



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

**Ανάπτυξη Ελεγκτή Γλυκόζης Βασισμένου σε Γραμμικό  
Αυτοσυντονιζόμενο Μοντέλο Πρόβλεψης για Άτομα με  
Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου Ι**

**Διπλωματική Εργασία  
Της  
ΜΑΡΙΑΣ Ι. ΡΟΖΟΥ**

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

Αθήνα, Ιούνιος 2011





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

**Ανάπτυξη Ελεγκτή Γλυκόζης Βασισμένου σε Γραμμικό  
Αυτοσυντονιζόμενο Μοντέλο Πρόβλεψης για τον έλεγχο της  
Συγκέντρωσης της Γλυκόζης για άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου Ι**

**Διπλωματική Εργασία  
Της  
ΜΑΡΙΑΣ Ι. ΡΟΖΟΥ**

**Επιβλέπουσα :**

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

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή στις 30 Ιουνίου 2011

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

.....  
Δημήτριος Κουτσούρης  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....  
Γεώργιος Ματσόπουλος  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούνιος 2011

.....  
Μαρία Ι. Ρόζου,

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

Copyright © Μαρία Ι. Ρόζου, 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 στο συγγραφέα.

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

## Περίληψη

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί ο σχεδιασμός, η ανάπτυξη και η αξιολόγηση αλγόριθμου ελέγχου γλυκόζης, κατάλληλου προς το σχηματισμό «Τεχνητού Παγκρέατος», που απευθύνεται σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) Τύπου Ι. Το «Τεχνητό Πάγκρεας», είναι ένα σύστημα κλειστού βρόχου που ενσωματώνει: i) τη Διάταξη Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης, ii) την αντλία έγχυσης ινσουλίνης, και iii) τον ελεγκτή γλυκόζης. Ο αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης λαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τις πρόσφατες καταγραφές γλυκόζης και τους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και εκτιμά τους απαραίτητους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης ώστε τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα να διατηρούνται εντός των αποδεκτών ορίων. Για την ανάπτυξή του εφαρμόστηκε ελεγκτής βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης (Model Predictive Control-MPC). Το μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης προσομοιώνει το μεταβολισμό γλυκόζης-ινσουλίνης και είναι ένα γραμμικό αυτοσυντονιζόμενο αυτοπαλινδρομικό μοντέλο κινητού μέσου όρου με εξωγενή είσοδο. Το συγκεκριμένο μοντέλο έχει την ικανότητα να αναπροσαρμόζεται σε νέες συμπεριφορές του μεταβολισμού γλυκόζης, ενημερώνοντας τις παραμέτρους του κάθε φορά που λαμβάνει νέα καταγραφή γλυκόζης. Οι προβλέψεις γλυκόζης εισέρχονται στον βελτιστοποιητή όπου ελαχιστοποιείται κατάλληλη τετραγωνική συνάρτηση κόστους για τον μετέπειτα υπολογισμό του βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης. Η ελαχιστοποίηση της συνάρτησης κόστους βασίζεται σε δυναμικό προγραμματισμό. Ο αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης αξιολογήθηκε *in silico* χρησιμοποιώντας το υπολογιστικό μοντέλο UVa Simulator, το οποίο έχει λάβει έγκριση από τον οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ για προκλινικές δοκιμές σε ζώα. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε σειρά υπολογιστικών πειραμάτων, για την αξιολόγηση της ικανότητας του ελεγκτή γλυκόζης να διαχειρίζεται περιόδους νηστείας, διαταραχές γευμάτων, ανακρίβειες στις μετρήσεις γλυκόζης, καθώς και τη διαφορετική συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης που υφίσταται ανάμεσα στα άτομα με ΣΔ Τύπου Ι (intra-patient variability).

## Λέξεις κλειδιά

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου Ι, τεχνητό πάγκρεας, αυτοπαλινδρομικό μοντέλο κινητού μέσου όρου με εξωγενή είσοδο, αναδρομικός αλγόριθμος ελαχίστων τετραγώνων, γραμμικός αυτοσυντονιζόμενος ελεγκτής βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης

## Abstract

The scope of the present thesis is the design, the development and the evaluation of a glucose controller, which will serve as a control algorithm towards the development of a closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes mellitus (T1DM) patients. The artificial pancreas is a closed-loop system which consists of three components: i) a continuous blood glucose measuring device, ii) an automated insulin infusion pump and iii) a glucose controller. The glucose controller would get information about the past glucose levels and insulin infusion rates and will estimate in real time the appropriate insulin infusion rates in order to maintain glucose levels within the physiological range. The glucose controller will be based on linear auto-tuning model predictive control, which will use an autoregressive integrated moving-average model with exogenous input (ARIMAX) in order to update online the parameters of the model. The ARIMAX will simulate the glucose-insulin metabolism and will provide with the glucose predictions. The glucose predictions will be fed to an optimizer for the minimization of an appropriate quadratic cost function in order to estimate the next insulin infusion rate. The minimization of the cost function will be based on dynamic programming. Several *in silico* experiments will be carried out using the UVA T1DM simulator, in order to test the glucose controller's ability to handle fasting conditions, meal disturbances, delays, noise to the glucose measurements, and intra-patient variability. This simulator has been accepted by Food and Drug Administration (FDA) as a substitute to animal trials for the preclinical testing of control strategies in artificial pancreas studies.

## Key words

Type 1 Diabetes Mellitus, Artificial pancreas, autoregressive integrated moving-average model with exogenous input (ARIMAX), recursive least squares (RLS), linear auto-tuning model predictive control (MPC).



## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κ. Κωνσταντίνα Νικήτα που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα καθώς και την κ. Κωνσταντία Ζαρκογιάννη για τη βοήθεια και καθοδήγηση της για την εκπόνηση αυτής της εργασίας καθώς και για το χρόνο που μου αφιέρωσε.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου Ιωάννη και Όλγα για τη ψυχολογική στήριξη που μου προσέφεραν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου, τον αδερφό μου Παναγιώτη και τους αγαπημένους μου φίλους Βαλίνα, Θεοδώρα, Μαρία, Νεοκλή, Πήτερ, Σουζάνα και Χαράλαμπο για την υπομονή τους και την καθημερινή ψυχολογική υποστήριξη που μου προσέφεραν όπως επίσης και τη γιαγιά μου Κωνσταντίνα για τη συμπαράστασή της.



## Περιεχόμενα

Περίληψη.....	5
Abstract.....	6
Ευχαριστίες.....	8
Περιεχόμενα.....	9
Κατάλογος Σχημάτων.....	11
Κατάλογος Πινάκων.....	13
Κατάλογος Εικόνων.....	14
<b>Κεφάλαιο 1. Μεταβολισμός Γλυκόζης.....</b>	<b>16</b>
1.1 Ομοιόσταση της Γλυκόζης.....	16
1.2 Σακχαρώδης Διαβήτης.....	19
1.2.1 Στατιστικά Στοιχεία.....	24
1.2.2 Επιπλοκές .....	28
<b>Κεφάλαιο 2. Γλυκαιμικός Έλεγχος.....</b>	<b>33</b>
2.1 Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης.....	34
2.1.1 Συμβατικές Διατάξεις .....	34
2.1.2 Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης.....	35
2.2 Εξωγενής Χορήγηση Ινσουλίνης.....	38
<b>Κεφάλαιο 3. Εξωτερικό Τεχνητό Πάγκρεας.....</b>	<b>43</b>
3.1 Αλγόριθμοι Ελέγχου Γλυκόζης Κλειστού Βρόχου.....	45
3.1.1 Έλεγχος βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης.....	46
3.1.2 Αναλογικός-Ολοκληρωτικός Διαφορικός έλεγχος (Proportional-Integral-Derivative PID controller) .....	50
3.1.3 Αυτοσυντονιζόμενος έλεγχος (Self-Tuning Control).....	51
3.1.4 Βέλτιστος Γραμμικός έλεγχος (Optimal Control).....	53
3.1.5 $H_{\infty}$ έλεγχος.....	54
3.2 Υπολογιστικά Μοντέλα για την <i>in silico</i> αξιολόγηση των ελεγκτών γλυκόζης.....	55
3.2.1 Μοντέλο Honorka.....	57
3.2.2 Μοντέλο Sorensen.....	58
3.2.3 Μοντέλο Fabietti.....	59
3.2.4 Μοντέλο Εικονικού Ασθενή της Medtronic.....	59
3.2.5 Μοντέλο Dalla Man.....	60
3.2.6 UVa Simulator.....	61
<b>Κεφάλαιο 4. Ανάπτυξη Ελεγκτή Γλυκόζης βασισμένου σε Μοντέλο Πρόβλεψης.....</b>	<b>63</b>
4.1 Μοντέλο Μεταβολισμού Γλυκόζης-Ινσουλίνης.....	64
4.1.1 Αυτοπαλινδρομικό Μοντέλο Κινητού Μέσου Όρου με εξωγενή είσοδο (ARIMAX) .....	64

4.1.2 Αναδρομική Μορφή Ελαχίστων Τετραγώνων - Recursive least squares (RLS).....	66
4.2 Βελτιστοποιητής – Optimizer.....	67
4.3 Υλοποίηση του Ελεγκτή στον UVa Simulator.....	69
<b>Κεφάλαιο 5. <i>In silico</i> Αξιολόγηση του Ελεγκτή Γλυκόζης.....</b>	<b>73</b>
5.1 Αποτελέσματα.....	73
5.1.1 Αξιολόγηση του Μοντέλου Μεταβολισμού Γλυκόζης-Ινσουλίνης.....	73
5.1.2 Αξιολόγηση του Ελεγκτή Γλυκόζης .....	108
<b>Κεφάλαιο 6. Συμπεράσματα- Μελλοντική Έρευνα .....</b>	<b>131</b>
6.1 Συμπεράσματα.....	131
6.2 Μελλοντική Έρευνα .....	132
6.3 Ανοικτά Ζητήματα στην ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος.....	132
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>135</b>

## Κατάλογος Σχημάτων

<b>Σχήμα 1.1:</b> Σχηματικό διάγραμμα μεταβολισμού γλυκόζης λαμβάνοντας υπόψη δύο ορμόνες ελέγχου, την ινσουλίνη και την γλυκαγόνη. Παρατηρούμε πως όταν έχουμε υπεργλυκαιμία αναλαμβάνει δράση η ινσουλίνη ενώ στην υπογλυκαιμία αναλαμβάνει δράση η γλυκαγόνη [4].....	17
<b>Σχήμα 1.2:</b> Η γλυκόζη κατά τη διάρκεια της ημέρας για ένα υγιές άτομο (πάνω) και για ένα άτομο με ΣΔ (κάτω) [10] .....	20
<b>Σχήμα 1.3:</b> Τυπικές διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα ενός υγιούς ατόμου κατά τη διάρκεια της ημέρας [11].....	21
<b>Σχήμα 1.4 :</b> Η αύξηση των ατόμων με ΣΔ ανά έτος έως το 1997 [14].....	24
<b>Σχήμα 1.5:</b> Αύξηση των ατόμων με ΣΔ ανά έτος έως το 2005 [14].....	25
<b>Σχήμα 1.6:</b> Εκτιμώμενος αριθμός ενηλίκων ατόμων με ΣΔ ανάλογα με την ηλικία τους, το 2000 και το 2030 και ανάλογα με τη χώρα γέννησης τους [16].....	27
<b>Σχήμα 1.7:</b> Περίπου 2 εκατ. άνω των 20 ετών εντοπίστηκαν με ΣΔ στις ΗΠΑ το 2010 [17].....	28
<b>Σχήμα 1.8:</b> Μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ [22].....	32
<b>Σχήμα 2.1:</b> Οι διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας στη συγκέντρωση γλυκόζης σε άτομο με ΣΔ [10].....	34
<b>Σχήμα 2.2:</b> Οι τιμές της γλυκοζυλιωμένης Hb1Ac για τρεις ηλικιακές ομάδες πριν και κατά τη διάρκεια χρήσης διατάξεων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης. Παρατηρούμε σημαντική πτώση της Hb1Ac και να πλησιάζει την τιμή της γλυκοζυλιωμένης των υγιών ατόμων [27].....	38
<b>Σχήμα 2.3:</b> Σύγκριση θεραπειών με ενέσιμη ινσουλίνη (MDI) και με αντλίες έγχυσης ινσουλίνης (CSII) [29].....	41
<b>Σχήμα 3.1:</b> Σχηματική παρουσίαση εξωτερικού τεχνητού παγκρέατος.....	43
<b>Σχήμα 3.2:</b> Η λογική του Τεχνητού Παγκρέατος. Αποτελείται από έναν ελεγκτή, μία αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης και έναν αισθητήρα μέτρησης γλυκόζης [10].....	44
<b>Σχήμα 3.3:</b> Βασική Δομή Μοντέλου Πρόβλεψης [37].....	47
<b>Σχήμα 3.4</b> Βασική Δομή Ελεγκτή βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης Γλυκόζης. Στο μοντέλο εισέρχεται ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης και οι προηγούμενες τιμές γλυκόζης ώστε να προβλεφθούν οι επόμενες τιμές γλυκόζης. Στο βελτιστοποιητή εισέρχονται τα σφάλματα και ελαχιστοποιείται κατάλληλη συνάρτηση κόστους για την εξαγωγή του βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης.....	47
<b>Σχήμα 3.5:</b> Η λογική του φίλτρου Kalman [42].....	49
<b>Σχήμα 3.6:</b> Σχηματικό διάγραμμα ενός PID ελεγκτή [44].....	51
<b>Σχήμα 3.7:</b> Αρχιτεκτονική ενός συστήματος αυτοσυντονιζόμενου ελέγχου. Ο νόμος ελέγχου μπορεί να είναι μία συνάρτηση κόστους, ένας PID ελεγκτής κτλ. Στην υλοποίηση του τεχνητού παγκρέατος, το σήμα ελέγχου $u$ είναι ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης και η έξοδος $y$ είναι το επίπεδο της γλυκόζης [47].....	52
<b>Σχήμα 3.8:</b> Αρχιτεκτονική κλειστού βρόχου για τον έλεγχο της συγκέντρωσης της γλυκόζης με βέλτιστο γραμμικό ελεγκτή [48].....	54
<b>Σχήμα 3.9:</b> Σύνθεση $H_{\infty}$ προβλήματος [49].....	54

<b>Σχήμα 3.10:</b> Φανταστικοί ασθενείς ( Εικονικοί ασθενείς ) με ΣΔ Τύπου I και υπολογιστικό μοντέλο προσομοίωσης του μηχανισμού ρύθμισης της γλυκόζης. Οι φανταστικοί ασθενείς μπορεί να είναι παιδιά , έφηβοι, ενήλικες, έγκυες κτλ [51].....	56
<b>Σχήμα 3.11:</b> Διαμερισματικά μοντέλα της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης σύμφωνα με το μοντέλο Honorka [37].....	57
<b>Σχήμα 3.12:</b> Βασική Δομή Μοντέλου Sorensen [51].....	58
<b>Σχήμα 3.13:</b> Μοντέλο Dalla-Man [55].....	60
<b>Σχήμα 3.14:</b> Διαμερισματικά μοντέλα γλυκόζης και ινσουλίνης [55].....	61
<b>Σχήμα 3.15:</b> Τα βασικά στοιχεία του UVa Simulator: ο ελεγκτής, η αντλία ινσουλίνης και ο αισθητήρας [56].....	61
<b>Σχήμα 4.1:</b> Αρχιτεκτονική συστήματος κλειστού βρόχου της παρούσας εργασίας.....	63
<b>Σχήμα 4.2:</b> Αυτοσυντονιζόμενος Ελεγκτής βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης με ενημέρωση των παραμέτρων του μοντέλου σε πραγματικό χρόνο. Υλοποίηση στο περιβάλλον Simulink της Matlab.....	70
<b>Σχήμα 5.1:</b> Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τους 10 εφήβους για χρονικό ορίζοντα 5 min και 30 min.....	75
<b>Σχήμα 5.2:</b> Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τους 10 ενήλικες για χρονικό ορίζοντα 5 min και 30 min.....	86
<b>Σχήμα 5.3:</b> Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τα 10 παιδιά για χρονικό ορίζοντα 5 min και 30 min .....	97
<b>Σχήμα 5.4:</b> Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τους 10 εφήβους κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.....	109
<b>Σχήμα 5.5:</b> CVGA για τους 10 εφήβους του UVa Simulator κατά τον έλεγχο με ελεγκτή βασισμένο σε μοντέλο πρόβλεψης (MPC).....	114
<b>Σχήμα 5.6:</b> Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τους 10 ενήλικες κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.....	116
<b>Σχήμα 5.7:</b> CVGA για τους 10 ενήλικες του UVa Simulator κατά τον έλεγχο με ελεγκτή βασισμένο σε μοντέλο πρόβλεψης (MPC).....	121
<b>Σχήμα 5.8:</b> Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τα 10 παιδιά κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.....	123
<b>Σχήμα 5.9:</b> CVGA για τα 10 παιδιά του UVa Simulator κατά τον έλεγχο με ελεγκτή βασισμένο σε μοντέλο πρόβλεψης (MPC).....	128
<b>Σχήμα 6.1:</b> Διορμονική έγχυση ινσουλίνης και γλυκαγόνης σε σύστημα κλειστού βρόχου από τον El-Khatib και την ομάδα του [66].....	133

## Κατάλογος Εικόνων

<b>Εικόνα 1.1:</b> Οι βασικές λειτουργίες του παγκρέατος στο μεταβολισμό γλυκόζης. Η έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση γλυκόζης και τη σύνθεση γλυκαγόνης από το συκώτι. Η αμυλίνη αναστέλλει τη μεταγευματική έκκριση της γλυκαγόνης καθυστερεί τη γαστρική κένωση και μειώνει την επιθυμία για γεύμα [8].....	19
<b>Εικόνα 1.2:</b> Πρόβλεψη για την εξάπλωση του ΣΔ σε κάθε χώρα το 2030 [15].....	26
<b>Εικόνα 2.1:</b> Μέτρηση της συγκέντρωσης γλυκόζης αίματος χρησιμοποιώντας συμβατική διάταξη μέτρησης γλυκόζης (fingerstick).....	34
<b>Εικόνα 2.2:</b> Διάταξη Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης(ΔΣΜΓ) , Minimed Paradigm , ενσωματωμένη με αντλία ινσουλίνης Medtronic [23].....	35
<b>Εικόνα 2.3:</b> Διάταξη Συνεχούς Καταγραφής Γλυκόζης , GlucoWatch [25].....	36
<b>Εικόνα 2.4:</b> Medtronic Guardian Real-Time, Διάταξη Συνεχούς καταγραφής Γλυκόζης [25].....	36
<b>Εικόνα 2.5:</b> Ενέσιμη μορφή ινσουλίνης.....	40
<b>Εικόνα 2.6:</b> (A)-(B)Αντλία Συνεχούς Έγχυσης Ινσουλίνης, (C)-(D) Αισθητήρας Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης [25].....	41
<b>Εικόνα 3.1:</b> Το τεχνητό πάγκρεας και τα επιμέρους του στοιχεία: Διάταξη Συνεχούς Καταγραφής Γλυκόζης, Αισθητήρας, Αντλία Ινσουλίνης [31].....	44
<b>Εικόνα 3.2:</b> Σχηματική αναπαράσταση της εμφύτευσης του Long-Term Sensor System (LTSS-Minimed, Medtronic) [32].....	45
<b>Εικόνα 4.1:</b> Πλατφόρμα χρήσης υπολογιστικού μοντέλου UVa Simulator [63].....	74

## Κατάλογος Πινάκων

<b>Πίνακας 1.1:</b> Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.....	30
<b>Πίνακας 2.1:</b> Βασικά χαρακτηριστικά Συστημάτων Συνεχούς Καταγραφής Γλυκόζης.....	37
<b>Πίνακας 2.2:</b> Οι πιο συνηθισμένοι τύποι ινσουλίνης [11].....	39
<b>Πίνακας 4.1:</b> Οι σταθερές τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν στον αλγόριθμο RLS για την εύρεση των παραμέτρων του μοντέλου.....	67
<b>Πίνακας 4.2:</b> Οι σταθερές τιμές που δόθηκαν στη συνάρτηση κόστους του βελτιστοποιητή για την εύρεση του βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης.....	69
<b>Πίνακας 5.1:</b> Το προφίλ γευμάτων (scenario) που χρησιμοποιήθηκε για την <i>in silico</i> αξιολόγηση του μοντέλο πρόβλεψης [62].....	73
<b>Πίνακας 5.2:</b> Συγκριτικά αποτελέσματα τετραγωνικού σφάλματος, μέσου τετραγωνικού σφάλματος και συντελεστών συσχέτισης για τους 10 εφήβους για πρόβλεψη με χρονικό ορίζοντα 5 min (πορτοκαλί γραμμή) και 30 min (κίτρινη γραμμή).....	85
<b>Πίνακας 5.3:</b> Συγκριτικά αποτελέσματα τετραγωνικού σφάλματος, μέσου τετραγωνικού σφάλματος και συντελεστών συσχέτισης για τους 10 ενήλικες για πρόβλεψη με χρονικό ορίζοντα 5 min (πορτοκαλί γραμμή) και 30 min (κίτρινη γραμμή).....	96
<b>Πίνακας 5.4:</b> Συγκριτικά αποτελέσματα τετραγωνικού σφάλματος, μέσου τετραγωνικού σφάλματος και συντελεστών συσχέτισης για τα 10 παιδιά για πρόβλεψη με χρονικό ορίζοντα 5 min (πορτοκαλί γραμμή) και 30 min (κίτρινη γραμμή).....	107
<b>Πίνακας 5.5:</b> Το προφίλ γευμάτων (scenario) που χρησιμοποιήθηκε για την <i>in silico</i> αξιολόγηση του ελεγκτή βασισμένου σε μοντέλο πρόβλεψης [62].....	108
<b>Πίνακας 5.6:</b> Μέση Τιμή Γλυκόζης, τιμή της προγευματικής γλυκόζης, τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, ποσοστό σε υπογλυκαιμία (<70mg/dl), ποσοστό σε υπεργλυκαιμία (>180mg/dl), ποσοστό < 50mg/dl , ποσοστό > 280 mg/dl, ποσοστό φυσιολογικών τιμών (70mg/dl-180mg/dl), Low Blood Glucose Index (LGBI), High Blood glucose Index (HBGI), Risk Index για τους 10 εφήβους.....	115
<b>Πίνακας 5.7:</b> Μέση Τιμή Γλυκόζης, τιμή της προγευματικής γλυκόζης, τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, ποσοστό σε υπογλυκαιμία (<70mg/dl), ποσοστό σε υπεργλυκαιμία (>180mg/dl), ποσοστό < 50mg/dl , ποσοστό > 280 mg/dl, ποσοστό φυσιολογικών τιμών (70mg/dl-180mg/dl), Low Blood Glucose Index(LGBI), High Blood glucose Index(HBGI), Risk Index για τους 10 ενήλικες.....	122
<b>Πίνακας 5.8:</b> Μέση Τιμή Γλυκόζης, τιμή της προγευματικής γλυκόζης, τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, ποσοστό σε υπογλυκαιμία (<70mg/dl), ποσοστό σε υπεργλυκαιμία (>180mg/dl), ποσοστό < 50mg/dl , ποσοστό > 280 mg/dl, ποσοστό φυσιολογικών τιμών (70mg/dl-180mg/dl), Low Blood Glucose Index(LGBI), High Blood glucose Index(HBGI), Risk Index για τα 10 παιδιά.....	129

***“I look upon the diabetic as charioteer and his chariot as drawn by three steeds named Diet, Insulin, and Exercise. It takes skill to drive one horse, intelligence to manage a team of two, but a man must be a very good teamster who can get all three to pull together. Insulin, the second horse of the diabetic’s chariot, is a clever steed, practically never fails to do what he is asked, but unless understood, may run away with the driver. One needs a good many lessons and much practice to ride a horse, and this Insulin horse is no exception”***

**—E. P. Joslin, 1933 [1]**

## Κεφάλαιο 1

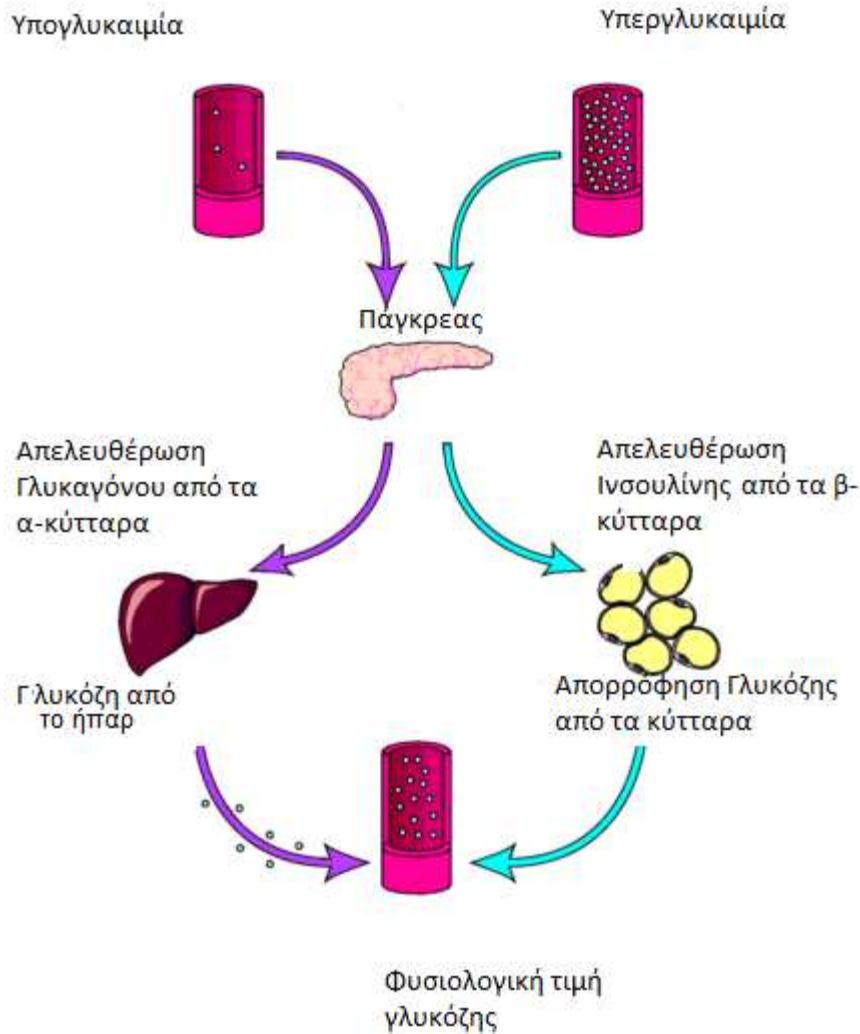
### Μεταβολισμός της Γλυκόζης

Ένα από τα απαραίτητα συστατικά κάθε κυτταρικού μεταβολισμού αποτελεί η γλυκόζη. Ο οργανισμός μετατρέπει κάθε τροφή που καταναλώνουμε σε γλυκόζη και αυτή εισέρχεται στο εσωτερικό των κυττάρων εξαιτίας της δράσης της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη που εκκρίνεται από το πάγκρεας, το οποίο είναι ένας αδένας πίσω από το στομάχι και παράγει αρκετές ορμόνες. Κύρια λειτουργία της ινσουλίνης αποτελεί η είσοδος της γλυκόζης στο εσωτερικό του κυττάρου [2].

#### 1.1 Ομοίσταση της γλυκόζης

Τα σάκχαρα και τα λιπαρά οξέα αποτελούν τις κύριες πηγές ενέργειας του ανθρώπινου οργανισμού. Αυτά βρίσκονται είτε στις τροφές που καταναλώνει ο άνθρωπος είτε στο οξυγόνο. Ο ανθρώπινος οργανισμός καταναλώνει ενέργεια με κάθε κίνηση του σώματος, απλά άλλοτε περισσότερη και άλλοτε λιγότερη. Κάθε τροφή μετατρέπεται σε γλυκόζη, η οποία είναι απαραίτητη για τα κύτταρα. Κύριο χαρακτηριστικό της γλυκόζης αποτελεί το γεγονός πως είναι το μόνο θρεπτικό συστατικό που χρησιμοποιείται από τα εγκεφαλικά κύτταρα και το κεντρικό νευρικό σύστημα, γι' αυτό η έλλειψη της μπορεί να αποβεί μοιραία. Η γλυκόζη παράγεται είτε από τη διαδικασία της γλυκογένεσης είτε από τη διαδικασία της γλυκογενόλυσης [3]. Ακόμα, μπορεί να παραχθεί από το έντερο μετά τη λήψη γεύματος. Ο οργανισμός προσπαθεί να κρατήσει σταθερή τη ποσότητα γλυκόζης που παρέχεται στα κύτταρα. Αν υπάρξει τώρα περίσσεια γλυκόζης, αποθηκεύεται στο ήπαρ και στους μύες υπό τη μορφή γλυκαγόνου. Αν συμβεί το αντίθετο, ο οργανισμός θυμάται την αποθηκευμένη γλυκαγόνη και έτσι ενεργοποιείται η γλυκόζη και διεγείρει το άτομο να καταναλώσει τροφή. Προκειμένου η γλυκόζη στο αίμα να παραμένει σταθερή, ο ανθρώπινος οργανισμός έχει δύο ορμόνες με αντίθετη δράση: την ινσουλίνη και τη γλυκαγόνη. Η δε ινσουλίνη είναι ικανή να μειώσει αισθητά το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα ενώ η γλυκαγόνη να το αυξήσει, έχει δηλαδή ακριβώς αντίθετη δράση από αυτήν της ινσουλίνης. Στο σχήμα που ακολουθεί απεικονίζεται ο μεταβολισμός της γλυκόζης και φαίνεται η αντίθετη δράση των δύο αυτών ορμονών, της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης.





**Σχήμα 1.1:** Σχηματικό διάγραμμα μεταβολισμού γλυκόζης λαμβάνοντας υπόψη δύο ορμόνες ελέγχου, την ινσουλίνη και την γλυκαγόνη. Παρατηρούμε πως όταν έχουμε υπεργλυκαιμία αναλαμβάνει δράση η ινσουλίνη ενώ στην υπογλυκαιμία αναλαμβάνει δράση η γλυκαγόνη [4].

## Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη που παράγεται από ομάδες κυττάρων που ονομάζονται νησίδια του Langerhans στο πάγκρεας και παίζει πρωτεύοντα ρόλο στο μεταβολισμό των υδατανθράκων του οργανισμού. Εκκρίνεται από τα β-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων στην ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος. Είναι μία πρωτεΐνη που αποτελείται από τη σύνδεση δύο πολυπεπτιδικών αλυσίδων με 51 αμινοξέα. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, εκκρίνεται για να ανταποκριθεί στα υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος μετά από γεύματα. Κύριος ρόλος της είναι η απομάκρυνση της γλυκόζης από το κυκλοφορικό. Η ινσουλίνη απελευθερώνεται

μόνο όταν η συγκέντρωση γλυκόζης είναι μεγαλύτερη από 3.3 mmol/lit. Αν παραμένουν υψηλά τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα η ινσουλίνη συνεχίζει να εκκρίνεται [5]. Αν και η γλυκόζη αποτελεί το βασικό ερέθισμα για την έκκριση της ινσουλίνης υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που συντελούν στην απελευθέρωσή της όπως οι GLP-1 και GIP που εκκρίνονται από το έντερο κατά τη διάρκεια λήψης γεύματος [6].

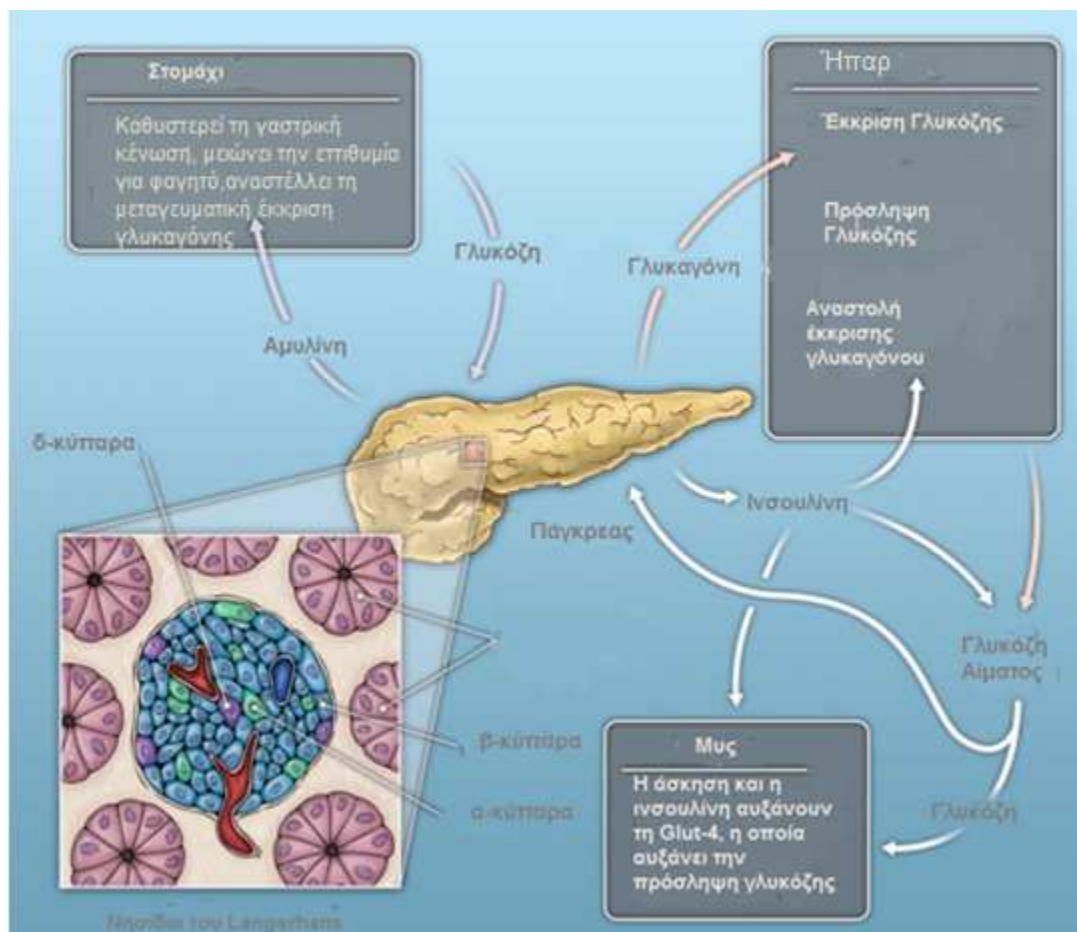
## **Γλυκαγόνη**

Η γλυκαγόνη είναι ορμόνη και παράγεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος. Αποτελείται από 29 αμινοξέα και έχει ακριβώς αντίθετη δράση από αυτήν της ινσουλίνης. Όταν η γλυκόζη πλάσματος μειωθεί σημαντικά, αυξάνεται η έκκριση γλυκαγόνης έχοντας ως αποτέλεσμα την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ. Έτσι επανερχόμαστε σε φυσιολογικά επίπεδα και επέρχεται ισορροπία. Αμέσως μετά αλλά και κατά τη διάρκεια λήψης γευμάτων δεν γίνεται έκκριση γλυκαγόνης. Η γλυκαγόνη εκκρίνεται δηλαδή σε περιόδους νηστείας (fasting conditions). Αυτό που συμβαίνει στο ΣΔ είναι πως δε σταματά η μεταγευματική έκκριση γλυκαγόνης άρα αυξάνεται δραματικά το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα του ασθενή. Στόχος της γλυκαγόνης είναι πρώτον να διεγείρει το ήπαρ και τους μύες να διασπάσουν το αποθηκευμένο γλυκαγόνο και να απελευθερωθεί γλυκόζη (γλυκογενόλυση) και δεύτερον να διεγείρει τη διαδικασία της γλυκογένεσης στο ήπαρ και στους νεφρούς. Αν δεν υπήρχε η γλυκαγόνη τα επίπεδα της γλυκόζης θα ήταν σε αρκετά χαμηλά επίπεδα, μιας και ακόμα και σε φυσιολογικές συνθήκες τα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκαγόνης αντισταθμίζονται στην κυκλοφορία του αίματος [3].

Συγκεκριμένα, στους υγιείς οργανισμούς αυτό που συμβαίνει είναι μία συνεχής αντιστάθμιση της ποσότητας της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης. Μετά από κάθε λήψη γεύματος ο οργανισμός βρίσκεται σε ετοιμότητα να απορροφήσει γλυκόζη, αμινοξέα και άλλες ουσίες από την κατανάλωση τροφής. Διεγείρονται τα β-κύτταρα του παγκρέατος για να απελευθερώσουν ινσουλίνη και ταυτόχρονα αποτρέπουν την έκκριση γλυκαγόνης από τα αντίστοιχα α-κύτταρα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της ινσουλίνης στο αίμα και αυτή η αύξηση αναστέλλει την αύξηση του επιπέδου της γλυκόζης με σκοπό να διατηρηθεί εντός φυσιολογικών ορίων το επίπεδο της γλυκόζης. Στην αντίθετη όμως περίπτωση που το άτομο βρίσκεται σε κατάσταση νηστείας, η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι χαμηλή. Γι' αυτό διεγείρεται η έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα και εμποδίζεται η έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα. Αφού το επίπεδο της γλυκαγόνης αυξάνεται, εμποδίζεται η μείωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης και έτσι διατηρείται μία ισορροπία.

Βεβαίως, εκτός από την ινσουλίνη και την γλυκαγόνη υπάρχουν πολλές ορμόνες που συμβάλλουν στην ομοιοστάση της γλυκόζης, όπως η αμυλίνη ή η GLP-1 και GIP. Αναφέρονται αναλυτικά τα χαρακτηριστικά των ορμονών GLP-1 και GIP στο άρθρο

[7]. Η αμυλίνη, όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα, αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόννης μετά τη λήψη γεύματος και καθυστερεί τη γαστρική κένωση ενώ μειώνει την επιθυμία για λήψη γεύματος.



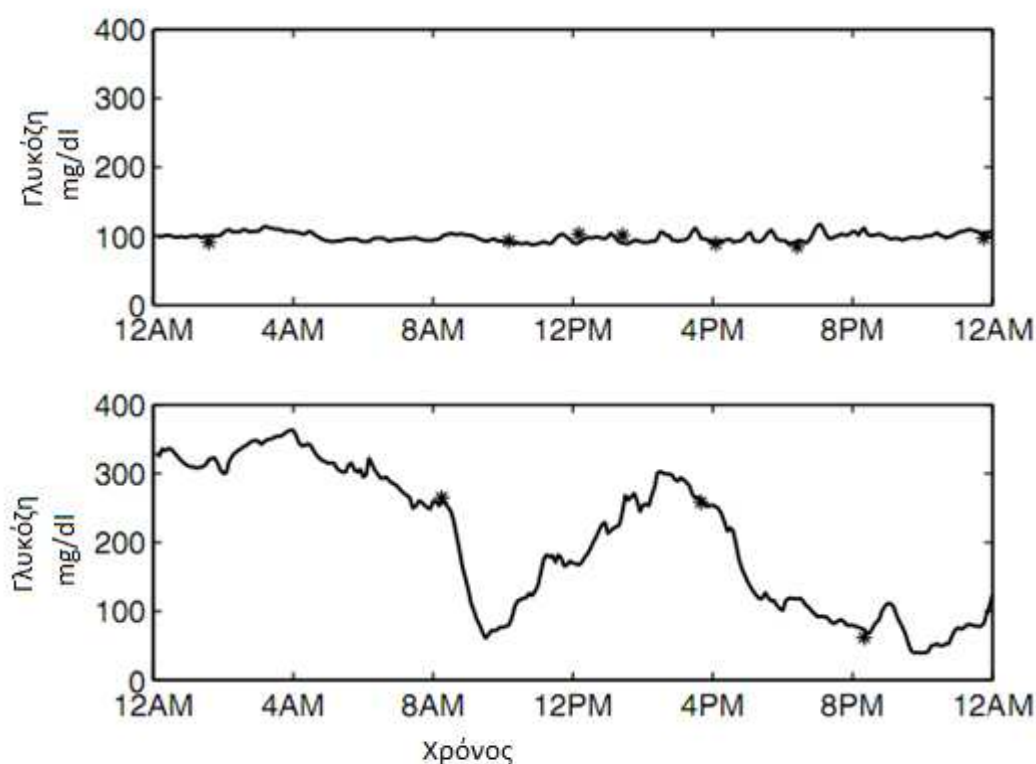
**Εικόνα 1.1:** Οι βασικές λειτουργίες του παγκρέατος στο μεταβολισμό γλυκόζης. Η έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση γλυκόζης και τη σύνθεση γλυκαγόννης από το συκώτι. Η αμυλίνη αναστέλλει τη μεταγευματική έκκριση της γλυκαγόννης καθυστερεί τη γαστρική κένωση και μειώνει την επιθυμία για γεύμα [8].

## 1.2 Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) έχει να κάνει με τη μη σωστή λειτουργία του μεταβολισμού της γλυκόζης, η οποία δυσλειτουργία συναντάται είτε με τη μειωμένη έκκριση ινσουλίνης είτε με την υπολειτουργία της ινσουλίνης, αφού τα κύτταρα παύουν να είναι τόσο ευαίσθητα στην ινσουλίνη. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση που το πάγκρεας δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη ή όταν παράγει ινσουλίνη αλλά αυτή δε δρα σωστά, τότε η γλυκόζη δεν εισέρχεται στα κύτταρα και

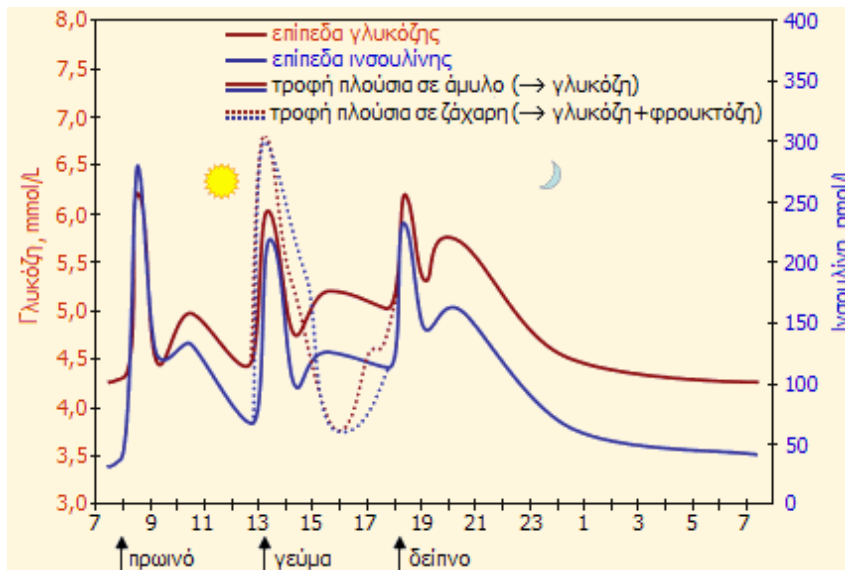
αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων σακχάρων στο αίμα (υπεργλυκαιμία) και την εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη [9].

Τα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης αίματος είναι 70-110 mg/dl ή 3.92-6.16 mmol/l ενώ κοινό χαρακτηριστικό όλων των τύπων ΣΔ είναι οι συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος σε τιμές μεγαλύτερες από τις φυσιολογικές. Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται η διαφορά στο επίπεδο της γλυκόζης και το εύρος της ανάμεσα σε ένα φυσιολογικό άτομο και σε ένα άτομο με ΣΔ.



**Σχήμα 1.2:** Η γλυκόζη κατά τη διάρκεια της ημέρας για ένα υγιές άτομο (πάνω) και για ένα άτομο με ΣΔ (κάτω) [10].

Στο παρακάτω σχήμα φαίνονται οι διακυμάνσεις στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης ενός υγιούς ατόμου κατά τη διάρκεια της ημέρας, ανάλογα και με την πρόσληψη τροφής του ατόμου.



**Σχήμα 1.3:** Τυπικές διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα ενός υγιούς ατόμου κατά τη διάρκεια της ημέρας [11].

## Τύποι Σακχαρώδους Διαβήτη

Οι κυριότεροι τύποι ΣΔ είναι ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου I, ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου II και ο Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης. Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά τους.

### Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου I

Αυτός ο τύπος διαβήτη ονομάζεται και ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης. Κύριο χαρακτηριστικό αυτού του αυτοάνοσου νοσήματος αποτελεί η καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της ορμόνης της ινσουλίνης. Αυτό έχει ως συνέπεια την ολική έλλειψη ινσουλίνης από τον οργανισμό ή την πολύ μειωμένη έκκριση της και την αύξηση των τιμών γλυκόζης στο αίμα του οργανισμού [2]. Έχει γενετική προδιάθεση και συναντάται κυρίως σε παιδιά, αλλά μπορεί και σε ενήλικες. Σε ένα μεγάλο ποσοστό ατόμων που πάσχουν από αυτόν τον τύπο διαβήτη παρατηρείται η ύπαρξη ενός ή περισσότερων αυτοαντισωμάτων και τα άτομα αυτά εμφανίζουν προδιάθεση και για άλλες αυτοάνοσες παθήσεις. Υπάρχουν όμως και άτομα που δεν παρουσιάζουν αυτοαντισώματα και αυτή η κατηγορία διαβήτη ονομάζεται ιδιοπαθής σακχαρώδης διαβήτης.

Κάθε άτομο καταλαβαίνει πως πάσχει από αυτόν τον τύπο διαβήτη λόγω των υψηλών τιμών γλυκόζης και την ανάπτυξης κέτωσης και διαβητικής κετοξέωσης αν δεν του χορηγηθεί ινσουλίνη. Στη συνέχεια το άτομο είναι άμεσα εξαρτώμενο από την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης, προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα σακχάρου μέσα σε ένα φυσιολογικό πλαίσιο [9].

## Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου II

Αυτός ο τύπος διαβήτη ονομάζεται και μη ινσουλινοεξαρτώμενος. Κύριο χαρακτηριστικό του αποτελεί ο συνδυασμός της μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης αλλά και της μειωμένης ευαισθησίας των κυττάρων στην ορμόνη αυτή. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται ινσουλινοαντοχή. Στα αρχικά στάδια της νόσου κύρια διαταραχή είναι η μειωμένη δράση της ινσουλίνης και μετά παρατηρείται το φαινόμενο της υπεργλυκαιμίας. Οι βασικότερες αιτίες εμφάνισης αυτού του τύπου διαβήτη είναι η παχυσαρκία και το οικογενειακό ιστορικό. Προσβάλλει κυρίως ενήλικες και τα συμπτώματά του είναι πιο ήπια σε σχέση με τον ΣΔ Τύπου I. Για να αντιμετωπιστεί ο ΣΔ Τύπου II, αρχικά χορηγούνται στον ασθενή αντιδιαβητικά φάρμακα αλλά αν αποτύχει η συγκεκριμένη θεραπεία τότε κρίνεται σκόπιμο η εξωτερική χορήγηση ινσουλίνης. Σε κάθε όμως περίπτωση προτείνεται ο ασθενής να αλλάξει τρόπο ζωής, να χάσει βάρος, να τρέφεται σωστά και να ασκείται σωματικά καθημερινά [9].

## Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης

Αυτός ο τύπος διαβήτη εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης και υποχωρεί μετά τον τοκετό. Το κοινό χαρακτηριστικό του σε σχέση με τον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II είναι ο συνδυασμός της μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης με την μικρή ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη. Μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης του έχουν οι παχύσαρκες γυναίκες και περίπου 30-40 % των γυναικών που θα αναπτύξουν Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης θα εμφανίσουν Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II στο μέλλον. Ένα πλεονέκτημα αυτού του τύπου ΣΔ είναι πως υποχωρεί μετά τον τοκετό, το πρόβλημα όμως είναι πως μπορεί να προκαλέσει περιγεννητικές επιπλοκές και προβλήματα υγείας στην μητέρα αλλά και στο παιδί.

Εκτός από τα βασικούς τύπους Σακχαρώδη Διαβήτη που προαναφέρθηκαν υπάρχουν και άλλοι που συναντώνται πιο σπάνια [12]. Αυτοί είναι :

- Σακχαρώδης Διαβήτης που οφείλεται σε φάρμακα
- Γενετικά σύνδρομα που αφορούν τη δράση της ινσουλίνης
- Παθήσεις της εξωγενούς μοίρας του παγκρέατος
- Σακχαρώδης Διαβήτης μετά από λοιμώξεις

## Διάγνωση του Διαβήτη

Η διάγνωση του Διαβήτη μπορεί να γίνει εύκολα με τη μέτρηση σακχάρου του αίματος με κάποιον από τους κλασικούς τρόπους μέτρησης γλυκόζης στο αίμα. Αν η τιμή της συγκέντρωσης της γλυκόζης είναι υψηλή για αρκετές ημέρες τότε πρέπει

να υπάρξει μία ανησυχία. Στην ακραία περίπτωση που ο ασθενής έχει υψηλές τιμές σακχάρου στο αίμα για αρκετές ημέρες και δεν του έχει χορηγηθεί ινσουλίνη, θα παρουσιάσει και τα συμπτώματα της διαβητικής κετοξέωσης.

Συγκεκριμένα, ένας άνθρωπος πάσχει από Σακχαρώδη Διαβήτη αν συμβαίνει τουλάχιστον ένα από τα εξής:

1. Η τιμή της γλυκόζης σε οποιαδήποτε στιγμή είναι μεγαλύτερη ή ίση από 200 mg/dl, ακόμα και αν δεν έχει κανένα άλλο σύμπτωμα.
2. Αν η τιμή σακχάρου νηστείας είναι μεγαλύτερη από 126 mg/dl, δηλαδή μετά από 8 ώρες τουλάχιστον αφαγίας.
3. Τα εμφανή συμπτώματα του διαβήτη, όπως πολυουρία, πολυδιψία, απότομη απώλεια βάρους.
4. Όταν του έχει χορηγηθεί 75g γλυκόζη από το στόμα και μετά από 2 ώρες το επίπεδο της γλυκόζης είναι μεγαλύτερο από 200 mg/dl

Ένας άλλος χρήσιμος δείκτης είναι η τιμή της γλυκοζυλιωμένης HbA1c που πρέπει να μην είναι μεγαλύτερη από 6%. Αυτός ο δείκτης αντικατοπτρίζει το μέσο όρο των τιμών γλυκόζης τους τελευταίους τρεις μήνες αλλά χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της γλυκόζης και όχι για τη διάγνωση του ΣΔ.

## **Αντιμετώπιση του Σακχαρώδους Διαβήτη**

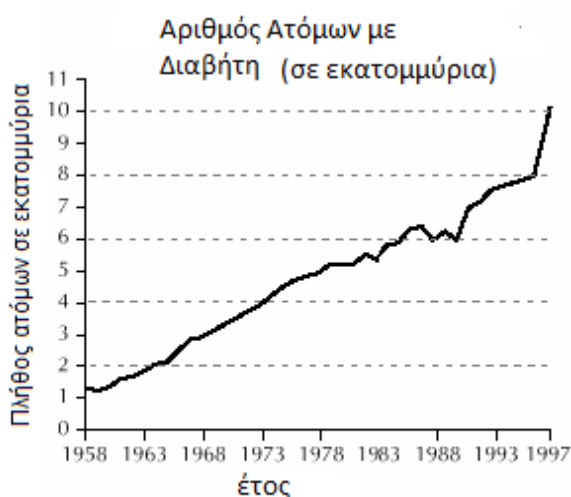
Η αντιμετώπιση του ΣΔ αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία. Απαιτείται αυστηρή εκπαίδευση του ατόμου με ΣΔ σε σχέση με τον τρόπο ζωής του, τις διατροφικές του συνήθειες, την σωματική άσκηση, τα χρονικά διαστήματα λήψης γευμάτων και τη χορηγούμενη ποσότητα ινσουλίνης. Στην πραγματικότητα, η ζωή ενός ατόμου με ΣΔ είναι αυτή που θα έπρεπε να έχει κάθε υγιές άτομο, αν εξαιρέσουμε την φαρμακευτική αγωγή, δηλαδή την εξωτερικά χορηγούμενη ποσότητα ινσουλίνης. Όπως θα σημειωθεί και στη συνέχεια, υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα όπως η φυσική άσκηση, η διατροφή αλλά και απρόβλεπτοι παράγοντες όπως το στρες και οι ασθένειες.

Με τη σωματική άσκηση το άτομο με ΣΔ καταναλώνει γλυκόζη. Αρχικά αυτή η κατανάλωση ίσως φαίνεται ωφέλιμη, όμως πρέπει να υπάρχει ένα μέτρο καθώς η έντονη σωματική άσκηση ίσως οδηγήσει σε υπογλυκαιμία. Πρέπει όμως κάθε άτομο με ΣΔ να γυμνάζεται καθημερινά αφού η σωματική άσκηση συντελεί στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Προτείνεται από τους ειδικούς τα άτομα με ΣΔ να περπατούν 1 ώρα μετά τη λήψη γεύματος γιατί το σάκχαρο τότε είναι υψηλότερο σε σχέση με τη χρονική περίοδο πριν τη λήψη γεύματος. Η φαρμακευτική αγωγή που θα ακολουθήσει το άτομο είναι ίσως από τους πιο σημαντικούς παράγοντες για την αντιμετώπιση του ΣΔ. Συνήθως, στα άτομα με ΣΔ Τύπου II χορηγούνται

αντιδιαβητικά χάπια ενώ στα άτομα με ΣΔ Τύπου Ι χορηγείται ινσουλίνη. Καθοριστικό ρόλο στην αντιμετώπιση του ΣΔ αποτελεί η σωστή διατροφή, δηλαδή μια δίαιτα χαμηλή σε ζωικά λίπη, αλάτι και χοληστερόλη και πλούσια σε λαχανικά και φυτικές ίνες. Τέλος, απαγορεύονται τα αλκοολούχα ποτά καθώς μπορούν να προκαλέσουν ανωμαλίες στα επίπεδα της γλυκόζης και να οδηγήσουν σε υπογλυκαιμία όπως επίσης απαγορεύεται και το κάπνισμα [12].

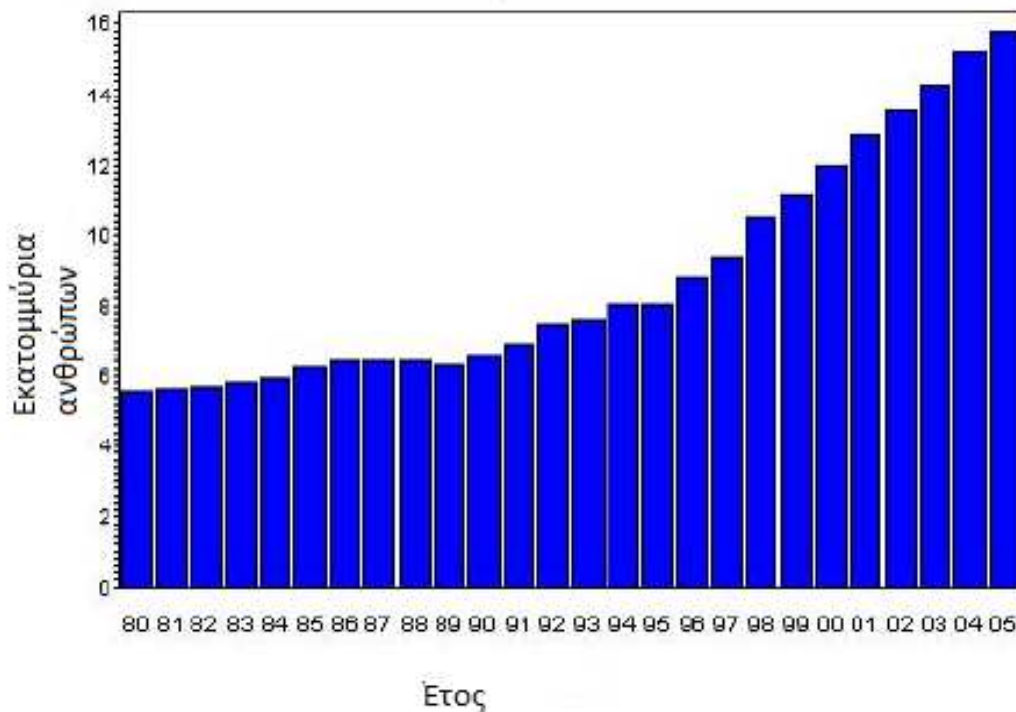
### 1.2.1 Στατιστικά Στοιχεία

Ο ΣΔ αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO ) πάνω από 220 εκατομμύρια πάσχουν από ΣΔ και δυστυχώς είναι μεγάλος και ο αριθμός ατόμων που πεθαίνουν καθημερινά από ΣΔ, ακόμα και σε νεαρές ηλικίες. Συγκεκριμένα, το 2004 περίπου 3,4 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από ΣΔ, αν λάβουμε υπόψη και τους θανάτους από τις επιπλοκές του ΣΔ όπως καρδιαγγειακά και νεφροπάθειες [13] . Αναμένεται πως το 2030 περίπου το 3,5 % των θανάτων παγκοσμίως θα οφείλεται στο ΣΔ. Στην Ελλάδα εκτιμάται πως το 6% του πληθυσμού πάσχει από ΣΔ και η συχνότητα του διαβήτη έχει τετραπλασιαστεί τις τελευταίες δεκαετίες [13] . Αναμένεται πως το 7,3% του πληθυσμού της Ελλάδας θα πάσχει από ΣΔ το 2025 και οι περισσότεροι θα το παρουσιάσουν στην ηλικία 45 ετών και πάνω. Αυτήν την στιγμή πάνω από 30.000 νέοι πάσχουν από ΣΔ στη χώρα μας και περίπου 500 παιδιά ανά έτος προστίθενται σε αυτούς. Στη συνέχεια παρουσιάζονται διάφορα διαγράμματα και σχήματα που παριστάνουν την ανοδική τάση του ΣΔ ανά έτος.



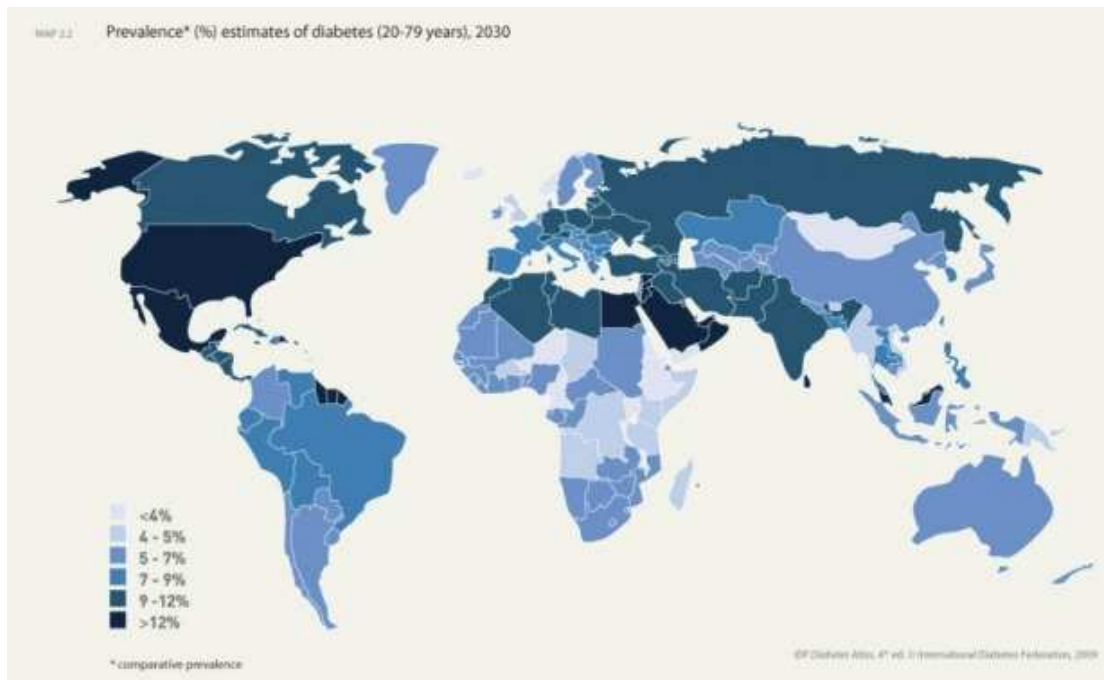
**Σχήμα 1.4 :** Η αύξηση των ατόμων με ΣΔ ανά έτος έως το 1997 [14].





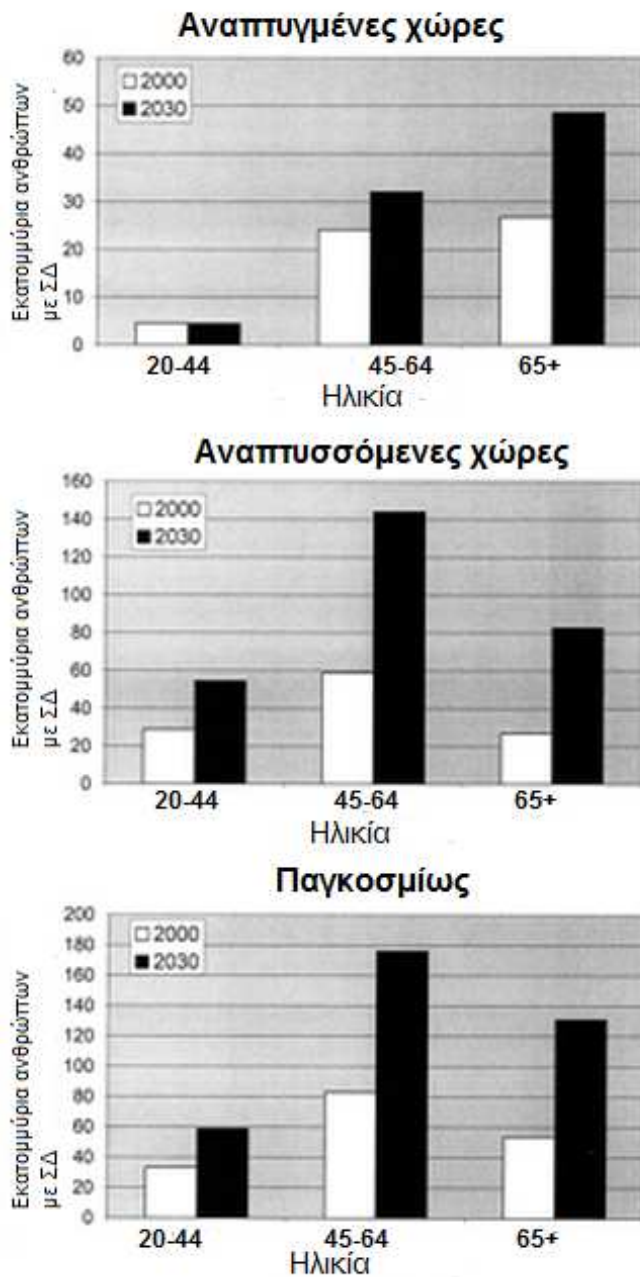
**Σχήμα 1.5:** Αύξηση των ατόμων με ΣΔ ανά έτος έως το 2005 [14].

Αν συγκρίνουμε τα δύο αυτά διαγράμματα παρατηρούμε αύξηση πάνω από 50 % των ατόμων που πάσχουν από ΣΔ από το 1997 έως το 2005 καθώς το 2005 έπασχαν από ΣΔ σχεδόν 16 εκατ. άνθρωποι ενώ το 1997 έπασχαν 10 εκατ. άνθρωποι. Παρακάτω δίνεται μία πρόβλεψη που έγινε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας σχετικά με τα άτομα που θα πάσχουν από ΣΔ το 2030 ανά χώρα.

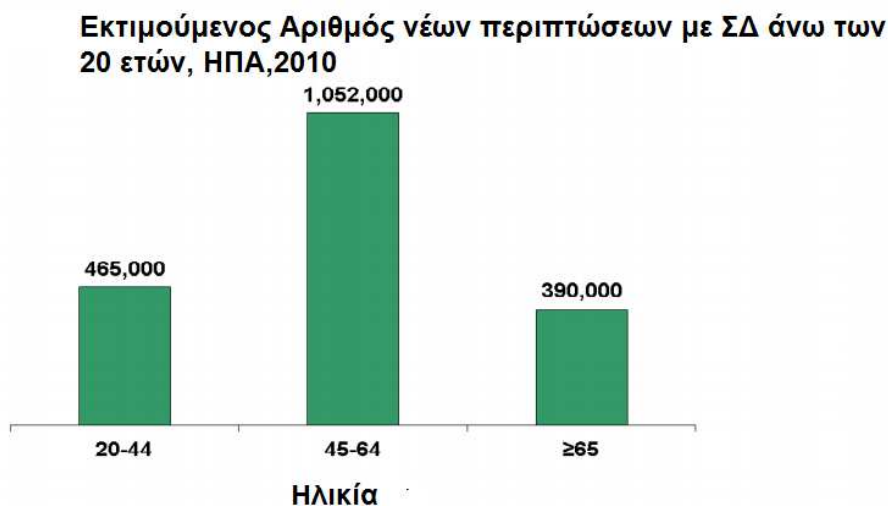


**Εικόνα 1.2:** Πρόβλεψη για την εξάπλωση του ΣΔ σε κάθε χώρα το 2030 [15].

Παρατηρούμε πως ο ΣΔ είναι συχνότερος στον αναπτυγμένο κόσμο , γεγονός που αποδεικνύει πως έχει άμεση σχέση με το δυτικό τρόπο ζωής δηλαδή την καθιστική ζωή, τον ανθυγιεινό τρόπο ζωής, την παχυσαρκία [14]. Το σχήμα που ακολουθεί επιβεβαιώνει την αύξηση των ατόμων με ΣΔ στις αναπτυσσόμενες χώρες και την τεράστια έκταση του ΣΔ έως το 2030.



**Σχήμα 1.6:** Εκτιμώμενος αριθμός ενηλίκων ατόμων με ΣΔ ανάλογα με την ηλικία τους, το 2000 και το 2030 και ανάλογα με τη χώρα γέννησης τους [16].



**Σχήμα 1.7:** Περίπου 2 εκατ. άνω των 20 ετών εντοπίστηκαν με ΣΔ στις ΗΠΑ το 2010 [17].

Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί και το οικονομικό κόστος δαπανών για την ασθένεια του διαβήτη. Στην ΕΕ αντιστοιχεί στις περισσότερες χώρες σε πάνω από το 10% των δαπανών υγείας. Αυτός ο αριθμός είναι υποτιμημένος λόγω του ότι δεν μπορούν να εκτιμηθούν με ακρίβεια οι άμεσες και έμμεσες δαπάνες που συνδέονται με την ασθένεια αλλά σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη υπολογίζονται πως 376 δισεκατομμύρια δολάρια αφιερώνονται ετησίως για την πρόληψη και την αντιμετώπιση του ΣΔ. Αυτό το ποσό αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά τα επόμενα χρόνια, αφού αυξάνονται δραματικά οι περιπτώσεις των ατόμων με ΣΔ. Τέλος, αν συγκρίνουμε το πλήθος των ατόμων με ΣΔ Τύπου I και ΣΔ Τύπου II παρατηρούμε πως περίπου ένα 10% των ατόμων με διαβήτη έχουν ΣΔ Τύπου 1 [18]. Είναι προφανές λοιπόν ότι υπάρχει μεγάλο κοινωνικό και οικονομικό συμφέρον από την εύρεση ενός αποδοτικού ελέγχου γλυκόζης για τον ΣΔ Τύπου 1.

### 1.2.2 Επιπλοκές

Οι επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη στην υγεία του ασθενή χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τις βραχυπρόθεσμες και τις μακροπρόθεσμες ή αλλιώς σε οξείες και σε χρόνιες. Όσο όμως ο ασθενής καταφέρνει να βρίσκονται τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ανάμεσα στα φυσιολογικά επίπεδα, οι πιθανότητες εμφάνισης των επιπλοκών μειώνεται. Άλλοι παράγοντες όπως η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η κακή διατροφή, η έλλειψη άσκησης, η υπέρταση είναι ικανοί να επιτυγχάνουν την εμφάνιση των επιπλοκών του ΣΔ [19].

## Οξείες

### 1. Διαβητική κετοξέωση και διαβητικό κώμα

Όπως για έναν καρδιακό άνθρωπο ο μόνιμος φόβος του είναι η εμφάνιση ενός εμφράγματος ή εκγεφαλικού επεισοδίου, έτσι για τον διαβητικό υπάρχει μόνιμος φόβος εμφάνισης διαβητικής κετοξέωσης. Άλλωστε, μπορεί να είναι και η πρώτη εκδήλωση του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου Ι, όταν τα επίπεδα σακχάρου είναι αρκετά υψηλά. Είναι μια αρκετά επικίνδυνη επιπλοκή και ο ασθενής πρέπει να μεταφερθεί άμεσα σε κάποιο νοσοκομείο. Παρουσιάζεται με την εμφάνιση της αφυδάτωσης, ο ασθενής αναπνέει με βαθιές και παρατεταμένες αναπνοές, κάνει εμετούς και τέλος πονάει αρκετά στον κοιλιακό χώρο. Αν αυτό γίνεται για αρκετή ώρα και δεν νοσηλευτεί, τότε μπορεί να πέσει σε κώμα. Σε σοβαρές περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί και υπόταση και κυκλοφορική καταπληξία (shock). Όμως αν η θεραπεία γίνει σε σύντομο χρονικό διάστημα, η κατάσταση είναι πλήρως αναστρέψιμη.

### 2. Υπερωσμωτικό μη κετωτικό κώμα

Κύριο χαρακτηριστικό αυτής της επιπλοκής είναι πως οι τιμές σακχάρου είναι πάρα πολύ υψηλές, πάνω και από 600 mg/dl κ και συνήθως δε φτάνει το εύρος των μετρητών να καταγράψει την τιμή αυτή και γι' αυτό στην οθόνη τους παρατηρείται η ένδειξη "High", δηλαδή αρκετά υψηλό επίπεδο γλυκόζης. Έχουμε αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος, πάνω από 350mOsm/L, απουσία κετοξέωσης, και αφυδάτωση. Αιτίες εμφάνισης του υπερωσμωτικού μη κετωτικού κώματος είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η σηψαιμία, η παγκρεατίτιδα, η αιμορραγία από το γαστρεντερικό και η λήψη φαρμάκων. Αν δεν νοσηλευτεί ο ασθενής άμεσα, τα πράγματα χειροτερεύουν αρκετά γιατί μπορεί να πέσει σε κώμα. Είναι πολύ πιο συχνή η εμφάνιση του σε ηλικιωμένους ανθρώπους που πάσχουν από Διαβήτη Τύπου ΙΙ.

### 3. Υπογλυκαιμία

Η πιο συνηθισμένη επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη είναι η υπογλυκαιμία. Αποτελεί τον σημαντικότερο φόβο κάθε διαβητικού ατόμου και η εμφάνιση της είναι ιδιαίτερα συχνή, ειδικά όταν δεν υπάρχουν τακτικές μετρήσεις στο σάκχαρο του αίματος κατά τη διάρκεια της ημέρας. Είναι η κατάσταση στην οποία τα επίπεδα της γλυκόζης μειώνονται κάτω από το φυσιολογικό, περίπου 50 mg/dl. Τις περισσότερες φορές οι μετρητές δεν μπορούν να μετρήσουν την τόσο χαμηλή τιμή

γλυκόζης και εμφανίζουν την ένδειξη “Low”, δηλαδή αρκετά χαμηλή τιμή γλυκόζης. Ουσιαστικά είναι συνέπεια όχι του ΣΔ αλλά της θεραπείας του ΣΔ. Οι κυριότερες αιτίες εμφάνισης της είναι

- Υπερβολική Δόση ινσουλίνης ή αντιδιαβητικών δισκίων
- Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ
- Έντονη σωματική άσκηση
- Πρόσληψη ανεπαρκούς ποσότητας υδατανθράκων ή καθυστερημένη πρόσληψη γευμάτων ή παράλειψή τους

Τα κυριότερα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας είναι τα εξής:

**Πίνακας 1.1:** Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.

Ταχυκαρδία	Πονοκέφαλος
Αδυναμία συγκέντρωσης	Εφίδρωση
Τρέμουλο	Έντονο αίσθημα πείνας
Μούδιασμα	Λιποθυμία

Όταν τα συμπτώματα δεν είναι τόσο έντονα και βρισκόμαστε στην αρχή της υπογλυκαιμίας, ο ασθενής πρέπει λάβει ένα γεύμα, ή αν είμαστε σε προχωρημένο στάδιο πρέπει να του χορηγηθεί κάτι που θα του αυξήσει αμέσως το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα. Τέτοιες ουσίες είναι η ζάχαρη, το μέλι, ο χυμός. Αν αγνοηθούν τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας, και δε χορηγηθεί τροφή στον ασθενή, τα πράγματα είναι πολύ σοβαρά γιατί ο ασθενής μπορεί να πέσει σε κώμα. Ο πιο αποτελεσματικός τρόπος βοήθειας του ατόμου πριν νοσηλευτεί είναι η χορήγηση

μια ένωσης γλυκαγόνης, η οποία είναι μια ορμόνη με ακριβώς αντίθετη δράση από την ινσουλίνη, δηλαδή ανεβάζει τις τιμές του σακχάρου [20].

Αν τα επίπεδα γλυκόζης είναι συχνά και για αρκετό διάστημα εκτός των φυσιολογικών ορίων, τότε υπάρχει μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης των μακροχρόνιων επιπλοκών. Αυτό οφείλεται στο ότι η μεμβράνη των αιμοφόρων αγγείων αλλάζει σύσταση αν η γλυκόζη στο αίμα δεν είναι εντός φυσιολογικών τιμών. Όσο περισσότερο δεν είναι εντός αυτών των ορίων, τόσο πιο πολύ αλλάζει σύσταση η μεμβράνη. Αυτή όμως η μεμβράνη είναι υπεύθυνη για την ανταλλαγή υγρών μεταξύ τριχοειδών και αγγείων γι' αυτό οποιαδήποτε μεταβολή της επιφέρει μακροχρόνιες συνέπειες.

## **Χρόνιες Επιπλοκές του ΣΔ**

### *Μικροαγγειακές Επιπλοκές*

#### **1. Αμφιβληστροειδοπάθεια**

Με τον όρο αυτό εννοούμε τη σταδιακή φθορά του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, ο οποίος βρίσκεται στο βυθό του ματιού. Μπορεί να προκαλέσει ακόμα και τύφλωση γιατί αν ξεπεραστούν τα αρχικά στάδια έχουμε αιμορραγία στο πίσω μέρος του ματιού.

#### **2. Νευροπάθεια**

Ειδικά όταν οι τιμές σακχάρου είναι σε υψηλά επίπεδα, συναντάται η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Έχουμε απώλεια της αισθητικότητας, κυρίως στα κάτω άκρα και στυτική δυσλειτουργία. Η απώλεια της αισθητικότητας κρίνεται αξιόσημαντη καθώς μπορεί να μην γίνει αντιληπτός ο οποιοσδήποτε τραυματισμός σε αυτό το σημείο και να συντελέσει σε δημιουργία έλκους λοίμωξης ή και ακρωτηριασμό (Διαβητικό Πόδι). Έχει αποδειχθεί πως περίπου το 50% των διαβητικών, μετά από 15 χρόνια θεραπευτικής αγωγής πάσχουν από νευροπάθεια.

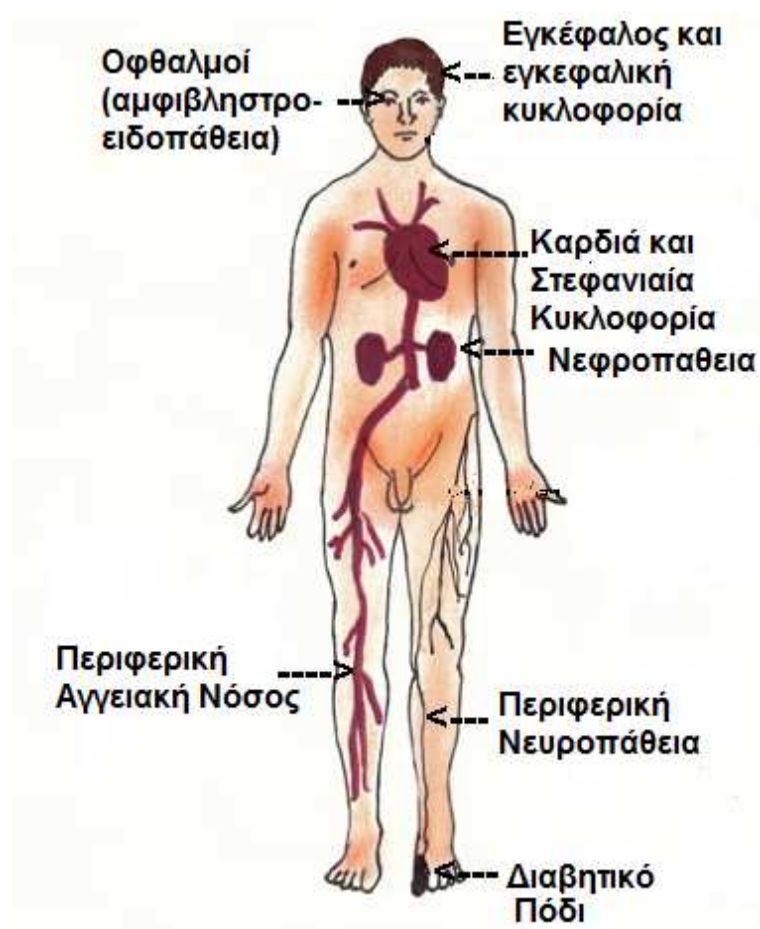
#### **3. Νεφροπάθεια**

Εδώ παρατηρείται το φαινόμενο της απώλειας της ορθής λειτουργίας των νεφρών. Το πρόβλημα είναι πως δε γίνεται εύκολα αντιληπτή καθώς δεν παρουσιάζει εμφανή συμπτώματα στις αρχές παρά μόνο όταν η κατάσταση είναι δύσκολα αντιστρέψιμη. Αν δεν εντοπιστεί έγκαιρα μπορεί να οδηγήσει και σε αιμοκάθαρση [21].

### Μακροαγγειακές Επιπλοκές

- **Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια**, κυρίως ισχαιμικού τύπου, που συναντάται όταν μια περιοχή του εγκεφάλου σταματήσει να παίρνει αίμα.
- **Στεφανιαία νόσο**, που ίσως οδηγήσει σε στηθαγχή ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- **Περιφερική Αγγειοπάθεια.**

Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζονται επιγραμματικά οι βασικότερες μακροπρόθεσμες συνέπειες του ΣΔ.



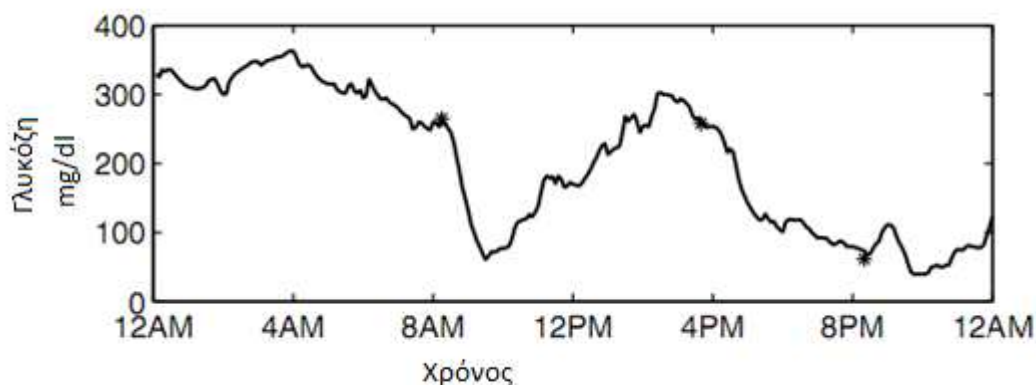
**Σχήμα 1.8:** Μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ [22].



## Κεφάλαιο 2

### Γλυκαιμικός Έλεγχος

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης προκαλεί αρκετές διαταραχές στον πάσχοντα οργανισμό και οι μακροχρόνιες συνέπειές του, όπως η νεφρική ανεπάρκεια, η μείωση της όρασης ή ο ακρωτηριασμός των άκρων όπως και οι βραχυπρόθεσμες μπορούν να ξεπεραστούν μόνο με τακτικές μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος. Οι μετρήσεις αυτές του σακχάρου στο αίμα ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της ημέρας συνιστούν τον γλυκαιμικό έλεγχο και κρίνονται απαραίτητες. Στόχος κάθε ασθενή είναι να κυμαίνονται ανάμεσα στα φυσιολογικά επίπεδα, δηλαδή από 70-110 mg/dl, καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Δυστυχώς όμως αυτό δεν είναι και τόσο εύκολο καθώς η τιμή της γλυκόζης εξαρτάται και από πάρα πολλές παραμέτρους, όπως η εξωτερικά χορηγούμενη ινσουλίνη, η διατροφή, το άγχος, η άσκηση αλλά και διάφορες ενδογενείς παράμετροι όπως η λειτουργία του εγκεφάλου ή των νεφρών. Το πρόβλημα είναι πως η συμπεριφορά όλων αυτών είναι τελείως απρόβλεπτη τόσο μεταξύ διαφορετικών ατόμων αλλά και στο ίδιο άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ο σωστός έλεγχος του ΣΔ απαιτεί μια μεγάλη προσωπική προσπάθεια από τη μεριά του διαβητικού ατόμου και μια σημαντική υποστήριξη από μια πολλαπλών ειδικοτήτων θεραπευτική ομάδα. Για παράδειγμα, το διάγραμμα που ακολουθεί δείχνει πως μεταβάλλεται η γλυκόζη του αίματος κατά τη διάρκεια της ημέρας σε έναν ασθενή από Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1.



**Σχήμα 2.1:** Οι διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας στη συγκέντρωση γλυκόζης σε άτομο με ΣΔ [10].

Εξαιτίας της έλλειψης της ινσουλίνης που είναι κυρίως η υπεύθυνη για τις τιμές του σακχάρου, ο ασθενής πρέπει να χορηγεί εξωτερικά ινσουλίνη στον οργανισμό του. Όμως, για να δώσει την κατάλληλη ποσότητα ινσουλίνης και να μην πετύχει τα αντίθετα αποτελέσματα, αυτό της υπογλυκαιμίας, πρέπει να μετρά τη γλυκόζη ανά τακτά χρονικά διαστήματα με διάφορες συσκευές μέτρησης σακχάρου, ώστε να χορηγήσει την ανάλογη ποσότητα ινσουλίνης. Πρέπει να λάβει υπόψη εκτός από την

τιμή της γλυκόζης την προηγούμενη χρονική στιγμή και μία σειρά άλλων παραμέτρων όπως αν έχει κάνει σωματική άσκηση ή την τάση ανόδου και καθόδου της γλυκόζης. Στην αρχή της θεραπείας τα πράγματα είναι αρκετά δύσκολα, γιατί ο ασθενής πρέπει να βρει την σωστή ποσότητα ινσουλίνης αλλά με το πέρασμα του χρόνου τα πράγματα γίνονται πιο εύκολα λόγω απόκτησης εμπειρίας. Σε κάθε όμως περίπτωση, οι πολλές μετρήσεις της γλυκόζης μπορούν να ξεκαθαρίσουν την κατάσταση.

## 2.1 Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης

Υπάρχουν δύο τρόποι μέτρησης της γλυκόζης, οι Συμβατικές Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης και οι Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης.

### 2.1.1 Συμβατικές Διατάξεις

Για πολλά χρόνια η μέτρηση της γλυκόζης βασιζόταν σε μηχανήματα που μετρούν την τιμή σακχάρου από το τριχοειδικό αίμα του ακροδαχτύλου, μετά από τρύπημα με μία πολύ λεπτή βελόνα, όπως φαίνεται χαρακτηριστικά από την παρακάτω εικόνα :



**Εικόνα 2.1:** Μέτρηση της συγκέντρωσης γλυκόζης αίματος χρησιμοποιώντας συμβατική διάταξη μέτρησης γλυκόζης (fingerstick).

Αφού δηλαδή πάρουμε μια μικρή ποσότητα αίματος, αυτό τοποθετείται πάνω σε μια ειδική ταινία μίας χρήσης και βλέπουμε στην οθόνη της συσκευής το

αποτέλεσμα. Τα σύγχρονα μηχανήματα μέτρησης γλυκόζης παρέχουν την δυνατότητα αποθήκευσης δεδομένων από προηγούμενες μετρήσεις και τη σύνδεση μέσω θύρας usb ή ασύρματα στον υπολογιστή για επεξεργασία ενός συνόλου αποτελεσμάτων. Επίσης, υπάρχουν και συσκευές που έχουν ενσωματωμένο λογισμικό και εξάγουν τα απαραίτητα στατιστικά συμπεράσματα. Η συγκεκριμένη μέθοδος λόγω του τρυπήματος είναι επώδυνη αλλά παρουσιάζει το σημαντικό πλεονέκτημα της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων και της ελάχιστης χρονικής καθυστέρησης εξαγωγής του αποτελέσματος. Ακόμα, το αίμα στα άκρα του δαχτύλου παρουσιάζει αλλαγές στα επίπεδα της συγκέντρωσης της γλυκόζης πιο γρήγορα σχετικά με άλλα σημεία του σώματος. Ιδιαίτερα όταν η μέτρηση γίνεται πολλές φορές από το ίδιο σημείο του δαχτύλου, ο πόνος είναι μεγαλύτερος για αυτό γίνονται συνεχώς προσπάθειες να εφευρεθούν συσκευές που δίνουν αξιόπιστα αποτελέσματα ακόμα και όταν το δείγμα δεν είναι από την άκρη κάποιου δαχτύλου. Οι συσκευές αυτές πρέπει να εγκριθούν από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ– FDA - πριν τη χρήση τους.

### 2.1.2 Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης

Η εξέλιξη όμως της τεχνολογίας επηρέασε και το χώρο των διαβητικών. Πλέον υπάρχουν διατάξεις συνεχούς μέτρησης και καταγραφής της γλυκόζης (ΔΣΜΓ) .



**Εικόνα 2.2:** Διάταξη Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης(ΔΣΜΓ) , Minimed Paradigm , ενσωματωμένη με αντλία ινσουλίνης Medtronic [23].

Τα εμπορικά διαθέσιμα ΔΣΜΓ μετρούν τα επίπεδα της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο είτε ελάχιστα επεμβατικά μέσω συνεχών μετρήσεων των υγρών του διάμεσου ιστού, ή μη επεμβατικά εφαρμόζοντας ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, η οποία διαπερνά το δέρμα για να λάβει μετρήσεις απευθείας από το αίμα. Έχουν εγκριθεί πέντε τέτοιες συσκευές από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων [24] . Αυτές

είναι οι: The Continuous Glucose Monitoring System Gold (Medtronic), The GlucoWatch G2 Biographer, The Guardian Telemetered Glucose Monitoring System, The Glucoday, The Pendra και το Freestyle Navigator CGM βρίσκεται στη διαδικασία έγκρισης από τον οργανισμό.



**Εικόνα 2.3:** Διάταξη Συνεχούς Καταγραφής Γλυκόζης , GlucoWatch [25].



**Εικόνα 2.4:** Medtronic Guardian Real-Time, Διάταξη Συνεχούς καταγραφής Γλυκόζης [25].

Στον πίνακα που ακολουθεί αναφέρονται επιγραμματικά τα βασικά χαρακτηριστικά των πιο γνωστών Διατάξεων Συνεχούς Καταγραφής Γλυκόζης.

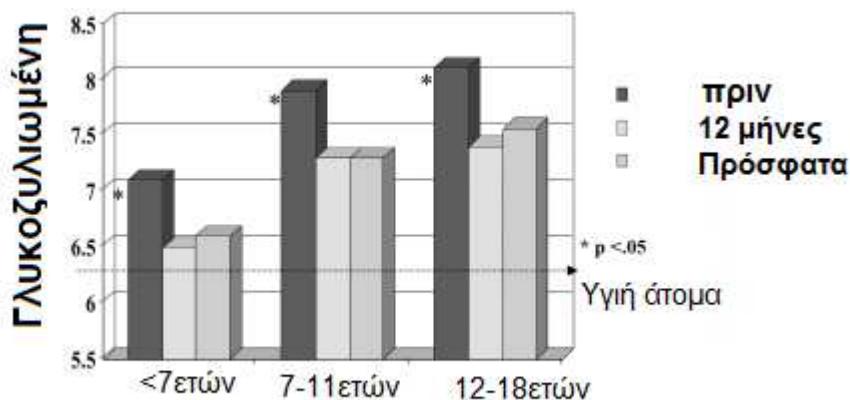
**Πίνακας 2.1:** Βασικά χαρακτηριστικά Συστημάτων Συνεχούς Καταγραφής Γλυκόζης.

<b>CGMS GOLD</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Μεγάλη διάρκεια ζωής</li> <li>2.Πρώτο προϊόν στην αγορά και έχει χρησιμοποιηθεί στις περισσότερες μελέτες</li> <li>3.Αποφυγή εμφύτευσης στον ώμο</li> </ol>
<b>The GlucoWatch</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Εμφάνιση δεδομένων σε πραγματικό χρόνο</li> <li>2.Δεν χρησιμοποιεί βελόνα</li> <li>3.Ειδοποιητικά σήματα σε περιπτώσεις μέτρησης των επιπέδων γλυκόζης εκτός ορίων</li> </ol>
<b>GlucoDay</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Μη συχνές βαθμονομήσεις</li> <li>2.Επιλογή εμφάνισης δεδομένων σε πραγματικό ή σε αναδρομικό χρόνο</li> <li>3.Εμφάνιση δεδομένων σε πραγματικό χρόνο</li> </ol>
<b>Pendra</b>	Μη επεμβατική μέθοδος
<b>FreeStyle Navigator CGM</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Μεγάλη διάρκεια ζωής</li> <li>2.Ειδοποιητικά σήματα σε περιπτώσεις μέτρησης των επιπέδων γλυκόζης εκτός ορίων</li> </ol>

Στην Ελλάδα υπάρχουν δύο τέτοιες συσκευές : το MiniLink Real Time Transmitter της Medtronic και το Glucoday [26]. Ένας αισθητήρας εμφυτεύεται στον υποδόριο ιστό και στέλνει σήματα σε μία φορητή συσκευή που βρίσκεται σχετικά κοντά στο σώμα του ασθενή. Ειδικά η πρώτη συσκευή που αναφέρθηκε δίνει πληροφορίες και για την τάση ανόδου ή καθόδου της γλυκόζης. Οι ΔΣΜΓ δίνουν μετρήσεις γλυκόζης ανά 5 λεπτά αλλά απαιτείται τακτική βαθμονόμησή τους, περίπου 3-4 φορές τη μέρα. Ο διαβητικός δηλαδή πρέπει να μετρά με την κλασική μέθοδο το σάκχαρο του 3-4 φορές τη μέρα και να περνά την τιμή αυτή στην συσκευή συνεχούς μέτρησης. Επίσης, υπάρχουν και συσκευές που μπορούν να ανεβάσουν στον Διαδίκτυο τα αποτελέσματα προς επεξεργασία.

Η ακρίβεια αυτών των συσκευών είναι καλύτερη στην υπεργλυκαιμία από ότι στην υπογλυκαιμία. Ένα σωτήριο πλεονέκτημα τους είναι πως στην πλειοψηφία τους

αυτές οι συσκευές έχουν ένα είδος συναγερμού πάνω τους, ο οποίος ενεργοποιείται όταν η τιμή της γλυκόζης ξεφύγει από τα επιτρεπτά όρια. Έτσι αποφεύγονται πολλές περιπτώσεις υπογλυκαιμίας και υπεργλυκαιμίας.



**Σχήμα 2.2:** Οι τιμές της γλυκοζυλιωμένης Hb1Ac για τρεις ηλικιακές ομάδες πριν και κατά τη διάρκεια χρήσης διατάξεων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης. Παρατηρούμε σημαντική πτώση της Hb1Ac και να πλησιάζει την τιμή της γλυκοζυλιωμένης των υγιών ατόμων [27].

Το μειονέκτημα αυτών των συσκευών είναι η υψηλή τιμή απόκτησης τους μιας και δεν καλύπτονται από τα ασφαλιστικά ταμεία και το μεγάλο μέγεθός τους. Αν και γίνονται συνεχώς προσπάθειες να μειωθεί, οι νέοι συνεχίζουν να προβληματίζονται για τη χρήση του λόγω του μεγάλου μεγέθους του. Όμως, το πιο σημαντικό μειονέκτημα όσον αφορά την υγεία του ασθενή, είναι πως η τιμή γλυκόζης που δείχνουν είναι αυτή που είχε ο ασθενής πριν από 20min, άρα αν η τάση ανόδου ή καθόδου της γλυκόζης είναι μεγάλη, ίσως να δημιουργήσει λάθος συμπεράσματα [28].

## 2.2 Εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης

Όπως προαναφέρθηκε, για να διατηρηθούν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σε φυσιολογικά επίπεδα στα άτομα με ΣΔ Τύπου Ι πρέπει να χορηγηθεί ινσουλίνη είτε σε ενέσιμη μορφή είτε μέσω αντλιών ινσουλίνης. Το άτομο με ΣΔ τύπου Ι πρέπει πολλές φορές κατά τη διάρκεια της ημέρας να μετρά τη γλυκόζη και να χορηγεί 3-4 φορές τη μέρα την κατάλληλη ποσότητα ινσουλίνης, ανάλογα και με την άσκηση που έχει κάνει, τη διατροφή του, τις παρελθοντικές τιμές γλυκόζης αλλά και την τάση ανόδου ή καθόδου της γλυκόζης. Προσπαθεί δηλαδή να αντικαταστήσει τον

εσωτερικό μηχανισμό μεταβολισμού γλυκόζης. Αυτό είναι λίγο δύσκολο γι' αυτό και συχνά παρατηρούμε πως οι τιμές του σακχάρου δεν κυμαίνονται στα φυσιολογικά πλαίσια.

Υπάρχουν αρκετοί τύποι ινσουλίνης. Οι κυριότεροι είναι:

### 1.Εξαιρετικά Ταχείας Δράσης.

Χρησιμοποιείται τόσο σε σχήματα ενέσιμης ινσουλίνης όσο και σε αντλίες. Η διάρκεια δράσης της είναι περίπου 3-4 ώρες και η μέγιστη τιμή της παρουσιάζεται μέσα στην πρώτη ώρα.

### 2.Η Ταχείας Δράσης.

Αποτελεί το μοναδικό είδος ινσουλίνης που μπορεί να χορηγηθεί και ενδοφλεβίως και είναι η πιο διαδεδομένη τόσο στις αντλίες όσο και σε ενέσιμη μορφή. Αρχίζει να δρα περίπου 30 λεπτά μετά την χορήγησή της ενώ η δράση της διαρκεί 5-7 ώρες.

### 3.Βραδείας Δράσης.

Αυτή η μορφή ινσουλίνης είναι λίγο διαφορετική γιατί δρα μετά από 2 ώρες από όταν χορηγηθεί και μεγιστοποιείται μετά από 8-10 ώρες. Χορηγείται σε σχήματα σε συνδυασμό με τις προηγούμενες ινσουλίνες και δρα για 24 ώρες περίπου.

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται οι βασικότεροι τύποι ινσουλίνης.

**Πίνακας 2.2:** Οι πιο συνηθισμένοι τύποι ινσουλίνης [11].

Τύπος	Τεχνική ονομασία	Εμπορική ονομασία (στις ΗΠΑ)	Έναρξη δράσης	Χρόνος εντονότερης δράσης	Διάρκεια	Μορφή διαλύματος
Ταχείας δράσης	Ινσουλίνη lispro	Humalog™	5-15 min	45-90 min	4 h	Διαυγές
	Ινσουλίνη aspart	NovoLog™	5-10 min	45-90 min	4 h	Διαυγές
	Ινσουλίνη glulisine	Apidra™	5-15 min	45-90 min	4 h	Διαυγές
Κανονικός τύπος (regular)/ Βραχυπρόθεσμης δράσης		Humulin™	30 min	2-3 h	6 h	Διαυγές
		Novolin™	30 min	2-3 h	6 h	Διαυγές
		Velosulin™ BR (για χορήγηση με αντλία)	30 min	2-3 h	6 h	Διαυγές
Ενδιάμεσης δράσης	NPH	Humulin™ N	2-4 h	4-10 h	10-16 h	Εναιώρημα
		Novolin™ N	2-4 h	4-10 h	10-16 h	Εναιώρημα
		Lente	Humulin™ L	2-4 h	4-12 h	12-18 h
Μακράς δράσης	Ultralente	Humulin™ U	6-10 h	σταθερή δράση	20 h ή μεγαλύτερη	Εναιώρημα
	Ινσουλίνη glargine	Lantus™	1 h	σταθερή δράση	24 h	Διαυγές

## Ενέσιμη Ινσουλίνη

Συνήθως, οι διαβητικοί που ακολουθούν θεραπευτική αγωγή με ενέσιμη ινσουλίνη, χρησιμοποιούν έναν συνδυασμό από τις μορφές ινσουλίνες που αναπτύχθηκαν παραπάνω. Για παράδειγμα, μία συνηθισμένη αγωγή είναι η χρήση της βραδείας κάθε μέρα για μία φορά, και 3 φορές η χρήση της ταχείας πριν από τα κυρίως γεύματα. Σχήμα ονομάζεται τόσο ο συνδυασμός αυτός όσο και ο χρόνος χορήγησης τους. Οι εμπορικά διαθέσιμες ενέσιμες ινσουλίνες έχουν τη μορφή που φαίνεται στο παρακάτω σχήμα και ονομάζονται insulin pens-στυλό.

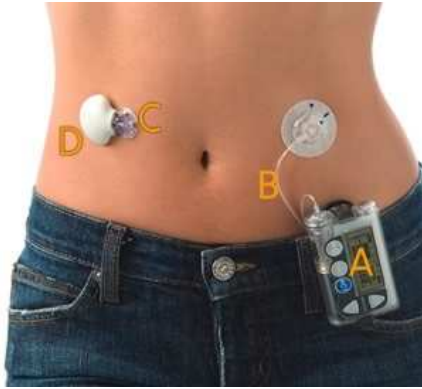


*Εικόνα 2.5: Ενέσιμη μορφή ινσουλίνης.*

## Αντλίες Έγχυσης Ινσουλίνης

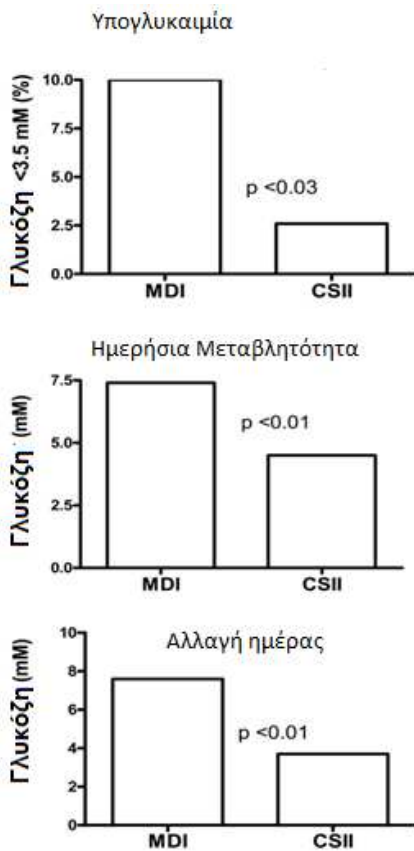
Οι αντλίες αυτές προσφέρουν καλύτερη ποιότητα ζωής στους διαβητικούς. Εξασφαλίζει συνεχή ροή ινσουλίνης όλο το 24ώρο και είναι πολύ πιο κοντά στη λειτουργία ενός φυσιολογικού παγκρέατος από ότι η χορήγηση σε ενέσιμη μορφή ανά διαστήματα. Αποτελείται από ένα δοχείο ινσουλίνης και έναν μικροϋπολογιστή, ο οποίος δίνει τη δυνατότητα στο χρήστη να ορίζει το βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και τις προγευματικές δόσεις. Η χορήγηση γίνεται με ανώδυνο τρόπο καθώς η αντλία είναι συνδεδεμένη με ένα σωληνάκι, το οποίο έχει μία κάνουλα μέσω της οποίας χορηγείται η ινσουλίνη. Η κάνουλα αυτή βρίσκεται κάτω από το δέρμα του ατόμου με διαβήτη.





**Εικόνα 2.6:** (A)-(B) Αντλία Συνεχούς Έγχυσης Ινσουλίνης, (C)-(D) Αισθητήρας Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης [25].

Τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα από τη χρήση αντλιών χορήγησης ινσουλίνης είναι η μείωση της συχνότητας της υπογλυκαιμίας, μικρότερες διακυμάνσεις της γλυκόζης και βελτίωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα [29]. Στο παρακάτω σχήμα γίνεται μία σύγκριση 2 θεραπειών, αυτής με ενέσιμη χορήγηση ινσουλίνης και μιας θεραπείας με διάταξη αντλία έγχυσης ινσουλίνης.



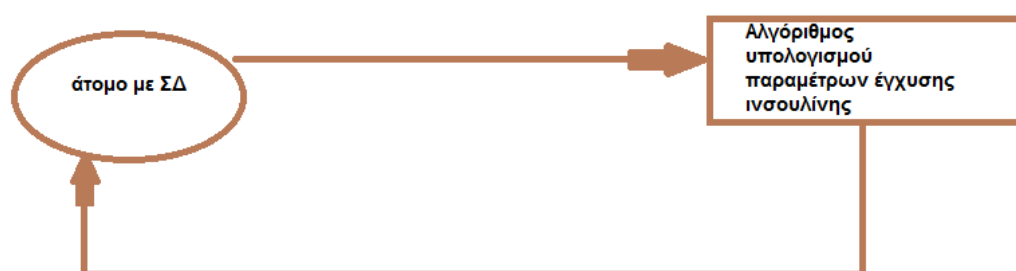
**Σχήμα 2.3:** Σύγκριση θεραπειών με ενέσιμη ινσουλίνη (MDI) και με αντλίες έγχυσης ινσουλίνης (CSII) [29].

Αξίζει να σημειωθεί πρώτον πως υπάρχουν και αντλίες που χορηγούν ινσουλίνη στον οργανισμό ανά 3 λεπτά, όπως ακριβώς και το πάγκρεας και δεύτερον πως οι πιο εξελιγμένες αντλίες έχουν τη δυνατότητα να στέλνουν με υπέρυθρα κύματα τα αποτελέσματα σε έναν υπολογιστή για όλο το 24ωρο. Από την άλλη, σημαντικό μειονέκτημά τους αποτελεί ο κίνδυνος αποσύνδεσής τους από τον οργανισμό και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε διαβητική κετοξέωση γιατί το άτομο δεν αντιλαμβάνεται αυτήν την απομάκρυνση και έτσι ο οργανισμός παραμένει χωρίς ινσουλίνη. Γι' αυτό, τα άτομα που το χρησιμοποιούν ενθαρρύνονται να μετρούν και την τιμή της γλυκόζης τακτικά.

## Κεφάλαιο 3

### Τεχνητό Πάγκρεας

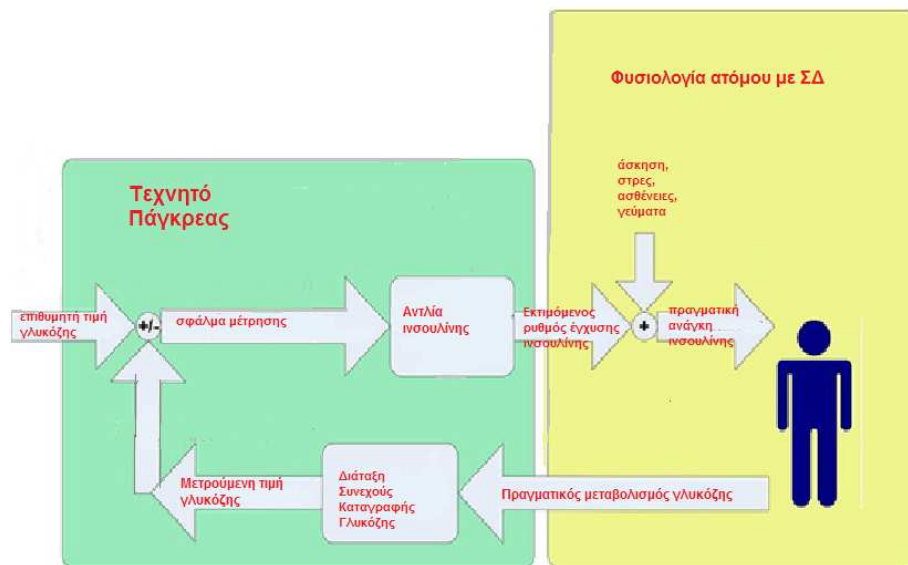
Προκειμένου κάθε άτομο με ΣΔ να διατηρεί το επίπεδο της γλυκόζης ανάμεσα στα φυσιολογικά όρια, απαιτείται εξωτερική χορήγηση ινσουλίνης είτε σε ενέσιμη μορφή είτε μέσω αντλίας και πολύ συχνές μετρήσεις είτε με τις Συμβατικές Διατάξεις είτε με τις Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης. Όμως όλο αυτό εκτός από επίπονο είναι και πολύ δύσκολο να δουλέψει σωστά γιατί στην ουσία ο ασθενής είναι αυτός που θα πάρει όλες τις αποφάσεις και θα χορηγήσει στο σώμα του την ποσότητα ινσουλίνης που κρίνει αυτός σωστή. Το αποτέλεσμα είναι να παρουσιάζει υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία αρκετές φορές κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Προς αποφυγή σφαλμάτων που παρουσιάζονται μετά από αυτή την υποκειμενική διαδικασία, έχει προταθεί η δημιουργία του εξωτερικού τεχνητού παγκρέατος. Η λογική του εξωτερικού παγκρέατος είναι η αυτόματη εύρεση ενός βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης κλείνοντας το βρόχο μεταξύ μετρητικών διατάξεων και αντλιών έγχυσης ινσουλίνης.



**Σχήμα 3.1:** Σχηματική παρουσίαση εξωτερικού τεχνητού παγκρέατος.

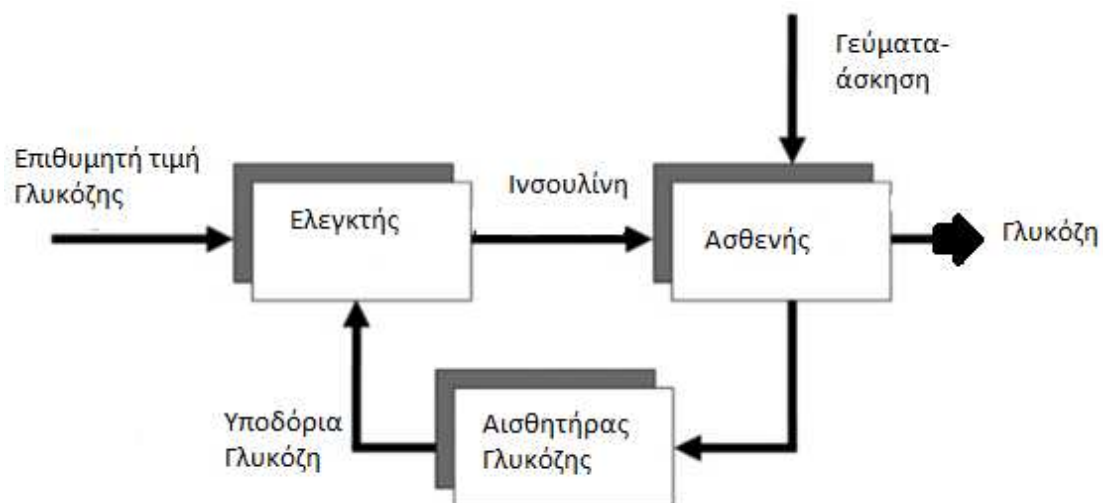
Τα επιμέρους στοιχεία που απαρτίζουν το τεχνητό πάγκρεας είναι τα εξής: ένας αισθητήρας γλυκόζης που προσδιορίζει συνεχώς τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, μία αντλία έγχυσης ινσουλίνης που απελευθερώνει ινσουλίνη και ένα λογισμικό για να επικοινωνούν τα επιμέρους στοιχεία μεταξύ τους [30].

Στο σχήμα που ακολουθεί φαίνεται η λογική του τεχνητού παγκρέατος που αποτελεί ένα σύστημα κλειστού βρόχου με αρνητική ανατροφοδότηση και τα επιμέρους του στοιχεία.



**Εικόνα 3.1:** Το τεχνητό πάγκρεας και τα επιμέρους του στοιχεία: Διάταξη Συνεχούς Καταγραφής Γλυκόζης, Αισθητήρας, Αντλία Ινσουλίνης [31].

Ο αισθητήρας στέλνει σήμα σε ένα ειδικό σύστημα επεξεργασίας πληροφορίας και έτσι προσδιορίζονται οι παράμετροι της αντλίας ώστε να χορηγήσει τη σωστή ποσότητα ινσουλίνης, βάση κάποιου αλγορίθμου, στον οργανισμό[31]. Όπως όμως έχει προαναφερθεί, το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα εξαρτάται από πολλούς παράγοντες εκτός της χορηγούμενης ινσουλίνης γι' αυτό το σύστημα πρέπει να λαμβάνει υπόψη και άλλες παραμέτρους όπως για παράδειγμα η άσκηση, διατροφή, το στρες ακόμα και αν ο ασθενής πάσχει από κάποια άλλη ασθένεια. Το εξωτερικό τεχνητό πάγκρεας βασίζει τη λειτουργία στα συστήματα αυτομάτου ελέγχου, όπως φαίνεται και από το παρακάτω σχήμα.



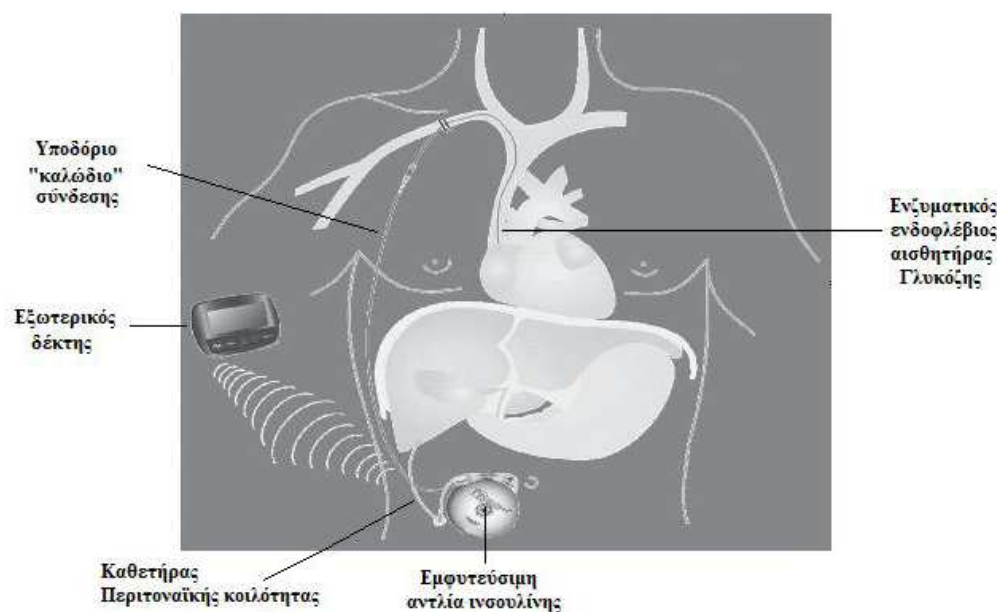
**Σχήμα 3.2:** Η λογική του Τεχνητού Παγκρέατος. Αποτελείται από έναν ελεγκτή, μία αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης και έναν αισθητήρα μέτρησης γλυκόζης [10].

Συγκεκριμένα, η προς έλεγχο μεταβλητή είναι το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα. Η μετρούμενη έξοδος είναι η υποδόρια γλυκόζη που μετράται από μία συσκευή συνεχούς μέτρησης. Η αντλία έγχυσης ινσουλίνης χορηγεί τη δόση ινσουλίνης. Ο ελεγκτής συγκρίνει το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης με αυτό που καταγράφεται από τη διάταξη συνεχούς μέτρησης και ανάλογα ορίζει το ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης. Υπάρχουν και εξωτερικές διαταραχές στο σύστημα όπως είναι τα γεύματα και η άσκηση.

### 3.1 Αλγόριθμοι Ελέγχου Γλυκόζης Κλειστού Βρόχου

Ο αλγόριθμος ελέγχου της συγκέντρωσης της γλυκόζης πρέπει να λάβει υπόψη πως πρόκειται για μη γραμμικό σύστημα, όπως και τα περισσότερα φυσιολογικά συστήματα. Πρέπει να επικεντρωθεί τόσο στις αλλαγές στην συμπεριφορά μεταξύ διαφορετικών ατόμων αλλά και στις αλλαγές στο ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας (inter και intra-patient variability). Γι' αυτό οι ελεγκτές που χρησιμοποιούνται πρέπει να είναι ικανοί να αντιμετωπίζουν αυτές τις μεταβολές.

Έχει γίνει προσπάθεια να κατασκευαστεί ένα εμφυτεύσιμο τεχνητό πάγκρεας το λεγόμενο Long-Term Sensor System-LTSS της Medical Research Group. Αποτελείται από μία εμφυτεύσιμη αντλία έγχυσης ινσουλίνης στην περιτοναϊκή κοιλότητα και έναν αισθητήρα, οι οποίοι συνδέονται μέσω της υποδόριας οδού προκειμένου να γίνει η ανταλλαγή μηνυμάτων από τον αισθητήρα στην αντλία και να προσδιοριστούν διάφοροι παράμετροι της αντλίας για τον προσδιορισμό της βέλτιστης, σύμφωνα με κάποιον αλγόριθμο δοσολογίας ινσουλίνης.



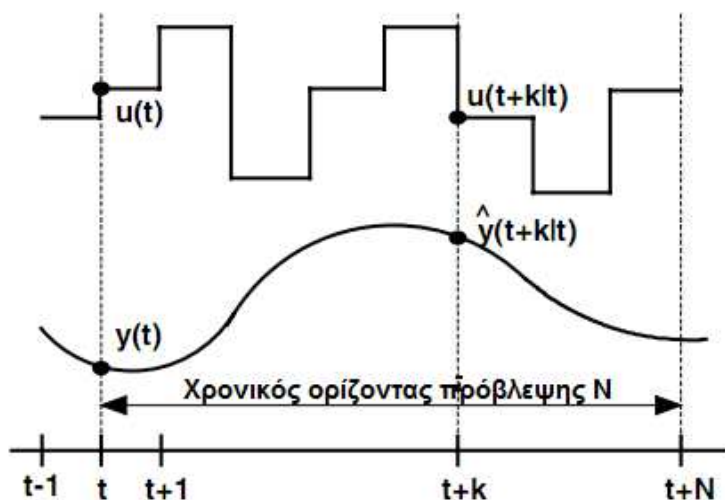
**Εικόνα 3.2:** Σχηματική αναπαράσταση της εμφύτευσης του Long-Term Sensor System (LTSS-Minimed, Medtronic) [32].

Το Ερευνητικό Ίδρυμα Νεανικού Διαβήτη (JDRF) σε συνεργασία με κάποιες επιστημονικές ομάδες από τις ΗΠΑ, Μ. Βρετανία και Ιταλία, άρχισε το 2006 να εφαρμόζει το πρόγραμμα του τεχνητού παγκρέατος [33]. Ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα είναι πως ο αλγόριθμος ελέγχου πρέπει να λάβει υπόψη του και διάφορες χρονικές καθυστερήσεις όταν μιλάμε για υποδόρια έγχυση ινσουλίνης μέσω της αντλίας. Συγκεκριμένα, όταν η ινσουλίνη διαχέεται στην κυκλοφορία μέσω των β-κυττάρων στο πάγκρεας ο εκτιμώμενος χρόνος είναι 30 λεπτά. Όμως, στα άτομα με ΣΔ, επειδή ακολουθείται η υποδόρια διαδρομή για την χορήγηση της ινσουλίνης η καθυστέρηση αυτή είναι μεγαλύτερη, της τάξης των 80 λεπτών. Εκτός από αυτήν την καθυστέρηση πρέπει να είμαστε προσεχτικοί και με άλλες καθυστερήσεις εξαιτίας της τεχνολογίας των αισθητήρων που χρησιμοποιούνται στη λογική του τεχνητού παγκρέατος. Το πρόβλημα είναι πως εξαιτίας αυτών των καθυστερήσεων είναι πιθανή μια λανθασμένη εκτίμηση της βέλτιστης ποσότητας ινσουλίνης που πρέπει να χορηγηθεί. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία. Προκειμένου να ξεπεραστεί αυτός ο κίνδυνος της υπερεκτίμησης της κατάστασης, εφαρμόζονται μέθοδοι ελέγχου βασισμένες στο ότι το λογισμικό θα δώσει εντολή για να χορηγηθεί ινσουλίνη μόνο αν έχει ξεπεραστεί τελείως η επιρροή της προηγούμενης ποσότητας που χορηγήθηκε (insulin on board) [34]. Ακόμα και η απορρόφηση της ινσουλίνης αλλάζει σημαντικά από άτομο σε άτομο. Οι ελεγκτές πρέπει να είναι εξατομικευμένοι για κάθε άτομο ώστε ο αλγόριθμος ελέγχου να δίνει σωστά αποτελέσματα.

Στην ουσία, αυτό που γίνεται στο τεχνητό πάγκρεας είναι η χρήση ενός μοντέλου πρόβλεψης των επιπέδων της γλυκόζης και η εκτίμηση της βέλτιστης δόσης της ινσουλίνης σε συνδυασμό με τη βοήθεια ενός ελεγκτή έναν ελεγκτή. Έχουν προταθεί πολλοί αλγόριθμοι ελέγχου, με βασικότερους τον ελεγκτή βασισμένο σε μοντέλο πρόβλεψης και τον αναλογικό-ολοκληρωτικό-διαφορικό ελεγκτή [35].

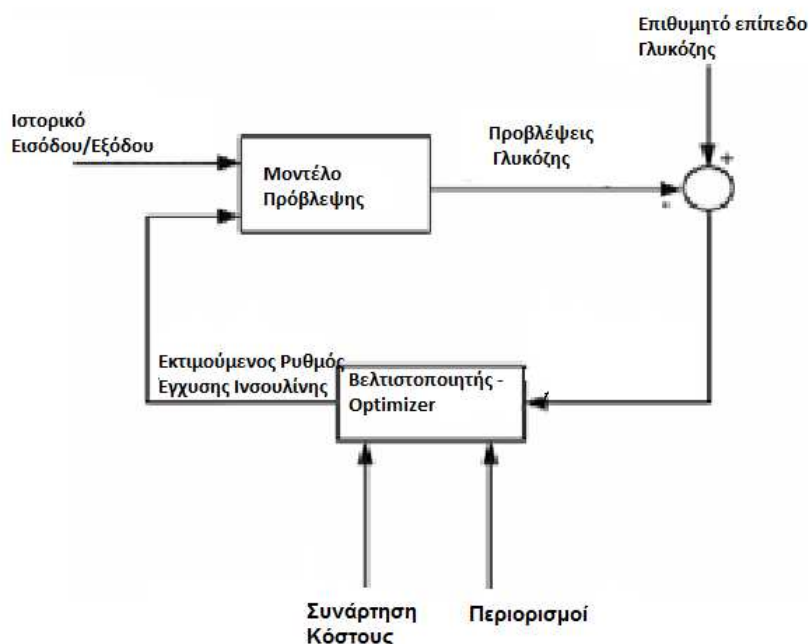
### **3.1.1 Έλεγχος βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης**

Έχει αποδειχθεί πως η πιο αποτελεσματική κατηγορία ελεγκτών είναι αυτοί που βασίζονται σε μοντέλα πρόβλεψης (MPC-Model Predictive Control), το οποίο προβλέπει τη συμπεριφορά του προς έλεγχο συστήματος δηλαδή του μεταβολικού συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης. Από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 έχει εφαρμοστεί αυτή η τεχνική ελέγχου και αυτή εφαρμόστηκε διεξοδικά και σε αυτήν την εργασία. Συγκεκριμένα, το μοντέλο πρόβλεψης εξάγει τις προβλέψεις της γλυκόζης και αυτές μελλοντικές προβλέψεις του μοντέλου εισάγονται σε έναν βελτιστοποιητή ο οποίος δίνει τους βέλτιστους ρυθμούς έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης, ελαχιστοποιώντας μια συνάρτηση κόστους.



**Σχήμα 3.3:** Βασική Δομή Μοντέλου Πρόβλεψης [37].

Ο σχεδιασμός της συνάρτησης κόστους διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην απόδοση του ελεγκτή γι' αυτό χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή. Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται η βασική δομή του Ελεγκτή Γλυκόζης βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης.



**Σχήμα 3.4** Βασική Δομή Ελεγκτή βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης Γλυκόζης. Στο μοντέλο εισέρχεται ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης και οι προηγούμενες τιμές γλυκόζης ώστε να προβλεφθούν οι επόμενες τιμές γλυκόζης. Στο βελτιστοποιητή εισέρχονται τα σφάλματα και ελαχιστοποιείται κατάλληλη συνάρτηση κόστους για την εξαγωγή του βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης.

Είναι αρκετά συνηθισμένο η συνάρτηση κόστους που βρίσκεται στον βελτιστοποιητή να είναι της μορφής :

$$J = \sum_{i=1}^P W_y (r_{k+i} - \hat{y}_{k+i|k})^2 + \sum_{i=0}^{M-1} W_{\Delta u} \Delta u_{k+i|k}^2 \quad (3.1)$$

με περιορισμούς τους εξής:

$$\Delta u_{\min} \leq \Delta u \leq \Delta u_{\max} \quad (3.2)$$

$$u_{\min} \leq u \leq u_{\max} \quad (3.3)$$

$$y_{\min} \leq y \leq y_{\max} \quad (3.4)$$

όπου  $W_y$  ο συντελεστής βαρύτητας των προβλέψεων,  $P$  ο χρονικός ορίζοντας,  $r_k$  η επιθυμητή τιμή γλυκόζης,  $W_{\Delta u}$  ο συντελεστής βαρύτητας της μεταβλητής ελέγχου,  $\hat{y}$  η προβλεπόμενη τιμή της γλυκόζης,  $u$  ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης.

Ο ελεγκτής αυτός κρίνεται κατάλληλος για την ανάπτυξη του εξωτερικού τεχνητού παγκρέατος ιδιαίτερα στις περιπτώσεις υποδόριας μέτρησης γλυκόζης προκειμένου να εκτιμήσει το ρυθμό της υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης, καθώς υπάρχουν σημαντικές καθυστερήσεις και θόρυβος στις μετρήσεις. Οι καθυστερήσεις αυτές παρουσιάζονται κατά την έγχυση ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο στο πλάσμα, κατά την έγχυση της γλυκόζης πλάσματος στον υποδόριο χώρο και τέλος στη διαδικασία μέτρησης της υποδόριας γλυκόζης.

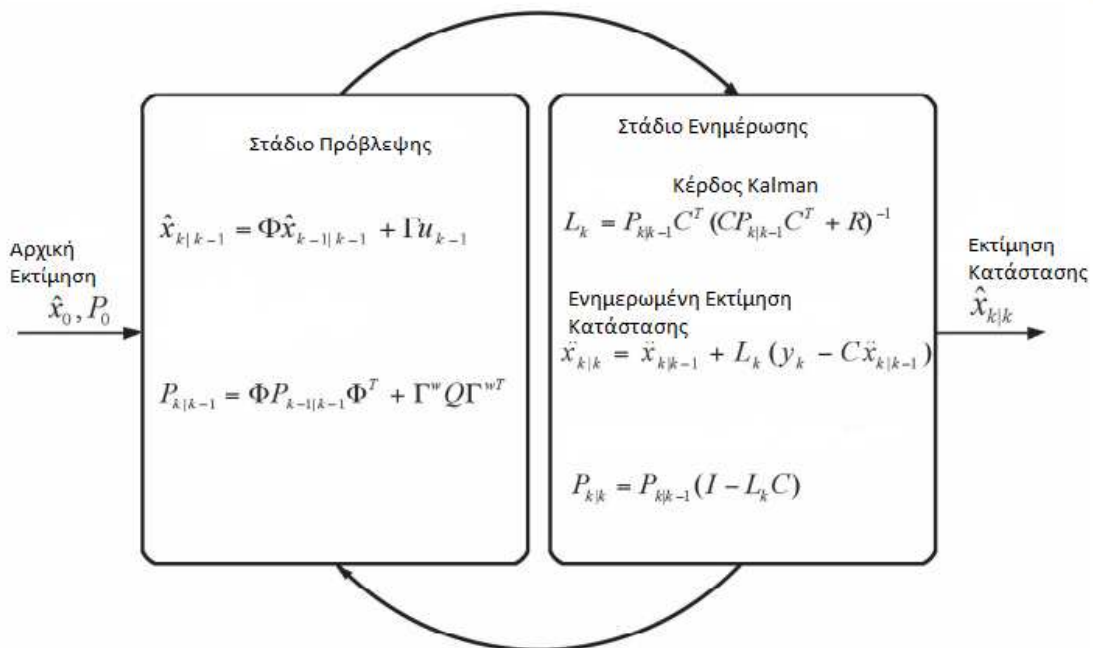
Το μοντέλο πρόβλεψης που βρίσκεται στον κλάδο ανατροφοδότησης προβλέπει τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος για έναν χρονικό ορίζοντα και τα αποτελέσματα αυτής της πρόβλεψης συγκρίνονται με το επιθυμητό επίπεδο της γλυκόζης, δηλαδή το φυσιολογικό. Οι διαφορές του εισέρχονται σε έναν βελτιστοποιητή -optimizer- όπου ελαχιστοποιείται μία κατάλληλη συνάρτηση κόστους όπως αυτή που περιγράφηκε παραπάνω σύμφωνα με κάποιους από τους γνωστούς αλγορίθμους εύρεσης ελαχίστου. Το αποτέλεσμα από τον βελτιστοποιητή είναι ο εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης. Στη συνέχεια η τιμή αυτή εισέρχεται στο μοντέλο μας προκειμένου να συνεχιστεί αυτή η διαδικασία για κάθε χρονική στιγμή.

Τα μοντέλα πρόβλεψης γλυκόζης που βρίσκονται στον κλάδο ανατροφοδότησης μπορεί να είναι είτε Μαθηματικό Μοντέλο είτε Τεχνητό Νευρωνικό Δίκτυο. Στην πρώτη κατηγορία ανήκει και αυτό που χρησιμοποιήθηκε σε αυτήν την εργασία το αυτοπαλινδρομικό μοντέλο-autoregressive model [38]. Άλλα μαθηματικά μοντέλα είναι το φίλτρο Kalman, τα Διαμερισματικά Μοντέλα [39] και τα μη αναδρομικά φίλτρα.



## Φίλτρο Kalman

Το φίλτρο Kalman είναι ένα αναδρομικό φίλτρο που υπολογίζει και εκτιμά τις μεταβλητές κατάστασης ενός δυναμικού συστήματος και λαμβάνει ως είσοδο προηγούμενες τιμές και θόρυβο. Αυτό που γίνεται με τη χρήση του φίλτρου Kalman είναι πως χρησιμοποιείται η εκτίμηση της μεταβλητής την προηγούμενη χρονική στιγμή από την τρέχουσα, και προβλέπεται η τρέχουσα τιμή της. Στη συνέχεια, έχοντας γίνεται πάλι πρόβλεψη για την τρέχουσα τιμή της μεταβλητής αλλά τώρα ως είσοδος είναι αυτή η τιμή που εκτιμήθηκε πριν. Έτσι βελτιώνεται κατά πολύ η αρχική πρόβλεψη [41].



**Σχήμα 3.5:** Η λογική του φίλτρου Kalman [42].

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

### Μη αναδρομικά φίλτρα

Τα μη αναδρομικά φίλτρα -FIR filters- προβλέπουν την τιμή της μεταβλητής ανάλογα με τις προηγούμενες τιμές εισόδου και τελικά η έξοδος  $y(n)$  είναι ένας γραμμικός συνδυασμός των δειγμάτων εισόδου  $x(n)$ .

$$y(n) = \sum_{m=0}^{N-1} \alpha_m x(n-m) \quad (3.5)$$

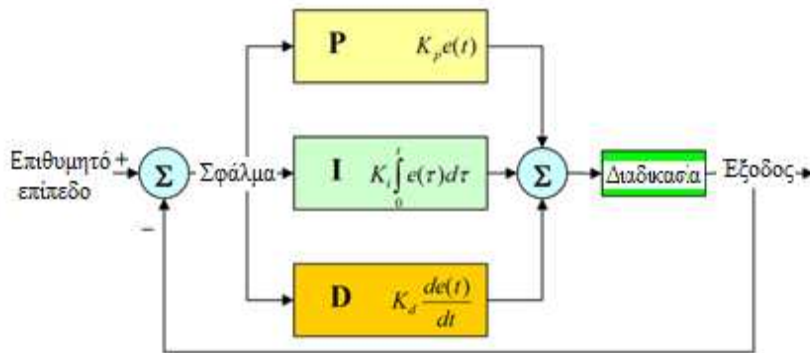
### Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα

Η δεύτερη κατηγορία που χρησιμοποιείται στα μοντέλα πρόβλεψης είναι τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα. Αποτελούνται από τεχνητούς νευρώνες, κάτι αντίστοιχο με τους βιολογικούς νευρώνες που υπάρχουν σε κάθε οργανισμό. Η χρήση τους κρίνεται απαραίτητη όταν έχουμε να κάνουμε με περιπτώσεις μη γραμμικών πολυμεταβλητών στοχαστικών φαινομένων, τα οποία αδυνατούν να περιγραφούν με μαθηματικούς τύπους. Συχνά παρομοιάζονται με τον εγκέφαλο γιατί αποκτούν γνώση από το περιβάλλον μέσω διαδικασιών εκπαίδευσης και γιατί οι συνδέσεις μεταξύ των νευρώνων, δηλαδή τα συναπτικά βάρη, χρησιμοποιούνται για να αποθηκευτεί αυτή η γνώση. Είναι ικανά να επιλύσουν μη γραμμικά προβλήματα και δεν επηρεάζεται η συνολική απόδοση του συστήματος σε περίπτωση βλάβης ενός νευρώνα, δηλαδή η ανοχή σε σφάλματα είναι μεγάλη. Δε συνίσταται όμως η χρήση τους όταν υπάρχουν μαθηματικές ή αλγοριθμικές μέθοδοι επίλυσης γιατί απαιτείται μεγάλο χρονικό διάστημα προκειμένου να εκπαιδευτούν και να σχεδιαστούν [43].

### 3.1.2 Αναλογικός- Ολοκληρωτικός Διαφορικός έλεγχος (Proportional Integral Derivative-PID)

Αυτός είναι ο πιο διαδεδομένος τύπος ελεγκτή και περιγράφεται από την εξίσωση :

$$u(t) = u_0 + k_p e(t) + k_i \int e(t) dt + k_D e(t) \frac{de}{dt} \quad (3.6)$$



**Σχήμα 3.6:** Σχηματικό διάγραμμα ενός PID ελεγκτή [44].

Στον παραπάνω τύπο με  $u(t)$  συμβολίζουμε την μεταβλητή ελέγχου δηλαδή την ινσουλίνη,  $e(t)$  το σφάλμα που είναι ίσο με  $e(t) = r(t) - y(t)$  και εκφράζει τη διαφορά της επιθυμητής τιμής γλυκόζης από την τρέχουσα μέτρηση γλυκόζης,  $u_0$  ο σταθερός όρος δηλαδή ο βασικός ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης.

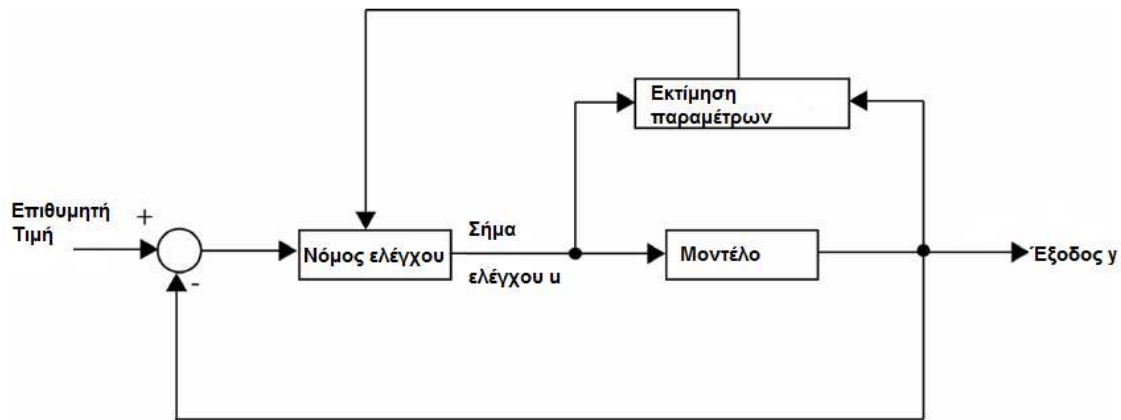
Η μεταβλητή ελέγχου στην εξίσωση (3.6) εξαρτάται από ένα σταθερό όρο, έναν αναλογικό όρο που αντιστοιχεί στη διαφορά της τρέχουσας από την επιθυμητή τιμή γλυκόζης, έναν ολοκληρωτικό όρο που αντιστοιχεί στο εμβαδόν μεταξύ της πραγματικής καμπύλης εξόδου και της επιθυμητής και τέλος έναν διαφορικό όρο που αντιστοιχεί στο ρυθμό μεταβολής του σφάλματος  $e(t)$ .

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως οι παράμετροι  $k_p$ ,  $k_I$ ,  $k_D$  είναι αυτοί που καθορίζουν τα χαρακτηριστικά του ελεγκτή. Συγκεκριμένα, η παράμετρος  $k_p$  επηρεάζει το χρόνο ανύψωσης και μειώνει το μόνιμο σφάλμα, δηλαδή είναι η κύρια υπεύθυνη για να σταθεροποιηθεί το σύστημα στη μόνιμη κατάσταση ενώ το ολοκληρωτικό κέρδος  $k_I$  δηλαδή η παράμετρος επηρεάζει τη σταθερότητα του συστήματος αλλά μπορεί να προκαλέσει και ταλαντώσεις. Τέλος, η παράμετρος  $k_D$  μπορεί να εξαλείψει το μόνιμο σφάλμα αλλά μπορεί να οδηγήσει το σύστημα σε χειρότερη μεταβατική απόκριση. Ο διαφορικός αυτός όρος συνεισφέρει στη μείωση των ταλαντώσεων και έτσι αυξάνει την ευστάθεια του συστήματος. Η εύρεση αυτών των παραμέτρων (tuning)  $k_p$ ,  $k_I$ ,  $k_D$  μπορεί να γίνει με πολλές μεθόδους, όπως η μέθοδος Ziegler – Nichols [45].

### 3.1.3 Αυτοσυντονιζόμενος έλεγχος (Self-Tuning Adaptive Control)

Αυτός ο ελεγκτής είναι αρκετά διαδεδομένος γιατί επιφέρει πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. Αποτελείται από έναν αλγόριθμο εκτίμησης των μεταβαλλόμενων άγνωστων παραμέτρων, γίνεται δηλαδή πρόβλεψη και εκτιμούνται οι παράμετροι του συστήματος, έναν νόμο ελέγχου που μπορεί να είναι μια απλή συνάρτηση

κόστους ή ένας Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός ελεγκτής και το σύστημα στο οποίο είσοδος είναι η έξοδος του ελεγκτή. Αυτό φαίνεται και στην εικόνα



**Σχήμα 3.7:** Αρχιτεκτονική ενός συστήματος αυτοσυντονιζόμενου ελέγχου. Ο νόμος ελέγχου μπορεί να είναι μία συνάρτηση κόστους, ένας PID ελεγκτής κτλ. Στην υλοποίηση του τεχνητού παγκρέατος, το σήμα ελέγχου  $u$  είναι ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης και η έξοδος  $y$  είναι το επίπεδο της γλυκόζης [47].

Σε αυτήν δηλαδή την περίπτωση το μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης – ινσουλίνης περιγράφεται από την εξίσωση :

$$G_k = M(G_{k-1}, \dots, G_{k-h}, ID_{k-1}, \dots, ID_{k-p}, \Theta) \quad (3.7)$$

όπου  $ID_k$  είναι ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης τη χρονική στιγμή  $k$ ,  $G_k$  είναι η συγκέντρωση της γλυκόζης τη χρονική στιγμή  $k$ ,  $\Theta$  οι άγνωστες παράμετροι του μοντέλου.

Σε κάθε χρονική στιγμή  $k$  οι παράμετροι του μοντέλου ενημερώνονται ανάλογα με τη μέτρηση της γλυκόζης την χρονική στιγμή  $k$  και υπολογίζεται η πρόβλεψη της γλυκόζης για την επόμενη χρονική στιγμή  $k+1$ , αφού ληφθούν υπόψη οι παράμετροι αυτής της χρονικής στιγμής, οι προηγούμενες τιμές της γλυκόζης και κάποιες προηγούμενες τιμές ινσουλίνης [47].

Ο εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης υπολογίζεται ελαχιστοποιώντας την παρακάτω συνάρτηση κόστους:

$$J = (G_{k+1} - G_b)^2 - rID_{k+1}^2$$

(3.8)

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

Το πλεονέκτημα αυτού του ελέγχου είναι πως έχουμε ενημέρωση των παραμέτρων σε πραγματικό χρόνο, ταυτόχρονα δηλαδή με τη λειτουργία του συστήματος. Αυτό είναι αρκετά σημαντικό γιατί πολλές φορές και ο ίδιος ασθενής παρουσιάζει

σημαντικές διαφοροποιήσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας αλλά και μεταξύ διαφορετικών ατόμων παρατηρούμε άλλα αποτελέσματα.

### 3.1.4 Βέλτιστος Γραμμικός Έλεγχος (Optimal Control)

Ο βέλτιστος γραμμικός έλεγχος αντιμετωπίζει συστήματα με πολλές εισόδους και εξόδους. Συναντάμε και εδώ μία συνάρτηση κόστους που προσπαθούμε να την ελαχιστοποιήσουμε και να εφαρμόσουμε κατάλληλο νόμο ελέγχου [48].

Έστω πως έχουμε τις εξής εξισώσεις

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \quad (3.9)$$

$$y(t) = Cx(t) \quad (3.10)$$

Όπου  $x(t)$ ,  $y(t)$ ,  $u(t)$  τα διανύσματα κατάστασης εισόδου και εξόδου και A,B,C σταθεροί πίνακες.

Η πιο συνηθισμένη συνάρτηση κόστους που συναντάμε σε τέτοιου είδους προβλήματα είναι η

$$J = \int (x^T Q x + u^T R u) dt \quad (3.11)$$

Με τον πίνακα R θετικά ημιορισμένο ( $q(x) = x^T Q x > 0$  για κάθε x) και τον Q θετικά ορισμένο ( $q(x) = x^T Q x \geq 0$  για κάθε x). Όπως είναι γνωστό το συγκεκριμένο πρόβλημα εύρεσης ελαχίστου ονομάζεται Γραμμικό Τετραγωνικό Πρόβλημα Βέλτιστου Ελέγχου και επιλύεται με τετραπλό γραμμικό ρυθμιστή (LQR) που δίνεται από την εξίσωση:

$$u(t) = -K(t)x(t) \quad (3.12)$$

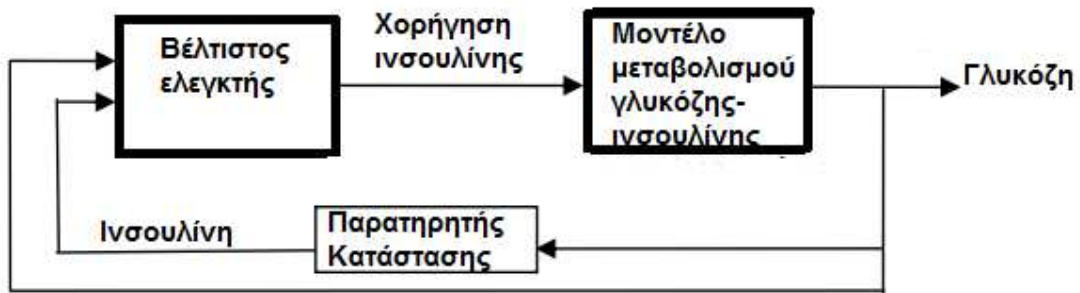
Το K(t) υπολογίζεται από τις εξισώσεις Riccati και είναι ίσο με

$$K(t) = R^{-1} B^T S \quad (3.13)$$

όπου

$$\dot{S} = -SA - A^T S + SBR^{-1}B^T S - Q \quad (3.14)$$

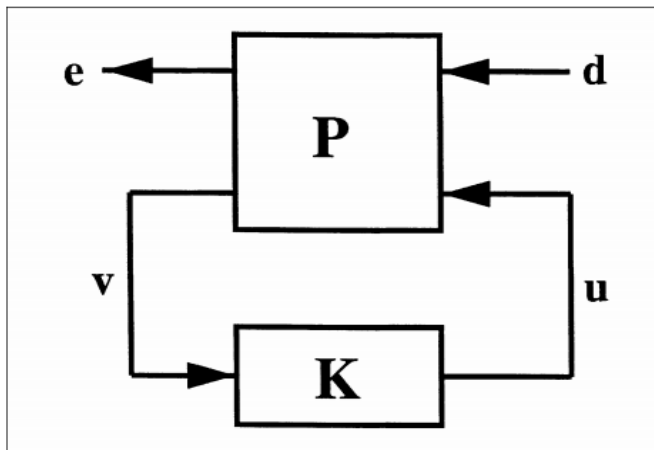
Οι μεταβλητές στην περίπτωση του τεχνητού παγκρέατος είναι η γλυκόζη και η ινσουλίνη σε απόλυτα μεγέθη ή οι διαφορές τους από τις αντίστοιχες τιμές τους στη μόνιμη κατάσταση ισορροπίας.



**Σχήμα 3.8:** Αρχιτεκτονική κλειστού βρόχου για τον έλεγχο της συγκέντρωσης της γλυκόζης με βέλτιστο γραμμικό ελεγκτή [48].

### 3.1.5 $H_{\infty}$ έλεγχος

Ο  $H_{\infty}$  Ελεγκτής είναι κατάλληλος για την αντιμετώπιση συστημάτων που υπόκεινται σε διαταραχές και αβεβαιότητα ως προς τις παραμέτρους. Μπορεί να εφαρμοστεί σε περιπτώσεις πολυμεταβλητών συστημάτων αλλά παρουσιάζει το μειονέκτημα πως απαιτεί καλή μαθηματική διατύπωση του προβλήματος. Για την επίλυση ενός προβλήματος με  $H_{\infty}$  Ελεγκτή πρέπει να δοθεί το πρόβλημα με την εξής μορφή :



**Σχήμα 3.9:** Σύνθεση  $H_{\infty}$  προβλήματος [49].

Όπως φαίνεται και από το παραπάνω σχήμα, το σύστημα P έχει δύο εισόδους, την d και την u. Η d παριστάνει το επιθυμητό επίπεδο αναφοράς και τυχόν διαταραχές ενώ η u τις μεταβλητές ελέγχου. Οι έξοδοι e και v είναι το σφάλμα και οι μετρούμενες μεταβλητές που χρησιμοποιούμε για να γίνει η ελαχιστοποίηση. Στη συνέχεια το v χρησιμοποιείται από το σύστημα K για να βρεθεί η ζητούμενη μεταβλητή ελέγχου u [47].

Στην περίπτωση του τεχνητού παγκρέατος, οι εξισώσεις που χρησιμοποιούνται είναι οι εξής :

$$\begin{bmatrix} r-y \\ u_w \\ v \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e_1 \\ e_2 \\ v \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} P_{11}(s) & P_{12}(s) \\ P_{21}(s) & P_{22}(s) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} d_1 \\ d_2 \\ u \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_p & B_d & B_u \\ C_e & D_{ed} & D_{eu} \\ C_v & D_{ud} & D_{uv} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} m_d \\ n \\ u \end{bmatrix} \quad (3.15)$$

Είσοδος είναι  $v$  διαταραχή λόγω γεύματος,  $m_d$ , και η μεταβλητή ελέγχου είναι ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης  $u$ . Η διαφορά  $r - y$  δηλώνει το σφάλμα μέτρησης, δηλαδή τη διαφορά της μετρούμενης γλυκόζης από το επιθυμητό επίπεδο.

Στόχος είναι και εδώ να βρεθεί ένας νόμος ελέγχου της μορφής

$$u = K(s)v \quad (3.16)$$

δηλαδή να βρεθεί ένας ελεγκτής με κέρδος  $K$  ώστε να ελαχιστοποιείται η σχέση

$$F_1(P, K) = P_{11} + P_{12}K(I - P_{22}K)^{-1}P_{21} \quad (3.17)$$

σύμφωνα με την  $H_{\infty}$  νόρμα.

Όταν χρησιμοποιείται αυτός ο ελεγκτής έχουμε πρόβλημα ανίχνευσης (tracking problem) καθώς στόχος είναι η γλυκόζη του αίματος να ακολουθεί όσο καλύτερα τις τιμές της γλυκόζης ενός υγιούς ατόμου [49].

### 3.2 Υπολογιστικά Μοντέλα για την *in silico* αξιολόγηση των ελεγκτών γλυκόζης

Ένας από τους πιο σημαντικούς κλάδους προς τη δημιουργία του εξωτερικού τεχνητού παγκρέατος αποτελεί η ανάπτυξη υπολογιστικών μοντέλων για την *in silico* αξιολόγηση των ελεγκτών γλυκόζης. Αυτό ισχύει γιατί αυτά τα υπολογιστικά μοντέλα επιτρέπουν τη γνωστοποίηση της γλυκαιμική απόκρισης του ασθενή σε κάθε νέου είδους φάρμακα και τεχνολογίες. Η πλειοψηφία των μοντέλων που χρησιμοποιούνται είναι μαθηματικά μοντέλα και περισσότερο τα διαμερισματικά μοντέλα (CM-compartmental models) [50].

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1960 έχουν ανακαλυφθεί τα πρώτα υπολογιστικά μοντέλα που περιγράφουν τη ρύθμιση της γλυκόζης, τα οποία χρησιμοποιούνται για εκπαιδευτικούς σκοπούς από κλινικούς επιστήμονες αλλά και από τα ίδια τα άτομα με ΣΔ για την καλύτερη κατανόηση της ρύθμισης της γλυκόζης, όπως επίσης είναι χρήσιμα κατά το σχεδιασμό νέων φαρμάκων και θεραπειών για την αντιμετώπιση του ΣΔ.

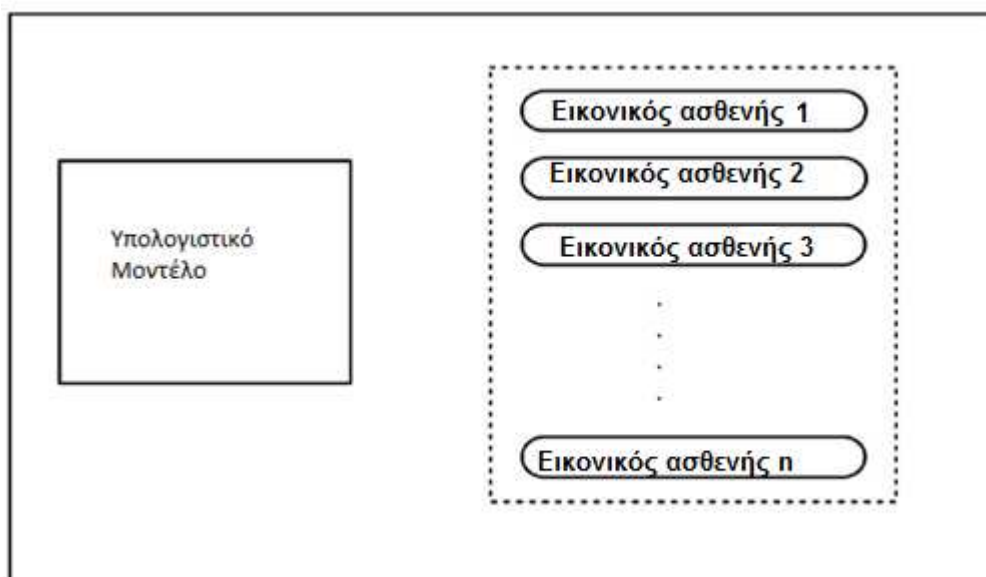
Κάθε υπολογιστικό μοντέλο αποτελείται από:

- τη δομή του μοντέλου, αντίστοιχα με τη φυσιολογία του εκάστοτε οργανισμού
- ένα σύνολο παραμέτρων

Βασικό στοιχείο στα υπολογιστικά μοντέλα αποτελεί η κινητική του μεταβολισμού της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης και συνήθως αποτελείται από

διαφορικές εξισώσεις που παριστάνουν τη σχέση μεταξύ των διάφορων διαμερισματικών μοντέλων. Ακόμα, τα υπολογιστικά μοντέλα παριστάνουν ένα σύστημα ελέγχου της γλυκόζης κλειστού βρόχου (closed-loop system).

Στόχος αυτών των υπολογιστικών μοντέλων είναι η πραγματοποίηση in silico πειραμάτων τα οποία δε μπορούν εφαρμοστούν ακόμα σε ασθενείς γιατί κάτι τέτοιο θα ήταν επικίνδυνο. Γι' αυτό γίνονται πρώτα κάποια in silico πειράματα με εικονικούς ασθενείς και οι διάφορες παράμετροι του μοντέλου ορίζονται είτε από κλινικές μελέτες είτε από στατιστικά δεδομένα. Στην παρακάτω εικόνα δίνεται η βασική δομή ενός υπολογιστικού μοντέλου.



**Σχήμα 3.10:** Φανταστικοί ασθενείς ( Εικονικοί ασθενείς ) με ΣΔ Τύπου I και υπολογιστικό μοντέλο προσομοίωσης του μηχανισμού ρύθμισης της γλυκόζης. Οι φανταστικοί ασθενείς μπορεί να είναι παιδιά , έφηβοι, ενήλικες, έγκυες κτλ [51].

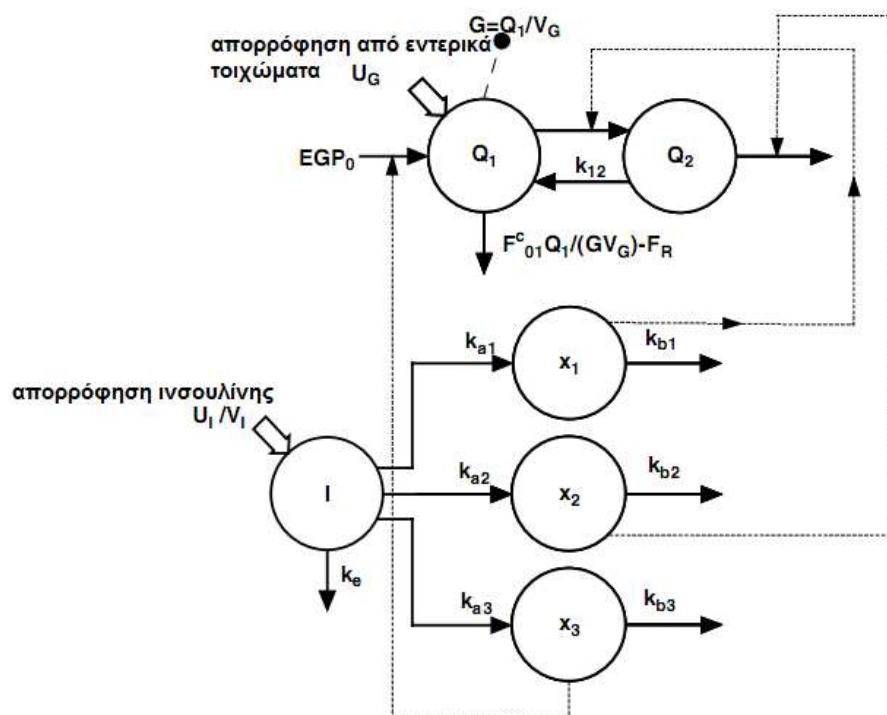
Στη συνέχεια ακολουθούν τα πιο διαδεδομένα ολοκληρωμένα μοντέλα προσομοίωσης των ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου I που έχουν χρησιμοποιηθεί σε πολλές έρευνες για τη διεξαγωγή αποτελεσμάτων.

- Μοντέλο Hovorka
- Μοντέλο Sorensen
- Μοντέλο Fabietti
- Μοντέλο Εικονικού Ασθενή της Medtronic
- Μοντέλο Dall Man
- UVa Simulator



### 3.2.1 Μοντέλο Honorka

Αυτό το υπολογιστικό μοντέλο δημιουργήθηκε από τον Honorka και την ομάδα του [37]. Αποτελείται από διαμερισματικά μοντέλα της κινητικής της γλυκόζης και της ινσουλίνης.



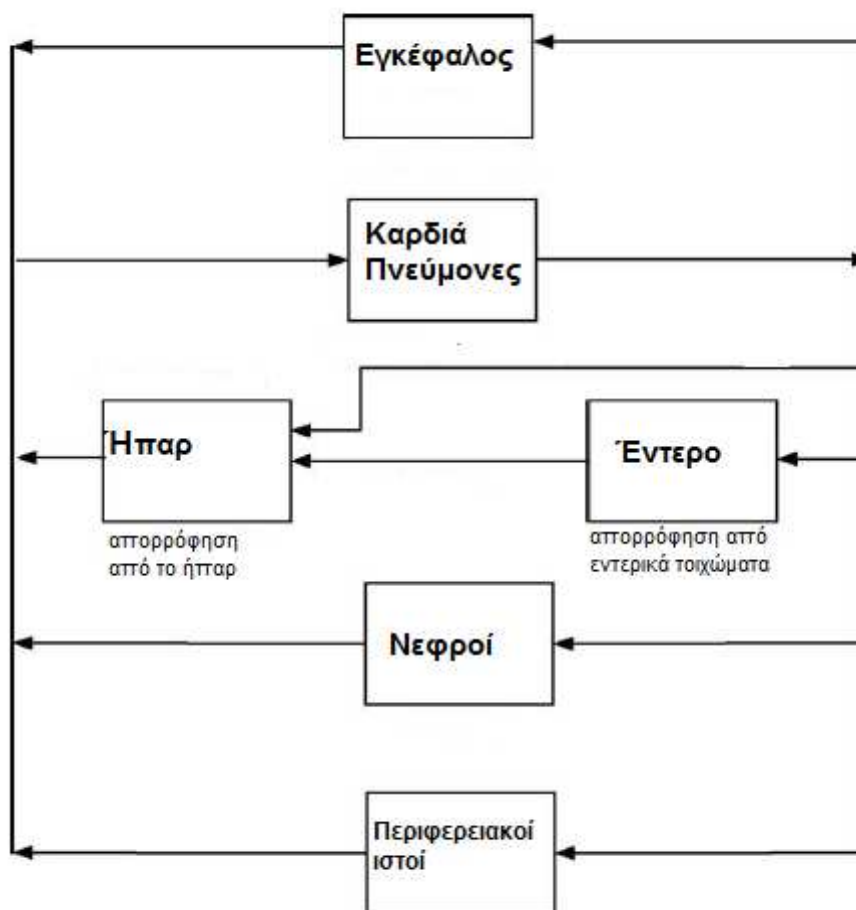
**Σχήμα 3.11:** Διαμερισματικά μοντέλα της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης σύμφωνα με το μοντέλο Honorka [37].

Κύριο χαρακτηριστικό του αποτελεί το γεγονός πως είναι κατάλληλο να χειρίζεται την συμπεριφορά τόσο μεταξύ διαφορετικών ατόμων όσο και του ίδιου του ατόμου, που πολλές φορές υπάρχουν σημαντικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της ημέρας (inter-inpatient variability). Στο μοντέλο αυτό έχουμε δεκαοχτώ εικονικούς ασθενείς με ΣΔ Τύπου Ι. Οι παράμετροι του μοντέλου υπολογίστηκαν από κλινικές μελέτες σε άτομα με ΣΔ Τύπου Ι ή από κατανομές πιθανοτήτων. Μειονέκτημα του μοντέλου είναι η απλή αναπαράσταση της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο, πράγμα που χρήζει βελτίωσης [52].

### 3.2.2 Μοντέλο Sorensen

Το μοντέλο χρησιμοποιεί διαμερισματικά μοντέλα για να αναπαραστήσει τη φυσιολογία του σώματος. Η βασική του λειτουργία είναι πως διαιρεί το σώμα σε έξι διαφορετικά φυσιολογικά διαμερίσματα.

- κεντρικό νευρικό σύστημα
- καρδιά, πνεύμονες
- λιπώδης ιστός, μύες
- έντερο
- συκώτι
- νεφρούς



Σχήμα 3.12: Βασική Δομή Μοντέλου Sorensen [51].

Τα υποσυστήματα της γλυκόζης και της ινσουλίνης τα θεωρεί ξεχωριστά. Στην αρχή το μοντέλο αυτό χρησιμοποιήθηκε για την αναπαράσταση της φυσιολογίας υγιούς ατόμου και αποτελείτο από 22 μη γραμμικές διαφορικές εξισώσεις, από τις οποίες οι 3 ήταν υπεύθυνες για την έκκριση ινσουλίνης. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε για την προσομοίωση ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι, όπου παρελήφθη κάθε όρος που

αφορούσε την έκκριση ινσουλίνης άρα παρέμεινε το μοντέλο με 19 διαφορεικές εξισώσεις. Μειονέκτημα του μοντέλου αποτελεί το γεγονός πως όλες οι παράμετροι είναι σταθερές άρα δεν μπορεί να αντιμετωπίσει την μεταβλητότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ένα άτομο.

### **3.2.3 Μοντέλο Fabietti**

Στην περίπτωση του μοντέλου αυτού δεν έχουμε ενδογενή έκκριση ινσουλίνης αλλά εξωγενή χορήγηση στον υποδόριο χώρο και η κινητική της γλυκόζης παριστάνεται με δύο διαμερίσματα. Με την εισαγωγή ενός νέου υπομοντέλου απορρόφησης γλυκόζης από το έντερο, το μοντέλο λαμβάνει υπόψη και διάφορες άλλες σημαντικές παραμέτρους όπως τα γεύματα και οι ενδοφλέβιες δόσεις γλυκόζης. Βασικό χαρακτηριστικό αυτού του μοντέλου είναι η αναπαράσταση με ημιτονοειδή συνάρτηση της κίρκαδικής μεταβλητότητας στην ευαισθησία της ινσουλίνης. Το μειονέκτημα είναι πως ο υπολογισμός του πλάτους και φάσης της ημιτονοειδούς αυτής συνάρτησης γίνεται σε μη πραγματικό χρόνο, δεν έχουμε δηλαδή ενημέρωση παραμέτρων σε πραγματικό χρόνο. Οι περισσότερες παράμετροι υπολογίζονται είτε από η βιβλιογραφία είτε από προσαρμογή σε δημοσιευμένα δεδομένα και 4 από τις 14 παραμέτρους υπολογίζονται από κλινικά δεδομένα ασθενών με ΣΔ Τύπου Ι [37].

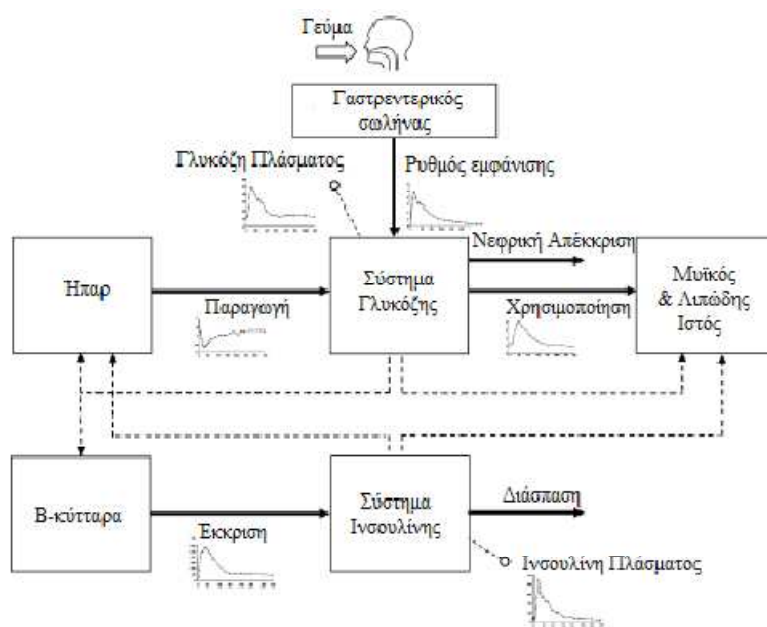
### **3.2.4 Μοντέλο Εικονικού Ασθενή της Medtronic**

Μία από τις πιο γνωστές εταιρείες που ασχολούνται με τον Σακχαρώδη Διαβήτη είναι η Medtronic. Προκειμένου να δημιουργήσει τους κατάλληλους ελεγκτές γλυκόζης χρησιμοποιεί το μοντέλο του εικονικού ασθενή της Medtronic. Το μοντέλο αυτό βασίζεται στο μοντέλο του Bergman και χρησιμοποιεί αναλογικό-ολοκληρωτικό-διαφορικό ελεγκτή. Η βάση δεδομένων του μοντέλου αυτού προέρχεται από προηγούμενες μελέτες που έχουν γίνει για την ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος. Οι ημερήσιες διακυμάνσεις των παραμέτρων του μεταβολισμού της γλυκόζης, όπως είναι η ευαισθησία στην ινσουλίνη, η ενεργότητα της γλυκόζης και η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης εισάγονται στο μοντέλο όταν η τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής του σφάλματος μεταξύ της πρόβλεψης και της πραγματικής τιμής γλυκόζης είναι μεγαλύτερη από κάποια σταθερή τιμή ( $2\sigma$ ). Επομένως έχουμε μία χρονική μεταβολή των παραμέτρων του μοντέλου γεγονός που διευκολύνει την ικανότητα του μοντέλου να αντεπεξέλθει στις μεταβολές τόσο μεταξύ διαφορετικών ατόμων όσο και του ίδιου ασθενή κατά τη διάρκεια της ημέρας. (inter-intra patient variability). Το μοντέλο αποτελείται από 10 εικονικούς ασθενείς. Μειονέκτημα του μοντέλου αυτού αποτελεί ο περιορισμός στην απλοϊκή αναπαράσταση της κινητικής της γλυκόζης με το μοντέλο του Bergman και η μικρή διάρκεια δράσης της ινσουλίνης καθώς και η υπερεκτίμηση της δράσης της γλυκόζης [37].

### 3.2.5 Μοντέλο Dalla Man

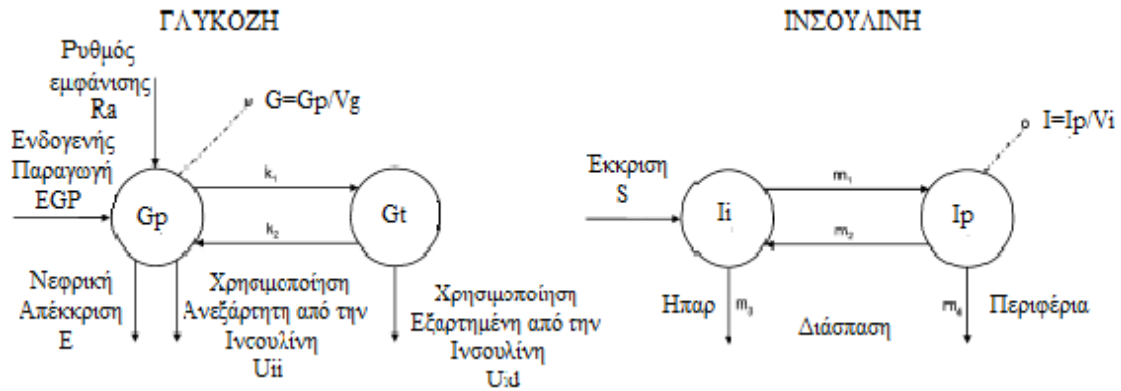
Μία ομάδα ερευνητών με επικεφαλή τον Cobelli, κατασκεύασαν ένα μοντέλο προσομοίωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της λήψης γεύματος και κατά τη μεταγευματική περίοδο αφού είχαν συλλέξει δεδομένα από 204 υγιή άτομα. Οι παράμετροι του μοντέλου ορίστηκαν με βάση αυτά τα 204 υγιή άτομα, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε πρωτόκολλο γεύματος τριπλού ιχνηθέτη (triple tracer meal protocol). Με τη βοήθεια ιχνηθετών γλυκόζης υπολογίστηκαν οι ροές γλυκόζης και ινσουλίνης κατά τη διάρκεια κατανάλωσης γεύματος, όπως επίσης και η φυσιολογική συμπεριφορά της έκκριση ινσουλίνης και την επίδραση του γεύματος στην παραγωγή γλυκόζης [54].

Στο σχήμα που ακολουθεί φαίνεται η βασική δομή του μοντέλου Dall Man.



**Σχήμα 3.13:** Μοντέλο Dalla-Man [55].

Στο μοντέλο αυτό παρατηρούνται δύο βασικά συστήματα, αυτό της ινσουλίνης και αυτό της γλυκόζης και το καθένα περιγράφεται από διαμερισματικά μοντέλα με δύο διαμερίσματα, όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα:

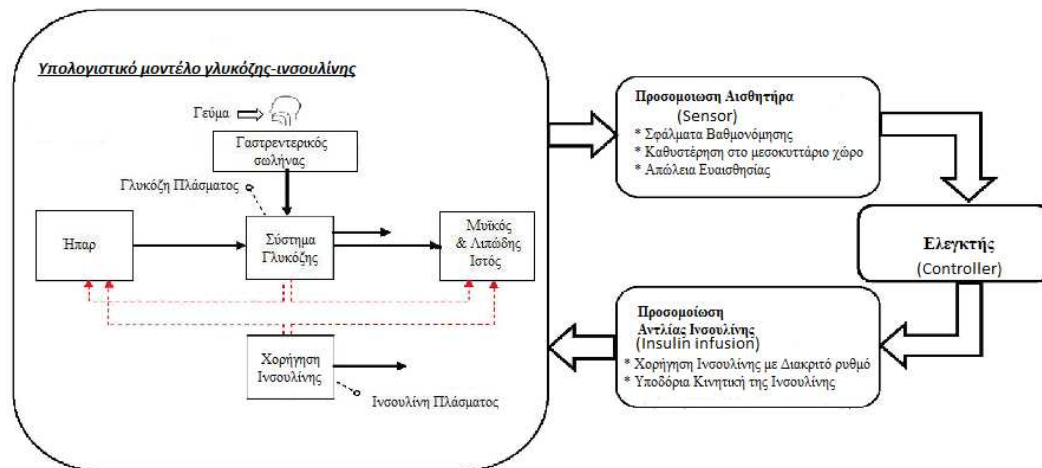


**Σχήμα 3.14:** Διαμερισματικά μοντέλα γλυκόζης και ινσουλίνης [55].

Παρόλο που το μοντέλο βασίζεται στη φυσιολογία υγιών ατόμων χρησιμοποιείται και για την προσομοίωση ατόμων με ΣΔ Τύπου I, αφού γίνουν οι απαραίτητες αλλαγές. Δύο βασικές αλλαγές που έγιναν ήταν η αντικατάσταση της ινσουλίνης με ένα μοντέλο προσομοίωσης ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο και η αύξηση της ενδογενούς παραγωγής της γλυκόζης. Το βασικό πλεονέκτημα αυτού του μοντέλου είναι η λεπτομερής αναπαράσταση της απορρόφησης γλυκόζης από το έντερο αλλά το μοντέλο μειονεκτεί στο ότι δεν λαμβάνει υπόψη τις ημερήσιες διακυμάνσεις διαφόρων παραμέτρων.

### 3.2.6 UVa Simulator

Ο UVa Simulator, που χρησιμοποιήθηκε και σε αυτήν την εργασία, στηρίζεται στο μοντέλο Dalla Man και στο GIM Simulator. Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται η βασική δομή του UVa Simulator:



**Σχήμα 3.15:** Τα βασικά στοιχεία του UVa Simulator: ο ελεγκτής, η αντλία ινσουλίνης και ο αισθητήρας [56].

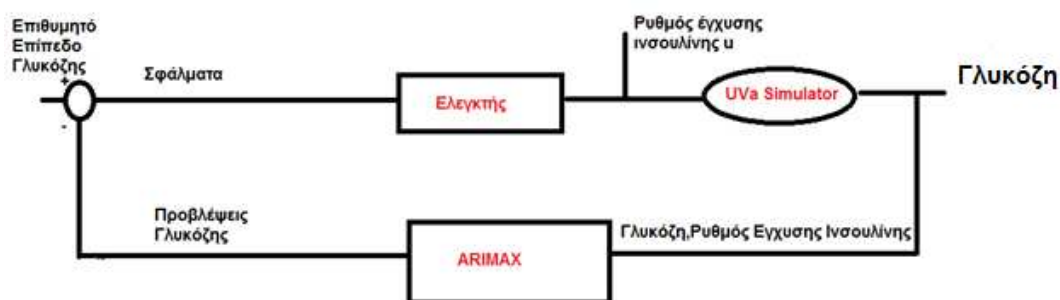
Η ενδογενής χορήγηση ινσουλίνης του μοντέλου Dalla Man αντικαταστάθηκε από ένα εξωγενές σύστημα έγχυσης ινσουλίνης, δηλαδή όπως ακριβώς συμβαίνει και στα άτομα με ΣΔ Τύπου Ι, που έχουν μία αντλία υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης. Σε αυτό το υπολογιστικό περιβάλλον προσομοίωσης θεωρήθηκε πως ο πίνακας συνδιακύμανσης των ατόμων με ΣΔ Τύπου Ι είναι ίδιος με αυτόν των υγιών ατόμων. Βέβαια, προστέθηκαν διάφορες μεταβολές στις μέσες τιμές κάποιων παραμέτρων. Το μοντέλο αποτελείται από 13 διαφορεικές εξισώσεις και 35 παραμέτρους και έχουν γίνει πολλά πειράματα σε παιδιά ενήλικες και εφήβους για την αξιολόγηση των *in silico* ασθενών που προσομοιώνει[56].

## Κεφάλαιο 4

### Ανάπτυξη Ελεγκτή Γλυκόζης βασισμένου σε Μοντέλο Πρόβλεψης

Όπως έχει ήδη προαναφερθεί, για τη μείωση των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων επιπλοκών του ΣΔ Τύπου I, απαιτείται τακτικός γλυκαιμικός έλεγχος, ο οποίος μπορεί να επιτευχθεί με τον βέλτιστο τρόπο μέσω του τεχνητού παγκρέατος. Προς αυτήν την κατεύθυνση, στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αναπτύχθηκε κατάλληλος αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης για τον προσδιορισμό των παραμέτρων της αντλίας έγχυσης ινσουλίνης και τη μετέπειτα απελευθέρωση της βέλτιστης ποσότητας ινσουλίνης στον ασθενή.

Πιο συγκεκριμένα, σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η σχεδίαση και η ανάπτυξη ενός ελεγκτή γλυκόζης κλειστού βρόχου βασισμένου σε μοντέλο πρόβλεψης (Model Predictive Control-MPC). Ο αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης αποτελείται από έναν βελτιστοποιητή και ένα μοντέλο προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης. Η βασική δομή του συστήματος αυτομάτου ελέγχου που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διπλωματική φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.



**Σχήμα 4.1:** Αρχιτεκτονική συστήματος κλειστού βρόχου της παρούσας εργασίας.

Συγκεκριμένα, το μοντέλο πρόβλεψης εξάγει τις προβλέψεις της γλυκόζης και αυτές οι μελλοντικές προβλέψεις του μοντέλου, συγκρίνονται με το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και η διαφορά τους εισάγεται σε έναν ελεγκτή ο οποίος δίνει τους βέλτιστους ρυθμούς έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης. Ο ελεγκτής στην παρούσα εργασία ήταν ένας βελτιστοποιητής που ελαχιστοποιούσε κατάλληλη συνάρτηση

κόστους και το αποτέλεσμα της ελαχιστοποίησης ήταν ο βέλτιστος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης, ο οποίος στη συνέχεια εισέρχεται στο υπολογιστικό μας μοντέλο.

Πρόκειται για σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης κλειστού βρόχου καθώς αυτό που προσπαθήσαμε να πετύχουμε είναι να επαναφέρουμε τη συγκέντρωση της γλυκόζης εντός φυσιολογικών ορίων. Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το υπολογιστικό μοντέλο UVa Simulator που περιγράφηκε παραπάνω, το οποίο έχει λάβει έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration-FDA) για προκλινικές μελέτες ελεγκτών γλυκόζης σε ζώα και διατίθεται για ερευνητική χρήση σε διάφορα επιστημονικά κέντρα, προσομοιώνοντας τη συμπεριφορά 10 εφήβων, 10 ενηλίκων και 10 παιδιών .

#### 4.1 Μοντέλο Μεταβολισμού Γλυκόζης-Ινσουλίνης

Σε κάθε ελεγκτή βασισμένο σε μοντέλο πρόβλεψης της γλυκόζης, στον κλάδο ανατροφοδότησης βρίσκεται ένα μοντέλο που υπολογίζει τις προβλέψεις γλυκόζης. Σε αυτήν την εργασία χρησιμοποιήθηκε το αυτοπαλινδρομικό μοντέλο κινητού μέσου όρου με εξωγενή είσοδο τον ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης που ενημερώνει σε πραγματικό χρόνο τις παραμέτρους του μοντέλου. Αυτό είναι αρκετά σημαντικό επειδή παρατηρείται τεράστια μεταβλητότητα στις τιμές γλυκόζης από άτομο σε άτομο ακόμα και αν τους χορηγηθεί ίδια ποσότητα ινσουλίνης. Μεταβολές υπάρχουν ακόμα και στο ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας. Αυτές οφείλονται στο άγχος, σε κάποια ασθένεια, στην άσκηση, ή στην αλλαγή στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ένα αξιόπιστο μοντέλο πρόβλεψης γλυκόζης πρέπει να λαμβάνει υπόψη αυτές τις μεταβολές. Γι' αυτό πρέπει να γίνεται σε πραγματικό χρόνο ενημέρωση των παραμέτρων που χρησιμοποιούνται.

##### 4.1.1 Αυτοπαλινδρομικό Μοντέλο Κινητού Μέσου Όρου (ARIMAX)

Σε αυτήν την εργασία χρησιμοποιήθηκε το αυτοπαλινδρομικό μοντέλο κινητού μέσου όρου με εξωγενή είσοδο ARIMAX (AutoRegressive Integrated Moving-Average model with exogenous input) [58]. Ως είσοδος θεωρείται ο ρυθμός έγχυσης της ινσουλίνης κάποιων προηγούμενων χρονικών στιγμών.

Η τρέχουσα και οι μελλοντικές τιμές γλυκόζης του εικονικού ασθενή εκφράστηκαν ως μία συνάρτηση από προηγούμενες τιμές γλυκόζης και προηγούμενες τιμές ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης:

$$A(q^{-1})y_k = q^{-d}B(q^{-1})u_{k-1} + \frac{C(q^{-1})}{\Delta}e_k \quad (4.1)$$

$$\mu\epsilon \quad \Delta = (1 - q^{-1}) \quad (4.2)$$



Όπου  $y_k$  είναι η έξοδος του συστήματος, δηλαδή η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα την χρονική στιγμή  $k$ ,  $e_k$  είναι ο όρος που εκφράζει τη διαφορά μεταξύ της συμπεριφοράς του ασθενή και του μοντέλου πρόβλεψης γλυκόζης και θεωρείται πως είναι λευκός θόρυβος με μέση τιμή 0,  $u_k$  είναι η είσοδος, που στην περίπτωσή μας ήταν ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης και ο όρος  $q^{-d}$  εισάγει μία καθυστέρηση  $d$ -βημάτων δηλαδή

$$y_k q^{-n} = y_{k-n} \quad (4.3)$$

Ισχύει:

$$A(q^{-1}) = 1 + a_1 q^{-1} + \dots + a_{n_A} q^{-n_A} \quad (4.4)$$

$$B(q^{-1}) = b_0 + b_1 q^{-1} + \dots + b_{n_B} q^{-n_B} \quad (4.5)$$

$$C(q^{-1}) = 1 + c_1 q^{-1} + \dots + c_{n_C} q^{-n_C} \quad (4.6)$$

τα  $n_A$ ,  $n_B$ ,  $n_C$  είναι οι τάξεις των πολυωνύμων και παριστάνουν πόσες τιμές προηγούμενων χρονικών στιγμών θα χρησιμοποιηθούν για να εκτιμηθεί η τρέχουσα τιμή της γλυκόζης. Εξαρτώνται από τη φυσιολογία του ανθρώπου. Οι σταθερές  $a_i$ ,  $c_i$  και  $b_i$  είναι οι άγνωστες χρονικά μεταβαλλόμενες παράμετροι του μοντέλου.

Η εξίσωση (4.1) μπορεί να ξαναγραφεί με την εξής μορφή:

$$A(q^{-1})\Delta y_k = q^{-d}B(q^{-1})\Delta u_{k-1} + C(q^{-1})e_k \quad (4.7)$$

Για τον σταθερό όρο  $\lambda$  ισχύει πως  $0 < \lambda \leq 1$  και είναι υπεύθυνος για το αν θα δοθεί περισσότερο βάρος στις πιο πρόσφατα προηγούμενες τιμές.

Όταν  $\lambda = 1$  τότε οι προηγούμενες μετρήσεις λαμβάνονται όλες με το ίδιο βάρος ενώ όταν όσο το  $\lambda$  ελαττώνεται τόσο περισσότερο βάρος δίνεται στις πιο πρόσφατες παλιές μετρήσεις.

#### 4.1.2 Αναδρομική Μορφή Ελαχίστων Τετραγώνων Recursive Least Squares (RLS)

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση των παραμέτρων του μοντέλου είναι η αναδρομική μορφή της μεθόδου των Ελαχίστων Τετραγώνων [59]. Σε κάθε βήμα, οι παράμετροι του μοντέλου υπολογίζονται με βάση τους εξής τύπους:

$$y_k = \Phi_k^T \theta_k + e_k \quad (4.8)$$

$$\hat{\theta}_k = [-a_{1,k} \ -a_{2,k} \ \dots \ -a_{n_A,k} \ b_{0,k} \ b_{1,k} \ \dots \ b_{n_B,k} \ c_{1,k} \ c_{2,k} \ \dots \ c_{n_C,k}]^T \quad (4.9)$$

$$\hat{\theta}_k = \hat{\theta}_{k-1} + K_k \{y_k - \Phi_k^T \hat{\theta}_{k-1}\} \quad (4.10)$$

$$K_k = \frac{P_{k-1} \Phi_k}{\lambda + \Phi_k^T P_{k-1} \Phi_k} \quad (4.11)$$

$$P_k = \frac{1}{\lambda} \left[ P_{k-1} - \frac{P_{k-1} \Phi_k \Phi_k^T P_{k-1}}{\lambda + \Phi_k^T P_{k-1} \Phi_k} \right] \quad (4.12)$$

Το διάνυσμα  $\varphi_k$  αποτελείται από τις διαφορές στις τιμές γλυκόζης κάποιων προηγούμενων χρονικών στιγμών και τις διαφορές των ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης  $\Phi_k = [\Delta y_{k-1} \ \Delta y_{k-2} \ \dots \ \Delta y_{k-n_A} \ \Delta u_{k-d-1} \ \Delta u_{k-d-2} \ \dots \ \Delta u_{k-d-n_B} \ e_{k-1} \ e_{k-2} \ \dots \ e_{k-n_C}]^T$

Τα  $\theta_k$  είναι οι παράμετροι του μοντέλου ενώ τα  $\hat{\theta}_k$  οι εκτιμώμενες παράμετροι του μοντέλου [60].

Ο συγκεκριμένος αλγόριθμος εύρεσης των παραμέτρων του μοντέλου είναι αρκετά αποδοτικός μιας και εξατομικεύεται γιατί χρησιμοποιεί δεδομένα από τον εκάστοτε εικονικό ασθενή. Λαμβάνει υπόψη τις προηγούμενες τιμές γλυκόζης του ίδιου του ασθενή και τους προηγούμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης του ίδιου ατόμου και όχι κάποια άλλα γενικά στοιχεία. Είναι δηλαδή κατάλληλος για χειρισμό της διαφορετικής συμπεριφοράς που παρατηρείται τόσο μεταξύ διαφορετικών ασθενών όσο και στον ίδιο τον ασθενή κατά τη διάρκεια της ημέρας, αφού τα δεδομένα του προέρχονται από τον ίδιο τον ασθενή και ενημερώνονται αναδρομικά κάθε χρονική στιγμή ώστε να λαμβάνονται υπόψη οι πιο πρόσφατες τιμές. Γίνεται παράλληλα η ανανέωση των παραμέτρων του μοντέλου με τη λειτουργία του υπολογιστικού μοντέλου (online update) [61].

Οι αρχικές τιμές που δόθηκαν στον αλγόριθμο ήταν οι εξής:

$$P_o = I(\text{μοναδιαίος})$$

$$b_0 = 1$$

και όλες οι υπόλοιποι παράμετροι τέθηκαν ίσοι με 0 [58],[60].

Το αυτοπαλινδρομικό μοντέλο με εξωγενή είσοδο θεωρήθηκε πως έχει σταθερές τις τάξεις των πολυωνύμων και ίσες με:

**Πίνακας 4.1:** Οι σταθερές τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν στον αλγόριθμο RLS για την εύρεση των παραμέτρων του μοντέλου.

Παράμετρος	Τιμή
$\lambda$	0.05
d	3
$n_A$	2
$n_B$	12
$n_C$	1

Επομένως αυτό που πρέπει να υπολογιστεί είναι οι παράμετροι του μοντέλου, το οποίο υπολογίστηκε από τον RLS αλγόριθμο. Οι τάξεις των πολυωνύμων βασίζονται σε φυσιολογικές συνθήκες δράσης της υποδόριας ινσουλίνης ταχείας δράσης. Δηλαδή, επειδή η δράση της ινσουλίνης όταν χορηγείται εξωτερικά γίνεται εμφανής μετά από 15 min στον οργανισμό, τέθηκε το  $d=3$  ( $3*5=15\text{min}$ ), αφού στα δεδομένα έγινε δειγματοληψία ανά 5 λεπτά. Η κορύφωση, δηλαδή το μέγιστο της δράσης της ινσουλίνης είναι μετά από 45-90 min άρα το  $n_B=12$  ( $12*5 = 60\text{min}$ ) [58].

## 4.2 Βελτιστοποιητής - Optimizer

Σε αυτό το τμήμα χρησιμοποιήθηκε το optimization toolbox του Matlab και συγκεκριμένα η συνάρτηση fmincon. Στόχος ήταν να ελαχιστοποιηθεί η συνάρτηση κόστους

$$J = \Gamma_e \sum_{i=N_1}^{N_p} (y_{NN}(t+i) - r)^2 + \Gamma_u \sum_{j=0}^{N_c} \Delta u^2(t+j) + \sum_{i=N_1}^{N_p} [\Gamma_L [\min(0, y_{NN}(t+i) - LG)]^2 + \Gamma_H [\min(0, HG - y_{NN}(t+i))]^2] \quad (4.13)$$

όπου

$\Delta u(t) = u(t) - u(t-1)$ ,  $u(t)$  είναι ο ρυθμός έγχυσης της υποδόριας ινσουλίνης,  $N_1$  και  $N_p$  είναι η έναρξη και η λήξη του χρονικού παραθύρου των προβλέψεων γλυκόζης,  $N_c$  είναι το χρονικό παράθυρο των μελλοντικών μεταβλητών ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης,  $\Gamma_H$  και  $\Gamma_L$  είναι οι συντελεστές ποινής,  $\Gamma_e$  και  $\Gamma_u$  είναι οι συντελεστές βαρύτητας των προβλέψεων και του ελέγχου,  $LG$  και  $HG$  είναι το χαμηλότερο και το υψηλότερο επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης αντίστοιχα.

Η συνάρτηση κόστους ελαχιστοποιείται με βάση τον παρακάτω περιορισμό

$$u_{\min} \leq u \leq u_{\max} \quad (4.15)$$

Η συνάρτηση κόστους περιλαμβάνει ένα σκέλος που αντιστοιχεί στην πρότυπη συνάρτηση κόστους των ελεγκτών βασισμένων σε μοντέλα πρόβλεψης και ένα σκέλος ποινής.

Ο πρώτος όρος δηλαδή το  $\Gamma_e \sum_{i=N_1}^{N_p} (y_{NN}(t+i) - r)^2$  παριστάνει τις διαφορές των προβλέψεων γλυκόζης από το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και ο δεύτερος όρος

$\Gamma_u \sum_{j=0}^{N_c} \Delta u^2(t+j)$  αναπαριστά τις μεταβολές στους μελλοντικούς ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης.

Οι όροι ποινής

$$\sum_{i=N_1}^{N_p} [\Gamma_L [\min(0, y_{NN}(t+i) - LG)]^2 + \Gamma_H [\min(0, HG - y_{NN}(t+i))]^2]$$

προσθέτουν <<μαλακούς περιορισμούς>> δηλαδή προσαυξάνουν τη συνάρτηση κόστους όταν οι προβλέψεις των επιπέδων γλυκόζης βρίσκονται εκτός των προκαθορισμένων ορίων, δηλαδή όταν έχουμε υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία [62]. Στόχος δηλαδή ήταν να βρεθεί ο βέλτιστος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης, αυτό δηλαδή το  $u$  που ελαχιστοποιεί την συνάρτηση κόστους και ικανοποιεί και τον περιορισμό

$$u_{\min} \leq u \leq u_{\max} \rightarrow 0 \leq u \leq 70 \text{ (U/hour)}$$

Οι τιμές των σταθερών αυτών τέθηκαν ίσες με:

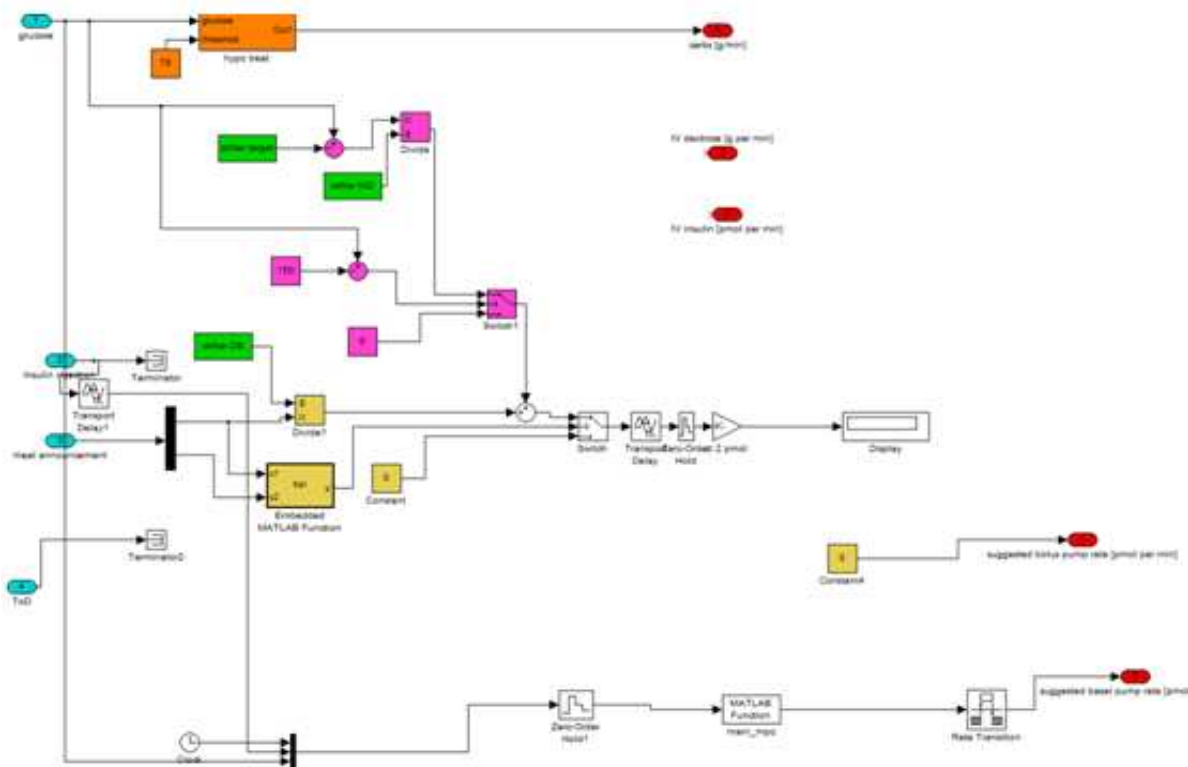
**Πίνακας 4.2:** Οι σταθερές τιμές που δόθηκαν στη συνάρτηση κόστους του βελτιστοποιητή για την εύρεση του βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης.

Σταθερά	Τιμή
$N_1$	1
$N_p$	5
$N_c$	1
$\Gamma_H$	1
$\Gamma_L$	10
$\Gamma_e$	100
$\Gamma_u$	10

Το LG και το HG τέθηκαν ίσα με 70 mg/dl και 180 mg/dl αντίστοιχα [62], που αντιστοιχούν στα φυσιολογικά όρια των επιπέδων γλυκόζης.

### 4.3 Υλοποίηση του Ελεγκτή στον UVa Simulator

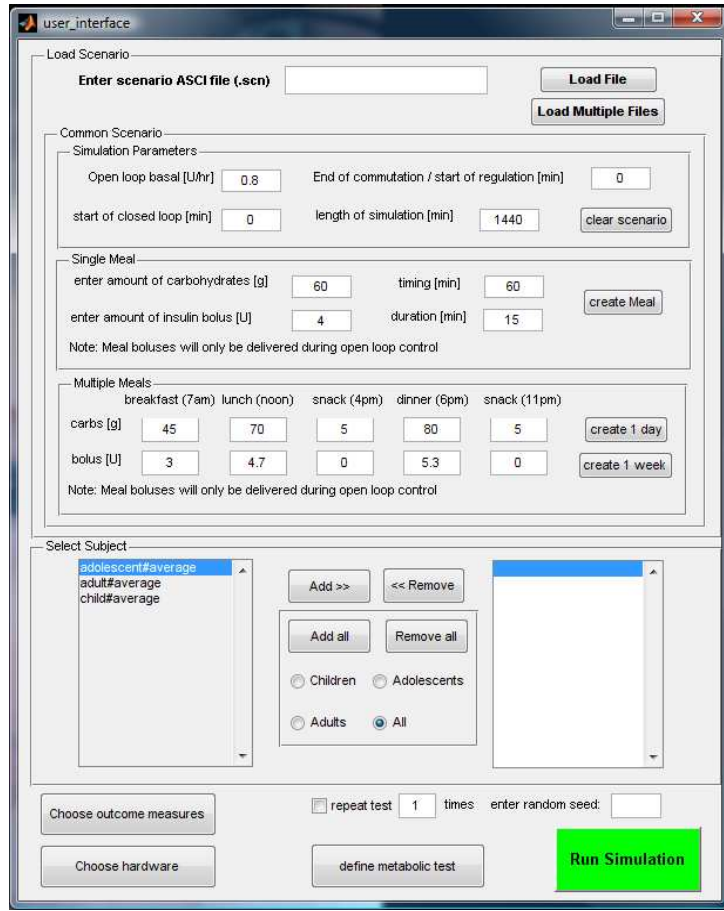
Το υπολογιστικό μοντέλο UVa Simulator προσομοιώνει 30 εικονικούς ασθενείς, από τους οποίους οι 10 είναι έφηβοι, οι 10 ενήλικες και οι υπόλοιποι 10 παιδιά. Ο χρόνος δειγματοληψίας της μέτρησης της γλυκόζης αλλά και της έγχυσης ινσουλίνης είναι 1min. Σε αυτήν την εργασία πραγματοποιήσαμε δειγματοληψία ανά 5 min χρησιμοποιώντας από το Simulink του Matlab γνωστά σχήματα, όπως zero- order hold με χρόνο δειγματοληψίας ίσο με 5 και Rate Transition. Στο σχήμα που ακολουθεί φαίνονται οι αλλαγές που έγιναν στον ελεγκτή που ήδη είχε ο UVa Simulator προκειμένου να εισαχθεί ο ελεγκτής μας βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης και να γίνει ανά 5 min η δειγματοληψία.



**Σχήμα 4.2:** Αυτοσυντονιζόμενος Ελεγκτής βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης με ενημέρωση των παραμέτρων του μοντέλου σε πραγματικό χρόνο. Υλοποίηση στο περιβάλλον Simulink της Matlab.

Προστέθηκε ένας πολυπλέκτης MUX από το Simulink με τρεις εισόδους, ένα ρολόι, τη γλυκόζη και το ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης. Τα στοιχεία αυτά είναι αυτά που χρειαζόμαστε ως είσοδο στην συνάρτηση που καλούμε, την `main_mpc`, η οποία ελαχιστοποιεί την κατάλληλη συνάρτηση κόστους και επιστρέφει ως έξοδο τον βέλτιστο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης.

Από το `user_interface` του `UVa Simulator`, που φαίνεται και στην εικόνα 4.1 επιλέγουμε το προφίλ γλυκόζης που κατασκευάσαμε για τις 7 ημέρες την πρώτη φορά και για τις 2 ημέρες τη δεύτερη φορά, στη συνέχεια επιλέγουμε τους εικονικούς ασθενείς και τέλος επιλέγουμε και ποια αποτελέσματα επιθυμούμε να εξάγει το υπολογιστικό μοντέλο από την επιλογή `'choose outcome measures'`. Επιλέξαμε τη μέση τιμή Γλυκόζης, την τιμή της προγευματικής γλυκόζης, την τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, το ποσοστό σε υπογλυκαιμία ( $<70\text{mg/dl}$ ), το ποσοστό σε υπεργλυκαιμία ( $>180\text{mg/dl}$ ), ποσοστό  $< 50\text{mg/dl}$ , το ποσοστό  $> 280\text{mg/dl}$ , ποσοστό φυσιολογικών τιμών ( $70\text{mg/dl}-180\text{mg/dl}$ ), το δείκτη χαμηλών επιπέδων γλυκόζης - `Low Blood Glucose Index(LGBI)`, το δείκτη υψηλών επιπέδων γλυκόζης - `High Blood glucose Index(HBGI)`, και το δείκτη κινδύνου `Risk Index` για τους 10 ενήλικες, τους 10 εφήβους και τα 10 παιδιά [63].



Εικόνα 4.1: Πλατφόρμα χρήσης υπολογιστικού μοντέλου UVA Simulator [63].





## Κεφάλαιο 5

### Αξιολόγηση του Μοντέλου Πρόβλεψης

Σε αυτό το κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του ελεγκτή βασισμένου σε μοντέλου πρόβλεψης. Χρησιμοποιήθηκε το υπολογιστικό μοντέλο UVA Simulator. Στόχος είναι η διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης στα αποδεκτά επίπεδα, δηλαδή εντός των ορίων 70-180 mg/dl.

#### 5.1 Αποτελέσματα

##### 5.1.1 *In silico* Αξιολόγηση του Μοντέλου Μεταβολισμού Γλυκόζης-Ινσουλίνης

Για την εξαγωγή του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης που θα εξάγει τις προβλέψεις της γλυκόζης με χρονικό ορίζοντα 5 min και 30 min χρησιμοποιήθηκε το UVA T1DM simulator [56]. Το προφίλ γευμάτων (σενάριο) που χρησιμοποιήθηκε, προκειμένου να είμαστε όσον το δυνατόν πιο κοντά σε πραγματικές διατροφικές συνήθειες, ήταν η χορήγηση τυχαίας ποσότητας υδατανθράκων πέντε φορές την ημέρα (πρωινό-μεσημεριανό-δείπνο και δύο ενδιάμεσα γεύματα), για 7 ημέρες, σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

**Πίνακας 5.1:** Το προφίλ γευμάτων (scenario) που χρησιμοποιήθηκε για την *in silico* αξιολόγηση του μοντέλου πρόβλεψης [62].

Ωρα γεύματος	6:00-8:00	12:00-14:00	16:00-16:30	18:00-20:00	22:00-23:00
Ποσότητα	40-60	60-80	0-10	70-90	0-10
Υδατανθράκων(g)					

Για να αξιολογηθεί το μοντέλο πρόβλεψης γλυκόζης του αίματος εφαρμόσαμε κάποιες κλασικές στατιστικές μεθόδους ανάλυσης δεδομένων. Υπολογίσαμε το Μέσο Τετραγωνικό Σφάλμα (MSE-Mean Square Error), τη Τετραγωνική Ρίζα του Μέσου Τετραγωνικού Σφάλματος (RMSE-Root Mean Square Error) και το Συντελεστή Συσχέτισης (Correlation Coefficient-CC). Αυτοί οι δείκτες βρέθηκαν από τους εξής τύπους:

$$MSE = \frac{\sum_{i=1}^N (G_{estimate,i} - G_{actual,i})^2}{N} \quad (5.1)$$

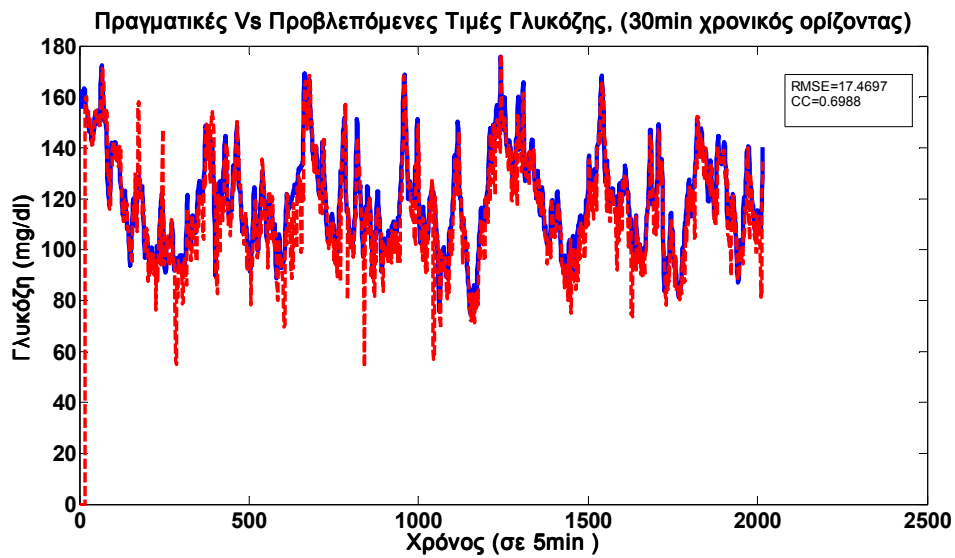
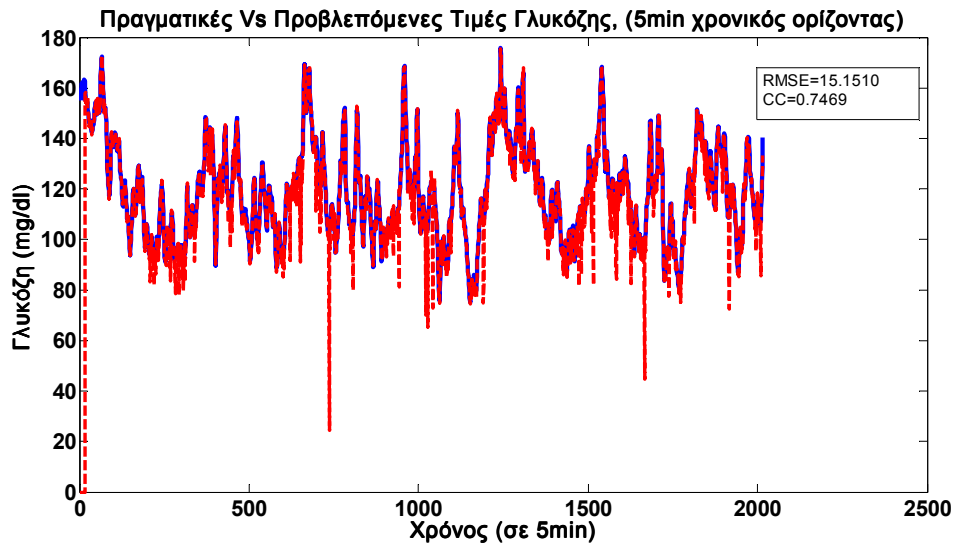
$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (G_{estimate,i} - G_{actual,i})^2}{N}} \quad (5.2)$$

$$C = \frac{N \sum_{i=1}^N G_{prediction,i} G_{actual,i} - \sum_{i=1}^N G_{prediction,i} \sum_{i=1}^N G_{actual,i}}{\sqrt{N \sum_{i=1}^N G_{prediction,i}^2 - (\sum_{i=1}^N G_{prediction,i})^2} \times \sqrt{N \sum_{i=1}^N G_{actual,i}^2 - (\sum_{i=1}^N G_{actual,i})^2}} \quad (5.3)$$

Στα σχήματα που ακολουθούν φαίνονται τα πραγματικά και τα εκτιμώμενα επίπεδα γλυκόζης για κάθε άτομο με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου Ι, όταν ο χρονικός ορίζοντας είναι 5 λεπτά και όταν ο χρονικός ορίζοντας είναι 30 λεπτά. Το προφίλ γεύματος ήταν το ίδιο για όλους τους εικονικούς ασθενείς και είναι αυτό που παρουσιάστηκε στην πίνακα 5.1.

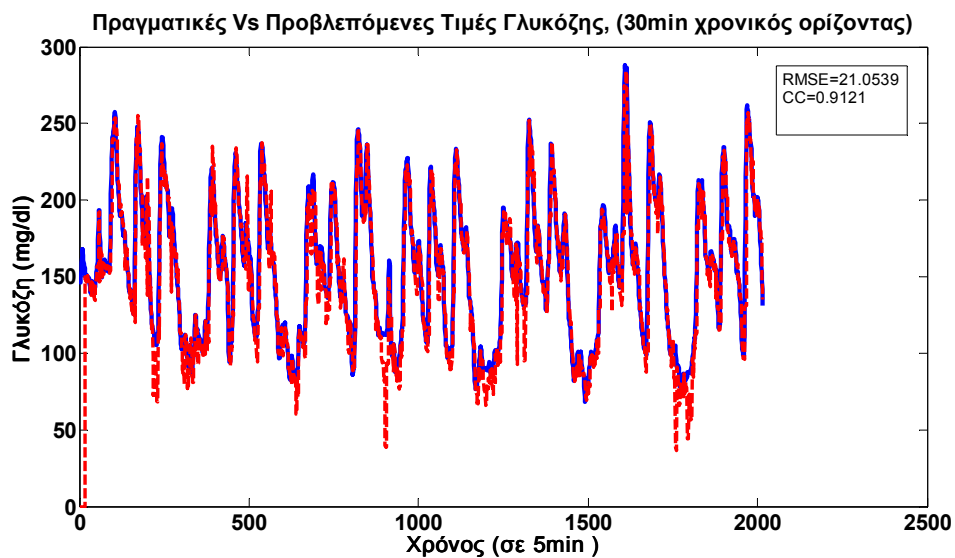
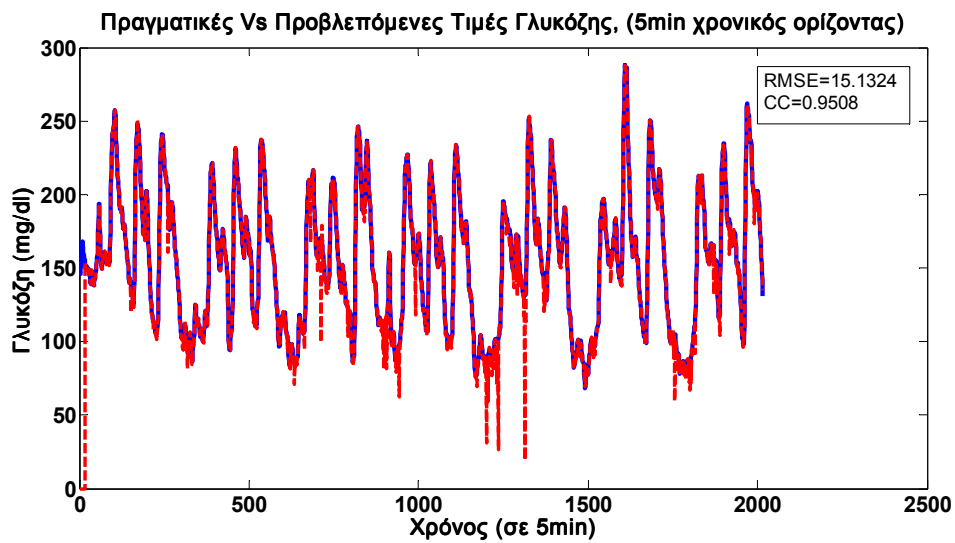
Ακολουθούν τα διαγράμματα για τους 10 εφήβους, στα οποία παρουσιάζονται σε κοινό διάγραμμα οι πραγματικές τιμές γλυκόζης και οι προβλέψεις της γλυκόζης έτσι όπως υπολογιστήκαν από τον RLS αλγόριθμο και το αυτοπαλινδρομικό μοντέλο κινητού μέσου όρου ARIMAX. Με μπλε χρώμα παρουσιάζονται οι πραγματικές τιμές γλυκόζης ενώ με κόκκινη διακεκομμένη γραμμή οι εκτιμώμενες τιμές γλυκόζης. Το πάνω γράφημα σε κάθε εικονικό ασθενή είναι το αποτέλεσμα της πρόβλεψης με χρονικό ορίζοντα 5min ενώ το κάτω είναι με χρονικό ορίζοντα 30min. Σε κάθε γράφημα φαίνονται τα αντίστοιχα μέσα τετραγωνικά σφάλματα και οι συντελεστές συσχέτισης αλλά ακολουθεί και αναλυτικός πίνακας με σύγκριση των στατιστικών στοιχείων κάθε εικονικού ασθενή όταν ο χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης είναι 5min και όταν είναι 30 min.

Adolescent#001



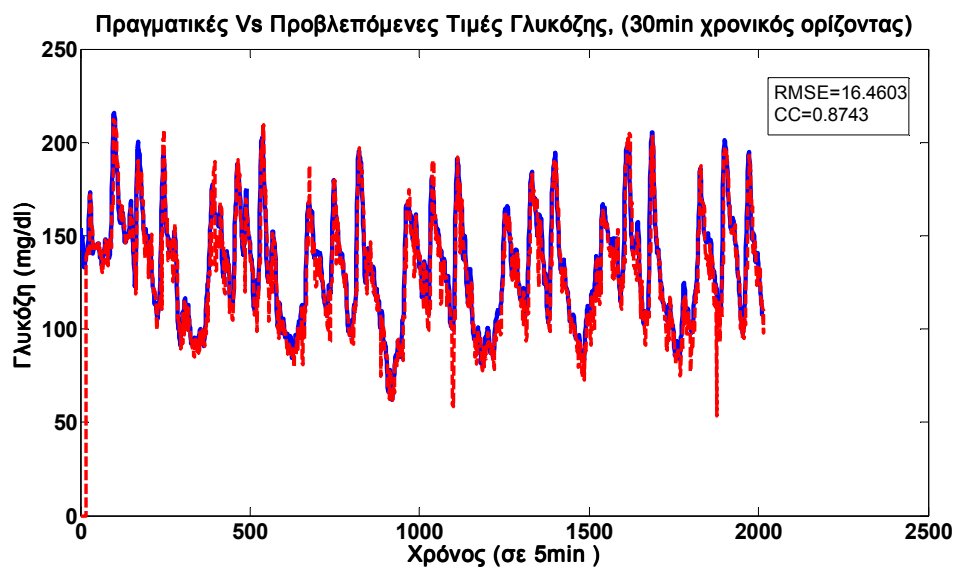
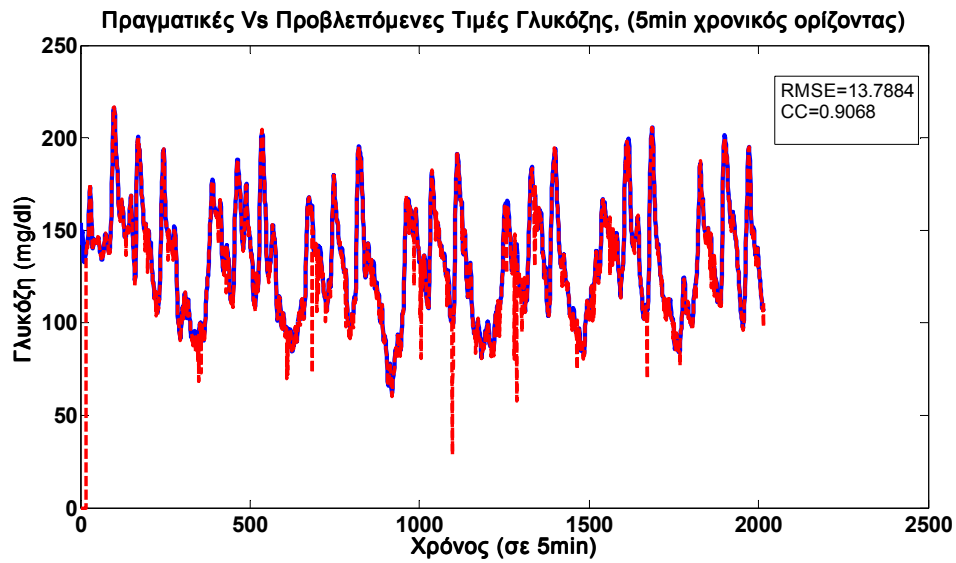
**Σχήμα 5.1:** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τον πρώτο έφηβο (adolescent#001) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Adolescent#002



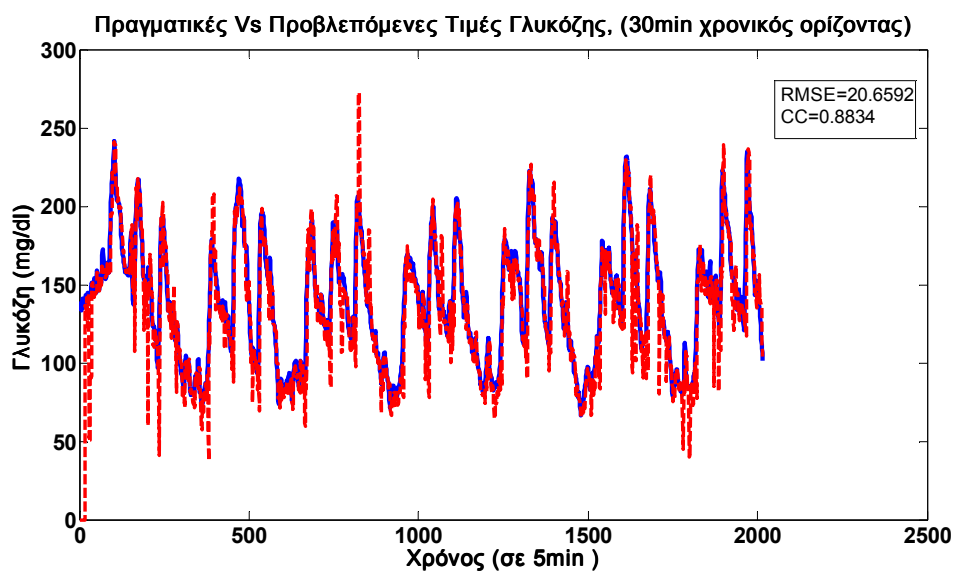
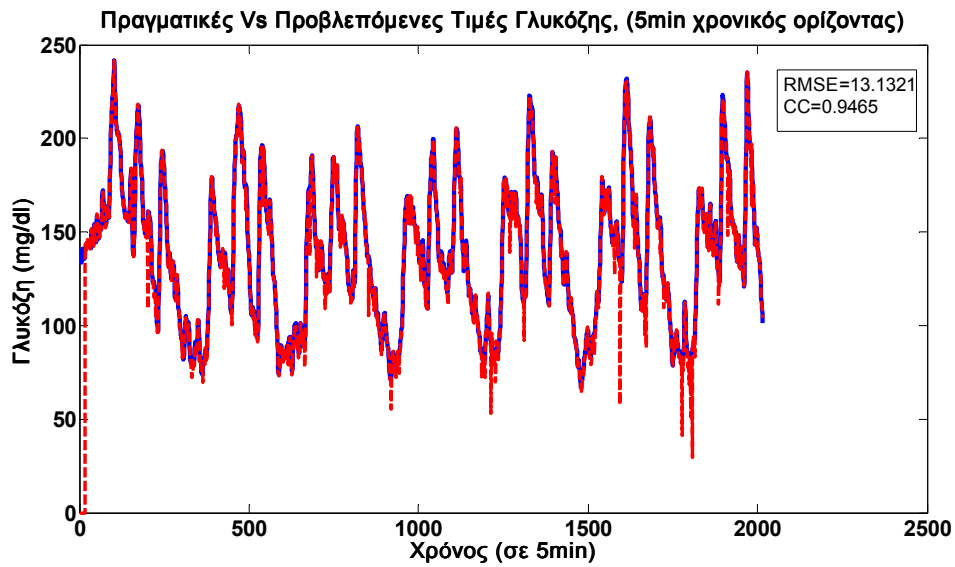
**Σχήμα 5.1 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για το δεύτερο έφηβο (adolescent#002) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Adolescent#003



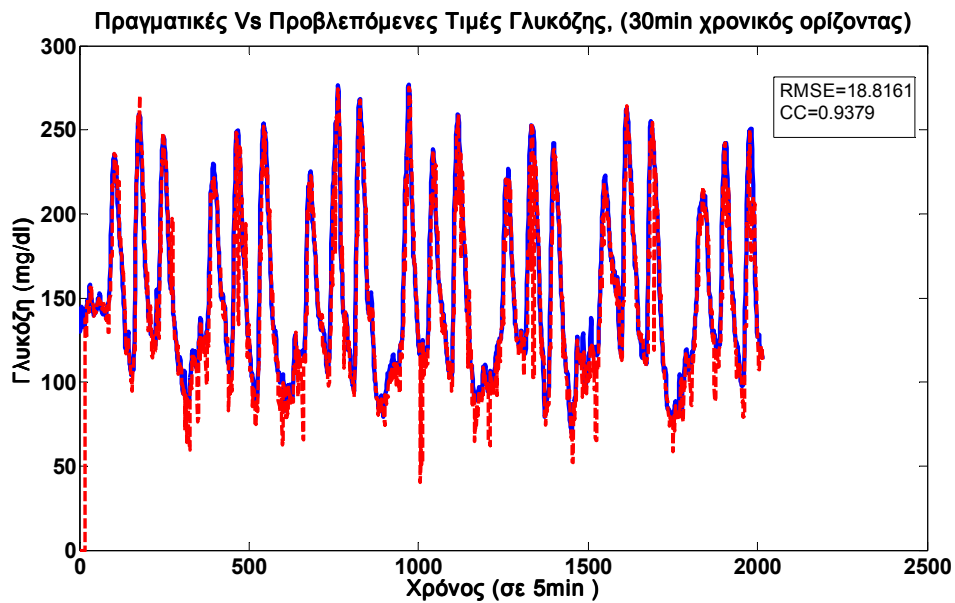
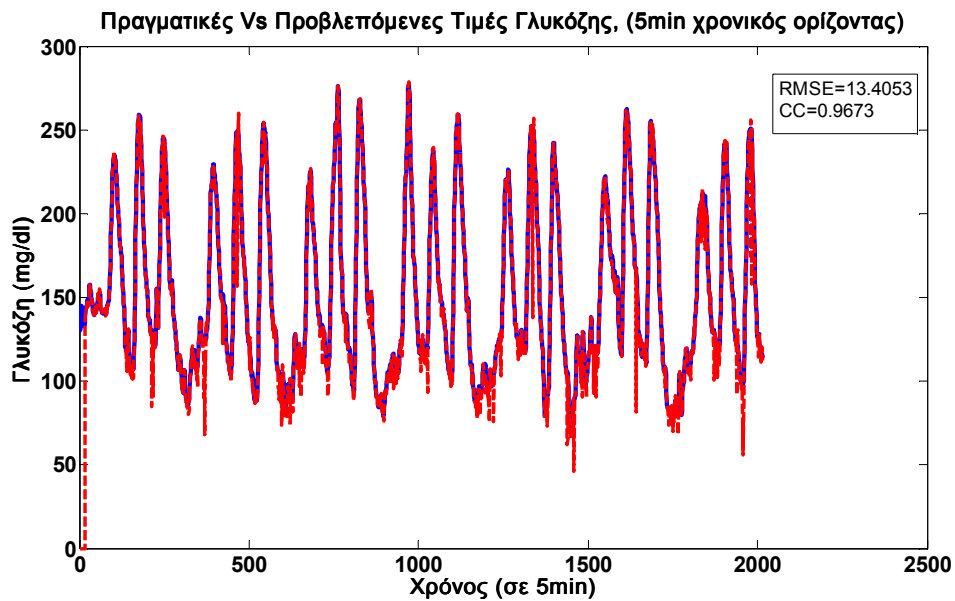
**Σχήμα 5.1 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τον τρίτο έφηβο (adolescent#003) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Adolescent#004



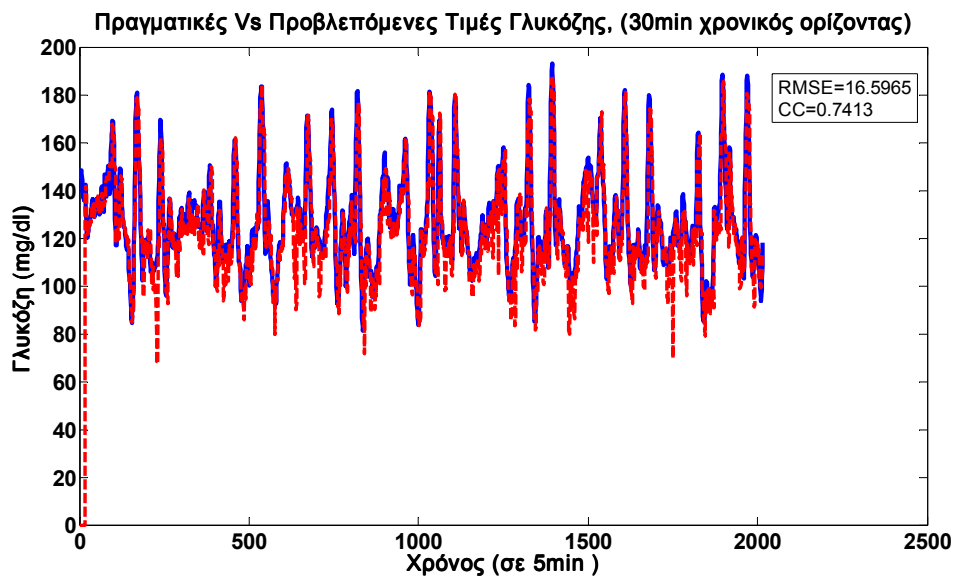
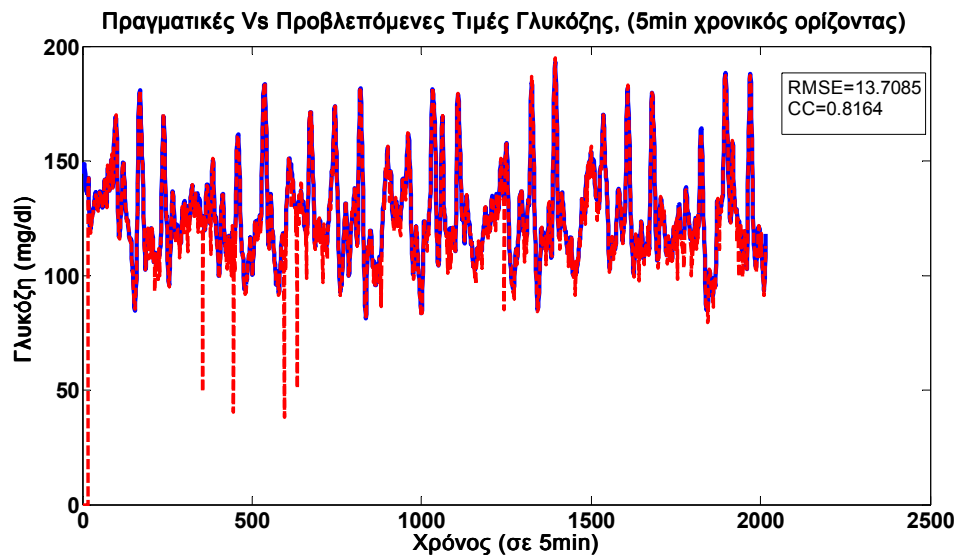
**Σχήμα 5.1 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τον τέταρτο έφηβο (adolescent#004) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Adolescent#005



**Σχήμα 5.1 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τον πέμπτο έφηβο (adolescent#005) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

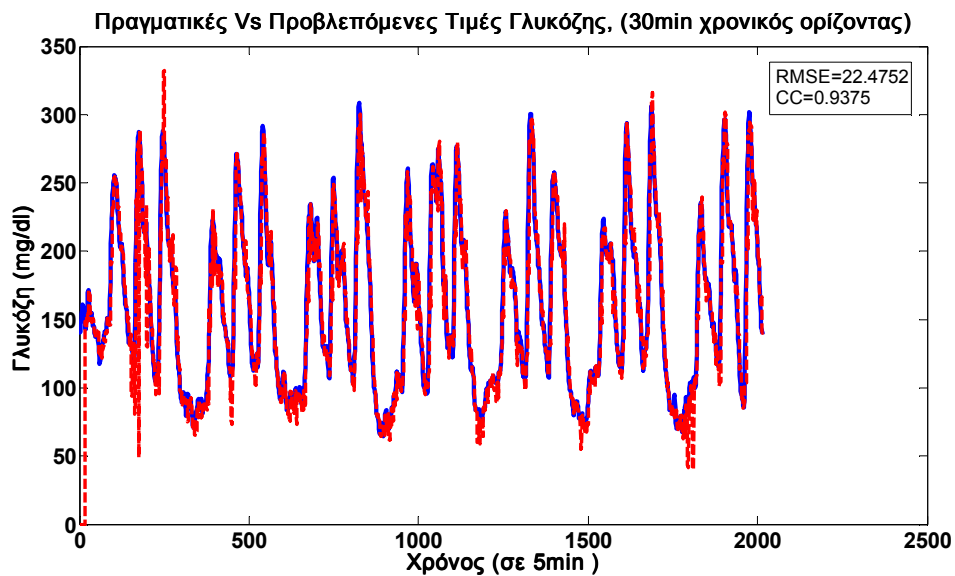
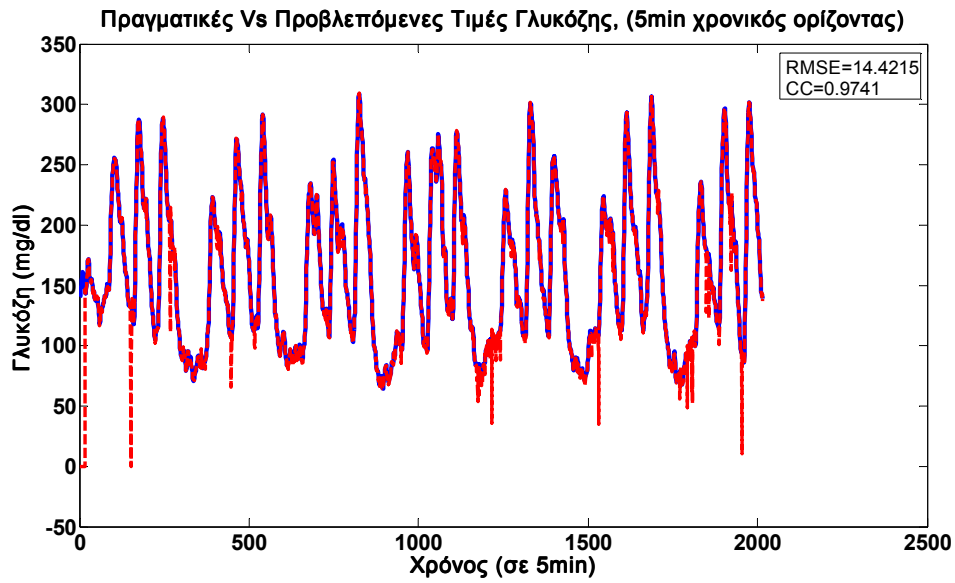
Adolescent#006



**Σχήμα 5.1 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τον έκτο έφηβο (adolescent#006) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

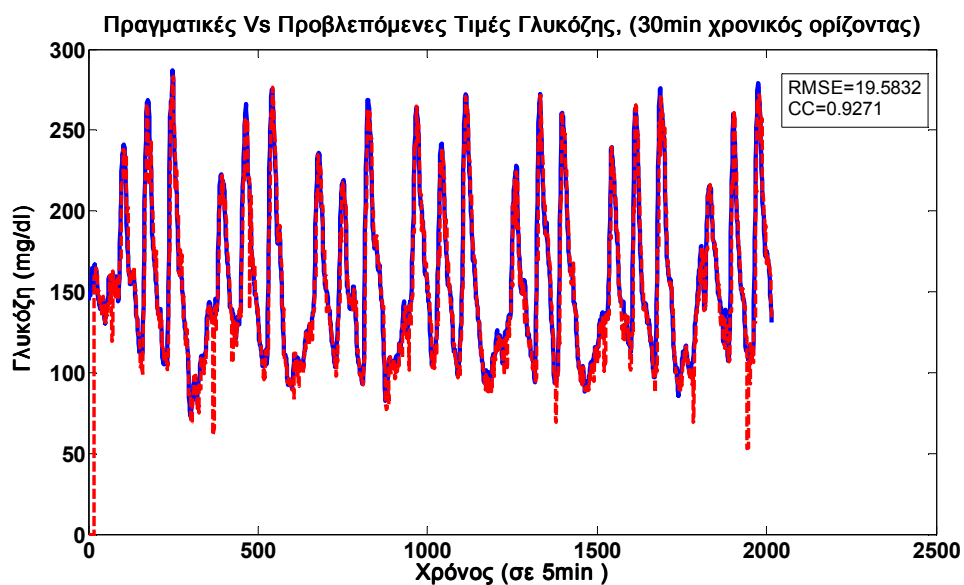
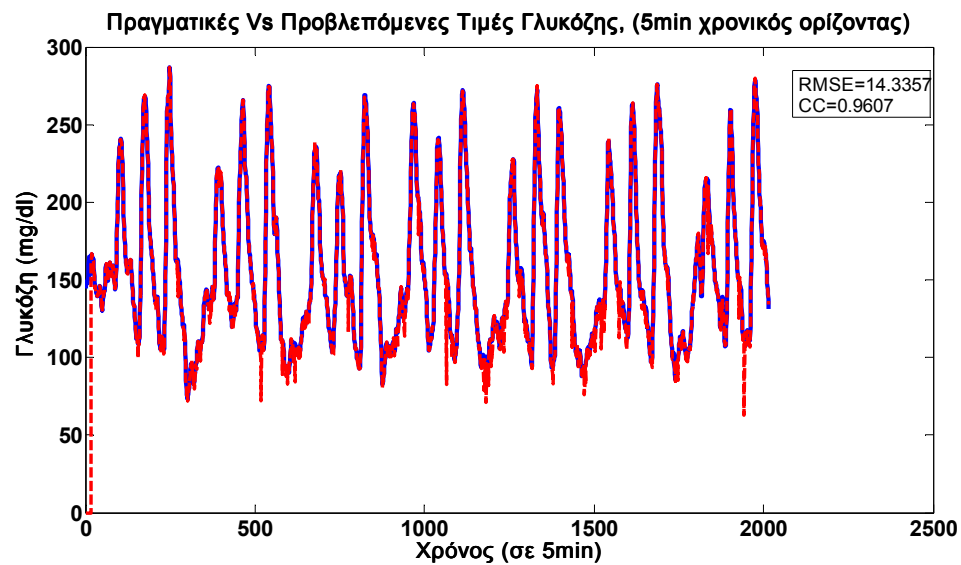


Adolescent#007



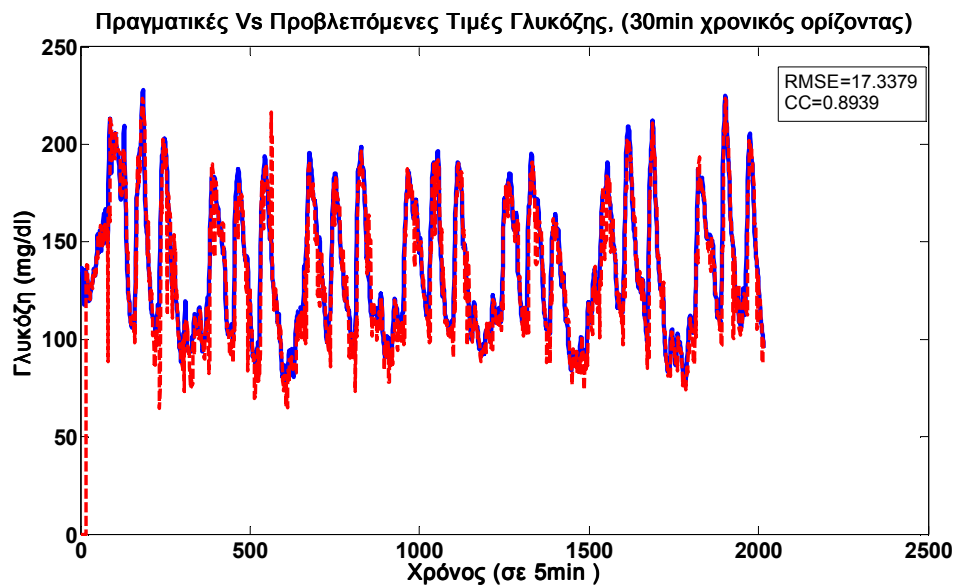
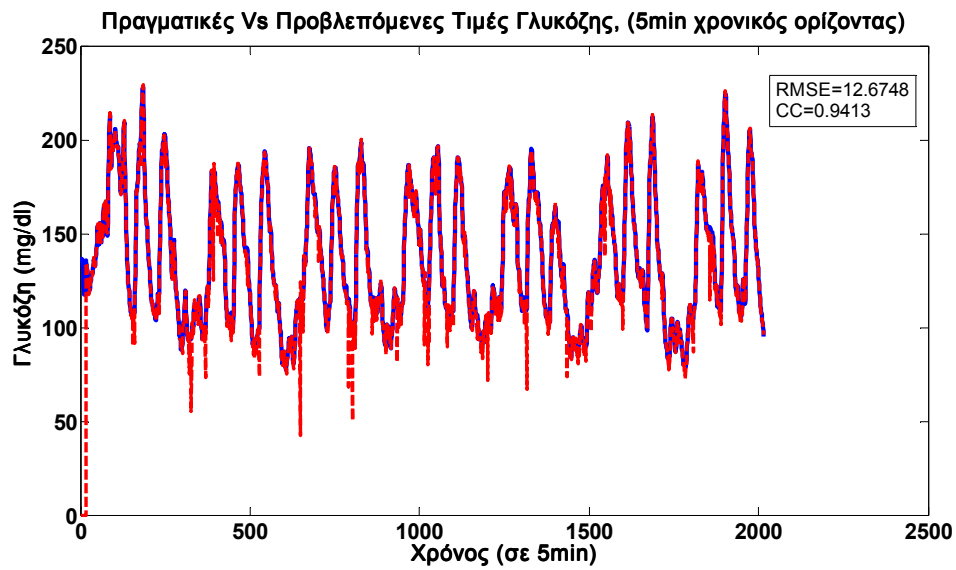
**Σχήμα 5.1 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τον έβδομο έφηβο (adolescent#007) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Adolescent#008



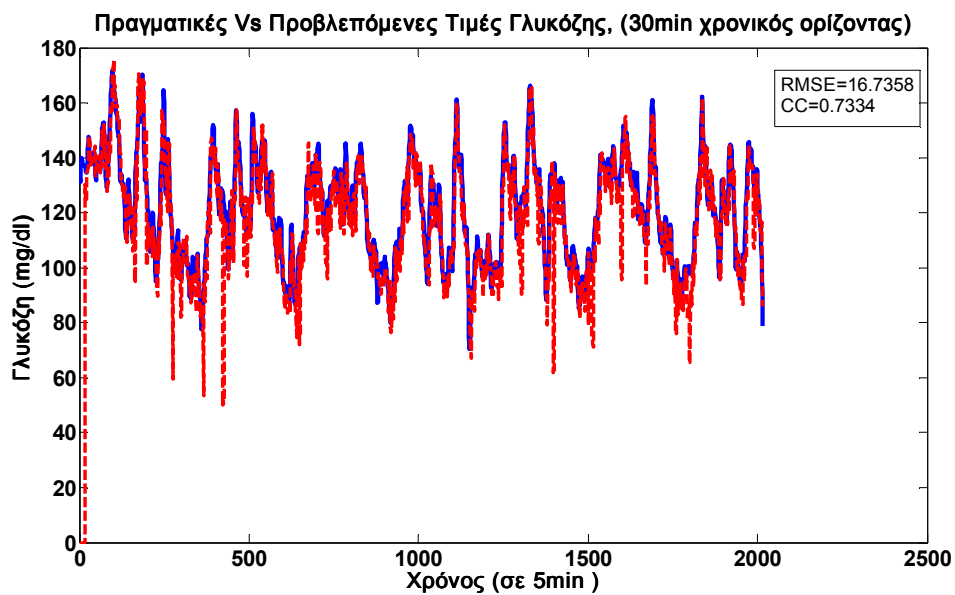
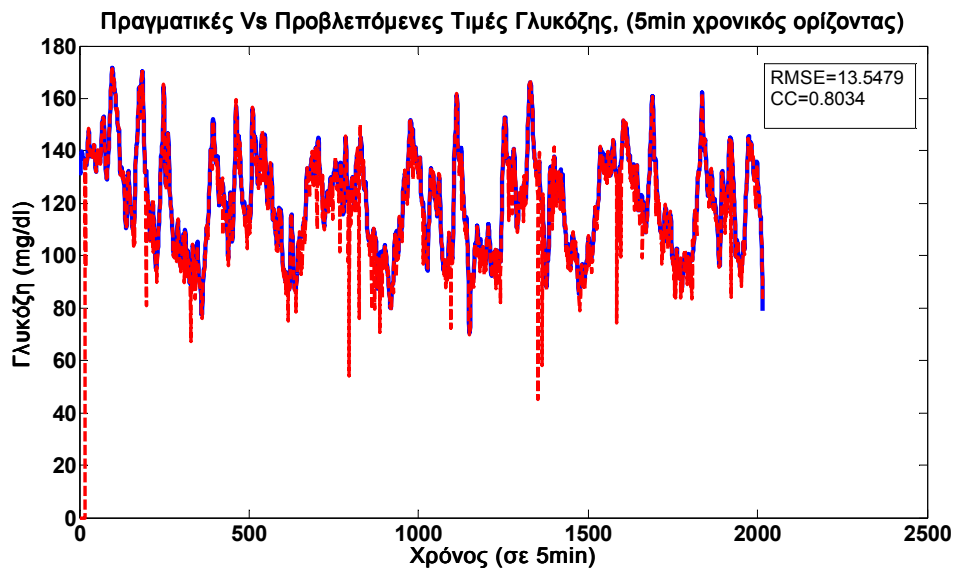
**Σχήμα 5.1 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τον όγδοο έφηβο (adolescent#008) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Adolescent#009



**Σχήμα 5.1 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τον ένατο έφηβο (adolescent#009) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Adolescent#010



**Σχήμα 5.1. (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για το δέκατο έφηβο (adolescent#010) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Παρακάτω παρουσιάζονται συνολικά και για τους 10 εφήβους τα τετραγωνικά σφάλματα (MSE) ,τα μέσα τετραγωνικά σφάλματα (RMSE) και οι συντελεστές συσχέτισης (CC) .

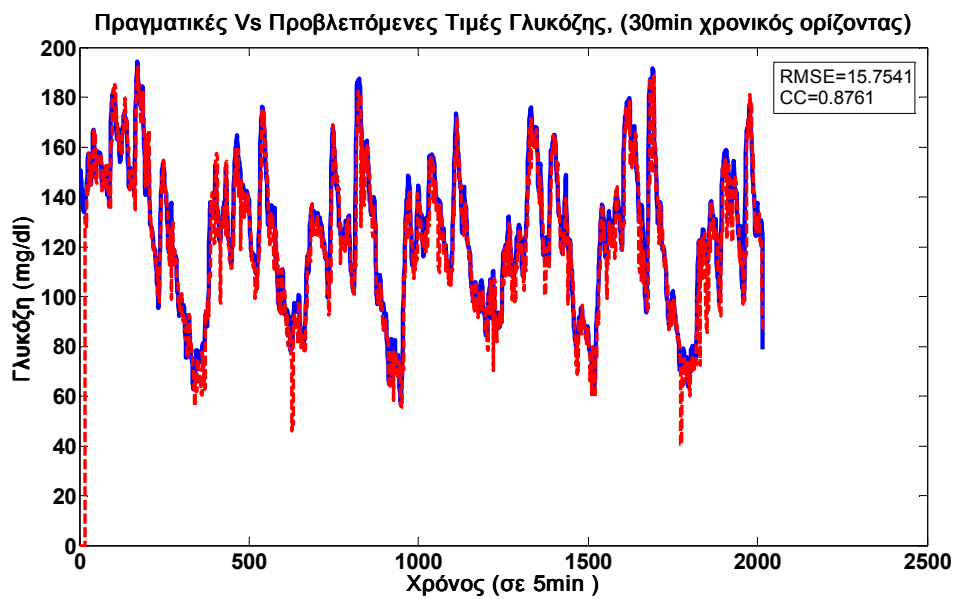
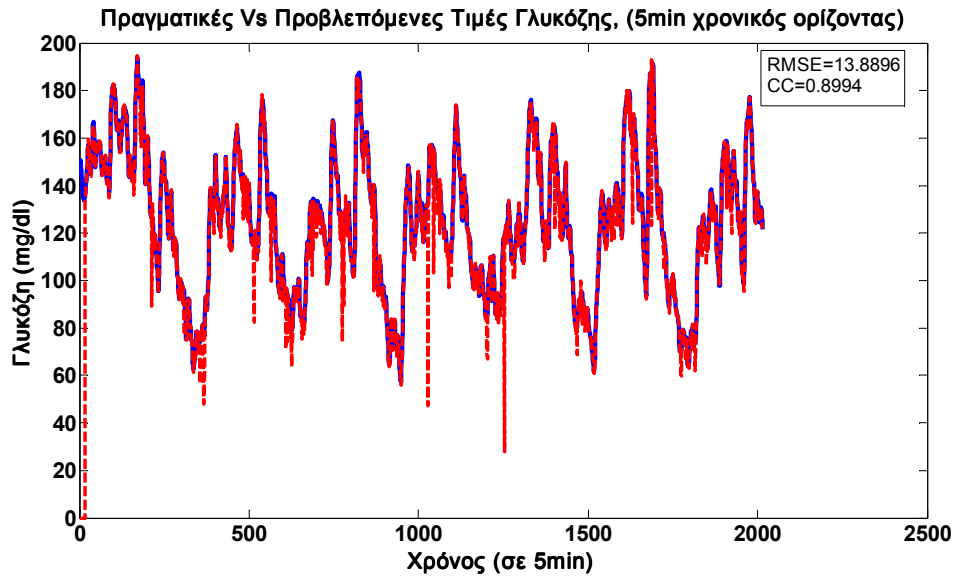
**Πίνακας 5.2:** Συγκριτικά αποτελέσματα τετραγωνικού σφάλματος, μέσου τετραγωνικού σφάλματος και συντελεστών συσχέτισης για τους 10 εφήβους για πρόβλεψη με χρονικό ορίζοντα 5 min και 30 min.

ID	5 Min			30 min		
	MSE	RMSE	CC	MSE	RMSE	CC
adolescent#001	229,5525	15,1510	0,7469	305,1905	17,4697	0,6988
adolescent#002	228,9893	15,1324	0,9508	443,2664	21,0539	0,9121
adolescent#003	190,1210	13,7884	0,9068	270,9408	16,4603	0,8743
adolescent#004	172,4522	13,1321	0,9465	426,8032	20,6592	0,8834
adolescent#005	179,7021	13,4053	0,9673	354,0475	18,8161	0,9370
adolescent#006	187,9228	13,7085	0,8164	275,4430	16,5965	0,7413
adolescent#007	207,9802	14,4215	0,9741	505,1326	22,4752	0,9375
adolescent#008	205,5124	14,3357	0,9607	383,5022	19,5832	0,9271
adolescent#009	160,6516	12,6748	0,9413	300,6035	17,3379	0,8939
adolescent#010	183,5457	13,5479	0,8034	280,0886	16,7358	0,7334

Παρατηρούμε πως σε κάθε έφηβο οι συντελεστές συσχέτισης είναι πιο κοντά στη μονάδα όταν ο χρονικός ορίζοντας είναι 5 min συγκριτικά με τα αποτελέσματα όταν ο χρονικός ορίζοντας είναι 30 min. Επίσης τα σφάλματα είναι μεγαλύτερα όσο μεγαλώνει ο χρονικός ορίζοντας γεγονός που αποδεικνύει πως οι προβλέψεις πλησιάζουν τις πραγματικές τιμές γλυκόζης περισσότερο όταν ο χρονικός ορίζοντας είναι 5 min.

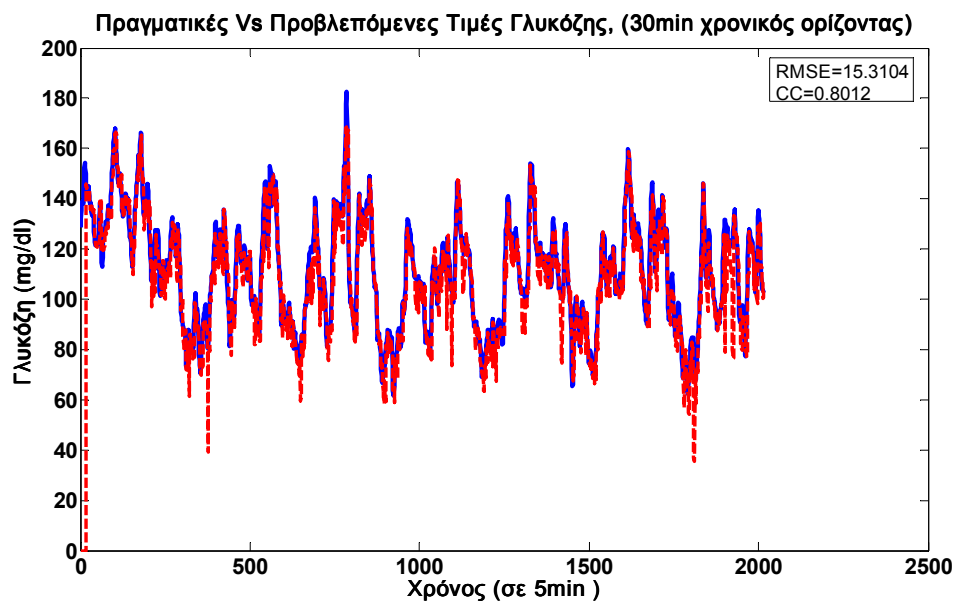
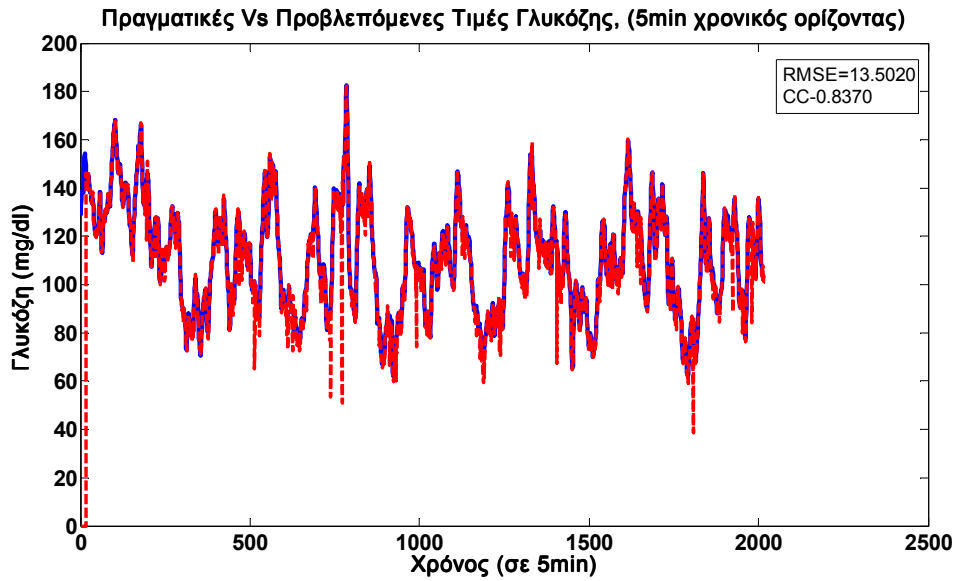
Ακολουθούν τα διαγράμματα για τους 10 ενήλικες , στα οποία παρουσιάζονται σε κοινό διάγραμμα οι πραγματικές τιμές γλυκόζης και οι προβλέψεις της γλυκόζης έτσι όπως υπολογιστήκαν από τον RLS αλγόριθμο και το αυτοπαλινδρομικό μοντέλο κινητού μέσου όρου ARIMAX.

Adult#001



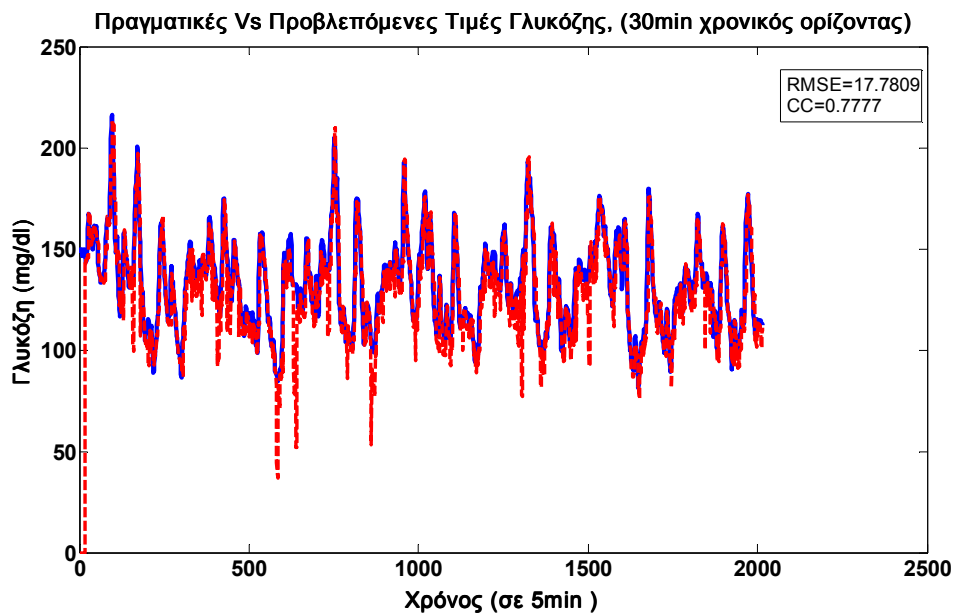
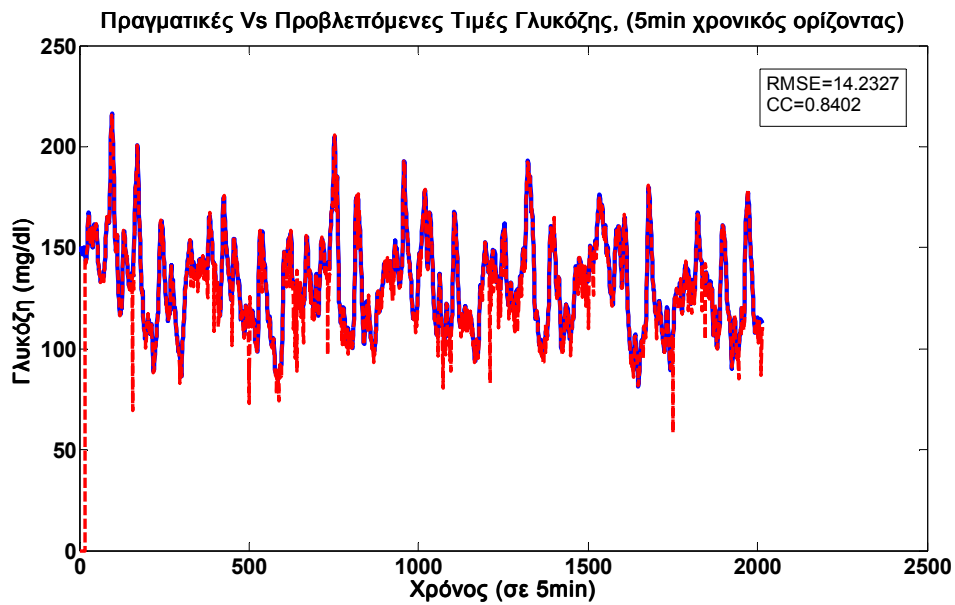
**Σχήμα 5.2:** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τον πρώτο ενήλικα (adult#001) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Adult#002



**Σχήμα 5.2 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για το δεύτερο ενήλικα (adult#002) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

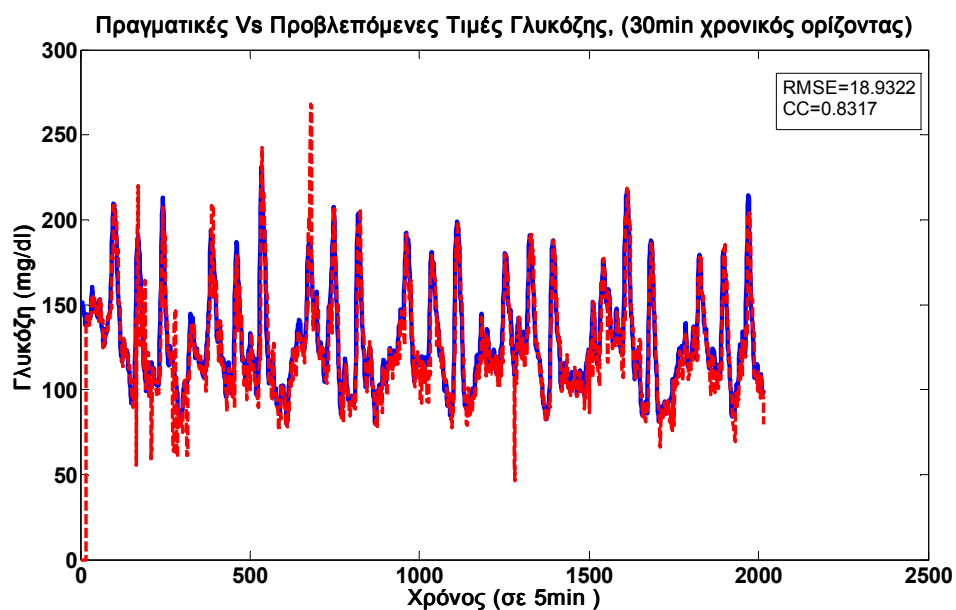
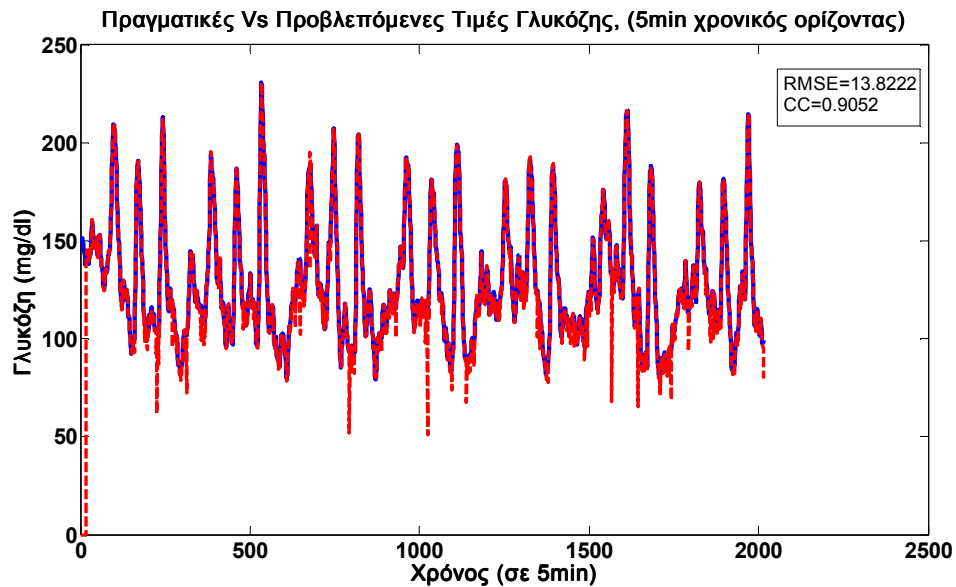
Adult#003



**Σχήμα 5.2(συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τον τρίτο ενήλικα (adult#003) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

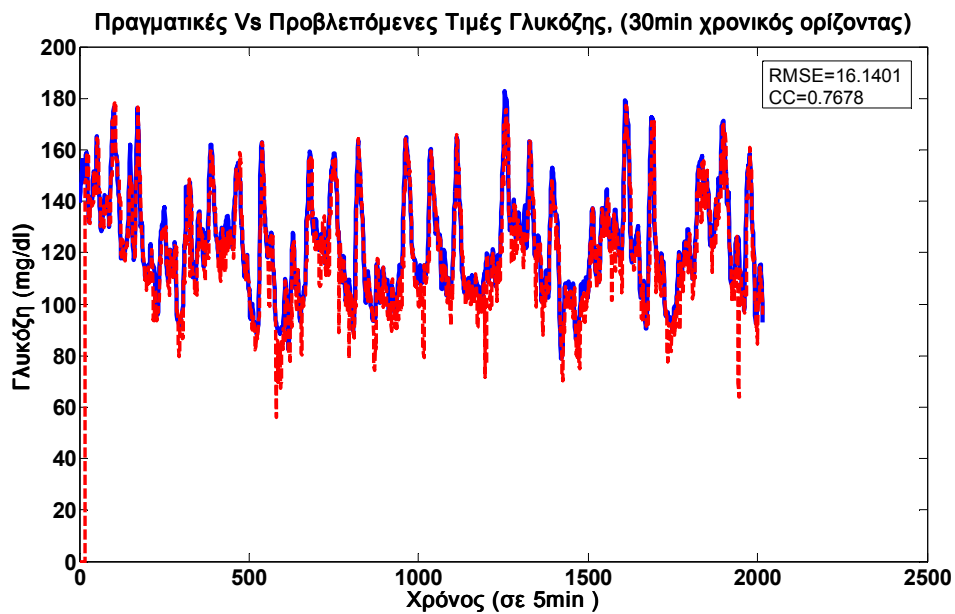
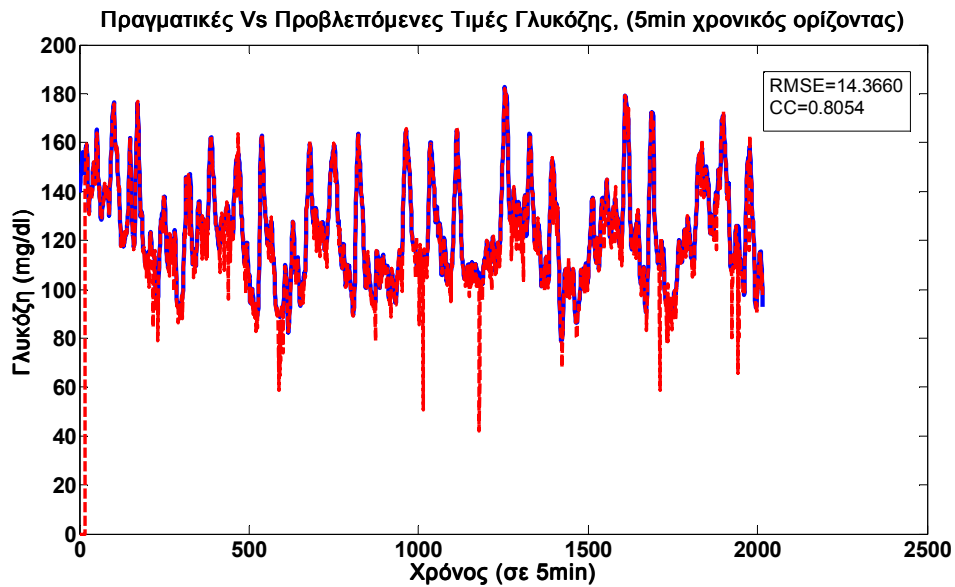


Adult#004



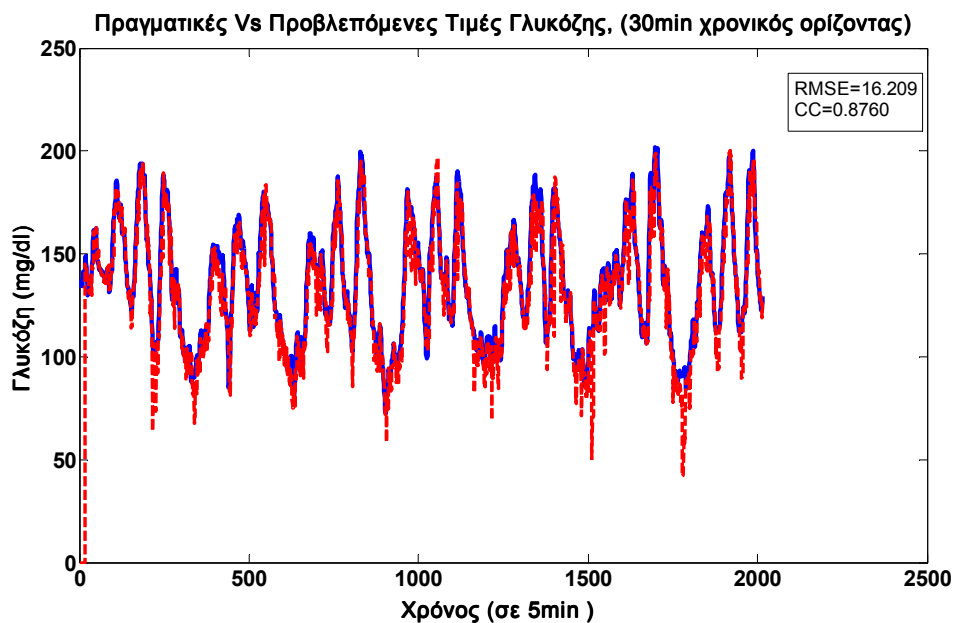
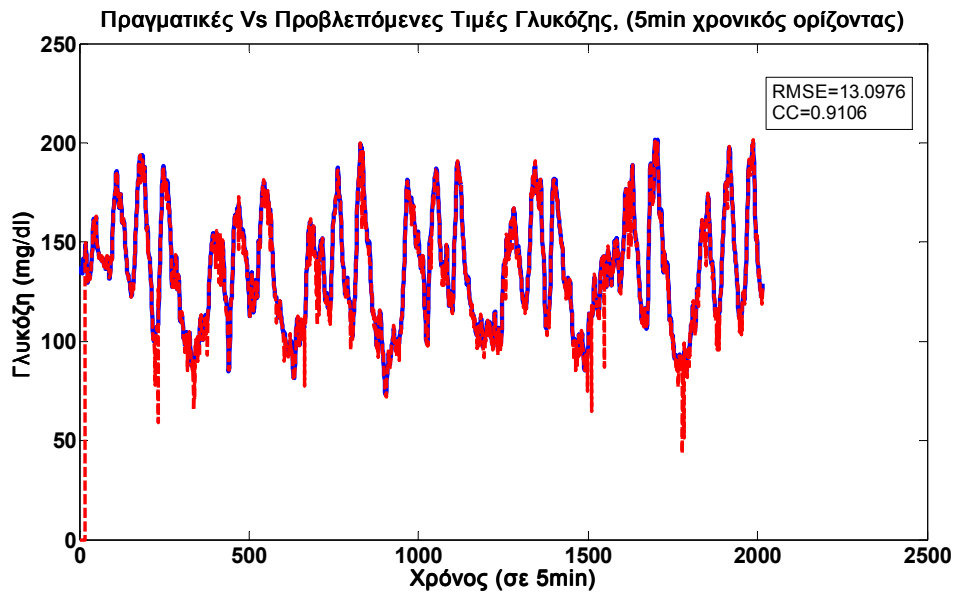
**Σχήμα 5.2 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τον τέταρτο ενήλικα (adult#004) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Adult#005



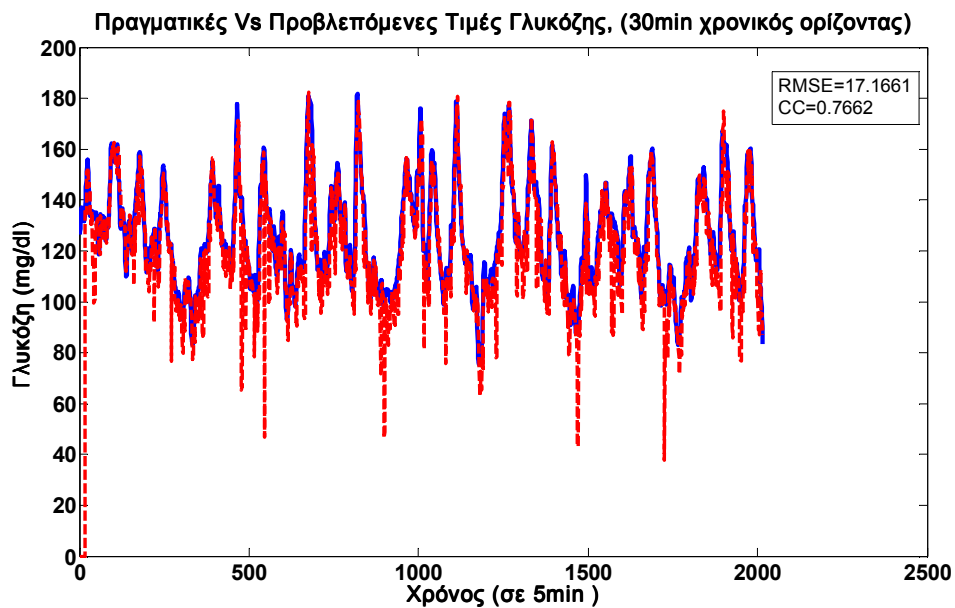
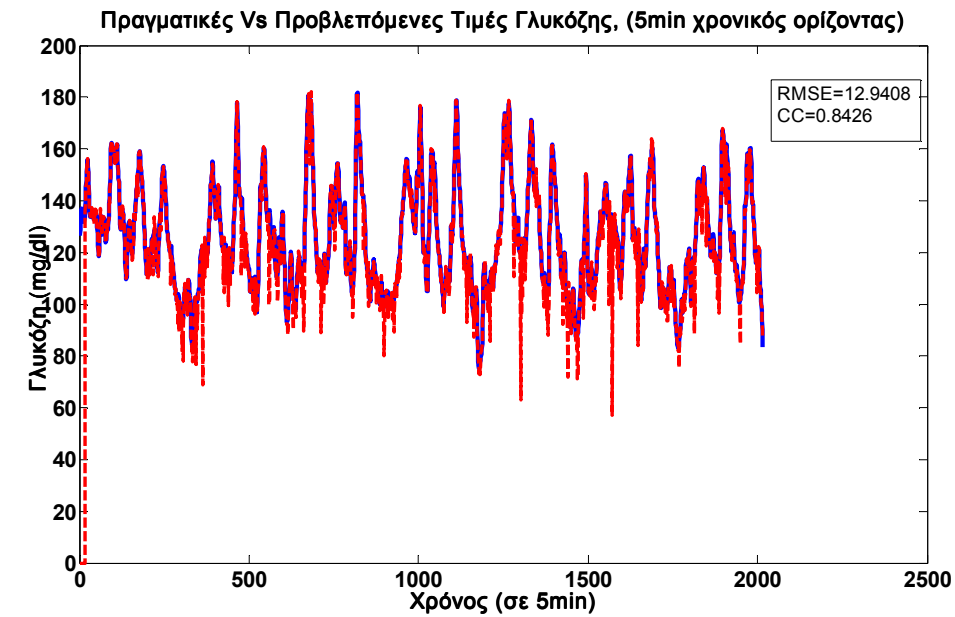
**Σχήμα 5.2 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τον πέμπτο ενήλικα (adult#005) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Adult#006



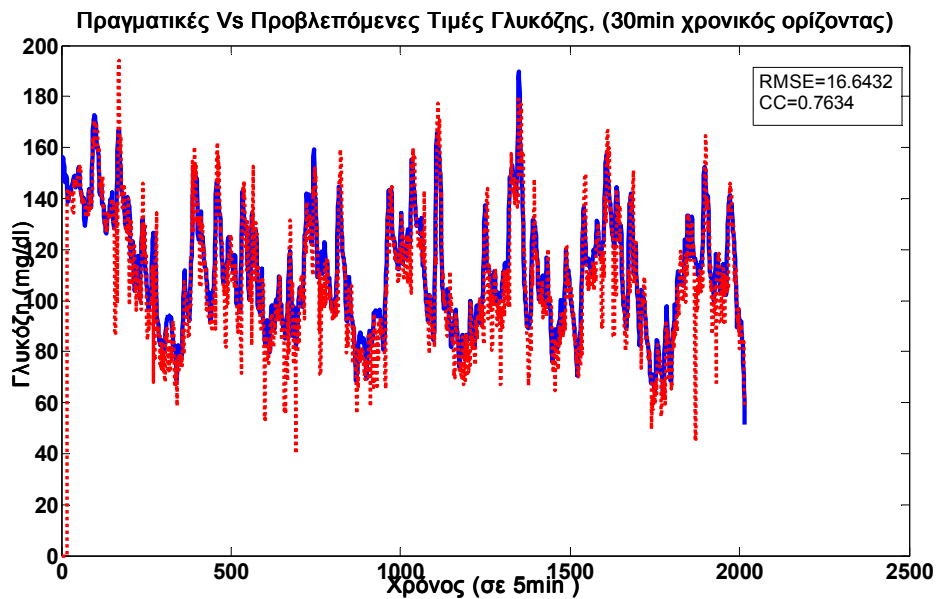
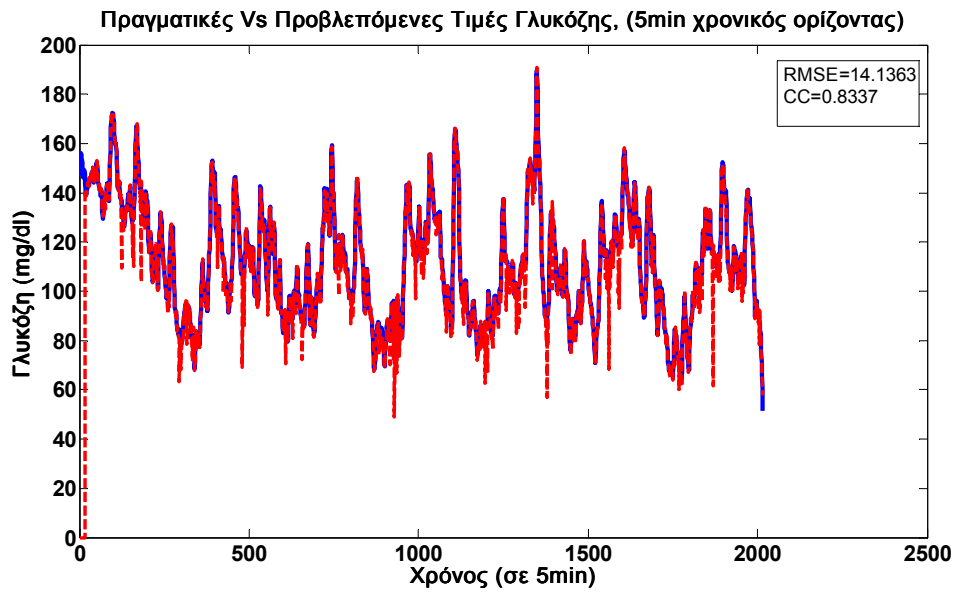
**Σχήμα 5.2 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τον έκτο ενήλικα (adult#006) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min(κάτω).

Adult#007



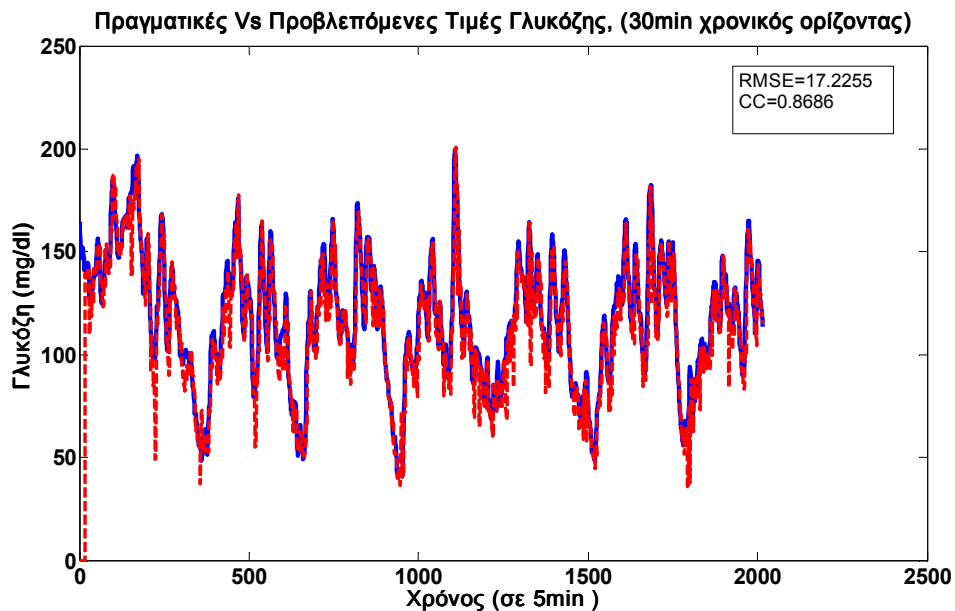
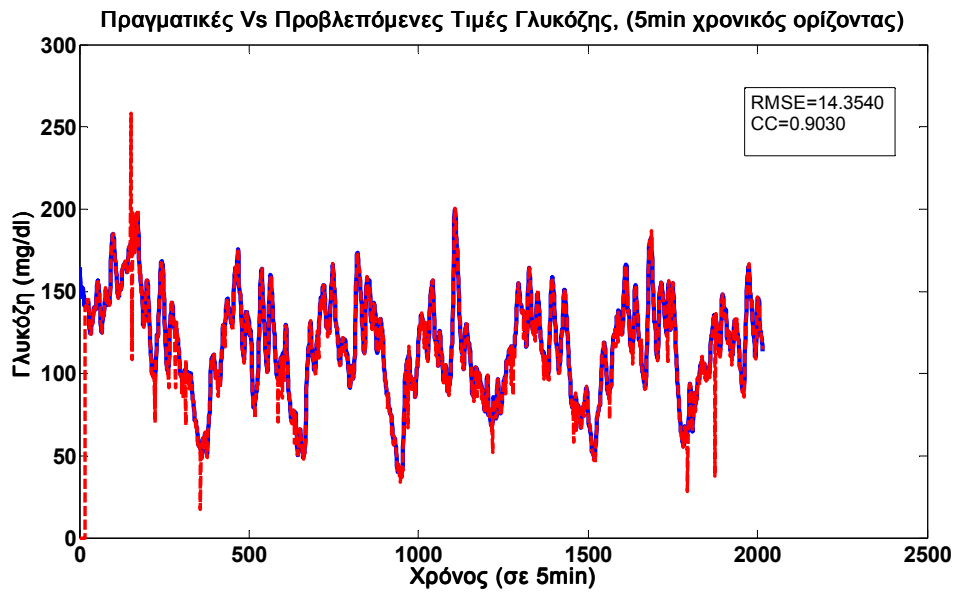
**Σχήμα 5.2 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τον έβδομο ενήλικα (adult#007) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Adult#008



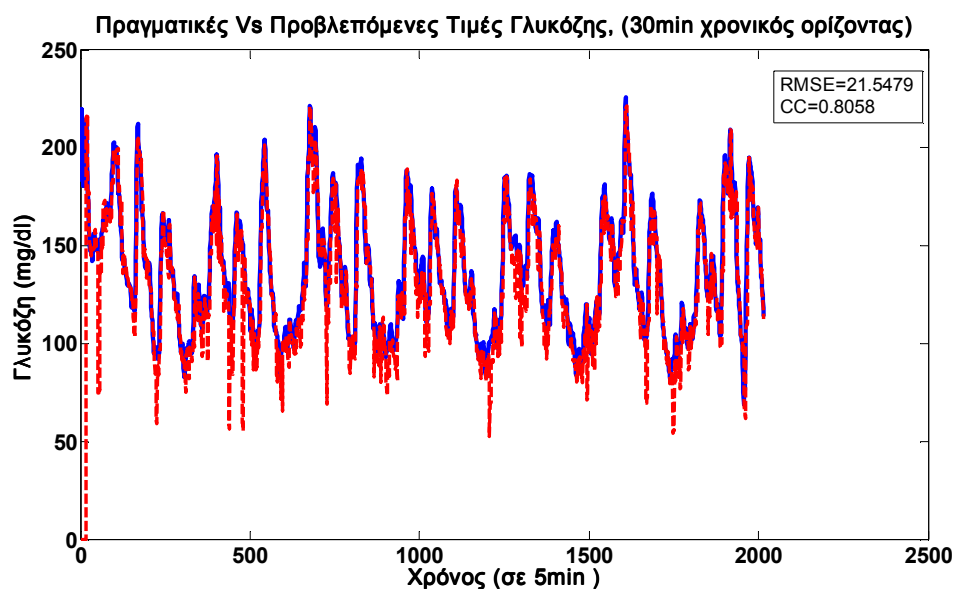
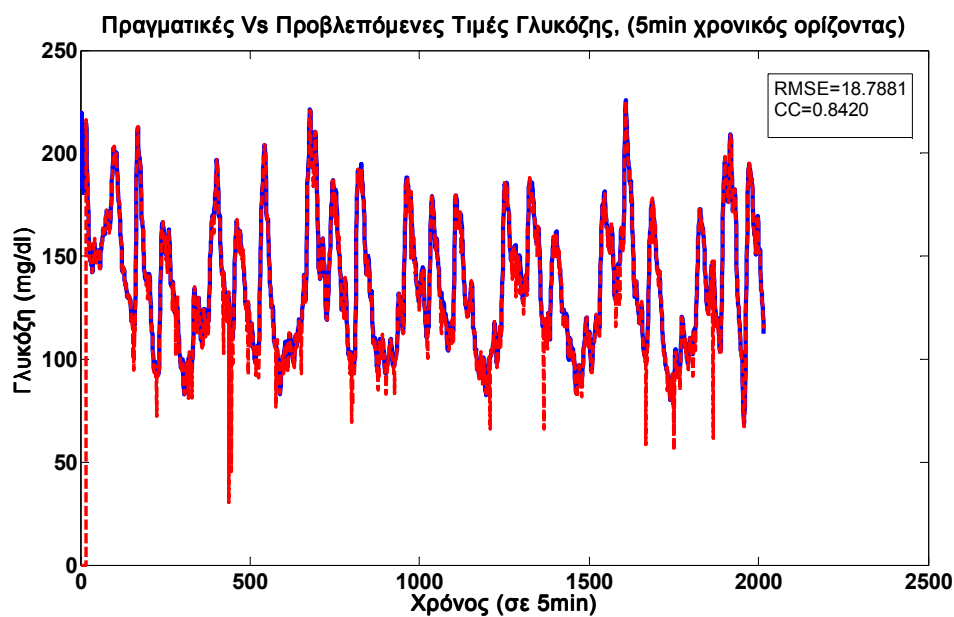
**Σχήμα 5.2 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τον όγδοο ενήλικα (adult#008) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Adult#009



**Σχήμα 5.2 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για τον ένατο ενήλικα (adult#009) για χρονικό ορίζοντα 5 min (κάτω) και 30 min (πάνω).

Adult#010



**Σχήμα 5.2 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για το δέκατο ενήλικα (adult#010) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Παρακάτω παρουσιάζεται ο πίνακας με τα στατιστικά στοιχεία και για τους 10 ενήλικες

**Πίνακας 5.3:** Συγκριτικά αποτελέσματα τετραγωνικού σφάλματος, μέσου τετραγωνικού σφάλματος και συντελεστών συσχέτισης για τους 10 ενήλικες για πρόβλεψη με χρονικό ορίζοντα 5 min και 30 min.

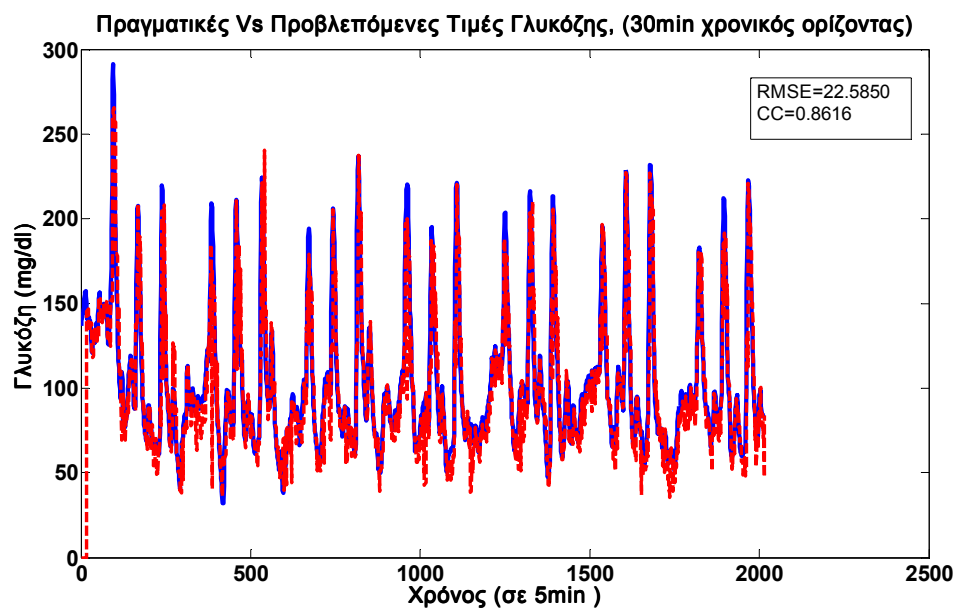
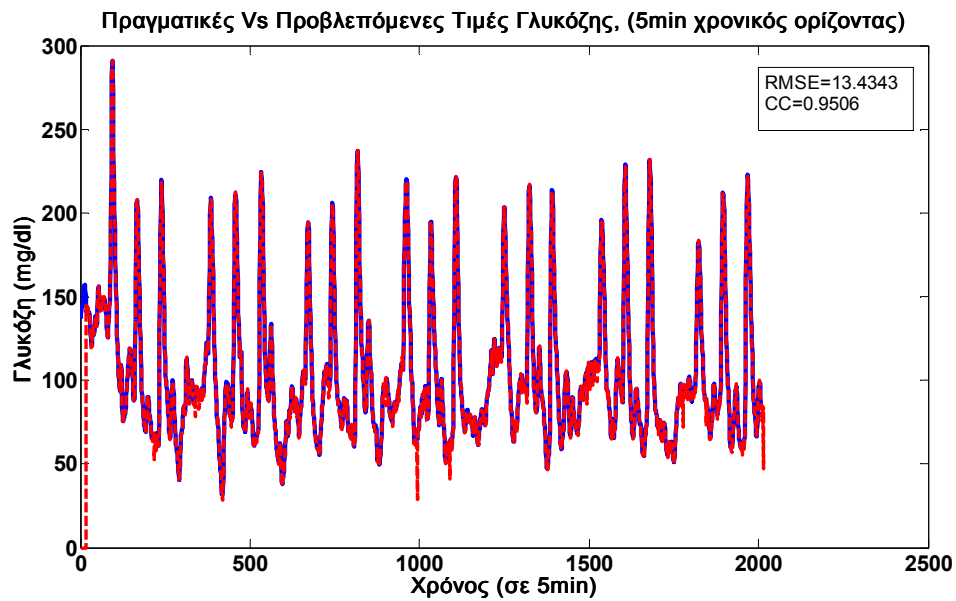
ID	5 min			30 min		
	MSE	RMSE	CC	MSE	RMSE	CC
adult#001	192,9198	13,8896	0,8994	248,1919	15,7541	0,8761
adult#002	182,3028	13,5020	0,8370	234,4093	15,3104	0,8012
adult#003	202,5706	14,2327	0,8402	316,1617	17,7809	0,7777
adult#004	191,0533	13,8222	0,9052	358,4292	18,9322	0,8317
adult#005	206,3825	14,3660	0,8054	260,5040	16,1401	0,7678
adult#006	171,5542	13,0979	0,9106	262,7309	16,2090	0,8760
adult#007	167,6973	12,9698	0,8426	294,6760	17,1661	0,7662
adult#008	199,8340	14,1363	0,8337	333,4122	16,6432	0,7694
adult#009	206,0379	14,3540	0,9030	296,7175	17,2255	0,8686
adult#010	351,4921	18,7481	0,8420	464,3109	21,5479	0,8058

Παρατηρούμε πως σε κάθε ενήλικα οι συντελεστές συσχέτισης είναι πιο κοντά στη μονάδα όταν ο χρονικός ορίζοντας είναι 5 min συγκριτικά με τα αποτελέσματα όταν ο χρονικός ορίζοντας είναι 30 min. Επίσης τα σφάλματα είναι μεγαλύτερα όσο μεγαλώνει ο χρονικός ορίζοντας γεγονός που αποδεικνύει πως οι προβλέψεις πλησιάζουν τις πραγματικές τιμές γλυκόζης περισσότερο όταν ο χρονικός ορίζοντας είναι 5 min.

Ακολουθούν τα διαγράμματα για τα 10 παιδιά, στα οποία παρουσιάζονται σε κοινό διάγραμμα οι πραγματικές τιμές γλυκόζης και οι προβλέψεις της γλυκόζης έτσι όπως υπολογιστήκαν από τον RLS αλγόριθμο και το αυτοπαλινδρομικό μοντέλο κινητού μέσου όρου ARIMAX.

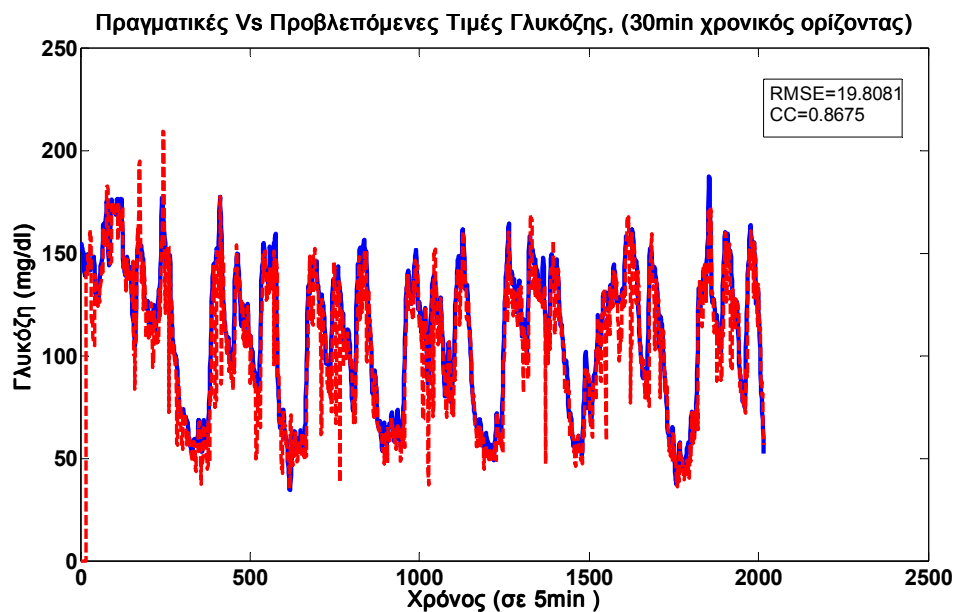
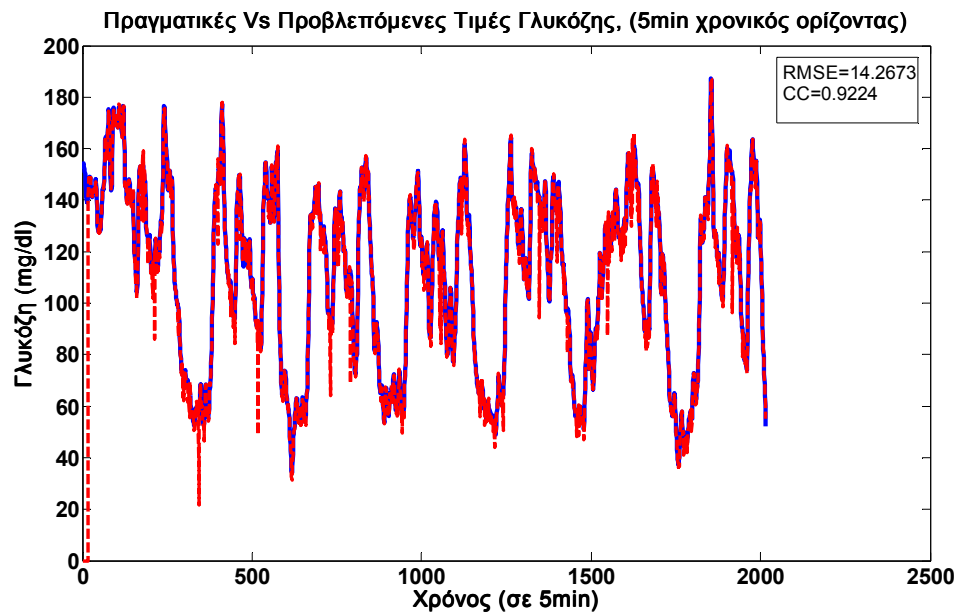


Child#001



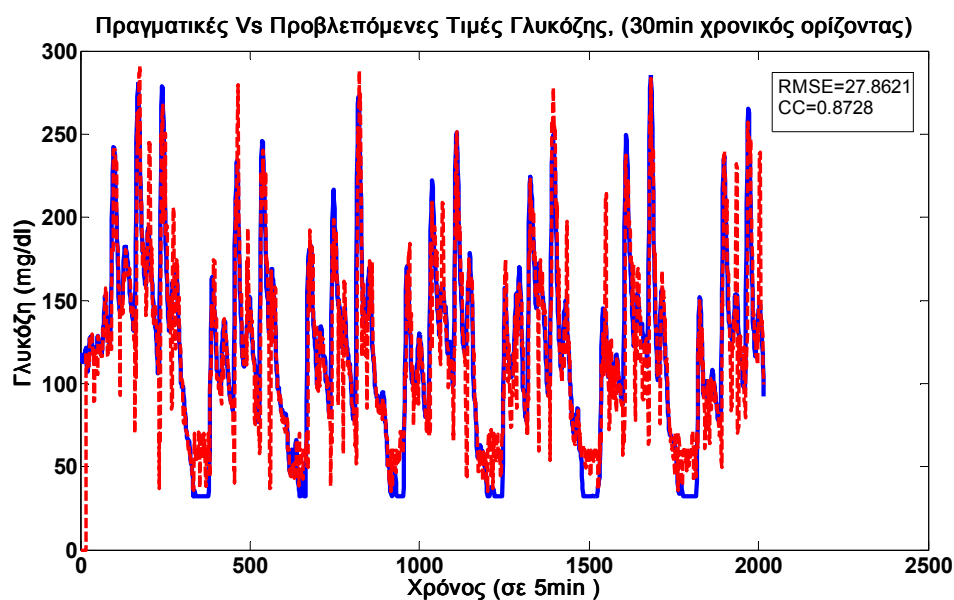
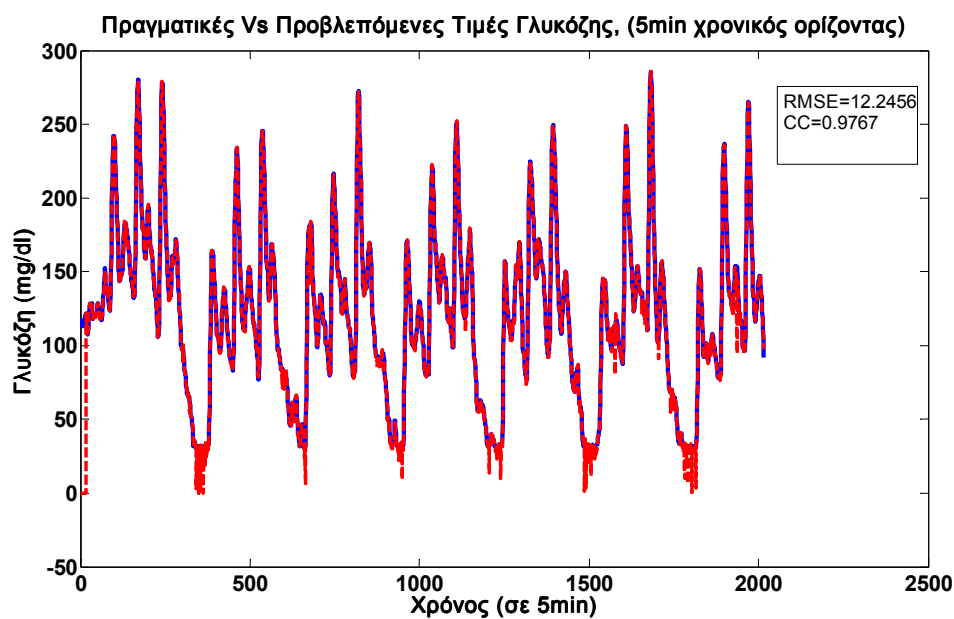
**Σχήμα 5.3:** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για το πρώτο παιδί (child#001) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Child#002



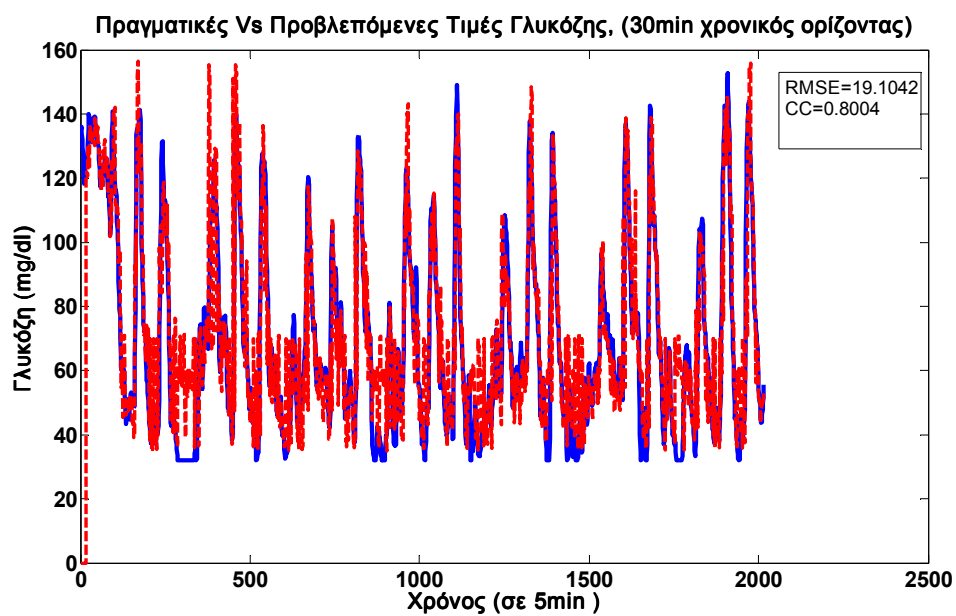
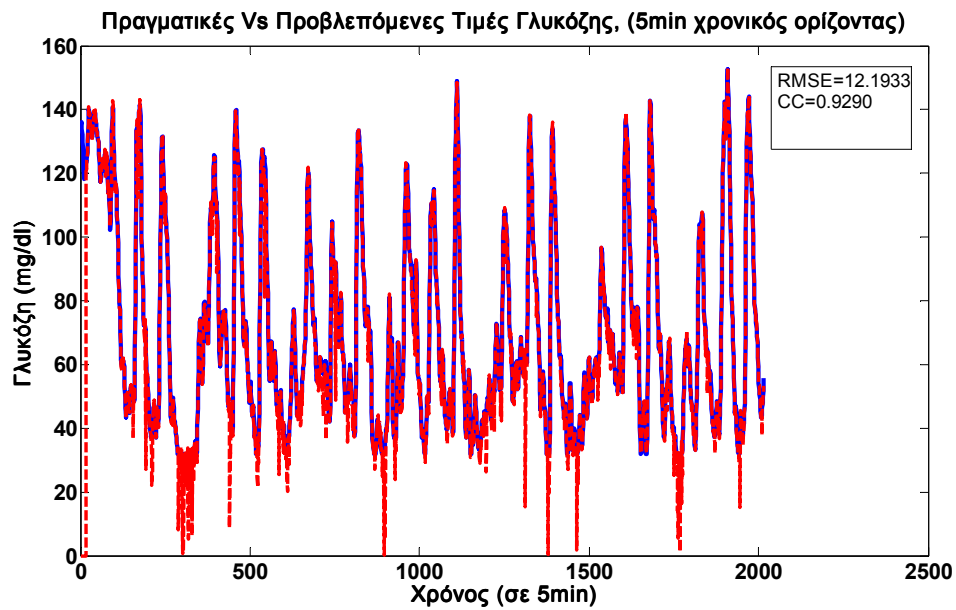
**Σχήμα 5.3 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για το δεύτερο παιδί (child#002) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Child#003



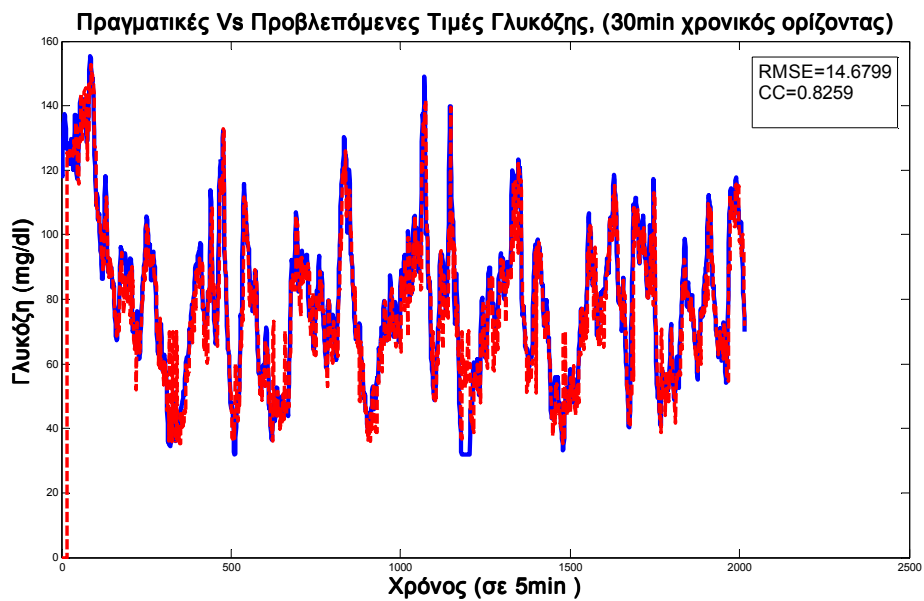
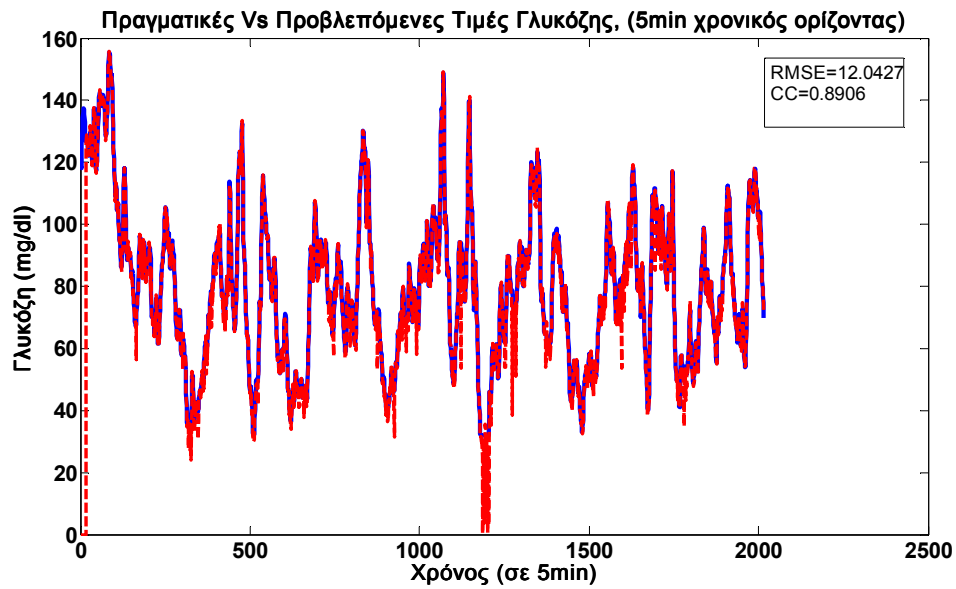
**Σχήμα 5.3 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για το τρίτο παιδί (child#003) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Child#004



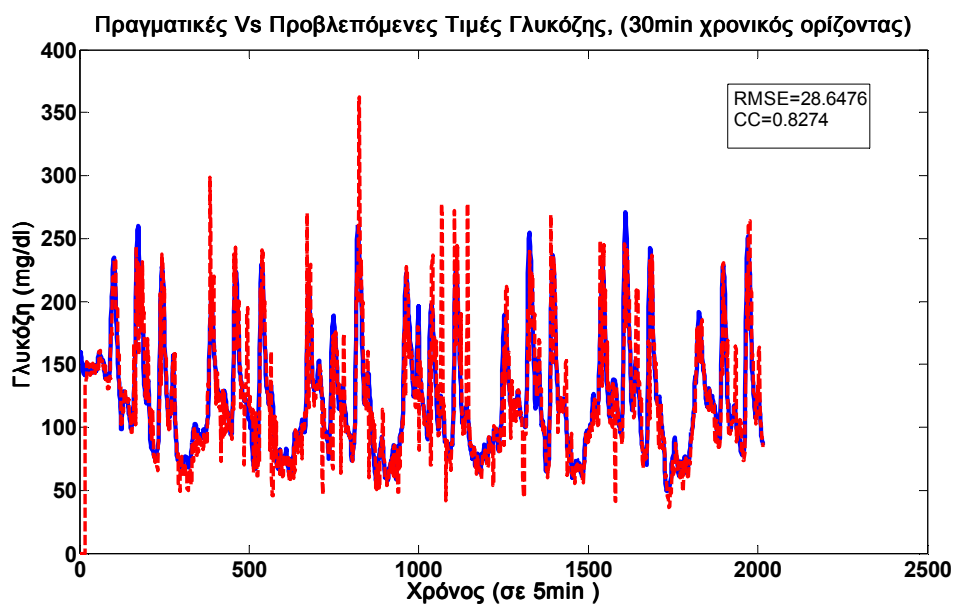
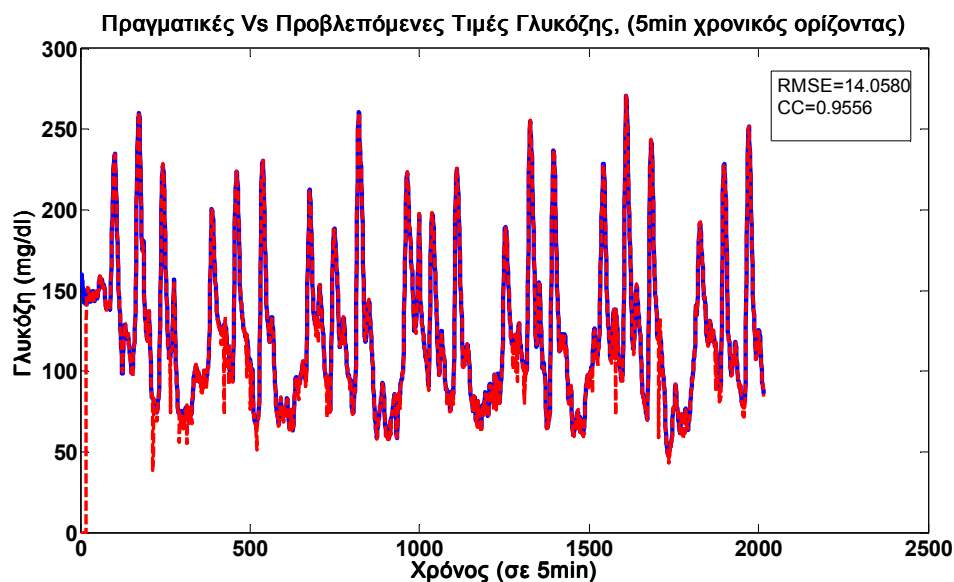
**Σχήμα 5.3 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για το τέταρτο παιδί (child#004) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Child#005



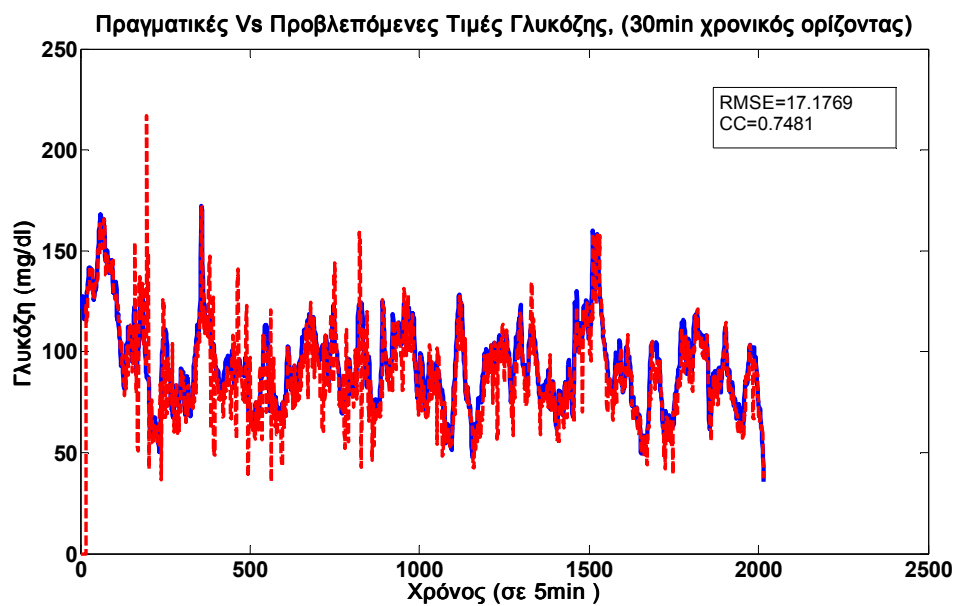
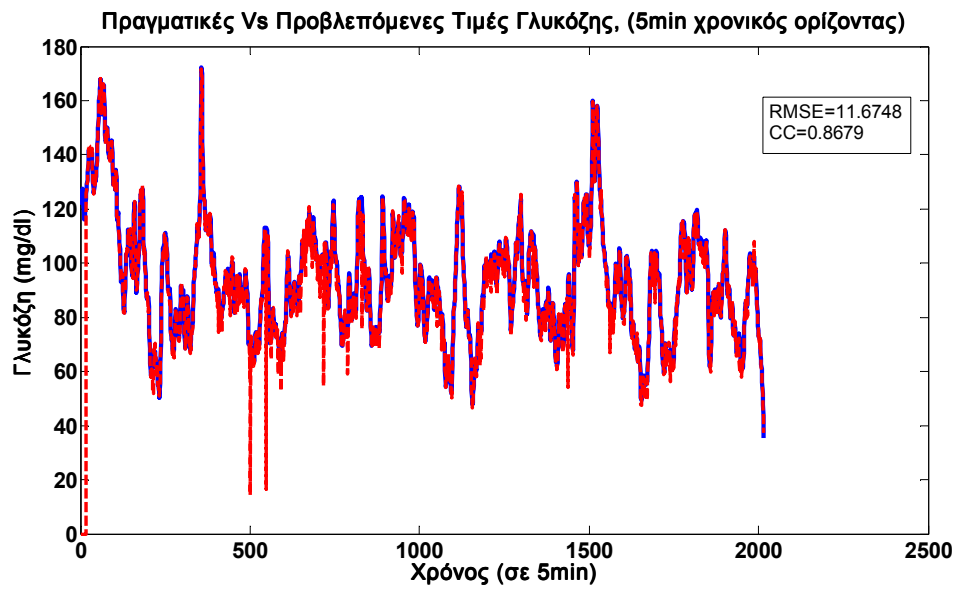
**Σχήμα 5.3 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για το πέμπτο παιδί (child#005) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Child#006



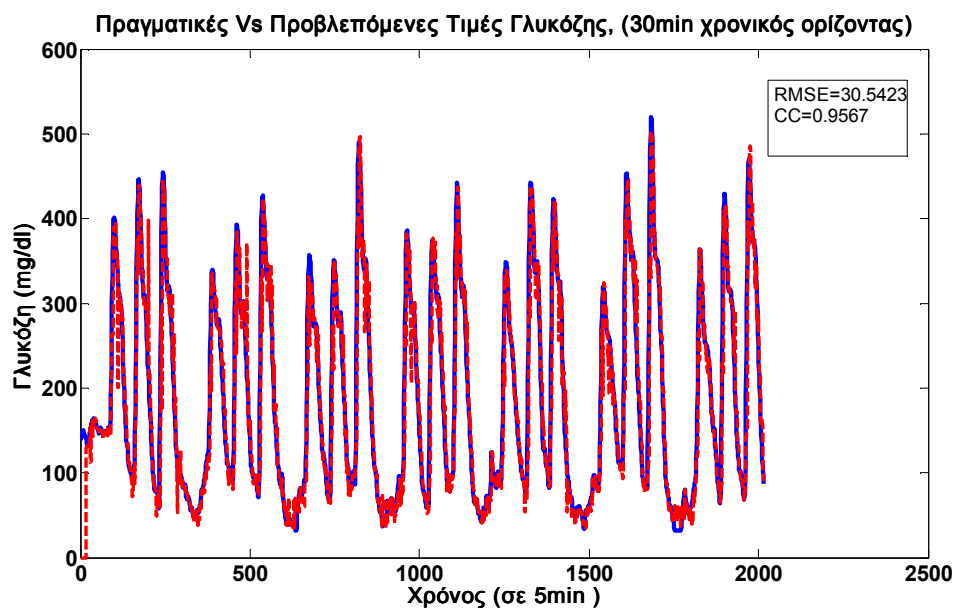
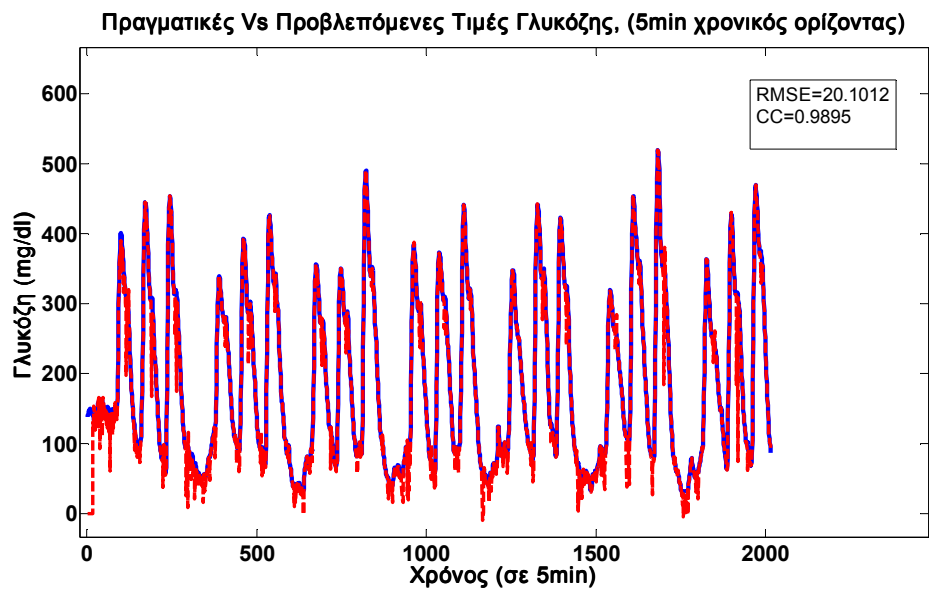
**Σχήμα 5.3 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για το έκτο παιδί (child#006) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Child#007



**Σχήμα 5.3 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για το έβδομο παιδί (child#007) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

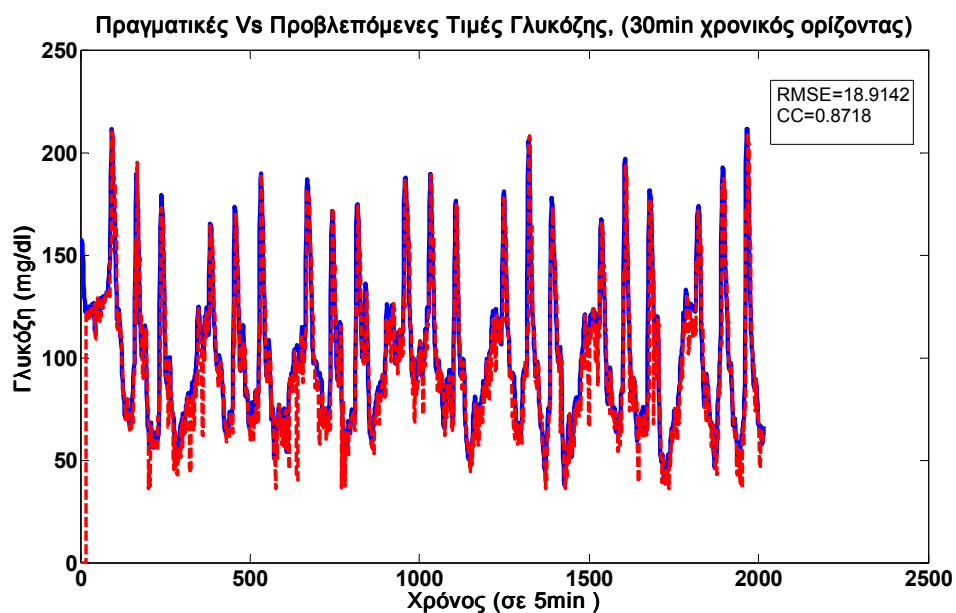
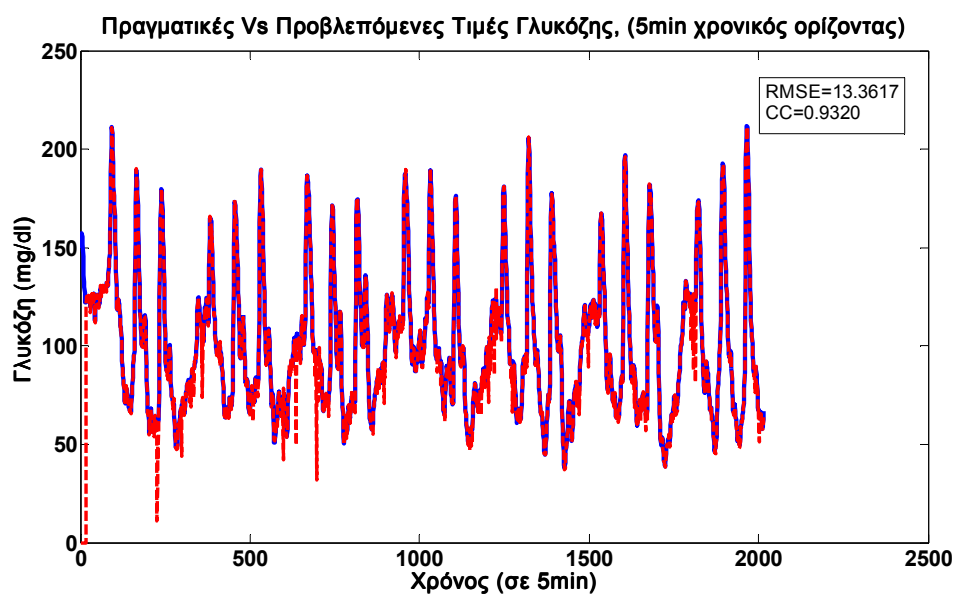
Child#008



**Σχήμα 5.3 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για το όγδοο παιδί (child#008) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

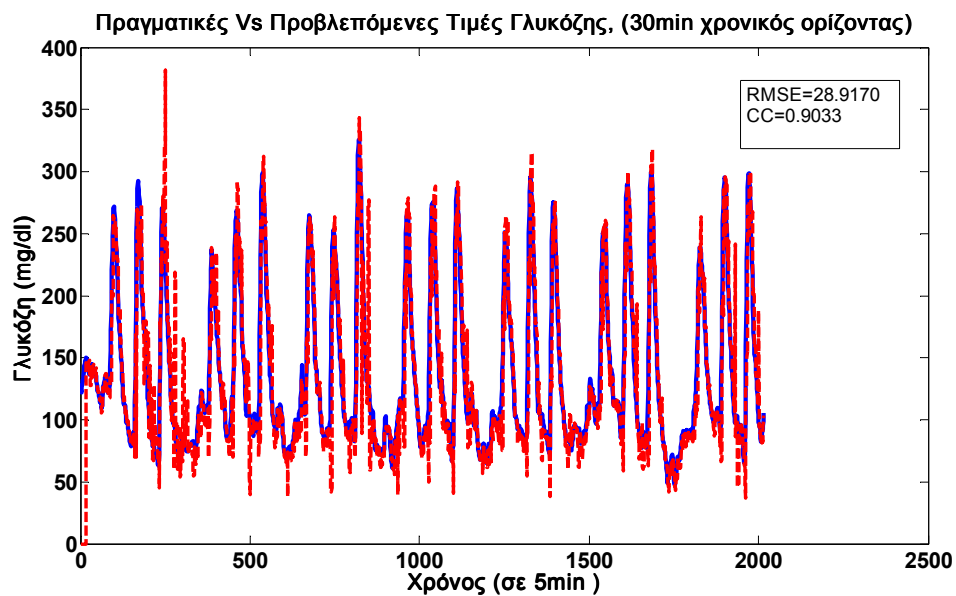
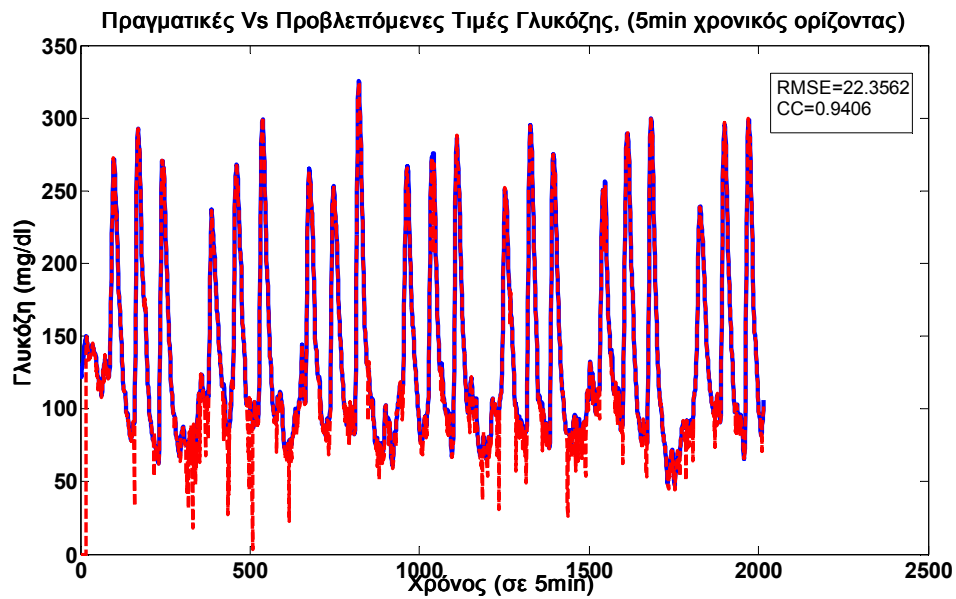


Child#009



**Σχήμα 5.3 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για το ένατο παιδί (child#009) για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Child#010



**Σχήμα 5.3 (συν.):** Συγκέντρωση γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και προβλέψεις γλυκόζης (κόκκινη διακεκομμένη γραμμή) για το δέκατο παιδί για χρονικό ορίζοντα 5 min (πάνω) και 30 min (κάτω).

Παρακάτω παρουσιάζεται ο πίνακας με τα στατιστικά στοιχεία και για τα 10 παιδιά:

**Πίνακας 5.4:** Συγκριτικά αποτελέσματα τετραγωνικού σφάλματος, μέσου τετραγωνικού σφάλματος και συντελεστών συσχέτισης για τα 10 παιδιά για πρόβλεψη με χρονικό ορίζοντα 5 min (πορτοκαλί γραμμή) και 30 min (κίτρινη γραμμή).

ID	5 min			30 min		
	MSE	RMSE	CC	MSE	RMSE	CC
child#001	180,4817	13,4343	0,9506	510,0844	22,5850	0,8616
child#002	203,5545	14,2673	0,9224	392,2594	19,8081	0,8675
child#003	152,4138	12,3456	0,9767	776,2969	27,8621	0,8728
child#004	148,6764	12,1933	0,9280	364,9721	19,1042	0,8004
child#005	145,0427	12,0427	0,8906	215,4996	14,6799	0,8259
child#006	197,6276	14,0580	0,9556	820,2832	28,6476	0,8274
child#007	136,3004	11,6748	0,8679	301,9582	17,3769	0,7481
child#008	404,0589	20,1012	0,9805	932,8320	30,5423	0,9567
child#009	178,5350	13,3617	0,9320	357,7462	18,9142	0,8718
child#010	499,7989	22,3562	0,9406	836,1919	28,9170	0,9033

Στους Πίνακες 5.2, 5.3 και 5.4 παρουσιάζονται τα τετραγωνικά σφάλματα, τα μέσα τετραγωνικά σφάλματα και οι συντελεστές συσχέτισης για την πρόβλεψη με χρονικό ορίζοντα 5min και 30min (N\_steps=6) για τους 10 εφήβους, τους 10 ενήλικες και τα 10 παιδιά αντίστοιχα του UVa Simulator. Παρατηρούμε από τους πίνακες αυτούς πως οι συντελεστές συσχέτισης κατά την προσπάθεια εύρεσης των προβλέψεων της γλυκόζης είναι κοντά στη μονάδα και τα μέσα τετραγωνικά σφάλματα μικρά, γεγονός που αποδεικνύει πως οι εκτιμώμενες καμπύλες προσεγγίζουν αρκετά καλά τις πραγματικές καμπύλες γλυκόζης. Επίσης παρατηρούμε πως οι προβλέψεις είναι πιο κοντά στις πραγματικές τιμές όταν ο χρονικός ορίζοντας είναι 5min σε σχέση με τις προβλέψεις όταν ο χρονικός ορίζοντας είναι 30 min, γεγονός που αποδεικνύει πως όσο πιο μικρός είναι ο χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης, τόσο πιο πολύ προσεγγίζουν οι προβλέψεις την πραγματική καμπύλη. Αν παρατηρήσουμε δηλαδή για κάθε εικονικό ασθενή τους συντελεστές συσχέτισης για πρόβλεψη με χρονικό ορίζοντα 5 min και 30min συμπεραίνουμε πως πάντα η πρώτη τιμή του συντελεστή συσχέτισης είναι πιο κοντά στη μονάδα από τη δεύτερη τιμή. Αυτό φαίνεται και από τα σφάλματα αφού είναι μεγαλύτερα για κάθε ασθενή στην πρόβλεψη 30 min σε σχέση με την πρόβλεψη 5min.

## 5.2.2 Αξιολόγηση του Ελεγκτή βασισμένου σε Μοντέλο Πρόβλεψης

Ο ελεγκτής που δημιουργήθηκε ελαχιστοποιεί κατάλληλη συνάρτηση κόστους και δέχεται δεδομένα από το αυτοπαλινδρομικό - ARIMAX -μοντέλο με τις προβλέψεις γλυκόζης. Ο χρόνος δειγματοληψίας είναι πάλι 5min.

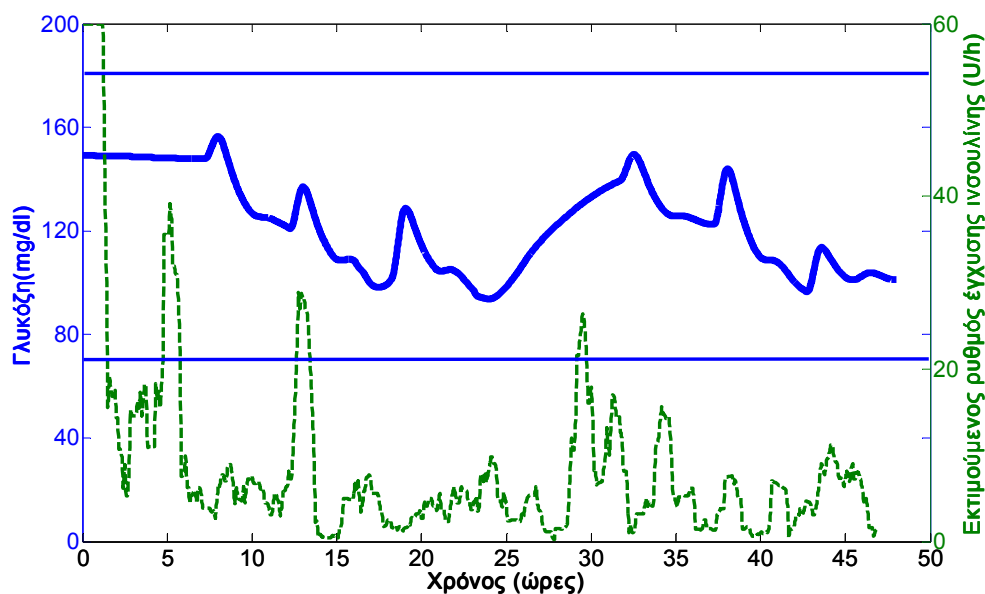
**Πίνακας 5.5:** Το προφίλ γευμάτων (scenario) που χρησιμοποιήθηκε για την *in silico* αξιολόγηση του ελεγκτή βασισμένου σε μοντέλο πρόβλεψης [62].

Ημέρα	1					2		
Ώρα γεύματος (hour)	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

Για την αξιολόγηση του ελεγκτή ως προς τις μεταβολές της συμπεριφοράς του μεταβολισμού γλυκόζης – ινσουλίνης μεταξύ ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου I πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις στον εικονικό πληθυσμό που παρέχει το υπολογιστικό μοντέλο UVa Simulator :10 έφηβοι ,10 ενήλικες, 10 παιδιά.

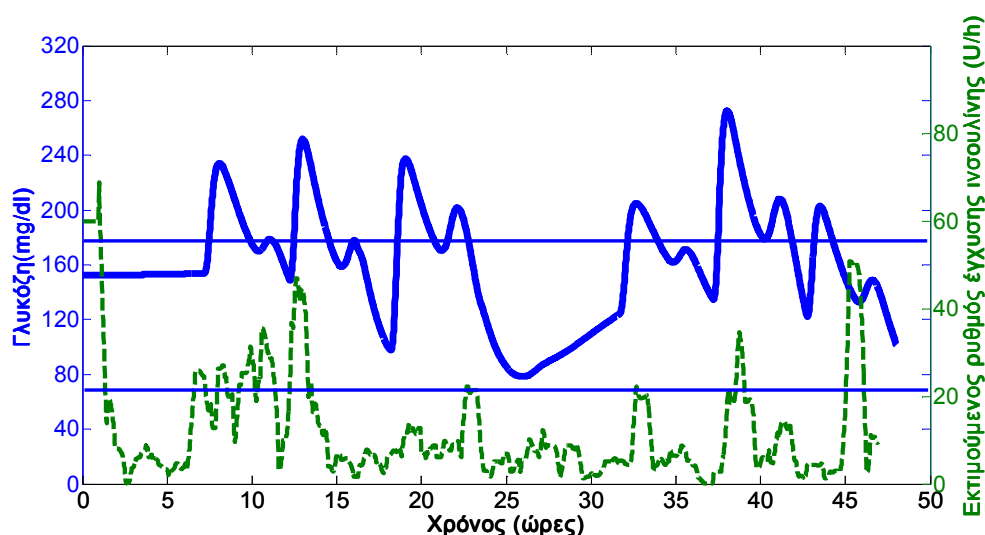
Παρακάτω παρουσιάζονται για κάθε εικονικό ασθενή σε κοινό διάγραμμα τα επίπεδα γλυκόζης σε (mg/dl) των 10 εφήβων, 10 ενηλίκων και 10 παιδιών και ο εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης σε (U/h). Για κάθε κατηγορία εικονικών ασθενών (έφηβοι, ενήλικες, παιδιά) παρουσιάζεται ένας συγκεντρωτικός πίνακας με αποτελέσματα όπως η μέση τιμή γλυκόζης, η τιμή της προγευματικής γλυκόζης, η τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, το ποσοστό σε υπογλυκαιμία (<70mg/dl), το ποσοστό σε υπεργλυκαιμία (>180mg/dl), το ποσοστό των επιπέδων γλυκόζης μικρότερο από 50 mg/dl (< 50mg/dl) , ποσοστό των επιπέδων γλυκόζης μεγαλύτερο από 280 mg/dl (>280 mg/dl), το ποσοστό των φυσιολογικών τιμών (70mg/dl-180mg/dl), ο δείκτης χαμηλών επιπέδων γλυκόζης Low Blood Glucose Index (LGBI), ο δείκτης υψηλών επιπέδων γλυκόζης High Blood glucose Index(HBGI) και τέλος ο δείκτης κινδύνου Risk Index. Στη συνέχεια παρουσιάζονται και τα διαγράμματα Control Variability Grid Analysis (CVGA) για κάθε κατηγορία εικονικών ασθενών μιας και αποτελούν ένα αξιόπιστο μέτρο ελέγχου της απόδοσης του ελεγκτή αφού δίνουν πληροφορίες για ένα σύνολο ατόμων. Κάθε ασθενής δηλαδή παρουσιάζεται στα CVGA με ένα σημείο το οποίο δηλώνει ποια είναι η μέγιστη τιμή γλυκόζης και ποια η ελάχιστη τιμή γλυκόζης μέσα σε αυτές τις δύο μέρες του προφίλ γεύματος.

## Adolescent#001



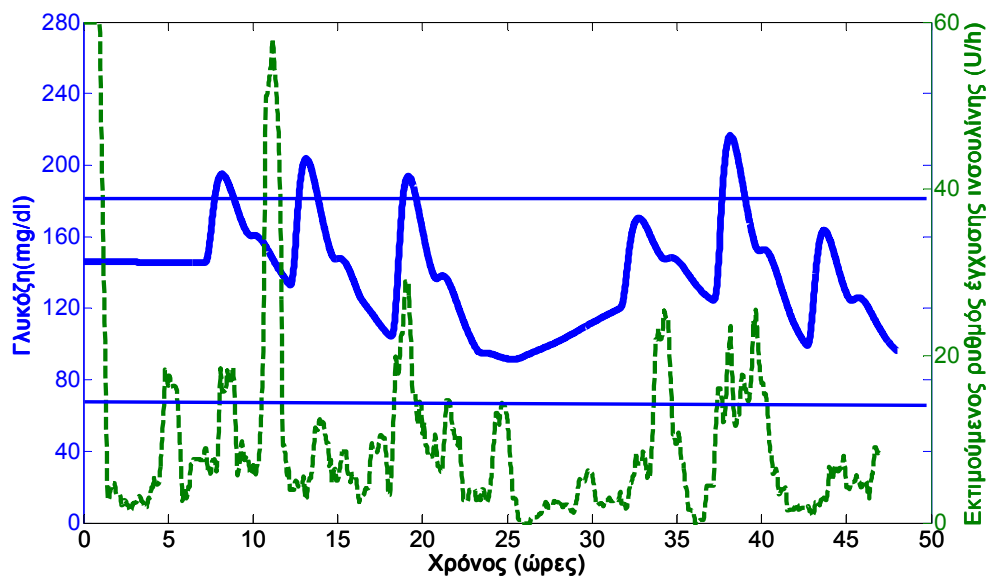
**Σχήμα 5.4:** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον πρώτο έφηβο (adolescent#001) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

## Adolescent #002



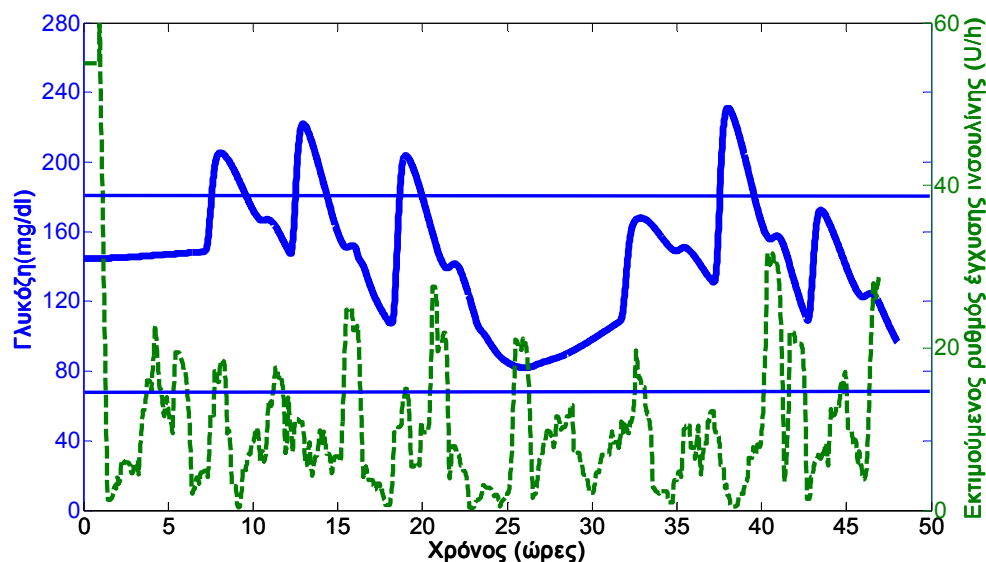
**Σχήμα 5.4 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για το δεύτερο έφηβο (adolescent#002) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Adolescent#003



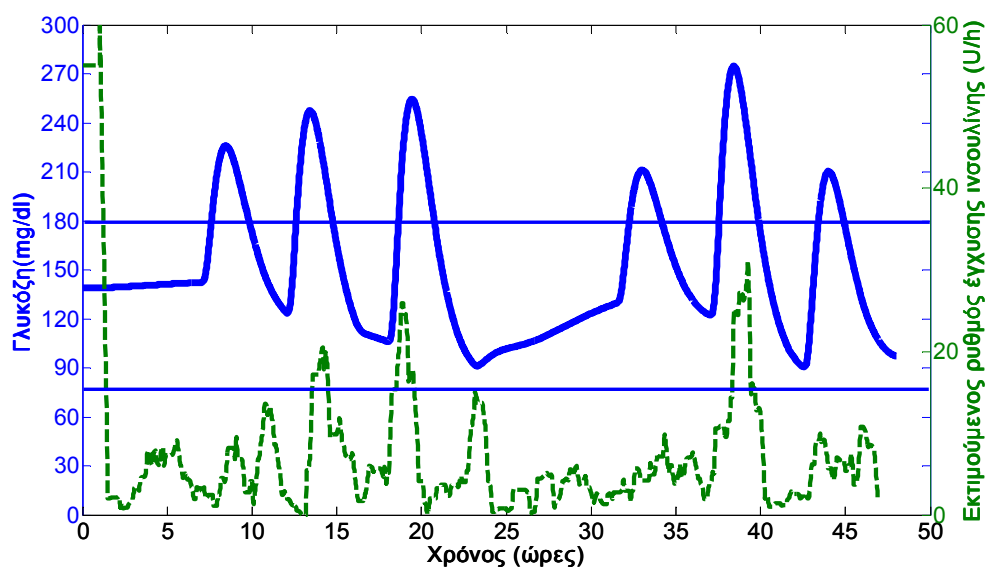
**Σχήμα 5.4 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον τρίτο έφηβο (adolescent#003) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Adolescent#004



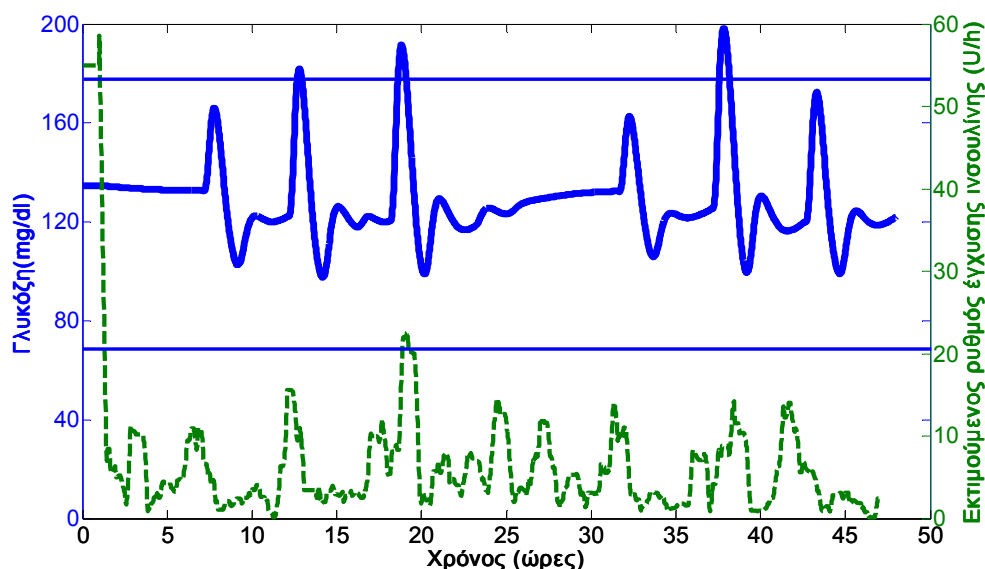
**Σχήμα 5.4 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον τέταρτο έφηβο (adolescent#004) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Adolescent#005



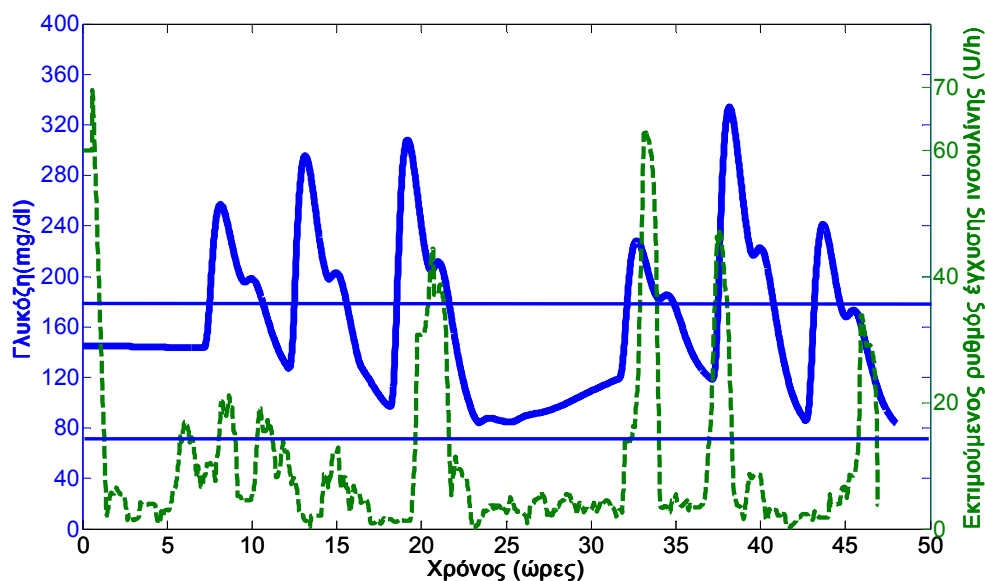
**Σχήμα 5.4 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμούμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον πέμπτο έφηβο (adolescent#005) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Adolescent#006



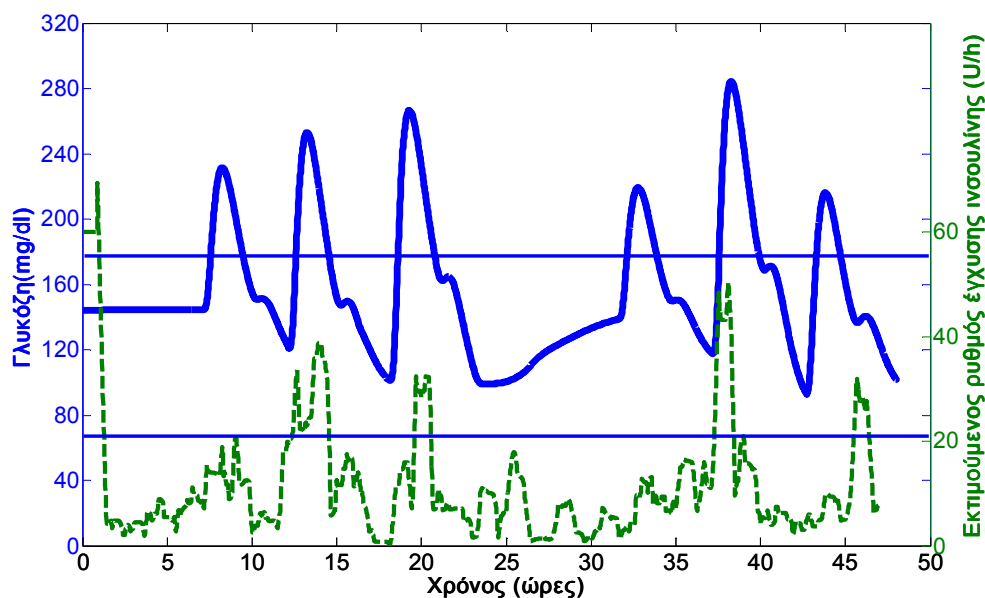
**Σχήμα 5.4 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμούμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον έκτο έφηβο (adolescent#006) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Adolescent#007



**Σχήμα 5.4 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμούμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον έβδομο έφηβο (adolescent#007) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

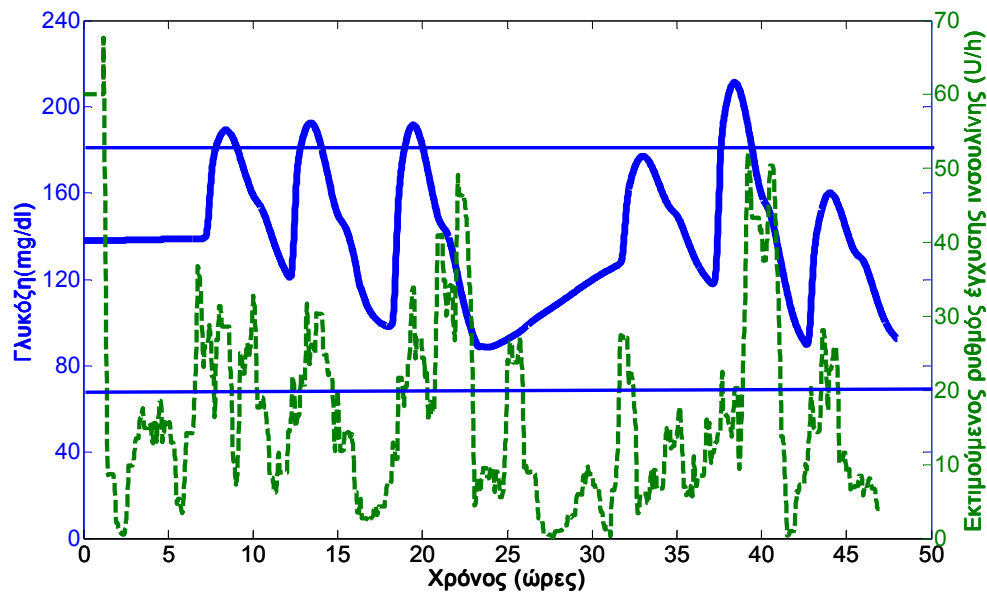
### Adolescent#008



**Σχήμα 5.4 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμούμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον όγδοο (adolescent#008) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.



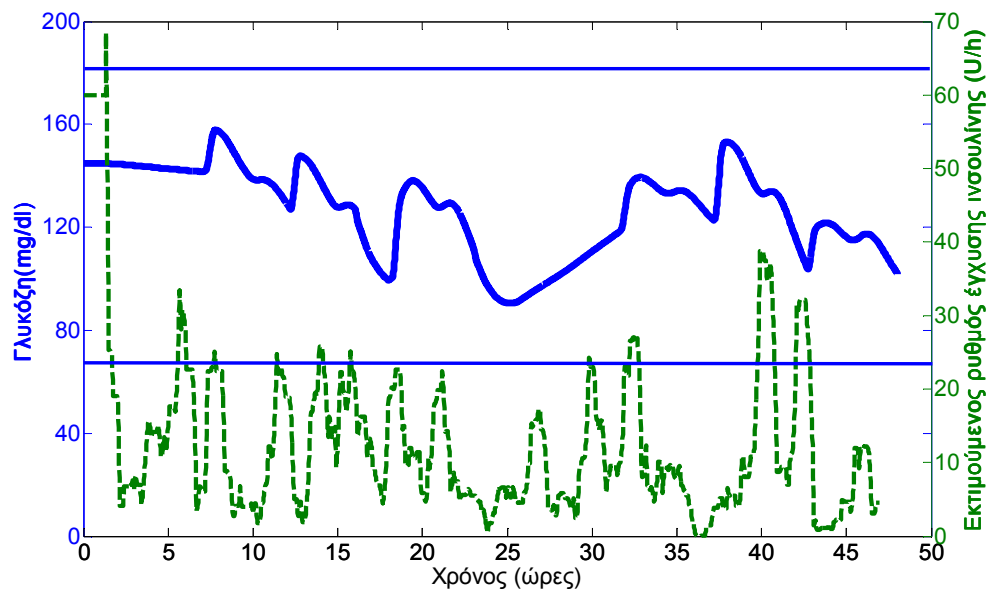
### Adolescent#009



(i)

**Σχήμα 5.4 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον ένατο έφηβο κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

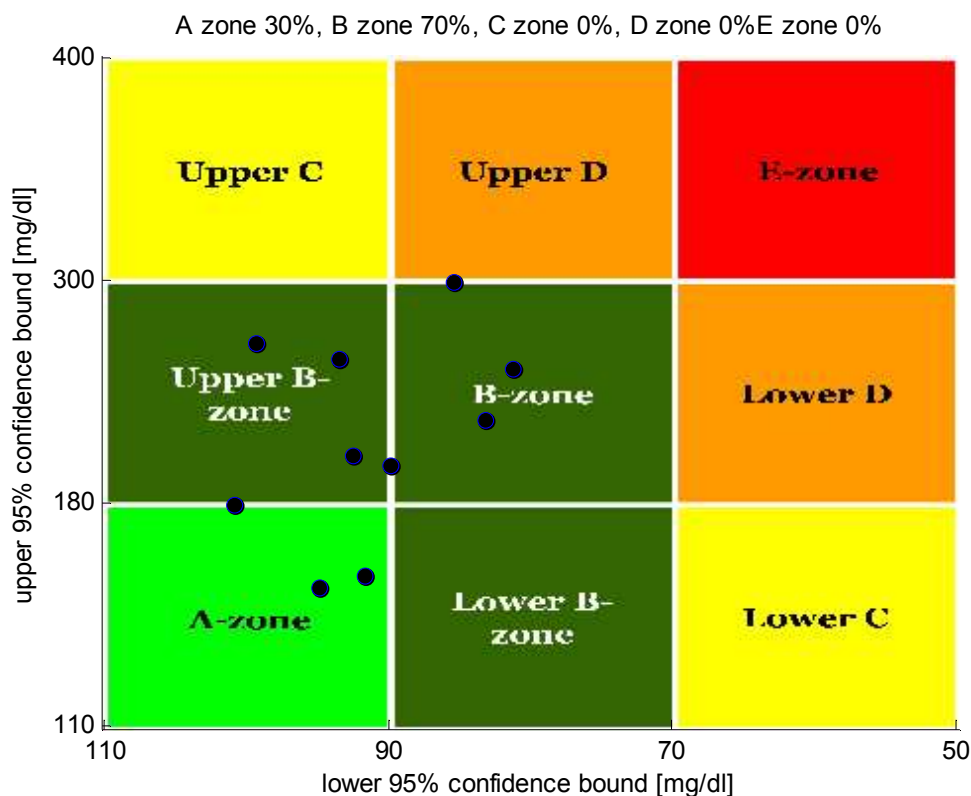
### Adolescent#010



(j)

**Σχήμα 5.4 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον δέκατο έφηβο (adolescent#010) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

Ακολουθεί το CGVA για τους 10 εφήβους του UVa Simulator, στο οποίο κάθε ασθενής παριστάνεται με ένα σημείο. Το σημείο αυτό έχει συντεταγμένες ανάλογα με την ελάχιστη και μέγιστη τιμή γλυκόζης.



**Σχήμα 5.5:** CVGA για τους 10 εφήβους του UVa Simulator κατά τον έλεγχο με ελεγκτή βασισμένο σε μοντέλο πρόβλεψης (MPC).

Παρατηρούμε στο σχήμα 5.5 πως το 70% των μετρήσεων βρίσκεται στη ζώνη B και το 30 % στη ζώνη A, πλήρως αποδεκτές δηλαδή καταστάσεις. Δηλαδή, στους 7 από τους 10 ασθενείς έχουμε καλοηθείς αποκλίσεις ελέγχου ενώ στο υπόλοιπο 30 % έχουμε ακριβή έλεγχο της γλυκόζης. Γενικά, αποδεκτές περιοχές είναι όταν ο ασθενής βρίσκεται είτε στη ζώνη A είτε στη ζώνη B, άρα αφού και οι 10 ασθενείς μας βρίσκονται εντός των κλινικά αποδεκτών ζωνών, ο έλεγχος είναι αρκετά αποδοτικός.

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται η Μέση Τιμή Γλυκόζης, η τιμή της προγευματικής γλυκόζης, η τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, το ποσοστό σε υπογλυκαιμία (<70mg/dl), το ποσοστό σε υπεργλυκαιμία (>180mg/dl), το ποσοστό των μετρήσεων που είναι μικρότερο από 50 mg/dl, το ποσοστό των μετρήσεων που ξεπερνούν τα 280 mg/dl, το ποσοστό φυσιολογικών τιμών (70mg/dl-180mg/dl), ο δείκτης χαμηλών επιπέδων γλυκόζης - Low Blood Glucose Index (LGBI), ο δείκτης υψηλών επιπέδων γλυκόζης - High Blood glucose Index (HBGI) και ο δείκτης κινδύνου Risk Index για τους 10 εφήβους.

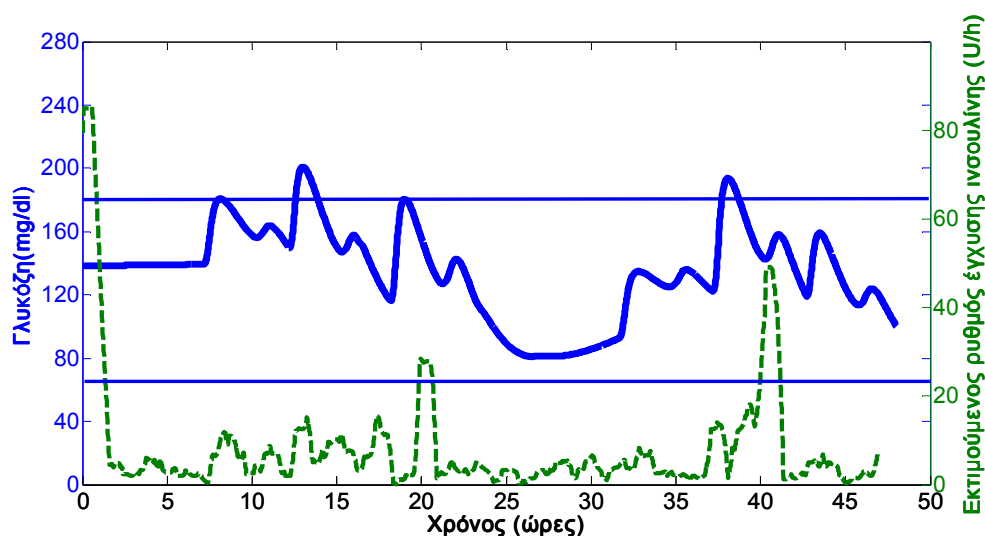
**Πίνακας 5.6:** Μέση Τιμή Γλυκόζης, τιμή της προγευματικής γλυκόζης, τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, ποσοστό σε υπογλυκαιμία (<70mg/dl), ποσοστό σε υπεργλυκαιμία (>180mg/dl), ποσοστό < 50mg/dl , ποσοστό > 280 mg/dl, ποσοστό φυσιολογικών τιμών (70mg/dl-180mg/dl), Low Blood Glucose Index (LBGI), High Blood glucose Index (HBGI), Risk Index για τους 10 εφήβους.

ID	mean BG	pre meal BG	Post meal BG	% below target	% above target	% below 50 mg/dl	% above 280 md/gl	% within target	LBGI	HBGI	risk index
adolescent#001	122.48	117.63	123.12	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.11	0.82	0.94
adolescent#002	160.93	154.15	191.12	0.00	29.82	0.00	0.00	70.18	0.24	5.94	6.18
adolescent#003	138.43	126.23	162.35	0.00	9.58	0.00	0.00	90.42	0.12	2.53	2.65
adolescent#004	144.79	135.08	170.27	0.00	15.27	0.00	0.00	84.73	0.30	3.60	3.90
adolescent#005	151.02	121.98	199.43	0.00	25.44	0.00	0.00	74.56	0.07	4.78	4.85
adolescent#006	128.51	123.38	130.86	0.00	2.50	0.00	0.00	97.50	0.00	0.87	0.87
adolescent#007	161.42	129.98	217.24	0.00	34.74	0.00	2.50	65.26	0.25	6.86	7.11
adolescent#008	156.08	131.47	202.63	0.00	23.43	0.00	0.00	76.57	0.03	5.06	5.09
adolescent#009	138.50	121.17	161.98	0.00	11.56	0.00	0.00	88.44	0.14	2.61	2.75
adolescent#010	126.74	123.29	129.87	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.11	0.98	1.10

Σε γενικές δηλαδή γραμμές, ο έλεγχος στους εφήβους είναι αρκετά αποδοτικός και αυτό φαίνεται και από το σχήμα 5.4 αφού η καμπύλη του εκτιμώμενου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης ακολουθεί την καμπύλη της γλυκόζης. Από τον πίνακα 5.6 παρατηρούμε πως οι δείκτες χαμηλών και υψηλών επιπέδων γλυκόζης είναι αρκετά χαμηλοί όπως και ο δείκτης κινδύνου. Η μέση τιμή γλυκόζης είναι εντός φυσιολογικών ορίων για κάθε ασθενή και δεν παρουσιάζεται σε κανέναν ασθενή υπογλυκαιμία. Ο δείκτης χαμηλών επιπέδων γλυκόζης είναι χαμηλός μιας και δεν παρουσιάζονται περιπτώσεις υπογλυκαιμίας αλλά ο δείκτης υψηλών επιπέδων γλυκόζης είναι λίγο αυξημένος, γεγονός που αποδεικνύει πως κάποιες χρονικές στιγμές τα επίπεδα της γλυκόζης πλησίαζαν την υπεργλυκαιμία.

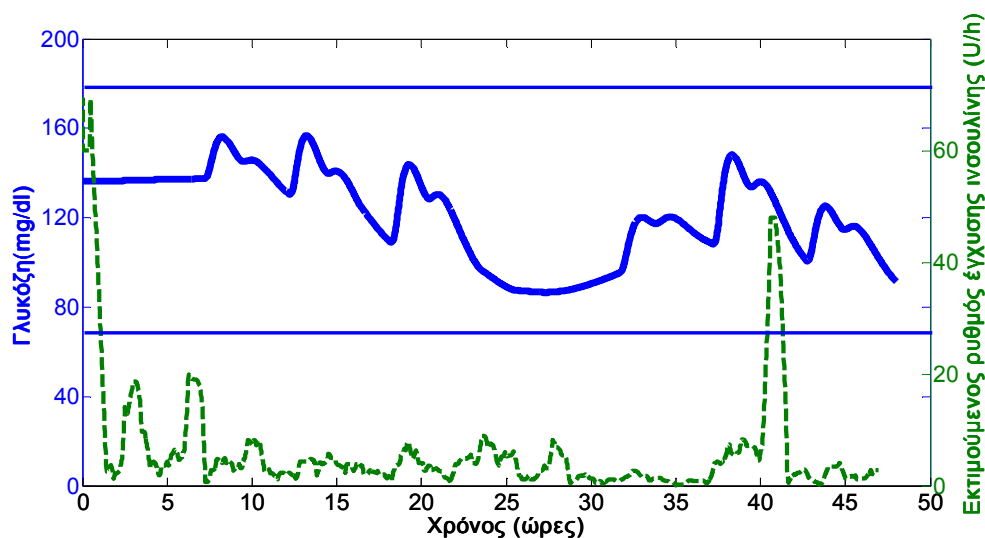
Για τους 10 ενήλικες του UVa Simulator έχουμε τα εξής αποτελέσματα:

## Adult#001



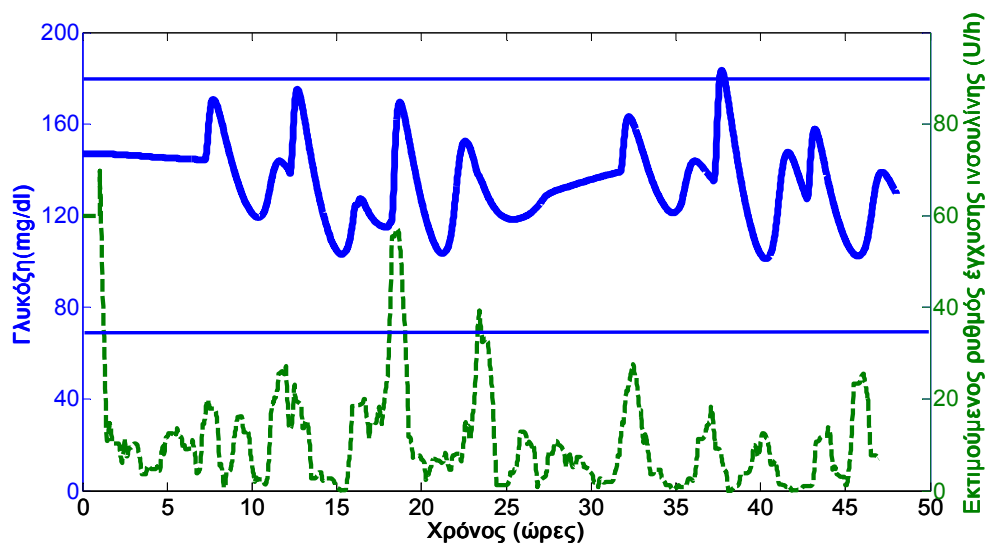
**Σχήμα 5.6:** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον πρώτο ενήλικα (adult#001) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

## Adult#002



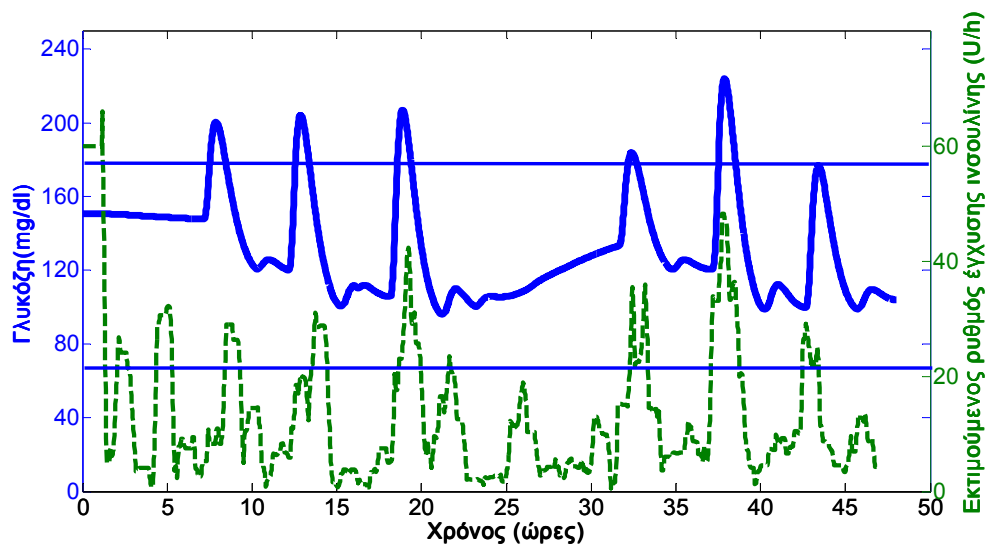
**Σχήμα 5.6 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον δεύτερο ενήλικα (adult#002) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Adult#003



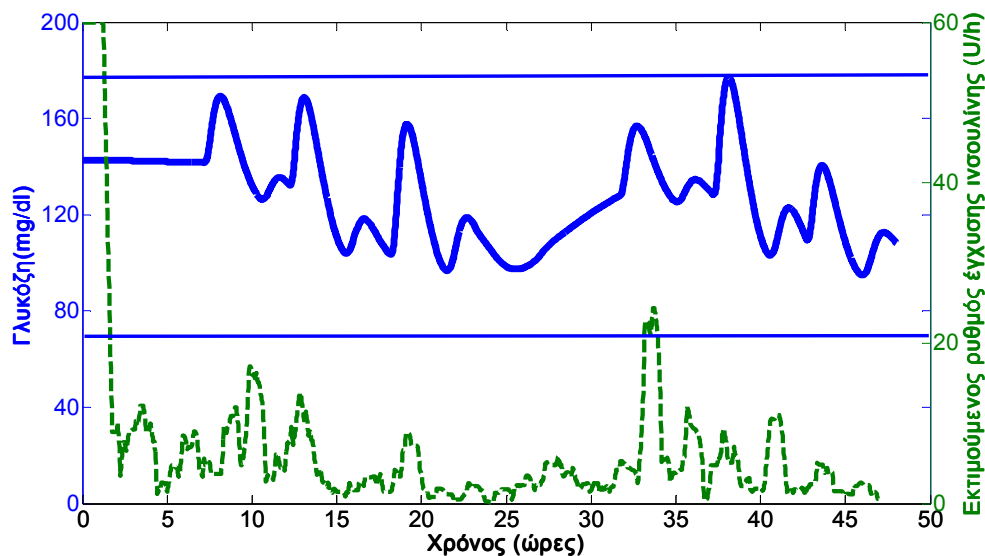
**Σχήμα 5.6 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον τρίτο ενήλικα (adult#003) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Adult#004



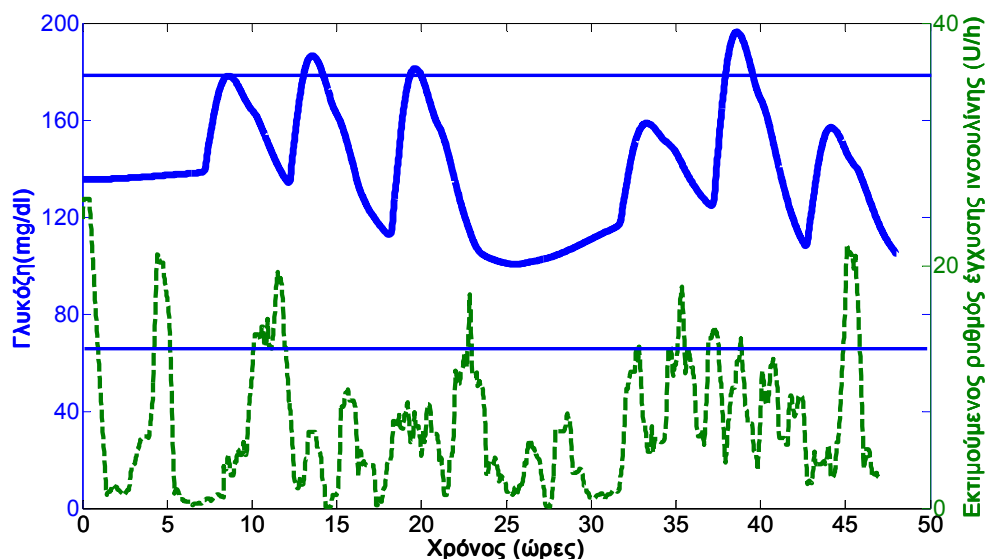
**Σχήμα 5.6 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον τέταρτο ενήλικα (adult#004) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Adult#005



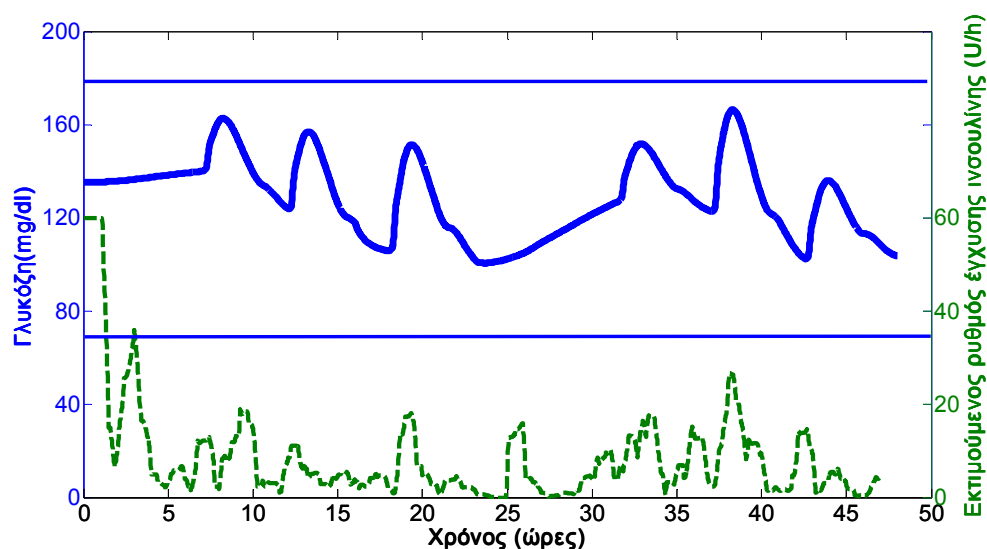
**Σχήμα 5.6 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον πέμπτο ενήλικα (adult#005) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Adult#006



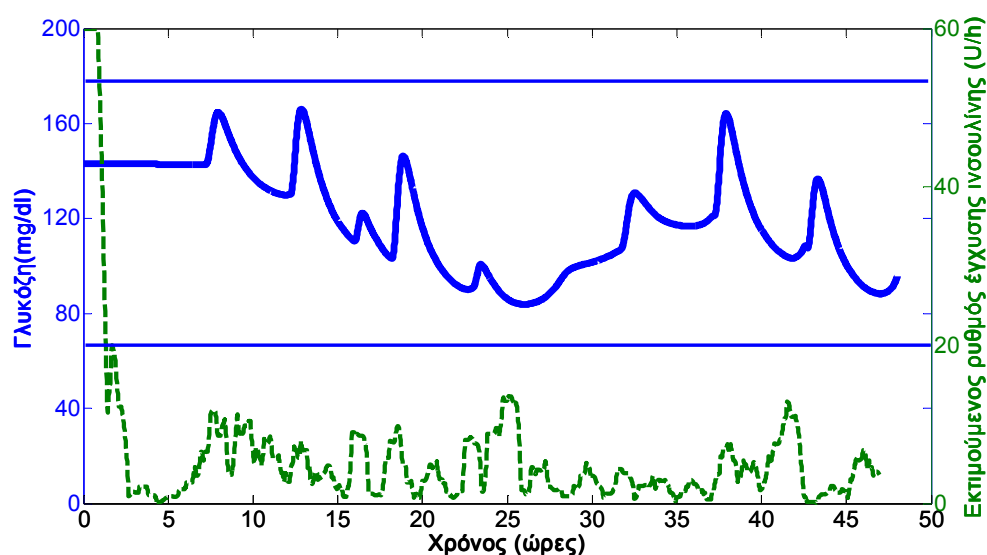
**Σχήμα 5.6 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον έκτο ενήλικα (adult#006) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Adult#007



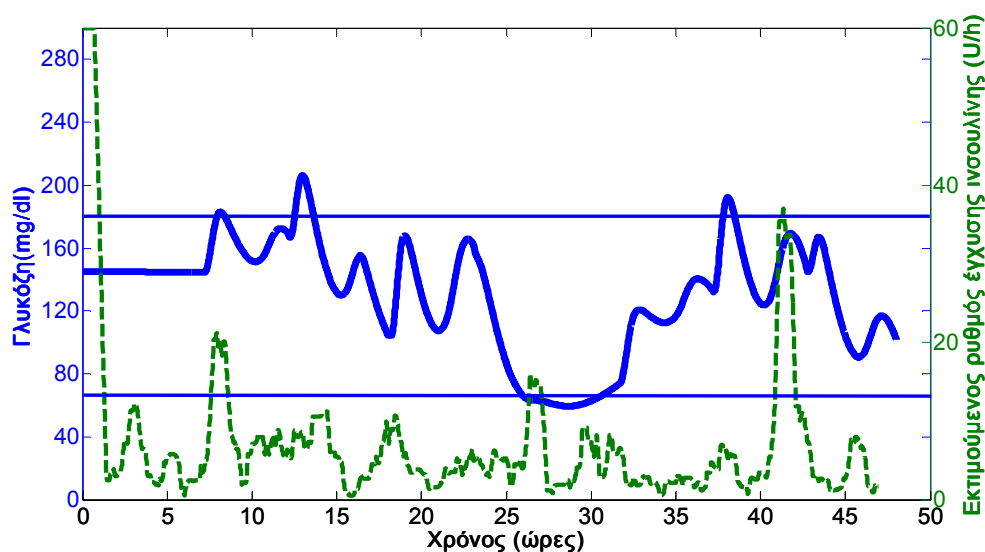
**Σχήμα 5.6 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον έβδομο ενήλικα (adult#007) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Adult#008



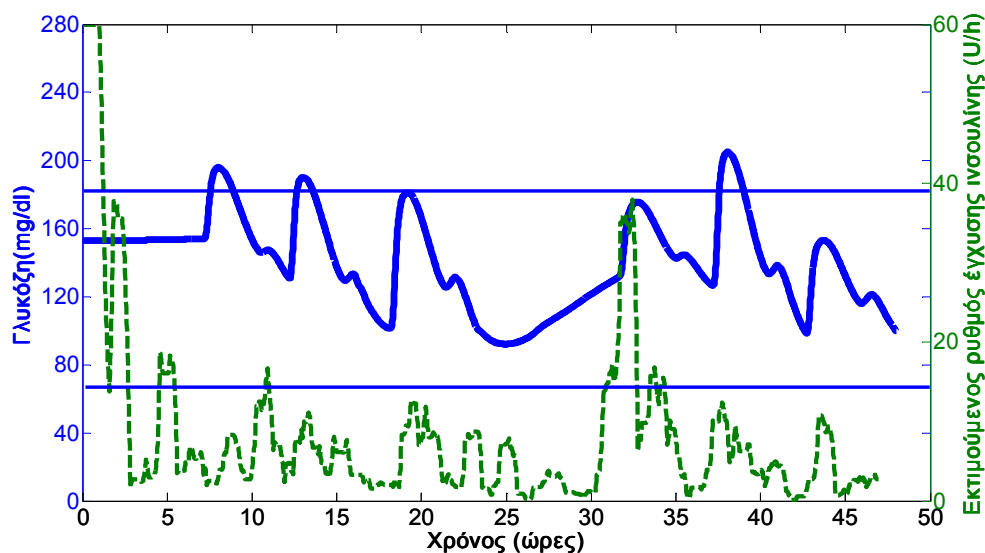
**Σχήμα 5.6 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον όγδοο ενήλικα (adult#008) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Adult#009



**Σχήμα 5.6 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμούμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον ένατο ενήλικα (adult#009) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Adult#010

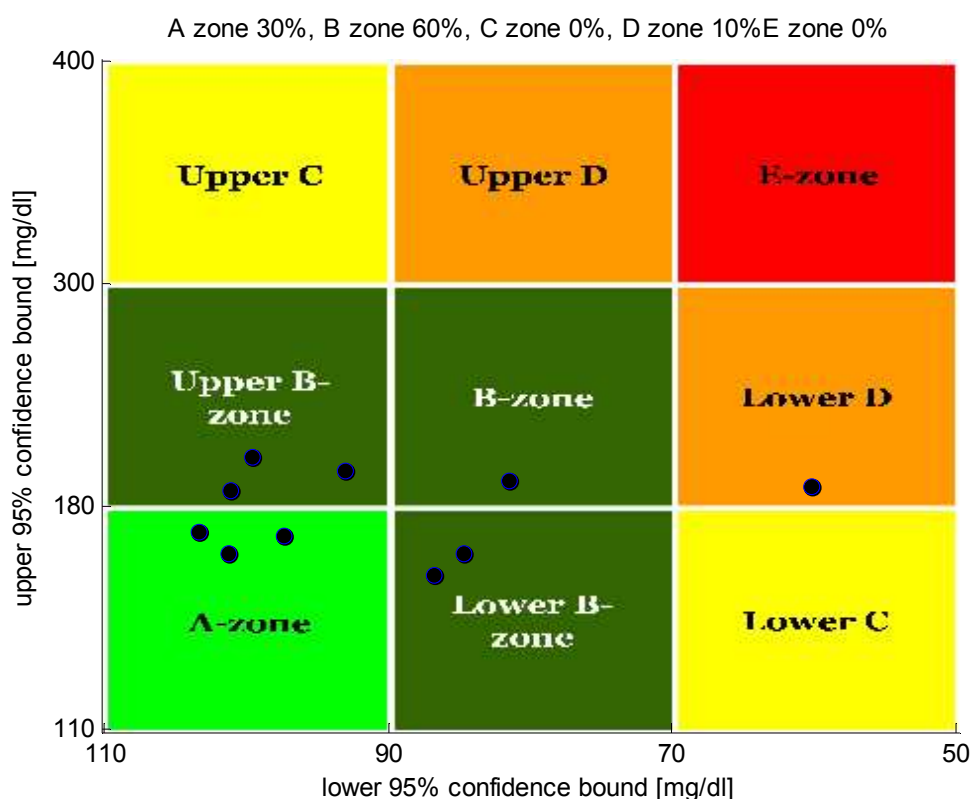


(j)

**Σχήμα 5.6 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμούμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για τον δέκατο ενήλικα (adult#010) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.



Ακολουθεί το CGVA για τους 10 ενήλικες του UVa Simulator.



**Σχήμα 5.7:** CVGA για τους 10 ενήλικες του UVa Simulator κατά τον έλεγχο με ελεγκτή βασισμένο σε μοντέλο πρόβλεψης (MPC).

Παρατηρούμε στο σχήμα 5.7 πως το 30 % των ενηλίκων βρίσκεται στη ζώνη A, το 60% στη ζώνη B ( 30 % upper B και 20 % lower B και 10% B) και 10 % στη ζώνη D. Αυτό σημαίνει πως σε έναν από τους 10 ασθενείς ο ελεγκτής αποτυγχάνει να αντιμετωπίσει την υπογλυκαιμία αλλά σε 6 από τους 10 ασθενείς παρουσιάζει καλοηθείς αποκλίσεις ελέγχου με τις τιμές γλυκόζης να κυμαίνονται μεταξύ 70-300 mg/dl. Στο υπόλοιπο 30 % γίνεται ακριβής έλεγχος και όλες οι τιμές είναι μεταξύ του 80 και του 110mg/dl, που είναι πλήρως αποδεκτές.

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται η Μέση Τιμή Γλυκόζης, η τιμή της προγευματικής γλυκόζης, η τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, το ποσοστό σε υπογλυκαιμία (<70mg/dl), το ποσοστό σε υπεργλυκαιμία (>180mg/dl), το ποσοστό των μετρήσεων που είναι μικρότερο από 50 mg/dl , το ποσοστό των μετρήσεων που ξεπερνούν τα 280 mg/dl, το ποσοστό φυσιολογικών τιμών (70mg/dl-180mg/dl), ο δείκτης χαμηλών επιπέδων γλυκόζης - Low Blood Glucose Index (LGBI), ο δείκτης

υψηλών επιπέδων γλυκόζης - High Blood glucose Index (HBGI) και ο δείκτης κινδύνου Risk Index για τους 10 ενήλικους.

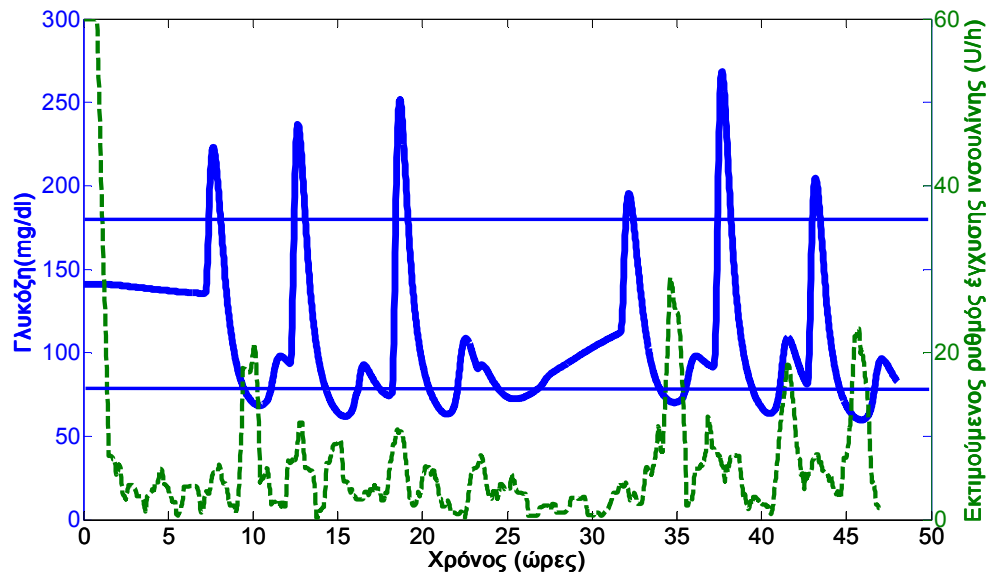
**Πίνακας 5.7:** Μέση Τιμή Γλυκόζης, τιμή της προγευματικής γλυκόζης, τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, ποσοστό σε υπογλυκαιμία (<70mg/dl), ποσοστό σε υπεργλυκαιμία (>180mg/dl), ποσοστό < 50mg/dl , ποσοστό > 280 mg/dl, ποσοστό φυσιολογικών τιμών (70mg/dl-180mg/dl), Low Blood Glucose Index(LGBI), High Blood glucose Index(HBGI), Risk Index για τους 10 ενήλικες.

ID	mean BG	pre meal BG	post meal BG	% below target	% above target	% below 50 mg/dl	% above 280 mg/dl	% within target	LBGI	HBGI	risk index
adult#001	135.04	133.60	154.00	0.00	5.97	0.00	0.00	94.03	0.44	2.23	2.67
adult#002	121.32	118.53	130.19	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.34	0.79	1.12
adult#003	134.46	134.58	139.51	0.00	0.59	0.00	0.00	99.41	0.01	1.48	1.49
adult#004	132.08	118.32	153.17	0.00	8.05	0.00	0.00	91.95	0.04	1.82	1.86
adult#005	127.65	123.24	142.35	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.07	1.14	1.21
adult#006	139.40	129.17	157.58	0.00	6.25	0.00	0.00	93.75	0.04	2.43	2.47
adult#007	128.43	120.02	140.07	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.03	1.08	1.11
adult#008	119.55	114.21	129.15	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.37	0.81	1.18
adult#009	130.39	137.66	147.99	11.45	4.79	0.00	0.00	83.76	1.58	2.16	3.74
adult#010	140.51	128.85	158.73	0.00	9.16	0.00	0.00	90.84	0.09	2.65	2.74

Από τον πίνακα 5.7 παρατηρούμε πως οι προγευματικές και μεταγευματικές τιμές γλυκόζης είναι λίγο υψηλές με αποτέλεσμα αρκετές τιμές να ξεφεύγουν από το εύρος 70 -180mg/dl των φυσιολογικών τιμών και να είναι μεγαλύτερες από 180mg/dl. Γι ' αυτό άλλωστε είναι και υψηλός ο δείκτης υψηλών επιπέδων γλυκόζης αν τον συγκρίνουμε με τον δείκτη χαμηλών επιπέδων γλυκόζης για το ίδιο άτομο. Ο δείκτης κινδύνου είναι αρκετά ικανοποιητικός καθώς οι τιμές του είναι μικρές. Οι μέσες τιμές γλυκόζης κυμαίνονται εντός φυσιολογικών ορίων και για τους 10 ενήλικους. Αξίζει να σημειωθεί πως δεν έχουμε καμία τιμή μικρότερη από 50 mg/dl ούτε μεγαλύτερη από 280 mg/dl.

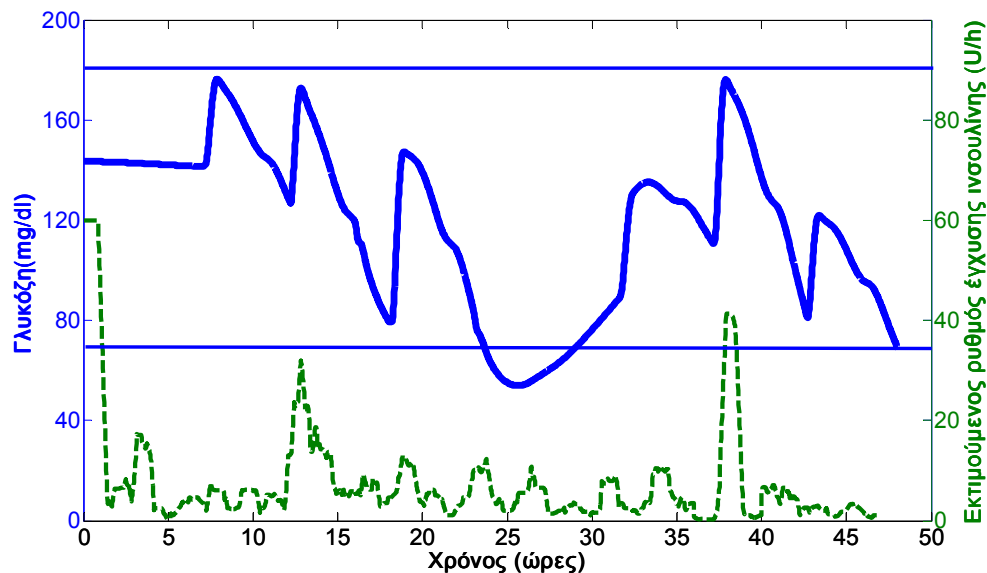
Ακολουθούν τα ίδια διαγράμματα για τα 10 παιδιά:

### Child#001



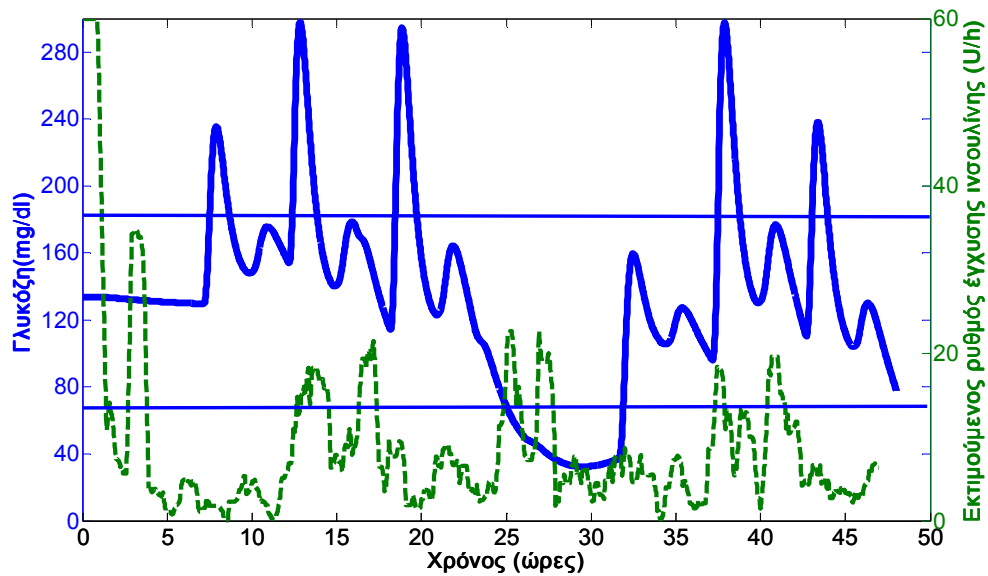
**Σχήμα 5.8:** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για το πρώτο παιδί (child#001) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Child#002



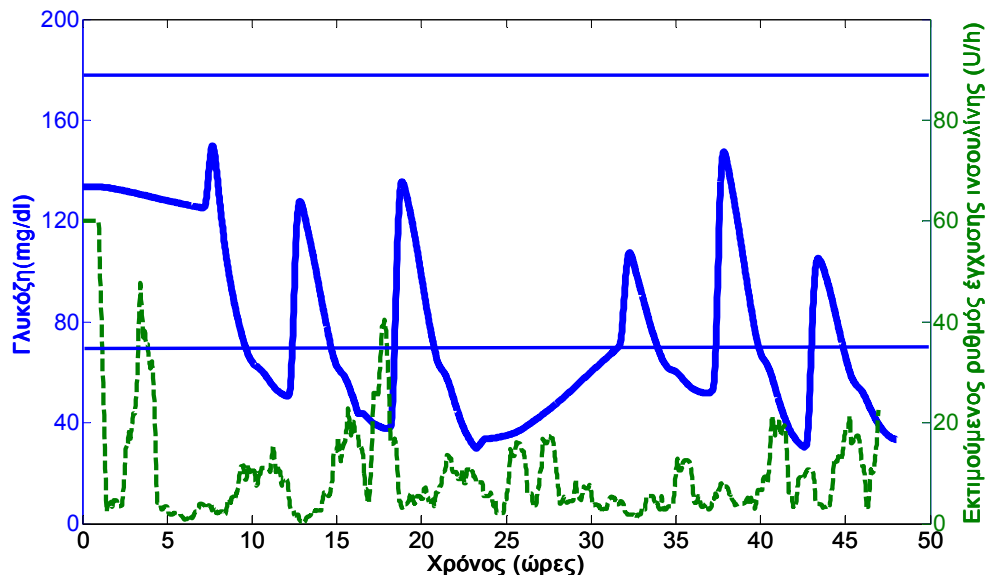
**Σχήμα 5.8 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για το δεύτερο παιδί (child#002) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Child#003



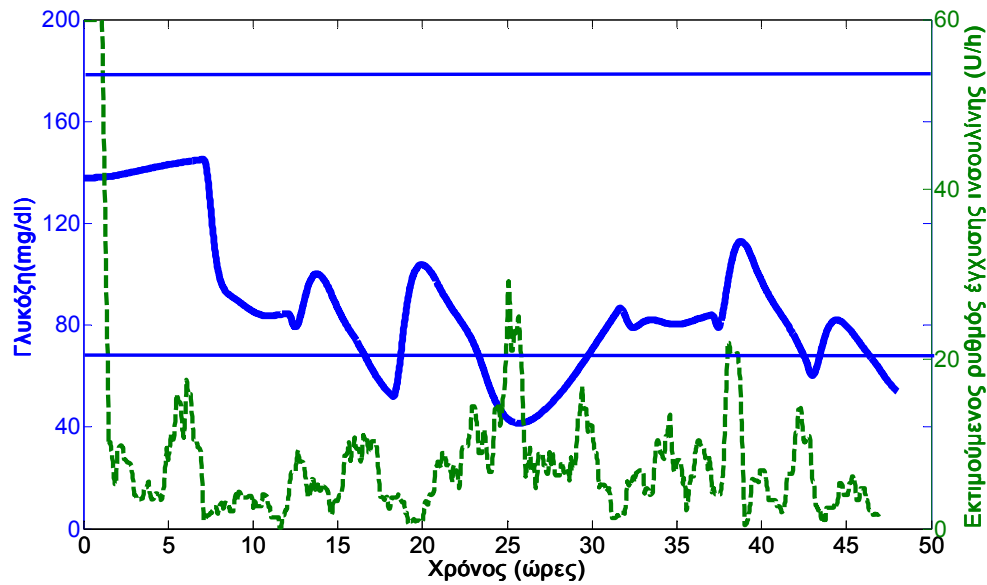
**Σχήμα 5.8 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμούμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για το τρίτο παιδί (child#003) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Child#004



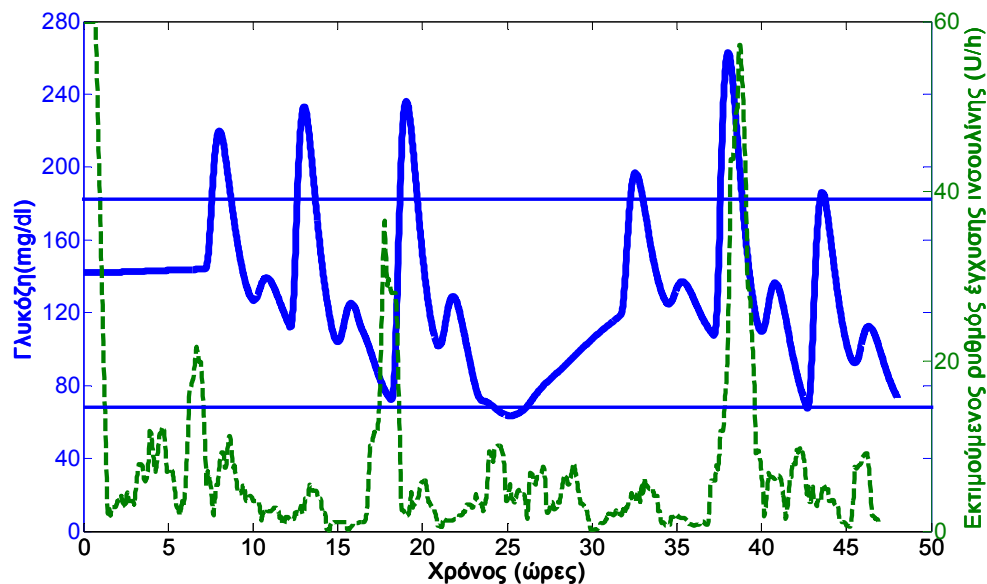
**Σχήμα 5.8 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμούμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για το τέταρτο παιδί (child#004) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Child#005



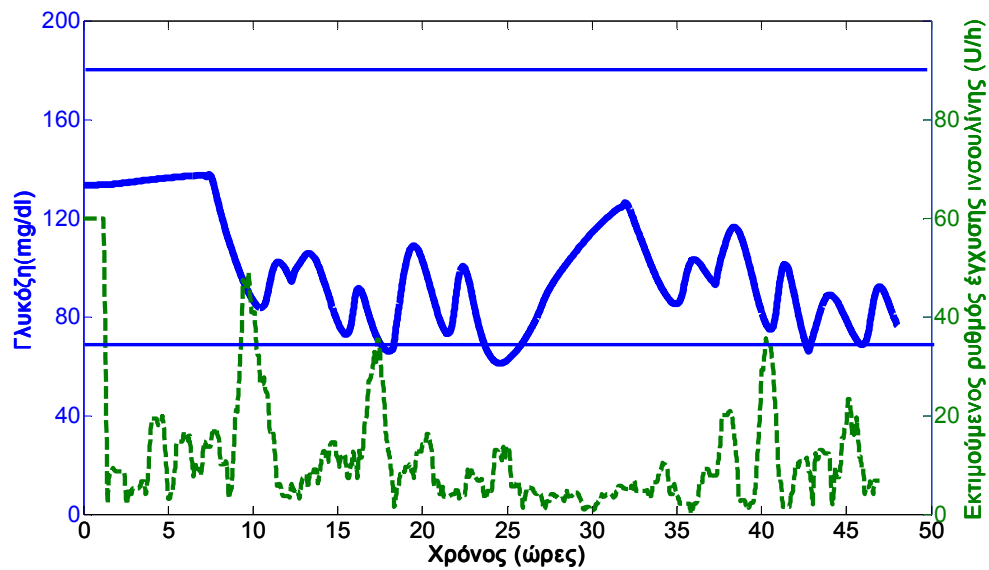
**Σχήμα 5.8 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμούμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για το πέμπτο παιδί (child#005) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Child#006



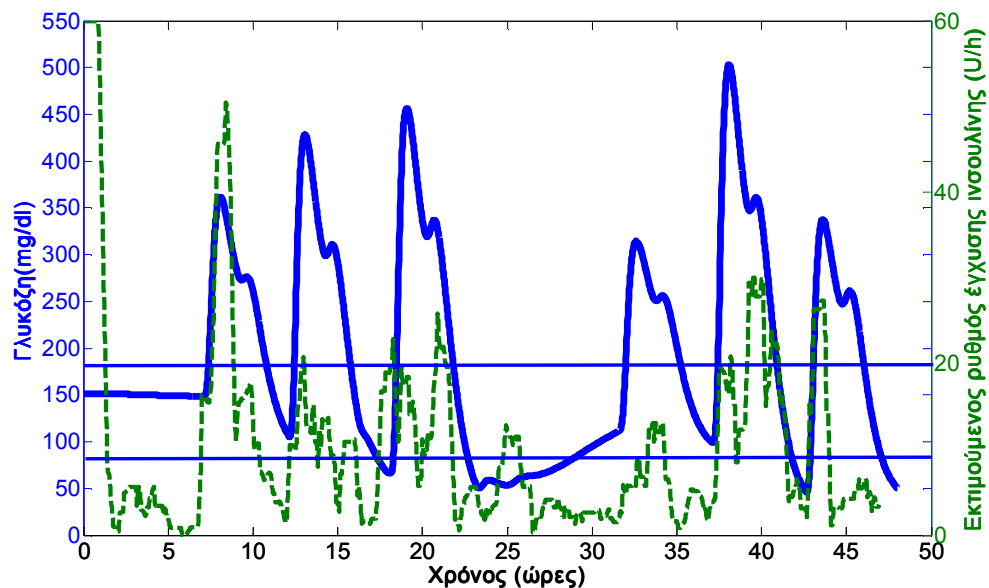
**Σχήμα 5.8 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμούμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για το έκτο παιδί (child#006) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Child#007



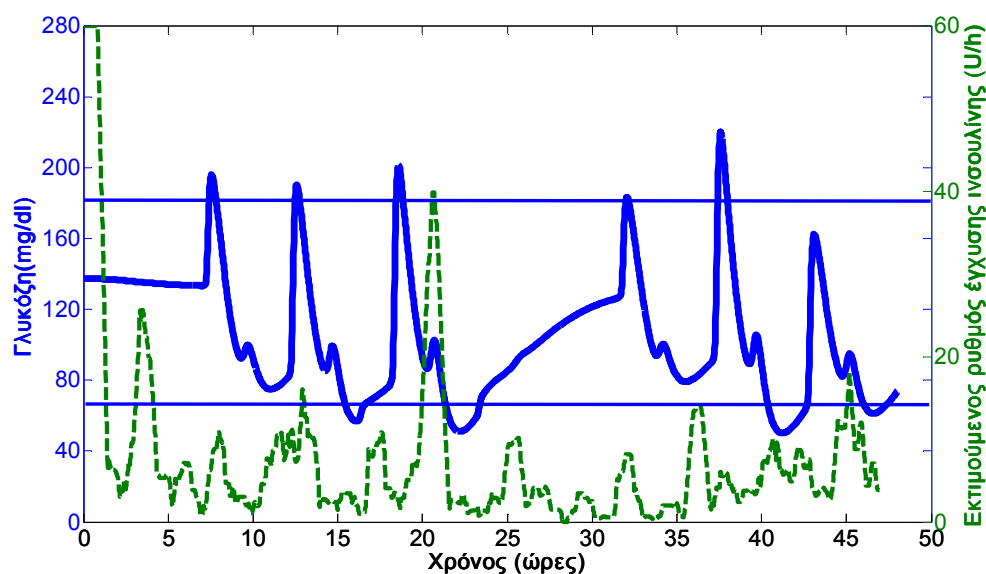
**Σχήμα 5.8 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για το έβδομο παιδί (child#007) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Child#008



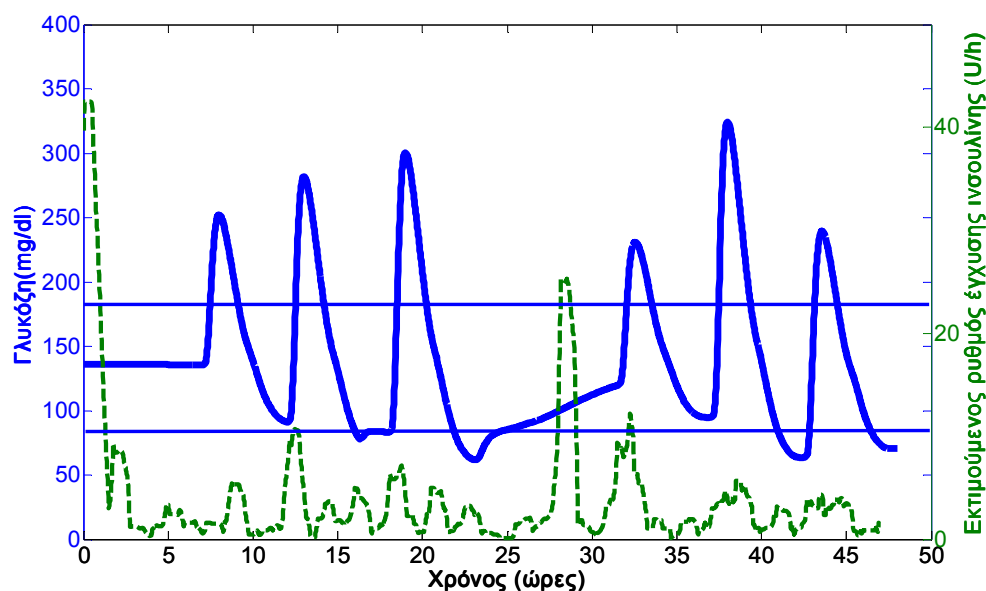
**Σχήμα 5.8 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για το όγδοο παιδί (child#008) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Child#009



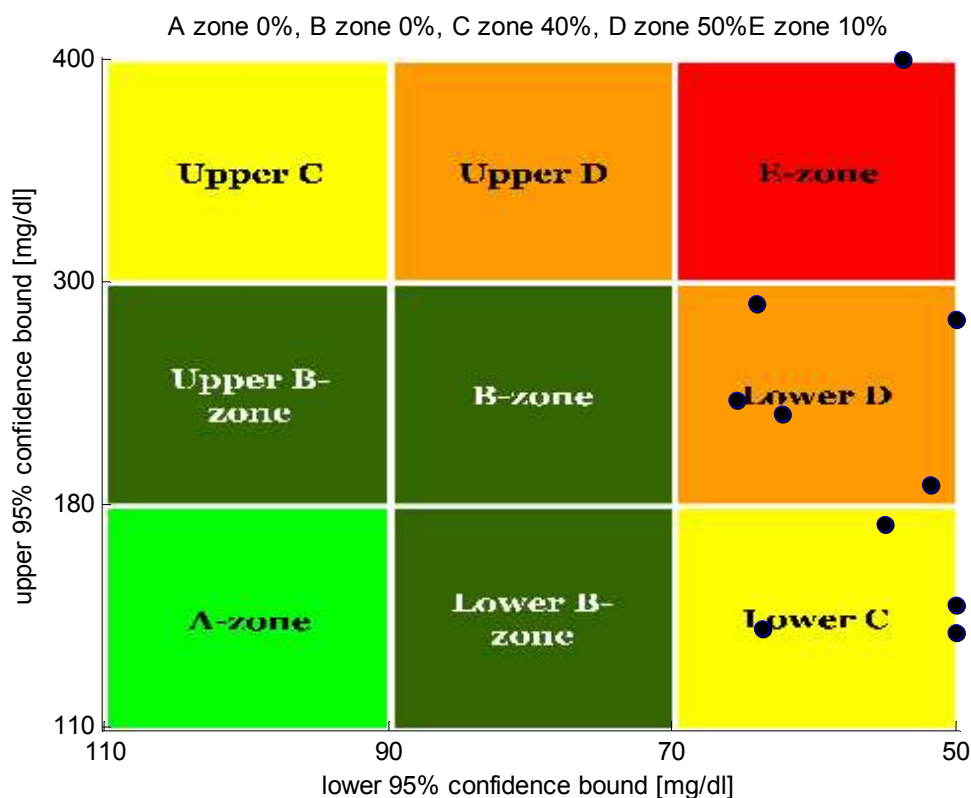
**Σχήμα 5.8 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για το ένατο παιδί (child#009) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

### Child#010



**Σχήμα 5.8 (συν.):** Συγκέντρωση της γλυκόζης (μπλε συνεχόμενη γραμμή) και αντίστοιχος εκτιμώμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) για το δέκατο παιδί (child#010) κατά τον έλεγχο με μοντέλο πρόβλεψης.

Ακολουθεί το CGVA για τα 10 παιδιά του UVa Simulator.



**Σχήμα 5.9:** CVGA για τα 10 παιδιά του UVa Simulator κατά τον έλεγχο με ελεγκτή βασισμένο σε μοντέλο πρόβλεψης (MPC).

Παρατηρούμε στο σχήμα 5.9 πως το 40 % βρίσκεται στη ζώνη C, το 50 % στη ζώνη D και ένα 10 % στη ζώνη E. Αυτό σημαίνει πως για ένα παιδί γίνεται εσφαλμένος έλεγχος, αφού το 10% βρίσκεται στη ζώνη E και κάποιες τιμές βρίσκονται εκτός φυσιολογικών ορίων και έχουμε και υπεργλυκαιμία και υπογλυκαιμία. Για 4 από τους 10 ασθενείς έχουμε υπερδιόρθωση της υπεργλυκαιμίας και για 5 από τους 10 ασθενείς έχουμε αποτυχία αντιμετώπισης της υπογλυκαιμίας.

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται η Μέση Τιμή Γλυκόζης, η τιμή της προγευματικής γλυκόζης, η τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, το ποσοστό σε υπογλυκαιμία (<70mg/dl), το ποσοστό σε υπεργλυκαιμία (>180mg/dl), το ποσοστό των μετρήσεων που είναι μικρότερο από 50 mg/dl, το ποσοστό των μετρήσεων που ξεπερνούν τα 280 mg/dl, το ποσοστό φυσιολογικών τιμών (70mg/dl-180mg/dl), ο δείκτης χαμηλών επιπέδων γλυκόζης - Low Blood Glucose Index (LGBI), ο δείκτης υψηλών επιπέδων γλυκόζης - High Blood glucose Index (HBGI) και ο δείκτης κινδύνου Risk Index για τα 10 παιδιά.



**Πίνακας 5.8:** Μέση Τιμή Γλυκόζης, τιμή της προγευματικής γλυκόζης, τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, ποσοστό σε υπογλυκαιμία (<70mg/dl), ποσοστό σε υπεργλυκαιμία (>180mg/dl), ποσοστό < 50mg/dl , ποσοστό > 280 mg/dl, ποσοστό φυσιολογικών τιμών (70mg/dl-180mg/dl), Low Blood Glucose Index(LGBI), High Blood glucose Index(HBGI), Risk Index για τα 10 παιδιά.

ID	mean BG	pre meal BG	Post meal BG	% below target	% above target	% below 50 mg/dl	% above 280md/gl	% within target	LGBI	HBGI	risk index
child#001	108.04	96.53	118.88	12.43	7.95	0.00	0.00	79.63	2.69	1.05	3.74
child#002	118.45	111.17	130.26	11.66	0.00	0.00	0.00	88.34	2.10	1.24	3.34
child#003	134.57	127.42	174.40	14.51	13.19	11.94	0.00	72.30	5.63	3.48	9.12
child#004	76.76	58.30	89.58	56.44	0.00	26.10	0.00	43.56	14.14	0.15	14.29
child#005	87.33	85.46	82.82	25.13	0.00	7.08	0.00	74.87	6.04	0.27	6.31
child#006	128.91	112.61	163.86	5.24	12.18	0.00	0.00	82.58	1.00	2.20	3.19
child#007	98.62	98.28	95.71	8.54	0.00	0.00	0.00	91.46	2.21	0.21	2.42
child#008	190.61	121.69	287.64	14.20	41.58	0.56	20.55	44.22	2.00	14.40	16.39
child#009	104.84	83.53	112.62	17.29	4.13	0.00	0.00	78.58	3.23	0.64	3.87
child#010	137.50	95.83	201.98	5.17	20.90	0.00	1.42	73.93	1.11	4.22	5.32

Η αδυναμία αντιμετώπισης της υπογλυκαιμίας φαίνεται και από το σχήμα 5.8 αφού η ινσουλίνη αδυνατεί να ακολουθήσει την καμπύλη της γλυκόζης και έτσι έχουμε αρκετές υπογλυκαιμίες όπως επίσης φαίνεται και στον πίνακα 5.8 αφού ο δείκτης κινδύνου είναι σχετικά μεγάλος. Γενικά παρατηρούμε πως τα παιδιά αποτελούν μία δύσκολη κατηγορία εικονικών ασθενών , αφού παρουσιάζονται υπεργλυκαιμίες και υπογλυκαιμίες στα περισσότερα από αυτά και τα από το σχήμα βλέπουμε πως δεν είναι καμία μέτρηση στις ζώνες A και B που είναι οι κλινικά αποδεκτές. Από τον πίνακα 5.8 βλέπουμε πως η προγευματική τιμή γλυκόζης καθώς και η μεταγευματική τιμή γλυκόζης είναι εντός των φυσιολογικών ορίων για το 90% των παιδιών αλλά παρατηρούμε πως στα περισσότερα παιδιά υπάρχει ένα σημαντικό ποσοστό γλυκόζης μικρότερο από 50 mg/dl γεγονός που αποδεικνύει πως έχουμε πολλές υπογλυκαιμίες και ο ελεγκτής αδυνατεί να τις αντιμετωπίσει. Αυτό φαίνεται και από τον δείκτη χαμηλών επιπέδων γλυκόζης που είναι υψηλός αν τον συγκρίνουμε με αυτό των ενηλίκων και εφήβων.

Στους πίνακες 5.6, 5.7 και 5.8 φαίνονται τα αποτελέσματα για τους 10 εφήβους, 10 ενήλικες και τα 10 παιδιά αντίστοιχα του UVa Simulator. Είναι αρκετά σημαντικό

πως ο δείκτης χαμηλών επιπέδων γλυκόζης είναι αρκετά χαμηλός σχεδόν σε κάθε εικονικό ασθενή γιατί αυτός ο δείκτης αποτελεί το μέτρο της συχνότητας εμφάνισης τιμών κοντά στην υπογλυκαιμία. Άρα, αφού είναι λίγες οι τιμές που βρίσκονται κοντά σε υπογλυκαιμία, θα παρατηρηθεί και μείωση της εμφάνισης των βραχυπρόθεσμων επιπλοκών του ΣΔ όπως της υπογλυκαιμίας. Ο δείκτης υψηλών επιπέδων γλυκόζης μας πληροφορεί για τις τιμές που βρίσκονται κοντά σε υπεργλυκαιμία και είναι αρκετά χαμηλός άρα θα έχουμε μείωση και των μακροπρόθεσμων επιπλοκών που οφείλονται σε υπεργλυκαιμία αλλά και των βραχυπρόθεσμων που οφείλονται σε υπεργλυκαιμία, όπως η κετοξέωση. Όσο πιο μικρός είναι ο δείκτης κινδύνου (risk index), τόσο καλύτερος έλεγχος της συγκέντρωσης των επιπέδων γλυκόζης παρατηρείται. Τέλος, αρκετά σημαντικά συμπεράσματα λαμβάνουμε και από τα CVGA διαγράμματα καθώς μας ενημερώνουν για την συνολική εικόνα του πληθυσμού και παρατηρούμε πως μόνο στα παιδιά δε γίνεται τόσο αποτελεσματικός έλεγχος.

## Κεφάλαιο 6

### Συμπεράσματα- Μελλοντική Έρευνα

Βασικό πόνημα της παρούσας διπλωματικής εργασία ήταν η ανάπτυξη, ο σχεδιασμός και η μοντελοποίηση ενός αλγορίθμου ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης, βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης. Πραγματοποιήθηκαν μια σειρά υπολογιστικών πειραμάτων με δεδομένα από τον UVa Simulator. Το μοντέλο προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης της παρούσας εργασίας, βασίζεται σε αυτοπαλινδρομικό μοντέλο κινητού μέσου όρου με εξωγενή είσοδο (ARIMAX) που ενημερώνονται σε πραγματικό χρόνο οι παράμετροί του. Οι προβλέψεις γλυκόζης στη συνέχεια συγκρίνονται με το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και το σφάλμα εισέρχεται στον βελτιστοποιητή. Ο βελτιστοποιητής ελαχιστοποιεί κατάλληλη συνάρτηση κόστους ώστε να βρεθεί ο βέλτιστος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης. Το μοντέλο προσομοίωσης μεταβολισμού γλυκόζης- ινσουλίνης, όπως και ο ελεγκτής γλυκόζης αξιολογήθηκαν σε 30 ασθενείς με ΣΔ Τύπου Ι από τους οποίους οι 10 είναι έφηβοι, οι 10 ενήλικες και οι υπόλοιποι 10 παιδιά.

#### 6.1 Συμπεράσματα

- **Μοντέλο Πρόβλεψης Γλυκόζης**

Παρατηρούμε από τους πίνακες 5.2, 5.3 και 5.4 πως οι συντελεστές συσχέτισης κατά την προσπάθεια εύρεσης των προβλέψεων της γλυκόζης είναι κοντά στη μονάδα και τα μέσα τετραγωνικά σφάλματα μικρά, γεγονός που αποδεικνύει πως οι εκτιμούμενες καμπύλες προσεγγίζουν αρκετά καλά τις πραγματικές καμπύλες γλυκόζης. Οι προβλέψεις είναι πιο κοντά στις πραγματικές τιμές όταν ο χρονικός ορίζοντας είναι 5min σε σχέση με τις προβλέψεις όταν ο χρονικός ορίζοντας είναι 30 min, γεγονός που αποδεικνύει πως όσο πιο μικρός είναι ο χρονικός ορίζοντας πρόβλεψης, τόσο πιο πολύ προσεγγίζουν οι προβλέψεις την πραγματική καμπύλη.

- **Ελεγκτής βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης**

Συνοψίζοντας, με βάση τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στο κεφάλαιο 5 και τους αντίστοιχους πίνακες και σχήματα, παρατηρούμε πως καλύτερος έλεγχος γίνεται στους εφήβους μετά στους ενήλικους και τέλος στα παιδιά. Ειδικά στα παιδιά ο ελεγκτής χρειάζεται να τροποποιηθεί ώστε να αντιλαμβάνεται τις υπογλυκαιμίες και να τις αντιμετωπίζει. Στους ενήλικες και στους εφήβους ο ελεγκτής που αναπτύχθηκε βασισμένος σε γραμμικό μοντέλο πρόβλεψης αντιμετωπίζει τις υπογλυκαιμίες και βελτιώνει σημαντικά τις υπεργλυκαιμίες έχοντας ως αποτέλεσμα να μειώνει τις διακυμάνσεις της γλυκόζης μεταξύ

διαφορετικών ασθενών (inpatient variability). Όσον αφορά τα παιδιά ο ελεγκτής παρουσιάζει χαμηλή απόδοση καθώς αδυνατεί να αντιμετωπίζει τις υπογλυκαιμίες και ο δείκτης κινδύνου είναι αρκετά υψηλός. Επομένως, απαιτείται να γίνει προσπάθεια διόρθωσης του ελεγκτή βασισμένου σε μοντέλο πρόβλεψης ώστε να ελέγχει αποδοτικά και τις περιπτώσεις των παιδιών.

## 6.2 Μελλοντική Έρευνα

Ο ελεγκτής που περιγράφηκε παραπάνω έχει πολλά περιθώρια βελτίωσης της απόδοσης του, ώστε να ελέγχει όσο το δυνατό πιο ικανοποιητικά τον έλεγχο της γλυκόζης.

Για παράδειγμα, στον RLS αλγόριθμο, ο οποίος υπολογίζει τις παραμέτρους του μοντέλου για να βρεθεί η προβλεπόμενη τιμή γλυκόζης, θα μπορούσε ο παράγοντας  $\lambda$  να μην είναι σταθερός για κάθε ασθενή αλλά να αρχίζει από μία μέγιστη τιμή, έστω 1 και όταν το σύστημα αντιλαμβάνεται μεγάλη διαφορά στις παραμέτρους του μοντέλου να μειώνεται. Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα το μοντέλο πρόβλεψης να λαμβάνει υπόψη μόνο τις πιο πρόσφατες προηγούμενες τιμές γλυκόζης.

Ακόμα, ένας τρόπος βελτίωσης του ελεγκτή θα ήταν η χρήση ενός μεταβλητού επιπέδου αναφοράς, αντί της σταθερής τιμής 110 mg/dl που χρησιμοποιήθηκε. Η ενημέρωση του επιθυμητού επιπέδου ανά τακτά χρονικά διαστήματα πλησιάζει καλύτερα τον τρόπο λειτουργίας του μεταβολισμού γλυκόζης ενός υγιούς ανθρώπου. Έτσι θα μειωθούν τα σφάλματα ανάμεσα στην επιθυμητή τιμή και την προβλεπόμενη τιμή γλυκόζης και ο βελτιστοποιητής θα παρέχει την απαραίτητη ινσουλίνη ώστε να αποφεύγονται τα υπογλυκαιμικά επεισόδια.

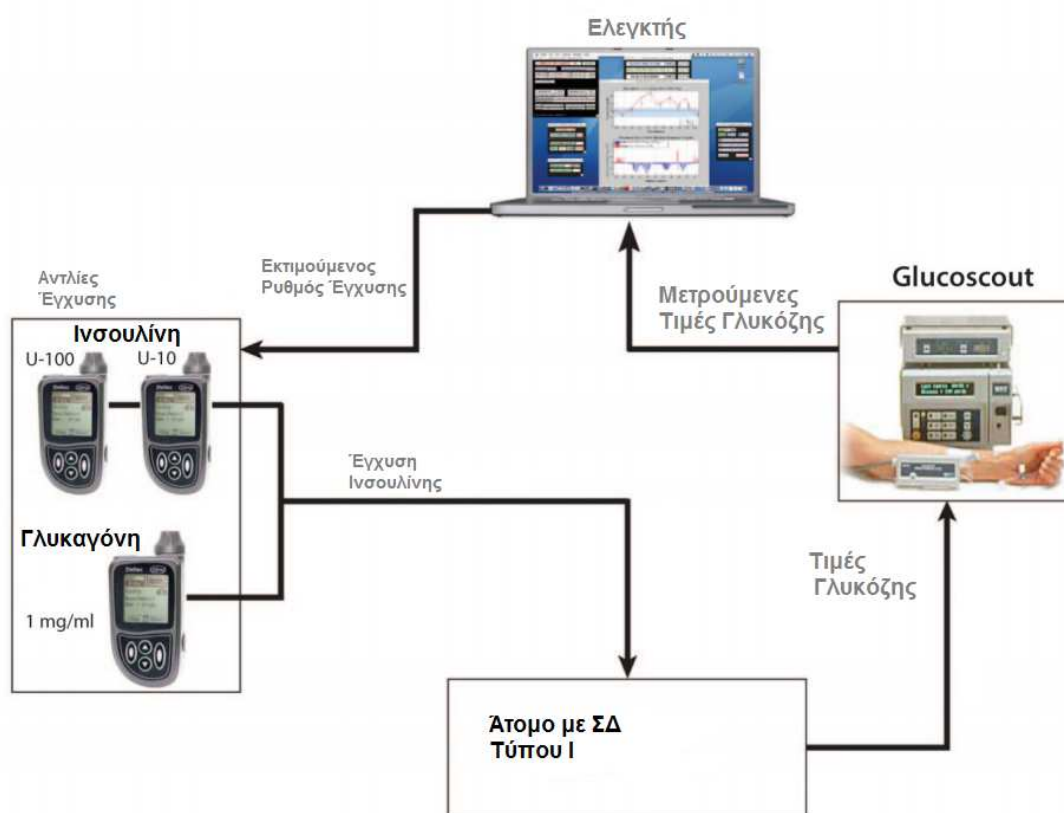
Επίσης, ο ελεγκτής ίσως να ελέγχε πιο αποδοτικά τη γλυκόζη ειδικά στα παιδιά αν το μοντέλο πρόβλεψης λάμβανε ως είσοδο όχι μόνο τους προηγούμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης αλλά και άλλα δεδομένα τα οποία επηρεάζουν άμεσα το επίπεδο της γλυκόζης, όπως η απορρόφηση της γλυκόζης από τα εντερικά τοιχώματα ή η ποσότητα των υδατανθράκων που καταναλώνει ο εικονικός ασθενής.

## 6.3 Ανοικτά Ζητήματα στην ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος

Παρά το γεγονός πως πολλά ερευνητικά κέντρα σε παγκόσμιο επίπεδο ασχολούνται καθημερινά με την ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος, το μέλλον είναι μεγάλο προκειμένου να επιτευχθεί η χρήση τους στα άτομα με ΣΔ Τύπου Ι. Υπάρχουν

αρκετές ελλείψεις και πολλά περιθώρια βελτίωσης τους για να εγκατασταθούν σε ανθρώπους.

Ένα ενδιαφέρον βήμα προς τη βελτίωση της απόδοσης του τεχνητού παγκρέατος, ανεξάρτητα από τον τύπο του ελεγκτή που αποτελείται θα ήταν η αυτόματη χορήγηση γλυκαγόνης όταν το επίπεδο της γλυκόζης είναι αρκετά χαμηλό. Με αυτόν τον τρόπο, αν δηλαδή εκτός από την χορήγηση ινσουλίνης καταφέραμε να χορηγούμε και γλυκαγόνη στον ασθενή όταν ο αλγόριθμος αντιλαμβάνεται υπογλυκαιμικό επεισόδιο, θα παρατηρούσαμε σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής του διαβητικού και εκμηδενισμό των επιπτώσεων του ΣΔ καθώς θα κινούμαστε ανάμεσα στα φυσιολογικά όρια [64].



**Σχήμα 6.1:** Διορμονική έγχυση ινσουλίνης και γλυκαγόνης σε σύστημα κλειστού βρόχου από τον El-Khatib και την ομάδα του [65].

Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα που χρήζει βελτίωσης είναι η δημιουργία αξιόπιστων συστημάτων συνεχούς μέτρησης γλυκόζης. Αν και παρέχουν πολύ χρήσιμες πληροφορίες στο άτομο με ΣΔ Τύπου Ι, αφού ξέρει κάθε χρονική στιγμή ποιο είναι το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα του, υπάρχει μια σημαντική απόκλιση από την πραγματική της τιμή, καθώς εισάγεται ένας χρόνος καθυστέρησης λόγω της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο και όχι στο πλάσμα. Άρα η ανάπτυξη ενός

συστήματος συνεχούς μέτρησης που θα δίνει ακριβή αποτελέσματα και δε θα χρειάζεται τόσο συχνή βαθμονόμηση θα βελτιώνε την ποιότητα ζωής των ατόμων με ΣΔ1 καθώς θα μείωνε τις επίπονες μετρήσεις μέσω των συμβατικών διατάξεων ώστε να γίνει η βαθμονόμηση.

Επίσης , θα πρέπει οι τιμές της γλυκόζης να αποστέλλονται εύκολα σε κάποια συσκευή του ασθενή, είτε κάποιο υπολογιστή είτε κάποιο κινητό τηλέφωνο-smartphones. Προς αυτήν την κατεύθυνση κινείται η εταιρεία Pancreum [66].

## Βιβλιογραφία

- [1] E. P. Joslin, "The treatment of diabetes with diet and exercise. Diabetic Manual for the Mutual Use of Doctor and Patient" , *Lea & Febiger*, Philadelphia, PA, ed. 5, pp. 100–12, 1933
- [2] Κ. Νικήτα, Προσομοίωση Φυσιολογικών Συστημάτων, Εκδόσεις Τζιόλα, 2010
- [3] Glycogenolysis. Wikipedia, The Free Encyclopedia <http://en.wikipedia.org/wiki/Glycogenolysis>. Ανακτήθηκε : Ιούνιος 2011
- [4] [http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108\\_2002\\_Groups/pancstems/stemcell/insulin\\_glucagon.htm](http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108_2002_Groups/pancstems/stemcell/insulin_glucagon.htm) J. Norman MD, "Normal Regulation of Blood Glucose", Ανακτήθηκε : Μάρτιος 2009
- [5] Ινσουλίνη. Wikipedia, The Free Encyclopedia <http://el.wikipedia.org/wiki/Ινσουλίνη>
- [6] Ι. Παμπούκας, Ι. Τσαβαρίδης, "Τι το νεότερο στη θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη;", *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 20, Vol. 20, pp 90-206, 2007
- [7] Chi-Chuan Tseng, Xiao-Ying Zhang, M. Michael Wolf, "Effect of GIP and GLP-1 antagonists on insulin release", *Am J Physiol Endocrinol Metab* 276: E1049-E1054, 1999
- [8] L. Brown , Elazer R. Edelman, "Optimal Control of Blood Glucose: The Diabetic Patient or the Machine?", *Science Translational Medicine* , Vol.2 , Issue 27 27ps 18 , April 2010
- [9] Διαβήτης, Wikipedia, The Free Encyclopedia, Ανακτήθηκε: 11 Ιουλίου 2011 [http://en.wikipedia.org/wiki/Diabetes\\_mellitus](http://en.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus)
- [10] F. Doyle, L. Jovanovic, D. Seborg "Glucose control strategies for treating type 1 diabetes mellitus" , *Journal of Process Control* 17: 572-576, 2007
- [11] [http://www.chem.uoa.gr/chemicals/chem\\_insulin.htm](http://www.chem.uoa.gr/chemicals/chem_insulin.htm), Ανακτήθηκε: Ιούνιος 2009
- [12] Α. Ζαντίδης , Ν. Κατσίκης , Φ. Ηλιάδης, Τ. Διδάγγελος, "Οδηγίες Αντιμετώπισης του Σακχαρώδους Διαβήτη", *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 23,1:17-77, 2010
- [13] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>, World Health Organization, Ανακτήθηκε: Ιανουάριος 2011
- [14] [http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/factsheet11\\_figures.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/factsheet11_figures.pdf), National Diabetes Fact Sheet, 2011
- [15] <http://projectdiabetes.weebly.com/global-impact.html>
- [16] S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree, H. King , "Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030", *Diabetes Care* 27:1047–1053, 2004
- [17] <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/#fast>, National Diabetes Statistics 2011
- [18] <http://www.idf.org/fact-sheets> International Diabetes Federation , Fact Sheets
- [19] "Juvenile Diabetes Research Foundation International", <http://www.idrf.org>
- [20] V.J Briscoe and S.N. Davis "Hypoglycemia in Type 1 and Type 1 diabetes: Physiology, pathophysiology and management", *Clin Diabetes*, vol. 24, no.3, pp115-121, 2006
- [21] <http://www.kidney.org/atoz/pdf/diabetes.pdf>, National Kidney Foundation, Ανακτήθηκε: 2007

- [22]C. J. Nuble “Sugar High: Diabetes The Killer Disease”, Ανακτήθηκε : Νοέμβριος 2000
- [23]“Insulin Pump And Continuous Glucose System : A Significant Step Towards Artificial Pancreas Technology”, Ανακτήθηκε: 15 Απριλίου 2006
- [24] D.C. Klonoff. “Continuous glucose monitoring: Roadmap for 21st century diabetes therapy”. *Diabetes Care*, vol. 28, no. 5, pp. 1231-1239, 2005.
- [25] G. Yee, D. C Klonoff, “Monitoring Technologies- Continuous Glucose Monitoring, Biomarkers of Glycemic Control, Artificial Pancreas”, *Diabetes Manager*, 2010
- [26]Γερασιμίδη-Βαζαίου, “Συνεχής καταγραφή Γλυκόζης Αίματος, (CGMS)”, *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 22, 2: 132-133, 2009
- [27]Jo. A. H. Ahern, E.A. Boland, R. Doane, J. J Ahern, P. Rose, M. Vincent , W. V. Tamborlane “Insulin Pump Therapy in Pediatrics: A therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups.” *Pediatric Diabetes* ,Volume 3, Issue 1, pages 10–15, March 2002.
- [28] K. Chilsom , “Highlights from JDRF’s Annual Conference 2011 in Denver”, Ανακτήθηκε : Ιανουάριος 2011
- [29] J. C. Pickup, “ Long-term use of continuous subcutaneous insulin infusion ”, *Diabetes Research and Clinical Practice*, Volume 74, Supplement 2, Pages S101-S103, December 2006
- [30] S. A. Weinzimer, G. M. Steil, K. L. Swan, J. Dziura, N. Kurtz, W. V. Tamborlane, “Fully Automated Closed-Loop Insulin Delivery Versus Semiautomated Hybrid Control in Pediatric Patients With Type 1 Diabetes Using an Artificial Pancreas” , *Diabetes Care*, Vol. 31, Number 5, May 2008
- [31] Wikipedia The Free Encyclopedia, [http://en.wikipedia.org/wiki/Artificial\\_pancreas](http://en.wikipedia.org/wiki/Artificial_pancreas) Ανακτήθηκε: Δεκέμβριος 2006
- [32] E. Renard, G. Costalat , H. Chevassus, J. Bringer “Closed loop insulin delivery using implanted insulin pumps and sensors in type 1 diabetic patient” *Diabetes Research and Clinical Practice* 74 S173–S177, 2006
- [33]“JDRF Clinical Panel Recommends Next Steps for Artificial Pancreas Clinical Testing”, Health and Medicine, November 2010  
<http://www.artificialpancreasproject.com/news/next-steps.html>
- [34] Insulin\_pump, Wikipedia, The Free Encyclopedia, [http://en.wikipedia.org/wiki/Insulin\\_pump](http://en.wikipedia.org/wiki/Insulin_pump) Ανακτήθηκε: 6 Ιουνίου 2011
- [35] C. C. Palerm, “Physiologic insulin delivery with insulin feedback: A control systems perspective,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Volume 102, issue 2, May 2011, Pages 130-137
- [36] H. Lee, B.A. Buckingham, D. M. Wilson, B. W. Bequette, “A Closed-Loop Artificial Pancreas Using Model Predictive Control and a Sliding Meal Size Estimator”, *Journal of Diabetes Science and Technology* , Volume 3, Issue 5, September 2009
- [37] R. Hovorka, V. Canonico, L.J.Chassin,U.Hauter, M. MAssi-Benedetti, and M. Orsini, “Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with Type I diabetes” , *Physiol. Meas*, vol.24, no.4 pp 905-920,2004
- [38]Y. Wang, E. Dassau, F. J. Doyle, “Closed –Loop Control of Artificial Pancreatic  $\beta$ -Cell in Type I Diabetes Mellitus Using Model Predictive Iterative Learning Control”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol.57, No.2, February 2010



- [39] L. Magni, M. Forgiione, C. Toffanin, C. Dalla Man, B. Kovatchev, G. De Nicolao, C. Cobelli, "Run-to-Run Tuning of Model Predictive Control for Type 1 Diabetes Subjects: *In Silico* Trial", *J Diabetes Sci Technol.*, 3(5) : 1091-1098, September 2009
- [40] W. L. Clarke, S. Anderson, M. Breton, S. Patek, L. Kashmer, B. Kovatchev, "Closed-Loop Artificial Pancreas Using Subcutaneous Glucose Sensing and Insulin Delivery and a Model Predictive Control Algorithm: The Virginia Experience", *Journal of Diabetes Science and Technology*, Volume 3, Issue 5, September 2009
- [41] Kalman Φίλτρο. Wikipedia, The Free Encyclopedia, [http://en.wikipedia.org/wiki/Kalman\\_filter](http://en.wikipedia.org/wiki/Kalman_filter) Ανακτήθηκε : 7 Ιουνίου 2011
- [42] R. Gillis, C. C. Palerm, H. Zisser, L. Jovanovič, D. E. Seborg, F. J. Doyle "Glucose Estimation and Prediction through Meal Responses Using Ambulatory Subject Data for Advisory Mode Model Predictive Control", *Journal of Diabetes Science and Technology*, Volume 1, Issue 6, November 2007
- [43] S. Chernetsov, A. Emelyanov, A. Karpenko "Research of Neural Network-Based Blood Glucose Level Forecasting Systems for Insulin-Dependent Diabetes Patients", *IEEE*, 2009
- [44] PID ελεγκτής, Wikipedia, The Free Encyclopedia, [http://en.wikipedia.org/wiki/PID\\_controller](http://en.wikipedia.org/wiki/PID_controller) Ανακτήθηκε : 28 Μαΐου 2011
- [45] C. C. Palerm, "Physiologic insulin delivery with insulin feedback: A control systems perspective," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Volume 102, issue 2, Pages 130-137, 2011
- [46] Y. Ramprasad, G. P. Rangaiah, S. Lakshminarayanan "Robust PID Controller for Blood Glucose Regulation in Type I Diabetics" *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2004, 43 (26), pp 8257–8268, 2004
- [47] M. Eren-Oruklu, A. Cinar, C. Colmekci, M. C. Camurdan, "Self-Tuning Controller for Regulation of Glucose Levels in Patients with Type 1 Diabetes", *American Control Conference*, 2008
- [48] Belazzi R, Nucci G., Cobelli C., "The Subcutaneous Route to Insulin-Dependent Diabetes Therapy", *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, Vol. 20, 2001
- [49] I.Y. Sanchez Chavez, R. Morales-Menendez, S.O. Martinez Chapa, "Glucose Optimal Control System in diabetes treatment." *Applied Mathematics and Computation* 209, 19–30, 2009.
- [50] E. Ruiz-Velazquez, R. Fermat, D.U. Campos-Delgado " Blood glucose control for type I diabetes mellitus: A robust tracking  $H_{\infty}$  problem ," *Control Engineering Practice*, Vol. 12 , Issue 9, pages 1179-1195, 2004
- [51] R. Hovorka, M. E. Wilinska "Simulation models for in silico testing of closed-loop glucose controllers in type 1 diabetes", *Drug discovery Today Disease Models* Vol.5, Issue 4, Pages 289-298, Winter 2008
- [52] R. Hovorka, M. E. Wilinska, L.J. Chassin, D. B. Dunger "Roadmap to the artificial pancreas", *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol.74, Supplement 2, Pages S178-S182, Dec 2006
- [53] C. Dalla Man, D. M. Raimondo, R. A. Rizza, and C. Cobelli, "GIM, Simulation Software of Meal Glucose–Insulin Model", *Journal of Diabetes Science and Technology*, Volume 1, Issue 3, May 2007

- [54]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
- [55]C. Cobelli, C. Dalla Man, G. Sparacino, L. Magni, G. De Nicolao, B. P. Kovatchev "Diabetes: Models, Signals, and Control", *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, Vol. 2, 2009.
- [56] B. P. Kovatche, M. Breton , C.Dalla Man, C. Cobelli, "In Silico Preclinical Trials: A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes," *Journal of Diabetes Science and Technology* , Volume 3, Issue 1, January 2009
- [58]M. Eren-Oruklu, A. Cinar, L. Quinn, D. Smith "Adaptive Control Strategy for regulation of blood glucose levels in patients with type 1 diabetes", *Journal of Process Control, Science Direct*, April 2009
- [59]M.Eren, A. Cinar, Laretta Quinn, D.Smith "Adaptive Control Strategy for glucose regulation using recursive linear models," *10<sup>th</sup> International IFAC Symposium on Computer Applications in Biotechnology*, Vol. 1, June 4-6, 2007, Cancun, Mexico
- [60]S.LShah,W.R. Cluett, "Recursive least-squares estimation schemes for self-tuning control", *Can. J. Chem. Eng.* 69 ,89-96, 1991
- [61]M. Ottavian, M.Barolo, H.Zisser, E. Dassau, D. E. Seborg "Improved blood glucose control for critically ill subjects", *Journal of Process Control* 21 , 331-342, 2011
- [62] 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 Trans Biomed Eng.*, 2011
- [63]Simulator User guide, UVa Simulator
- [64]M. Aviad, "An implantable Artificial Pancreas: Could it cure Diabetes? ", *A Sweet life*, June 2011
- [65]F. H. El-Khatib, S. J. Russell, D. M. Nathan, R. G. Sutherlin, E. D. R. Damiano, "A Bi-hormonal closed-loop artificial pancreas for Type 1 diabetes." *Sci. Transl. Med.* 2, 27ra27 , 2010
- [66] <http://pancreum.com/index.html> *Control Engineering Practice*, Vol. 12, Issue 9, pages 1179-1195, September 2004