελέτη μια δεύτερη γενιά – 5124 άτομα που αντιστοιχούσαν στα ενήλικα παιδιά του αρχικού πληθυσμού και στους συζύγους τους. Το 1994 ενσωματώθηκε η ομάδα Omni που περιλάμβανε 506 άνδρες και γυναίκες Αφρικανοαμερικής, ισπανικής, ασιατικής, ινδικής, Αμερικάνικης, και νησιών του Ειρηνικού, προέλευσης. Το 2002 η μελέτη εισήχθη σε μία νέα φάση, με μία τρίτης γενιάς συμμετεχόντων που αποτελούνταν από τα εγγόνια του αρχικού πληθυσμού ενώ δεύτερη Omni ομάδα ενσωματώθηκε στον τελικό πληθυσμό-στόχο. Με τα χρόνια, η τακτική παρακολούθηση του πληθυσμού που συμμετείχε στη μελέτης Framingham οδήγησε στον εντοπισμό των κυριότερων προδιαθεσικών παραγόντων ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων, που περιλαμβάνουν την υψηλή αρτηριακή πίεση, την υψηλή χοληστερόλη αίματος, το κάπνισμα, την παχυσαρκία, το διαβήτη, και την έλλειψη σωματικής άσκησης. Επιπλέον, συλλέχθηκαν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τις επιπτώσεις άλλων συναφών παραγόντων, όπως είναι τα τριγλυκερίδια του αίματος, τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, η ηλικία, το φύλο και ψυχοκοινωνικά θέματα. Από την παραπάνω διαδικασία προέκυψαν εξισώσεις πρόβλεψης της εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, στεφανιαίας νόσου, θανάτου από στεφανιαία νόσο, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιαγγειακής νόσου και θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο [165]. Οι εξισώσεις αυτές αποδεικνύουν ότι είναι απαραίτητο να ελέγχονται πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου (αρτηριακή πίεση, ολική χοληστερόλη, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη χοληστερίνη, κάπνισμα, δυσανεξία στη γλυκόζη, και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας).

Παρόλο που τα συμπεράσματα της μελέτης Framingham είναι ιδιαίτερα σημαντικά, δεν εξειδικεύονται σε άτομα με ΣΔ, με συνέπεια οι εξισώσεις Framingham να παράγουν υποτιμημένες προβλέψεις του συνολικού αριθμού καρδιαγγειακών νοσημάτων σε άτομα με ΣΔ Τύπου II [165]. Η «προοπτική μελέτη διαβήτη του Ηνωμένου Βασιλείου (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)) ανέπτυξε μοντέλο αποτίμησης του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου (UKPDS Risk Engine) [168] σε άτομα με ΣΔ Τύπου II. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες που λαμβάνονταν υπόψη από το μοντέλο ήταν η ηλικία, το φύλλο, η φυλή, η κατάσταση καπνίσματος, τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), η συστολική πίεση και η αναλογία λιπιδίων. Το συγκεκριμένο μοντέλο διαδέχεται ένα από τα διαδομένα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου μακροπρόθεσμων επιπλοκών του ΣΔ [169] (UKPDS Outcomes Model). Το UKPDS Outcomes Model ενσωματώνει ένα σύστημα εξισώσεων, για την πρόβλεψη της εμφάνισης, επτά μακροπρόθεσμων επιπλοκών του ΣΔ (ισχαιμική καρδιακή νόσο, έμφραγμα του μυοκαρδίου [θανατηφόρο και μη], καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό, τύφλωση, νεφρική ανεπάρκεια και ακρωτηριασμό), καθώς και του θανάτου. Με αυτό τον τρόπο, εκτιμά το

προσδόκιμο ζωής καθώς και την ποιότητας ζωής για τα άτομα με ΣΔ Τύπου II. Μία βασική πτυχή του συγκεκριμένου μοντέλου, είναι ότι έχει σχεδιαστεί να συλλαμβάνει τη συσχέτιση μεταξύ των διαφόρων επιπλοκών. Οι επιπλοκές μπορεί να σχετίζονται όχι μόνο επειδή έχουν κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες αλλά και λόγω του γεγονότος ότι η εμφάνιση κάποιας επιπλοκής αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης κάποιας άλλης. Για παράδειγμα, η συστολική πίεση αίματος αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, αλλά ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι υψηλότερος στους ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Είσοδοι στο συγκεκριμένο μοντέλο αποτελούν προσωπικά ιατρικά δεδομένα (ηλικία, φύλο, κ.τ.λ) καθώς και χρονικά μεταβαλλόμενοι παράγοντες κινδύνου όπως η HbA1c και το ιστορικό του ασθενούς ως προς την εμφάνιση επιπλοκών. Οι τιμές των χρονικά μεταβαλλόμενων παραγόντων κινδύνου (HbA1c, συστολική πίεση αίματος, και η ολική χοληστερόλη: HDL χοληστερόλη) υπολογίστηκαν ως μέσοι όροι των προηγούμενων δύο χρόνων.

Στο πλαίσιο της μελέτης [171], αναπτύχθηκε κατάλληλο λογισμικό με την ονομασία Archimedes και αναπαριστά με συνεχείς μεταβλητές, φυσιολογικές και παθογενείς διαδικασίες. Στην ουσία, πρόκειται για ένα μεγάλης κλίμακας μαθηματικό μοντέλο προσομοίωσης της ανατομίας, της παθοφυσιολογίας, των ενδείξεων, των συμπτωμάτων, των εξετάσεων, των θεραπειών, και των αποτελεσμάτων που σχετίζονται με το ΣΔ Τύπου I και το ΣΔ Τύπου II, καθώς και με άλλες ασθένειες όπως είναι η στεφανιαία νόσος, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, το άσθμα, το εγκεφαλικό επεισόδιο, η υπέρταση, και η παχυσαρκία. Στην υλοποίησή του εφαρμόζονται περισσότερες από 100 μεταβλητές οι οποίες αναπαριστούν βιολογικούς παράγοντες, συμπτώματα, εξετάσεις, θεραπείες και αποτελέσματα. Βασίζεται σε αντικειμενοστραφή προσέγγιση και με τη χρήση διαφορικών εξισώσεων προσομοιώνει φυσιολογικά μονοπάτια, καθώς και την επίδραση των ασθενειών, και των θεραπειών. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν προέρχονταν από εργαστηριακές μετρήσεις, κλινικές δοκιμές και την κλινική βάση δεδομένων της Kaiser Permanente.

Κατά την εφαρμογή αλυσίδων Markov, η εξέλιξη της ασθένειας του ΣΔ περιγράφεται ως μία διαδικασία Markov με διακριτό χώρο καταστάσεων. Ο προσομοιωμένος ασθενής μεταβαίνει από τη μία κατάσταση της ασθένειας στην επόμενη σε προκαθορισμένα διαστήματα και σύμφωνα με τις προκαθορισμένες πιθανότητες μετάβασης της διαδικασίας. Το πρώτο μοντέλο για την πρόγνωση της εξέλιξης του ΣΔ Τύπου II σε κάποια μακροπρόθεσμη επιπλοκή του, αναφέρεται στο πλαίσιο της ερευνητικής μελέτης [167][166]. Το συγκεκριμένο μοντέλο, ήταν τύπου Markov και βασίζονταν σε τεχνικές Monte Carlo, ενώ περιλάμβανε ξεχωριστά μοντέλα για την καρδιαγγειακή νόσο, την αμφιβληστροειδοπάθεια, τη νεφροπάθεια και την νευροπάθεια. Αναπτύχθηκε δικτυακά προσβάσιμο μοντέλο εκτίμησης της μακροπρόθεσμης κατάστασης της υγείας καθώς και των οικονομικών συνεπειών κατά την εφαρμογή διαφόρων μεθόδων θεραπείας στα άτομα με ΣΔ Τύπου I και ΣΔ Τύπου II (CORE model) [176][175]. Η δομή του μοντέλου

περιλαμβάνει 14 αλληλοεξαρτώμενα επιμέρους μοντέλα που προσομοιώνουν τις επιπλοκές του ΣΔ (στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειακή νόσος, η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, οίδημα της ωχράς κηλίδας, καταρράκτη, υπογλυκαιμία, κετοξέωση, γαλακτική οξέωση, νεφροπάθεια και τελικού σταδίου νεφρική νόσο, νευροπάθεια, διαβητικό πόδι και ακρωτηριασμό) καθώς και ένα μοντέλο προσομοίωσης της θνησιμότητας. Κάθε επιμέρους μοντέλο είναι τύπου Markov και χρησιμοποιεί εξαρτημένες πιθανότητες από το χρόνο, την κατάσταση και τον τύπο του ΣΔ.

Η πλήρης δομή του IMIB μοντέλου [176], βασίζεται σε μία σειρά από επιμέρους μοντέλα καθένα από τα οποία προσομοιώνουν μία από τις 8 επιπλοκές του ΣΔ: νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, ακρωτηριασμός, υπογλυκαιμία, διαβητική κετοξέωση και γαλακτική οξέωση. Το μοντέλο IMIB εξάγει τον προσδόκιμο χρόνος ζωής, καθώς και την εμφάνιση, και την εξάπλωση των επιπλοκών του ΣΔ. Το GDM [176] είναι ένα μοντέλο συνεχούς, στοχαστικής προσομοίωσης του ΣΔ Τύπου II, το οποίο είναι κατάλληλο για την πρόβλεψη των επιπλοκών του ΣΔ και του προσδόκιμου χρόνου ζωής. Οι συναρτήσεις πιθανότητας εμφάνισης των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών είναι βασισμένες σε έναν συνδυασμό από δημοσιευμένες μελέτες και αναλύσεις δεδομένων ατόμων με ΣΔ. Ως παράγοντες κινδύνου λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθοι: η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), η συστολική πίεση (SBP), η χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL), η χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL), τα τριγλυκερίδια, η κατάσταση καπνίσματος, και η χρήση της προφυλακτικής ασπιρίνης. Οι επιπλοκές και οι μέθοδοι θεραπείας που υπολογίζονται είναι οι εξής: διαβητική ασθένεια των ματιών, διαβητική νεφροπάθεια, ακρωτηριασμός περιφερικής νευροπάθειας, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, ασθένεια περιφερειακών αρτηριών, χειρουργική των στεφανιαίων αρτηριών, αγγειοπλαστική και θάνατος.

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, είναι μία από τις πιο σημαντικές μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ, ενώ αποτελεί την πιο συχνή αιτία τύφλωσης στους νέους με ΣΔ. Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια δεν μπορεί να αποφευχθεί μόνο μέσω ορθού γλυκαιμικού ελέγχου και ρύθμισης της πίεσης αίματος [178], αλλά κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική η έγκαιρη λήψη κατάλληλων ιατρικών αποφάσεων για τη ρύθμιση συγκεκριμένων προδιαθεσικών παραγόντων που σχετίζονται με αυτή. Προς αυτή την κατεύθυνση στο πλαίσιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής σχεδιάστηκαν και αναπτύχθηκαν εξατομικευμένα μοντέλα πρόγνωσης της πιθανότητας εμφάνισης, σε βάθος χρόνου, μακροπρόθεσμων επιπλοκών του ΣΔ, εστιάζοντας στη διαβητική αμφιβληστροπάθεια. Συγκεκριμένα, αναπτύχθηκαν δύο μοντέλα, που εξειδικεύονται στο ΣΔ Τύπου I και ΣΔ Τύπου II, αντίστοιχα. Ακολούθως παρουσιάζονται αναλυτικά η περιγραφή δεδομένων που λαμβάνονται υπόψη από τα μοντέλα και η μεθοδολογία ανάπτυξής τους.

6.2 Περιγραφή Δεδομένων

Τα μοντέλα λαμβάνουν εισόδους προσωπικά ιατρικά δεδομένα και εργαστηριακές εξετάσεις, ενώ εξάγουν την πιθανότητα εμφάνισης, σε βάθος χρόνου, διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Οι εισοδοί αποτελούνται από προδιαθεσικούς και προστατευτικούς παράγοντες που σχετίζονται ισχυρά με την εμφάνιση της νόσου.

6.2.1 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1

Η επιλογή των προδιαθεσικών παραγόντων εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας στα άτομα με ΣΔ Τύπου 1 έγινε με βάση τα αποτελέσματα της επιδημιολογικής μελέτης «EURODIAB Prospective Complications» [178][177]. Στο πλαίσιο της συγκεκριμένης μελέτης συλλέχτηκαν ιατρικά δεδομένα από την παρακολούθηση 1249 ατόμων με ΣΔ Τύπου 1 από διάφορες χώρες της Ευρώπης, για το χρονικό διάστημα των 7,3 χρόνων. Από την επεξεργασία των δεδομένων, προέκυψαν οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με ΣΔ Τύπου 1, οι οποίοι αναλύονται ακολούθως.

- 1) **Ηλικία** του ατόμου κατά το έτος των μετρήσεων
- 2) **Διάρκεια του ΣΔ**. Το χρονικό διάστημα από το έτος κατά το οποίο έγινε η διάγνωση μέχρι το έτος κατά το οποίο πραγματοποιούνται οι μετρήσεις
- 3) **Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)**. Παράγεται από τη συμπύκνωση μορίων γλυκόζης με αμινομάδες της αιμοσφαιρίνης, μία αντίδραση που ονομάζεται μη ενζυματική γλυκοζυλίωση και συμβαίνει σε όλο το χρόνο ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ουσιαστικά είναι το ποσοστό της αιμοσφαιρίνης που έχει υποστεί γλυκοζυλίωση και οι φυσιολογικές τιμές της είναι 5-8%. Αντανακλά τα επίπεδα της γλυκόζης που αντιστοιχούν στους τελευταίους μήνες αποτελώντας έτσι δείκτη αξιολόγησης του γλυκαιμικού ελέγχου και της πορείας του ΣΔ. Συγκεκριμένα, η τιμή της εξαρτάται από τη μέση συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος τις τελευταίες 8 με 10 εβδομάδες.
- 4) **Ολική χοληστερόλη**. Είναι βασικό δομικό συστατικό της μεμβράνης των κυττάρων και μετριέται σε *mg/dL*. Υψηλά επίπεδα χοληστερόλης όμως επιβαρύνουν τον οργανισμό λόγω εναπόθεσής της στα τοιχώματα των αγγείων. Αν κάποιο άτομο έχει τιμή ολικής χοληστερόλης 200 *mg/dL* και πάνω, υπάρχουν αυξημένοι κίνδυνοι για έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο.
- 5) **Τριγλυκερίδια**. Είναι λιπαρές χημικές ενώσεις που παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό. Χρησιμεύουν στη μεταφορά των λιπαρών οξέων στο αίμα. Τα λιπαρά οξέα χρησιμοποιούνται για την παραγωγή και την αποθήκευση ενέργειας. Όμως, υψηλά επίπεδα τριγλυκερίδιων στο αίμα, συνδέονται με την αθηροσκλήρυνση και, συνεπώς, με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκερίδιων είναι κάτω

από 150 mg/dL. Οριακά επίπεδα θεωρούνται οι τιμές 150 – 199 mg/dL, υψηλά επίπεδα οι τιμές 200 – 499 mg/dL και πολύ υψηλά όταν ξεπερνάνε τα 500 mg/dL

6) **Εμφάνιση υπέρτασης.** Η υπέρταση είναι η επίμονη αύξηση της αρτηριακής πίεσης πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα, τα οποία ορίζονται ως 135 ml στήλης υδραργύρου για τη συστολική αρτηριακή πίεση (μεγάλη) και ως 85 ml στήλης υδραργύρου για τη διαστολική αρτηριακή πίεση (μικρή). Αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση πολλών παθήσεων, όπως η αρτηριοσκλήρυνση και η βλάβη των αγγείων, οι βλάβες των οφθαλμών και των νεφρών. Ειδικά οι βλάβες των αγγείων μπορεί να προκαλέσουν την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικών επεισοδίων. Λαμβάνει διακριτές τιμές, οι οποίες αντιστοιχούν στον αριθμό επεισοδίων υπέρτασης.

7) Διάρκεια θεραπείας του ΣΔ Τύπου Ι.

Για την ανάπτυξη και την αξιολόγηση του μοντέλου εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας χρησιμοποιήθηκαν ιατρικά δεδομένα 55 ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι. Τα δεδομένα αυτά συλλέχτηκαν από τη συνεχή παρακολούθηση των ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι για το χρονικό διάστημα των 5 χρόνων και διατίθενται από το Διαβητολογικό Κέντρο του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών. Συγκεκριμένα, τα άτομα με ΣΔ Τύπου Ι πραγματοποιούσαν ιατρικές επισκέψεις μία φορά το χρόνο για τη λήψη και την καταγραφή εργαστηριακών μετρήσεων. 17 (30.9 %) άτομα με ΣΔ Τύπου Ι ανέπτυξαν διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους. Ο Πίνακας 6.1 παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά των προδιαθεσικών παραγόντων για το συγκεκριμένο σύνολο δεδομένων.

Πίνακας 6.1: Στατιστικά στοιχεία του διαθέσιμου συνόλου των προδιαθεσικών παραγόντων για την εμφάνιση αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με ΣΔ Τύπου Ι

Προδιαθεσικός Παράγοντας	Μέση τιμή ± Τυπική Απόκλιση
Ηλικία	29 ± 12.7
Διάρκεια ΣΔ	8.45 ± 8.07
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη	8.45 ± 8.07
Ολική χοληστερόλη	7.5 ± 1.76
Τριγλυκερίδια	188 ± 39.50
Εμφάνιση υπέρτασης	8% (ποσοστό)
Διάρκεια θεραπείας του ΣΔ Τύπου Ι	0 - 5 χρόνια

Επειδή η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια αποτελεί παθολογική κατάσταση που εξελίσσεται με αργούς ρυθμούς σε βάθος χρόνου, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου δεν σχετίζεται μόνο με τις παρούσες μετρήσεις, αλλά και από τη χρονική τους εξέλιξη τα προηγούμενα έτη. Για παράδειγμα, η μη επιτυχής ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης για κάποια έτη, ενδέχεται να επηρεάζει την πιθανότητα εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας, ακόμα κι αν κατά το τρέχον έτος η γλυκόζη βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα. Για την “απεικόνιση” αυτής της χρονικής εξέλιξης των προδιαθεσικών παραγόντων και την αξιοποίησή της από το μοντέλο πρόβλεψης, χρησιμοποιήθηκαν ως επιπλέον είσοδοι στο μοντέλο, οι μέσοι όροι των τιμών του τρέχοντος

έτους και των προηγούμενων ετών. Η συγκεκριμένη διαδικασία εφαρμόστηκε στις μετρήσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκερίδιων.

6.2.2 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2

Οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας στα άτομα με ΣΔ Τύπου II επιλέχθηκαν με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης [182]. Στη συγκεκριμένη μελέτη, εξετάστηκαν 20 είδη εργαστηριακών μετρήσεων και προσωπικών δεδομένων, τα οποία συλλέχθηκαν κατά την παρακολούθηση 173 ατόμων με ΣΔ Τύπου II για το χρονικό διάστημα των 6 χρόνων και διατίθενται από το Διαβητολογικό Κέντρο του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών. Για την αναζήτηση των προδιαθεσικών και προστατευτικών παραγόντων που σχετίζονται με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια εφαρμόστηκε μεθοδολογία επιλογής χαρακτηριστικών η οποία βασίστηκε στη συνδυασμένη χρήση γενετικού αλγόριθμου και ΤΝΔ. Οι προστατευτικοί και προδιαθεσικοί παράγοντες που προέκυψαν από την παραπάνω διαδικασία είναι οι ακόλουθοι:

- 1) **Δείκτης Μάζας Σώματος - ΔΜΣ (Body Mass Index – BMI)**, ο οποίος δίνεται από τη σχέση:

$$BMI = \frac{\text{βάρος (kg)}}{(\text{ύψος (m)})^2}$$

. Χρησιμοποιείται σαν ένα μέτρο εκτίμησης του πόσο “υγιές” είναι το

βάρος του ατόμου σε σχέση με το ύψος του. Ένας Δείκτης Μάζας Σώματος μεταξύ 18,5 έως 25 φανερώνει ιδανικό βάρος. Κάτω από 18,5 δηλώνει ότι το άτομο μπορεί να είναι λιποβαρές, ενώ πάνω από 25 δείχνει υπέρβαρο άτομο.

- 2) **Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c).**

- 3) **Είδος θεραπείας.** Αναφέρεται στο είδος της θεραπείας που ακολουθεί το άτομο με ΣΔ Τύπου II. Λαμβάνει διακριτές τιμές, κάθε μία από τις οποίες αντιστοιχεί σε ένα είδος θεραπευτικής αγωγής. Η κωδικοποίηση που εφαρμόζεται για κάθε θεραπεία είναι η εξής:

1=δίαιτα, 2=σουλφονουλουρίες, 3=μεγλιτινίδες, 4=γλιταζόνες, 5=ακαρβόζη, 6=διγουανίδια,
8=σουλφονουλουρίες+διγουανίδια, 9=ινσουλίνη, 10=ινσουλίνη+δισκία,
11=γλιταζόνες+σουλφονουλουρίες, 12=γλιταζόνες+διγουανίδια,
13=γλιταζόνες+σουλφονουλουρίες+διγουανίδια

- 4) **Λήψη διουρητικών.** Τα διουρητικά φάρμακα αρχικά αυξάνουν το ποσό των ούρων και μειώνουν την κατακράτηση αλατιού και νερού και κατά συνέπεια τον όγκο του αίματος. Σε μακροχρόνια καθημερινή χορήγηση δεν προκαλούν αυξημένη διούρηση, αλλά ελαττώνουν την αντίσταση των αρτηριών. Είναι πολύ χρήσιμα σε περιπτώσεις όπου απαιτείται συνδυασμός φαρμάκων [184]. Η τιμή “1” σημαίνει ότι το άτομο δεν λαμβάνει διουρητικά και η τιμή “2” ότι λαμβάνει.

- 5) **Λήψη ασπιρίνης.** Η ασπιρίνη είναι ένα αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο που εμποδίζει τη συσσώρευση και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων στο αίμα και τη δημιουργία θρόμβων στις αρτηρίες. Η σημασία της στην πρόληψη εκδήλωσης ενός δεύτερου ισχαιμικού επεισοδίου ή εγκεφαλικού (δευτερογενής πρόληψη), έχει τεκμηριωθεί σε πολυάριθμες μελέτες [185]. Όσον αφορά στην πρόληψη εκδήλωσης ενός πρώτου επεισοδίου στηθάγχης, εμφράγματος ή εγκεφαλικού (πρωτογενής πρόληψη), ο ρόλος της δεν έχει ξεκαθαριστεί πλήρως. Επίσης, εφόσον η ασπιρίνη μειώνει την πηκτικότητα του αίματος μπορεί να είναι μια αποτελεσματική πρόληψη για την αμφιβληστροειδοπάθεια των διαβητικών, αν η λήψη της εφαρμοστεί αρκετά νωρίς [186]. Χρησιμοποιούμε την τιμή “1” όταν το άτομο δε λαμβάνει καθόλου ασπιρίνη, την τιμή “2” για λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης (100 mg ημερησίως) και την τιμή “3” για υψηλή δόση ασπιρίνης (325 mg ημερησίως).
- 6) **Οικογενειακό Ιστορικό.** Χρησιμοποιούμε την τιμή “1” για τα άτομα των οποίων οι γονείς έπασχαν από ΣΔ και την τιμή “2” για την αντίθετη περίπτωση
- 7) **Διάρκεια του ΣΔ.**
- 8) **Ηλικία**

Πίνακας 6.2: Στατιστικά στοιχεία του διαθέσιμου συνόλου των προδιαθεσικών παραγόντων για την εμφάνιση διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με ΣΔ Τύπου II

Προδιαθεσικοί Παράγοντες	Μέση τιμή ± Τυπική Απόκλιση/Ποσοστό
Δείκτης Μάζας Σώματος	28.81 ± 5.14
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη	6.80 ± 1.10
Είδος θεραπείας	1 : 14.27%, 2: 10.89%, 3: 0.86%, 4: 0.3%, 5: 0.19%, 6: 16.28%, 7: 0%, 8: 35.26%, 9: 11.37%, 10: 6.74%, 11: 2.02%, 12: 0.96%, 13: 0.86%
Λήψη διουρητικών	1: 83.24%, 2: 16.76
Λήψη ασπιρίνης	1: 75.14%, 2: 23.89%, 3: 0.96%
Οικογενειακό Ιστορικό	1: 50.87%, 2: 49.13%
Διάρκεια του ΣΔ	10.59 ± 8.11
Ηλικία	59.55 ± 11.05

Για την ανάπτυξη και την αξιολόγηση του μοντέλου εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας στα άτομα με ΣΔ Τύπου II, χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια με παραπάνω, ιατρικά δεδομένα που συλλέχτηκαν από το Διαβητολογικό Κέντρο του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου κατά την 6-ετή παρακολούθηση 173 ατόμων με ΣΔ Τύπου II. Το τελικό σύνολο δεδομένων ισούται με 1038 στιγμιότυπα και αποτελείται από τις τιμές των προδιαθεσικών

παραγόντων για κάθε ασθενή για κάθε έτος παρακολούθησης καθώς και εάν εμφάνισε ή όχι διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Το ποσοστό των ατόμων με ΣΔ Τύπου II που εμφάνισαν διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησής τους είναι ίσο με 24.85%. Τα στατιστικά χαρακτηριστικά του τελικού συνόλου δεδομένων, ανά προδιαθεσικό παράγοντα, παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.2. Για να ληφθεί υπόψη η χρονική εξέλιξη των προδιαθεσικών παραγόντων, εφαρμόστηκαν ως επιπλέον είσοδοι στο μοντέλο, οι μέσες τιμές του δείκτη μάζας σώματος και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, όπως προκύπτουν συνυπολογίζοντας για κάθε έτος παρακολούθησης τις αντίστοιχες μετρήσεις των προηγούμενων ετών και του τρέχοντος έτους.

6.3 Τεχνητό Νευρωνικό Δίκτυο με Κυματιδιακές Συναρτήσεις Ενεργοποίησης

Γενικά, το πρόβλημα εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης κάποιας νόσου, αντιμετωπίζεται με μεθοδολογίες ταξινόμησης. Για την ανάπτυξη των μοντέλων εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με ΣΔ Τύπου I και ΣΔ Τύπου II, εφαρμόζονται τεχνικές Τεχνητής Νοημοσύνης και πιο συγκεκριμένα ΤΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης (Wavelet Neural Networks - WNN).

Βασικές έννοιες των WNN: Τα WNN αποτελούν μία νέα κατηγορία ΤΝΔ, με ιδιαίτερες ικανότητες στην αναγνώριση και ταξινόμηση συστημάτων [179]. Η λογική τους βασίζεται στη συνδυασμένη χρήση του μετασχηματισμού κυματιδίων και των ΤΝΔ. Το κυματίδιο είναι συνάρτηση που μοιάζει με κύμα, ταλαντώνεται και φθίνει ταχύτατα. Κατά το μετασχηματισμό κυματιδίων, κατασκευάζεται μια οικογένεια συναρτήσεων που ορίζονται ως μετατοπίσεις και κλιμακώσεις μιας συνάρτησης $\psi(t)$ η οποία ονομάζεται μητρικό κυματίδιο.

$$\Omega_c = \left\{ \psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \right\} \quad (6.1)$$

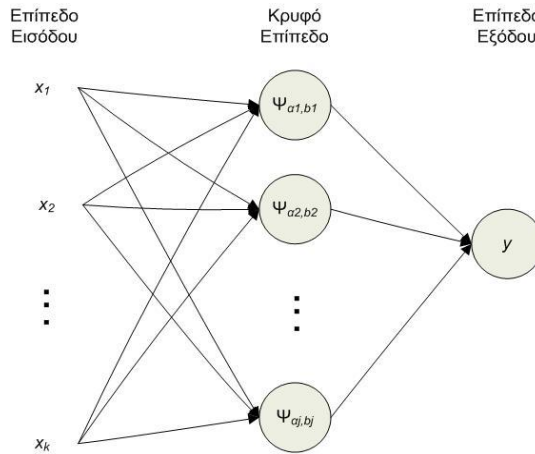
όπου Ω_c είναι η οικογένεια των κυματιδίων, a είναι η παράμετρος κλιμάκωσης (dilation) και b η παράμετρος μετατόπισης (translation). Το a ανήκει στο σύνολο των πραγματικών αριθμών ενώ το b στο σύνολο των πραγματικών θετικών αριθμών. Τα κυματίδια πρέπει να έχουν τις εξής ιδιότητες:

- Να ταλαντώνονται και το ολοκλήρωμά τους να είναι μηδέν.
- Τόσο το ψ όσο και ο μετασχηματισμός Fourier αυτού, πρέπει να είναι καλά εντοπισμένα, πράγμα που σημαίνει ότι και οι δύο συναρτήσεις πρέπει να συγκλίνουν στο μηδέν ταχύτατα.

Η αρχιτεκτονική ενός WNN πρόσθιας τροφοδότησης με ένα κρυφό επίπεδο και μία έξοδο (Σχήμα 6.1) εφαρμόζει τα κυματίδια ως συναρτήσεις ενεργοποίησης. Η έξοδος y του WNN υπολογίζεται από την ακόλουθη εξίσωση.

$$y(t) = \sum_{j=1}^L w_j \cdot \psi_{\alpha_j, b_j} \left(\sum_{k=1}^M w_{jk} x_k \right), \quad (6.2)$$

Όπου x_k είναι η k -στή είσοδος, w_j είναι το συναπτικό βάρος που συνδέει το νευρώνα εξόδου με τον j -στο νευρώνα του κρυφού επιπέδου, w_{jk} είναι το συναπτικό βάρος που συνδέει την k -στή είσοδο με τον j -στο νευρώνα του κρυφού επιπέδου, ενώ τα α_j, b_j αναπαριστούν τις παραμέτρους κλιμάκωσης και μετατόπισης, αντίστοιχα, του j -στου νευρώνα του κρυφού επιπέδου. Επιπλέον, τα M και L είναι το πλήθος των εισόδων και των νευρώνων στο κρυφό επίπεδο, αντίστοιχα.



Σχήμα 6.1: Αρχιτεκτονική του WNN πρόσθιας τροφοδότησης με ένα κρυφό επίπεδο και μία έξοδο

Στην παρούσα μελέτη, έγινε χρήση του βελτιωμένου υβριδικού WNN (Improved Hybrid WNN-*iHWNN*) [180], το οποίο προκύπτει εφαρμόζοντας απλές τροποποιήσεις στο WNN. Συγκεκριμένα, προστίθεται ένας όρος πόλωσης στο κρυφό επίπεδο, ενώ εφαρμόζεται η σιγμοειδής συνάρτηση ως συνάρτηση ενεργοποίησης στο νευρώνα εξόδου.

6.3.1 Αρχικοποίηση του *iHWNN*

Η επιλογή των αρχικών τιμών των παραμέτρων του *iHWNN* κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική. Σε αντίθεση με τα ΤΝΔ, που χρησιμοποιούν σιγμοειδή συναρτήσεις ενεργοποίησης, η αρχικοποίηση των παραμέτρων κλιμάκωσης και μετατόπισης, δεν θα έπρεπε να γίνεται τυχαία, αλλά να επωφελείται τα διαστήματα εισόδου για τα οποία τα κυματίδια είναι μη μηδενικά. Προς το σκοπό αυτό προτείνεται η ακόλουθη μεθοδολογία αρχικοποίησης των παραμέτρων. Έστω ότι το εύρος των τιμών της εισόδου x_k είναι $[x_{k \min}, x_{k \max}]$. Συμβολίζοντας με t_0 και σ_ψ το κέντρο και την ακτίνα της μητέρας κυματίδιο, ως προς το χρόνο, το εύρος του κυματιδίου ψ_{α_j, b_j} είναι $[b_j + \alpha_j \cdot t_0 - \alpha_j \cdot \sigma_\psi, b_j + \alpha_j \cdot t_0 + \alpha_j \cdot \sigma_\psi]$. Για να καλύψει το κυματίδιο ψ_{α_j, b_j} το εύρος τιμών όλων των εισόδων θα πρέπει:

$$b_j + \alpha_j \cdot t_0 - \alpha_j \cdot \sigma_\psi = \sum_{k=1}^M w_{jk} \cdot x_{k \min} \quad (6.3)$$

$$b_j + \alpha_j \cdot t_0 + \alpha_j \cdot \sigma_\psi = \sum_{k=1}^M w_{jk} \cdot x_{k \max} \quad (6.4)$$

Από τις Εξισώσεις 7.3 και 7.4, προκύπτουν οι αρχικές τιμές των παραμέτρων κλιμάκωσης και μετατόπισης (Εξισώσεις 7.5 και 7.6), οι οποίες εγγυώνται ότι τα κυματίδια επεκτείνονται σε όλο το εύρος τιμών εισόδου.

$$\alpha_j = \frac{\sum_{k=1}^M w_{jk} \cdot (x_{k \max} - x_{k \min})}{2 \cdot \sigma_\psi} \quad (6.5)$$

$$b_j = \frac{\sum_{k=1}^M w_{jk} \cdot x_{k \max} \cdot (\sigma_\psi - t_0) + \sum_{k=1}^M w_{jk} \cdot x_{k \min} \cdot (\sigma_\psi + t_0)}{2 \cdot \sigma_\psi} \quad (6.6)$$

Οι αρχικές τιμές των συνδυαστικών βαρών είναι λιγότερο καθοριστικές, για αυτό το λόγο λαμβάνουν τυχαίες μικρές τιμές. Επιπλέον, η πόλωση αρχικοποιείται στη μέση τιμή των δεδομένων εξόδου. Εάν για παράδειγμα έχουμε N δείγματα στο σύνολο εκπαίδευσης, η αρχική τιμή της πόλωσης υπολογίζεται από την ακόλουθη εξίσωση:

$$bias = \sum_{i=1}^N \frac{y_{real_i}}{N} \quad (6.7)$$

6.3.2 Εκπαίδευση του iHWNN

Η εκπαίδευση του iHWNN είναι επιβλεπόμενη, όπου τα δεδομένα εξόδου αποτελούνται από 1 και 0, που αντιστοιχούν στην εμφάνιση και μη της νόσου, αντίστοιχα, για το συγκεκριμένο ασθενή κατά το συγκεκριμένο έτος παρακολούθησής του. Για την εκπαίδευση του iHWNN χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος όπισθεν διάδοσης σφαλμάτων (backpropagation) κατά τον οποίο ελαχιστοποιείται κατάλληλη συνάρτηση σφάλματος (J) που περιλαμβάνει τις διαφορές των προβλέψεων από τις πραγματικές τιμές της εξόδου. Για την αποφυγή τοπικών ελαχίστων κατά την εκπαίδευση, χρησιμοποιούνται δύο όροι ορμής (momentum). Οι παράμετροι του iHWNN ενημερώνονται με βάση τις ακόλουθες εξισώσεις:

$$P_r = P_{r-1} - \eta \frac{\partial J}{\partial P_{r-1}} + a_1 \Delta P_{r-1} + a_2 \Delta P_{r-2} \quad (6.8)$$

$$J = \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} (y_{pred_i} - y_{real_i})^2 \quad (6.9)$$

Όπου το P_r μπορεί να συμβολίζει τα συνδεδετικά βάρη (w_j, w_{jk}), την πόλωση (bias) ή τις παραμέτρους κλιμάκωσης και μετατόπισης (α_j, b_j). Με y_{pred_i}, y_{real_i} , αναπαριστώνται η έξοδος του iHWNN και η πραγματική έξοδος του συστήματος, αντίστοιχα. Επιπλέον, με a_1, a_2 συμβολίζονται οι συντελεστές του πρώτου και του δεύτερου όρου ορμής. Όπως προκύπτει από την Εξίσωση 7.9, η παράγωγος της συνάρτησης J ως προς κάποια παράμετρο υπολογίζεται ως εξής:

$$\frac{\Delta J}{\Delta P_{r-1}} = \sum_{i=1}^N e_i \cdot \frac{\Delta y_{pred_i}}{\Delta P_{r-1}} \quad (6.10)$$

$$e_i = y_{pred_i} - y_{real_i} \quad (6.11)$$

Οι μερικές παράγωγοι της εξόδου του iHWNN ως προς τις παραμέτρους, υπολογίζονται από τις ακόλουθες εξισώσεις

$$\frac{\Delta y_{pred_i}}{\Delta w_j} = \dot{f}_s(y + bias) \cdot \psi_{\alpha_j, b_j}(Xw_j) \quad (6.12)$$

$$\frac{\Delta y_{pred_i}}{\Delta w_{j,k}} = \dot{f}_s(y + bias) \cdot \dot{\psi}_{\alpha_j, b_j}(Xw_j) \cdot x_k \quad (6.13)$$

$$\frac{\Delta y_{pred_i}}{\Delta \alpha_j} = -\dot{f}_s(y + bias) \cdot w_j \cdot \left(\frac{1}{2 \cdot \alpha_j} \cdot \psi_{\alpha_j, b_j}(Xw_j) + \dot{\psi}_{\alpha_j, b_j}(Xw_j) \cdot \frac{Xw_j - b_j}{a_j^2} \right) \quad (6.14)$$

$$\frac{\Delta y_{pred_i}}{\Delta b_j} = -\dot{f}_s(y + bias) \cdot w_j \cdot \dot{\psi}_{\alpha_j, b_j}(Xw_j) \cdot \frac{1}{a_j} \quad (6.15)$$

$$\frac{\Delta y_{pred_i}}{\Delta bias} = \dot{f}_s(y + bias) \quad (6.16)$$

Όπου με Xw_j συμβολίζουμε την είσοδο στο j-στο νευρώνα του κρυφού επιπέδου (Εξίσωση 7.17), ενώ με f_s τη σιγμοειδή συνάρτηση.

$$Xw_j = \sum_{k=1}^M w_{j,k} \cdot x_k \quad (6.17)$$

Κατά την εφαρμογή του αλγόριθμου όπισθεν διάδοσης σφαλμάτων, η ταχύτητα σύγκλισης επηρεάζεται σημαντικά από το ρυθμό εκμάθησης (η). Εάν για παράδειγμα είναι μεγαλύτερος

από όσο πρέπει, ο αλγόριθμος εκπαίδευσης απομακρύνεται από το ελάχιστο, ενώ όταν είναι μικρότερος, καθυστερεί να συγκλίνει. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος, στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκε ο ρυθμός εκμάθησης να μεταβάλλεται δυναμικά κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης. Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε ο αλγόριθμος που προτάθηκε στο πλαίσιο της ερευνητικής μελέτης [181][180]. Σε κάθε επανάληψη του αλγόριθμου εκπαίδευσης (r), συγκρίνεται η τιμή της συνάρτησης σφάλματος, με την προηγούμενη τιμή της και με βάση το αποτέλεσμα της σύγκρισης ο ρυθμός εκμάθησης και οι δύο όροι ορμής λαμβάνουν νέες τιμές για την επόμενη επανάληψη. Η ενημέρωση των παραμέτρων είναι δεκτή μόνο στην περίπτωση που το μέσο τετραγωνικό σφάλμα μειώνεται. Πιο συγκεκριμένα κατά την r -οστή επανάληψη, ο αλγόριθμος ενημέρωσης του ρυθμού εκμάθησης πραγματοποιεί τα ακόλουθα:

Υπόθεση 1: Εάν $J_{r+1} < J_r$ τότε:

- $\eta_{r+1} = f_1 \cdot \eta_r$
- $a_{1r+1} = a_{1r}, a_{2r+1} = a_{2r}$

Υπόθεση 2: Εάν $J_r \leq J_{r+1} < f_2 \cdot J_r$ τότε:

- $\eta_{r+1} = f_3 \cdot \eta_r$
- $a_{1r+1} = 0, a_{2r+1} = 0$

Υπόθεση 3: $f_2 \cdot J_r < J_{r+1}$ τότε

- $\eta_{r+1} = f_3 \cdot \eta_r$
- $a_{1r+1} = 0, a_{2r+1} = 0$
- $P_{r+1} = P_r$
- $J_{r+1} = J_r$

Όπου $f_1 = 1.05, f_2 = 1, f_3 = 0.7$

Η εκπαίδευση τερματίζεται όταν ο ρυθμός εκμάθησης μειώνεται κάτω από την τιμή 10^{-6} ή όταν ο αριθμός επαναλήψεων γίνει ίσος με 500.

Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί ότι στην παρούσα μελέτη, οι τιμές εισόδου και εξόδου κανονικοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν τιμές εντός του εύρους $[-1, 1]$. Οι κανονικοποιημένες τιμές προκύπτουν από την ακόλουθη εξίσωση:

$$z_{norm} = \frac{2 \cdot (z - z_{min})}{z_{max} - z_{min}} - 1 \quad (6.18)$$

όπου το z μπορεί να είναι κάποια από τις εισόδους ή η έξοδος του iHWNN.

6.4 Κριτήρια Αξιολόγησης

Για την αξιολόγηση της απόδοσης των μοντέλων εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, εφαρμόστηκε το κριτήριο της διασταυρωμένης επικύρωσης σε 10 μέρη. Το συγκεκριμένο κριτήριο χρησιμοποιείται για να αναδείξει την ικανότητα γενίκευσης των μοντέλων σε άγνωστα δεδομένα εισόδου και την αποφυγή υπερεκπαίδευσής τους σε συγκεκριμένα δεδομένα. Το σύνολο των δεδομένων χωρίζεται σε 10 ίσα μέρη κάθε ένα από τα οποία περιλαμβάνει ίσο ποσοστό κλάσεων. Σε κάθε επανάληψη, ένα (1) μέρος του συνόλου, διαφορετικό κάθε φορά, χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση (δεδομένα ελέγχου) και τα υπόλοιπα εννέα (9) μέρη για την εκπαίδευση του ταξινομητή (δεδομένα εκπαίδευσης). Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί ότι οι εκπαιδεύσεις είναι ανεξάρτητες, δηλαδή, σε κάθε επανάληψη τα μοντέλα επαναρχικοποιούνται έτσι ώστε να μην χρησιμοποιείται πληροφορία από προηγούμενη εκπαίδευση. Στο τέλος κάθε επανάληψης υπολογίζεται το κριτήριο απόδοσης και κατά την ολοκλήρωση των 10 επαναλήψεων εξάγεται η μέση τιμή των 10 κριτηρίων απόδοσης.

Κριτήριο απόδοσης, αποτελεί η ανάλυση Λειτουργικών Χαρακτηριστικών Δέκτη (Receiver Operating Characteristics - ROC). Το συγκεκριμένο κριτήριο χρησιμοποιείται ευρέως για την αξιολόγηση της διαγνωστικής ποιότητας των μοντέλων πρόβλεψης εμφάνισης κάποιας νόσου. Η διαγνωστική ποιότητα αναφέρεται στην ικανότητα να μοντέλων να αποτιμούν υψηλή τιμή πιθανότητας εμφάνισης της νόσου σε άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να την εμφανίσουν και χαμηλή τιμή σε άτομα που βρίσκονται σε μικρό κίνδυνο. Για την εφαρμογή της ROC ανάλυσης, η πιθανότητα που εξάγεται από το μοντέλο συγκρίνεται με ένα σημείο απόφασης και στην περίπτωση που είναι μεγαλύτερη από αυτό, θεωρούμε ότι η εκτίμηση του μοντέλου είναι θετική για την εμφάνιση της αμφιβληστροειδοπάθειας, ενώ στην αντίθετη περίπτωση είναι αρνητική. Έπειτα υπολογίζονται οι συνιστώσες της ROC ανάλυσης: i) πλήθος των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (true positive-TP), ii) πλήθος των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων (true negative-TN), iii) πλήθος των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (false positive-FP), iv) πλήθος των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (false negative-FN). Θεωρώντας ότι με P και N συμβολίζεται το πλήθος των περιστατικών που εμφάνισαν διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και το πλήθος των περιστατικών που δεν εμφάνισαν τη νόσο, αντίστοιχα, υπολογίζονται οι ακόλουθοι δείκτες:

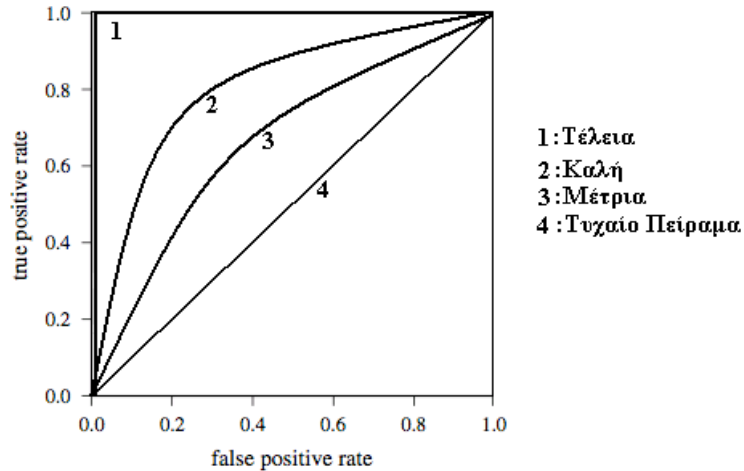
- Ακρίβεια (Accuracy-ACC). Αποτελεί μέτρο της εύστοχης εκτίμησης του μοντέλου για την εμφάνιση ή όχι της νόσου. Υπολογίζεται από τη σχέση: Ακρίβεια = $(TP+TN)/(P+N)$.

- Θετικός λόγος πιθανοφανειών ή ευαισθησία (Sensitivity-SEN). Η ευαισθησία είναι ιδιαίτερα σημαντικός δείκτης στην ιατρική διάγνωση, διότι δείχνει την ικανότητα του μοντέλου να προειδοποιεί έγκαιρα για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Υπολογίζεται από τη σχέση: $\text{Ευαισθησία} = \text{TP} / \text{P}$.
- Αρνητικός λόγος πιθανοφανειών ή ειδικότητα (Specificity-SPE). Η ειδικότητα αποτελεί μέτρο πρόγνωσης του χαμηλού κινδύνου εμφάνισης της νόσου και υπολογίζεται από τη σχέση: $\text{Ειδικότητα} = \text{TN} / \text{N}$
- Θετική Προγνωστική Αξία (Positive Predictive Value – PPV ή Precision). Ποσοστό των θετικών αποτελεσμάτων του μοντέλου που ήταν πράγματι θετικά. Δίνεται από τη σχέση: $\text{PPV} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FP})$. Ουσιαστικά εκφράζει την ακρίβεια με την οποία ένα θετικό αποτέλεσμα συνεπάγεται την εμφάνιση της επιπλοκής.
- Αρνητική Προγνωστική Αξία (Negative Predictive Value – NPV). Εκφράζει την ακρίβεια με την οποία ένα αρνητικό αποτέλεσμα προβλέπει την απουσία της επιπλοκής. Δίνεται από τη σχέση: $\text{NPV} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FN})$.
- Ποσοστό των Ψευδώς Αρνητικών Αποτελεσμάτων (False Negative Rate – FNR). Είναι συμπληρωματικό μέγεθος της Ευαισθησίας και δίνεται από τη σχέση: $\text{FNR} = \text{FN} / \text{P} = \text{FN} / (\text{TP} + \text{FN})$.
- Ποσοστό των Ψευδώς Θετικών Αποτελεσμάτων (False Positive Rate – FPR). Υπολογίζεται από τη σχέση: $\text{FP} / \text{N} = \text{FP} / (\text{FP} + \text{TN})$.

Η επιλογή του σημείου απόφασης κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική καθώς επηρεάζει τη διακριτική ικανότητα του μοντέλου. Την ικανότητα δηλαδή να διακρίνει την παθολογική κατάσταση από την υγιή. Για την αξιολόγηση της διαγνωστικής ικανότητας ενός μοντέλου ανεξαρτήτως του σημείου απόφασης χρησιμοποιούνται οι καμπύλες ROC. Η χρήση διαφορετικών σημείων απόφασης, συνεπάγεται μεταβολή των FPR και FNR καθώς και της ευαισθησίας και της ειδικότητας. Η ROC καμπύλη προκύπτει από το συνεχές γράφημα που ορίζουν τα ζεύγη σημείων (FPR, FNR) για όλες τις δυνατές τιμές του διαχωριστικού σημείου. Περιλαμβάνονται και οι δύο ακραίες περιπτώσεις, να είναι όλες οι τιμές της εξόδου των μοντέλων ενδεικτικές εμφάνισης της νόσου και να μην είναι καμία τιμή ενδεικτική εμφάνισης της νόσου. Η ROC καμπύλη εκφράζει δηλαδή τη διακύμανση της ποιότητας της διάγνωσης, καθώς μεταβάλλεται σταδιακά το διαχωριστικό όριο.

Τυπική αναπαράσταση ROC καμπύλης παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.2. Το σημείο της καμπύλης ROC που βρίσκεται πλησιέστερα στην πάνω αριστερή γωνία του τετραγώνου (όπου το Ποσοστό των Αληθών Θετικών είναι ίσο με 1 (100% Ευαισθησία) και το Ποσοστό των Ψευδώς Θετικών είναι ίσο με 0 (100% Ειδικότητα)) αντιστοιχεί στο βέλτιστο διαχωριστικό σημείο, στο σημείο δηλαδή με τη βέλτιστη αναλογία αληθώς θετικών και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Το

σημείο (0,1) ονομάζεται και “τέλεια ταξινόμηση”. Μία εντελώς τυχαία εικασία (random guess) για την έξοδο, για παράδειγμα μία απόφαση που να βασίζεται στο αποτέλεσμα της ρίψης ενός νομίσματος, θα έδινε ένα σημείο πάνω στη διαγώνια γραμμή. Σημεία πάνω από τη διαγώνιο αντιπροσωπεύουν καλά αποτελέσματα, ενώ όσο πιο κοντά στη διαγώνιο βρισκόμαστε τόσο χειρότερη είναι η απόδοση της δοκιμασίας. Σημεία κάτω από τη διαγώνιο αντιστοιχούν σε μοντέλο με χαμηλή απόδοση, του οποίου τα αποτελέσματα πρέπει να αντιστραφούν για να επιτευχθεί ένα αξιοπρεπές μοντέλο.

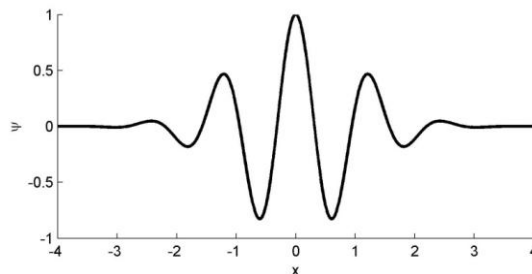


Σχήμα 6.2: Τυπικές ROC καμπύλες

6.5 Αποτελέσματα–Συζήτηση

Στην παρούσα διατριβή, επιλέχτηκε το κυματίδιο Morlet ως μητέρα κυματίδιο διότι έχει υψηλή ανάλυση και στα δύο πεδία, του χρόνου και των συχνοτήτων. Η συνάρτηση που το περιγράφει δίνεται από την ακόλουθη Εξίσωση

$$\psi(x) = e^{-\frac{x^2}{2}} \cdot \cos(5 \cdot x) \tag{6.19}$$



Σχήμα 6.3: Κυματίδιο Morlet

Η μορφή του Morlet κυματιδίου απεικονίζεται στο Σχήμα 6.3. Κατά την εκπαίδευση των μοντέλων η αρχική τιμή του ρυθμού εκμάθησης καθώς και οι τιμές των συντελεστών των όρων ορμής, επιλέχθηκαν με βάση τη μέθοδο δοκιμής και λάθους, και παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.3

Πίνακας 6.3: Ρύθμιση των παραμέτρων εκπαίδευσης των μοντέλων

Αρχικός ρυθμός εκμάθησης (η_0)	0.05
Συντελεστής πρώτου όρου ορμής (a_1)	0.0001
Συντελεστής δεύτερου όρου ορμής (a_2)	0.0001

6.5.1 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1

Όπως έχει προαναφερθεί, το σύνολο των δεδομένων προέκυψε από την παρακολούθηση 55 ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι για το χρονικό διάστημα των 5 χρόνων. Το τελικό σύνολο δεδομένων αποτελείται από 275 στιγμιότυπα [182].

Οι δείκτες της ROC ανάλυσης, όταν το σημείο απόφασης είναι ίσο με 0.5 παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.4. Κάθε γραμμή του Πίνακα 6.4 αντιστοιχεί σε μία επανάληψη κατά την εφαρμογή της διασταυρωμένης επικύρωσης σε 10 ίσα μέρη. Από τους δείκτες της ROC ανάλυσης, παρατηρούμε ότι το μοντέλο επιτυγχάνει υψηλή ακρίβεια (97.84). Παράλληλα, οι δείκτες της ευαισθησίας και της ειδικότητας είναι ίσοι με 91.90 και 99.03 αντίστοιχα, αποδεικνύοντας ότι το μοντέλο είναι ικανό να παράγει ακριβείς και αξιόπιστες διαγνωστικές προβλέψεις για την εμφάνιση της νόσου.

Για κάθε επανάληψη κατά την εφαρμογή της διασταυρωμένης επικύρωσης σε 10 ίσα μέρη, υπολογίστηκαν οι καμπύλες ROC στα αντίστοιχα σύνολα ελέγχου. Στο Σχήμα 6.4 παρουσιάζονται οι καμπύλες ROC που αντιστοιχούν στη βέλτιστη και στη λιγότερο επιτυχή απόδοση του μοντέλου. Από το Σχήμα 6.4 φαίνεται ότι κατά τη βέλτιστη απόδοση του μοντέλου, η ROC καμπύλη προσεγγίζει την τέλεια ταξινόμηση. Επιπλέον, ακόμα και στην περίπτωση της λιγότερο επιτυχής απόδοσης του μοντέλου, η ROC καμπύλη είναι απομακρυσμένη από τη διαγώνιο, αναδεικνύοντας έτσι την υψηλή διακριτική ικανότητα του μοντέλου.

Το μοντέλο iHWNN συγκρίθηκε με άλλα 2 μοντέλα εκτίμησης εμφάνισης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας [182]. Τα μοντέλα αυτά βασίζονται στη χρήση ενός ΝΔ πρόσθιας τροφοδότησης με σιγμοειδείς συναρτήσεις ενεργοποίησης (Feedforward Neuran Network-FNN), και ενός δέντρου ταξινόμησης και κατηγοριοποίησης (Classification and Regression Tree-CART), αντίστοιχα. Για λόγους αξιοπιστίας της σύγκρισης, για την ανάπτυξη και την αξιολόγηση όλων των μοντέλων έγινε χρήση του ίδιου συνόλου δεδομένων. Στον Πίνακα 6.5 παρουσιάζονται οι μέσες τιμές των δεικτών της ROC ανάλυσης κατά την εφαρμογή της διασταυρωμένης επικύρωσης σε 10 ίσα μέρη για τα τρία μοντέλα. Παρατηρούμε ότι το iHWNN παρουσιάζει αρκετά υψηλότερο δείκτη ευαισθησίας, γεγονός που σημαίνει ότι έχει μεγαλύτερη ικανότητα στο να αναγνωρίζει την παθολογική κατάσταση. Επιπλέον, παρόλο που η ειδικότητα είναι αυξημένη και

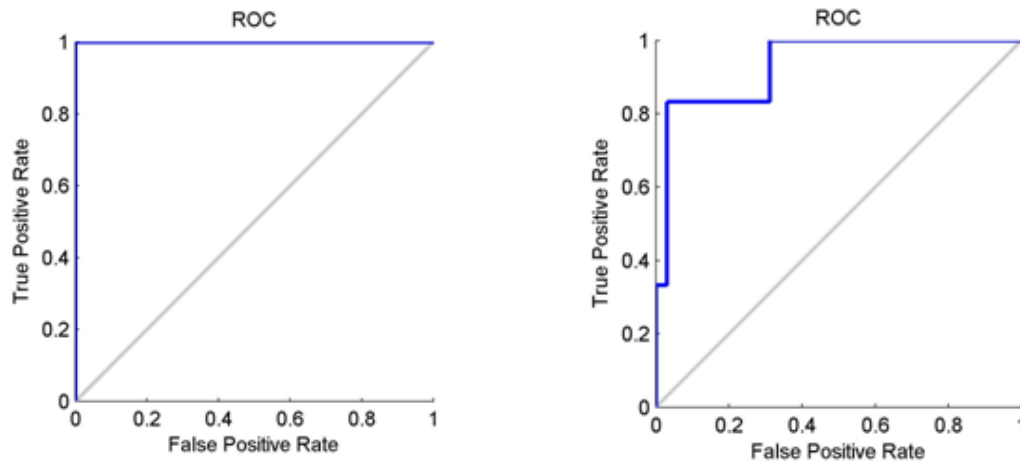
στα τρία μοντέλα, το iHWNN παρουσιάζει υψηλότερα επίπεδα και σε αυτό το δείκτη, αποδεικνύοντας ότι παράγει ελάχιστες εκτιμήσεις λανθασμένης προειδοποίησης. Από τα παραπάνω, είναι φανερό ότι το iHWNN επιδεικνύει καλύτερη απόδοση από τα υπόλοιπα δύο μοντέλα.

Πίνακας 6.4: Ανάλυση ROC εφαρμόζοντας την τιμή 0.5 ως σημείο απόφασης

	Δεδομένα Εκπαίδευσης						Δεδομένα Ελέγχου					
	ACC (%)	SEN (%)	FPR (%)	SPE (%)	PPV (%)	NPV (%)	ACC (%)	SEN (%)	FPR (%)	SPE (%)	PPV (%)	NPV (%)
1	97.00	82.14	0.00	100.00	100.00	96.52	100.00	100.00	0.00	100.00	100.00	100.00
2	99.10	94.64	0.00	100.00	100.00	98.93	97.30	100.00	3.23	96.77	85.71	100.00
3	99.40	96.43	0.00	100.00	100.00	99.28	94.59	83.33	3.23	96.77	83.33	96.77
4	99.70	98.21	0.00	100.00	100.00	99.64	100.00	100.00	0.00	100.00	100.00	100.00
5	99.70	98.21	0.00	100.00	100.00	99.64	100.00	100.00	0.00	100.00	100.00	100.00
6	99.70	98.18	0.00	100.00	100.00	99.64	100.00	100.00	0.00	100.00	100.00	100.00
7	99.70	98.21	0.00	100.00	100.00	99.64	97.30	83.33	0.00	100.00	100.00	96.88
8	99.70	98.21	0.00	100.00	100.00	99.64	94.59	83.33	3.23	96.77	83.33	96.77
9	99.70	98.21	0.00	100.00	100.00	99.64	97.30	83.33	0.00	100.00	100.00	96.88
10	99.70	98.18	0.00	100.00	100.00	99.64	97.30	85.71	0.00	100.00	100.00	96.77
Mean ± (std)	99.34 (0.85)	96.06 (5.03)	0.00 (0.00)	100.00 (0.00)	100.00 (0.00)	99.22 (0.98)	97.84 (2.13)	91.90 (8.56)	0.97 (1.56)	99.03 (1.56)	95.24 (7.69)	98.41 (1.68)

6.5.2 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2

Ακολούθως παρουσιάζονται τα αποτελέσματα κατά την αξιολόγηση του μοντέλου εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με ΣΔ Τύπου II. Θεωρώντας ότι και σε αυτή την περίπτωση, το σημείο απόφασης είναι ίσο με 0.5, προκύπτουν οι δείκτες της ROC ανάλυσης, που φαίνονται στον Πίνακα 6.6. Επιπλέον, στο Σχήμα 6.5, απεικονίζονται οι ROC καμπύλες που αντιστοιχούν στη βέλτιστη και στη λιγότερο επιτυχή απόδοση του μοντέλου, κατά την εφαρμογή της διασταυρωμένης επικύρωσης σε 10 ίσα μέρη



Σχήμα 6.4: Καμπύλες ROC που αντιστοιχούν στη βέλτιστη (αριστερά) και στη λιγότερο επιτυχή απόδοση (δεξιά) του μοντέλου εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με ΣΔ Τύπου Ι

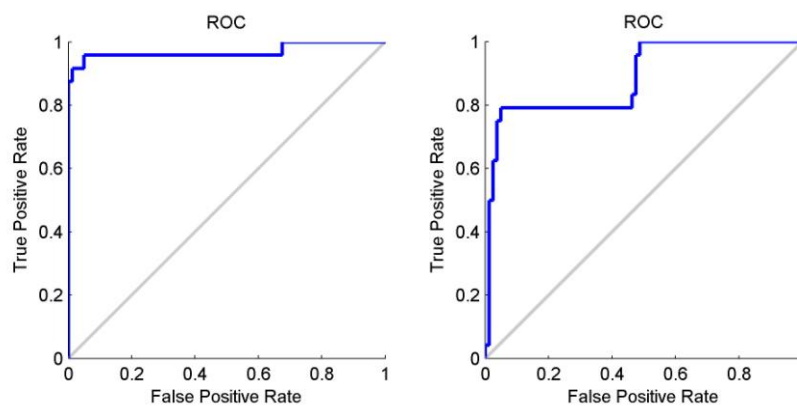
Πίνακας 6.5: Σύγκριση μοντέλων εκτίμησης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με ΣΔ Τύπου Ι

	FNN	CART	iHWNN
ACC	88	86	97.84
SEN	58	58	91.90
FPR	7	9	0.97
SPE	92	90	99.03
PPV	55	50	95.24
NPV	93	93	98.41

Παρατηρούμε ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα που αποτελούν τους πιο σημαντικούς δείκτες της ανάλυσης ROC, έχουν υψηλές τιμές, 84.91% και 96.50% αντίστοιχα, ενώ η ακρίβεια είναι ίση με 93.84. Επιπρόσθετα, το ποσοστό των Ψευδώς Θετικών Αποτελεσμάτων (FPR) είναι χαμηλό και ίσο με 3.50, ενώ οι δείκτες PPV και NPV έχουν υψηλές τιμές 87.92 και 95.58 αντίστοιχα, αναδεικνύοντας την ακρίβεια του μοντέλου να εκτιμά της εμφάνιση και την απουσία της νόσου. Επιπρόσθετα, οι καμπύλες ROC είναι απομακρυσμένες από τη διαγώνιο αποτελώντας ένα ακόμα αποδεικτικό στοιχείο της ικανότητας του μοντέλου να παράγει αξιόπιστες εκτιμήσεις του κινδύνου εμφάνισης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

Πίνακας 6.6: Ανάλυση ROC εφαρμόζοντας την τιμή 0.5 ως σημείο απόφασης

	Δεδομένα Εκπαίδευσης						Δεδομένα Ελέγχου					
	ACC (%)	SEN (%)	FPR (%)	SPE (%)	PPV (%)	NPV (%)	ACC (%)	SEN (%)	FPR (%)	SPE (%)	PPV (%)	NPV (%)
1	95.40	85.98	1.81	98.19	93.40	95.93	90.38	79.17	6.25	93.75	79.17	93.75
2	96.04	86.45	1.11	98.89	95.85	96.09	94.23	87.50	3.75	96.25	87.50	96.25
3	96.04	87.38	1.39	98.61	94.92	96.34	96.15	87.50	1.25	98.75	95.45	96.34
4	96.04	87.85	1.53	98.47	94.47	96.46	91.35	75.00	3.75	96.25	85.71	92.77
5	95.72	87.91	1.94	98.06	93.10	96.45	95.15	91.30	3.75	96.25	87.50	97.47
6	96.57	90.19	1.53	98.47	94.61	97.12	95.19	83.33	1.25	98.75	95.24	95.18
7	96.36	89.72	1.67	98.33	94.12	96.99	94.23	87.50	3.75	96.25	87.50	96.25
8	96.68	90.70	1.53	98.47	94.66	97.26	94.17	86.96	3.75	96.25	86.96	96.25
9	97.86	92.06	0.42	99.58	98.50	97.68	96.15	95.83	3.75	96.25	88.46	98.72
10	96.79	92.52	1.94	98.06	93.40	97.78	91.35	75.00	3.75	96.25	85.71	92.77
Mean ± (std)	96.35 (0.69)	89.08 (2.29)	1.49 (0.45)	98.51 (0.45)	94.70 (1.57)	96.81 (0.65)	93.84 (2.08)	84.91 (6.80)	3.50 (1.42)	96.50 (1.42)	87.92 (4.70)	95.58 (1.96)



Σχήμα 6.5: Καμπύλες ROC που αντιστοιχούν στη βέλτιστη (αριστερά) και στη λιγότερο επιτυχή απόδοση (δεξιά) του μοντέλου.εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με ΣΔ Τύπου II

Κεφάλαιο 7. Συμπεράσματα–Μελλοντική Έρευνα

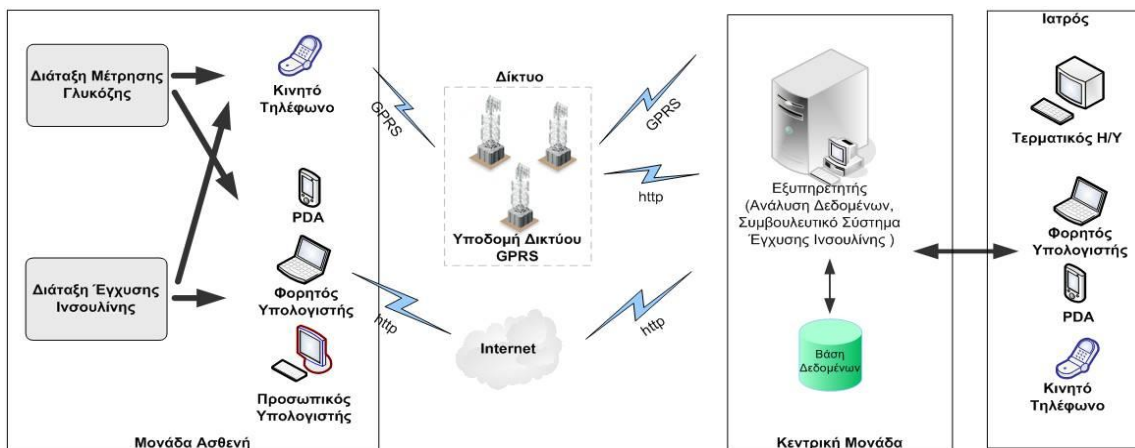
Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, παρουσιάστηκαν πρωτότυπα συστήματα υποστήριξης εξατομικευμένων ιατρικών αποφάσεων για τα άτομα με ΣΔ. Τα συστήματα στοχεύουν στην παραγωγή εξατομικευμένης θεραπείας, η οποία θα ανταποκρίνεται στις ιδιαίτερες απαιτήσεις που έχει ο οργανισμός κάθε ατόμου με ΣΔ. Συγκεκριμένα, σχεδιάστηκε και αναπτύχθηκε ΣΣΕΙ καθώς και μοντέλα εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης μακροπρόθεσμων επιπλοκών του ΣΔ για τα άτομα με ΣΔ Τύπου I και ΣΔ Τύπου II, εστιάζοντας στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Ακολούθως παρουσιάζονται τα συμπεράσματα και οι μελλοντικές ενέργειες για κάθε ένα από τα συστήματα.

7.1 Συμβουλευτικό Σύστημα Έγχυσης Ινσουλίνης

Το ΣΣΕΙ εκτιμά σε πραγματικό χρόνο τους απαιτούμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης ώστε να διατηρούνται τα επίπεδα της γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων. Για την ανάπτυξη του εφαρμόστηκε αυτοσυντονιζόμενος NMPC ελεγκτής. Το βασικότερο χαρακτηριστικό του ΣΣΕΙ είναι η ικανότητα του να παρέχει εξατομικευμένη θεραπεία και να αναπροσαρμόζεται στο διαρκώς μεταβαλλόμενο και μη προβλέψιμο χαρακτήρα του μεταβολισμού γλυκόζης που υφίσταται σε κάθε άτομο με ΣΔ Τύπου I. Η πρωτοτυπία του έγκειται στην ανάπτυξη προσαρμοστικού αλγόριθμου ενημέρωσης των παραμέτρων του ελεγκτή καθώς και στη χρήση του εξατομικευμένου μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης.

Προς την ανάπτυξη του ΣΣΕΙ πραγματοποιήθηκαν πολλαπλά υπολογιστικά πειράματα με τη χρήση διαφορετικών υπολογιστικών μοντέλων προσομοίωσης ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι καθώς και μία κλινική δοκιμή. Αρχικά, αξιολογήθηκε με δεδομένα που παρήχθησαν από *in silico* μοντέλο ατόμου με ΣΔ Τύπου Ι με πολύ μεγάλη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Έπειτα εξετάστηκε ενδονοσοκομειακά υπό ελεγχόμενες συνθήκες σε ένα άτομο με ΣΔ Τύπου Ι. Τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής οδήγησαν στη βελτίωση του ΣΣΕΙ. Συγκεκριμένα αναπτύχθηκε προσαρμοστικός αλγόριθμος ενημέρωσης των παραμέτρων ενώ βελτιώθηκε το μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης προσθέτοντας ένα ΔΜ κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης και αντικαθιστώντας το ΔΜ απορρόφησης γλυκόζης από το έντερο με ένα αντίστοιχο, πιο πρόσφατο και πιο ακριβές. Για την αξιολόγηση του βελτιωμένου ΣΣΕΙ έγινε χρήση πιο κατάλληλου και αξιόπιστου υπολογιστικού μοντέλου προσομοίωσης ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι (UVa T1DM προσομοιωτής).

Τα μοντέλα μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης, αξιολογήθηκαν αναδρομικά με δεδομένα που συλλέχθηκαν από τα ημερολόγια 12 (δώδεκα) ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι για το χρονικό διάστημα που εφαρμόζαν αντλία έγχυσης ινσουλίνης και ΔΣΜΓ. Οι εκτιμώμενες καμπύλες γλυκόζης προσεγγίζουν τις πραγματικές καμπύλες γλυκόζης ακόμα και στην περίπτωση που ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων είναι μεγάλος (60 min). Επιπρόσθετα, όπως προκύπτει από τις Δυναμικές Καμπύλες Clarke και τη ROC ανάλυση, τα κλινικώς σημαντικά σφάλματα έχουν μικρό ποσοστό και αφορούν κυρίως τη ζώνη των υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι τα μοντέλα είναι ικανά να συλλαμβάνουν εξατομικευμένα το μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης ατόμου με ΣΔ Τύπου Ι. Το βελτιωμένο μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης, ωστόσο, κρίθηκε πιο κατάλληλο για την ενσωμάτωσή του στο ΣΣΕΙ, διότι λαμβάνει υπόψη εκτός των άλλων και τις καθυστερήσεις κατά την κινητική της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο. Το ΣΣΕΙ εξετάστηκε στον εικονικό πληθυσμό των 10 ενηλίκων με ΣΔ Τύπου Ι του προσομοιωτή UVa T1DM, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από ευρεία διαφοροποίηση ως προς τις παραμέτρους τους (ευαισθησία στην ινσουλίνη, βάρος, κ.α). Πραγματοποιήθηκαν πολλαπλά υπολογιστικά πειράματα που στόχευαν στην αξιολόγηση της ικανότητας του ΣΣΕΙ να διαχειρίζεται ρεαλιστικές συνθήκες, όπως είναι οι καταστάσεις νηστείας, διαταραχές γευμάτων, καθυστερήσεις, διαφορετικές συμπεριφορές του μεταβολισμού γλυκόζης ανάμεσα στα άτομα με ΣΔ Τύπου Ι, και λανθασμένες εκτιμήσεις της ποσότητας των περιεχόμενων υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα. Για όλα τα σενάρια προσομοίωσης, επιτυγχάνει να προλαμβάνει τις αυξήσεις των επιπέδων της μεταγευματικής γλυκόζης και να αποφεύγει κρίσιμα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Επιπλέον, το ΣΣΕΙ συγκρίθηκε με ένα ελεγκτή γλυκόζης βασισμένο σε ΑΟΔ έλεγχο και επέδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και ικανότητα να διαχειρίζεται τις διαφορετικές συμπεριφορές του μεταβολισμού γλυκόζης που υφίστανται μεταξύ των ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι.



Σχήμα 7.1: Γενική αρχιτεκτονική του ολοκληρωμένου συστήματος που αναπτύχθηκε στο πλαίσιο του ερευνητικού έργου SMARTDIAB

ΤΟ ΣΣΕΙ σχεδιάστηκε και αναπτύχθηκε στο πλαίσιο του ερευνητικού έργου με τίτλο «Ευφυές Σύστημα Διαχείρισης Διαβητικών Ασθενών-SMARTDIAB», που στόχευε στην ανάπτυξη ολοκληρωμένου συστήματος για την τηλε-παρακολούθηση και τηλε-διαχείριση των ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι (Σχήμα 7.1).

Μελλοντικές επεκτάσεις της συγκεκριμένης μελέτης, αφορούν στον τρόπο αξιολόγησης του ΣΣΕΙ και σε περαιτέρω βελτιώσεις του. Συγκεκριμένα, το μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης θα αξιολογηθεί με επιπλέον δεδομένα που θα συλλεχθούν από τα ημερολόγια ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι. Επιπρόσθετα, κρίνεται απαραίτητη η κλινική αξιολόγηση του τελικού ΣΣΕΙ, η οποία θα γίνει ενδονοσοκομειακά υπό ελεγχόμενες συνθήκες. Για τη βελτίωση του ΣΣΕΙ, θα διερευνηθούν νέα μοντέλα μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης, τα οποία θα βασίζονται σε προηγμένες τεχνικές μοντελοποίησης. Τα χαρακτηριστικά που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη προς την ανάπτυξή τους, είναι ο βαθμός πολυπλοκότητας, η ικανότητα να ρυθμίζονται (επιλογή παραμέτρων) ή να εκπαιδεύονται, αναδρομικά, με δεδομένα που είναι διαθέσιμα στην κλινική πράξη, και η ακρίβεια τους. Περαιτέρω έρευνα, θα πραγματοποιηθεί προς την εύρεση πρωτότυπων αλγόριθμων ελαχιστοποίησης της συνάρτησης κόστους οι οποίοι θα συγκλίνουν ταχύτατα και θα έχουν μεγάλη ακρίβεια. Επιπλέον, θα αναπτυχθούν και θα δοκιμαστούν αλγόριθμοι ενημέρωσης του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης, ώστε να μεταβάλλεται σε πραγματικό χρόνο για να διασφαλίζεται η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός των αποδεκτών ορίων. Παράλληλα, ερευνητικό ενδιαφέρον παρουσιάζει και η ανάπτυξη ελεγκτή γλυκόζης βασισμένο σε υβριδικές μεθοδολογίες όπως είναι η συνδυασμένη χρήση του MPC και του ΑΟΔ ελεγκτή. Μελλοντική ενέργεια αποτελεί και η εκτενής διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο επηρεάζει η φυσική άσκηση το μεταβολισμό γλυκόζης και η μετέπειτα ενσωμάτωσή της στο ΣΣΕΙ.

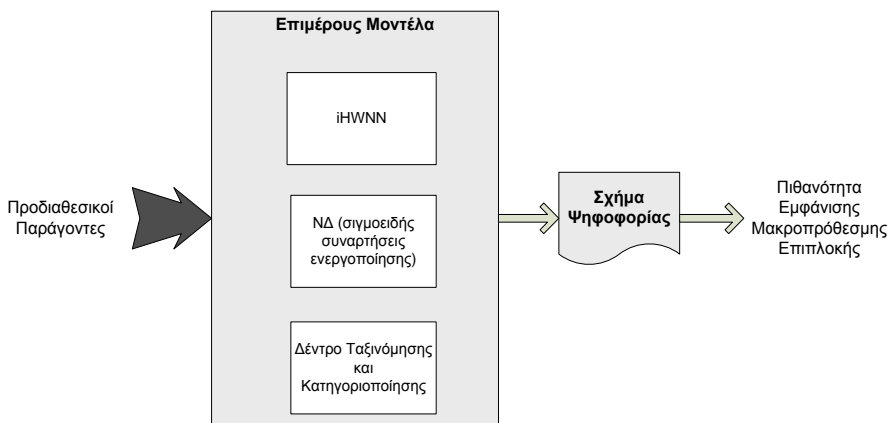
7.2 Μοντέλα Εκτίμησης της Πιθανότητας Εμφάνισης Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας

Στο πλαίσιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής παρουσιάστηκαν μοντέλα εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης μακροπρόθεσμων επιπλοκών του ΣΔ εστιάζοντας στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Προς αυτή την κατεύθυνση συλλέχθηκαν ιατρικά δεδομένα εργαστηριακών μετρήσεων και προσωπικού ιατρικού φακέλου ατόμων με ΣΔ Τύπου I και Τύπου II. Τα δεδομένα προέκυψαν από την παρακολούθηση των ατόμων με ΣΔ Τύπου I και ΣΔ Τύπου II για το χρονικό διάστημα των 5 και 6 χρόνων, αντίστοιχα, από το Διαβητολογικό Κέντρο του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών. Η ανάπτυξη των μοντέλων εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με ΣΔ, βασίστηκε στη χρήση ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης. Είσοδοι στα μοντέλα αποτελούν προδιαθεσικοί και προστατευτικοί παράγοντες που σχετίζονται ισχυρά με τη νόσο, ενώ έξοδός τους είναι η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου σε βάθος χρόνου. Το μοντέλο εκτίμησης της πιθανότητας εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με ΣΔ Τύπου I συγκρίθηκε με ένα απλό ΝΔ πρόσθιας τροφοδότησης με σιγμοειδείς συναρτήσεις ενεργοποίησης και με ένα δέντρο ταξινόμησης και κατηγοριοποίησης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ROC ανάλυσης η απόδοση του μοντέλου με βάση το ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης, είναι σημαντικά μεγαλύτερη από τα υπόλοιπα μοντέλα, ενώ παρουσιάζει ιδιαίτερη ικανότητα πρόγνωσης του υψηλού κινδύνου εμφάνισης της νόσου.

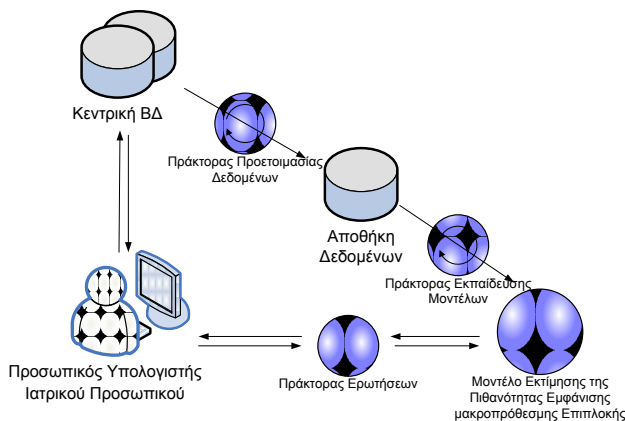
Μελλοντικές ενέργειες, αφορούν στην εφαρμογή της ίδιας μεθοδολογίας προς την ανάπτυξη μοντέλων αποτίμησης του κινδύνου εμφάνισης περισσότερων μακροπρόθεσμων επιπλοκών του ΣΔ. Παράλληλα, για να βελτιωθεί η απόδοση, τα μοντέλα, θα ενσωματωθούν σε συστήματα υποστήριξης ιατρικών αποφάσεων για τα άτομα με ΣΔ Τύπου I και ΣΔ Τύπου II, αντίστοιχα. Τα συστήματα αυτά θα βασίζονται στη συνδυασμένη χρήση ενός απλού ΝΔ, ενός δέντρου ταξινόμησης και κατηγοριοποίησης και του ΝΔ με κυματιδιακές συναρτήσεις ενεργοποίησης. Συγκεκριμένα, η έξοδος κάθε μοντέλου θα εισέρχεται σε κατάλληλο σχήμα ψηφοφορίας (voting scheme), το οποίο θα είναι υπεύθυνο για το συνδυασμό των επιμέρους εξόδων και την εξαγωγή της τελικής πιθανότητας εμφάνισης της νόσου (Σχήμα 7.2).

Τα συστήματα υποστήριξης ιατρικών αποφάσεων θα είναι δικτυακά προσβάσιμα και συνδεδεμένα με Ηλεκτρονικό Ιατρικό Φάκελο. Η γενική αρχιτεκτονική τους παρουσιάζεται στο Σχήμα 7.3. Η Αποθήκη Δεδομένων (ΑΔ) θα αντλεί δεδομένα από την κεντρική ΒΔ, μέσω ενός πράκτορα που θα βασίζεται σε τεχνολογίες SQL Server Integration Services (SSIS). Το κύριο πακέτο του πράκτορα θα αποτελείται από τρία (3) υποπακέτα: i) υποπακέτο αναζήτησης και προετοιμασίας δεδομένων, το οποίο θα είναι υπεύθυνο για την άντληση και την προετοιμασία των δεδομένων από την κεντρική ΒΔ, ii) υποπακέτο εκπαίδευσης των μοντέλων, το οποίο θα δημιουργεί κατάλληλες όψεις δεδομένων τις οποίες και θα τροφοδοτεί στα μοντέλα ανάλυσης δεδομένων για την εκπαίδευσή τους, και iii) υποπακέτο συντήρησης, το οποίο θα είναι υπεύθυνο

για τη βελτιστοποίηση πινάκων και την περιοδική δημιουργία εφεδρικών αντιγράφων δεδομένων (backup). Το υποπακέτο αναζήτησης και προετοιμασίας δεδομένων θα είναι σχεδιασμένο έτσι ώστε να εκτελείται αυτόματα ανά χρονικά διαστήματα, τα οποία θα καθορίζονται από το ιατρικό προσωπικό. Το υποπακέτο εκπαίδευσης των μοντέλων, θα είναι συγχρονισμένο με το υποπακέτο αναζήτησης και προετοιμασίας δεδομένων και θα εκτελείται όταν ολοκληρωθεί η διαδικασία προετοιμασίας και εισαγωγής δεδομένων από την κεντρική ΒΔ. Το υποπακέτο συντήρησης θα δημιουργεί, καθημερινώς, αυξητικά εφεδρικά αντίγραφα δεδομένων και εβδομαδιαίως, ολοκληρωμένα εφεδρικά αντίγραφα δεδομένων. Ερωτήσεις στο μοντέλο θα αποστέλλονται από τον προσωπικό υπολογιστή του ιατρικού προσωπικού μέσω της Σύνδεσης Ενσωματωμένων Αντικειμένων για Διαχείριση Δεδομένων (Object Linking Embedding for Data Mining) και της DMX (Data Mining Extension) γλώσσας προγραμματισμού, η οποία είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία και την επεξεργασία μοντέλων ανάλυσης δεδομένων σε SQL εξυπηρετητή.



Σχήμα 7.2: Συνδυασμένη χρήση των επιμέρους μοντέλων για την εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης μακροπρόθεσμης επιπλοκής του ΣΔ



Σχήμα 7.3: Αρχιτεκτονική του συστήματος υποστήριξης ιατρικών αποφάσεων

Κεφάλαιο 8. Βιβλιογραφία

- [1] S. L. Aronoff, K. Berkowitz, B. Shreiner, and L. Want, "Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon", *Diabetes Spectrum*, vol. 17, Number 3, pp. 183-190, 2004
- [2] http://www.iatrikionline.gr/IB_84_WEB/amilini_exo.htm
- [3] A. Young, "Amylin's physiology and its role in diabetes", *Curr Opin Endocrinol Diabetes*, vol. 4, pp. 282-290, 1997
- [4] D. F. Kruger, P. Gattcomb, S. Owen, "Clinical implications of amylin and amylin deficiency", *Diabetes Educ*, vol. 25, pp. 389-397, 1999
- [5] R. Unger, "Glucagon physiology and pathophysiology", *N Engl J Med*, vol. 285, pp. 443-449, 1971
- [6] M. Perley, D. Kipnis, "Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects", *J Clin Invest*, vol. 46, pp. 1954-1962, 1967
- [7] Ι. Παμπούκας, Ι. Τσαβαρίδης, "Τι το νεότερο στη θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη;", *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 20, vol. 3, pp. 190-206, 2007
- [8] S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree, H. King, "Global Prevalence of Diabetes", *Diabetes Care*, vol. 27, pp. 1047-1053, 2004
- [9] Κ. Νικήτα, "Προσομοίωση Φυσιολογικών Συστημάτων", κεφ. 9, *Τζιόλας*, 2010
- [10] P. Maheux (Pfizer Ltd): "The evolving story of Insulin delivery: Inhaled Insulin"
- [11] J.A. Tanada, M. Lesho, M.J. Tierney "Keeping Watch on Glucose"
- [12] Α. Ι. Σώτηρα, "Προσομοίωση Μεταβολισμού Γλυκόζης- Ινσουλίνης σε Παιδιά με Διαβήτη Τύπου Ι με χρήση Απαιτών Πιθανοτικών Δικτύων", *διπλωματική εργασία*, pp 43-46.
- [13] <http://health.nytimes.com/health/guides/disease/type-2-diabetes/print.html>
- [14] http://en.wikipedia.org/wiki/Blood_glucose_monitoring
- [15] <http://www.fda.gov/diabetes/>
- [16] C. M. Girardin, C. Huot, M. Gonthier, E. Delvin, "Continuous glucose monitoring: A review of biochemical perspectives and clinical use in type 1 diabetes", *Clinical Biochemistry*, vol. 42, pp. 136-142, 2009
- [17] B. Gilligan, M. Shults, R. Rhodes, S. Updike "Evaluation of a subcutaneous glucose sensor out to 3 months in a dog model", *Diabetes Care*, vol. 17, pp. 882-887, 1994
- [18] S. Updike, M. Shults, B. Gilligan, R. Rhodes, "A subcutaneous glucose sensor with improved longevity, dynamic range, and stability of calibration", *Diabetes Care*, vol. 23, pp. 208-214, 2000
- [19] F. Kaufman, A. Schechter, H. Benzaquen, "A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects", *Diabetes Care*, vol. 24, pp. 2030-2034, 2001
- [20] J. Bolinder, E. Hagstrom-Toft, U. Ungerstedt, P. Arner, "Self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetic patients: comparison with continuous microdialysis measurements of glucose in subcutaneous adipose tissue during ordinary life conditions", *Diabetes Care*, vol. 20, pp. 64-70, 1997
- [21] K. Jungheim, K. Wientjes, L. Heinemann, V. Ludwig, T. Koschinsky, A. Schoonen, "Subcutaneous continuous glucose monitoring: feasibility of a new microdialysis-based glucose sensor system" *Diabetes Care*, vol. 24, pp. 1696-1697, 2001
- [22] http://medgadget.com/archives/2005/04/glucowatch_g2_b.html
- [23] The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, "The accuracy of the GlucoWatch G2 biographer in children with type 1 diabetes: results of the diabetes research in children network (DirecNet) accuracy study", *Diabetes Technol Ther*, vol. 5, pp. 791-800, 2003
- [24] A. Caduff, E. Hirt, Y. Feldman, Z. Ali, L. Heinemann, "First human experiments with a novel non-invasive, non-optical continuous glucose monitoring system", *Biosens Bioelectron*, vol. 19, pp. 209-217, 2003

- [25] H. Bui, K. Perlman, D. Daneman, "Self-monitoring of blood glucose in children and teens with diabetes", *Pediatr Diabetes*, vol. 6, pp. 50–62, 2005
- [26] I. Wentholt, J. Hoekstra, A. Zwart, J. DeVries, "Pendra goes Dutch: lessons for the CE mark in Europe", *Diabetologia*, vol. 48, pp. 1055-1058, 2005
- [27] R. Marbach, Th. Koschinsky, F.A. Gries, H.M. Heise, "Non-invasive Blood Glucose Assay by Near-Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy of the Human Inner Lip," *Appl. Spectr*, vol. 47, pp. 875-881, 1993
- [28] K. Kajiwara, T. Uemura, H. Kishikawa, K. Nishida, Y. Hashiguchi, M. Uehara, M. Sakakida, K. Ichinose, M. Shichiri, "Non-invasive Measurement of Blood Glucose Concentrations by Analyzing Fourier Transform Infrared Absorbance Spectra Through Oral Mucosa," *Med. & Biol. Eng. Comput.*, vol. 31, pp. S17-S22, 1993
- [29] J.T. Bruulsema, M. Essenpreis, L. Heinemann, J.E. Hayward, M. Berger, F.A. Greis, T. Koschinsky, J. Sandahl-Christiansen, H. Orskov, T. J. Farrell, M.S. Patterson, D. Bocker, "Detection of Changes in Blood Glucose Concentration in- vivo with Spatially Resolved Diffuse Reflectance," *OSA Conf. On Biomedical Optical Spectroscopy and Diagnostics*, 1996.
- [30] S.Y. Wang, C.E. Hasty, P.A. Watson, J.P. Wickstead, R.D. Stith and W.F. March, "Analysis of Metabolites in Aqueous Solutions Using Laser Raman Spectroscopy," *App. Optics*, vol. 32, pp. 926-929, 1993
- [31] E. Renard, "Implantable continuous glucose sensors", *Curr Diabetes Rev.*, vol. 4, pp. 169-174, 2008
- [32] <http://el.steroidset.com/insulin>
- [33] http://www.isletsofhope.com/diabetes/treatment/insulin_devices_1.html
- [34] Σ. Ηρακλειανού, "Θεραπευτική αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη", 2009
- [35] K. Polonsky, B. D. Given, L. J. Hirsch, H. Tillil, E. T. Shapiro, C. Beebe, B. H. Frank, J. A. Galloway, E. Vancauter, "Abnormal patterns of insulin secretion in noninsulin-dependent diabetes mellitus." *E. New England Journal of Medicine*, vol. 318, pp. 1231-1239, 1988
- [36] YT. Kruszynska, I. Manning, "Basal and 24 hour C- peptide and insulin secretion rate in normal man", *Diabetologia*, vol.30, 1987
- [37] A.H. Kadish, "Automation control of blood sugar: a servomechanism for glucose monitoring and control", *Am. J. Med.Electron.*, pp. 82-86, 1964
- [38] AM Albisser, BS Leibel, TG Ewart, Z Davidovac, CK Botz, W. Zingg, "An artificial endocrine pancreas", *Diabetes*, vol. 23, pp. 389–396, 1974
- [39] AM Albisser, BS Leibel, TG Ewart, Z Davidovac, CK Botz, W. Zingg et al., "Clinical control of diabetes by the artificial pancreas", *Diabetes*, vol.23, pp. 397–404, 1974
- [40] EF. Pfeiffer, C. Thum, AH. Clemens, "The artificial beta cell—A continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system)", *Horm Metab Res*, vol. 6, pp. 339-342, 1974
- [41] AH Clemens, PH Chang, RW Myers, "The development of Biostator, a glucose-controlled insulin infusion system (GCIIS)", *Horm Metab Res Supplement*, vol. 7, pp. 23-23, 1977
- [42] CK. Botz, "An improved control algorithm for an artificial beta-cell", *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 23, pp. 252–255, 1974
- [43] EB Marliss, FT Murray, EF Stokes, B Zinman, AF Nakhooda, A Denoga, "Normalization of glycemia in diabetics during meals with insulin and glucagon delivery by the artificial pancreas", *Diabetes*, vol. 26, pp. 663–672, 1977
- [44] EW. Kraegen, LV. Campbell, YO Chia, H. Meler, L. Lazarus, "Control of blood glucose in diabetics using an artificial pancreas", *Aust NZ J Medical*, vol. 7, pp. 280-286, 1977
- [45] HM Broekhuysen, JD Nelson, B. Zinman, AM. Albisser, "Comparison of algorithms for the closed-loop control of blood glucose using the artificial beta cell", *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 28, pp. 678-687, 1981
- [46] R. Bellazi, G. Nucci, C. Cobelli, "The Subcutaneous Route to Insulin-Dependent Diabetes Therapy", *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, pp. 54-64, 2001
- [47] J. El Youssef, J. Castle and W. K. Ward, "A Review of Closed-Loop Algorithms for Glycemic Control in the Treatment of Type 1 Diabetes", *Algorithms*, vol.2, pp. 518-532, 2009
- [48] 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
- [49] S. Shimoda, K. Nishida, M. Sakakida, Y. Konno, K. Ichinoshi, M. Urkhara, 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 Med Biol Eng.*, vol. 8, pp. 197-211, 1997
- [50] Z. Trajanoski, G. Brunner, L. Schaupp, M. Ellmerer, P. Wach, T.R. Pieber, P. Kotanko, F. Skrabal "Open-flow microperfusion of subcutaneous adipose tissue for on-line continuous ex vivo measurement of glucose concentration." *Diabetes Care*, vol. 20, pp. 1114–1121, 1997

- [51] 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
- [52] W.V. Tamborlane, R.W. Beck, B.W. Bode, B. Buckingham, H.P. Chase, R. Clemons, R. FialloScharer, L.A. Fox, L.K. Gilliam, I.B. Hirsch, E.S. Huang, C. Kollman, A.J Kowalski, L. Laffel, J.M. Lawrence, J. Lee, N. Mauras, M. O'Grady, K.J. Ruedy, M. Tansey, E. Tsalikian, S. Weinzimer, D.M. Wilson, H. Wolpert, T. Wysocki, D. Xing, "Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes", *N Engl J Med*, vol. 359, pp. 1464-1476, 2008
- [53] RF. Stengel, "Optimal control and estimation", *New York: Dover Publications*, 1994
- [54] G. W. Swan, "An optimal control model of diabetes mellitus", *Bull. Math. Bio*, vol. 44, pp. 793-808, 1982
- [55] CC Palerm, BW Bequette, J Desemone, J Willis, "Hypoglycemia prediction and detection using optimal estimation", *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 7, pp. 3-14, 2005
- [56] EJ. Knobbe, B. Buckingham, "The extended Kalman filter for continuous glucose monitoring", *Diabetes Technol Ther*, vol. 7, pp. 15-27, 2005
- [57] A.H. Clemens, "Feedback control dynamics for glucose controlled insulin infusion system.", *Med Prog Technol*, vol. 6, pp. 91-98, 1979
- [58] B. Candas and J. Radziuk "An adaptive plasma glucose controller based on a nonlinear insulin/glucose model", *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 41, pp. 116-123, 1994.
- [59] PG. Fabietti, B. M Massi, F. Bronzo, GP Reboldi, E. Sarti, P. Brunetti, "Wearable system for acquisition, processing and storage of the signal from amperometric glucose sensors", *Int J Artif Organs*, vol. 14, pp. 175-178, 1991.
- [60] P. Brunetti, C. Cobelli, P. Cruciani, PG Fabietti, F. Filipucci, F. Santeusano, E. Sarti, "A simulation study on a self-tuning portable controller of blood glucose", *Int J Artif Organs*, vol. 16, pp. 51-57, 1993.
- [61] U. Fisher, W. Schenk, E. Salzsieder, G. Albrecht, P. Abel, EJ Freyse, "Does physiological blood glucose control require an adaptive strategy?", *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 34, pp. 575-582, 1987
- [62] S-Shion, "Robust H^∞ control of uncertain systems with time-varying state and control input delays", *IMA Journal of Mathematical Control and Information*, vol. 19, pp. 353-361, 2002
- [63] E. Ruiz-Velázquez, R. Fematb, D.U. Campos-Delgado, "Blood glucose control for type I diabetes mellitus: A robust tracking H^∞ problem", *Control Engineering Practice*, vol. 12, pp. 1179-1195, 2004
- [64] EF Camacho, C. Bordons, "Model Predictive Control", *Berlin: Springer-Verlag*, 1999
- [65] R. Hovorka, "Continuous glucose monitoring and closed- loop systems", *Diabetes UK, Diabetic Medicine*, vol. 23, pp. 1-12, 2005
- [66] K.M. Mok, S.C. Tam, "Short-term prediction of SO_2 Concentration in Macau with Artificial Neural Networks," *Energy and Buildings*, vol. 28, pp. 279-286, 1998.
- [67] D. Strinivasan, "Evolving Artificial Neural Networks for Short-Term Load Forecasting," *Neurocomputing*, vol. 23, pp. 265-276, 1998.
- [68] O. Maas, J.-P. Boulanger, S. Thiria, "Use of Neural Networks for Prediction Using Time Series: Illustration with El Niño Southern Oscillation Phenomenon," *Neurocomputing*, vol. 30, pp. 53-58, 2000
- [69] G. Camps-Valls, B. Porta-Oltra, E. Soria-Olivas, J.D. Martín-Guerrero, A.J. Serrano-López, J.J. Pérez-Ruixo, N.V. Jiménez-Torres, "Prediction of Cyclosporine Dosage in Patients after Kidney Transplantation Using Neural Networks," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 50, no. 4, pp. 442-448, 2003.
- [70] L. Vefghi, D.A. Linkens, "Internal Representation in Neural Networks used for Classification of Patient Anaesthetic States and Dosage," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 59, no. 2, pp. 75-89, 1999.
- [71] S.G. Mougiakakou, K.S. Nikita, M. Protonotarios, G. Matsopoulos, "Neural Network based Decision Support System for Outpatients Diabetes Management," *Diabetes, Nutrition & Metabolism*, vol. 11, no. 1, 1998.
- [72] S.G. Mougiakakou, K.S. Nikita, "A Neural Network Approach for Insulin Regime and Dose Adjustment in Type 1 Diabetes," *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 2, no. 3, pp. 381-389, 2000.
- [73] B.V. Ambrosiadou, G. Gogou, N. Maglaveras, C. Pappas, "Decision support for Insulin Regime Prescription based on a Neural-Network Approach," *Med. Inform.*, vol. 21, no. 1, pp. 23-34, 1996.
- [74] W.A. Sandham, D.J. Hamilton, A. Japp, K. Patterson, "Neural Network and Neuro-fuzzy Systems for Improving Diabetes Therapy," *Proceeding of the 20th Annual International Conference IEEE/EMBS*, pp. 1438-1441, Hong-Kong, 1998.
- [75] V. Tresp, T. Briegel, J. Moody, "Neural Network Models for the Blood Glucose Metabolism of a Diabetic," *IEEE Transactions on Neural Networks*, vol. 10, no. 5, pp. 1204-1213, 1999.
- [76] J.J. Liszka-Hackzell, "Prediction of Blood Glucose Levels in Diabetic Patients using a Hybrid AI Technique," *Computers and Biomedical Research*, vol. 32, pp. 132-144, 1999.
- [77] K. Prank, C. Jurgens, A. von zur Mühlen, G. Brabant, "Predictive neural networks for learning the time course of blood glucose levels from the complex interaction of counterregulatory hormones," *Neural Comput.*, vol. 10, no. 4, pp. 941-953, 1998.

- [78] R. A. Zitar, "Towards neural network model for insulin/Glucose in diabetics," *International Journal of Computing and Information Sciences*, vol. 1, no. 1, 2003
- [79] Z. Trajanoski, P. Wach, "Neural predictive controller for insulin delivery using the subcutaneous route" *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 45, pp. 1122–1134, 1998
- [80] 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
- [81] R. S. Parker, E. P. Gatzke, and F. J. Doyle, "Advanced Model Predictive Control (MPC) for Type I Diabetic Patient Blood Glucose Control", *Proceedings of the American Control Conference Chicago*, pp. 3483-3487, 2000
- [82] R.S. Parker, F.J. Doyle, and N. A. Peppas, "A Model-Based Algorithm for Blood Glucose Control in Type I Diabetic Patients", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. 46, no. 2, 1999
- [83] Y. Wang, E. Dassau, and F. J. Doyle, "Closed-Loop Control of Artificial Pancreatic β -Cell in Type 1 Diabetes Mellitus Using Model Predictive Iterative Learning Control", *IEEE Trans Biomed Eng.*, vol. 57, no. 2, 2010
- [84] P.Dua, F. J. Doyle, and E. N. Pistikopoulos, "Model-Based Blood Glucose Control for Type 1 Diabetes via Parametric Programming", *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. 53, no. 8, 2006
- [85] 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 and M. E. Wilinska, "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes", *Physiol. Meas.*, vol. 25, pp. 905–920, 2004
- [86] R., Hovorka, L.J. Chassin, M.E. Wilinska, V. Canonico, J.A. Akwi, M.O. Federici, M. Massi- Benedetti, I. Hutzli, C. Zaugg, H. Kaufmann, M. Both, T. Vering, H.C. Schaller, L. Schaupp, M. Bodenlenz, T.R. Pieber, "Closing the loop: the adicol experience.", *Diabetes Technol Ther*, vol. 6, pp. 307-318, 2004
- [87] R. Hovorka, J. Kremen, J. Blaha, M. Matias, K. Anderlova, L. Bosanska, T. Roubicek, M.E. Wilinska, L.J. Chassin, S. Svacina, M. Haluzik, "Blood glucose control by a model predictive control algorithm with variable sampling rate versus a routine glucose management protocol in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial", *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 92, pp. 2960-2964, 2007
- [88] M.C Dalla, RA Rizza, C. Cobelli, "Meal simulation model of the glucose-insulin system", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 54, pp. 1740-1749, 2007
- [89] L. Magni, D. Raimondo, L. Bossi, C. Man, B. Kovatchev, C. Cobelli, "Model Predictive Control of Type 1 Diabetes: An in Silico Trial", *J Diabetes Sci and Technology*, vol. 1, pp. 804-812, 2007
- [90] L. Magni, DM. Raimondo, Ch. Dalla Man, G. De Nicolao, B. Kovatchev, C. Cobelli, "Model predictive control of glucose concentration in type 1 diabetic patient: An in silico trial", *Biomed. Signal Processing Contr.*, vol. 4, pp. 338-346, 2009.
- [91] A. Abu-Rmileh, and W. Garcia-Garbin, "A Gain-Scheduling Model Predictive Controller for Blood Glucose Control in Type 1 Diabetes", *IEEE Trans Biomed Eng.*, vol. 57, no. 10, 2010
- [92] V.W. Bolie, "Coefficients of normal blood glucose regulation", *J. Clin. Invest.* vol. 39, pp. 783–788, 1960
- [93] J. Tiran, KR. Galle, D. Porte, "Simulation-model of extracellular glucose distribution in human body", *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 3, pp. 34–46, 1975
- [94] J.T. Sorensen, "A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and Its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes", *Massachusetts Institute of Technology*, 1985
- [95] R. N. Bergman, L. S. Phillips, and C. Cobelli, "Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and b-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose", *J. Clin. Invest.*, vol. 68, pp. 1456–1467, 1981
- [96] R. Hovorka, F. Shojaee-Moradie, P. V. Carroll, L. J. Chassin, I. J. Gowrie, N. C. Jackson, R. S. Tudor, A. M. Umpleby, and R. H. Jones, "Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT", *Am. J. Physiol.* Vol. 282, E992–E1007, 2002
- [97] E. Wilinska, R. Hovorka, "Simulation models for in silico testing of closed-loop glucose controllers in type 1 diabetes", *Drug Discovery Today: Disease Models*, vol. 5, pp. 289-298, 2008
- [98] E. Ackerman, L. C. Gatewood, J. W. Rosevear and G. D. Molnar, "Model studies of blood-glucose regulation", *Bull. Math. Biophys.*, vol. 27, pp. 21–37, 1965
- [99] T. Yipintsoi, L. C. Gatewood, E. Ackerman, P. L. Spivak, G. D. Molnar, J. W. Rosevear and 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
- [100] C. Cobelli, G. Pacini, G. Toffolo, L. Saccà, "Estimation of insulin sensitivity and glucose clearance from minimal model: new insights from labeled IVGTT", *Am. J. Physiol.* 250, E591–E598, 1986
- [101] A. Avogaro, J. D. Bristow, D. M. Bier, C. Cobelli, G. Toffolo, "Stable-label intravenous glucose tolerance test minimal model", *Diabetes*, vol. 38, pp. 1048–1055, 1989
- [102] A. Caumo, C. Cobelli, "Hepatic glucose production during the labeled IVGTT: estimation by deconvolution with a new minimal model", *Am. J. Physiol.*, vol. 264, E829–E841, 1993
- [103] P. Vicini, A. Caumo, C. Cobelli, "The hot IVGTT two-compartment minimal model: indexes of glucose effectiveness and insulin sensitivity", *Am. J. Physiol.*, vol. 273, E1024–E1032, 1997

- [104] C. Cobelli, A. Caumo, M. Omenetto, "Minimal model S-G overestimation and S-I underestimation: improved accuracy by a Bayesian two-compartment model", *Am. J. Physiol.* 277, E481–E488, 1999
- [105] E. Ferrannini, J. D. Smith, C. Cobelli, G. Toffolo, A. Pilo, R. A. DeFronzo, "Effect of Insulin on the Distribution and Disposition of Glucose in Man", *J. Clin. Invest.*, vol. 76, pp. 357–364, 1985
- [106] R. Hovorka, F. Shojaee-Moradie, P. V. Carroll, L. J. Chassin, I. J. Gowrie, N. C. Jackson, R. S. Tudor, A. M. Umpleby, and R. H. Jones, "Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT", *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 282, E992–E1007, 2002.
- [107] G. Nucci, C. Cobelli, "Models of subcutaneous insulin kinetics. A critical review", *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 62, pp. 249–257, 2000
- [108] 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, pp. 331–336, 1983
- [109] E.W. Kraegen, D.J. Chisholm, "Insulin responses to varying profiles of subcutaneous insulin infusion: kinetic modelling studies", *Diabetologia*, vol. 26, pp. 208–213, 1984
- [110] W.R. Puckett, M. Lightfoot, "A model for multiple subcutaneous insulin injections developed from individual diabetic patient data", *Am. J. Physiol.*, vol. 269, E1115–E1124, 1995
- [111] S. Shimoda, K. Nishida, M. Sakakida, Y. Konno, K. Ichinose, M. Uehara, 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", *Front. Med. Biol. Eng.*, vol. 8, pp. 197–211, 1997
- [112] M. Berger, D. Rodbard, "Computer-simulation of plasma-insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection", *Diabetes Care*, vol. 12, pp. 725–736, 1989
- [113] E. Mosekilde, K. S. Jensen, C. Binder, S. Pramming, B. Thorsteinsson, "Modeling absorption kinetics of subcutaneous injected soluble insulin", *J. Pharmacokinet. Biopharm*, vol. 17, pp. 67–87, 1989
- [114] Z. Trajanoski, P. Wach, P. Kotanko, A. Ott, F. Skraba, "Pharmacokinetic model for the absorption of subcutaneously injected soluble insulin and monomeric insulin analogs," *Biomed. Tech.*, vol. 38, pp. 224–231, 1993
- [115] R. Hovorka, J. K. Powrie, G. D. Smith, P. H. Sonksen, E. R. Carson and R. H. Jones, "Five-compartment model of insulin kinetics and its use to investigate action of chloroquine in NIDDM", *Am. J. Physiol.*, vol. 265, E162–E175, 1993
- [116] ME Wilinska, LJ Chassin, HC Schaller, L. Schaupp, TR Pieber, R. Hovorka, "Insulin kinetics in type-1 diabetes: continuous and bolus delivery of rapid acting insulin", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 52, pp. 3–12, 2005
- [117] L. Schaupp, G.A. Brunner, H. Schaller, M. Bodenlenz, A. Wutte, P. Wach, T.R. Pieber, "Glucose monitoring in the adipose tissue of type 1diabetic patients using open-flow microperfusion and microdialysis", *Diabetologia*, vol. 44, A46, 2001
- [118] 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, pp. 121–124, 1993
- [119] 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, pp. 609–612, 1996
- [120] A.C. Freeland, R.T. Bonnecaze, "Inference of blood glucose concentrations from subcutaneous glucose concentrations: applications to glucose biosensors", *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 27, pp. 525–537, 1999
- [121] D. W. Schmidtke, A. C. Freeland, A. Heller, R. T. Bonnecaze, "Measurement and modeling of the transient difference between blood and subcutaneous glucose concentrations in the rat after injection of insulin", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 95, pp. 294–299, 1998
- [122] ME Wilinska, M Bodenlenz, LJ Chassin, HC Schaller, LA Schaupp, TR Pieber, R. Hovorka, "Interstitial glucose kinetics in subjects with type 1 diabetes under physiologic conditions", *Metab. Clin. Exp.*, vol. 53, pp. 1484–1491, 2004
- [123] D.R. Worthington, "Minimal model of food absorption in the gut", *Med. Inform. (Lond.)*, vol. 22, pp. 35–45, 1997
- [124] T. Arleth, S. Andreassen, M. Orsini-Federici, A. Timi, M. MassiBenedetti, "A model of glucose absorption from mixed meal", *Model. Control Biomed. Syst.*, pp. 307–312, 2000
- [125] C. Dalla Man, RA Rizza, C. Cobelli, "Mixed meal simulation model of glucose–insulin system", *28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol. 1–15 pp. 3769–3772, 2006
- [126] C. Dalla Man, D. M. Raimondo, R. A. Rizza, and C. Cobelli, "GIM, simulation software of meal glucose–insulin model", *J Diabetes Sci Technol.*, vol. 1, pp. 323–330, 2007
- [127] C. Dalla Man, M. Camilleri, and 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

- [128] M. Derouich, A. Boutayeb, "The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin", *J. Biomech.*, vol. 35, pp. 911–917, 2002
- [129] M.D. Breton, "Physical activity – the major unaccounted impediment to closed loop control", *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 2, pp. 169–174, 2008
- [130] M. Hernandez-Ordenez, D.U. Campos-Delgado, "An extension to the compartmental model of type 1 diabetic patients to reproduce exercise periods with glycogen depletion and replenishment", *J. Biomech.*, vol. 41, pp. 744–752, 2008
- [131] L. J. Chassin, M. E. Wilinska, R. Hovorka, "Intense exercise in type 1 diabetes: exploring the role of continuous glucose monitoring", *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 1, pp. 164–167, 2007
- [132] 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
- [133] JDRF Artificial Pancreas Project. <http://www.jdrf.org/artificialpancreas>
- [134] S. Kanderian, "Modeling glucose profiles obtained using closed loop insulin delivery – implications for controller optimization", *Diabetes*, vol. 55 (Suppl. 1), pp. 98, 2006
- [135] C. Dalla Man, RA Rizza, C. Cobelli, "Meal simulation model of the glucose–insulin system", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 54, pp. 1740–1749, 2007
- [136] R. Basu, B. Di Camillo, G. Toffolo, A. Basu, P. Shah, A. Vella, R. Rizza, C. Cobelli, "Use of a novel triple-tracer approach to assess postprandial glucose metabolism", *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 284, pp. 55–69, 2003
- [137] P. Vicini, G. Sparacino, A. Caumo, C. Cobelli, "Estimation of endogenous glucose production after a glucose perturbation by nonparametric stochastic deconvolution", *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 52, pp. 147–156, 1997
- [138] E. Ferrannini, C. Cobelli, "The kinetics of insulin in man. I. General aspects", *Diabetes Metab. Rev.*, vol. 3, pp. 335–363, 1987
- [139] J. R. Guyton, R. O. Foster, J. S. Soeldner, M. H. Tan, C. B. Kahn, L. Koncz, R. E. Gleason, "A model of glucose–insulin homeostasis in man that incorporates the heterogeneous fast pool theory of pancreatic insulin release", *Diabetes*, vol. 27, pp. 1027–1042, 1978
- [140] R. S. Parker, F. J. Doyle, N. A. Peppas, "A model-based algorithm for blood glucose control in type I diabetic patients", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 46, pp. 148–157, 1999
- [141] R. S. Parker, F. J. Doyle, J. H. Ward, N. A. Peppas, "Robust H-infinity glucose control in diabetes using a physiological model", *AIChE J.*, vol. 46, pp. 2537–2549, 2000
- [142] P. G. Fabbietti, V. Canonico, M. Orsini Federici, M. Benedetti, E. Sarti, "Control oriented model of insulin and glucose dynamics in type 1 diabetics", *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 44, pp. 69–78, 2006
- [143] C. Cobelli, G. Toffolo, "A model of glucose kinetics and their control by insulin, compartmental and non-compartmental approaches", *Math Biosci.*, vol. 72, pp. 291–235, 1984
- [144] E. D. Lehmann, T. Deutsch, "Computer assisted diabetes care: A 6-year retrospective," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 50, pp. 209–230, 1996
- [145] Α. Προύντζου, "Υβριδικό Μοντέλο Προσομοίωσης Μεταβολισμού Γλυκόζης σε Ήτομο με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1", *Διπλωματική εργασία, ΕΜΠ, Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών & Μηχανικών Υπολογιστών*, 2003
- [146] R. Williams, D. Zipser, "A learning algorithm for continually Running fully recurrent NN," *Neural Computation*, vol. 1, 1989
- [147] C. Bailer-Jones, D. MacKay, P. Withers, "A recurrent NN for Modelling Dynamical Systems," *Computation in Neural Systems*, vol. 9, 1998
- [148] V. Tresp, T. Briegel, J. Moody, "Neural network models for the blood glucose metabolism of a diabetic," *IEEE Trans Neural Networks*, vol. 10, no. 5, pp. 1204-1213, 1999.
- [149] S. Haykin, *Neural Networks: A Comprehensive Foundation*, Prentice Hall, 1999
- [150] K.S. Nikita, N.G. Maratos, N.K. Uzunoglu, "Optimal steady-state temperature distribution for a phased array hyperthermia system", *IEEE Trans on Biomedical Engineering*, vol. 40, pp. 1299-1306, 1993
- [151] D.E Rivera, H. Lee, H.D. Mittelman, M.W. Braun, "Constraint multisine input signals for plant friendly identification of chemical process systems", *Journal of Process Control*, vol. 19, pp. 623-635, 2009.
- [152] H. Lee, B. W. Bequette, "A closed-loop artificial pancreas based on model predictive control: Human-friendly identification and automatic meal disturbance rejection", *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 4, pp. 247-354, 2009.
- [153] J. Nocedal, S. Wright, *Numerical Optimization*, 2nd Edition, Springer, 2006
- [154] J.H. Lee, Z.H. Yu, "Tuning of model predictive controllers for robust performance", *Comp. Chem. Eng.*, vol. 18, pp. 15–37, 1994
- [155] E. Ali, "Heuristic on-line tuning for nonlinear model predictive controllers using fuzzy logic", *Journal of Process Control*, vol. 13, pp. 383–396, 2003
- [156] C. Cobelli, G. Fedespril, C. Pacini, A. Salvan, and C. Scandellari, "An integrated mathematical model of the dynamics of blood glucose and its hormonal control," *Math. Biosci.*, vol. 58, pp. 27-60, 1982.

- [157] C. Cobelli, A. Mari, "Validation of mathematical models of complex endocrine- metabolic systems, a case study on a model of glucose regulation," *Med. & Biot. Eng. & Comput.*, vol. 21, pp. 390-399.
- [158] S. Shimoda, K. Nishida, M. Sakakida, Y. Konno, K. Ichinose, M. Uehara, T. Nowak, and M. Shichiri, "Closed-loop subcutaneous insulin infusion algorithm with a short-acting insulin analog for long-term clinical application of a wearable artificial endocrine pancreas," *Frontiers of medical and biological engineering*, vol. 8, no. 3, pp. 197-211, 1997
- [159] B. P. Kovatchev, M. Breton, C. Dalla Man, and C. Cobelli, "In Silico Preclinical Trials A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes", *J Diabetes Sci Technol.*, vol. 3(1), pp. 44-55, 2009
- [160] L. Magni, D. M. Raimondo, C. Dalla Man, M. Breton, S. Patek, G. De Nicolao, C. Cobelli, and B. P. Kovatchev, "Evaluating the Efficacy of Closed-Loop Glucose Regulation via Control-Variability Grid Analysis", *Diabetes Care*, vol. 29, no. 11, pp. 2433-2438, 2006
- [161] S. Upson, "Bionic Pancreas", *ieee spectrum*, pp. 11, 2011
- [162] Θ. Γαλάνη, "Ανάπτυξη Αναλογικού-Ολοκληρωτικού-Διαφορικού Αλγόριθμου για τον Έλεγχο της Συγκέντρωσης της Γλυκόζης σε Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1", *διπλωματική εργασία, Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, ΕΜΠ*, 2010
- [163] P.M. Clarke, A.M. Gray, A. Briggs, A.J. Farmer, P. Fenn, R.J. Stevens, D.R. Matthews, I.M. Stratton and R. Holman, 'A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68).', *Diabetologia*, vol.47, pp. 1747-1759, 2004
- [164] Framingham Heart Study, <http://www.framinghamheartstudy.org/about/history.html>
- [165] K. Anderson, P. Odell, P. Wilson, W. Kannel, "Cardiovascular disease risk profiles", *Am Heart J.*, vol. 121, pp. 293-298, 1991
- [166] RN. Guzder, W. Gatling, MA. Mullee, RL. Mehta, CD. Byrne, "Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed Type 2 diabetes: results from a United Kingdom study", *Diabet Med.*, vol. 22, pp. 554-562, 2005
- [167] R. Eastman, J. Javitt, W. Herman "Model of complications of NIDDM. I. Model construction and assumptions.", *Diabetes Care*, vol. 20, pp. 725-734, 1997
- [168] RJ Stevens, V. Kothari, AI. Adler, IM. Stratton, "The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56)", *Clin Sci (Lond)*, vol. 101, pp. 671-679, 2001
- [169] UKPDS Group, "Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38)", *British Medical Journal*, vol. 317, pp. 703-713, 1998
- [170] R.J. Stevens, V. Kothari, A.-I. Adler, "The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56)", *Clinical Science*, vol. 101, pp. 671-679, 2001
- [171] P. Almeda-Valdes, D. Cuevas-Ramos, R. Mehta, FJ. Gomez-Perez, CA. Aguilar-Salinas, "UKPDS Risk Engine, decode and diabetes PHD models for the estimation of cardiovascular risk in patients with diabetes", *Curr Diabetes Rev.*, vol. 6, pp.1-8, 2010
- [172] J. K. Canner, Y.-P. Chiang, and J. Javitt, 'A Monte Carlo based simulation network model for a chronic progressive disease: the case of diabetic retinopathy', *WSC '92: Proceedings of the 24th conference on Winter simulation*, pp. 1041-1049, 1992
- [173] A. Palmer, A. Brandt, G. Valerio, C. Weiss, H. Stock, H. Wenzel, 'Outline of a diabetes disease management model. Principles and applications.', *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 50, pp. 47-56, 2000
- [174] A.J. Palmer, C. Weiss, P.P. Sendi, K. Neeser, A. Brandt, G. Singh, H. Wenzel, G.A. Spinass, 'The cost-effectiveness of different management strategies for type I diabetes: a Swiss perspective', *Diabetologia*, vol. 43, pp. 13-26, 1999
- [175] J.B. Brown, A. Russell, W. Chan, "The global diabetes model user friendly version 3.0." *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol.50, pp.S15-S46, 2000
- [176] AJ. Palmer, S. Roze, WJ. Valentine, ME. Minshall, V. Foos, FM. Lurati, M. Lammert, GA. Spinass, "The CORE Diabetes Model: projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision making". *Curr Med Res Opin*, vol. 20, Suppl. 1, pp. 5-26, 2004
- [177] J. B. Brown, A. J. Palmer, P. Bisgaard, W. Chan, K. Pedula, and A. Russell, "The Mt Hood challenge: cross-testing two diabetes simulation models", *Diabetes Res. Clin. Prac.*, vol. 50, pp. 57-64, 2000
- [178] M. Porta, A.-K. Sjoelie, N. Chaturvedi, L. Stevens, R. Rottiers, M. Veglio, J. H. Fuller and the EURODIAB Prospective Complications Study Group, "Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study," *Journal of Diabetologia*, vol. 44, pp. 2203- 2209, 2001
- [179] B. Zhou, A. Shi, F. Cai, and Y. Zhang "Wavelet Neural Networks for Nonlinear Time Series Analysis", *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, pp. 430-435, 2004

- [180] N. K. Vuong , Y. Z. Zhao, and X. Li, "Classification Using Improved Hybrid Wavelet Neural Networks", *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, pp. 1092–1097, 2008
- [181] T. P. Vogl, J. K. Mangis, A. K. Rigler, W. T. Zink and D. L. Alkon, "Accelerating the convergence of the back-propagation method", *Biological Cybernetics*, vol. 59, numbers 4-5, pp. 257-263, 1988
- [182] M. Skevofilakas, K. Zarkogianni, B. G. Karamanos, K. S. Nikita, "A hybrid Decision Support System for the Risk Assessment of retinopathy development as a long term complication of Type 1 Diabetes Mellitus", *32nd International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Buenos Aires, Argentina, 2010
- [183] Βασιλική Λιακώνη, "Εύρεση Προδιαθεσικών Παραγόντων και Εκτίμηση Κινδύνου Εμφάνισης Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας", *διπλωματική εργασία, σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, ΕΜΠ*, 2010
- [184] Γ. Στεργίου, Η. Αβραμόπουλος, Ε. Ανδρεάδης, Α. Αχείμαστος, Ε. Βαρσαμής, Κ. Βέμμος, Δ. Βλαχάκος, Μ. Ελισάφ, Ν. Καρατζάς, Θ. Μουντοκαλάκης, Δ. Παπαδογιάννης, Κ. Σιαμόπουλος, "41 Πρακτικές Ερωτήσεις και Απαντήσεις για την Υπέρταση και τη Χοληστερίνη" *Ελληνική Εταιρεία Μελέτης της Υπέρτασης*, <http://www.hypertension.gr>, 2007
- [185] Χ. Στεφανιάδης, "Ασπιρίνη και σακχαρώδης διαβήτης", <http://www.sugarfree.gr/content/view/1173/50/>, 2010
- [186] D. Boeri, M. Maiello, M. Lorenzi, "Increased Prevalence of Microthromboses in Retinal Capillaries of Diabetic Individuals", *Diabetes*, vol. 50, pp. 1432-1439, 2001

Δημοσιεύσεις

Δημοσιεύσεις σε περιοδικά

[1] **K. Zarkogianni**, A. Vazeou, S.G. Mougiakakou, A. Prountzou, K. S. Nikita, "An Insulin Infusion Advisory System based on Auto-tuning Nonlinear Model Predictive Control", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2011, to appear

[2] S.G. Mougiakakou, C. Bartsocas, E. Bozas, N. Chaniotakis, D. Iliopoulou, I. Kouris, S. Pavlopoulos, A. Prountzou, M. Skevofilakas, A. Tsoukalis, K. Varotsis, A. Vazeou, **K. Zarkogianni** and K. S. Nikita, "SMARTDIAB: A Communication and Information Technology Approach for the Intelligent Monitoring, Management and Follow-up of Type 1 Diabetes Patients", *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine, Special Issue: New and Emerging Trends in Bioinformatics and Bioengineering*, vol. 14, pp. 622-633, 2010.

[3] S. Mougiakakou, A. Prountzou, **K. Zarkogianni**, C. Bartsocas, K. Nikita, A. Gerasimidi-Vazeou, "Prediction of glucose profile in children with type 1 diabetes mellitus using continuous glucose monitors and insulin pumps", *Hormone Research*, pp. 22-23, 2008.

Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά και Διεθνή Συνέδρια

[1] M. Skevofilakas, **K. Zarkogianni**, B. Karamanos, K. S. Nikita, "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 Conference 2010 (EMBC'10)*, IEEE, Buenos Aires, Argentina, 2010

[2] **K. Zarkogianni**, S. G. Mougiakakou, A. Prountzou, A. Vazeou, and K. S. Nikita, "An Insulin Infusion Advisory Algorithm Based On Auto-tuning Model Predictive Control: *In Silico* Evaluation", *Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD 2008)*, Basel, Switzerland, 2010

[3] S.G. Mougiakakou, A. Vazeou, M. Skevofilakas, D. Iliopoulou, **K. Zarkogianni**, A. Prountzou, S. Pavlopoulos, C. Bartsocas, and K. S. Nikita, "A Web Based Information System for the Advanced Management of Type 1 Diabetes Patients", *8th Annual Diabetes Technology Meeting*, Bethesda, USA, 2008.

[4] S. G. Mougiakakou, A. Prountzou, **K. Zarkogianni**, C. S. Bartsocas, K. S. Nikita and A. Vazeou, "Personalized Model for Prediction of Glycemic Profile in Type 1 Diabetes Patients Using Continuous Glucose Monitors", *Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD 2008)*, Prague, Czech Republic, 2008.

[5] S. G. Mougiakakou, A. Prountzou, **K. Zarkogianni**, C. S. Bartsocas, K. S. Nikita, A. Vazeou, "Prediction of Glycose Profile in Children with Type 1 Diabetes Mellitus using Continuous Glucose Monitors and Insulin Pumps," *47th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE 2008)*, Istanbul, Turkey, September 2008.

- [6] **K. Zarkogianni** , S.G. Mougiakakou, A. Prountzou, C.S. Bartsocas, K.S. Nikita, and A. Vazeou, "An Insulin Infusion Advisory System for Closing the Loop Between Continuous Glucose Monitors and Insulin Pumps: In Silico Evaluation," *Advanced Technologies and Treatments in Diabetes*, Prague, Czech Republic, March, 2008.
- [7] S. G. Mougiakakou, **K. Zarkogianni**, A. Prountzou, A. Vazeou, C. S. Bartsocas, and K. S. Nikita, "A Personalized Insulin Infusion Advisory System for Type 1 Diabetes Patients for Closing the Loop between CGM and Insulin Pumps", *7th Annual Diabetes Technology Meeting*, San Francisco, October 25-27, 2007.
- [8] C. Maragou, E. Aggelou, **K. Zarkogianni**, S. G. Mougiakakou, S. Lela, A. Vazeou, "Evaluation of Accuracy of Linus, a New Blood Glucose Meter", *33rd Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD2007)*, Berlin, Germany, September 26-29, 2007.
- [9] S.G. Mougiakakou, **K. Zarkogianni**, I. Dimitra, C. Athanasia, I. Thimelli, E. Aggelou, C. Maragou, S. Lela, V. Andriani, "Improvement of Glycemic Control in Children with Type 1 Diabetes with Continuous Glucose Monitoring Systems (CGMS) and Guardian RT", *33rd Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD2007)*, Berlin, Germany, September 26-29, 2007.
- [10] **K. Zarkogianni**, S. G. Mougiakakou, A. Prountzou, A. Vazeou, C. S. Bartsocas, K. S. Nikita "An Insulin Infusion Advisory System for Type 1 Diabetes Patients based on Non-Linear Model Predictive Control Methods", *Engineering in Medicine and Biology Conference 2007 (EMBC'06)*, IEEE, Lyon, France, August 2007.
- [11] M. Skevofilakas, S. G. Mougiakakou, **K. Zarkogianni**, E. Aslanoglou, S. A. Pavlopoulos, A. Vazeou, C. S. Bartsocas, K. S. Nikita "A Communication and Information Technology Infrastructure for Real Time Monitoring and Management of Type 1 Diabetes Patients" *Engineering in Medicine and Biology Conference 2007 (EMBC'06)*, IEEE, Lyon, France, August 2007.
- [12] Σ. Μουγιακάκου, **K. Ζαρκογιάννη**, Δ. Ηλιοπούλου, Α. Χατζόγλου, Ι. Θυμέλλη, Ε. Αγγέλου, Χ. Μαραγκού, Α. Βαζαίου, "Βελτίωση του Γλυκαιμικού Ελέγχου σε Παιδιά με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔ Τύπου Ι) με τη Χρήση Συστήματος Συνεχούς Καταγραφής Γλυκόζης", *10ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο*, Αθήνα, 28 Φεβρουαρίου - 4 Μαρτίου 2007.
- [13] M. A. Christodoulou, **K. Zarkogianni** , "Recurrent High Order Neural Networks for Identification of the EGFR Signaling Pathway", *Control and Automation 14th Mediteranean Conference* , 2006.
- [14] I. K. Kitsas, **K. Zarkogianni**, L. J. Hadjileontiadis, S. M. Panas, "Efficient Detection of Transmembrane Segments in Proteins Using Wavelets and High-Order Statistics", *Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering*, 2004.