



# Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών & Μηχανικών Υπολογιστών  
Εργαστήριο Βιοϊατρικών Προσομοιώσεων και  
Απεικονιστικής Τεχνολογίας (BIOSIM)

Διπλωματική Εργασία

## Ανάπτυξη Διορμονικού Ελεγκτή Γλυκόζης βασισμένου σε Προβλεπτικό Έλεγχο για Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1



Κουντουρής Γεώργιος

Σεπτέμβριος 2018

Επιβλέπουσα καθηγήτρια:  
Κωνσταντίνα Νικήτα





# Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική υλοποιήθηκε στο εργαστήριο Βιοϊατρικών Προσομοιώσεων και Απεικονιστικής Τεχνολογίας (BIOSIM) υπό την επίβλεψη της καθηγήτριας Κωσταντίνα Νικήτα την οποία θα ήθελα να ευχαριστήσω για την άριστη συνεργασία καθ' όλη την πορεία εκπόνησής της. Επιπλέον ιδιαίτερα ευχαριστώ την Διδακτορικό Κωσταντία Ζαρκογιάννη και τη Μαρία Αθανασίου για την πολύτιμη βοήθεια τους στο τεχνικό κομμάτι της παρούσας εργασίας. Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου και τους φίλους μου που με στήριξαν σε όλη την διάρκεια των σπουδών μου.

Κουντουρής Γεώργιος,  
Αθήνα, 20/10/2018



# Περίληψη

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η σχεδίαση, η ανάπτυξη και η αξιολόγηση ενός αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης για άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔΤ1). Ο ελεγκτής γλυκόζης χρησιμοποιεί την υποδόρια οδό και εκτιμά σε πραγματικό χρόνο τον βέλτιστο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και γλυκαγόνης σε άτομα με ΣΔΤ1, που εφαρμόζουν Διάταξη Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης (ΔΣΜΓ), Αντλία Συνεχούς Έγχυσης Ινσουλίνης (ΑΣΕΙ) και Αντλία Συνεχούς Έγχυσης Γλυκαγόνης (ΑΣΕΓ). Ο αλγόριθμος ελέγχου είναι υβριδικός, καθώς σε καταστάσεις νηστείας εκτιμά τον βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης με βάση τον δυορμονικό, κλειστού βρόχου νόμο ελέγχου, ενώ ενσωματώνει ανακοινώσεις γευμάτων και υπολογίζει τις προγευματικές δόσεις ινσουλίνης με βάση την αναλογία ινσουλίνης-υδατανθράκων και την περιεχόμενη ποσότητα υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα. Ο αλγόριθμος ελέγχου, η ΔΣΜΓ, η ΑΣΕΙ και η ΑΣΕΓ συνθέτουν το Τεχνητό Πάγκρεας (ΤΠ), ένα σύστημα ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου που διατηρεί τα επίπεδα γλυκόζης εντός των επιτρεπτών ορίων και υποκαθιστά την ελαττωματική λειτουργία του φυσιολογικού παγκρέατος στα άτομα με ΣΔ.

Η ανάπτυξη του διορμονικού ελεγκτή γλυκόζης βασίζεται σε προβλεπτικό ελεγκτή (Model Predictive Control –MPC). Ο ελεγκτής λαμβάνει ως είσοδο πληροφορίες σχετικά με τις πρόσφατες καταγραφές γλυκόζης, τους πρόσφατους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και γλυκαγόνης και τα λαμβανόμενα γεύματα. Για την ανάπτυξη του ενσωματωμένου μοντέλου πρόβλεψης των μελλοντικών επιπέδων γλυκόζης εφαρμόζονται τεχνικές μοντελοποίησης βασισμένες στη χρήση προσαρμοστικού αυτοπαλινδρομικού μοντέλου κινητού μέσου όρου με εξωγενή είσοδο και φίλτρου Kalman. Οι προβλέψεις γλυκόζης εισέρχονται στον βελτιστοποιητή, όπου ελαχιστοποιείται κατάλληλη τετραγωνική συνάρτηση κόστους για τον υπολογισμό του βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης και γλυκαγόνης. Η ρύθμιση των παραμέτρων της συνάρτησης κόστους του ελεγκτή πραγματοποιείται με στόχο την ομαλή ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης. Η αξιολόγηση της απόδοσης του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης πραγματοποιήθηκε *in silico*, με χρήση των εικονικών πληθυσμών ενηλίκων, παιδιών και εφήβων του προσομοιωτή UVa T1DM Simulator. Συγκεκριμένα, αξιολογήθηκε η ικανότητα του ελεγκτή γλυκόζης να διαχειρίζεται περιόδους νηστείας, διαταραχές γευμάτων, καθυστερήσεις λόγω της χρήσης της υποδόριας οδού, ανακρίβειες στις μετρήσεις γλυκόζης, καθώς και τη διαφορετική συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης που υφίσταται ανάμεσα στα άτομα με ΣΔΤ1 (inter-patient variability).

**Λέξεις κλειδιά:** Σακχαρώδης Διαβήτης, γλυκόζη, ινσουλίνη, Τεχνητό Πάγκρεας, υποδόρια οδός, ελεγκτής βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης, αυτοπαλινδρομικό μοντέλο, ARMAX, φίλτρο Kalman



# Abstract

The present thesis aims to design, the development and the evaluation of a glucose control algorithm for patients with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). The controller uses the subcutaneous route and provides real time estimations of the appropriate insulin and glucagon infusion rates for T1DM patients, applying Continuous Glucose Monitoring Systems (CGMS), Subcutaneous Insulin Infusion Pumps (SIIP) and Subcutaneous Glucagon Infusion Pumps (SGIP). The control algorithm is hybrid, since at fasting conditions estimates an insulin basal rate based on the dual hormone closed loop control, while integrating meal announcements and calculates pre meal doses of insulin, based on the insulin-carbohydrates analogy and the amount of carbohydrates contained in the meals taken. The glucose controller closes the loop between the CGMS, the SIIP and the SGIP toward the development of “Artificial Pancreas”, i.e. a closed loop glucose control system aiming at maintain the glucose levels in the desired limits and substitute the physiological pancreas, which dysfunctions in the case of DM.

The development of the dual-hormone glucose controller is based on Model Predictive Control (MPC). The controller receives as an input information of recent glucose recording, recent rates of insulin and glucagon infusions and meal announcements. For the development of the built-in prediction model which estimates the future glucose level predictions, modeling techniques are applied based on the use of an adaptive autoregressive moving average model (ARMAX) and Kalman filter. The optimizer uses the glucose predictions as an input, where an appropriate square cost function is minimized and calculates the optimal insulin and glucagon infusion. The cost function of the controller is adjusted to smoothly regulate the glucose levels. The evaluation of the performance of the glucose control algorithm was performed in silico using the virtual adults, children and adolescences of the UVa T1DM Simulator. Specifically, the controller was tested against its ability to handle fasting conditions, meal disturbances, delays due to the use of the subcutaneous route, inaccuracies connected to glucose measurement noise and the interpatient variability.

**Key words:** Diabetes Mellitus, glucose, insulin, glucagon, subcutaneous route, Artificial Pancreas, MPC, ARMAX, Kalman filter



# Ορολογία Αναφοράς

Ορολογία	Επεξήγηση
<b>ΣΔΤ1</b>	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
<b>ΔΣΜΓ</b>	Διάταξη συνεχούς μέτρησης γλυκόζης
<b>ΑΣΕΙ</b>	Αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης
<b>ΑΣΕΓ</b>	Αντλία συνεχούς έγχυσης γλυκαγόνης
<b>ΤΠ</b>	Τεχνητό Πάγκρεας



# Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες .....	3
Περίληψη .....	4
Abstract .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Ορολογία Αναφοράς .....	6
Πίνακας Περιεχομένων .....	7
Λίστα Πινάκων .....	9
Λίστα Εικόνων .....	9
Λίστα Σχημάτων .....	10
Λίστα Χαρτών .....	12
Κεφάλαιο 1 <sup>ο</sup> .....	1
1. Θεωρητικό Υπόβαθρο .....	1
1.1 Ομοιόσταση Γλυκόζης .....	1
1.2 Ορμόνες Ελεγκτές .....	4
1.3 Σακχαρώδης Διαβήτης .....	10
1.4 Στατιστικά στοιχεία .....	16
Κεφάλαιο 2 <sup>ο</sup> .....	20
2. Γλυκαιμικός Έλεγχος .....	20
2.1 Εισαγωγή .....	20
2.2 Ινσουλινοθεραπεία .....	21
2.3 Μέθοδοι Εξωγενούς Χορήγησης της Ινσουλίνης .....	24
2.4 Συστήματα Μέτρησης Γλυκόζης .....	26
2.5 Άλλες Θεραπευτικές Αγωγές .....	31
2.6 Τρόποι Αποφυγής Υπογλυκαιμίας .....	34
Κεφάλαιο 3 <sup>ο</sup> .....	36
3. Τεχνητό Πάγκρεας .....	36
3.1 Εισαγωγή .....	36
3.2 Χαρακτηριστικά Τεχνητού Παγκρέατος .....	37
3.2 Προσομοίωση Φυσιολογικών Μοντέλων .....	40
3.3 Αλγόριθμοι Ελέγχου Κλειστού Βρόγχου .....	44



3.4 Δυορμονικοί Ελεγκτές.....	47
Κεφάλαιο 4 <sup>ο</sup> .....	53
4. Μεθοδολογία και εξοπλισμός .....	53
4.1 Εισαγωγή.....	53
4.2 Μεθοδολογία.....	54
4.3 Γραμμικό Μοντέλο.....	55
4.4 Χώρος κατάστασης .....	59
4.5 Φίλτρο Kalman .....	59
4.6 Υλοποίηση Δυορμονικού Ελεγκτή .....	61
Κεφάλαιο 5 <sup>ο</sup> .....	69
5.Αξιολόγηση Αποτελεσμάτων .....	69
5.1 Εισαγωγή.....	69
5.2 Αξιολόγηση Μοντέλου Προβλέψης.....	70
5.3 Αξιολόγηση Αλγορίθμου Ελέγχου Γλυκόζης.....	78
Κεφάλαιο 6 <sup>ο</sup> .....	106
6. Συμπεράσματα και Μελλοντική Έρευνα .....	106
6.1 Συμπεράσματα.....	106
6.2 Προτεινόμενη Μελλοντική Έρευνα .....	107





# Λίστα Πινάκων

**Πίνακας 1:** Ποσοστά μη διαγνωσμένων ασθενών ανα περιοχή.

**Πίνακας 2:** Μελέτες δυορμονικών ΤΠ και χαρακτηριστικά τους.

**Πίνακας 3:** Προφίλ ημερήσιων γευμάτων.

**Πίνακας 4:** Παράθεση σημαντικών αποτελεσμάτων από την προσομοίωση των Ενηλίκων.

**Πίνακας 5:** Παράθεση σημαντικών αποτελεσμάτων από την προσομοίωση των Εφήβων.

**Πίνακας 6:** Παράθεση σημαντικών αποτελεσμάτων από την προσομοίωση των Παιδιών.

# Λίστα Εικόνων

**Εικόνα 1:** Η περίθαλψη του διαβήτη θέλει ιδιαίτερη προσοχή.

**Εικόνα 2:** Ο ΣΔΤ1 προκαλείται από την προοδευτική απώλεια των βκυττάρων, οφειλόμενη σε χρόνια φλεγμονή και καταστροφή των νησιδίων (νησιδίτιδα), όπως φαίνεται στην ιστολογική τομή νεοδιαγνωσθέντα διαβητικού.

**Εικόνα 3:** Αντισώματα κατά των κυττάρων νησιδίων του παγκρέατος σε άτομο με ΣΔΤ1 μπορούν να ανιχνευθούν με έμμεσο ανοσοφθορισμό.

**Εικόνα 4:** Φορητή συσκευή στυλό, για υποδόρια ένεση ινσουλίνης.

**Εικόνα 5:** Διάταξη συνεχούς μέτρησης Dexcom.

**Εικόνα 6:** Μέτρηση γλυκόζης με fingerstick.

**Εικόνα 7:** Εμφυτεύσιμος υποδόριος αισθητήρας που χρησιμοποιεί ανίχνευση φθορισμού.

**Εικόνα 8:** Μη επεμβατική διάταξη. Η πίεση που ασκείται απο το περιβραχιόνιο παρεμποδίζει προσωρινά τη ροή αίματος στο δάκτυλο, δημιουργώντας νέα δυναμική που παράγει ισχυρό οπτικό σήμα, αποδίδοντας καλή αναλογία σήματος-θορύβου.

**Εικόνα 9:** Διάταξη συνεχούς μέτρησης γλυκόζης και αντλία ινσουλίνης.



# Λίστα Σχημάτων

**Σχήμα 1:** Ροή γλυκόζης κατά την απορροφητική φάση.

**Σχήμα 2:** Το γαλακτικό οξύ που σχηματίζεται από τη γλυκόλυση στους μυς, καθώς και αμινοξέα που προέρχονται από πρωτεόλυση των πρωτεϊνών, αλλά και η γλυκερόλη που σχηματίζεται από τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό, αποτελούν τα κύρια, μη υδατανθρακικά, πρόδρομα μόρια που χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση της γλυκόζης στο ήπαρ.

**Σχήμα 3:** Αύξηση ινσουλίνης ως αντίδραση στην αύξηση της γλυκόζης πλάσματος

**Σχήμα 4:** Αύξηση γλυκαγόνης ως αντίδραση στην μείωση της γλυκόζης πλάσματος.

**Σχήμα 5:** Ρύθμιση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα .

**Σχήμα 6:** Το φαινόμενο της ινκρετίνης. Απεικονίζεται η διαφορά εκκρινόμενης ινσουλίνης όταν η γλυκόζη χορηγείται από το στόμα σε σχέση με την ποσότητα ινσουλίνης που εκκρίνεται όταν η γλυκόζη χορηγηθεί ενδοφλέβια.

**Σχήμα 7:** Λόγοι εμφάνισης διαβήτη τύπου 2.

**Σχήμα 8:** Συμπτώματα υπογλυκαιμίας.

**Σχήμα 9:** Η έκκριση ινσουλίνης σε ένα υγιές άτομο. Σκοπός της θεραπείας είναι να μιμηθούμε αυτές τις αποκρίσεις.

**Σχήμα 10:** Διαφορετικοί τύποι ινσουλίνης με διαφορετική δράση.

**Σχήμα 11:** Προκαθορισμένοι τύποι δόσεων 'bolus' των συστημάτων συνεχούς έγχυσης.

**Σχήμα 12:** Τεχνητό Πάγκρεας και ένα γενικό πρότυπο σχεδιασμού.

**Σχήμα 13:** Αρχιτεκτονική ανάπτυξης T.Π.

**Σχήμα 14:** Αρχή του προβλεπτικού ελεγκτή.

**Σχήμα 15:** Το σύστημά μας, δέχεται μια εξωτερική είσοδο που είναι οι μετρήσεις του αισθητήρα και έχει δύο εξόδους την ινσουλίνη και την γλυκαγόνη.

**Σχήμα 16:** Φαίνονται οι αποκρίσεις του ασθενή για 0.2 U ινσουλίνης και για 0.05 mg γλυκαγόνης. Με κόκκινο είναι οι τιμές του simulator και με μπλε οι τιμές των προσεγγίσεων, για τον ασθενή έφηβο 2.



**Σχήμα 17:** Φαίνονται οι αποκρίσεις του ασθενή για 0.2 U ινσουλίνης και για 0.05 mg γλυκαγόνης. Με κόκκινο είναι οι τιμές του simulator και με μπλε οι τιμές των προσεγγίσεων, για τον ασθενή ενήλικα 9.

**Σχήμα 18:** Καθορισμός χρονικού ορίζοντα πρόβλεψης.

**Σχήμα 19:** Η τροχιά που ακολουθεί ο ελεγκτής ανάλογα την τιμή των προβλέψεων ( $\hat{y}_{k|k} = 117$ ,  $\hat{y}_{k|k} = 95$ ).

**Σχήμα 20:** Καθορισμός βασικού ρυθμού.

**Σχήμα 21:** Τρόπος υπολογισμού προγευματικής δόσης.

**Σχήμα 22:** Απεικόνιση προβλέψεων (κόκκινη γραμμή) και μετρήσεων της ΔΣΜΓ (μπλε γραμμή) των επιπέδων γλυκόζης με χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 5 λεπτά.

**Σχήμα 23:** Απεικόνιση προβλέψεων (κόκκινη γραμμή) και μετρήσεων της ΔΣΜΓ (μπλε γραμμή) των επιπέδων γλυκόζης με χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτά.

**Σχήμα 24:** Απεικόνιση προβλέψεων (κόκκινη γραμμή) και μετρήσεων της ΔΣΜΓ (μπλε γραμμή) των επιπέδων γλυκόζης με χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 5 λεπτά.

**Σχήμα 25:** Απεικόνιση προβλέψεων (κόκκινη γραμμή) και μετρήσεων της ΔΣΜΓ (μπλε γραμμή) των επιπέδων γλυκόζης με χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτά.

**Σχήμα 26:** Control Variability Grid Analysis (CVGA).

**Σχήμα 27:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Ενήλικες 1,2. Σε κάθε Ενήλικα αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.

**Σχήμα 28:** Η CVGA ανάλυση για τους ενήλικες.

**Σχήμα 29:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Έφηβους 1,2. Σε κάθε Έφηβο αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.

**Σχήμα 30:** Η CVGA ανάλυση για τους εφήβους.

**Σχήμα 31:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τα Παιδιά 1,2. Σε κάθε Παιδί αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.

**Σχήμα 32:** Η CVGA ανάλυση για τα παιδιά.



# Λίστα Χαρτών

**Χάρτης 1:** Η παγκόσμια αύξηση του σακχωρώδους διαβήτη.

**Χάρτης 2:** Ενήλικοι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

**Χάρτης 3:** Εκτιμώμενος ρυθμός αύξησης του διαβήτη αναλογικά με τον πληθισμό της χώρας.



# Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>

## 1. Θεωρητικό Υπόβαθρο

*Στο κεφάλαιο αυτό αναλύεται το θεωρητικό κομμάτι της παρούσας διπλωματικής, κάνοντας ταυτόχρονα μια εισαγωγή στο αντικείμενο του δυορμονικού παγκρέατος.*

### 1.1 Ομοιόσταση Γλυκόζης

Τον μεταβολισμό του ανθρώπου τον χαρακτηρίζουν δύο φάσεις. Η απορροφητική κατά την οποία τα θρεπτικά συστατικά εισέρχονται στο αίμα και ακολουθεί κάποιο γεύμα και η μεταπορροφητική φάση κατά την οποία οι απαραίτητες πηγές ενέργειας πρέπει να απορροφηθούν από τις διάφορες ενεργειακές αποθήκες του σώματος μας. Τα θρεπτικά συστατικά απαιτούν περίπου 4 ώρες για να απορροφηθούν πλήρως. Τα τρία γεύματα ημερησίως που είναι το σύνηθες μπορεί να θέτουν τον οργανισμό σε μεταπορροφητική φάση και πάνω από 2 φορές την ημέρα. Ένα μέρος από τα θρεπτικά συστατικά που πέπτονται κατά τη διάρκεια της απορροφητικής φάσης παρέχει το ενεργειακό υπόστρωμα για τις άμεσες ανάγκες του οργανισμού. Το υπόλοιπο μέρος αυτών προστίθεται στις ενεργειακές αποθήκες του σώματος. Το σύνολο αυτών των αποθηκών επιτρέπουν στον οργανισμό να λειτουργεί φυσιολογικά κατά τη περίοδο νηστείας (μη πρόσληψη τροφής για μεγαλύτερο διάστημα των 24 ωρών) ακόμα και για μερικές εβδομάδες.

Οι τρεις κύριες κατηγορίες θρεπτικών συστατικών είναι οι υδατάνθρακες, τα λίπη και οι πρωτεΐνες. Οι υδατάνθρακες αποτελούν την μεγαλύτερη σε θερμίδες ενεργειακή πηγή. Οι υδατάνθρακες και οι πρωτεΐνες παραδίδονται στην κυκλοφορία, κυρίως με τη μορφή μονοσακχαριτών και αμινοξέων, αντίστοιχα [51].

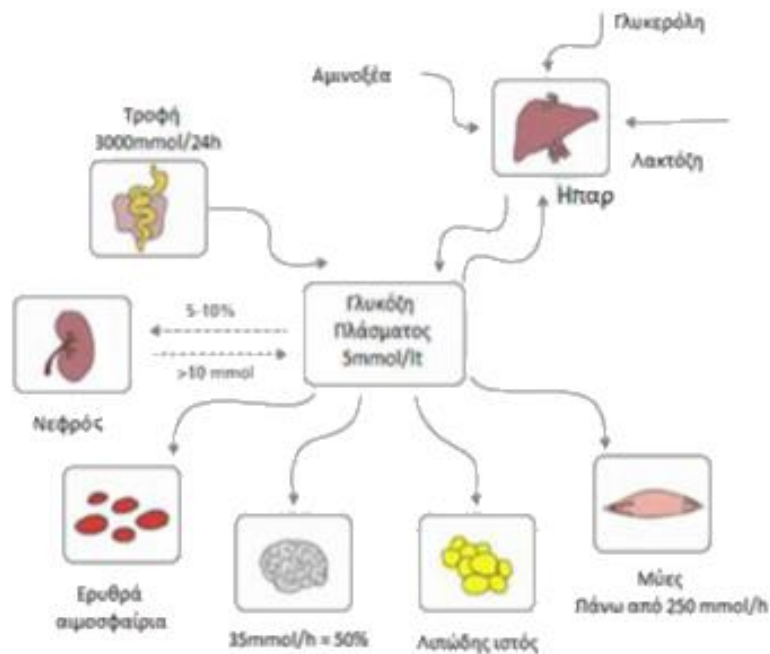
Η απορροφώμενη γλυκόζη είναι ο πιο συχνός υδατάνθρακας. Άλλοι δύο που απαντώνται είναι η φρουκτόζη και η γαλακτόζη. Όλα όμως τα σάκχαρα μετατρέπονται σε γλυκόζη στο ήπαρ είτε ακολουθούν τους ίδιους δρόμους που ακολουθεί η γλυκόζη, για αυτό και γίνεται γενική αναφορά σε εκείνη μιλώντας για το σύνολο των απορροφώμενων υδατανθράκων. Μεγάλη ποσότητα της απορροφώμενης γλυκόζης εισέρχεται στα κύτταρα και καταβολίζεται σε διοξείδιο του άνθρακα και νερό παρέχοντας την ενέργεια που απαιτεί ο σχηματισμός του ATP (ενεργειακό νόμισμα). Το γεγονός ότι η γλυκόζη αποτελεί την κυριότερη πηγή ενέργειας κατά την απορροφητική φάση συμβαίνει γιατί οι σκελετικοί μύες καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο τμήμα της σωματικής μάζας και αποτελούν ιστό που έχει μεγάλη ανάγκη ενέργειας, ακόμη και



στην ηρεμία. Κατά την απορροφητική φάση, οι σκελετικοί μύες καταβολίζουν την περισσότερη γλυκόζη μετατρέποντας, όμως, ένα τμήμα αυτής της ποσότητας στον πολυσακχαρίτη γλυκογόνο, το οποίο στη συνέχεια και αποθηκεύουν στο ενδοκυτταρικό χώρο [51].

Γλυκόζη καταναλώνουν επίσης και τα κύτταρα του λιπώδους ιστού, για να αποκομίσουν την ενέργεια που χρειάζονται. Κατά τη διάρκεια της απορροφητικής φάσης, όμως, η κυριότερη μεταβολική πορεία της γλυκόζης στα λιποκύτταρα είναι η μετατροπή της σε λίπος (τριγλυκερίδια). Ένα άλλο μεγάλο τμήμα της απορροφώμενης γλυκόζης εισέρχεται στα κύτταρα του ήπατος. Η γλυκόζη εκεί, μετατρέπεται είτε σε γλυκογόνο, είτε σε φωσφορική γλυκερόλη και λιπαρά οξέα, που στη συνέχεια σχηματίζουν τριγλυκερίδια.

Συνοψίζοντας, τρεις είναι οι κυριότεροι δρόμοι της γλυκόζης κατά την απορροφητική φάση: (α) η χρήση της ως άμεσο ενεργειακό υπόστρωμα, (β) η αποθήκευση ως γλυκογόνο στους μυς και το ήπαρ και (γ) η αποθήκευσή της ως λίπος στο λιπώδη ιστό [51].



**Σχήμα 1:** Ροή γλυκόζης κατά την απορροφητική φάση.

Στην μεταπορροφητική φάση, σταματά η σύνθεση γλυκογόνου, λίπους και πρωτεϊνών και αρχίζει η αποδόμηση αυτών των ουσιών. Η σημασία αυτών των αλλαγών γίνεται κατανοητή αν ληφθεί υπόψη το ουσιαστικό πρόβλημα της μεταπορροφητικής φάσης, η διατήρηση, δηλαδή των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα σε σταθερά επίπεδα. Υπερβολική μείωση της



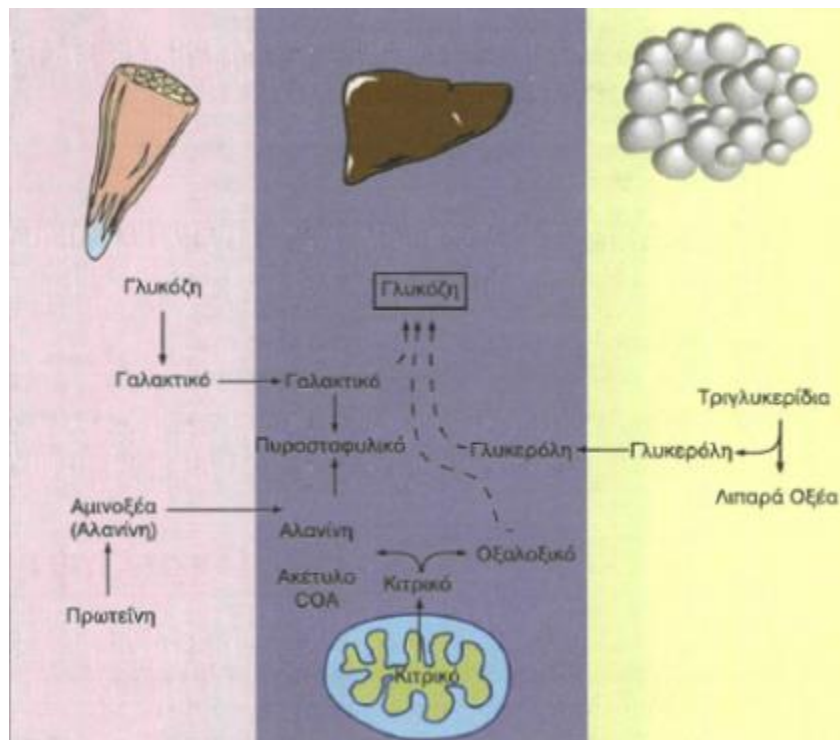
συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στην νευρική δραστηριότητα, που δυνητικά οδηγεί σε άμβλυση των νοητικών λειτουργιών, κώμα ή θάνατο.

Η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης κατά την περίοδο νηστείας (γλυκονεογένεση), μετά από την πρόσληψη γεύματος γίνεται με τους ακόλουθους τρόπους, όπως φαίνεται στο Σχήμα 2:

A) Τη γλυκονόλυση, δηλαδή την υδρόλυση των αποθεμάτων γλυκογόνου, στο ήπαρ και τους σκελετικούς μυς. Η ηπατική γλυκονόλυση είναι μια πολύ γρήγορη διαδικασία που οδηγεί στο σχηματισμό γλυκόζης που εισέρχεται στην κυκλοφορία, διατηρώντας έτσι τα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος σε σταθερά επίπεδα. Οι ποσότητες γλυκόζης που παράγονται με αυτόν τον τρόπο επαρκούν για τις ανάγκες του οργανισμού για μερικές ώρες.

B) Το καταβολισμό των τριγλυκεριδίων, που μέσω της διαδικασίας της λιπόλυσης, οδηγεί στο σχηματισμό γλυκερόλης και λιπαρών οξέων. Η λιπόλυση επιτελείται κύριως στο λιπώδη ιστό, ενώ τα σχηματιζόμενα προϊόντα (γλυκερόλη, λιπαρά οξέα) εισέρχονται στη συνέχεια στην κυκλοφορία. Όση από τη γλυκερόλη φτάσει στο ήπαρ, μετατρέπεται σε γλυκόζη. Έτσι, μια σημαντική πηγή γλυκόζης κατά τη διάρκεια της μεταπορροφητικής φάσης είναι η γλυκερόλη που προκύπτει από τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό.

Γ) Τη διάσπαση των πρωτεϊνών σε αμινοξέα, που λαμβάνει χώρα μερικές ώρες μετά την έναρξη της μεταπορροφητικής φάσης. Τα αμινοξέα με κυριότερη την αλανίνη, εισέρχονται στην αιματική κυκλοφορία και προσλαμβάνονται από το ήπαρ, το οποίο τα μετατρέπει σε γλυκόζη μέσω της οδού των κετοξέων.





**Σχήμα 2:** Το γαλακτικό οξύ που σχηματίζεται από τη γλυκόλυση στους μυς, καθώς και αμινοξέα που προέρχονται από πρωτεόλυση των πρωτεϊνών, αλλά και η γλυκερόλη που σχηματίζεται από τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό, αποτελούν τα κύρια, μη υδατανθρακικά, πρόδρομα μόρια που χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση της γλυκόζης στο ήπαρ [58].

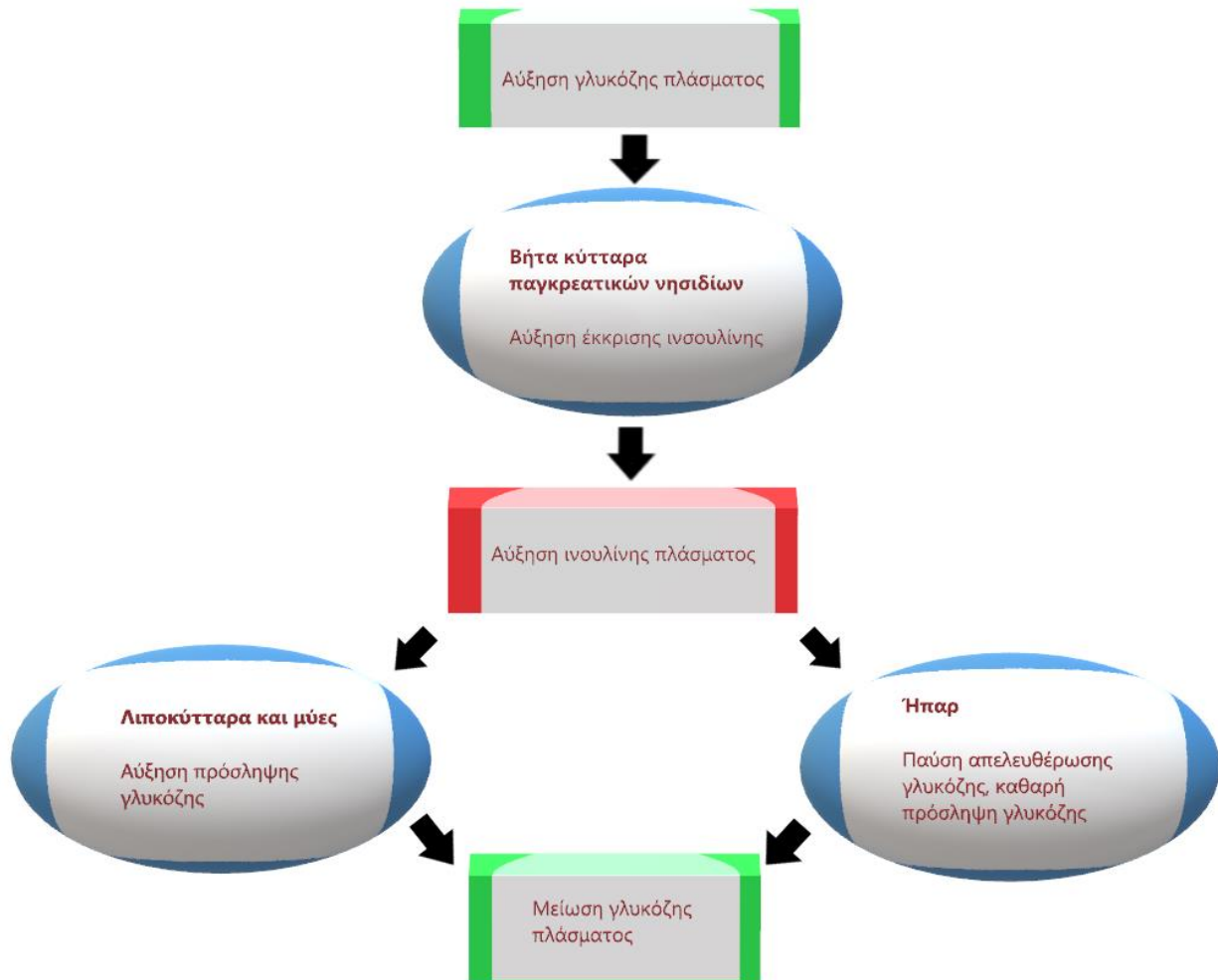
## 1.2 Ορμόνες Ελεγκτές

Η **ινσουλίνη** είναι ο σημαντικότερος ελεγκτής του μεταβολισμού οργανικών ενώσεων. Είναι μια πρωτεΐνη αποτελούμενη από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες 51 αμινοξέων. Η έκκρισή της από το πάγκρεας, και κατ' επέκταση η συγκέντρωσή της στο πλάσμα, αυξάνεται κατά τη διάρκεια της απορροφητικής φάσης και μειώνεται κατά την μεταπορροφητική φάση, δηλαδή μετά από κάποιο γεύμα σε απόκριση υψηλών επιπέδων γλυκόζης και αμινοξέων, Εικόνα 3. Μια από τις κύριες επενέργειες της ινσουλίνης είναι η επίδρασή της επί του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Οι μεταβολικές επιδράσεις της ινσουλίνης εξασκούνται κυρίως επί των μυϊκών κυττάρων (τόσο των σκελετικών, όσο και των καρδιακών), των κυττάρων του λιπώδους ιστού και των ηπατικών κυττάρων. Η ινσουλίνη είναι υπεύθυνη για την πρόσληψη και χρήση της γλυκόζης από τους μυς και τη πρόσληψη γλυκόζης και καθαρή σύνθεση γλυκογόνου στο ήπαρ. Μείωση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης στο πλάσμα, προκαλεί απελευθέρωση γλυκόζης εξαιτίας της καθαρής διάσπασης γλυκογόνου και της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ και διάσπαση πρωτεϊνών γλυκογόνου και λιπαρών οξέων στους μυς. Όπως όλες οι πεπτιδικές ορμόνες, η ινσουλίνη ασκεί τις επιδράσεις της μέσω της σύνδεσής της με ειδικούς υποδοχείς στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των κυττάρων στόχων. Η πρόσδεση αυτή πυροδοτεί μια ποικιλία επαγωγικών οδών σηματοδότησης που επηρεάζουν τις πρωτεΐνες διαμεμβρανικής μεταφοράς καθώς και αρκετά ενδοκυτταρικά ένζυμα. Για παράδειγμα, στα μυϊκά κύτταρα και τα λιποκύτταρα η αυξημένη συγκέντρωση ινσουλίνης διεγείρει ορισμένα κυτταροπλασματικά κυστίδια, τα οποία φέρουν στην επιφάνειά τους ένα συγκεκριμένο τύπο μεταφοράς γλυκόζης (GLUT-4). Τα κυστίδια αυτά συντήκονται με την κυτταροπλασματική μεμβράνη αυξάνοντας σημαντικά τον αριθμό των μεμβρανικών υποδοχέων γλυκόζης γεγονός που με την σειρά του αυξάνει την ταχύτητα μεταφοράς της γλυκόζης από το εξωκυττάριο υγρό στο εσωτερικό των κυττάρων. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη αντικατοπτρίζει το πλήθος των μεταφορέων που επιστρατεύονται από την ινσουλίνη για την αύξηση της απορρόφησης της γλυκόζης. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη μπορεί να διαφοροποιηθεί έως και 40%, ενώ από μέρα σε μέρα μπορεί να μεταβάλλεται μέχρι και κατά 13%. Αυτοί οι αριθμοί ισχύουν για άτομα υγιή όσο και για άτομα με ΣΔ. Μόνο ορισμένοι ιστοί, όπως αυτοί του κεντρικού νευρικού συστήματος και του ήπατος, χαρακτηρίζονται από ινσουλινο-ανεξάρτητη απορρόφηση γλυκόζης. Συνοψίζοντας, η ινσουλίνη παίζει τον κυριότερο ρόλο στον έλεγχο των μεταβολικών προσαρμογών που απαιτούνται κατά τη βρώση και τη νηστεία, δηλαδή κατά την απορροφητική και μεταπορροφητική φάση. Υπάρχουν βεβαίως και άλλοι ορμονικοί και





νευρικοί παράγοντες με σημαντικό ρόλο στις προσαρμογές αυτές. Όλοι οι υπόλοιποι παράγοντες, πάντως, που είναι συλλογικά γνωστοί με το όνομα ρυθμιστικοί αντιρροπιστικοί παράγοντες της γλυκόζης αντιτίθενται με τον ένα ή τον άλλο τρόπο στις δράσεις της ινσουλίνης. Ο σπουδαιότερος από αυτούς είναι η γλυκαγόνη [51],[52].

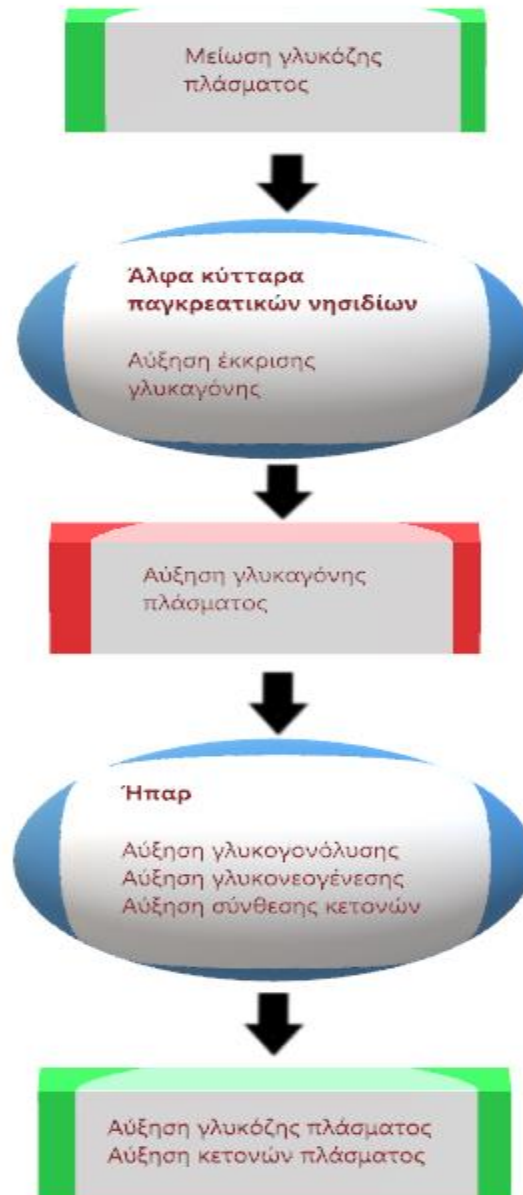


**Σχήμα 3:** Αύξηση ινσουλίνης ως αντίδραση στην αύξηση της γλυκόζης πλάσματος.

Η **γλυκαγόνη** είναι η πεπτιδική ορμόνη που εκκρίνεται από τα άλφα κύτταρα των παγκρεατικών νησίδων. Οι κυριότερες φυσιολογικές δράσεις της γλυκαγόνης εξασκούνται στο ήπαρ και, στο σύνολό τους, αντιτίθενται στις επιδράσεις της ινσουλίνης. Η γλυκαγόνη αυξάνει την αποδόμηση του γλυκογόνου, αυξάνει τη γλυκονεογένεση και επιφέρει τη σύνθεση κετονών ιδιαίτερα σημαντική ενέργεια για την μεταπορροφητική φάση. Η έκκριση της γλυκαγόνης αυξάνεται κατά τη μεταπορροφητική φάση ή σε περιόδους νηστείας. Το κύριο ερέθισμα για την έκκριση γλυκαγόνης είναι η χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα, Εικόνα 4. Αντίστροφα, αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης του πλάσματος προκαλεί



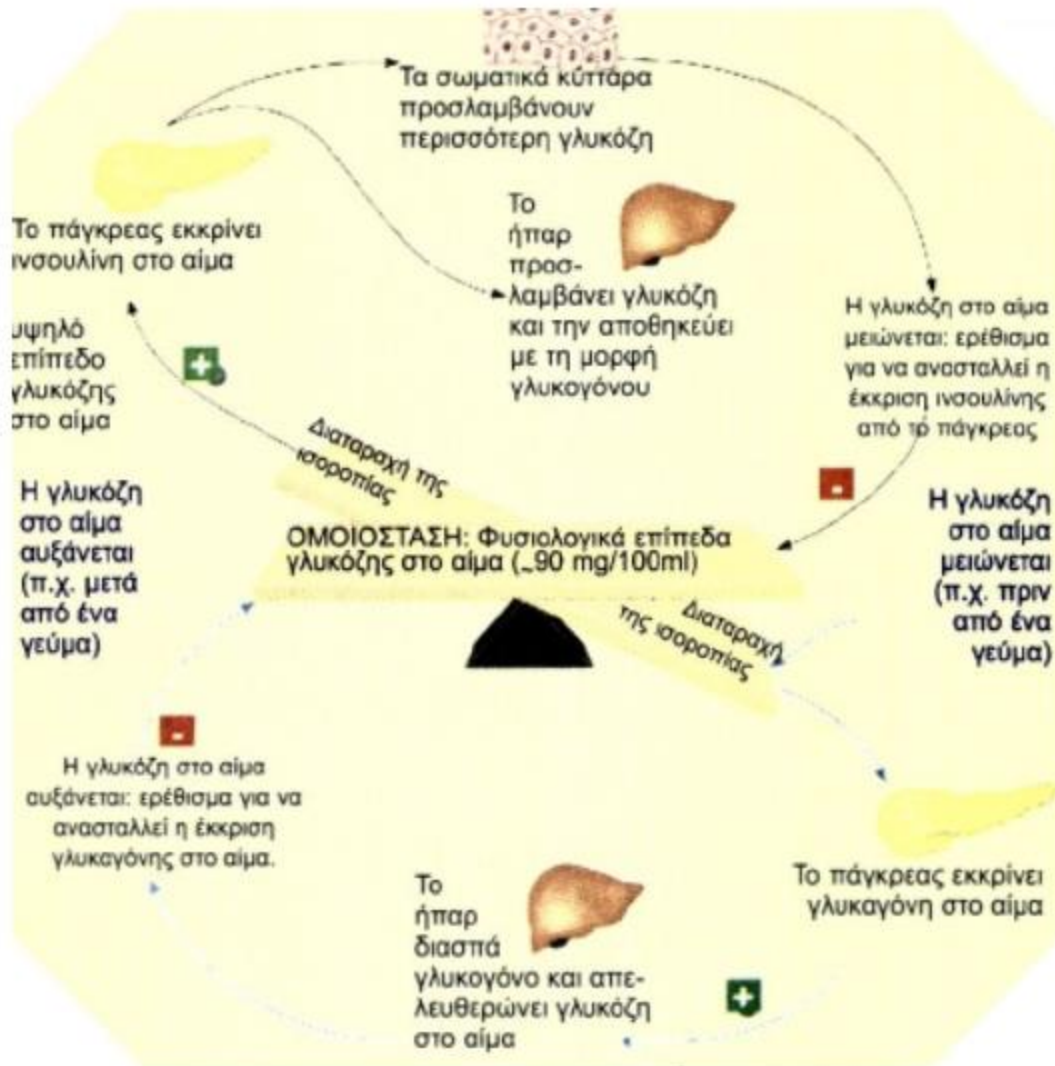
αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνης. Η προσαρμοστική αξία ενός τέτοιου μηχανισμού έχει ωθήσει την επιστημονική κοινότητα στην υλοποίηση ενός ΤΠ που προσομοιάζει την δράση της. Όπως συμπεραίνουμε κατά τη διάρκεια της μεταπορροφητικής φάσης, η συγκέντρωση της ινσουλίνης στο πλάσμα είναι χαμηλή και της γλυκαγόνης υψηλή ενώ στην απορροφητική φάση συμβαίνει το αντίθετο. Η ανεπαρκής αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνης είναι μια συχνή διαταραχή του ΣΔ, που συντελεί στην αύξηση της παραγωγής γλυκόζης ακόμα και μετά από κάποιο γεύμα [51],[52].



**Σχήμα 4:** Αύξηση γλυκαγόνης ως αντίδραση στην μείωση της γλυκόζης πλάσματος.



Η **αμυλίνη** ανακαλύφθηκε το 1987 όταν απομονώθηκε από εναποθέσεις αμυλοειδούς, που πάρθηκαν μετά θάνατον, από πάγκρεας ασθενών με διαβήτη τύπου 2. Είναι μια πεπτιδική ορμόνη αποτελούμενη από 37 αμινοξέα, που βρίσκεται μαζί με την ινσουλίνη στα εκκριτικά κοκκία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Και οι δύο ορμόνες εκκρίνονται σε απάντηση τροφικών ερεθισμάτων και άλλων εκκριταγωγών. Μελέτες σε ανθρώπους έχουν αποδείξει ότι, οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης και της αμυλίνης στο πλάσμα αυξάνονται και ελαττώνονται παράλληλα, ακολουθώντας τα γεύματα. Η αμυλίνη κυκλοφορεί σε συγκεντρώσεις μετρημένες σε picomole: σε φυσιολογικούς ανθρώπους, η αμυλίνη πλάσματος νηστείας είναι 4-8 pmol/L, αυξανόμενη σε 15 -25 pmol/L ακολουθώντας ένα γεύμα. Η ινσουλίνη και η αμυλίνη είναι προϊόντα διαφορετικών γονιδίων. Αποδείχθηκε ότι η έκκριση της αμυλίνης μεταβάλλεται σε άτομα με διαταραχές στη λειτουργία των β-κυττάρων, όπως εκείνα με σακχαρώδη διαβήτη και ελαττωμένη ανοχή γλυκόζης. Οι βασικές συγκεντρώσεις αμυλίνης ελαττώνονται σε άτομα με διαβήτη τύπου 1. Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει αύξηση αμυλίνης ως απάντηση στην πρόσληψη τροφής σε άτομα με αυτήν την ασθένεια. Η αμυλίνη καθυστερεί τη γαστρική κένωση, μειώνει τη μεταγευματική έκκριση γλυκαγόνης, και βελτιώνει την αίσθηση του κορεσμού. Η πραμλιντίδη είναι ένα συνθετικό ανάλογο της αμυλίνης που ενδείκνυται ως συμπλήρωμα στη θεραπεία ινσουλίνης κατά το γεύμα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2. Η πραμλιντίδη μπορεί να χορηγείται με υποδόρια ένεση αμέσως πριν από τα γεύματα. Πρέπει να χορηγείται με προσοχή μαζί με την ινσουλίνη για να αποφεύγονται επεισόδια υπογλυκαιμίας. Ανεπιθύμητες ενέργειες, ναυτία, εμετός, ανορεξία [53],[54].



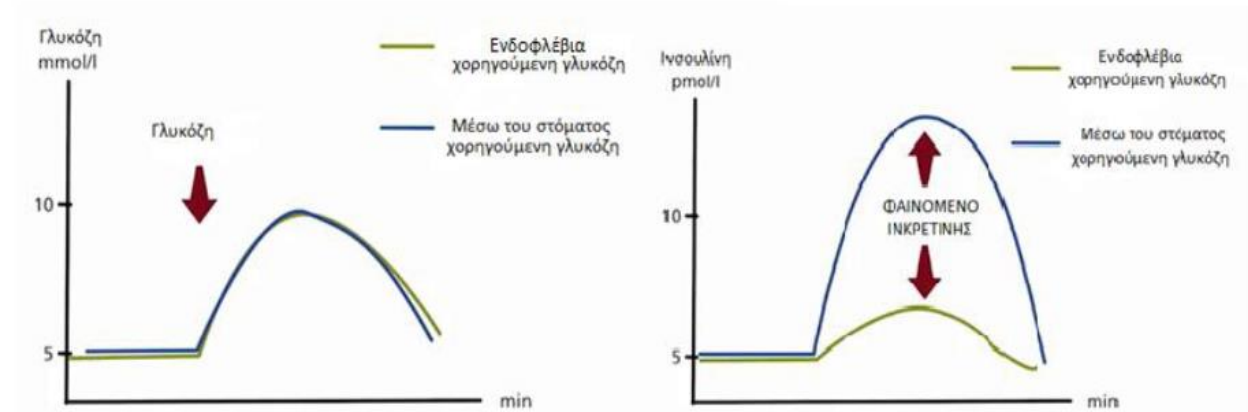
**Σχήμα 5:** Ρύθμιση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα [57].

Εκτός από τις ορμόνες που περιγράφηκαν παραπάνω, υπάρχουν και άλλες που μεταβάλλουν το μεταβολισμό των κυττάρων. Η έκκριση αυτών των ορμονών δεν συνδέεται με την εναλλαγή της απορροφητικής και της μεταπορροφητικής φάσης, αλλά ελέγχεται από άλλους παράγοντες. Οι δύο βασικές ορμόνες με δευτερεύοντα ρόλο είναι η κορτιζόλη και η αυξητική ορμόνη, η επίδραση των οποίων στον μεταβολισμό των θρεπτικών ουσιών είναι αρκετά σημαντική.

Έχει παρατηρηθεί πως, η απο του στόματος λήψη γλυκόζης προκαλεί μεγαλύτερη έκκριση ινσουλίνης σε σχέση με την ισογλυκαιμική ενδοφλέβια φόρτιση. Το φαινόμενο αυτό, ονομάζεται φαινόμενο της και οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στο Παρόμοιο με το Γλυκαγόνο Πεπτίδιο-1 (GLP-1) και στο Γλυκοζο-εξαρτώμενο Ινσουλινοτρόπο Πολυπεπτίδιο (GIP). Τα ινκρετινικά αυτά πεπτίδια GIP και GLP-1 έχουν σημαντικό ρόλο στην ομοίωση της γλυκόζης.



Είναι γαστρεντερικές ορμόνες, που εκτελούν ουσιαστικές ρυθμιστικές λειτουργίες. Κατά την απορροφητική φάση, η κατανάλωση γεύματος ενεργοποιεί την έκκριση αυτών των ορμονών. Η δράση τους αφορά τη μεταφορά θρεπτικών συστατικών και κυρίως της γλυκόζης. Αυτό επιτυγχάνεται επηρεάζοντας τα β-κύτταρα στην παραγωγή περισσότερης ινσουλίνης. Η GIP και η GLP-1 ασκούν την επιρροή όταν συνδέονται με συγκεκριμένους υποδοχείς, που ανήκουν στην οικογένεια των G-πρωτεϊνών. Το φαινόμενο της ινκρετίνης είναι σημαντικά ελαττωμένο σε ασθενείς με ΣΔ. Η **Σχήμα 6** παρουσιάζει σχηματικά το φαινόμενο της ινκρετίνης.



**Σχήμα 6:** Το φαινόμενο της ινκρετίνης. Απεικονίζεται η διαφορά εκκρινόμενης ινσουλίνης όταν η γλυκόζη χορηγείται από το στόμα σε σχέση με την ποσότητα ινσουλίνης που εκκρίνεται όταν η γλυκόζη χορηγηθεί ενδοφλέβια.

Το **γαστρικό (ή γαστρεντερικό) ανασταλτικό πεπτίδιο (Gastric or Gastrointestinal Inhibitory Peptide, GIP)**, είναι μια πεπτιδικής φύσεως ορμόνη που εκκρίνεται από τα K κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου. Αρχικά, ονομαζόταν εντερογαστρώνη. Αναστέλλει την έκκριση γαστρικού οξέος και ουδετεροποιεί το εντερικό περιεχόμενο. Παράλληλα ανιχνεύει την παρουσία γλυκόζης στον εντερικό αυλό και αποτελεί ερέθισμα για την έκκριση ινσουλίνης. Για το λόγο αυτό, η νέα ονομασία του είναι Glucose-dependent Insulinotropic Peptide, διατηρώντας το ακρωνύμιο GIP [64].

Η **GLP-1** είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από το έντερο και έχει ονομαστεί 'ινσουλινotropίνη'. Φαίνεται ότι η GLP-1 επηρεάζει ενεργά όλο τον μεταβολισμό των β-κυττάρων του παγκρέατος. Αναστέλλει την απόπτωση και προωθεί τον πολλαπλασιασμό τους. Διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης και της σωματοστατίνης όταν αυξηθούν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, ενώ ταυτόχρονα αναστέλλει την έκκριση της υπεργλυκαιμικής ορμόνης γλυκαγόνης. Ακόμα, αυξάνει τη γλυκονεογένεση στους μυς και στο ήπαρ, καθώς και τη λιπογένεση. Τέλος, μειώνει την κινητικότητα του στομάχου και την έκκριση γαστρικού υγρού, αυξάνει το αίσθημα κορεσμού και μειώνει την πρόσληψη τροφής και νερού, όχι μόνο σε παχύσαρκα αλλά και σε φυσιολογικά άτομα [65].



## 1.3 Σακχαρώδης Διαβήτης

Οι άνθρωποι γνώριζαν για τον διαβήτη από τα αρχαία χρόνια. Μια από τις πρώτες κλινικές περιγραφές ήταν από τον Αραταίο τον Καππαδόκη (από τους διασημότερους Έλληνες ιατρούς) περίπου το 120 μ.χ. Έγραψε για την πάθηση, «Ευτυχώς Σπάνια», αλλά «Μικρή η ζωή σε όποιον αναπτυχθεί η ασθένεια σε πλήρη βαθμό». Στις μέρες μας το πρώτο ρητό δεν ισχύει. Για το δεύτερο έχουν γίνει σημαντικές βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών, αλλά παραμένει μια από τις πιο θανατηφόρες και πιο ακριβές στην θεραπεία της ασθένεια.



**Εικόνα 1:** Η περίθαλψη του διαβήτη θέλει ιδιαίτερη προσοχή.

Ο διαβήτης δεν είναι μια συγκεκριμένη ασθένεια, αλλά μια ετερογενής ομάδα συνδρόμων που χαρακτηρίζονται από αυξημένη γλυκόζη αίματος η οποία αποδίδεται σε μια σχετική ή απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης. Ο διαβήτης μπορεί να ταξινομηθεί κλινικά ως: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης), διαβήτης τύπου 2 (μη άμεσα εξαρτώμενος από την ινσουλίνη), διαβήτης κύησης και διαβήτης άλλων αιτιών όπως γενετικές ανωμαλίες ή φάρμακα [54]. Ένας άνθρωπος πάσχει από ΣΔ όταν:

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας: μετριέται σε δείγμα αίματος που έχει ληφθεί τουλάχιστον 8 ώρες μετά την τελευταία λήψη οποιωνδήποτε θερμίδων. Για τα υγιή άτομα, οι φυσιολογικές τιμές της γλυκόζης νηστείας είναι <100 mg/dL. Τιμές της γλυκόζης νηστείας ίσες ή >126 mg/dL συνεπάγονται διάγνωση διαβήτη. Επειδή μικρές αυξήσεις της γλυκόζης μπορεί να οφείλονται σε λοίμωξη, τραύμα και άλλους τέτοιους στρεσογόνους παράγοντες, μια τιμή της γλυκόζης νηστείας >126 mg/dL θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με επανάληψη της μέτρησης.



- Τυχαία μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος: μπορεί να γίνει σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της ημέρας, ανεξάρτητα από τα γεύματα, αλλά θα αντικατοπτρίζει παράγοντες, όπως η κατανάλωση τροφής και η σωματική δραστηριότητα. Το αποτέλεσμα της τυχαίας μέτρησης της γλυκόζης παρουσιάζει μεγάλη διαφοροποίηση και έχει ελάχιστη χρησιμότητα στην κλινική πράξη. Αν τα τυχαία επίπεδα γλυκόζης υπερβαίνουν τα 200 mg/dL και συνοδεύονται από συμπτώματα διαβήτη, η διάγνωση του διαβήτη είναι επιβεβαιωμένη.
- Δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης από το στόμα: καθορίζει πόσο καλά χειρίζεται ο οργανισμός ένα φορτίο γλυκόζης που λαμβάνεται από το στόμα. Αφού ληφθεί μία μέτρηση γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας, χορηγούνται στον εξεταζόμενο 75 γραμμάρια γλυκόζης διαλυμένα σε νερό. Στη συνέχεια, μετρείται η γλυκόζη αίματος έπειτα από 2 ώρες. Τιμή γλυκόζης > 200 mg/dL δύο ώρες μετά τη φόρτιση γλυκόζης αποτελεί κριτήριο για τη διάγνωση διαβήτη.

Πραγματοποιούνται και συμπληρωματικές εξετάσεις που σχετίζονται με τη νόσο του διαβήτη. Οι εξετάσεις αυτές λειτουργούν συμπληρωματικά ως προς τον έλεγχο της γλυκόζης αίματος, παρέχοντας εναλλακτικές πληροφορίες σχετικά με το γλυκαιμικό έλεγχο. Τέτοιες εξετάσεις είναι η ανάλυση ούρων, η μέτρηση κετονών και το λιπιδαιμικό προφίλ.

Ο διαβήτης τύπου 1 πλήττει συχνότερα τα παιδιά, τους εφήβους, ή νεαρούς ενήλικους. Η νόσος χαρακτηρίζεται από απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης λόγω καταστροφής των β κυττάρων. Η απώλεια της λειτουργίας των β κυττάρων προκύπτει ως αποτέλεσμα αυτοάνοσων διαμεσολαβούμενων διαδικασιών, που μπορεί να προκληθούν από ιούς ή έκθεση σε άλλους παράγοντες. Χωρίς τα β-κύτταρα το πάγκρεας αδυνατεί να ανταποκριθεί στη ρύθμιση της γλυκόζης [60].

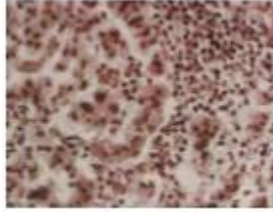
Οι **διαβητικοί τύπου 1** απαιτούν εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης για να αποφευχθεί σοβαρή υπεργλυκαιμία και η απειλητική για τη ζωή, καταβολική κατάσταση της κετοξέωσης [54]. Ένας ασθενής με διαβήτη τύπου 1 βασίζεται σε εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης για τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας, την αποφυγή της κετοξέωσης και τη διατήρηση αποδεκτών επιπέδων γλυκόζης. Ο στόχος της θεραπείας με ινσουλίνη είναι να διατηρήσει τη γλυκόζη στο αίμα όσο το δυνατόν πιο κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα και να αποφεύγονται οι μεγάλες διακυμάνσεις της. Η χρήση συσκευών παρακολούθησης διευκολύνει σε μεγάλο βαθμό την θεραπεία.

Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 πάσχουν από μη φυσιολογική ξήρανση του στόματος, απώλεια βάρους, συχνουρία, έλλειψη ενέργειας, ακράτεια. επίσης, μπορεί να προκληθεί συνεχές αίσθημα πείνας και θολή όραση.

Οι αλλοιώσεις του παγκρέατος στο ΣΔΤ1 περιορίζονται στα β-κύτταρα, καθώς τα υπόλοιπα κύτταρα των νησιδίων του Langerhans (τα α, τα δ και τα παγκρεατικά πολυπεπτιδικά κύτταρα) παραμένουν φυσιολογικά [72]. Ένα εκλυτικό επεισόδιο, όπως μια ίωση, σε άτομο με γενετική προδιάθεση προκαλεί απρόσφορες χημικές (διαμεσολαβούμενες από τα λεμφοκύτταρα Β) και



κυτταρικές (διαμεσολαβούμενες από τα λεμφοκύτταρα T και τα κυτταροτοξικά φονικά κύτταρα) αποκρίσεις εναντίον των β-κυττάρων. Οι αποκρίσεις αυτές οδηγούν σε φλεγμονώδη αντίδραση, στην οποία τα νησίδια διηθούνται από λεμφοκύτταρα, μονοπύρηννα κύτταρα και ουδετερόφιλα, αλλοίωση που αναφέρεται ως νησιδίτιδα, **Error! Reference source not found.**

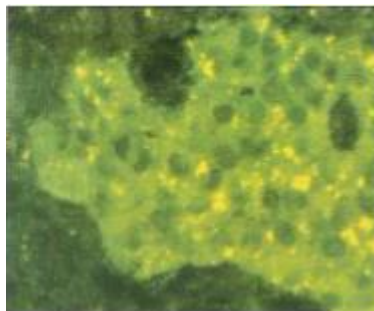


**Εικόνα 2:** Ο ΣΔΤ1 προκαλείται από την προοδευτική απώλεια των βκυττάρων, οφειλόμενη σε χρόνια φλεγμονή και καταστροφή των νησιδίων (νησιδίτιδα), όπως φαίνεται στην ιστολογική τομή νεοδιαγνωσθέντα διαβητικού.

Οι άνοσες αυτές αποκρίσεις οδηγούν στο σχηματισμό ποικίλων αντισωμάτων. Τα Αντισώματα εναντίον των Κυττάρων των Νησιδίων του Παγκρέατος (ΑΚΝΠ) ανιχνεύονται στον ορό με έμμεσο ανοσοφθορισμό (Εικόνα 1.6). Τα ΑΚΝΠ ανιχνεύονται πριν εκδηλωθεί κλινικά ο ΣΔ, αλλά συνήθως εξαφανίζονται εντός μηνών μετά την κλινική διάγνωση. Η αιτία αυτού του φαινομένου δεν είναι γνωστή. Υπάρχουν επίσης τρία ειδικά αυτοαντισώματα που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση του ΣΔΤ1:

- τα αντισώματα εναντίον της ίδιας της ινσουλίνης,
- τα αντισώματα εναντίον της δε-καρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος (glutamic acid decarboxylase, GAD) και
- τα αντισώματα εναντίον της τυροσινικής φωσφατάσης (IA-2).

Η χρησιμοποίηση των αντισωμάτων ως δεικτών έκανε ακριβέστερη την πρόβλεψη μελλοντικού ΣΔΤ1 σε μη διαβητικά άτομα. Έχει υπολογιστεί ότι αν και οι τρεις δείκτες είναι θετικοί, ο κίνδυνος του ευαίσθητου ατόμου για να αναπτύξει ΣΔΤ1 εντός των επόμενων πέντε (5) ετών είναι 45-50%.



**Εικόνα 3:** Αντισώματα κατά των κυττάρων νησιδίων του παγκρέατος σε άτομο με ΣΔΤ1 μπορούν να ανιχνευθούν με έμμεσο ανοσοφθορισμό.





Με την πρόοδο της αυτοάνοσης αντίδρασης, η πρώτη φάση της έκκρισης της ινσουλίνης μετά από λήψη τροφής εξαφανίζεται και οι μέγιστες αποκρίσεις αμβλύνονται. Ωστόσο, τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος παραμένουν σχετικά φυσιολογικά στη φάση αυτή. Τα συμπτώματα του ΣΔ εμφανίζονται όταν τα εναπομείναντα β-κυττάρια δε μπορούν να διατηρήσουν φυσιολογική γλυκαιμία. Η καταστροφή των κυττάρων μπορεί να συνεχίζεται επί αρκετά έτη μετά τη διάγνωση του ΣΔ. Πράγματι, η διαδικασία της αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων επιμένει σε όλη τη ζωή, αν για παράδειγμα πραγματοποιηθεί μεταμόσχευση παγκρέατος σε άτομο με ΣΔΤ1 με πλήρη απώλεια της λειτουργίας των β-κυττάρων μπορεί να προκληθεί περαιτέρω αυτοάνοση απάντηση.

Ο **διαβήτης τύπου 2** αποτελεί το 90% των περιπτώσεων διαβήτη. Ο διαβήτης τύπου 2 επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες, τη γήρανση, την παχυσαρκία και την περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη, αντί για αυτοάνοσες διεργασίες. Οι μεταβολικές αλλαγές είναι γενικώς ηπιότερες από εκείνες που παρατηρούνται με τον τύπο 1 αλλά μακροπρόθεσμα καταλήγουν να είναι παρόμοιο πρόβλημα. Ο στόχος στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 είναι να διατηρηθεί η γλυκόζη του αίματος εντός φυσιολογικών ορίων για να εμποδιστεί η ανάπτυξη των μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Οι ασθενείς απαιτούν φαρμακολογική παρέμβαση και μερικές φορές είναι απαραίτητη και η ινσουλινοθεραπεία.



Υπερβολικό σωματικό βάρος / παχυσαρκία



Έλλειψη σωματικής δραστηριότητας



Ηλικία



Οικογενειακό ιστορικό



Εθνικότητα

### **Σχήμα 7:** Λόγοι εμφάνισης διαβήτη τύπου 2.

Κάποια από τα συμπτώματα που μπορούν να παρουσιάσουν οι διαβητικοί τύπου 2 είναι υπερβολική δίψα, επαναλαμβανόμενες μυκητιακές λοιμώξεις, συχνουρία, αργή επούλωση πληγών, έλλειψη ενέργειας, θολή όραση και τρέμουλο στα χέρια.

Ο **διαβήτης κύησης** είναι μια άλλη μορφή διαβήτη η οποία εμφανίζεται σε περιόδους εγκυμοσύνης και υποχωρεί μετά τον τοκετό. Έχει παρόμοια χαρακτηριστικά με τον διαβήτη τύπου 2, μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και ελαττωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Έχει άμεση σχέση με την παχυσαρκία και παρουσιάζεται περίπου στο 4% των κυήσεων. Αν και πρόκειται για παροδική νόσο, μπορεί να δημιουργήσει επιπλοκές και στην μητέρα και στο νεογνό. Τα νεογνήνητα κινδυνεύουν από εμφάνιση διαβήτη ή γενικότερα διαταραχές στην γλυκόζη και προβλήματα παχυσαρκίας. Από τις μητέρες που εκδήλωσαν διαβήτη κύησης το 16% το 2017 επηρέασε τα νεογνήνητα.

**Υπογλυκαιμία** σημαίνει χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα. Η συγκέντρωση αυτή μπορεί να αποκτήσει πολύ χαμηλές τιμές, σε διάφορες οργανικές διαταραχές συνήθως κατά



την διάρκεια νηστείας. Σε αυτήν την περίπτωση ονομάζεται νηστευτική υπογλυκαιμία και οι ασυνήθιστες διαταραχές που την προκαλούν μπορούν να συνδεθούν με τον μηχανισμό ρύθμισης της γλυκόζης. Οι διαταραχές χαρακτηρίζονται από: (1) μεγάλες ποσότητες εκκρινόμενης ινσουλίνης που μπορεί να οφείλονται, είτε σε υπερβολική λήψη αυτής της ορμόνης, είτε σε ινσουλινοπαραγωγικό καρκινικό όγκο ή σε κάποιο φάρμακο με ινσουλινογόνες ιδιότητες και (2) βλάβες σε έναν ή περισσότερους από τους εξισορροπητικούς μηχανισμούς της γλυκόζης όπως για παράδειγμα σε ανεπάρκεια: της γλυκογονόλυσης ή γλυκονεογένεσης, γλυκαγόνης και κορτιζόλης.

### Συμπτώματα χαμηλού σακχάρου στο αίμα

	Πονοκέφαλος		Πείνα
	Αντικοινωνική συμπεριφορά		Χαμηλή όραση
	Δυσκολία συγκέντρωσης		Δυσκολία στην ομιλία
	Κούραση και αδυναμία		Ιδρώτας
	Τρέμουλο		Άγχος
	Ταχυπαλμία		Λιποθυμία
	Νευρικότητα		Επιληπτικές κρίσεις

**Σχήμα 8:** Συμπτώματα υπογλυκαιμίας.

Η νηστευτική υπογλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει πολλά συμπτώματα. Μερικά από αυτά είναι αυξημένος καρδιακός ρυθμός, μυϊκός τρόμος, νευρικότητα, εφίδρωση. Μπορούν να ερμηνευθούν από την αντανακλαστική διέγερση που προκαλεί η χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο παρασυμπαθητικό σύστημα. Μερικά άλλα συμπτώματα όπως πονοκέφαλος, σύγχυση, ζάλη, ασυντόνιστες κινήσεις είναι άμεσες συνέπειες της χαμηλής αιματικής τροφοδοσίας του εγκεφάλου με γλυκόζη. Σε περίπτωση που πέσει σε ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα, εμφανίζονται ακόμη πιο σοβαρές εγκεφαλικές διαταραχές, όπως σπασμοί και κώμα.



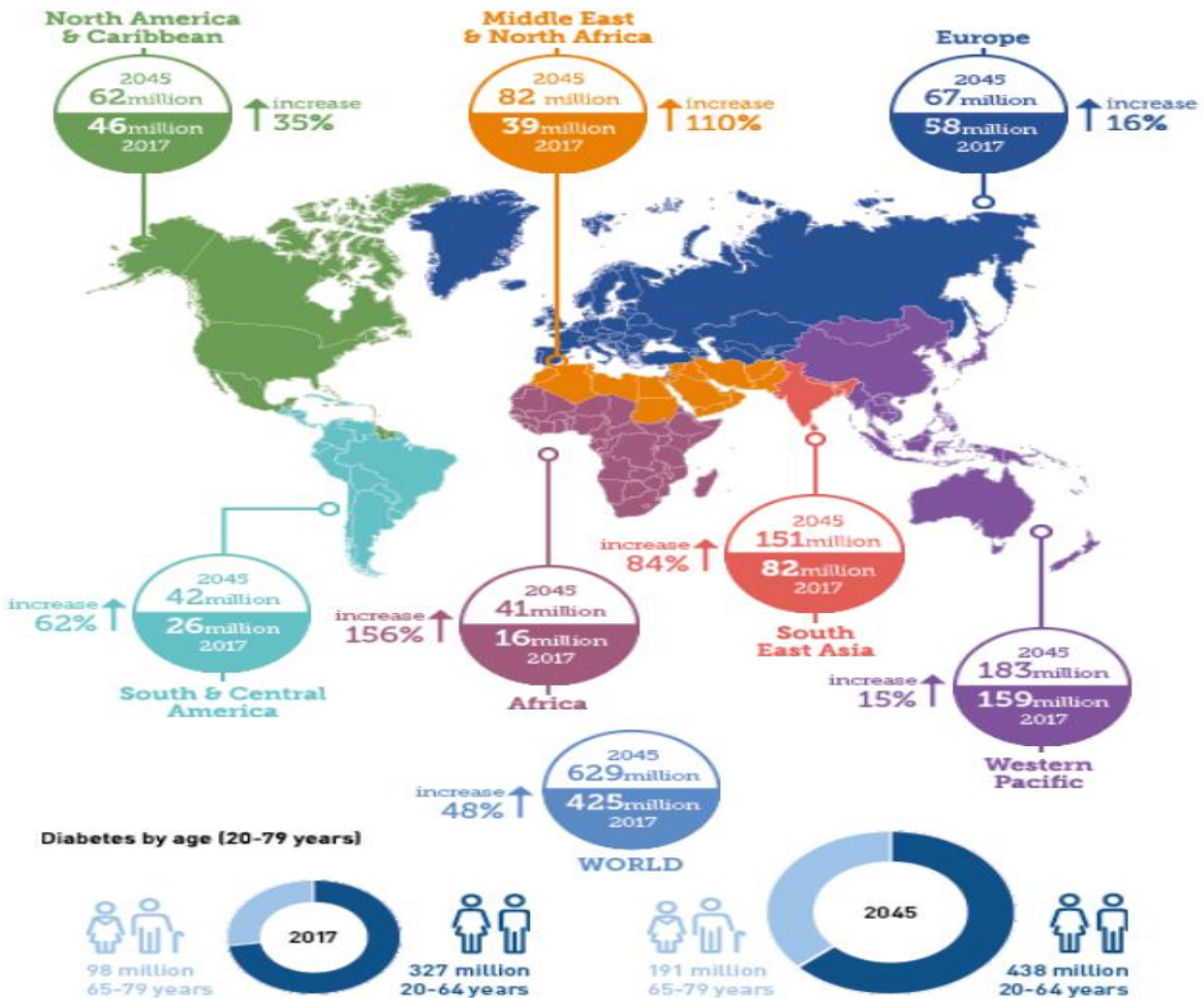
Νυκτερινή υπογλυκαιμία είναι η υπογλυκαιμία που συμβαίνει τις νυχτερινές ώρες και συνήθως δεν γίνεται αντιληπτή. Υπάρχουν ωστόσο συμπτώματα και εκδηλώσεις που, εάν προσεχθούν, βοηθούν στην αναγνώριση της υπογλυκαιμίας, όπως ανήσυχο ύπνο με εφιάλτες, πρωινή κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης στην αφύπνιση ή ανεξήγητη υπνηλία και εσώρουχα υγρά από ιδρώτα. Σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς σε νυκτερινή υπογλυκαιμία συστήνεται αυτοέλεγχος της γλυκόζης πριν από τον ύπνο [67].



## 1.4 Στατιστικά στοιχεία

Στις μέρες μας η καθιστική ζωή χαρακτηρίζει την καθημερινότητα των περισσότερων ανθρώπων που ζούνε κυρίως σε αστικό περιβάλλον. Ο διαβήτης σε όλες τις μορφές καθιστά ένα μη αποδεκτό ανθρώπινο, κοινωνικό και οικονομικό κόστος στα κράτη κάθε οικονομικής δυνατότητας. Παρά τα πολλαπλά εργαλεία που υπάρχουν για να αντιμετωπιστεί ο διαβήτης, οι επιπλοκές του παραμένουν έντονες. Αλλαγή στον τρόπο ζωής, σε συνδυασμό με έγκαιρη ανίχνευση του προβλήματος και αποδοτικό τρόπο θεραπείας χρειάζονται για να σωθούν ζωές και να προληφθούν οι καταστροφικές συνέπειες του διαβήτη σε ατομικό και κοινωνικό επίπεδο.

Το 2017 σύμφωνα με έρευνα ο πληθυσμός των ανθρώπων ανερχόταν περίπου σε 7.5 δις και υπολογίζεται ότι ως το 2045 θα έχει φτάσει τα 9.5 δις. Ο αριθμός των ατόμων με διαβήτη το 2017 άγγιζε τα 424 εκατομμύρια. Υπολογίζεται ότι, ως το 2045 οι διαβητικοί θα αυξηθούν σε 628 εκατομμύρια. Παρατηρείται μια ποσοστιαία αύξηση των διαβητικών της τάξης του 1.1%. Επίσης, αξίζει να αναφερθεί το κόστος της νόσου σε ανθρώπινες ζωές που αγγίζει τα 4 εκατομμύρια. Μαζί με τον αριθμό των διαβητικών ασθενών, προβλέπεται αύξηση του οικονομικού κόστους διαχείρισης της νόσου, από τα 727 δις στα 776 δις δολάρια. Επιπλέον επηρεάστηκαν 21.3 εκατομμύρια κυήσεις στις οποίες υπάρχει ενδεχόμενο να επηρεαστούν τα νεογέννητα. Χαρακτηριστικά στον χάρτη 1 φαίνεται ότι, η μεγαλύτερη αύξηση παρατηρείται στις χώρες της Αφρικής και της Μέσης Ανατολής. Ακολουθούν οι χώρες στην περιοχή της νοτίου Αμερικής και τις Ινδικής χερσονήσου. Επίσης, αυξάνεται ο μέσος όρος ηλικίας των διαβητικών. Γενικότερα, η αύξηση του διαβήτη είναι παγκόσμια και φαίνεται ότι θα συνεχιστεί αν δεν ληφθούν σοβαρά μέτρα για την αντιμετώπιση της νόσου τα επόμενα χρόνια.

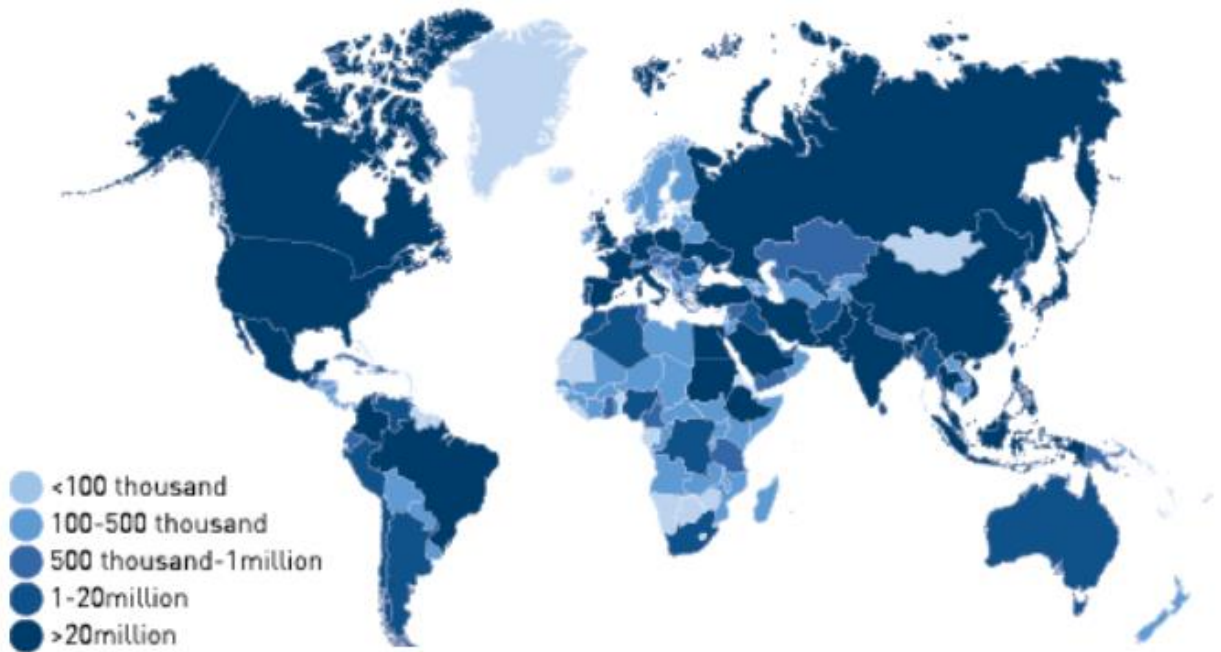


**Χάρτης 1:** Η παγκόσμια αύξηση του σακχωρώδους διαβήτη.

Ο διαβήτης είναι πρόβλημα με παγκόσμια εμβέλεια. Στεγνώνει τα σύγχρονα κονδύλια υγείας σε πολλές χώρες και εμφανίζεται σε όλα τα κοινωνικά στρώματα. Είναι υπεύθυνος για το 10% των θανάτων παγκοσμίως και μαζί με τις τρεις μεγαλύτερες μη μεταδοτικές ασθένειες (καρδιακή ανεπάρκεια, καρκίνος, αναπνευστικά προβλήματα) οφείλονται για το 80% των θανάτων. Η ιατρική έχει κάνει μεγάλα βήματα στην καταπολέμηση ιώσεων και μολύνσεων. Παρόλα αυτά δεν έχει βρεθεί ακόμα θεραπεία ικανή να καθιστά τον διαβήτη λιγότερο

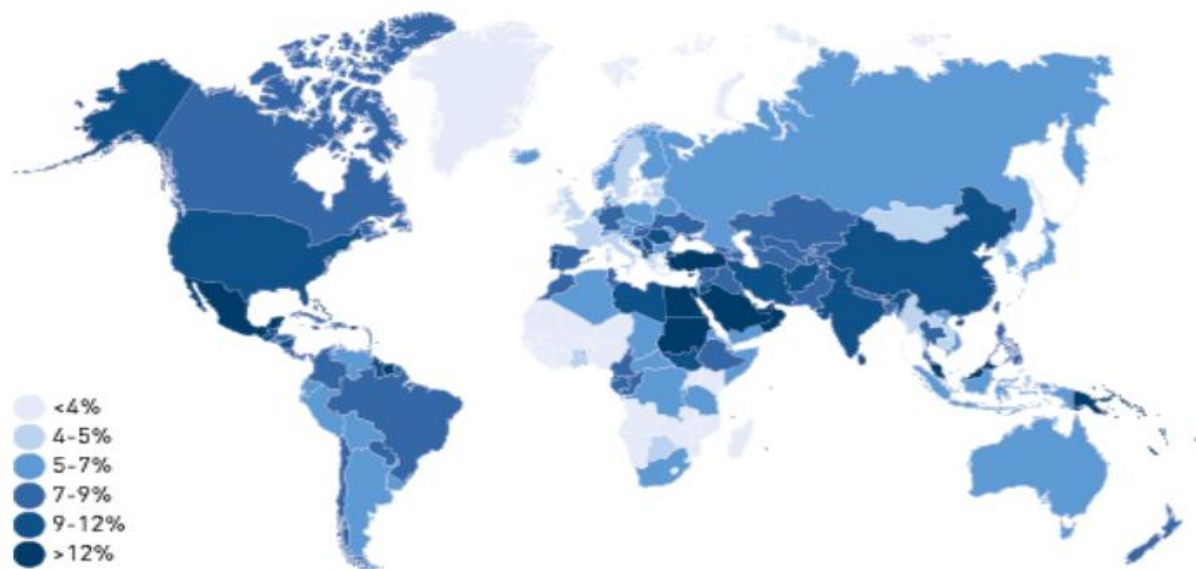


θανατηφόρο.



**Χάρτης 2:** Ενήλικοι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Το 79% των ανθρώπων που πάσχουν από διαβήτη βρίσκονται στις χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες. Οι μεγαλύτερες αυξήσεις σε διαβητικούς θα είναι στις χώρες που αναπτύσσονται οικονομικά από χαμηλού σε μεσαίου εισοδήματος χώρες. Τις τελευταίες δεκαετίες τα κρούσματα των διαβητικών μόνο αυξάνονται. Το 1/3 των περιπτώσεων οφείλονται από την αύξηση του μέσου όρου ζωής και την πληθυσμιακή αύξηση. Όμως όπως παρατηρείται στον χάρτη 2, ΣΔ εμφανίζεται και στις ανεπτυγμένες χώρες. Φαίνεται ότι συνδέεται άμεσα με τον δυτικό τρόπο ζωής. Η καθιστική ζωή, η ρύπανση των πόλεων και η κακή διαίτα δημιουργούν ιδανικές συνθήκες για την εξάπλωση του διαβήτη. Στον χάρτη 3 φαίνεται η αύξηση του ΣΔ και σε αναλογία με τον πληθυσμό της χώρας. Παρατηρείται ότι μεγαλύτερος ρυθμός αύξησης υπάρχει στις αναπτυσσόμενες χώρες καθώς οι πολίτες αφομοιώνουν σταδιακά τον Δυτικό τρόπο ζωής. Στις χώρες υψηλού εισοδήματος υπολογίζεται ότι το 87% με 91% των ανθρώπων που πάσχουν από ΣΔ, είναι τύπου 2. Τύπου 1 υπολογίζεται ότι έχουν το 7% με 12% του συνόλου και 1% με 3% έχουν άλλες μορφές διαβήτη. Επίσης, στις ανεπτυγμένες χώρες το μεγαλύτερο ποσοστό εφήβων και παιδιών που έχουν διαβήτη είναι τύπου 1.



**Χάρτης 3:** Εκτιμώμενος ρυθμός αύξησης του διαβήτη αναλογικά με τον πληθισμό της χώρας.

Επιπροσθέτως, μεγάλο πρόβλημα είναι ότι, 212.4 εκατομμύρια άνθρωποι δεν γνωρίζουν ότι πάσχουν από διαβήτη. Είναι πολύ σημαντικό οι ασθενείς να γνωρίζουν την κατάστασή τους αρκετά νωρίς και να δρουν αναλόγως, ώστε να προλαμβάνονται οι πιο σοβαρές επιπλοκές. Δεδομένου ότι περίπου οι μισοί από αυτούς που πάσχουν δεν έχουν διαγνωστεί, όπως φαίνεται και στον πίνακα 1, είναι σημαντικό να ληφθούν σύντομα αποφάσεις που θα περιορίσουν την ανάπτυξη του διαβήτη και θα γλιτώσουν αρκετούς ασθενείς από πολύ δαπανηρές θεραπείες στο μέλλον.

**Πίνακας 1:** Ποσοστά μη διαγνωσμένων ασθενών ανα περιοχή.

Θέση	Περιοχή	Ποσοστό μη διαγνωσμένων	Αριθμός ατόμων με μη διαγνωσμένο διαβήτη
1	Αφρική	69.2%	10.7 εκατομμύρια
2	Νοτιοανατολική Ασία	57.6%	47.2 εκατομμύρια
3	Δυτικός Ειρηνικός	54.1%	85.9 εκατομμύρια
4	Μέση Ανατολή και Βόρεια Αφρική	49.0%	19.0 εκατομμύρια
5	Νότια και Κεντρική Αμερική	40.0%	10.4 εκατομμύρια
6	Ευρώπη	37.9%	22.0 εκατομμύρια
7	Βόρεια Αμερική και Καραϊβική	37.6%	17.3 εκατομμύρια



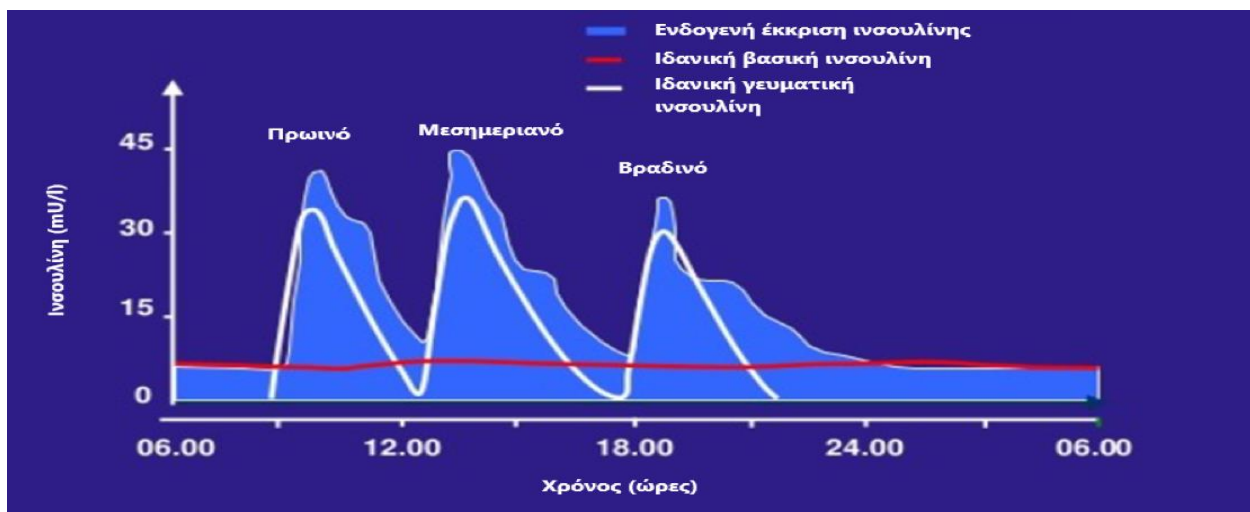
# Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>

## 2. Γλυκαιμικός Έλεγχος

Στο κεφάλαιο αυτό αναλύονται τα εργαλεία και η μέθοδος που ακολουθήθηκε, δίνοντας μια λεπτομερή εικόνα για τα χαρακτηριστικά και τα βήματα που ακολουθήθηκαν

### 2.1 Εισαγωγή

Ο οργανισμός των ατόμων που πάσχουν από ΣΔ αδυνατεί να ελέγξει τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα με αποτέλεσμα να εμφανίζονται οι επιπλοκές που έχουν αναφερθεί. Για να αποφευχθούν οι επιπλοκές αυτές το άτομο με ΣΔ πρέπει να προσαρμόζει τα επίπεδα γλυκόζης όσο το δυνατόν πιο κοντά σε φυσιολογικές τιμές. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της λήψης ινσουλίνης, γλυκαγόνης ή άλλων φαρμάκων και ορμονών. Η δοσολογία των παραπάνω παίζει πολύ σημαντικό ρόλο. Η μη επίτευξη ορθού γλυκαιμικού έλεγχου επιφέρει δυσάρεστα αποτελέσματα και χειροτερεύει την κατάσταση του ασθενή με την πάροδο του χρόνου. Η ινσουλινοθεραπεία αποτελεί την βασική μέθοδο αντιμετώπισης της ασθένειας για άτομα με ΣΔ τύπου 2 και την μοναδική για ασθενείς που πάσχουν από ΣΔ τύπου 1. Η ινσουλινοθεραπεία στοχεύει στην προσέγγιση των επιπέδων ινσουλίνης ενός φυσιολογικού ατόμου κατά την διάρκεια της ημέρας όπως φαίνεται και στο σχήμα 9.



**Σχήμα 9:** Η έκκριση ινσουλίνης σε ένα υγιές άτομο. Σκοπός της θεραπείας είναι να μιμηθούμε αυτές τις αποκρίσεις.





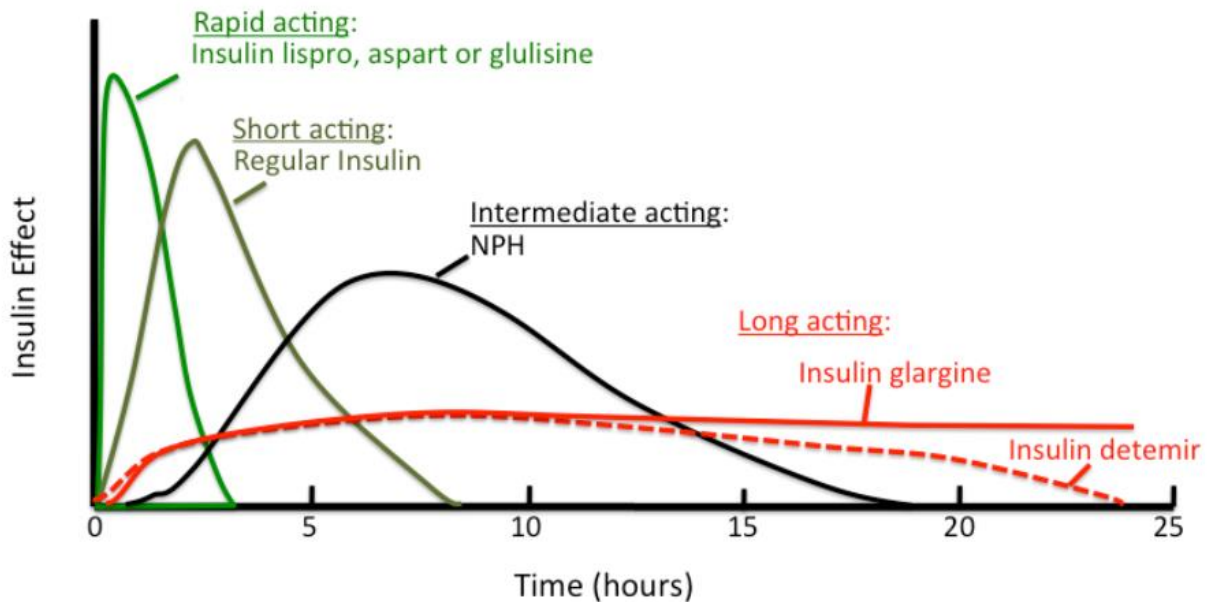
Πιο συγκεκριμένα ο γλυκαιμικός έλεγχος επιτυγχάνεται μέσω της τακτικής μέτρησης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και της εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης αποτελεί έναν εξαιρετικά πολύπλοκο μηχανισμό. Τεχνολογικά επιτεύγματα επιτρέπουν την μέτρηση των επιπέδων της γλυκόζης σε τακτά διαστήματα. Ο κύριος στόχος του γλυκαιμικού ελέγχου είναι η επίτευξη ευγλυκαιμίας, η πρόληψη των συμπτωμάτων υπεργλυκαιμίας και η πρόληψη της διαβητικής κετοξέωσης.

## 2.2 Ινσουλινοθεραπεία

Η θεραπεία με ινσουλίνη αμφισβητήθηκε ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της, όσο αναφορά τη πρόληψη και την βελτίωση της κλινικής εικόνας του σακχαρώδους διαβήτη. Κλινικές μελέτες και δημοσιεύσεις εργαστηρίων όπως το DCCT και το UKPSD, απέδειξαν το αντίθετο. Η διαθέσιμότητα διαφορετικών ειδών ινσουλίνης, για διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα και πολλούς εναλλακτικούς τρόπους χορήγησης μέσω διαφορετικών φαρμακοτεχνικών μορφών όπως ενέσιμες (bolus) δόσεις ινσουλίνης και αντλία συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης, καθιστά την ινσουλινοθεραπεία μια αποτελεσματική αγωγή.

Τα διαθέσιμα φαρμακευτικά σκευάσματα ινσουλίνης διαφέρουν ως προς τη συγκέντρωσή τους, τη διαλυτότητά τους, καθώς και το χρόνο έναρξης αλλά και τη διάρκεια της βιολογικής τους δράσης. Από το 2003 κυκλοφορούσαν στις ΗΠΑ δεκαεπτά σκευάσματα ινσουλίνης. Τέσσερις κύριοι τύποι ινσουλίνης είναι διαθέσιμοι: (1) ταχείας δράσης, με πολύ ταχεία έναρξη αλλά βραχεία δράση, (2) βραχείας δράσης με ταχεία έναρξη, (3) ενδιάμεσης δράσης και (4) μακράς δράσης με βραδεία έναρξη. Οι ταχείας και βραχείας δράσης ινσουλίνες διατίθενται σαν καθαρά διαλύματα, με ουδέτερο pH και περιέχουν μικρές ποσότητες ψευδαργύρου για τη βελτίωση της σταθερότητάς. Τα τροποποιημένα σκευάσματα ινσουλίνης παρέχουν παρατεταμένη δράση και με εξαίρεση την ινσουλίνη glargine διατίθενται σαν θολερά εναιωρήματα, σε ουδέτερο pH, είτε με πρωταμίνη σε φωσφορικό ρυθμιστικό διάλυμα, είτε με ποικίλες συγκεντρώσεις ψευδαργύρου σε οξικό ρυθμιστικό διάλυμα. Η ινσουλίνη glargine είναι η μόνη διαλυτή μακράς δράσης ινσουλίνη.

Στο **Σχήμα 10** παρουσιάζει τη φαρμακοδυναμική της ανθρώπινης ινσουλίνης και των αναλόγων της.



**Σχήμα 10:** Διαφορετικοί τύποι ινσουλίνης με διαφορετική δράση.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν οι ινσουλίνες ταχείας δράσης. Δύο ταχείας δράσης ινσουλινικά ανάλογα είναι εμπορικά διαθέσιμα: Η ινσουλίνη lispro και η ινσουλίνη aspart. Οι ταχείας δράσης ινσουλίνες επιτρέπουν την φυσιολογικότερη γευματική υποκατάσταση της ινσουλίνης, επειδή η ταχεία έναρξη και η πρώιμη κορυφαία δράση, μιμείται στενότερα την φυσιολογική ενδογενή γευματική έκκριση της ινσουλίνης. Οι ινσουλίνες αυτές δρουν πολύ γρήγορα μέσα σε 5 λεπτά, κορυφώνονται σε μία ώρα και διαρκούν 3-4 ώρες. Επίσης, έχει την χαμηλότερη μεταβλητότητα απορρόφησης (5%) από όλα τα εμπορικά σκευάσματα ινσουλίνης σε σύγκριση με το 25% της ινσουλίνης regular και το 25-50% ή και περισσότερο για τις ενδιάμεσης και μακράς δράσης ινσουλίνες. Το πλεονέκτημα είναι η καλύτερη κάλυψη των μεταγευματικών σακχάρων, η μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας και του ολικού αριθμού των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, την ημέρα και τη νύχτα [62]. Αν και δεν έχει εγκριθεί για χορήγηση με αντλίες συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης (CSII), όταν χρησιμοποιείται με αυτές τις συσκευές ή σε εντατικά ινσουλινικά σχήματα, η ινσουλίνη ταχείας δράσης, έχει συσχετισθεί με σημαντικώς βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο σε σύγκριση με την regular ινσουλίνη.

Η regular είναι μία διαλυτή κρυσταλλική ινσουλίνη ψευδαργύρου που κατασκευάζεται με τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA, προς παραγωγή ενός μορίου που είναι ταυτόσημο με την ανθρώπινη ινσουλίνη. Η δράση της παρουσιάζεται εντός 30 λεπτών, κορυφώνεται σε 2 με 3 ώρες μετά την ενδοφλέβια ένεση και διαρκεί, η δράση της 5 με 8 ώρες. Σε υψηλές συγκεντρώσεις, π.χ. στο φιαλίδιο, τα μόρια της ινσουλίνης regular αυτο-συσσωρεύονται με αντιπαράλληλο τρόπο, προς σχηματισμό διμερών που σταθεροποιούνται γύρω από τα ιόντα ψευδαργύρου για την δημιουργία εξαμερών ινσουλίνης. Η εξαμερής φύση της ινσουλίνης regular προκαλεί μία καθυστερημένη έναρξη και παρατείνει τον χρόνο για την επίτευξη της



κορυφαίας δράσης. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την ενδοφλέβια θεραπεία της αντιμετώπισης της διαβητικής κετοξέωσης και όταν οι ανάγκες σε ινσουλίνη μεταβάλλονται ταχέως, όπως μετά απο χειρουργική επέμβαση ή κατά την διάρκεια οξέων λοιμώξεων.

Δύο είδη ινσουλίνης παράγονται και είναι διαθέσιμες στο εμπόριο.

1. **Ινσουλίνες βοός και χοίρου.** Ιστορικά η εμπορική ινσουλίνη στις ΗΠΑ είναι ινσουλίνη Βοός ή χοίρου. Η ινσουλίνη βοός διαφέρει κατά τρία αμινοξέα από την ανθρώπινη ινσουλίνη, ενώ ένα μόνο αμινοξύ διαφοροποιεί τις ινσουλίνες χοίρου και ανθρώπου. Η βόεια ινσουλίνη είναι ελαφρώς περισσότερο αντιγονική, από ότι η χοίρειος ινσουλίνη στον άνθρωπο. Έτσι η χοίρειος ινσουλίνη έχει υποκαταστήσει τη βόεια ινσουλίνη ως λιγότερο ανοσογόνος.

2. **Ανθρώπινες ινσουλίνες.** Η μαζική παραγωγή ανθρώπινης ινσουλίνης μέσω των τεχνικών ανασυνδυασμένου DNA, σήμερα διενεργείται μέσω της εισαγωγής του γονιδίου της ανθρώπινης προϊνσουλίνης εντός του E.Coli και επεξεργασίας του μορίου της ανθρώπινης ινσουλίνης. Η ανθρώπινη ινσουλίνη από την E. Coli είναι διαθέσιμη για κλινική χρήση ως Humulin και διατίθεται σαν regular, NPH, lente ή ultralente. Οι ανθρώπινες ινσουλίνες φαίνεται ότι είναι εξίσου δραστικές με τις κλασικές ζωικές ινσουλίνες και ίσως να είναι σημαντικά λιγότερο ανοσογόνες στους διαβητικούς ασθενείς, από ότι τα μίγματα ινσουλινών βοός-χοίρου και ελαφρώς λιγότερο ανοσογόνες από ότι η ινσουλίνη χοίρου.

**Εισπνεόμενη ινσουλίνη:** Κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας σκευασμάτων κονιοποιημένης και παρασκευασμένης σε αερόλυμα ινσουλίνης που αποδίδεται μέσω εισπνοής. Η ινσουλίνη απορροφάται εύκολα εντός της κυκλοφορίας του αίματος, μέσω των κυψελιδικών τοιχωμάτων, αλλά η πρόκληση είναι η δημιουργία σωματιδίων, τα οποία είναι αρκετά μικρά, ώστε να διέρχονται μέσω του βρογχικού δέντρου χωρίς να παγιδεύονται και να εισέρχονται έτσι στις κυψελίδες σε επαρκείς ποσότητες, για να έχουν κλινική αποτελεσματικότητα. Η ινσουλίνη που αποδίδεται μέσω της εισπνευστικής οδού, έχει ταχεία έναρξη και σχετικά βραχεία διάρκεια δράσης. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κάλυψη των αναγκών σε ινσουλίνη κατά την διάρκεια των γευμάτων ή για την διόρθωση των υψηλών επιπέδων ινσουλίνης, αλλά όχι για την παροχή κάλυψης βασικών αναγκών. Προβλήματα ασφάλειας σχετικά με την πνευμονική ίνωση, ή την υπέρταση και τον υπέρμετρο σχηματισμό αντισωμάτων μπορεί να αποκλείσουν ή να καθυστερήσουν την έγκριση.



## 2.3 Μέθοδοι Εξωγενούς Χορήγησης της Ινσουλίνης

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

### 2.3.1 Ημερήσιες Πολλαπλές Ενέσιμες Δόσεις Ινσουλίνης

Για την διευκόλυνση των πολλαπλών υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης, ιδιαίτερα κατά την διάρκεια της εντατικής ινσουλινοθεραπείας, έχουν αναπτυχθεί φορητές σύριγγες μορφής και μεγέθους στιλογράφου. Αυτές περιέχουν συρίγγια ινσουλίνης και αντικαθιστάμενες βελόνες. Προγεμισμένα έτοιμα στυλό ινσουλίνης είναι επίσης διαθέσιμα για επιλεγμένα σκευάσματα. Οι συσκευές αυτές κυκλοφορούν για ινσουλίνη regular, ινσουλίνη lispro, ινσουλίνη aspart, NPH ινσουλίνη και προαναμεμιγμένες. Οι ασθενείς συμμορφώνονται με τη χρήση τους, αφού καταργούν την ανάγκη μεταφοράς συριγγών και φιαλιδίων ινσουλίνης στον χώρο εργασίας ή κατά την διάρκεια ταξιδιών.



**Εικόνα 4:** Φορητή συσκευή στυλό, για υποδόρια ένεση ινσουλίνης.

Στην εικόνα 4 παρουσιάζεται το προγεμισμένο φιαλίδιο ινσουλίνης που θεωρείται ως ο συμβατικός τρόπος αντιμετώπισης του ΣΔ με ινσουλινοθεραπεία.

### 2.3.2 Συσκευές Συνεχούς Υποδόριας Έγχυσης Ινσουλίνης (CSII)



Οι αντλίες συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης είναι εξωτερικές 'open loop' μέθοδοι απόδοσης ινσουλίνης. Οι συσκευές έχουν μία προγραμματιζόμενη από τον χρήστη αντλία η οποία αποδίδει εξατομικευμένη 'basal' και 'bolus' ινσουλινική χορήγηση. Υπάρχει δυνατότητα χρήσης των συσκευών αυτών ως 'closed loop' συστήματα με αναφορά στα αυτο-παρακολουθούμενα αποτελέσματα γλυκόζης αίματος ή υποδόριου ιστού. Φυσιολογικά οι 24ωροι βασικοί ρυθμοί είναι σχετικά σταθεροί από ημέρα σε ημέρα, αν και παροδικά τροποποιημένοι ρυθμοί, μπορεί να επιβάλουν την προσαρμογή για μία βραχυπρόθεσμη αλλαγή αναγκών. Ένα παράδειγμα θα ήταν η μείωση του βασικού ρυθμού απόδοσης επί μερικές ώρες, λόγω της αυξημένης ινσουλινικής ευαισθησίας που σχετίζεται με παρατεταμένη ή έντονη άσκηση. Αντίθετα, οι 'bolus' ποσότητες συχνά ποικίλουν και χρησιμοποιούνται για την διόρθωση των υψηλών επιπέδων της γλυκόζης του αίματος και για την κάλυψη των αναγκών σε ινσουλίνη κατά τα γεύματα, με βάση την περιεκτικότητα του φαγητού σε υδατάνθρακες. Η αντλία η οποία περιέχει μια δεξαμενή ινσουλίνης, εγκατεστημένο πρόγραμμα, πληκτρολόγιο και οθόνη έχει μικρό εύχρηστο μέγεθος. Συνήθως τοποθετείται στην ζώνη ή σε μια τσέπη και η ινσουλίνη εγχέεται μέσω ενός λεπτού πλαστικού σωληνίσκου, ο οποίος συνδέεται με ένα σύστημα έγχυσης, το οποίο εισάγεται υποδορίως. Η κοιλία είναι μια καλή θέση για το σύστημα έγχυσης, αν και έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί οι λαγόνιες περιοχές και οι μηροί. Η δεξαμενή ινσουλίνης, ο σωληνίσκος και το σύστημα έγχυσης, πρέπει να αντικαθίστανται ανά 2 έως 3 ημέρες με την χρήση αποστειρωμένων τεχνικών. Η απόδοση μέσω συσκευών συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης θεωρείται πλέον φυσιολογική μέθοδος υποκατάστασης της ινσουλίνης. Η χρήση αυτών των συσκευών ενθαρρύνεται για άτομα τα οποία είναι ανίκανα να επιτύχουν τον επιθυμητό έλεγχο, με τα σχήματα των πολλαπλών ενέσεων και σε καταστάσεις στις οποίες είναι επιθυμητός ένας άριστος γλυκαιμικός έλεγχος, όπως κατά την κύηση.

Οι συσκευές συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης προτείνονται ως πιθανή θεραπεία για ασθενείς τύπου 1 άνω των 12 ετών. Κυρίως για άτομα που

- Έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν υπογλυκαιμικά επεισόδια.
- Τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος παραμένουν υψηλά παρόλο τις πολλαπλές ενέσεις.
- Για παιδιά μικρότερα των 12 ετών, εάν η θεραπεία με πολλαπλά σχήματα ινσουλίνης θεωρηθεί μη πρακτική.

Τα βασικά πλεονεκτήματα των συσκευών συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης είναι:

- Η δυνατότητα επιλογής του βασικού ρυθμού και η παραμετροποίησή του ανάλογα με τις εξατομικευμένες ανάγκες του κάθε ασθενή.
- Η δυνατότητα παραμετροποίησης των γευματικών δόσεων με μεγαλύτερη ελευθερία.

Οι συσκευές συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης χρησιμοποιούν προκαθορισμένους τρόπους έγχυσης ινσουλίνης. Υπάρχουν αρκετά εμπορικά διαθέσιμα συστήματα έγχυσης



ινσουλίνης με 2 βασικούς τρόπους έγχυσης τον 'bolus' και τον 'basal'. Επίσης, άλλες μορφές ή ο συνδυασμός και τον δύο μπορούν να χρησιμοποιηθούν.



**Σχήμα 11:** Προκαθορισμένοι τύποι δόσεων 'bolus' των συστημάτων συνεχούς έγχυσης.

## 2.4 Συστήματα Μέτρησης Γλυκόζης

Έχουν δημιουργηθεί πολλές διατάξεις, οι οποίες επιτρέπουν την μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης. Τις διατάξεις μέτρησης μπορούμε να τις ξεχωρίσουμε σε επεμβατικές και μη επεμβατικές. Οι τελευταίας τεχνολογίας διατάξεις είναι συνεχούς μέτρησης γλυκόζης (ΔΣΜΓ).

### 2.4.1 Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης

Στις διατάξεις αυτές μικροί φορητοί αισθητήρες τοποθετούνται στον υποδόριο χώρο οργανισμού και επί τόπου γίνεται η μέτρηση του σακχάρου είτε με την μέθοδο της αμπερομέτρησης είτε με την μέθοδο της ανίχνευσης φθορισμού.

Οι ΔΣΜΓ παρέχουν την πληροφορία της γλυκόζης κάθε 5 λεπτά κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι χρήστες εγκαθιστούν υποδόρια ένα μικροσκοπικό καλώδιο που έχει τον αισθητήρα. Ένα αυτοκόλλητο επίθεμα συγκρατεί το περίβλημα του αισθητήρα ΔΣΜΓ στη θέση του.



Ένας μικρός πομπός συνδέεται με το καλώδιο του αισθητήρα και στέλνει με ασύρματο τρόπο τις καταγραφές γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο σε ένα δέκτη, όπου ο χρήστης μπορεί να δει τις πληροφορίες. Σε ορισμένα συστήματα, μια συμβατή έξυπνη συσκευή μπορεί να παρουσιάζει τα δεδομένα των μετρήσεων στην οθόνη όπως του προσωπικού κινητού του ασθενή. Επίσης, υπάρχει η δυνατότητα προειδοποίησης του ασθενή για τυχόν υπογλυκαιμικά ή υπεργλυκαιμικά επεισόδια.

Σε αντίθεση με τις διακριτές μετρήσεις στο αίμα, τα ΔΣΜΓ μπορούν και παρέχουν πληροφορίες δυναμικής γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο, συνήθως κάθε 5 λεπτά. Δηλαδή περίπου 288 μετρήσεις σε 24 ώρες. Με αυτόν τον τρόπο αποκτώνται πολύτιμες πληροφορίες για τα επίπεδα γλυκόζης αλλά και για τον ρυθμό και την κατεύθυνση μεταβολής της. Έτσι, η διαχείριση του διαβήτη γίνεται πιο αποτελεσματικά.

Έχει αποδειχθεί ότι οι ΔΣΜΓ είναι ο καλύτερος τρόπος για τη διαχείριση του διαβήτη [107]. Παρατηρείται χαμηλότερη μέση τιμή γλυκόζης, χαμηλότερα περιστατικά υπογλυκαιμίας και είναι δυνατή η παρακολούθηση της γλυκόζης τις νυχτερινές ώρες.

Μια από τις γνωστές συσκευές του εμπορίου είναι η Dexcom και αποτελείται από:

1. Μικρό αισθητήρα που μετράει υποδόρια γλυκόζη.
2. Πομπό που μεταδίδει το σήμα ασύρματα.
3. Δέκτη συνδεδεμένο με έξυπνη κινητή συσκευή.



**Εικόνα 5:** Διάταξη συνεχούς μέτρησης Dexcom.

#### 2.4.2 Επεμβατικές Διατάξεις

Επεμβατικές ονομάζονται οι διατάξεις, οι οποίες απαιτούν μικρή ποσότητα δείγματος αίματος με χρήση βελόνας και παρέχουν αξιόπιστες μετρήσεις της συγκέντρωσης της γλυκόζης χωρίς καθυστερήσεις. Είναι οι πρώτες μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν και αποτελούν το πιο διαδεδομένο τρόπο μέτρησης. Η πιο διαδεδομένη μέθοδος είναι η "finger stick", η οποία πραγματοποιεί μετρήσεις, λαμβάνοντας μια ποσότητα αίματος από την άκρη του δαχτύλου του ασθενή με διαβήτη. Το δείγμα τοποθετείται σε μια χημική ταινία και στη συνέχεια



τοποθετείται στη συσκευή. Ο τρόπος υπολογισμού βασίζεται είτε στη μέτρηση της ποσότητας του ηλεκτρικού ρεύματος που μπορεί να περάσει μέσα από το δείγμα, είτε στη μέτρηση της ποσότητας της ανακλώμενης ακτινοβολίας είτε το δείγμα υποβάλλεται σε χημική ανάλυση.



**Εικόνα 6:** Μέτρηση γλυκόζης με *fingerstick*.

Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η ταχύτητα, τα αξιόπιστα αποτελέσματα των μετρήσεων και η ευκολία χειρισμού από τον ασθενή. Παρόλα αυτά η συνεχής διάτρηση του δέρματος αποτελεί επίπονη διαδικασία, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με ΣΔΤ1, καθώς απαιτούνται πολλές μετρήσεις. Γι' αυτό το λόγο πολλές φορές η λήψη αίματος γίνεται από εναλλακτικά σημεία, όπως οι μηροί, με κόστος στην ποιότητα των μετρήσεων, λόγω της μειωμένης ροής αίματος στις εναλλακτικές περιοχές.

Πρέπει να σημειωθεί ότι το "finger stick" δίνει αξιόπιστα αποτελέσματα κατά 10-15% λιγότερο ακριβή από αιματολογικές αναλύσεις σε εργαστηριακούς χώρους. Οι ιατροί το συνιστούν, καθώς οι μετρήσεις τους είναι ακριβείς σε ικανοποιητικό επίπεδο και μπορούν και ανιχνεύουν και πολύ χαμηλά επίπεδα της γλυκόζης. Όμως, απαιτείται μηνιαίος έλεγχος της συσκευής όπως επίσης ο ασθενής πρέπει να τηρεί τους κανόνες υγιεινής και να φροντίζει την αποστείρωση του μηχανήματος για την αποφυγή μολύνσεων.





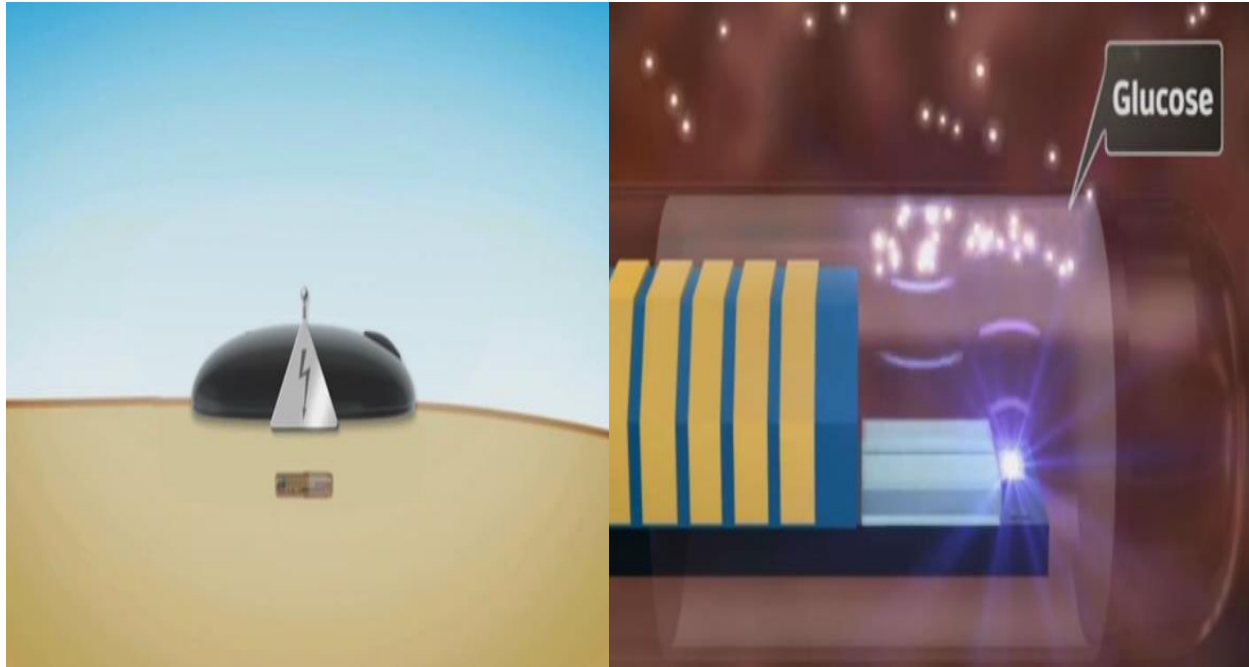
## **Υποδόριοι αισθητήρες**

Στις επεμβατικές διατάξεις μπορούμε να συμπεριλάβουμε τους υποδόριους αισθητήρες . Συνήθως χρησιμοποιείται ένα ένζυμο, η οξειδάση της γλυκόζης, που αναγνωρίζει τα μόρια της γλυκόζης. Το ένζυμο καταλύει, την οξείδωση της γλυκόζης με μοριακό οξυγόνο και παράγεται γλυκονικό οξύ και υπεροξείδιο του υδρογόνου. Το υπεροξείδιο διασπάται υπό την επίδραση ηλεκτρικού ρεύματος σε υδρογόνο και οξυγόνο και παράγει ηλεκτρόνια. Τα ηλεκτρόνια δημιουργούν ηλεκτρικό σήμα το οποίο εντοπίζεται από τον αισθητήρα με την μορφή τάσης. Η χρήση των βιοαισθητήρων έχει εφαρμοσθεί σε ΔΣΜΓ.

## **Εμφυτεύσιμοι αισθητήρες**

Απώτερος σκοπός των ερευνών είναι η δημιουργία εμφυτεύσιμων αισθητήρων για διαρκή παρακολούθηση των ασθενών, αποφυγή μολύνσεων και μεγαλύτερο εύρος ζωής. Η εμφύτευση μπορεί να γίνει στον υποδόριο ιστό ή ακόμα και ενδοφλέβια. Η δυσκολία δημιουργίας τέτοιων αισθητήρων έγκειται στην ασυμβατότητα των υλικών με το ανθρώπινο σώμα. Το σώμα έχει την τάση να τους αποβάλει και παρουσιάζονται φλεγμονές και μηχανικές βλάβες στους αισθητήρες.

Πρόσφατα ο FDA ενέκρινε τον πρώτο πλήρως εμφυτεύσιμο αισθητήρα μέτρησης γλυκόζης παγκοσμίως [103]. Είναι ΔΣΜΓ και μπορεί να «φορεθεί» μέχρι και για 90 ημέρες. Έχει εγκριθεί για άτομα ηλικίας 18 ετών και άνω που πάσχουν από διαβήτη. Η διάταξη χρησιμοποιεί έναν μικρό αισθητήρα που εμφυτεύεται ακριβώς κάτω από το δέρμα από έναν εξειδικευμένο πάροχο υγειονομικής περίθαλψης. Μετά την εμφύτευση, ο αισθητήρας μετρά τακτικά τα επίπεδα γλυκόζης καθόλη της διάρκεια ζωής του αισθητήρα. Ο εμφυτευόμενος αισθητήρας λειτουργεί με τεχνολογία βασισμένη στο φως. Ο αισθητήρας επικαλύπτεται με μια φθορίζουσα χημική ουσία η οποία όταν εκτίθεται στο σάκχαρο του αίματος, παράγει μια μικρή ποσότητα φωτός που μετράται από τον αισθητήρα. Κάθε πέντε λεπτά, οι μετρήσεις αποστέλλονται σε μια συμβατή κινητή συσκευή. Η αξιολόγηση έγινε μέσω κλινικής μελέτης για 125 άτομα.



**Εικόνα 7:** Εμφυτεύσιμος υποδόριος αισθητήρας που χρησιμοποιεί ανίχνευση φθορισμού.

### 2.4.3 Μη επεμβατικές

Οι μη Επεμβατικές Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης δεν χρησιμοποιούν αίμα από τον ασθενή για την μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης. Οι μη επεμβατικές μέθοδοι βασίζονται στην ανίχνευση και μέτρηση της γλυκόζης σε άλλα σωματικά υγρά, εκτός του αίματος, ή στη συσχέτιση των επιπέδων της γλυκόζης με άλλα μεγέθη, πιο εύκολα μετρήσιμα. Για την διεξαγωγή των μετρήσεων χρησιμοποιούν ηλεκτρικό ρεύμα (ιοντοφόρηση), ακουστική ενέργεια (υπερήχους), φασματοσκοπικές τεχνικές, χημική ή μηχανική υποβοήθηση της διάχυσης. Οι περισσότερες από αυτές είναι συνεχούς μέτρησης. Ο μη επεμβατικός τρόπος μέτρησης της γλυκόζης έχει σαφή πλεονεκτήματα όπως αποφυγή μολύνσεων. Το πρόβλημα είναι ότι οι δεδομένες συσκευές που υπάρχουν στο εμπόριο δεν έχουν τα αποτελέσματα που απαιτούνται.



**Εικόνα 8:** Μη επεμβατική διάταξη. Η πίεση που ασκείται από το περιβραχιόνιο παρεμποδίζει προσωρινά τη ροή αίματος στο δάκτυλο, δημιουργώντας νέα δυναμική που παράγει ισχυρό οπτικό σήμα, αποδίδοντας καλή αναλογία σήματος-θορύβου.



**Εικόνα 9:** Διάταξη συνεχούς μέτρησης γλυκόζης και αντλία ινσουλίνης.

Η ανάπτυξη φορητών συσκευών συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης και αντλιών συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης δημιούργησαν νέους ορίζοντες στην αντιμετώπιση του ΣΔΤ1, καθώς άνοιξαν τον δρόμο για την ανάπτυξη τεχνητού παγκρέατος δηλαδή ενός κλειστού γλυκαιμικού ελέγχου.

## 2.5 Άλλες Θεραπευτικές Αγωγές

### Στοματικά σκευάσματα

Οι από του στόματος παράγοντες είναι χρήσιμοι στη θεραπεία ασθενών οι οποίοι έχουν διαβήτη τύπου 2 που δεν ελέγχεται με δίαιτα. Οι ασθενείς που εμφάνισαν διαβήτη μετά την ηλικία των 40 και πάσχουν από την ασθένεια για λιγότερο από 5 έτη είναι πιθανό να ανταποκριθούν καλά στους από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες και να αποφευχθεί η ινσουλινοθεραπεία. Οι κατηγορίες των φαρμάκων που δίδονται από το στόμα είναι:

#### A) Σουλφονουλουρίες

Ταξινομούνται ως εκκριταγωγά της ινσουλίνης και προάγουν την απελευθέρωσή της από τα β κύτταρα του παγκρέατος. Οι σουλφονουλουρίες αναστέλλουν τους ATP-ευαίσθητους διαύλους



K<sup>+</sup>, με αποτέλεσμα την εκπόλωση του κυττάρου, την εισροή ιόντων ασβεστίου και την εξωκύτωση ινσουλίνης. Οι σουλφονουλουρίες που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι τα δεύτερης γενιάς φάρμακα γλυβουρίδη, γλιπιζίδη και γλιμεπιρίδη. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των σουλφονουλουριών είναι η αύξηση του σωματικού βάρους, η υπερινσουλιναίμια και η υπογλυκαιμία. Πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

## B) Γλινίδες

Οι γλινίδες διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης. Έχουν παρόμοια δράση με αυτή των σουλφονουλουριών, όμως σε αντίθεση με αυτές έχουν ταχεία έναρξη και βραχεία διάρκεια δράσης. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές στην πρόωρη απελευθέρωση της ινσουλίνης που συμβαίνει μετά από ένα γεύμα και κατηγοριοποιούνται ως ρυθμιστές μεταγευματικής γλυκόζης. Πρέπει να αποφεύγετε ο συνδυασμός των Γλινδών με τις σουλφονουλουρίες λόγω παρόμοιων μηχανισμών δράσης. Μπορεί να προκαλέσουν υπογλυκαιμία και αύξηση του σωματικού βάρους και θέλει προσοχή η χρήση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες είναι η μετφορμίνη, το μόνο διγουανίδιο, έχει χαρακτηριστεί ως ένα μέσο ευαισθητοποίησης της ινσουλίνης. Αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης και τη χρήση από τους ιστούς-στόχους. Η μετφορμίνη δεν προκαλεί προβλήματα υπογλυκαιμίας. Οι Θειαζολιδίνες (TZD) ανήκουν επίσης στους ευαισθητοποιούς της ινσουλίνης. Τα δύο μέλη της κατηγορίας αυτής είναι η πιογλιταζόνη και η ροσιγλιταζόνη. Αν και η ινσουλίνη είναι απαραίτητη για τη δράση τους, οι TDZ δεν προάγουν την απελευθέρωση της από τα β κύτταρα, έτσι η υπερινσουλιναίμια δεν αποτελεί κίνδυνο. Οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης ακαρβόζη και μιγλιτόλη είναι από τους στοματικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Η α-γλυκογονάση διασπά τους υδατάνθρακες σε γλυκόζη και άλλα σάκχαρα ώστε να μπορούν να απορροφηθούν άμεσα. Η αλογλιπτίνη και η λιναγλιπτίνη είναι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4). Η διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4 είναι υπεύθυνη για την αδρανοποίηση των ορμονών ινκρετίνης όπως η GLP-1. Επίσης τόσο ο αγωνιστής ντοπαμίνης βρωμοκρυπτίνη όσο και το δεσμευτικό χολικών οξέων χολεσεβελάμη οδηγούν σε μέτριες μειώσεις της HbA1c. Ο μηχανισμός δράσης τους όσον αφορά την υπογλυκαιμία είναι άγνωστος και για τα δύο αυτά φάρμακα. Παρά το γεγονός ότι η βρωμοκρυπτίνη και η χολεσεβελάμη ενδείκνυνται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2, η μέτρια αποτελεσματικότητά τους, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και ο μεγάλος αριθμός δισκίων που πρέπει να λαμβάνει ημερησίως ο ασθενής περιορίζουν τη χρήση τους στην κλινική πράξη.

## **Ανάλογα Ινκρετινών**

Οι ορμόνες ινκρετινών είναι υπεύθυνες για το 60-70% της μεταγευματικής έκκρισης ινσουλίνης. Η εξενατίδη και η λιραγλουτίδη είναι ενέσιμα ανάλογα ινκρετινών που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2.

Τα ανάλογα ινκρετινών είναι ανάλογα του GLP-1 και ασκούν τη δράση τους λειτουργώντας ως αγωνιστές υποδοχέων GLP-1. Αυτοί οι παράγοντες, βελτιώνουν την έκκριση ινσουλίνης που



εξαρτάται από τη γλυκόζη, παρατείνουν τον χρόνο γαστρικής κένωσης, μειώνουν την πρόσληψη τροφής με την ενίσχυση του κορεσμού, μειώνουν τη μεταγευματική έκκριση γλυκαγόνης, και προωθούν τον πολλαπλασιασμό των β κυττάρων. Κατά συνέπεια, η αύξηση του βάρους και η μεταγευματική υπεργλυκαιμία μειώνονται, και τα επίπεδα HbA1c πέφτουν.

Όντας πολυπεπίδια, πρέπει να χορηγούνται υποδορίως. Η λιραγλουτίδη ένα από αυτά συνδέεται ισχυρά με πρωτεΐνες και έχει μεγάλο χρόνο ημισείας ζωής, επιτρέποντας δοσολογία μία φορά ημερησίως, ανεξαρτήτως των γευμάτων. Η εξενατίδη αποβάλλεται κυρίως μέσω της σπειραματικής διήθησης και έχει πολύ μικρότερη διάρκεια ημισείας ζωής. Λόγω της μικρής δράσης της η εξενατίδη πρέπει να λαμβάνεται 2 φορές ημερησίως μέσα σε 60 λεπτά πριν από το πρωινό και το πριν από το βραδινό γεύμα.

### **Μεταμόσχευση παγκρεατικών νησιδίων**

Η μεταμόσχευση νησιδίων θεωρείται πλέον ως καλά καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση για την θεραπεία ομάδας ασθενών με δυσκολία στη ρύθμιση του τύπου I σακχαρώδους διαβήτη. Πριν από το πρωτόκολλο του Edmonton, μόνο το 9% των 267 αποδεκτών νησιδιακών μεταμοσχεύσεων από το 1999 καθίστανται ανεξάρτητοι από την ινσουλίνη για μεγαλύτερο του ενός έτους διάστημα. Η ομάδα του Edmonton ανέφερε το 2000 επτά διαδοχικούς ασθενείς, με τους οποίους σε μια προσπάθεια ομαδικής συνεργασίας, προώθησε σε διεθνή πλέον κλίμακα την οργάνωση μεταμοσχευτικών κέντρων. Παρά τις σημαντικές κλινικές επιτυχίες, η διαθεσιμότητα δωρητών, η επιλογή των δωρητών και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοκαταστολής αποτελούν βασικά εμπόδια. Σύμφωνα με τον Bernhard J. Hering, MD, οι ανάγκες σε ινσουλίνη μειώθηκαν και η συγκέντρωση του c- πεπτιδίου αυξήθηκε κατά το πρώτο έτος και παρέμεινε σταθερή για τα 2 επόμενα έτη. Ο κύριος στόχος της δοκιμασίας είναι η σταθεροποίηση της γλυκαιμικής ρύθμισης σε τιμές HbA1c κάτω του 7% σε ένα έτος και η αποφυγή κρίσεων υπογλυκαιμίας. Η δοκιμασία περιλάμβανε 48 ενήλικα άτομα με διαβήτη τύπου I, με ένα ή περισσότερα επεισόδια βαριάς υπογλυκαιμίας το προηγούμενο έτος, μη επίγνωση της υπογλυκαιμίας, μεγάλες διακυμάνσεις γλυκόζης αίματος και ανύπαρκτο c- πεπτίδιο. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μέχρι και τρεις εγχύσεις καθαρμένων ανθρωπίνων παγκρεατικών νησιδίων στη πυλαία φλέβα. Τα μοσχεύματα παρέχονταν από θανόντες δωρητές. Χορηγήθηκαν σε 8μηνη περίοδο παρακολούθησης, ανοσοκατασταλτική αγωγή με sirolimus (Rapamure), tacrolimus (Prograf) και etanercept (Enbrel). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αναλογία των ανεξάρτητων από ινσουλίνη ασθενών από 25% στους 21/2 μήνες, αυξήθηκε σε 50% το πρώτο έτος. Υπήρξε επίσης σημαντική μείωση των αναγκών σε ινσουλίνη, από περίπου 0.5 μονάδες / kg ημερησίως στην έναρξη, σε 0.0 μονάδες / kg στον ένα χρόνο. Η απελευθέρωση c-πεπτιδίου σε δοκιμασία μεικτού γεύματος αυξήθηκε από 0 στην έναρξη της δοκιμασίας σε 4 στα 60 λεπτά στον ένα χρόνο θεραπείας. Σημαντικές βελτιώσεις σημειώθηκαν στον αριθμό υπογλυκαιμιών, στις διακυμάνσεις γλυκόζης, καθώς και στο εύρος διακυμάνσεων στον ένα χρόνο. Συμπερασματικά, οι ερευνητές σημείωσαν ότι η μεταμόσχευση νησιδίων είναι ακόμη σε πρωταρχικά στάδια.



## 2.6 Τρόποι Αποφυγής Υπογλυκαιμίας

Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια είναι η συνηθέστερη επιπλοκή της ινσουλινοθεραπείας. Μπορεί να προκύπτουν από καθυστέρηση της λήψης του γεύματος ενώ έχει χορηγηθεί bolus δόση, από ασυνήθιστα έντονη φυσική άσκηση, ή από μεγάλη δόση ινσουλίνης .

Σε ασθενείς ΣΔ τύπου 1 έχει παρατηρηθεί ότι η απώλεια ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης, οδηγεί σε απώλεια της γλυκαγονικής απάντησης καθώς και ότι η αναμενόμενη αύξηση της αδρεναλίνης πολλές φορές είναι μειωμένη. Επομένως, οι ασθενείς έχουν έως και 25 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο της υπογλυκαιμίας διορθώνεται με την εφαρμογή πιο ελαστικής θεραπείας, δηλαδή ελάττωση της παροχής ινσουλίνης ή τροποποίηση των σχημάτων ινσουλίνης στην συμβατική θεραπεία.

Μια ακόμα σοβαρή επιπλοκή της ινσουλινοθεραπείας εμφανίζεται σε ασθενείς που χαρακτηρίζονται από το σύνδρομο υπογλυκαιμικής άγνοιας. Στην υπογλυκαιμική άγνοια οι ασθενείς στερούνται τα πρώιμα προειδοποιητικά σημάδια της υπογλυκαιμίας. Οι ασθενείς συνήθως βρίσκονται υπό αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο και εμφανίζουν μεγάλη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η ταχεία εκδήλωση υπογλυκαιμικού επεισοδίου εγκυμονεί σοβαρούς κινδύνους για την υγεία του ασθενούς, διότι δεν προλαβαίνουν να λάβουν έγκαιρα τα απαραίτητα διορθωτικά μέτρα.

Η ινσουλινοθεραπεία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 δεν προκαλεί συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια. Σύμφωνα με τη μελέτη της UK Hypoglycaemia, οι ασθενείς που λάμβαναν ινσουλίνη παρουσίασαν υπογλυκαιμικά επεισόδια σε παρόμοια συχνότητα με τους ασθενείς που λάμβαναν συμβατική θεραπεία με σουλφονουριές. Η αντίσταση στην εμφάνιση υπογλυκαιμικών επεισοδίων είναι υψηλή κατά τα δύο πρώτα χρόνια ινσουλινοθεραπείας αλλά φθίνει με την πάροδο του χρόνου.

Η χορήγηση γλυκόζης αποτελεί τον κύριο τρόπο αντιμετώπισης υπογλυκαιμιών. Για την επίσπευση της απορρόφησης, πρέπει να δοθεί απλή ζάχαρη ή γλυκόζη, κατά προτίμηση σε υγρή μορφή. Στην περίπτωση της ήπιας υπογλυκαιμίας, σε ασθενή χωρίς απώλεια συνείδησης, ο οποίος είναι ικανός να καταπιεί, μπορεί να δοθεί χυμός πορτοκαλιού, γλυκόζη ή οποιοδήποτε ποτό ή τρόφιμο που περιέχει γλυκόζη. Σε βαριά μορφή υπογλυκαιμίας χορηγείται γλυκαγόνη υποδορίως ή ενδομυϊκώς σε δοσολογία 1mg για ενήλικες και για παιδιά βάρους άνω των 25 κιλών ενώ, σε παιδιά βάρους κάτω των 25 κιλών ή κάτω των 6-8 ετών η δοσολογία είναι 0.5mg. Επίσης, μπορεί να χορηγηθούν 100mg εφάπαξ υδροκορτιζόνης ή 10 mg δεξαμεθαζόνης καθώς και 40mg μανιτόλης σε διάλυμα 20% σε παρατεταμένη υπογλυκαιμία μετά από υπογλυκαιμικό κώμα, όταν το επίπεδο συνείδησης δεν έχει αποκατασταθεί πλήρως παρά την επαναφορά του σακχάρου στα φυσιολογικά επίπεδα [67].

Τα τελευταία χρόνια η γλυκαγόνη έχει αποκτήσει ένα καινούργιο τρόπο κλινικής χρήσης. Με την κατασκευή του δυορμονικού τεχνητού παγκρέατος, η γλυκαγόνη δίνεται σε μικρές δόσεις



με σκοπό την αποφυγή υπογλυκαιμιών. Μετά από μελέτες αποδείχθηκε ότι κάποιες από τις μορφές γλυκαγόνου που κυκλοφορούν στο εμπόριο είναι χημικά σταθερές για χρήση με αντλία μέσα σε 24 ώρες. Ο Δυσορμονικός έλεγχος της γλυκόζης έχει αποδειχθεί ευεργετικός για τη ρύθμιση υπογλυκαιμιών και γενικότερα του γλυκαιμικού ελέγχου [68].



# Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>

## 3. Τεχνητό Πάγκρεας

*Στο κεφάλαιο αυτό αναλύονται τεχνικές που έχουν χρησιμοποιηθεί με σκοπό την δημιουργία λειτουργικού τεχνητού παγκρέατος. Επίσης, γίνεται αναφορά σε εργασίεςδυσορμονικών υλοποιήσεων.*

### 3.1 Εισαγωγή

Το τεχνητό πάγκρεας (ΤΠ) είναι ένα σύστημα που συνδυάζει αισθητήρες γλυκόζης, ελεγκτές και μία αντλία ινσουλίνης-γλυκαγόνης. Οι μελέτες για την ανάπτυξη ΤΠ ξεκίνησαν πριν περίπου 50 χρόνια καθώς τότε δόθηκε η δυνατότητα για ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης μέσω ενδοφλέβιων μετρήσεων γλυκόζης και εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης-γλυκαγόνης. Η πρώτη υλοποίηση συστήματος κλειστού βρόγχου έγινε από τον Kadish[70] το 1964. Οι προσδοκίες λειτουργικού συστήματος αναβιώθηκαν μετά από μια δεκαετία από τις μελέτες 5 ομάδων μεταξύ του 1974-1978 από τους Albigier et al.[93], Pfider et al.[94], Mirouze et al.[95], Kraegen et al.[96] και Shichiri et al.[97]. Το 1977, κυκλοφόρησε η πρώτη εμπορική συσκευή Biostatator και έπειτα ακολούθησε η Nikkiso STG-22, που χρησιμοποιείται ακόμη στην Ιαπωνία. Στα τέλη του 1980 αναπτύχθηκε και δοκιμάστηκε κλινικά μια εμφυτεύσιμη συσκευή, που πραγματοποιούσε ενδοφλέβιες μετρήσεις γλυκόζης και έγχυσης ινσουλίνης. Παρόλα αυτά η χρήση της περιορίστηκε, γιατί απαιτούνταν πολλές χειρουργικές επεμβάσεις. Η ανίχνευση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα μέσω της ενδοφλέβιας οδού δεν είναι η ασφαλέστερη μέθοδος, όμως οι συσκευές αυτές αποδείχθηκαν ωφέλιμες για την εποχή τους και έθεσαν τις βάσεις του εξωτερικού ελέγχου.

Τα πρώτα ενδοφλέβια και ενδοπεριτοναϊκά συστήματα τεχνητού παγκρέατος χρησιμοποιούσαν απλούς αλγορίθμους βασισμένους σε PID τεχνικές. Μετρώντας την γλυκόζη αίματος με άμεσο τρόπο υπολόγιζαν τις κατάλληλες δόσεις ινσουλίνης.

Το 1979 μελέτες, όπως των Pickup et al.[98] και Tamborlan et al.[99] κατέδειξαν ότι η υποδόρια οδός επιτρέπει την συνεχή χορήγηση ινσουλίνης. Τρία χρόνια μετά, ο Shichiri et al.[100] δοκίμασε ένα πρωτότυπο φορητό τεχνητό πάγκρεας, βασισμένο στις μελέτες υποδόριας χορήγησης.

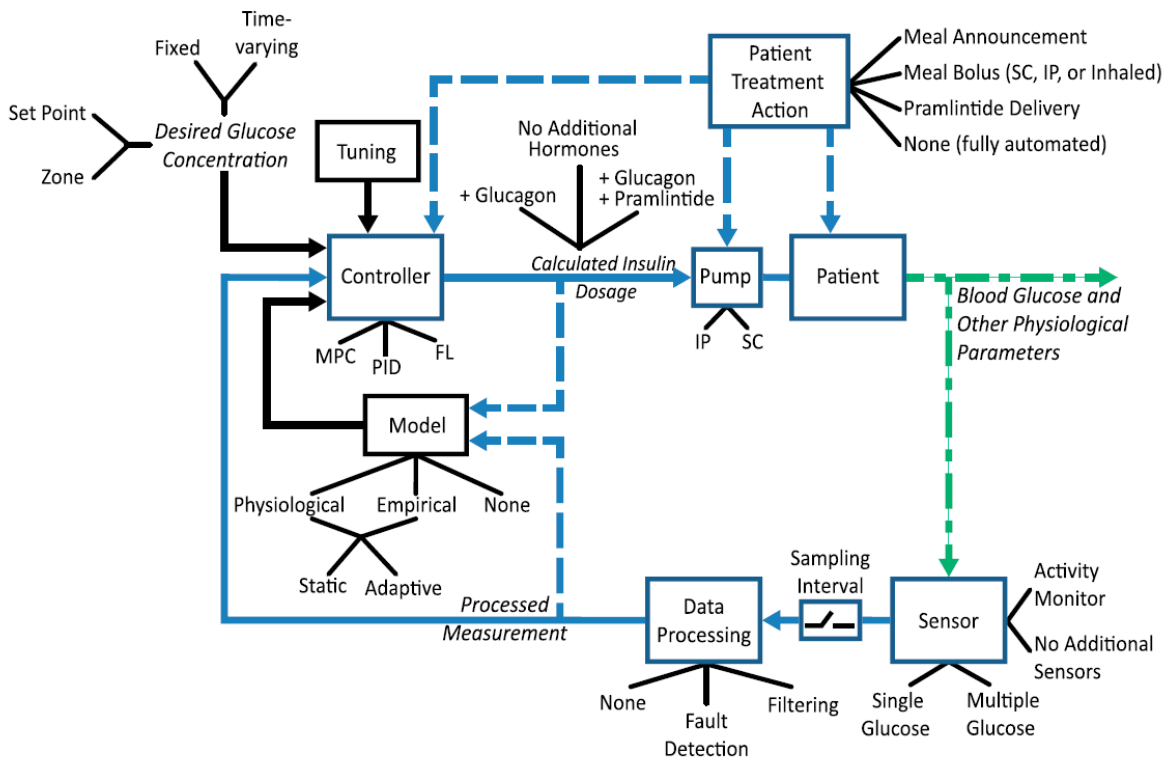
Οι απλοϊκές PID τεχνικές όμως παρουσιάζουν προβλήματα στον γλυκαιμικό έλεγχο όταν οι μετρήσεις γίνονται στον υποδόριο ιστό. Αυτό συμβαίνει λόγω της καθυστέρησης που έχει η υποδόρια ινσουλίνη να απορροφηθεί από το αίμα και να γίνει δραστική. Επίσης λόγω των





καθυστερήσεων που παρατηρούνται στα μετρημένα επίπεδα γλυκόζης του υποδόριου ιστού σε σχέση με αυτά του στο αίμα.

Νεότερες μέθοδοι ελέγχου όπως οι προβλεπτικοί ελεγκτές αντιμετωπίζουν τις παραπάνω δυσκολίες κάνοντας χρήση μαθηματικών μοντέλων που προσεγγίζουν την λειτουργία των φυσιολογικών συστημάτων. Επιπλέον με την χρήση προσομοιωτών όπως η πλατφόρμα που ανέπτυξε το πανεπιστήμιο της Padova, δίνουν την δυνατότητα δοκιμής των θεραπειών που αναπτύσσονται πριν το στάδιο της κλινικής μελέτης.



**Σχήμα 12:** Τεχνητό Πάγκρεας και ένα γενικό πρότυπο σχεδιασμού.

## 3.2 Χαρακτηριστικά Τεχνητού Παγκρέατος

Για την ανάπτυξη αξιόπιστου ΤΠ πρέπει να αντιμετωπιστούν πολλές προκλήσεις. Αρχικά η ομοιοστάση της γλυκόζης είναι ένα μη γραμμικό σύστημα που εξαρτάται από πολλές παραμέτρους. Κάθε ασθενής επιπλέον διαφέρει από τους άλλους σε μεγάλο βαθμό (inter-individual variability). Επίσης η συμπεριφορά των ασθενών μέσα στη μέρα δεν είναι σταθερή (intra-individual variability). Ακόμη, παράγοντες όπως η σύσταση του λαμβανόμενου γεύματος ή ακόμη τα επίπεδα του στρες ή η ύπαρξη κάποιας λοίμωξης επιδρούν διαφορετικά στην



ομοιοστάση της γλυκόζης. Επίσης αν και έχουν γίνει πρόοδοι στις ΔΣΜΓ, παρουσιάζονται ανακρίβειες και είναι επιρρεπείς σε δυσλειτουργίες.

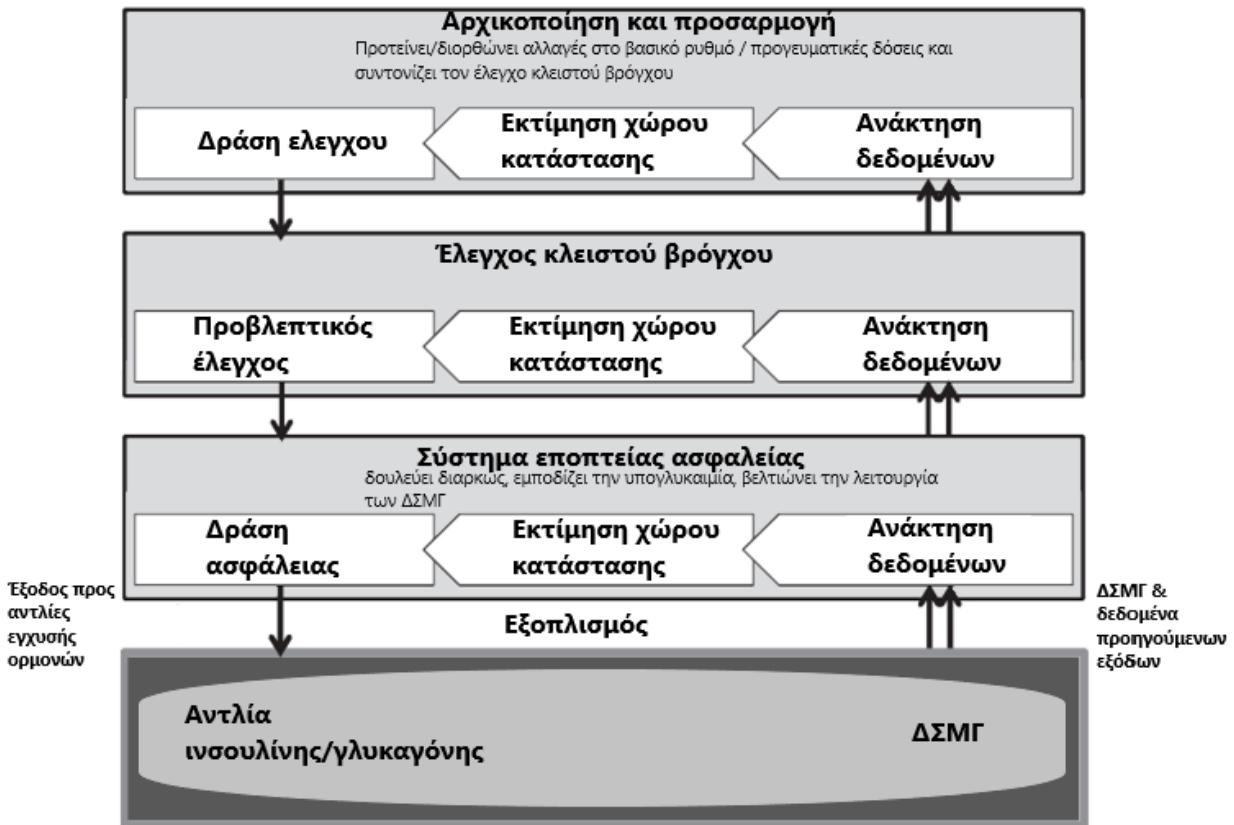
Το ΤΠ συνήθως αποτελείται από ένα ή δύο αισθητήρες συνεχούς μέτρησης που τροφοδοτούν τον ελεγκτή με τις καταγραφές των επιπέδων της γλυκόζης, από μια αντλία έγχυσης ινσουλίνης και γλυκαγόνης και από ένα σύστημα ελέγχου που αποτελείται από ελεγκτικούς αλγόριθμους και προειδοποιητικά σήματα για την ασφάλεια του ασθενή. Οι δύο αισθητήρες επιλέγονται για λόγους ασφαλείας, σε περίπτωση που κάποιος από τους δύο παρουσιάσει βλάβη αλλά και για βελτίωση των μετρήσεων. Πολλές φορές εφαρμόζονται τεχνικές αποθρομβοποίησης των δεδομένων για καλύτερη απόδοση. Το ΤΠ εξατομικεύεται για κάθε ασθενή κάνοντας χρήση γνωστών παραμέτρων που προκύπτουν από κλινικά πειράματα ή προηγούμενες θεραπείες. Τέτοιες παράμετροι είναι η ευαισθησία στην ινσουλίνη, η ευαισθησία στην γλυκαγόνη, το βάρος του ασθενή και άλλες. Οι αντλίες έγχυσης ορμονών είναι προσαρτημένες υποδόρια και έχουν την δυνατότητα έγχυσης δόσεων ανά 1 έως 15 λεπτά.

Για την ανάπτυξη του ΤΠ χρησιμοποιείται το σκεπτικό της στοιχειώδους προσέγγισης στο σχεδιασμό του. Για παράδειγμα μηχανισμοί που επιτρέπουν την αποφυγή της υπογλυκαιμίας, υπολογίζουν τις προγευματικές δόσεις, χορηγούν τον βασικό ρυθμό αν και αλληλοεξαρτώμενοι διαχωρίζονται. Η αρχιτεκτονική σχεδίασης μπορεί να χωριστεί σε τρία επίπεδα ελέγχου γεγονός που επιτρέπει τεχνολογίες που έχουν αναπτυχθεί σε διαφορετικές μελέτες να ενσωματώνονται με άψογο τρόπο. Τα επίπεδα ελέγχου μπορούν να δρουν ταυτόχρονα και σε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Το πρώτο και ταχύτερο επίπεδο είναι υπεύθυνο για τις απαιτήσεις ασφαλείας. Πιθανοί αλγόριθμοι περιλαμβάνουν κλείσιμο κάποιας αντλίας, νέα έγχυση ινσουλίνης ή γλυκαγόνης, αλλαγή του βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης [86-89]. Το δεύτερο επίπεδο αποτελείται από έναν ελεγκτή που αποφασίζει για την χορήγηση ινσουλίνης βασιζόμενο στα τελευταία δεδομένα της ΔΣΜΓ, την προηγούμενη χορήγηση ορμονών και την λαμβανόμενη ποσότητα υδατανθράκων. Οι αλγόριθμοι του ελεγκτή ποικίλουν. Σε αρκετές μελέτες έχουν δοκιμαστεί PID, PID με εξασθένηση μνήμης, προβλεπτικοί αλγόριθμοι ελέγχου ή και συνδυασμοί αυτών. Το τρίτο επίπεδο είναι υπεύθυνο συνήθως για την ρύθμιση του ελεγκτή χρησιμοποιώντας κλινικές παραμέτρους, ιστορικά δεδομένα ή και πιο προχωρημένες τεχνικές. Στο τρίτο επίπεδο συγκαταλέγονται επίσης οι εξωτερικές παρεμβάσεις του ασθενή ή του καταρτισμένου προσωπικού σε περίπτωση γεύματος, άθλησης, ύπνου ή άλλης δραστηριότητας.

Σε κάθε επίπεδο παρέχονται διαθέσιμες πληροφορίες (ΔΣΜΓ και δεδομένα που εισάγει ο ασθενής) με σκοπό να παρθούν αποφάσεις από το κατώτερο επίπεδο. Εάν δεν είναι αναγκαίο οι εντολές από ένα ανώτερο επίπεδο είναι δυνατόν να μην εκτελεστούν. Ένα τυπικό παράδειγμα είναι όταν το επίπεδο ασφαλείας (κατώτερο) ακυρώνει την χορήγηση ινσουλίνης που προτάσσεται από τον αλγόριθμο ελέγχου. Οι ελεγκτές που χρησιμοποιούν προβλεπτικούς αλγόριθμους είναι κατάλληλες για την ανάπτυξη ΤΠ με το σκεπτικό της στοιχειώδους προσέγγισης γιατί υπάρχει μεγάλη ελευθερία στην παραμετροποίηση του ελεγκτή, είτε μέσω ρύθμισης σταθερών παραμέτρων είτε συνδυάζοντας τεχνικές δέντρων απόφασης. Δηλαδή



ενημέρωση της κατάστασης του ασθενή και ανάλογη διαφοροποίηση ορισμένων παραμέτρων του νόμου ελέγχου.



**Σχήμα 13:** Αρχιτεκτονική ανάπτυξης Τ.Π.

Με την εφαρμογή της στοιχειώδους αρχιτεκτονικής μπορούν να υλοποιηθούν, όλο και πολυπλοκότερες διαμορφώσεις ενός ΤΠ. Για παράδειγμα ένα σχετικά απλό σύστημα ελέγχου υπεύθυνο μόνο για τη νυχτερινή βασική ρύθμιση και ένα σύστημα ελέγχου που συνδέεται με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας μετά την άσκηση που έχουν δοκιμαστεί με επιτυχία ως πρώτα βήματα μπορούν εύκολα να συνδυαστούν δημιουργώντας μια πιο πολύπλοκη εφαρμογή.

Ο απώτερος σκοπός του ΤΠ είναι η ρύθμιση της ευγλυκαιμίας περιπατητικού ασθενή. Δηλαδή ο πλήρως αυτοματοποιημένος κλειστός βρόγχος να παρέχει ασφαλή και αποτελεσματικό έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης του ασθενή στην καθημερινότητά του για μεγάλη χρονική περίοδο χωρίς την ανάγκη παρακολούθησης εξειδικευμένου προσωπικού. Αυτό αποτελεί ιδιαίτερη πρόκληση γιατί πρέπει να αντιμετωπίζονται οι συνεχείς αλλαγές στις συνθήκες του περιβάλλοντος και οι βιολογικές αλλαγές ή οι αλλαγές στην συμπεριφορά του ασθενή. Επομένως το ΤΠ θα πρέπει να διαθέτει στρατηγικές αυτορύθμισης και προσαρμοζόμενους αλγορίθμους ελέγχου.



## 3.2 Προσομοίωση Φυσιολογικών Μοντέλων

Η ανάπτυξη του ΤΠ έχει επιταχυνθεί σε μεγάλο βαθμό από την χρήση υπολογιστικών μαθηματικών μοντέλων και προσομοιώσεων. Αρκετά μοντέλα έχουν προταθεί τις τελευταίες 4 δεκαετίες με στόχο την βελτίωση της εκτέλεσης των αλγορίθμων ελέγχου και της έγχυσης ινσουλίνης ή γλυκαγόνης. Δεν είναι η πρώτη φορά στην ιστορία της μηχανικής όπου η λύση ενός προβλήματος έρχεται μέσω τεχνικών προσομοίωσης. Ένα παράδειγμα είναι το Boeing 777 jetliner, όπου αναγνωρίζεται ως το πρώτο αεροπλάνο το οποίο έχει κατασκευαστεί 100% ψηφιακά. Η εικονική σχεδίαση εξάλειψε την ανάγκη πολλών και ακριβών πειραμάτων. Επίσης μειώθηκε ο χρόνος που χρειάστηκε για να γίνουν τα πειράματα πτήσης και προσγείωσης. Έτσι και η χρήση των μοντέλων επιταχύνει την ανάπτυξη του Τεχνητού Παγκρέατος γιατί δίνει την δυνατότητα για πολλαπλές προσομοιώσεις πριν την αξιολόγηση μέσω κλινικών δοκιμών. Σε πρώτη φάση λειτουργούν συμβουλευτικά στη λήψη αποφάσεων ως προς το θεραπευτικό σχήμα που πρέπει να εφαρμόσει ο ασθενής σε μια συμβατική θεραπεία για την αντιμετώπιση τόσο του ΣΔΤ1 όσο και για τον ΣΔΤ2. Σε δεύτερη φάση δίνεται η δυνατότητα να δοκιμαστούν πολλαπλές τεχνικές ελέγχου κλειστού βρόγχου, δίνοντας στον σχεδιαστή πολλές σημαντικές γνώσεις για την ασφάλεια και τα όρια του αλγορίθμου.

Τα μοντέλα «μέσης τιμής» είναι ικανά να προσομοιώνουν τις μέσες τιμές των δυναμικών του πληθυσμού και όχι τις μεταβολές από άτομο σε άτομο. Η προσέγγιση των μοντέλων μέσης τιμής δεν είναι επαρκής για ρεαλιστικά πειράματα προσομοίωσης. Είναι απαραίτητο να έχουμε ένα προσομοιωτή εξοπλισμένο με ένα πλήθος υποκειμένων με διακριτές ατομικές μεταβλητές ελεγχόμενης τυχαιότητας. Η γνώση των ατομικών μεταβλητών αλλά και η κατανόηση των διαφορών που παρουσιάζονται μεταξύ των υποκειμένων είναι κρίσιμη για την σχεδίαση εύρωστων ελεγκτών που έχουν γνώση των περιορισμών τους και παρέχουν ασφαλή χρήση.

Τα φυσιολογικά μοντέλα χρησιμοποιούν κυρίως τη μεθοδολογία των διαμερισματικών μοντέλων. Τα πιο διαδεδομένα φυσιολογικά μοντέλα είναι του Honorka [52] και του Dalla Man [73]. Η μεθοδολογία μοντελοποίησης μέσω διαμερισματικών μοντέλων ενδείκνυται για προσομοίωση φυσιολογικών συστημάτων γιατί μπορεί να προσδιοριστεί κάθε ιστός, κάθε ουσία ή κάθε όργανο ως ένα διαμέρισμα. Οι σχέσεις που συνδέουν κάθε διαμέρισμα περιγράφονται από διαφορικές εξισώσεις. Τα μοντέλα χρησιμοποιούνται για την αναπαράσταση του ατόμου με σκοπό την αξιολόγηση και τη δοκιμή ελεγκτών γλυκόζης. Λόγω της πολύπλοκης δομής τους και των πολλαπλών παραμέτρων που τα καθορίζουν, τα μοντέλα αυτά συνήθως απλοποιούνται με γραμμικές προσεγγίσεις.

Ένα υπολογιστικό μοντέλο προσομοίωσης μπορεί να αποτελείται από μικρότερα υπο-μοντέλα όπως της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης, κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης, κινητικής της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο, απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο, επίδρασης της φυσικής άσκησης στο μεταβολισμό της γλυκόζης.



### 3.2.1 Μοντέλα Κινητικής της Γλυκόζης και Δράσης της Ινουλίνης

Στα μοντέλα κινητικής της γλυκόζης περιγράφεται κατά κύριο λόγο η ενδογενής παραγωγή της από το πάγκρεας ή η εξωτερική χορήγησή της. Όπως επίσης και η διανομή και αξιοποίησή της από τους περιφερειακούς ιστούς. Η δράση της ινουλίνης περιγράφει τον έλεγχο των παραπάνω διαδικασιών. Ένα από τα πρώτα μοντέλα που περιγράφει την σχέση ινουλίνης και γλυκόζης είναι το απλοποιημένο μοντέλο του Ackerman [74], που αποτελεί μια απλοϊκή προσέγγιση του μηχανισμού ρύθμισης της γλυκόζης. Παρόλο που η δομή του μοντέλου ήταν απλοποιημένη, οι παράμετροι που το καθορίζουν μπορούν να εκτιμηθούν με απλά δεδομένα από κλινικές δοκιμές.

Μια από τις πιο ολοκληρωμένες μελέτες είναι το μοντέλο που κατασκεύασε η ομάδα του Honorka [52]. Το μοντέλο του Honorka χρησιμοποιεί διαμερισματικά μοντέλα για την περιγραφή της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της ινουλίνης. Χρησιμοποιεί μια δομή δύο διαμερισμάτων. Αποτελείται από το προσιτό διαμέρισμα (όπου πραγματοποιούνται μετρήσεις) και αντιπροσωπεύει το πλάσμα και τους ιστούς που εξισορροπούν ταχέως με το πλάσμα του αίματος. Το διαμέρισμα αυτό περιέχει χώρο διανομής πλάσματος και χώρο διάμεσης κατάστασης. Το μη προσβάσιμο διαμέρισμα αντιπροσωπεύει την ομάδα που εξισορροπεί βραδέως και περιέχει τον εναπομείναντα διάμεσο χώρο και το ενδοκυτταρικό χώρο διανομής.

### 3.2.2 Μοντέλα Κινητικής της υποδόριας Ινουλίνης

Αποτελεσματικά μαθηματικά μοντέλα συνεχείς υποδόριας έγχυσης ινουλίνης βοηθούν στην κατανόηση και στον γλυκαιμικό έλεγχο μέσω ινσουλινοθεραπείας. Η υποδόρια χορήγηση είναι ο συνηθισμένος τρόπος για ασθενείς που πάσχουν από ΣΔΤ1 καθώς και ΣΔΤ2. Πολλές μελέτες έχουν προτείνει διάφορα μοντέλα τα οποία είναι κατάλληλα να περιγράψουν την κινητική και την απορρόφηση της υποδόριας ινουλίνης [78-84]. Η εμφάνιση της υποδόριας ινουλίνης στο πλάσμα και στις ενεργές ενδιάμεσες περιοχές είναι πιο σταδιακή σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση, που κορυφώνεται η δράση της σε σύντομο χρονικό διάστημα. Η χρήση όμως της ενδοφλέβιας χορήγησης σε εξωτερικούς ασθενείς είναι ανέφικτη για πρακτικούς λόγους και λόγους υγείας. Ενώ η μοντελοποίηση της εμφάνισης της ενδοφλέβιας ινουλίνης στο πλάσμα είναι μια απλή βηματική συνάρτηση, η μοντελοποίηση της εμφάνισης της υποδόριας ινουλίνης είναι πολύ δυσκολότερη. Συγκεκριμένα η υποδόρια ινουλίνη παρουσιάζει κινητικές καθυστερήσεις που είναι δύσκολο να προβλεφθούν και να προσδιοριστούν.

Σε μια μελέτη που έγινε από τον Mansell [92] δοκιμάστηκαν πολλαπλά μαθηματικά μοντέλα χρησιμοποιώντας κλινικά δεδομένα από ασθενείς που τους είχε χορηγηθεί υποδόρια ινουλίνη. Το πιο απλό μοντέλο αποτελείται από ένα απλό γραμμικό διαμέρισμα για την υποδόρια ινουλίνη και ένα διαμέρισμα με γραμμική απορρόφηση. Με ένα διάνυσμα προσδιορίζεται η μεταφορά από τον υποδόριο ιστό και ο ρυθμός της ηπατικής κάθαρσης. Το πιο περίπλοκο μοντέλο εισάγει μη γραμμικούς όρους μεταφοράς από τα διαμερίσματα του υποδόριου ιστού και μη γραμμική ηπατική κάθαρση. Περιέχει τρία διαμερίσματα που



περιγράφουν τον υποδόριο ιστό. Τα πρώτα 2 τροφοδοτούν το 3ο. Το διαμέρισμα του πλάσματος περιέχει ένα παθητικό διαμέρισμα και ένα ενεργό στο οποίο η ινσουλίνη απορροφάται. Όλα τα μοντέλα προσαρμόστηκαν με επιτυχία στα δεδομένα. Το πιο απλό είχε την χειρότερη απόδοση. Το πιο σύνθετο είχε καλή απόδοση, αλλά πολλές παραμέτρους που έπρεπε να προσδιοριστούν και παρουσίαζαν μεγάλες διακυμάνσεις. Το μοντέλο που θεωρήθηκε πιο αποδοτικό αποτελούνταν από 2 διαμερίσματα για τον υποδόριο ιστό και 2 διαμερίσματα για το πλάσμα και 1 για το διάμεσο υγρό, με την ινσουλίνη να αποβάλλεται από το πλάσμα και το ενδιάμεσο υγρό, κατά την ηπατική και νεφρική λειτουργία.

### 3.2.4 Προσομοιωτής UVA T1DM

Ο UVA- Padova είναι μια πλατφόρμα προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης. Έχει αναπτυχθεί από το πανεπιστήμιο της Padova από την ομάδα ερευνητών της Dalla Man. Έχει γίνει δεκτός από το FDA ως υποκαταστάτης προκλινικών δοκιμών θεραπείας με ινσουλίνη ή και θεραπείας με αλγορίθμους κλειστού βρόγχου. Η έκδοση του 2008 προσομοιώνει 300 εικονικούς ασθενείς, 100 ενήλικους, 100 εφήβους και 100 παιδιά. Κάθε εικονικός ασθενής εκπροσωπείται από ένα διάλυμα παραμέτρων που έχει προκύψει με ελεγχόμενη τυχαιότητα. Το μοντέλο του 2008 χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία από 32 ερευνητικές ομάδες όπως επίσης και από εταιρίες που δρουν στο πεδίο της θεραπείας του διαβήτη. Το 2013 έγινε η πρώτη ανανέωση με νέα δεδομένα και μοντέλα κυρίως για την καταπολέμηση της υπογλυκαιμίας και επικυρώθηκε από το FDA την ίδια χρονιά. Η έκδοση του 2013 επεκτάθηκε με σύστημα που προσομοιώνει την εξωγενή χορήγηση της γλυκαγόνης στον υποδόριο χώρο. Το 2016 έγινε δεύτερη ανανέωση στην οποία οι παράμετροι μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της ημέρας και εξετάζεται το φαινόμενο της αυγής.

Το μοντέλο της έκδοσης του 2008 περιγράφει την κινητική της γλυκόζης, ινσουλίνης και γευμάτων και περιγράφεται με λεπτομέρεια από τον Kovatchev et al. En συντομία το μοντέλο περιγράφει τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης πλάσματος της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Περιγράφεται η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης, ο ρυθμός εμφάνισης της γλυκόζης, η χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους ιστούς (π.χ. μυϊκούς), η νεφρική εκχύλιση και οι ροές ινσουλίνης όπου είναι ο ρυθμός εμφάνισης της ινσουλίνης από τον υποδόριο ιστό και ο ρυθμός απορρόφησή της. Το υποσύστημα της γλυκόζης αποτελείται από 2 διαμερίσματα, το ανεξάρτητο ινσουλίνης, που περιγράφει το πλάσμα και τους βραχέος χρόνου εξισορροπητικούς ιστούς, καθώς και το εξαρτημένο από ινσουλίνη που περιγράφει τους αργού χρόνου εξισορροπητικούς ιστούς. Επίσης το υποσύστημα ινσουλίνης περιγράφεται από 2 διαμερίσματα που αντιπροσωπεύουν το συκώτι και το πλάσμα αντίστοιχα. Η κινητική υποδόριας ινσουλίνης αντιπροσωπεύεται από 3 διαμερισματικά μοντέλα. Η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης θεωρείται ότι είναι γραμμικά εξαρτημένη της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα και ενός καθυστερούμενου σήματος ινσουλίνης. Ο ρυθμός εμφάνισης της γλυκόζης περιγράφεται με ένα μοντέλο μετάβασης της γλυκόζης μέσω του εντέρου, με το στομάχι να αντιπροσωπεύεται από 2 διαμερίσματα. Ο ρυθμός με τον οποίο γίνεται η γαστρική



κένωση περιγράφεται από μία μη γραμμική συνάρτηση της ποσότητας των υδατανθράκων στο στομάχι. Η απορρόφηση της γλυκόζης κατά την διάρκεια του γεύματος έχει 2 στοιχεία: Την ανεξάρτητη ινσουλίνης απορρόφηση από τον εγκέφαλο και τα ερυθροκύτταρα και περιγράφεται στο πρώτο διαμέρισμα, καθώς και την ινσουλινοεξαρτώμενη απορρόφηση που λαμβάνει χώρο σε απομακρυσμένο διαμέρισμα και εξαρτάται μη γραμμικά από την γλυκόζη στους ιστούς.

Η έκδοση του 2013 για να προσομοιάσει την κινητική της γλυκαγόνης πλάσματος χρησιμοποιεί διαμερισματικό μοντέλο με ένα διαμέρισμα, δύο από τις παραμέτρους του οποίου αντιπροσωπεύουν την απόκριση των  $\alpha$ -κυττάρων λόγω της αυξανόμενης διάρκειας του ΣΔ. Στο υποσύστημα της γλυκόζης έχει προστεθεί και η δράση της γλυκαγόνης με την προσθήκη στο μοντέλο που αναφέρεται στην ενδογενή παραγωγή της γλυκόζης. Η κινητική της υποδόριας γλυκαγόνης προσομοιώνεται με χρήση διαμερισματικού μοντέλου δυο διαμερισμάτων και τριών παραμέτρων. Παράλληλα, προστέθηκε στον προσομοιωτή μοντέλο για την περιγραφή της κινητικής της γλυκόζης σε κατάσταση υπογλυκαιμίας, όπου η ινσουλινοεξαρτώμενη χρήση αυξάνεται όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης μειώνεται κάτω από ένα συγκεκριμένο κατώφλι. Τέλος βελτιώθηκε ο τρόπος που δημιουργείται το προφίλ των εικονικών ασθενών, γιατί αποκλείστηκαν ασθενείς με μη αληθοφανή φυσιολογικά προφίλ. Επίσης, βελτιώθηκε ο τρόπος που ορίζονται ορισμένες σημαντικές κλινικές παράμετροι, όπως ο λόγος ινσουλίνης-υδατανθράκων.

Ο UVA/Padova T1D προσομοιωτής έχει εφαρμοστεί ευρέως στην έρευνα για το ΤΠ, συνεισφέροντας στην μετάβαση της δοκιμής του ΤΠ από μικρές σε μεγάλες χρονικές περιόδους όπως πολλές ημέρες ή εβδομάδες.

Εν τούτης, οι δύο εκδοχές του προσομοιωτή αυτή του 2008 και αυτή του 2013 δεν μπορούν να υποστηρίξουν πλήρως τις σύγχρονες μακράς διάρκειας δοκιμές ΤΠ εξ' αιτίας της μονόπλευρης αντιμετώπισης της συμπεριφοράς των γευμάτων. Στην πραγματικότητα οι προηγούμενες εκδοχές προσομοίωσης έχουν ανάγκη από ένα συγκεκριμένο αριθμό χρονοεξαρτώμενων παραμέτρων για να μπορούν να περιγράψουν σωστά το μεταβολισμό της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Στην τελευταία έκδοση αναπτύχθηκε ένα μοντέλο όπου υπάρχει μεταβλητότητα στις παραμέτρους κατά τη διάρκεια της ημέρας. Επίσης, περιγράφεται το φαινόμενο της αυγής, δηλαδή το φαινόμενο της αυξημένης γλυκόζης πλάσματος τις πρωινές ώρες. Αυτά τα μοντέλα ενσωματώθηκαν στον προσομοιωτή. Επιπλέον έχει δημιουργηθεί ένας νέος εικονικός πληθυσμός, όπου κάθε υποκείμενο είναι εξοπλισμένο με μια χρονοεξαρτώμενη αγωγή διαβήτη. Η αγωγή αυτή συνίσταται από ρυθμό basal ινσουλίνης που μεταβάλλεται στον χρόνο και έτσι συμμορφώνεται καλύτερα με την συμβατική αγωγή των πραγματικών T1D υποκειμένων.

### **3.2.5 Προσομοίωση εξαρτημάτων ΤΠ**



Για να υπάρξει όσο τον δυνατών πιο κοντά στην πραγματικότητα αναπαράσταση των συνθηκών τα συστήματα προσομοίωσης είναι εξοπλισμένα με εικονικά εξαρτήματα. Τα δύο εξαρτήματα που χρήζουν προσομοίωσης είναι ο αισθητήρας και η αντλίες που παρέχουν τις ορμόνες ελέγχου.

Ο εικονικός αισθητήρας έχει αναπτυχθεί από την ανάλυση των σφαλμάτων των αισθητήρων. Γενικά, τα ΔΣΜΓ παρέχουν μια λεπτομερή χρονοσειρά συνεχών παρατηρήσεων της διαδικασίας των διακυμάνσεων της γλυκόζης. Όμως, διάφορες μελέτες οδήγησαν στο συμπέρασμα, ότι παρά τα χρόνια συνεχούς ανάπτυξης, η τεχνολογία των ΔΣΜΓ εξακολουθεί να αντιμετωπίζει προκλήσεις σε επίπεδο ευαισθησίας, σταθερότητας και φυσιολογικής χρονικής υστέρησης μεταξύ της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα και στο διάμεσο κυτταρικό υγρό.

Κατά τη διάρκεια ελέγχων της ακρίβειας του αισθητήρα αυτές οι μελέτες δημιούργησαν μεγάλες ποσότητες ζευγαριών δεδομένων (αισθητήρα και αντικειμενικών μετρήσεων). Έτσι, επιτρέπουν την αποδόμηση των λαθών του αισθητήρα σε λάθη που οφείλονται στη ρύθμιση, στη μεταφορά της γλυκόζης από το αίμα στο διάμεσο κυτταρικό υγρό και τυχαίου θορύβου. Ο αισθητήρας μπορεί να μοντελοποιηθεί ως το άθροισμα της χρονικής καθυστέρησης της μεταφοράς γλυκόζης από το αίμα στο διάμεσο κυτταρικό υγρό και ενός μη λευκού θορύβου. Η σύνθεση των αισθητήρων σφαλμάτων περιγράφεται λεπτομερώς από τους Breton [90] και Kovatchev. Τα σφάλματα των μοντέλων προσομοίωσης αισθητήρα, συνήθως είναι μεγαλύτερα από τα πραγματικά.

### 3.3 Αλγόριθμοι Ελέγχου Κλειστού Βρόγχου

Τα τελευταία χρόνια γίνονται συνεχείς μελέτες για την ανάπτυξη τεχνητού παγκρέατος. Μεγάλο ενδιαφέρον έχει η ανάπτυξη και η χρήση έξυπνων αλγορίθμων για τον έλεγχο της γλυκόζης. Οι κύριοι ελεγκτές που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι PID και model predictive control ή άλλες παραλλαγές αυτών. Επίσης έχει γίνει χρήση νευρωνικών δικτύων,  $H_\infty$  και έλεγχος με τεχνικές ολίσθησης (sliding mode control).

#### 3.3.1. Αναλογικός – Ολοκληρωτικός – Διαφορικός

Ο PID ελεγκτής είναι από τους πιο διαδεδομένους τρόπους ελέγχου στην βιομηχανία, αλλά και μια τεχνική ελέγχου που έχει χρησιμοποιηθεί με αποδοτικό τρόπο σε πολλά διαφορετικά προβλήματα. Είναι μια τεχνική κλειστού βρόγχου. Αποτελείται από τρία μέρη. Το αναλογικό (proportional), το διαφορικό (derivative) και το ολοκληρωτικό (integral). Η μαθηματική μορφή είναι η παρακάτω

$$u(t) = u_o + Kp e(t) + Ki \int_{t_1}^{t_2} e(t) dt + Kd \frac{de(t)}{dt}$$





Το  $e(t)$  είναι το σφάλμα από τον επιθυμητό στόχο. Στην περίπτωση του ελέγχου των επιπέδων της γλυκόζης το  $e(t)$  κατά κύριο λόγο είναι η διαφορά μεταξύ των μετρημένων και επιθυμητών επιπέδων γλυκόζης. Το  $K_r$  είναι το αναλογικό κέρδος και κοστολογεί την διαφορά μετρώμενης γλυκόζης και της τιμής αναφοράς. Το  $K_d$  είναι το διαφορικό σφάλμα και κοστολογεί την τάση του όρου του λάθους. Το  $K_i$  είναι το ολοκληρωτικό κέρδος και πολλαπλασιάζεται με την εξέλιξη του όρου λάθους εντός κάποιου διαστήματος.

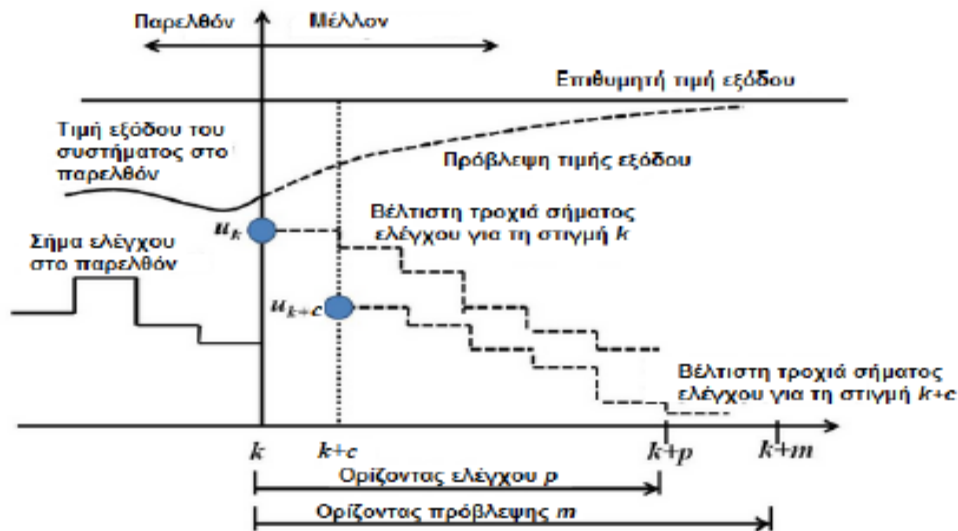
Η χρήση του PID ελεγκτή στην ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης έγινε αντικείμενο μελέτης πολλών εργασιών γιατί θεωρείται ότι ο τρόπος λειτουργίας του προσεγγίζει τον φυσιολογικό τρόπο λειτουργίας του παγκρέατος [77]. Ο στόχος είναι το επιθυμητό επίπεδο της γλυκόζης, η μεταβλητή ελέγχου είναι ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης και ο σταθερός όρος η βασική ροή ινσουλίνης. Όταν η συγκέντρωση γλυκόζης αυξάνεται και απομακρύνεται από το επιθυμητό της επίπεδο, απαιτείται μεγαλύτερη ποσότητα ινσουλίνης. Επίσης όταν τα επίπεδα γλυκόζης αυξάνονται με γρήγορο ρυθμό απαιτείται μεγαλύτερη δόση ινσουλίνης για την διατήρηση της ευγλυκαιμίας. Στα υγιή άτομα όταν ληφθεί κάποιο γεύμα τα επίπεδα γλυκόζης ανεβαίνουν με γρήγορο ρυθμό και έχει αντίστοιχα παρατηρηθεί γρήγορη αύξηση της έγχυσης ινσουλίνης.

Μια παραλλαγή του PID ελεγκτή που έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές έρευνες είναι ο FMPD. Μοντελοποιεί τη συμπεριφορά του παγκρέατος και λαμβάνει εκτός από τα πιο πρόσφατα και τα παλαιότερα σφάλματα. Με τα τελευταία όμως να έχουν μειωμένη με εκθετικό βαθμό επίδραση.

### 3.3.2 Έλεγχος Βασισμένος σε προβλεπτικό ελεγκτή

Ο έλεγχος βασισμένος σε προβλεπτικό ελεγκτή (MPC) πρωτοεμφανίστηκε τα τέλη της δεκαετίας του 70 και έχει αναπτυχθεί σε μεγάλο βαθμό από τότε. Ο όρος προβλεπτικός ελεγκτής δεν αναφέρεται σε μια συγκεκριμένη στρατηγική ελέγχου αλλά σε ένα ευρύ φάσμα διαφορετικών μεθόδων που χρησιμοποιούν το μοντέλο της προς έλεγχο διαδικασίας για να αποκτήσουν το σήμα ελέγχου και να ελαχιστοποιήσουν τη συνάρτηση κόστους (objective function). Αυτές οι μέθοδοι σχεδίασης οδηγούν σε ελεγκτές που έχουν πρακτικά την ίδια δομή και παρουσιάζουν επαρκείς βαθμούς ελευθερίας στην σχεδίαση τους. Οι ιδέες που παρουσιάζονται σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό στην οικογένεια των προβλεπτικών ελεγκτών είναι:

- Χρήση του μοντέλου για την πρόβλεψη της εξόδου της διαδικασίας σε μελλοντικές στιγμές (horizon).
- Υπολογισμός μια ακολουθίας ελέγχου ελαχιστοποίησης της συνάρτησης κόστους.
- Στρατηγική μετατόπισης του ορίζοντα πρόβλεψης στο μέλλον και επιλογή του πρώτο σήμα της ακολουθίας ελέγχου ως έξοδο.



**Σχήμα 14:** Αρχή του προβλεπτικού ελεγκτή.

Οι περισσότεροι προβλεπτικοί ελεγκτές ονομάζονται και υποχωρούμενου οριζοντα προβλεπτικοί ελεγκτές (receding horizon model predictive control), διαφέρουν μονάχα στο μοντέλο που χρησιμοποιούν για να παρουσιάζουν την διαδικασία, τους θορύβους και την συνάρτηση κόστους που πρέπει να ελαχιστοποιηθεί. Πολλές διαφορετικές εργασίες γίνονται αποδεκτές από την βιομηχανία ή την πανεπιστημιακή κοινότητα με αυτόν τον τύπου έλεγχου. Υπάρχουν πολλές επιτυχείς εφαρμογές του προβλεπτικού ελεγκτή την δεδομένη στιγμή, όχι μόνο στην βιομηχανία αλλά και στην ρομποτική, σε γεννήτριες ατμού, σερβομηχανές στα συστήματα ισχύος. Η καλή εκτέλεση των εφαρμογών δείχνει την δυνατότητα των προβλεπτικών ελεγκτών να λειτουργούν για μεγάλες περιόδους με ελάχιστες παρεμβάσεις. Πλεονεκτήματα των προβλεπτικών ελεγκτών μπορούν να θεωρηθούν τα παρακάτω:

- Δεν χρειάζεται ιδιαίτερες γνώσεις ελέγχου για να εφαρμοστεί και η ρύθμισή του δεν είναι υπερβολικά δύσκολη.
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για πολλές διαφορετικές εφαρμογές.
- Η διαχείριση πολλών μεταβλητών γίνεται εύκολα.
- Ο νεκρός χρόνος μιας διαδικασίας, δηλαδή ο χρόνος από την στιγμή που εξάγεται το σήμα ελέγχου μέχρι την απόκριση του συστήματος, μπορεί να γίνει εύκολα διαχειρίσιμος.
- Αντιμετωπίζει με φυσικό τρόπο τις διαταραχές.
- Μπορούν εύκολα να αποδοθούν περιορισμοί.
- Έχει την δυνατότητα να επεκτείνεται και αποτελείται από βασικές αρχές.

Όπως είναι λογικό έχει και κάποια μειονεκτήματα όπως ότι παρά την αρχική του ευκολία στην εφαρμογή τα παράγωγά του γίνονται πολύ πιο σύνθετα από αντίστοιχες απλές τεχνικές όπως PID. Επίσης η χρήση προσαρμοστικών τεχνικών και οι περιορισμοί αυξάνουν τον χρόνο



υπολογισμού σε μεγάλο βαθμό. Βέβαια αυτό δεν αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα για τις περισσότερες διεργασίες. Το μεγαλύτερο πάντως μειονέκτημα είναι η ανάγκη διαθέσιμου κατάλληλου μοντέλου που περιγράφει την προς έλεγχο διαδικασία. Η σχεδίαση του αλγορίθμου βασίζεται σε ήδη γνωστό μοντέλο και επηρεάζεται κατά πολύ από τις διαφορές του από το πραγματικό.

Πρακτικά, ο προβλεπτικός ελεγκτής έχει αποδειχθεί μια λογική στρατηγική ελέγχου παρά την απουσία ορισμένων μαθηματικά τεκμηριωμένων αποδείξεων σε ορισμένα κρίσιμα σημεία όπως η ευστάθεια και η ευρωστία.

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι το μοντέλο πρόβλεψης παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην κατάλληλη εύρεση του νόμου ελέγχου. Για το πρόβλημα ρύθμισης των επιπέδων της γλυκόζης τα μοντέλα που χρησιμοποιούνται είναι Μαθηματικά Μοντέλα (MM), κυρίως διαμερισματικά μοντέλα (DM), μη αναδρομικά φίλτρα (FIR), αυτοπαλινδρομικά μοντέλα (autoregressive models), αναδρομικά φίλτρα ή συνδυασμός αυτών.

Τα διαμερισματικά μοντέλα όπως είδαμε είναι μη γραμμικά πολύπλοκα μοντέλα με πολλές παραμέτρους που αποτελούνται από διάφορα διαμερίσματα τα οποία προσομοιώνουν την κινητική της γλυκόζης, την δράση της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης ή την επίδραση ενός γεύματος στα επίπεδα της γλυκόζης. Τα DM παρέχουν βαθιά κατανόηση της δομής των συστημάτων που προσομοιώνουν, αλλά είναι δύσκολο να δομηθούν με ακρίβεια και δύσκολο να προσαρμοστούν κατάλληλα σε κάθε ασθενή.

Τα μη αναδρομικά φίλτρα δεν χρησιμοποιούν ως εισαγόμενες τιμές προηγούμενες εξαγόμενες. Χαρακτηρίζονται από κρουστική απόκριση πεπερασμένης διάρκειας, που σταθεροποιείται στο μηδέν.

Τα αναδρομικά φίλτρα λαμβάνουν ως είσοδο παλαιότερες τιμές εξόδου. Το φίλτρο Kalman θεωρείται αναδρομικό γιατί δέχεται ως είσοδο τις προηγούμενες προβλέψεις. Χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του χώρου κατάστασης ενός δυναμικού γραμμικού συστήματος λαμβάνοντας ως είσοδο δεδομένα που υπόκεινται σε ανακρίβειες που θεωρούμε ότι ακολουθούν Γκαουσιανή κατανομή.

### 3.4 Δυορμονικοί Ελεγκτές

Τα τελευταία χρόνια για να αντιμετωπιστεί το φράγμα της υπογλυκαιμίας και λόγω της δημιουργίας σταθερής γλυκαγόνης [68], η έρευνα έχει οδηγήθηκε στην ανάπτυξη δυορμονικών ΤΠ. Στο δυορμονικό ΤΠ εκτός από την ινσουλίνη γίνεται και χρήση γλυκαγόνης συνήθως με μια αντλία υποδόριας έγχυσης αντίστοιχη με αυτή της ινσουλίνης. Ο ρόλος της γλυκαγόνης είναι μικρότερης σημασίας από αυτόν της ινσουλίνης και αποτελεί δικλείδα ασφαλείας για την αποφυγή υπογλυκαιμιών. Το πρώτο μεγάλο βήμα έγινε από τον Shichiri στο πανεπιστήμιο της Osaka [71], ο οποίος είχε την ιδέα να συμπεριλάβει το γλυκαγόνη, ως ρυθμιστή στον αυτοματοποιημένο έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης.



Μερικές από τις πιο σημαντικές μελέτες της τελευταίας δεκαετίας όπου αναπτύχθηκε δυορμονικός ελεγκτής βρίσκονται στον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 2:** Μελέτες δυορμονικών ΤΠ και χαρακτηριστικά τους. (MPC : Model Predictive Control, PD : Proportional Derivative, FMPD : Fading Memory PD, SLPD: Self Learning PD, MA : Meal Announcement, PA : Physical Activity, CD: Calibration Day, ARMAX : AutoRegressive Moving Average, FL : Free Living conditions, MD : Meal Disturbances, HS : Home Setting, SH : Stress Hyperglycemia, UVP: Uva Padova.

Βιβλιογραφία	Έτος δημοσίευσης	Μέθοδος Ελέγχου		Εξωτερική Είσοδος	Μέθοδοι Πρόβλεψεις Γλυκόζης	Πειράματα		
		Ινσουλίνη	Γλυκαγόνη			Κληνικά	Πληθυσμός	Προσομείωση
Batora [24]	2015	MPC	MPC, PD	MA	ARMAX, kalman	FL, MD, PA, 60h	100	MD
Haidar [23]	2013	MPC	MA		LPVM, kalman	15		
Haidar [25]	2016	MPC, no glucagon restriction		MA	LPVM, kalman	FL, MD, PA	28	
Haidar [26]	2017	MPC		MA	LPVM, kalman	FL, HS, 6stud nights,	23	
Jacobs [30]	2011	FMPD	FMPD	MA	SP			
Jacobs [31]	2014	FMPD	FMPD	MA	SP	MD, 28h	12	UVP
Jacobs [32]	2016	FMPD	FMPD	MA	SP	MD, PA, 22h	21	
Resalat [36]	2016	MPC	MPC	PA	GM		163	PA
Russel [43]	2014	MPC	PD	MA		FL	52	
VanBon [48]	2010	SLPD		CD		MD	6	
VanBon [49]	2012	SLPD		CD		MD, PA	10	
VanBon [47]	2014	SLPD		CD		FL, 48h	11	
Castle [45]	2010	FMPD		MA		MD, 9h	13	
Castle [46]	2011	FMPD		MA		SH, 33h	14	
Khatib [44]	2017	MPC	PD	MA optional	ARMAX	FL, HS, 11d	39	
Wendt [42]	2017	NMPC			PK, PD		8	

## Haidar

Οι μελέτες περιλαμβάνουν μια βραδινή άσκηση ακολουθούμενη από γεύμα και ένα snack πριν από τον ύπνο. Ο ελεγκτής παρεμένε ενεργός κατά τη διάρκεια της νύχτας. Στην πρώτη μελέτη έγιναν δοκιμές σε 2 συνεδρίες για κάθε ασθενή με διάστημα 7 ημερών η μία από την άλλη. Οι διαβητικοί που συμμετείχαν προέρχονταν από το ινστιτούτο κλινικών ερευνών του Montreal, ήταν άνω των 18 ετών και χρησιμοποιούσαν αντλία έγχυσης ινσουλίνης πάνω από 3 μήνες. Οι διαβητικοί που είχαν φτωχό έλεγχο της γλυκόζης αποκλείστηκαν. Η δεύτερη μελέτη διεξάχθηκε σε παιδιά και εφήβους από 9 έως 17 ετών που συμμετείχαν σε διαβητική κατασκήνωση στον Καναδά. Η μελέτη αποτελούνταν από 3 φάσεις και κράταγε 3 συνεχόμενες νύχτες. Σε κάθε μια από τις φάσεις οι ασθενείς υπόκειντο σε θεραπεία με δυορμονικό ΤΠ, με



ΤΠ μονής ορμόνης και στην συμβατική θεραπεία. Σκοπός της μελέτης ήταν η παρατήρηση του χρόνου που η συγκέντρωση της γλυκόζης ήταν χαμηλότερη από 70mg/dl. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο μικρότερος χρόνος επιτεύχθηκε από το δυορμονικό ΤΠ. Σε μία τρίτη μελέτη που έγινε από την ομάδα του Haidar εξετάστηκαν τα αποτελέσματα δυορμονικού και μονορμονικού ΤΠ καθώς και της συμβατικής θεραπείας σε 21 ενήλικες και 7 έφηβους εξωτερικούς ασθενείς που διανυκτέρευαν στα σπίτια τους. Η μελέτη κράτησε 6 νύχτες για κάθε ασθενή, 2 για κάθε μία από τις τρεις θεραπείες. Δοκιμάστηκαν οι αντοχές των ελεγκτών σε γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες τη μία μέρα και η αντίδραση του ελεγκτή στην φυσική άσκηση την επόμενη μέρα. Η συγκεκριμένη εργασία απέτυχε να επιδείξει κάποια προτερήματα του δυορμονικού παγκρέατος.

Το ΤΠ βασίστηκε σε προβλεπτικό ελεγκτή όπου η δυναμική της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης περιγράφεται από διαμερισματικά μοντέλα. Ο αλγόριθμος αρχικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το βάρος σώματος, την ημερήσια δόση ινσουλίνης και την αναλογία ινσουλίνης-υδατανθράκων. Ο αλγόριθμος έκανε προβλέψεις και αποφάσιζε τις δοσολογίες μέσω των διαμερισματικών μοντέλων. Ο ορίζοντας ελέγχου και ο ορίζοντας προβλέψεων τέθηκαν στις 4.5 ώρες και χρησιμοποιήθηκε μια τετραγωνική συνάρτηση για τον προβλεπτικό ελεγκτή. Ο χώρος κατάστασης ενημερωνόταν συνεχόμενα από ένα φίλτρο Kalman βασιζόμενο στις διαφορές μεταξύ του μοντέλου και των μετρήσεων του ασθενή. Η έγχυση γλυκαγόνης βασίστηκε σε ευρετικούς λογικούς κανόνες που προήλθαν από προβλέψεις της γλυκόζης πλάσματος και των τάσεων τους όπως προέκυπταν από το φίλτρο Kalman. Οι δόσεις της γλυκαγόνης ήταν σταθερές μικρές “bolus” σε αναλογία με το βάρος του ασθενή. Η επιθετικότητα του ελεγκτή για την ινσουλίνη διατηρούνταν σταθερή στον δυορμονικό και στον μονορμονικό ελεγκτή.

### **Resalat**

Ο Resalat και η ομάδα του χρησιμοποιεί ένα γλυκοριθμιστικό μοντέλο πρόβλεψης αποτελούμενο από την κινητική της γλυκόζης, την κινητική της ινσουλίνης και την κινητική της γλυκαγόνης. Επίσης το μοντέλο περιγράφει την σύνδεση του υποδόριου χώρου με την γλυκόζη πλάσματος. Το μοντέλο πρόβλεψης είναι βασισμένο στο μη γραμμικό μοντέλο του Honorka[. Η γραμμικοποίηση του συστήματος γίνεται βασισμένη σε σειρές Taylor κάθε χρονική στιγμή μέτρησης αποκλείοντας τους όρους υψηλής τάξης. Χρησιμοποιείται προβλεπτικός ελεγκτής για την εκτίμηση των δόσεων ινσουλίνης και γλυκαγόνης. Επιλέγει 300 λεπτά ορίζοντα πρόβλεψης (60 πεντάλεπτα) και 20 λεπτά ορίζοντα ελέγχου (4 πεντάλεπτα). Επίσης θεωρεί περιορισμούς ως μέγιστη έγχυση ινσουλίνης τα 15U για κάθε μια ώρα και τα 50mg για την γλυκαγόνη αντίστοιχα. Στην μελέτη αυτή [104] συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα του προβλεπτικού ελεγκτή με μια ορμόνη και η αποτελεσματικότητα του προβλεπτικού ελεγκτή με δύο ορμόνες. Για τον προβλεπτικό ελεγκτή με δύο ορμόνες χρησιμοποιούνται διάφορες στρατηγικές εναλλαγής μεταξύ ινσουλίνης και γλυκαγόνης. Επιπλέον μελετάται και μοντέλο φυσικής άσκησης, επειδή μπορεί να υπάρξει υπογλυκαιμικό επεισόδιο αν δεν ληφθεί υπόψη. Οι αξιολογήσεις των ελεγκτών γίνονται σε 163 εικονικούς ασθενείς που προκύπτουν από το μαθηματικό μοντέλο της γλυκόζης, από αλλαγές των παραμέτρων με τυχαίο τρόπο και



ικανοποιώντας όμως κάποια φυσιολογικά κριτήρια. Καταλήγει ότι ο δυορμονικός ελεγκτής αποτρέπει περισσότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια αλλά ανεβάζει τη μέση τιμή του επιπέδου της γλυκόζης.

### **VanBon**

Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιείται στις μελέτες της Arienne C. VanBon και της ομάδας της μπορεί να χαρακτηριστεί ως αυτομαθής εξατομικευμένος PD έλεγχος. Η δόσεις ινσουλίνης καθορίζονται αρχικά από τη διαφορά των μετρήσεων της ΔΣΜΓ και του τελικού στόχου και προσαρμόζονται στην ευαισθησία του ασθενή στην ινσουλίνη. Ο τελικός στόχος έχει δυο όρια. Το πάνω όριο βρίσκεται στα 126mg/dl και το κάτω όριο στα 90mg/dl. Κάθε 5 λεπτά τα επίπεδα της γλυκόζης συγκρίνονται με την γλυκόζη του στόχου. Άμα τα επίπεδα γλυκόζης ανιχνεύονται κάτω από 90mg/dl ένα ηχητικό μήνυμα ενημερώνει τον ασθενή για την βρώση μιας ποσότητας υδατανθράκων. Αν η γλυκόζη πέσει κάτω από 58mg/dl τότε εγχύεται γλυκαγόνη. Επίσης ο αλγόριθμος ελέγχου δεν δέχεται ανακοινώσεις γεύματος ή άσκησης. Για να διατηρηθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος θεωρούνται κάποια όρια ανάλογα με τα μετρούμενα επίπεδα γλυκόζης τα οποία αν ξεπεραστούν το ΤΠ υποθέτει ότι έχουν χορηγηθεί υδατάνθρακες και καθορίζει αντίστοιχες «bolus» δόσεις. Εάν η συγκέντρωση γλυκόζης βρίσκεται πάνω από 360mg/dl η μέγιστη δόση ινσουλίνης είναι τα 10U. Παρά το γεγονός ότι ο ασθενής δεν ενημερώνει τον ελεγκτή για φυσική άσκηση, αν οι μετρούμενοι καρδιακοί παλμοί ξεπεράσουν ένα όριο, μειώνεται η χορήγηση ινσουλίνης γιατί το σύστημα θεωρεί ότι ο ασθενής εκτελεί κάποια φυσική άσκηση.

### **Castle**

Στην έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τον Castle και την ομάδα του το 2011 χρησιμοποιήθηκε PID ελεγκτής με εξασθένηση μνήμης για να καθοριστεί η έγχυση ινσουλίνης και γλυκαγόνης. Η «βασική» ροή ινσουλίνης καθορίστηκε ως το 35% του TDID του ασθενή διαιρεμένο με 24. Οι παράμετροι κέρδους του PD αλγορίθμου με εξασθένηση μνήμης (FMPD) ήταν διαφορετικοί για την ινσουλίνη και διαφορετικοί για την γλυκαγόνη. Τα θετικά διαφορικά και αναλογικά σφάλματα καθόριζαν μια αύξηση της έγχυσης ινσουλίνης. Το επίπεδο γλυκόζης που τέθηκε σαν στόχος ήταν τα 110mg/dl. Το ποσό ινσουλίνης που είχε παραδοθεί και ήταν ακόμη δραστική, προβλέπονταν σε συνεχή χρόνο και προέρχονταν από τα δεδομένα της μελέτης του Holmes et al. [105]. Για την ελαχιστοποίηση της υπογλυκαιμίας, η παροχή ινσουλίνης σταματούσε όταν έφτανε το 15% του TDID του ασθενή. Από την άλλη τα αρνητικά σφάλματα διαφορικά και αναλογικά απαιτούν την αύξηση της γλυκαγόνης. Επίσης πρέπει να αναφερθεί ότι δεν υπήρχε «βασικός» ρυθμός έγχυσης γλυκαγόνης. Τα επίπεδα στόχου για την γλυκαγόνη καθιερώθηκαν στα 108mg/dl. Για την αποφυγή παραπάνω δόσης γλυκαγόνης από το απαιτούμενο, όταν η γλυκαγόνη έφτανε τα τελευταία 50 λεπτά το όριο του 1mg/dl ο αλγόριθμος σταματούσε την έγχυση γλυκαγόνης για τα επόμενα 50 λεπτά, και η μειωνόταν ταυτόχρονα η έγχυση ινσουλίνης κατά 75% για 40 λεπτά. Οι «bolus» δόσεις ινσουλίνης καθορίζονταν ανάλογα με τα επίπεδα γλυκόζης που μέτραγε ο αισθητήρας την ώρα του γεύματος. 21 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Έγινε σύγκριση μεταξύ της θεραπείας με



πραγματική γλυκαγόνη και με placebo γλυκαγόνη. Η χρήση γλυκαγόνης μείωσε κατά 63% τον χρόνο κατά τον οποίο οι ασθενείς βρίσκονταν σε επίπεδα υπογλυκαιμίας. Σε επόμενη έρευνα το 2015 βελτιώθηκε ο αλγόριθμος με μοντέλο πρόβλεψης άσκησης το οποίο περιγράφεται από τον Zakeri [50] και ενημερώνεται από τους καρδιακούς παλμούς σε περίοδο φυσικής άσκησης.

### **Jacob**

Ο Jacob και η ομάδα του δημιούργησαν το 2011 έναν πλήρη αυτοματοποιημένο κλειστό βρόγχο και έγινε χρήση δύο αισθητήρων. Περιγράφεται ως δυορμονικό Τεχνητό Πάγκρεας που δεν χρειάζεται την επέμβαση του ασθενή. Το λογισμικό αποτελείται από 2 αλγόριθμους, (1) Τον FMPD αλγόριθμο ελέγχου που αποφασίζει τις δόσεις ινσουλίνης και γλυκαγόνης σύμφωνα με τα αναλογικά και διαφορικά κέρδη και (2) έναν προσαρμοστικό αλγόριθμο όπου βασισμένο στην ευαισθησία στην ινσουλίνη του κάθε ασθενή προσαρμόζει τα κέρδη όπως υπαγορεύεται από ένα μαθηματικό μοντέλο. Ο FMPD σχεδιάζεται βασισμένος στην φυσιολογική λειτουργία των β-κυτάρων. Η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη διοχετεύονται σε σχέση με τα επίπεδα γλυκόζης που μετράει ο αισθητήρας.

### **Russel, El Khatib**

Ο αλγόριθμος ρυθμίζεται μόνο με το βάρος του ασθενή και από μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος με περίοδο 5 λεπτών. Το σύστημα δεν έχει στρατηγικές πρόβλεψης γεύματος. Χρησιμοποιείται ένας προσαρμοσμένος προβλεπτικός ελεγκτής για την ινσουλίνη με στόχο τα 100mg/dl συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα. Η επίδραση της ινσουλίνης υπολογίζεται ότι είναι 6.5 ώρες. Γίνεται η χρήση ενός μοντέλου φαρμακοκινητικής της υποδόριας γλυκόζης που κατασκευάζει τις εκτιμήσεις του υποδόριου και πλασματικού χώρου. Για την γλυκαγόνη χρησιμοποιεί PD αλγόριθμο που ενημερώνεται από τις υποδόριες μετρήσεις με σκοπό την ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στα 100mg/dl. Οι πρώτες μελέτες το 2010 απέδειξαν την ασφαλή διαχείριση της γλυκόζης του αίματος από ένα δυορμονικό κλειστό σύστημα ελεγκτή σε άτομα που πάσχουν από ΣΔΤ1. Υπήρξε αποφυγή της υπογλυκαιμίας στα άτομα με γρήγορη απορρόφηση της ινσουλίνης ενώ στα άτομα με αργή απορρόφηση υπήρξε πάλι αποφυγή υπογλυκαιμιών με κόστος όμως αυξημένα επίπεδα γλυκόζης [108]. Επόμενες μελέτες δοκίμασαν την ικανότητα του ελεγκτή σε καθημερινές συνθήκες με κάποιους περιορισμούς όπως πιο συχνά μικρά γεύματα και όριο στην κατανάλωση αλκόολ. Καταλήγει ότι μπορεί να επιτευχθούν καλύτερα αποτελέσματα εάν συγκριθεί η θεραπεία με το τεχνητό πάγκρεας με τη θεραπεία της συμβατικής μεθόδου.

### **Batora**

Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Batora και τους συνεργάτες του εξέτασε αλγόριθμους ελέγχου για τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Ο αλγόριθμος κάνει χρήση ενός ARMAX μοντέλο για να περιγράψει την δυναμική της γλυκόζης η οποία μπορεί να προσδιοριστεί από τα κοινώς γνωστά δεδομένα του κάθε ασθενή, ή να προσδιοριστεί από τη διεξαγωγή ενός απλού πειράματος εάν τα δεδομένα δεν είναι διαθέσιμα. Ο μηχανισμός



ελέγχου εμπεριέχει ένα φίλτρο Kalman για την αντιμετώπιση ανακρίβειών των αισθητήρων και αστοχιών του μοντέλου. Ο ελεγκτής είναι βασισμένος σε προβλεπτικό ελεγκτή για τον προσδιορισμό των δόσεων για την ινσουλίνη και PD αλγόριθμο ελέγχου για την γλυκαγόνη. Η γλυκαγόνη θεωρείται ως δικλείδα ασφαλείας για την αποτροπή υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Η ινσουλίνη διοχετεύεται με μη επιθετικό τρόπο και χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η έγχυση της γλυκαγόνης. Η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη δεν διοχετεύονται ταυτόχρονα για να περιοριστούν οι επικαλύψεις λόγω της αντίρροπης δράσης των δυο ορμονών. Η αλλαγή ανάμεσα στις δύο ορμόνες βασίζεται στα μετρούμενα επίπεδα γλυκόζης και στο αν ο ελεγκτής έχει προβλέψει κάποια υπογλυκαιμία την επόμενη μισή ώρα. Επιπλέον εξετάζεται μια προσαρμοστική έκδοση του ARMAX μοντέλου που χρησιμοποιεί μέθοδο αναδρομικών ελαχίστων τετραγώνων. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι είναι ασφαλής ο έλεγχος γλυκόζης βασισμένος σε δυοορμονικές τεχνικές ελέγχου. Η γλυκαγόνη χρησιμοποιείται με αποτελεσματικό τρόπο και αποφεύγονται οι υπογλυκαιμίες, ακόμα και σε περιπτώσεις όπου η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι απρόσμενα μεγάλη ή ο ασθενής υπερεκτιμά το γεύμα και αντίστοιχα την εγχυόμενη “bolus” δόση. Για τα πειράματα χρησιμοποιήθηκαν εικονικοί ασθενείς βασισμένοι στο μοντέλο του Honorka.





# Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>

## 4. Μεθοδολογία και εξοπλισμός

*Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα εργαλεία και η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε, δίνοντας έμφαση στα χαρακτηριστικά και τα βήματα που ακολουθήθηκαν*

### 4.1 Εισαγωγή

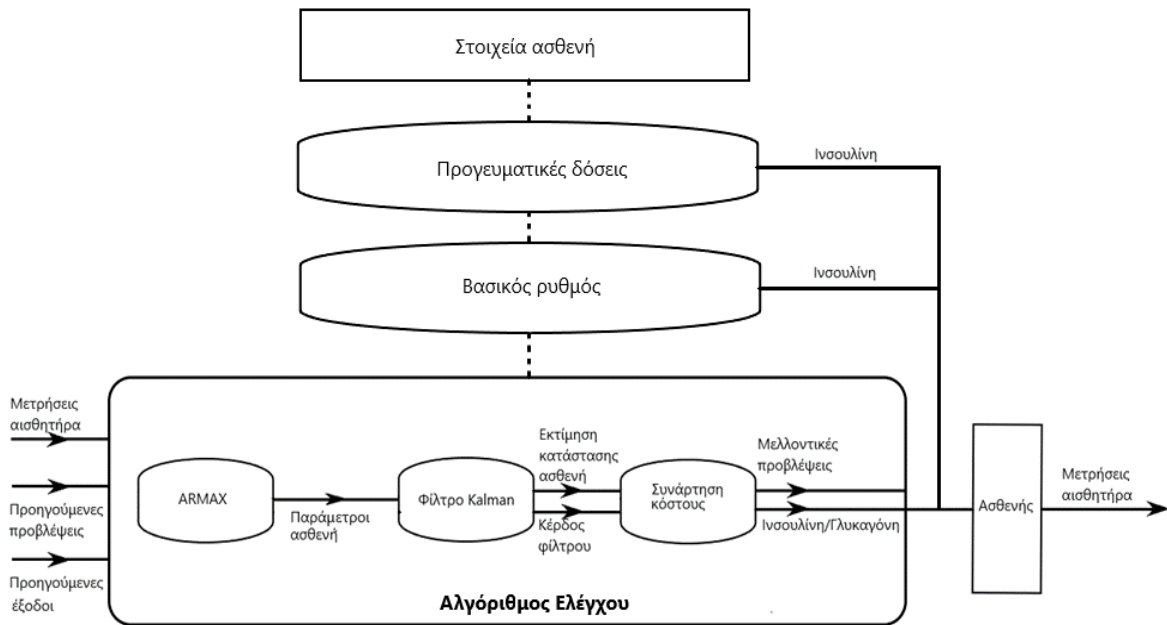
Τα άτομα με ΣΔ εμφανίζουν υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, μια κατάσταση που ονομάζεται υπεργλυκαιμία. Η χρόνια έκθεση σε υπεργλυκαιμία συνδέεται με την εμφάνιση μακροπρόθεσμων μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών όπως η καρδιαγγειοπάθεια, η νεφροπάθεια, η νευροπάθεια, η αμφιβληστροειδοπάθεια και η βλάβη σε άλλους ιστούς και όργανα. Ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος στα άτομα με ΣΔΤ1 συμβάλλει στην πρόληψη των των μακροπρόθεσμων επιπλοκών του ΣΔ μέσα από τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός επιτρεπτών επιπέδων. Ωστόσο, η προσπάθεια διαχείρισης των ποικίλων παραγόντων που επηρεάζουν τον μεταβολισμό γλυκόζης, όπως η λήψη γευμάτων, η σωματική δραστηριότητα, το άγχος, κ.λ.π., στο πλαίσιο του γλυκαιμικού ελέγχου συχνά οδηγεί στην εμφάνιση υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Η υπογλυκαιμία, εάν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα, μπορεί να οδηγήσει σε αισθήματα δυσφορίας, επιληπτικές κρίσεις και σε σπάνιες περιπτώσεις σε εγκεφαλική βλάβη ή θάνατο. Οι τρέχουσες μέθοδοι για τη διατήρηση της ευγλυκαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ περιλαμβάνουν την περιοδική παρακολούθηση του σακχάρου στο αίμα χρησιμοποιώντας αισθητήρες παρακολούθησης της γλυκόζης αίματος και κατόπιν χορήγηση ινσουλίνης είτε μέσω πολλαπλών ενέσεων καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας είτε εναλλακτικά μέσω της χρήσης μιας αντλίας ινσουλίνης. Οι ενέσεις ινσουλίνης επιτρέπουν στον ασθενή να μειώσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα όταν είναι πολύ υψηλά. Εάν ένας ασθενής διαπιστώσει ότι τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα είναι πολύ χαμηλά, καταναλώνει συνήθως υδατάνθρακες για να επαναφέρει τα επίπεδα σακχάρου εντός επιτρεπτών ορίων. Ενώ η τακτική παρακολούθηση και η μετέπειτα έγχυση ινσουλίνης στο σώμα έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για τον έλεγχο του σακχάρου τους στο αίμα, η διατήρηση σταθερών επιπέδων σακχάρου απαιτεί συνεχή παρακολούθηση ποικίλων παραγόντων, όπως η κατανάλωση υδατανθράκων, η σωματική δραστηριότητα και η μεταβλητή ευαισθησία του ατόμου σε ινσουλίνη. Είναι δύσκολο και χρονοβόρο για έναν ασθενή με ΣΔ να παρακολουθεί συνεχώς το



σάκχαρο του αίματός του και να καθορίζει με ακρίβεια την ποσότητα ινσουλίνης που χρειάζεται να χορηγήσει. Επιπλέον, επεισόδια υπογλυκαιμίας μπορούν να συμβούν χωρίς να το συνειδητοποιήσει ο ασθενής, όπως κατά τη διάρκεια της νύχτας όταν ο ασθενής κοιμάται. Ο τακτικός γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να επιτευχθεί με βέλτιστο τρόπο μέσα από την υλοποίηση του Τεχνητού Παγκρέατος. Προς αυτή την κατεύθυνση, στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αναπτύχθηκε ένας δυορμονικός ελεγκτής γλυκόζης που προσδιορίζει τις παραμέτρους της αντλίας ινσουλίνης και της αντλίας γλυκαγόνης για την απελευθέρωση της βέλτιστης ποσότητας ινσουλίνης και γλυκαγόνης, αντίστοιχα, στον ασθενή.

## 4.2 Μεθοδολογία

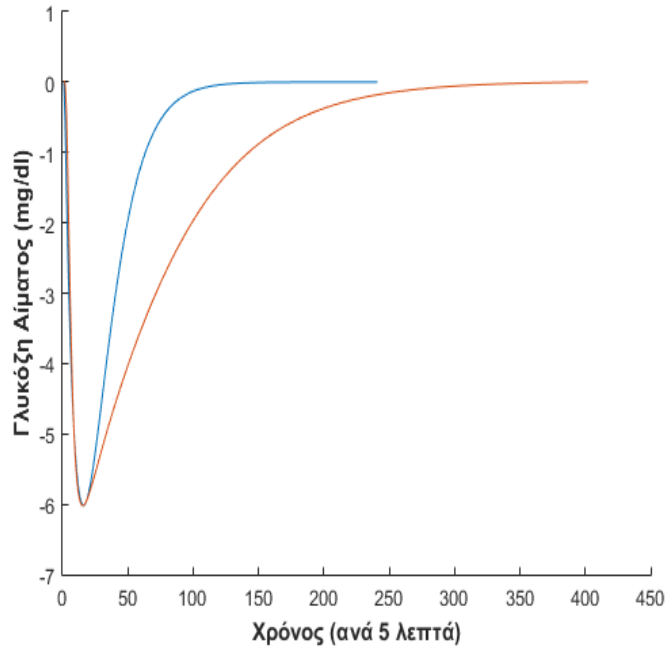
Στην παρούσα διπλωματική εργασία αναπτύχθηκε δυορμονικός ελεγκτής γλυκόζης. Για την διεξαγωγή πειραμάτων έγινε χρήση του προσομοιωτή (Uva Padona έκδοση 2013). Ο ελεγκτής βασίζεται σε αλγόριθμο που περιγράφεται ως τεχνική ελέγχου βασισμένη σε μοντέλα πρόβλεψης ή αλλιώς προβλεπτικός ελεγκτής (MPC). Χαρακτηρίζεται ως δυορμονικός γιατί αποτελείται από δύο εξόδους την ινσουλίνη και τη γλυκαγόνη. Σημαντικό ρόλο στην αποδοτικότητα του ελεγκτή είναι η μοντελοποίηση του προς έλεγχο συστήματος. Στην παρούσα εργασία η μοντελοποίηση των ασθενών βασίζεται σε ARMAX μοντέλο. Το ARMAX αποτελείται από ένα στατικό μέρος και ένα δυναμικό. Το στατικό παραμετροποιείται με την εφαρμογή ενός απλού πειράματος στον προσομοιωτή. Το δυναμικό αντιστοιχεί στην μοντελοποίηση του θορύβου του αισθητήρα ή άλλων διαταραχών (γεύματα) εφαρμόζοντας αναδρομικό αλγόριθμο για την αναγνώριση των παραμέτρων. Στον αλγόριθμο εισάγεται φίλτρο Kalman που εκτιμά την κατάσταση του ασθενή και το μέγεθος των διαταραχών. Οι έξοδοι του ελεγκτή υπολογίζονται από αλγόριθμο βελτιστοποίησης με την ελαχιστοποίηση μιας συνάρτησης κόστους. Η συνάρτηση που πρέπει να ελαχιστοποιήσει ο ελεγκτής αποτελείται από τη διαφορά των εκτιμώμενων επιπέδων γλυκόζης με τον προκαθορισμένο στόχο, τη διαφορά των τιμών εξόδου με τις τιμές της προηγούμενης εξόδου και έναν όρο χαλαρών περιορισμών (soft constraints). Ο στόχος που επιλέγεται είναι τα 110 mg/dl και είναι ίδιος για όλους τους ασθενείς. Ο ελεγκτής ενημερώνεται ανα 5 λεπτά από τις μετρήσεις του εικονικού αισθητήρα. Εκτός από αλγόριθμο που λειτουργεί σε κλειστό βρόγχο, ορίζεται και ανοικτού βρόγχο σύστημα έγχυσης ινσουλίνης που αποτελείται από τον βασικό ρυθμό και τις προγευματικές δόσεις ινσουλίνης. Ο βασικός ρυθμός υπολογίστηκε από τον αλγόριθμο κλειστού βρόγχο εξοπλισμένο με ένα φίλτρο ολοκληρωτή και ισοροπεί τα επίπεδα γλυκόζης των εικονικών ασθενών στα επίπεδα του στόχου. Οι προγευματικές δόσεις αποδίδονται πριν από κάθε γεύμα μεγαλύτερο των 40g υδατανθράκων. Το 80% της κάθε δόσης αποδίδεται 30 με 20 λεπτά πριν το γεύμα και το υπόλοιπο την χρονική περίοδο των 20 λεπτών που απομένουν μέχρι ο ασθενής να αρχίσει το γεύμα του. Οι παράμετροι του ελεγκτή είναι χρονικά αναλοίωτοι και βασισμένοι σε θεωρητικούς ή λογικούς κανόνες.



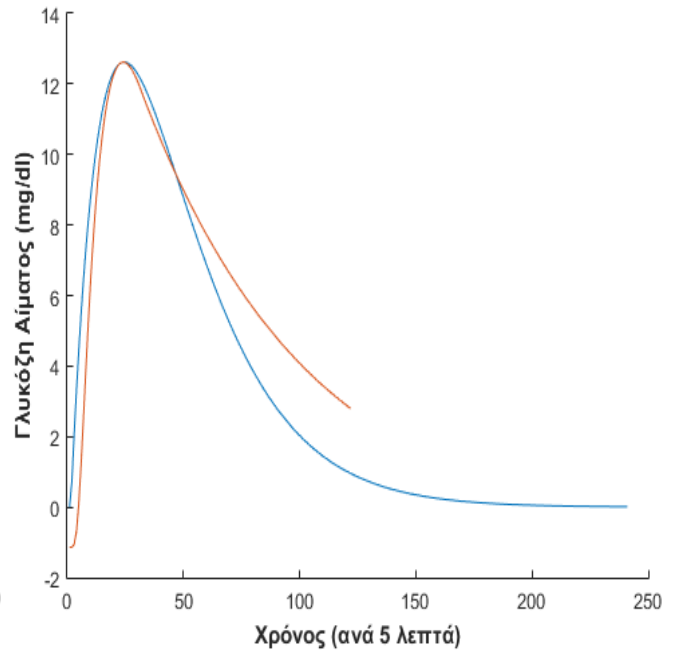
**Σχήμα 15:** Το σύστημά μας, δέχεται μια εξωτερική είσοδο που είναι οι μετρήσεις του αισθητήρα και έχει δύο εξόδους την ινσουλίνη και την γλυκαγόνη.

### 4.3 Γραμμικό Μοντέλο

Η ομοίωση της γλυκόζης είναι περίπλοκη διαδικασία και μπορεί να περιγραφεί με σχετική ακρίβεια από μη γραμμικά πολύπλοκα μαθηματικά μοντέλα. Όμως η πολυπλοκότητα των μοντέλων αυτών τα καθιστά πολλές φορές δύσχρηστα. Ο έλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης που είναι και αντικείμενο της συγκεκριμένης εργασίας μπορεί να υλοποιηθεί και με χρήση απλούστερων μοντέλων. Έχει ήδη παρατηρηθεί ότι οι μη γραμμικές σχέσεις γλυκόζης-ινσουλίνης και γλυκόζης-γλυκαγόνης μπορούν να προσεγγισθούν από πιο απλές γραμμικές εξισώσεις [106]. Στην παρούσα εργασία επιλέχτηκε η χρήση μιας γραμμικής εξίσωσης 2ου βαθμού για την περιγραφή της δράσης της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης. Οι παράμετροι της κινητικής της γλυκόζης-ινσουλίνης και της γλυκόζης-γλυκαγόνης, παραμένουν χρονικά αμετάβλητες κατά της διάρκεια της ημέρας. Οι παράμετροι της συνάρτησης προσδιορίζονται εισάγωντας στον Uva Padova προσομοιωτή έναν παλμό ινσουλίνης και αντίστοιχα έναν παλμό γλυκαγόνης. Η κρουστική απόκριση του συστήματος δείχνει τον τρόπο που επηρεάζει η κάθε ορμόνη τα επίπεδα της γλυκόζης.

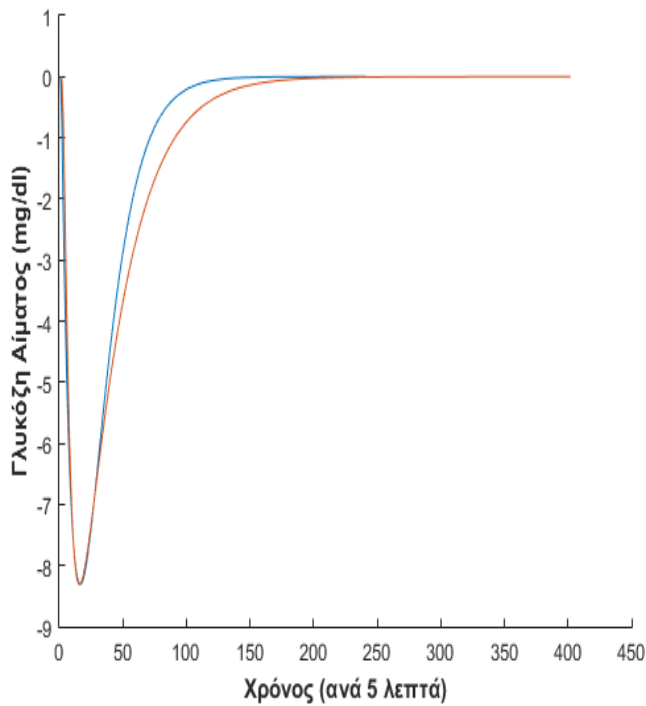


α) Κρουστική απόκριση ινσουλίνης

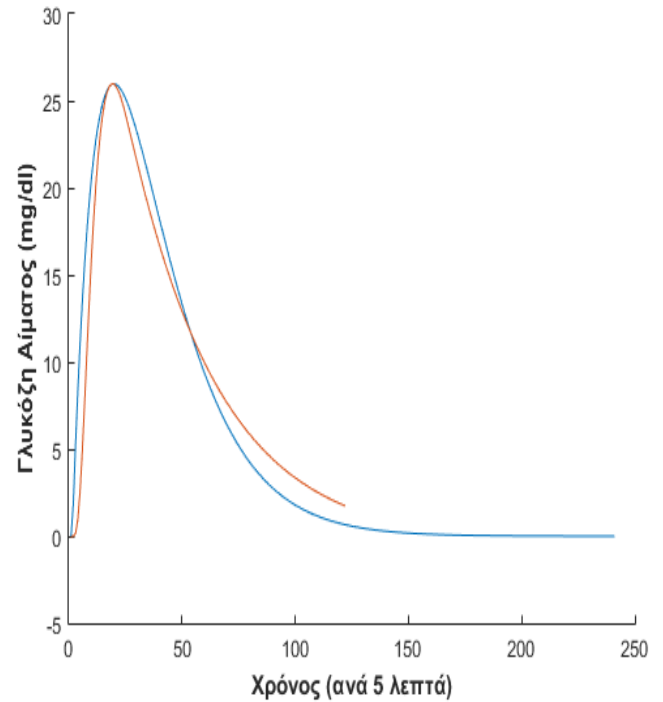


β) Κρουστική απόκριση γλυκαγόνης

**Σχήμα 16:** Φαίνονται οι αποκρίσεις του ασθενή για 0.2U ινσουλίνης και για 0.05mg γλυκαγόνης. Με κόκκινο είναι οι τιμές του simulator και με μπλε οι τιμές των προσεγγίσεων, για τον ασθενή έφηβο 2.



α) Κρουστική απόκριση ινσουλίνης



β) Κρουστική απόκριση γλυκαγόνης



**Σχήμα 17:** Φαίνονται οι αποκρίσεις του ασθενή για 0.2U ινσουλίνης και για 0.05mg γλυκαγόνης . Με κόκκινο είναι οι τιμές του simulator και με μπλε οι τιμές των προσεγγίσεων , για τον ασθενή ενήλικα 9.

#### 4.3.1 Ντετερμινιστικό μοντέλο

Το “ντετερμινιστικό” μοντέλο χαρακτηρίζεται απο την εξίσωση

$$Y_D(s) = G_I(s)U_I(s) + G_G(s)U_G(s)$$

Προσεγγίζουμε τις καμπύλες του σχήματος 16 και 17 με ενα συνεχούς χρόνου σύστημα με συνάρτηση μεταφοράς δευτέρου βαθμού της μορφής

$$G_I(s) = \frac{K_i}{(t_i * s + 1)^2}$$
$$G_G(s) = \frac{K_g}{(t_g * s + 1)^2}$$

Όπου  $G_I(s)$  είναι ο μετασχηματισμός Laplace της συνάρτηση μεταφοράς για της ινσουλίνης και  $G_G(s)$  είναι μετασχηματισμός Laplace της συνάρτηση μεταφοράς της γλυκαγόνης

Τα  $K_i$  ,  $K_g$  και τα  $t_i$  ,  $t_g$  προσδιορίζονται απο τις καμπύλες και η φυσική σημασία τους είναι η ευαισθησία στην ινσουλίνη ( $K_i$ ) και ο χρόνος κορύφωσης της επίδρασης της ινσουλίνης ( $t_i$ ) και οι αντίστοιχες παράμετροι της γλυκαγόνης.

Στο χρονικό πεδίο η μοναδιαία απόκριση του μοντέλου περιγράφεται απο την εξίσωση

$$y_D(t) = \frac{K_i * t * e^{-\frac{t}{t_i}}}{t_i^2}$$

Όπου  $y_D(t)$  είναι τα επίπεδα της γλυκόζης.

Η παραπάνω εξίσωση έχει ακρότατο για  $t = t_i$ . Επομένως προκύπτει οτι  $K_i = y_D(t_i) * t_i * e$

Έπειτα εφαρμόζοντας μετασχηματισμό z με συχνότητα δειγματοληψίας  $T_s = 5$  λεπτά παίρνουμε την αντίστοιχη διακριτή συνάρτηση μεταφοράς .

$$G_I(z^{-1}) = \frac{b1i * z^{-1} + b2i * z^{-2}}{1 + a1i * z^{-1} + a2i * z^{-2}} \text{ και αντίστοιχα για τη γλυκαγόνη την}$$

$$G_G(z^{-1}) = \frac{b1g * z^{-1} + b2g * z^{-2}}{1 + a1g * z^{-1} + a2g * z^{-2}} .$$

Επομένως το σύστημα μας παίρνει την παρακάτω μορφή

$$Y_D(z^{-1}) = G_I(z^{-1})U_{ins}(z^{-1}) + G_G(z^{-1})U_{glu}(z^{-1})$$

Όπου η  $Y_D$  είναι η ντετερμινιστική απόκριση του συστήματος και έπειτα το εκφράζουμε ως



$$y_D(k) = \frac{Bi(z^{-1})}{Ai(z^{-1})} u_{ins}(k) + \frac{Bg(z^{-1})}{Ag(z^{-1})} u_{glu}(k) \quad (1)$$

Όπου το  $Bi$  είναι πολυώνυμο των μηδενικών και το  $Ai$  το πολυώνυμο των πόλων για την ινσουλίνη και  $Bg$  και  $Ag$  αντίστοιχα για την γλυκαγόνη.

#### 4.3.2 Στοχαστικό Μοντέλο

Τα γεύματα και ο θόρυβος του αισθητήρα εισάγονται στο μοντέλο με τη μορφή διαταραχής που μπορεί να περιγραφεί από την εξίσωση (2)

$$Y(k) = \frac{Bi(z^{-1})}{Ai(z^{-1})} u_{ins}(k) + \frac{Bg(z^{-1})}{Ag(z^{-1})} u_{glu}(k) + \frac{K(z^{-1})}{Ai(z^{-1})} \varepsilon(k) \quad (2)$$

Πολλαπλασιάζοντας με τους πίνακες  $Ai$ ,  $Ag$  καταλήγουμε σε ένα κλασικό ARMAX μοντέλο της μορφής

$$A(z^{-1})Y(k) = BI(z^{-1}) * u_{ins}(k) + BG(z^{-1}) * u_{glu}(k) + \bar{K}(z^{-1}) * \varepsilon(k) \quad (3)$$

Όπου  $A = Ai * Ag$ ,  $BI = Bi * Ag$ ,  $BG = Bg * Ai$ ,  $\bar{K} = K * Ag$

#### 4.3.3 Προσαρμοστικό ARMAX μοντέλο

Από την εξίσωση (3) οι παράμετροι που χρειάζονται προσδιορισμό είναι αυτές του διανύσματος  $K = [1 \ c1 \ c2]$ . Για τον προσδιορισμό τους γίνεται χρήση αναδρομικού αλγορίθμου ελαχίστων τετραγώνων που ανανεώνει τις τιμές των παραμέτρων με κάθε νέα εκτέλεση. Σκοπός είναι ο συνεχής προσδιορισμός των παραμέτρων  $c1, c2$ . Η εξίσωση (3) μπορεί να γραφτεί στην παρακάτω μορφή.

$$\varepsilon(k) = y(k) - \varphi_1^T(k)\theta - \varphi^T(k)\hat{\theta}(k-1) \quad (4)$$

Όπου το  $\varphi_1^T$  είναι οι προηγούμενες προβλέψεις της έξοδου, προηγούμενες τιμές λάθους και προηγούμενες δόσεις ινσουλίνης και γλυκαγόνου. Το  $\theta$  είναι το διάνυσμα με τις παραμέτρους που κρατούνται σταθερές. Το  $\varphi^T$  είναι ένα διάνυσμα  $1 \times 2$  που αποτελείται από προηγούμενες τιμές λάθους πολλαπλασιασμένες από παραμέτρους του διανύσματος  $Ag$ . Επίσης το διάνυσμα  $\hat{\theta}$  είναι το διάνυσμα των παραμέτρων που θέλουμε να προσδιορίσουμε. Το  $y(k)$  είναι οι τιμές του αισθητήρα που ανανεώνονται ανά 5 λεπτά.

Ο αναδρομικός αλγόριθμος περιγράφεται από τις εξισώσεις (5) έως (7)

$$K = (P(k-1) * \varphi(k)) / (m + \varphi^T(k)P(k-1)\varphi(k)) \quad (5)$$

$$\hat{\theta}(k) = \hat{\theta}(k-1) + K * e(k) \quad (6)$$

$$P(k) = (P(k-1) - \left( \frac{P(k-1) * \varphi(k) * \varphi^T(k) * P(k-1)}{m + \varphi^T(k) * P(k-1) * \varphi(k)} \right)) \frac{1}{m} \quad (7)$$

Όπου  $P_0 = \text{diag}(10,10)$  και η παράμετρος λήθης  $m = 0.99$ , όπου αντιστοιχεί σε μέγεθος μνήμης του συστήματος  $n_m = \frac{1}{(1-m)} = 100$  δείγματα.



## 4.4 Χώρος κατάστασης

Το μοντέλο που ορίζεται από την εξίσωση (3) μπορεί να περιγραφεί στο χώρο κατάστασης με τις εξισώσεις (6) και (7). Οι επόμενες εξισώσεις παρουσιάζουν την δυναμική του γραμμικού συστήματος, όπου οι πίνακες  $A, B, D, C$ , γράφονται σε κανονική ελέγξιμη μορφή.

$$x(k+1) = A * x(k) + B * u(k) + D * w(k) \quad (6)$$

$$y(k) = C * x(k) + \varepsilon(k) \quad (7)$$

$$A = \begin{bmatrix} -a_1 & 1 & 0 & 0 \\ -a_2 & 0 & 1 & 0 \\ -a_3 & 0 & 0 & 1 \\ -a_4 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$D = \begin{bmatrix} d_1 - a_1 \\ d_2 - a_2 \\ d_3 - a_3 \\ d_4 - a_4 \end{bmatrix}$$

$$B = \begin{bmatrix} b_{1_{ins}} & b_{1_{glu}} \\ b_{2_{ins}} & b_{2_{glu}} \\ b_{3_{ins}} & b_{3_{glu}} \\ b_{4_{ins}} & b_{4_{glu}} \end{bmatrix}$$

$$C = [1 \quad 0 \quad 0 \quad 0]$$

Στην εξίσωση (7) θεωρούμε ότι το  $\varepsilon(k)$  είναι λευκός θόρυβος. Όμως επειδή ο θόρυβος δεν είναι γνωστός τον αντικαθιστούμε ως

$$e_k = y_k - C\hat{x}_{k|k-1} \quad (8)$$

Για τους πίνακες  $A, D, B, C$  ισχύει ότι  $n = 4$ . Το διάνυσμα του χώρου κατάστασης  $x$  είναι διάνυσμα  $4 \times 1$  και η είσοδος  $u$  είναι διάνυσμα  $2 \times 1$  και περιγράφει την χορήγηση ινσουλίνης και γλυκαγόνης του ελεγκτή.

Τα στοιχεία του πίνακα  $A$  ( $a_1 \ a_2 \ a_3 \ a_4$ ) είναι παρόμοια με τα στοιχεία του διανύσματος  $A(z^{-1})$  της εξίσωσης (3). Το ίδιο ισχύει για τον πίνακα  $B$  με τα διανύσματα  $BI(z^{-1})$ ,  $BG(z^{-1})$  και για τα στοιχεία του πίνακα  $D(z^{-1})$  με το διάνυσμα  $\bar{K}$  αντίστοιχα.

## 4.5 Φίλτρο Kalman

Η αποτελεσματικότητα των τεχνικών ελέγχου βασισμένων σε προβλεπτικό ελεγκτή εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης. Το φίλτρο Kalman σε κάθε επανάληψη εκτιμά τα επίπεδα γλυκόζης του ασθενή και προβλέπει πόσο μπορεί να είναι



το λάθος της μέτρησης του αισθητήρα. Δέχεται σαν είσοδο τις προηγούμενες προβλέψεις της γλυκόζης του ασθενή και την μέτρηση του αισθητήρα. Σκοπός του φίλτρου είναι να αποφασίσει σε τι βαθμό θα εμπιστευτεί την μέτρηση του αισθητήρα και σε τι βαθμό θα εμπιστευτεί τις προβλέψεις του μοντέλου. Οι προβλέψεις του διανύσματος του χώρου κατάστασης  $\hat{x}_{k|k}$  και του όρου λάθους  $\hat{e}_{k|k}$  υπολογίζονται από το φίλτρο Kalman με την επίλυση της εξίσωσης Ricatti, εξίσωση (9), ελαχιστοποιώντας την διακύμανση του χώρου κατάστασης. Ο βελτιστοποιητής με τη σειρά του ελαχιστοποιεί κάθε φορά το μετρούμενο λάθος με σκοπό την εξάλειψη του θορύβου. Το φίλτρο Kalman είναι ένα αναδρομικό φίλτρο και ενημερώνεται κάθε 5 λεπτά από την εξίσωση (6) όπου υπολογίζονται τα στοιχεία του πίνακα  $P$ , από τις προηγούμενες προβλέψεις και από τις μετρήσεις του αισθητήρα.

$$P = APA^T + DRwD^T - (APC^T + DRw\varepsilon)(R\varepsilon + CPC^T)^{-1}(APC^T + DRw\varepsilon)^T \quad (9)$$

Όπου  $R\varepsilon$  είναι η διακύμανση του θορύβου,  $Rw$  η διακύμανση του θορύβου της διαδικασίας, η  $Rw\varepsilon$  διακύμανση του θορύβου της συσχέτισης των δυο θορύβων και  $P$  θεωρείται η διακύμανση του χώρου κατάστασης.

Είναι απαραίτητο ο πίνακας  $Ae = A - DC$  να είναι παρατηρήσιμος και ο πίνακας  $A$  σταθεροποιήσιμος για να μπορεί να βρεθεί μια εύρωστη λύση. Για να ικονοποιείται ο παραπάνω περιορισμός το διάνυσμα  $D$  πρέπει να έχει ιδιοτιμές μέσα στο μοναδιαίο κύκλο.

Απο την εύρεση του κατάλληλου πίνακα  $P$  προκύπτουν τα παρακάτω κέρδη

$$R_{fe} = CPC^T + R\varepsilon$$

$$K_{fx} = \frac{PC^T}{R_{fe}}$$

$$K_{fe} = \frac{Rw\varepsilon}{R_{fe}}$$

$$K_{px} = R_{fe}^{-1}(C^T PA + DRw\varepsilon)$$

Οι φιλτραρισμένες προβλέψεις προκύπτουν με τον παρακάτω τρόπο

$$\hat{x}_{k|k} = \hat{x}_{k|k-1} + K_{fx}e_k \quad (10\alpha)$$

$$\hat{y}_{k|k} = C\hat{x}_{k|k} \quad (10\beta)$$

$$\hat{e}_{k|k} = K_{fe}e_k \quad (10\gamma)$$

Οι προβλέψεις του αμέσως επόμενου βήματος, ή και των υπόλοιπων βημάτων που έπονται υπολογίζονται από τις εξισώσεις

$$\hat{x}_{k+1|k} = A\hat{x}_{k|k} + Bu_{k|k} + K_{px}e_k \quad (11\alpha)$$

$$\hat{y}_{k+1|k} = C\hat{x}_{k+1|k} \quad (11\beta)$$





Για τον υπολογισμό των προβλέψεων των επόμενων βημάτων χρειάζεται η είσοδος  $u_{k|k}$  η οποία θα υπολογιστεί ελαχιστοποιώντας την τετραγωνική συνάρτηση του βελτιστοποιητή που περιγράφεται στη συνέχεια έχοντας υπόψη τις προβλέψεις του όρου λάθους και του χώρου κατάστασης.

Πρέπει να σημειώσουμε ότι το  $K_{rx}$  κέρδος που προσδιορίζουμε τον χώρο κατάστασης του επόμενου βήματος, όταν  $P \rightarrow 0$  ισχύει ότι  $K_{rx} \rightarrow D$  το κέρδος που μας δίνει το ARMAX μοντέλο που συμβαίνει όταν ο θόρυβος μηδενίζεται.

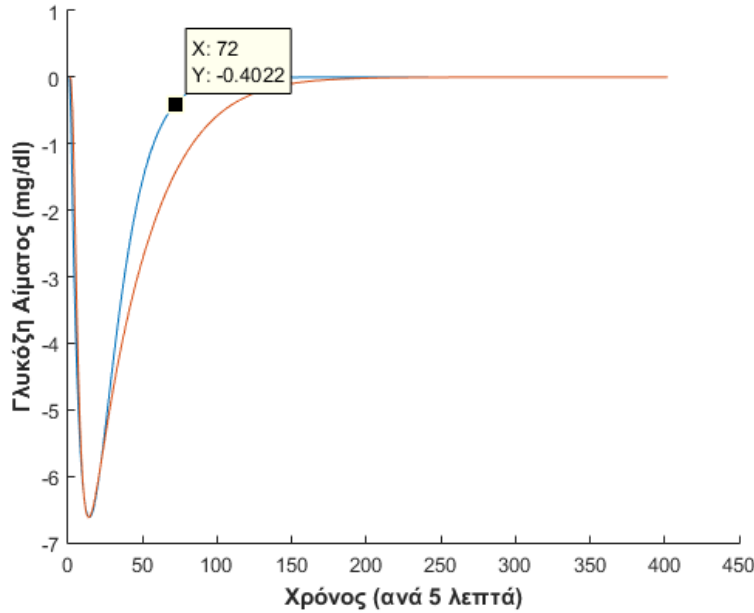
## 4.6 Υλοποίηση Δυορμονικού Ελεγκτή

### 4.6.1 Αλγόριθμος Βελτιστοποίησης

Η μεγαλύτερη πρόκληση για τον ελεγκτή είναι η ρύθμιση της μεταγευματικής συγκέντρωσης γλυκόζης και η αποφυγή της υπογλυκαιμίας που μπορεί να ακολουθήσει. Ο αλγόριθμος βελτιστοποίησης αποσκοπεί στην ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης με βέλτιστο τρόπο χρησιμοποιώντας όσο το δυνατόν λιγότερη ινσουλίνη και γλυκαγόνη. Ο αλγόριθμος ενημερώνεται κάθε 5 λεπτά από τις προβλέψεις του φίλτρου Kalman. Τα διανύσματα ελέγχου προκύπτουν από την ελαχιστοποίηση μιας τετραγωνικής συνάρτησης κόστους που υπόκειται σε περιορισμούς (εξίσωση 12).

$$J = \sum_j^{N-1} Sd(\hat{y}_{k+1+j|k} - t_{k+1+j|k})^2 + \sum_j^{N-1} Sg(\eta_{k+1+j|k})^2 + \sum_j^{Nu-1} Sl(\Delta u_{k+1+j|k})^2 \quad (12)$$

Ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων ορίζεται ίσος με  $N = 72$  και αντιστοιχεί σε μελλοντικές προβλέψεις έως και 6 ωρών. Αρχικά οι 6 ώρες φαίνονται πολλές όμως από τα πειράματα που έγιναν όπως και από άλλες μελέτες όπως αυτή του Morari [101] και Clark-Scatolini [102], δείχνουν ότι ο μεγάλος ορίζοντας πρόβλεψης βοηθάει γενικά στην ευστάθεια του κλειστού βρόγχου, αυξάνοντας βέβαια το υπολογιστικό κόστος. Επιπλέον σύμφωνα με τον Shridar [52] ο ορίζοντας προβλέψεων πρέπει να είναι όσο και το «settling time» της πιο αργής υπολειτουργίας του ανοιχτού βρόγχου, δηλαδή ο χρόνος που σταματά η δράση της ινσουλίνης ή της γλυκαγόνης. Ο χρονικός ορίζοντας ελέγχου υπολογίζεται από την εξίσωση  $Nu = 48 = \frac{2N}{3}$ , όπου  $N$  είναι ο χρονικός ορίζοντας προβλέψεων.



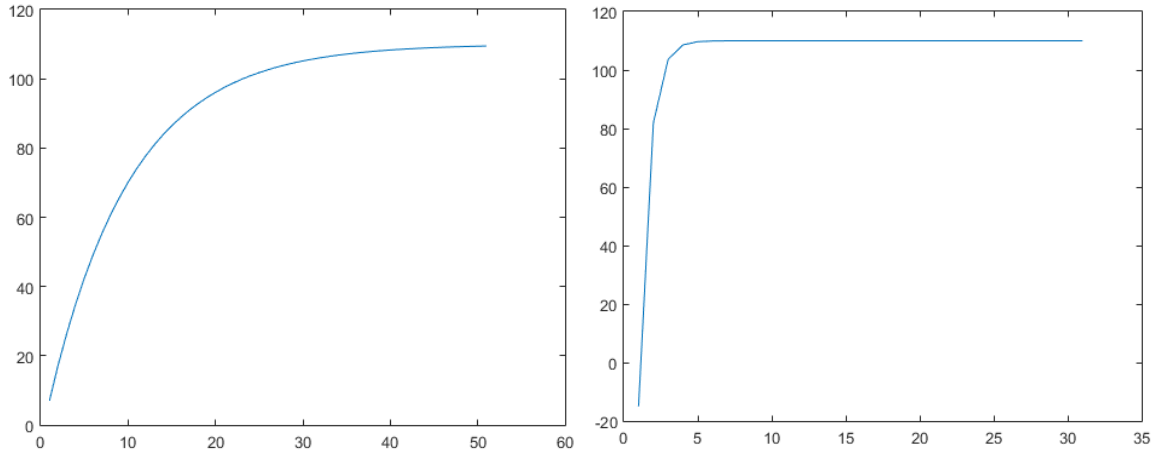
**Σχήμα 18:** Καθορισμός χρονικού ορίζοντα πρόβλεψης.

Καθώς ο αισθητήρας χαρακτηρίζεται από ανακρίβειες, ένας «επιθετικός» νόμος ελέγχου μπορεί να οδηγήσει σε ταλαντώσεις στα ελεγχόμενα επίπεδα. Για να αποφευχθούν, η συνάρτηση κόστους δεν μειώνει την διαφορά των προβλεπόμενων τιμών γλυκόζης από το επιθυμητό επίπεδο αλλά επιδιώκει την προσέγγιση μιας τροχιάς που περιγράφεται στην εξίσωση (13)

$$t_{k+1+j|k} = a * t_{k+j|k} + (1 - a) * r \quad (13)$$

Η παράμετρος  $t_{k+1+j|k}$  αναπαριστά την επιθυμητή τροχιά. Η μεταβλητή  $r$  είναι το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης που έχει ορισθεί στα 110mg/dl. Η παράμετρος  $a$  μεταβάλεται ανάλογα με τα προβλεπόμενα επίπεδα γλυκόζης και αποσκοπεί να κάνει τον νόμο ελέγχου λιγότερο επιθετικό. Η παράμετρος  $a$  παίρνει τιμές σύμφωνα με την παρακάτω εξίσωση.

$$\alpha = \begin{cases} 0.9 & \text{εάν } 110 \leq \hat{y}_{k|k} \leq 120 \\ 0.045 * \hat{y}_{k|k} + 0.9 & \text{εάν } \hat{y}_{k|k} < 110 \\ -0.03 * \hat{y}_{k|k} + 1.2 & \text{εάν } \hat{y}_{k|k} \geq 120 \end{cases}$$



**Σχήμα 19:** Η τροχιά που ακολουθεί ο ελεγκτής ανάλογα την τιμή των προβλέψεων ( $\hat{y}_{k|k} = 117$ ,  $\hat{y}_{k|k} = 95$ ).

Η επιλογή των παραμέτρων κόστους είναι κρίσιμη για την απόδοση του ελεγκτή. Οι μεγάλες διαφορές στην συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης που υπάρχει μεταξύ των ασθενών καθιστά δύσκολο τον καθορισμό των παραμέτρων. Για αυτό το λόγο κρίνεται απαραίτητη μια σχέση μεταξύ των παραμέτρων κόστους και των χαρακτηριστικών της προς έλεγχο διαδικασίας.

Επειδή οι μεταβλητές  $\hat{y}_{k+1+j|k}$  διαφέρουν από τις μεταβλητές  $\Delta u_{k+1+j|k}$  ως προς το μέγεθος των τιμών τους κατά έναν παράγοντα  $Ki$  η παράμετρος  $Sd = \left(\frac{1}{Ki}\right)^2$ .

Η παράμετρος των μεταβλητών ελέγχου για την ισοουλίνη ορίζεται ως

$$Slins = \left(\frac{N}{500} \left(N - 3 * ti - \frac{Nu}{2}\right)\right) * li \quad (14)$$

Η αντίστοιχη παράμετρος για τις μεταβλητές ελέγχου της γλυκαγόνης ορίζεται ως

$$Slglu = \left(\frac{N}{500} * \left(\frac{Ki}{Kg}\right)^2 * \left(N - 3 * tg - \frac{Nu}{2}\right)\right) * lg \quad (15)$$

Όπου οι παράμετροι  $li, lg$  μειώνονται εκθετικά συναρτήσει του  $j \in N$ . Όπου  $N = \{1, 2, \dots, Nu\}$ . Η αρχικές τιμές για τις παραμέτρους  $li, lg$  είναι

$$li = \begin{cases} 0.95 & \text{εάν } \hat{y}_{k|k} \geq 40 \\ 1 & \text{αλλιώς} \end{cases}$$

$$lg = \begin{cases} 0.95 & \text{εάν } \hat{y}_{k|k} \leq -10 \\ 1.1 & \text{αλλιώς} \end{cases}$$

Σκοπός των  $li, lg$  είναι να ελέγξουν την επιθετικότητα του ελεγκτή. Για την ελαχιστοποίηση της συνάρτησης (12) υπολογίζονται οι τιμές  $\Delta u_{k+1+j|k}$ . Όσο μεγαλύτερη είναι η παράμετρος κόστους  $Sl$  τόσο μικρότερες θα είναι οι διαφορές στην έξοδο δηλαδή οι τιμές της  $\Delta u_{k+1+j|k}$ .



Όταν τα επίπεδα γλυκόζης του ασθενή βρίσκονται κοντά στα επιθυμητά (110mg/dl) τότε τα  $li, lg$  είναι μικρότερα της μονάδος και μειώνουν την επιθετικότητα του ελεγκτή. Όταν τα επίπεδα γλυκόζης του ασθενή βρίσκονται μακριά από τα επιθυμητά τότε συμβαίνει το αντίστροφο.

Χρησιμοποιήθηκε μεγάλη παράμετρος κόστους για τις χαλαρές μεταβλητές με σκοπό την αποφυγή υπόγλυκαιμιών. Παρατηρώντας τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων (online tuning) η παράμετρος  $Sg$  συντονίστηκε ίση με 100.

Η ελαχιστοποίηση της συνάρτησης υπόκειται σε περιορισμούς και ελαχιστοποιείται από τις μεταβλητές  $\eta, \Delta u$ .

$$\min_{\Delta u, \eta} J$$

$$\Delta u_{\min} \leq \Delta u_{k+1+j|k} \leq \Delta u_{\max}$$

$$u_{\min} \leq u_{k+1+j|k} \leq u_{\max}$$

$$\hat{y}_{k+j|k} \geq y_{\min} - \eta_{k+j|k}$$

$$\hat{y}_{k+j|k} \leq y_{\max} + \eta_{k+j|k}$$

$$\eta_{k+j|k} \geq 0$$

Όπου  $u$  θα είναι οι επόμενες  $N$  εγχύσεις ινσουλίνης και γλυκογόνης.

Το πάνω όριο από το οποίο αρχίζουν και επιδρούν τα soft constraints είναι  $y_{\max} = 200 \text{ mg/dl}$  και το κάτω όριο είναι  $y_{\min} = 80 \text{ mg/dl}$ .

Η τιμή της μέγιστης δόσης ( $u_{\max}$ ) για την ινσουλίνη για τον προτεινόμενο αλγόριθμο ελέγχου ορίζεται ίση με την τιμή της βασικής δόσης (basal) πολλαπλασιασμένη με έναν παράγοντα  $k$  όπως φαίνεται στην εξίσωση 16. Η τιμή της ελάχιστης δόσης  $u_{\min} = 0$ .

$$u_{\max} = k * u_{\text{basal}} \quad (16)$$

Η τιμή της μέγιστης δόσης για την γλυκαγόνη, για να έχει αποτελεσματική δράση ορίστηκε με την βοήθεια των εξισώσεων του χώρου κατάστασης (6), (7) για μηδενικό όρο λάθους.

Ο πίνακας  $A$  που ορίζεται στον χώρο κατάστασης είναι ευσταθής, επομένως μπορεί να υπολογιστεί η στατική διακύμανση της εξόδου  $R_y$ , λύνοντας την παρακάτω διακριτή Lyapunov.

$$R_x = AR_xA^T + BR_uB^T \quad (17)$$

$$R_y = CR_xC^T \quad (18)$$

Όπου  $R_x$  είναι η λύση της εξίσωσης Lyapunov και  $R_u$  είναι η διακύμανση της εξόδου.

Θεωρούμε ότι  $R_u = \begin{bmatrix} u_{\max, \text{ins}} & 0 \\ 0 & u_{\max, \text{glu}} \end{bmatrix}$ . Έπειτα ορίζεται η παράμετρος  $u_{\max, \text{glu}}$  κατάλληλα ώστε να προκαλεί την ίδια διακύμανση στην μεταβλητή της εξόδου με την διακύμανση που προκαλεί η είσοδος ινσουλίνης.



Για να γίνει η κατανόηση των εξισώσεων του προβλεπτικού ελεγκτή ευκολότερη αλλάζουμε τις εξισώσεις (6,7) και εκφράζουμε τον χώρο κατάστασης με τον παρακάτω τρόπο.

$$\hat{x}_{k+1|k} = \begin{bmatrix} A & B \\ O & I \end{bmatrix} * [\hat{x}_{k|k-1} \ u_{k-1|k}]^T + [B \ I]^T * \Delta u_{k|k} + [Kpx \ 0]^T * \hat{e} \quad (19\alpha)$$

$$\hat{y}_{k+1|k} = [C \ 0] * [\hat{x}_{k+1|k} \ u_{k-1|k}]^T \quad (19\beta)$$

Ή ισοδύναμα ως

$$\hat{w}_{k+1|k} = M * \hat{w}_{k|k-1} + N\Delta u_k + D * \hat{e} \quad (20\alpha)$$

$$\hat{y}_{k+j|k} = Q\hat{w}_{k+j|k} \quad (20\beta)$$

$$\text{Όπου το } \hat{w} = [\hat{x}_{k|k-1} \ u_{k-1|k}]^T$$

Μπορούμε να δούμε εύκολα ότι μετά από  $N$  βήματα η έξοδος του χώρου κατάστασης θα είναι

$$\hat{y}_{k+j+1|k} = QM^j \hat{w}_{k|k-1} + QMD\hat{e} + \sum_i^{j-1} QM^{j-1-i} N\Delta u_k$$

Από την παραπάνω εξίσωση μπορώ και κάνω τις προβλέψεις για τις επόμενες τιμές γλυκόζης.

$$\text{Κατασκευάζουμε τα διανύσματα } y_k = [y_{k+1|k} \ y_{k+2|k} \ y_{k+3|k} \ \dots \ y_{k+N|k}]^T \text{ και } u_k = [\Delta u_k \ \Delta u_{k+1} \ \dots \ \Delta u_{k+N-1}]^T$$

Τα διανύσματα αυτά τα διέπει η γραμμική σχέση

$$y_k = \Gamma u_k + b_k \quad (21)$$

Όπου ο πίνακας  $\Gamma$  είναι ένας  $N \times 2N$  διαγώνιος πίνακας και ο όρος  $b_k$  υπολογίζεται από τις προβλέψεις του φίλτρου Kalman για τον χώρο κατάστασης και τον όρο του λάθους που περιγράφεται στην εξίσωση (20).

$$\Gamma = \begin{bmatrix} H_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ H_N & \dots & H_1 \end{bmatrix}$$

$$b_k = \Phi_x \hat{x}_{k|k} + \Phi_e \hat{e}_{k|k}$$

Τα  $H_i = QM^{i-1}N$ . Επίσης τα  $\hat{x}_{k|k}$  και  $\hat{e}_{k|k}$  είναι οι προβλέψεις της εξίσωσης (10α),(10γ) αντίστοιχα. Οι πίνακες  $\Phi_x$  και  $\Phi_e$  φαίνονται παρακάτω.

$$\Phi_x = \begin{bmatrix} QM \\ \vdots \\ QM^N \end{bmatrix}$$

$$\Phi_e = \begin{bmatrix} QD \\ \vdots \\ QM^{N-1}D \end{bmatrix}$$



Η τετραγωνική συνάρτηση  $J$  της εξίσωσης (12) με αντικατάσταση της εξίσωσης (21) και μετά από πράξεις μπορεί να γραφτεί με την παρακάτω μορφή, εξίσωση (22)

$$J = u^T H u + a^T u + g + \eta^T S_g \eta$$

ή καλύτερα με την μορφή της εξίσωσης (23)

$$J = x^T \begin{bmatrix} H & 0 \\ 0 & S_g \end{bmatrix} x + a^T u + g$$

Με τους παρακάτω περιορισμούς,

$$0 \leq x$$

$$R x \leq c$$

Όπου  $x = [u \ \eta]^T$  το διάνυσμα των μεταβλητών εισόδου  $u$  και χαλαρών μεταβλητών

#### 4.6.2 Υπολογισμός Βασικού ρυθμού και ανακοίνωση γεύματος

Ο ελεγκτής μπορεί να χαρακτηριστεί ως υβριδικός, γιατί παράλληλα με τους ρυθμούς έγχυσης που προτείνει ο αλγόριθμος, παρέχονται ανοιχτού βρόγχου δόσεις ινσουλίνης. Μια σταθερή βασική δόση καθώς και προγευματικές δόσεις ινσουλίνης.

Ο υπολογισμός του βασικού ρυθμού γίνεται από τον προβλεπτικό ελεγκτή μέσω του προσομοιωτή UVA Padova. Οι συνθήκες του πειράματος προσομοίωσης έγιναν σε κατάσταση νηστείας. Η προσομοίωση διήρκεσε περίπου 6 ώρες. Το πρόβλημα είναι πρακτικά η ελαχιστοποίηση της απόστασης των πραγματικών επιπέδων γλυκόζης από τα επίπεδα του στόχου που ορίσαμε (110mg/dl). Επειδή χωρίς μια συνεχή έγχυση ινσουλίνης τα επίπεδα γλυκόζης τείνουν να αυξηθούν ο ελεγκτής «εξοπλίστηκε» με έναν ολοκληρωτή. Πρακτικά ο όρος λάθους της εξίσωσης (3) θεωρήθηκε ότι ακολουθεί ένα ARMA μοντέλο της μορφής.

$$F(z^{-1}) * e(k) = G(z^{-1}) * \varepsilon(k) \quad (24)$$

Όπου το  $\varepsilon(k)$  θεωρούμε ότι ακολουθεί κατανομή Gauss.

Για τα διανύσματα  $F, G$  η βιβλιογραφία του προβλεπτικού ελεγκτή αναφέρει ότι το διάνυσμα  $F = [1 - 1]$  παίζει το ρόλο του ολοκληρωτή και το διάνυσμα  $G = [1 - g]$  αποσκοπεί στην ρύθμιση της ποιότητας του ελεγκτή. Όσο το  $g \rightarrow 1$  δεν υπάρχει φιλτράρισμα και έχουμε μικρότερη διακύμανση στην έξοδο με κόστος την αργή εξαφάνιση ενός σταθερού λάθους (steady state offset). Στην παρούσα εργασία το  $g = 0.9$ .

Οι πίνακες  $F$  και  $G$  πολλαπλασιάζονται με τα  $\bar{K}, BG, BI, A$  της εξίσωσης (3) που παίρνει την παρακάτω μορφή (εξίσωση 25). Αξίζει να αναφερθεί ότι με την βασική έγχυση ο ελεγκτής δεν έχει ανάγκη τον ολοκληρωτή γιατί τα επίπεδα γλυκόζης τείνουν στο στόχο που έχουμε ορίσει.

$$\bar{A}(z^{-1})Y(k) = \overline{(BI)}(z^{-1})ui(k) + \overline{(BG)}(z^{-1})ug(k) + \bar{K}(z^{-1})\varepsilon(k) \quad (25)$$



Όπου  $\bar{A} = A_i * A_g * G$ ,  $\overline{(BI)} = B_i * A_G * G$ ,  $\overline{(BG)} = B_g * A_i * G$ ,  $\bar{K} = K * A_g * F$

Στις προσομοιώσεις ο προβλεπτικός ελεγκτής καταλήγει σε μία σταθερή δόση ινσουλίνης για κάθε ασθενή που διατηρεί το επίπεδο γλυκόζης στα 110 mg/dl. Η σταθερή αυτή δόση ορίζει τον βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης.

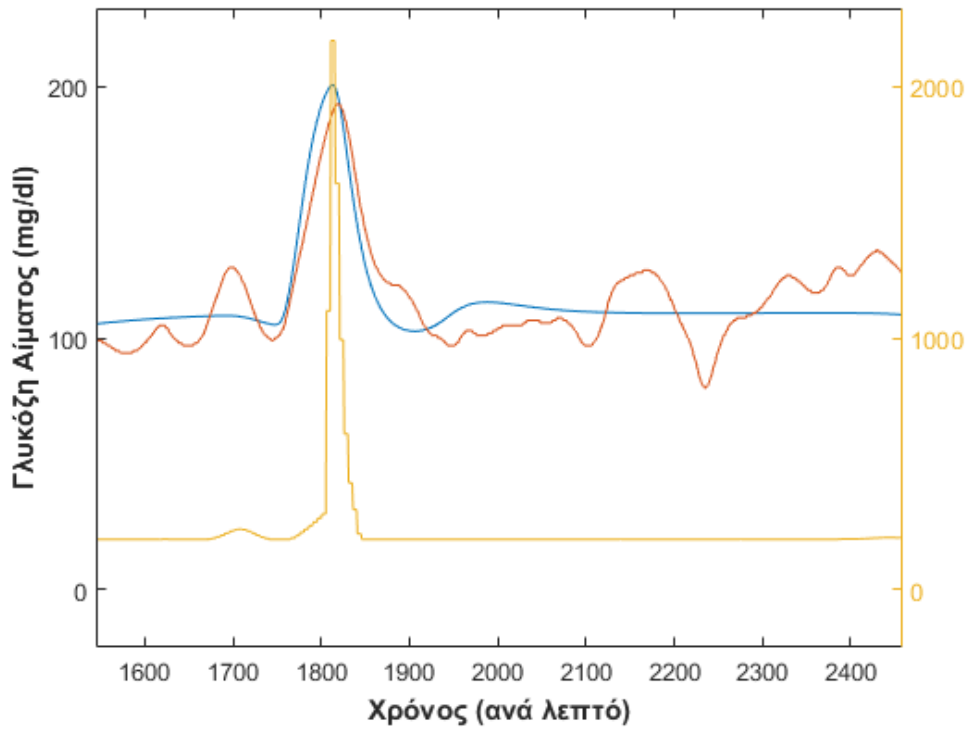


**Σχήμα 20:** Καθορισμός βασικού ρυθμού.

Ο υπολογισμός των προγευματικών δόσεων έγινε από τον προβλεπτικό ελεγκτή. Υπολογίστηκε η συνολική ποσότητα ινσουλίνης που δίνει ο ελεγκτής σε κάθε γεύμα. Η ποσότητα αυτή πολλαπλασιασμένη από ένα παράγοντα  $k$  συντελεί την προγευματική δόση. Οι προγευματικές δόσεις δίνονται με την μορφή διπλού κύματος (dual wave) μισή ώρα πριν το γεύμα. Στα πρώτα 10 λεπτά εγχέεται το 80% της δόσης και στα επόμενα 20 λεπτά το υπόλοιπο 20%. Σε ασθενείς με αργή δράση ινσουλίνης δόθηκε το 100% των δόσεων εγχέεται στα 10 πρώτα λεπτά. Η παράμετρος  $k$  είναι η ίδια που χρησιμοποιείται στην εξίσωση (16). Ανάλογα την τιμή της παραμέτρου μειώνονται οι υπολογισμένες προγευματικές δόσεις σε ασθενείς κυρίως με αργή δράση ινσουλίνης έως και 80%. Η προγευματική δόση αν χορηγηθεί στον ασθενή χωρίς την παράλληλη δράση του προβλεπτικού ελεγκτή δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες και διατηρεί τα επίπεδα γλυκόζης σε αποδεκτά όρια χωρίς όμως να είναι ικανή να παρέχει σωστό γλυκαιμικό έλεγχο.



Η παράμετρος  $k$  που χρησιμοποιείται για τον συντονισμό των προγευματικών δόσεων ινσουλίνης εξαρτάται από τον χρόνο που χρειάζεται η απόκριση ινσουλίνης να λάβει την μισή από την ελάχιστη τιμή της για δεύτερη φορά. Πολλαπλασιάζεται με το ολοκλήρωμα της διαφοράς της απόκρισης από την πραγματική καμπύλη που δημιουργείται από την δράση 0.2 U ινσουλίνης στα επίπεδα γλυκόζης του ασθενή. Διαιρείται από το ολοκλήρωμα της διαφοράς των επιπέδων γλυκόζης που προκύπτουν από την πρόσληψη γεύματος, από τα επίπεδα στόχου των 110 mg/dl. Η μεταβλητή  $k$  αποδίδει βάρη με εύρος τιμών [0.8 1].



**Σχήμα 21:** Τρόπος υπολογισμού προγευματικής δόσης.





# Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup>

---

## 5.Αξιολόγηση Αποτελέσματος

*Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται και αναλύονται τα τελικά αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης.*

---

### 5.1 Εισαγωγή

Στο παρόν κεφάλαιο πραγματοποιείται η αξιολόγηση του συστήματος ελέγχου γλυκόζης, που αναπτύχθηκε στο κεφάλαιο 4. Για την υλοποίηση των προσομοιώσεων χρησιμοποιήθηκε ο Uva Padova (έκδοση 2013) που λειτουργεί σε περιβάλλον Matlab. Η αξιολόγηση γίνεται για την απόδοση τόσο του αλγορίθμου ελέγχου της γλυκόζης, όσο και για την αποτελεσματικότητα του δυναμικού μοντέλου πρόβλεψης. Η προσομοίωση έγινε για 33 ασθενείς, 10 εφήβους, 10 ενήλικες, 10 παιδιά και τις μέσες τιμές τους. Οι 33 ασθενείς χαρακτηρίζονται από ευρεία διαφοροποίηση ως προς τις παραμέτρους τους (ηλικία, βάρος, ευαισθησία στην ινσουλίνη, ευαισθησία στην γλυκαγόνη) και μπορούν να αποτελέσουν ένα μικρό πληθυσμό για την αξιολόγηση του συστήματος ελέγχου. Μέσω του προσομοιωτή ορίστηκε το σενάριο γευμάτων που ακολούθησαν οι ασθενείς για περίοδο 2 ημερών. Την πρώτη μέρα ο ελεγκτής δοκιμάστηκε για γεύματα συνολικής ποσότητας υδατανθράκων ίση με 200g και 2 σνακ συνολικής ποσότητας 10g, ενώ την δεύτερη μέρα για τρία κύρια γεύματα συνολικής ποσότητας 185g. Το σενάριο γευμάτων που χρησιμοποιήθηκε για τον προσομοιωτή περιγράφεται στον πίνακα 3. Στα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν ο ελεγκτής δοκιμάζεται σε καταστάσεις νηστείας, διαταραχές γευμάτων και στις ανακρίβειες των μετρίσεων της γλυκόζης. Επιπλέον, πρόκληση είναι οι μεγάλες διαφορές της κινητικής της γλυκόζης-ινσουλίνης, της γλυκόζης-γλυκαγόνης και οι διαφορές στην ταχύτητα δράσης των ορμονών από ασθενή σε ασθενή. Κρίσιμη είναι η επιλογή 2 ημερών για την διεξαγωγή των πειραμάτων γιατί επιτρέπεται η παρατήρηση της απόδοσης του ελεγκτή και σε κατάσταση νυστίας.



Πίνακας 3: Προφίλ ημερήσιων γευμάτων.

Ημέρα	1					2		
Ώρα	09:00	14:00	18:00	20:00	01:00	09:30	15:00	20:30
Ποσότητα CHO (g)	50	70	5	80	5	40	85	60

## 5.2 Αξιολόγηση Μοντέλου Προβλέψης

Στην παρούσα διπλωματική εργασία όπως έχει προαναφερθεί γίνεται χρήση προβλεπτικού ελεγκτή. Οι σωστές προβλέψεις των μελλοντικών επιπέδων γλυκόζης είναι καθοριστικής σημασίας για την ορθή λειτουργία του. Οι προβλέψεις γίνονται σε πραγματικό χρόνο δηλαδή κάθε 5 λεπτά, σε κάθε επανάληψη της διαδικασίας ελέγχου. Η αξιολόγηση των προβλέψεων βασίζεται στις προβλέψεις της γλυκόζης σε χρονικό ορίζοντα 5, 30 και 120 λεπτών και στις τιμές του αισθητήρα που προκύπτουν από την εφαρμογή του σεναρίου του πίνακα 3 στον προσομοιωτή Uva Padova. Για την αξιολόγηση του μοντέλου χρησιμοποιούνται στατιστικές μέθοδοι ανάλυσης δεδομένων όπως 1) η Τετραγωνική Ρίζα της Μέσης Τετραγωνικής Απόκλισης (Root Mean Square Deviation-RMSD), 2) ο Συντελεστής Συσχέτισης (Correlation Coefficient-CC) και 3) η Μέση Απόλυτη Σχετική Διαφορά (Mean Absolute Relative Difference-MARD).

### 1. Τετραγωνική Ρίζα της Μέσης Τετραγωνικής Απόκλισης (Root Mean Square Deviation-RMSD)

Χρησιμοποιείται συχνά ως μέτρο διαφορών μεταξύ των εκτιμούμενων και μετρούμενων τιμών ενός συστήματος, μετρώντας την ευστοχία του μοντέλου πρόβλεψης. Οι τιμές του RMSD είναι πάντοτε μη αρνητικές και η τιμή 0 δείχνει την πλήρη ταύτιση. Το RMSD είναι ευαίσθητο στις τιμές που απέχουν υπερβολικά από τις πραγματικές. Για ένα σύνολο N μετρήσεων ορίζεται ως:

$$RMSD = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^N (\hat{y}_j - y_j)^2}{N}}$$

Όπου  $\hat{y}_j$  είναι η εκτιμούμενη τιμή της γλυκόζης και  $y_j$  η μετρούμενη τιμή της γλυκόζης από τον αισθητήρα.

### 2. Συντελεστής Συσχέτισης (Correlation Coefficient-CC)

Ο CC χρησιμοποιείται συχνά στην στατιστική για την μέτρηση της συσχέτισης μεταξύ δύο συνόλων δεδομένων. Οι τιμές που λαμβάνει ανοίκουν στο διάστημα  $[-1 \ 1]$ . Όσο

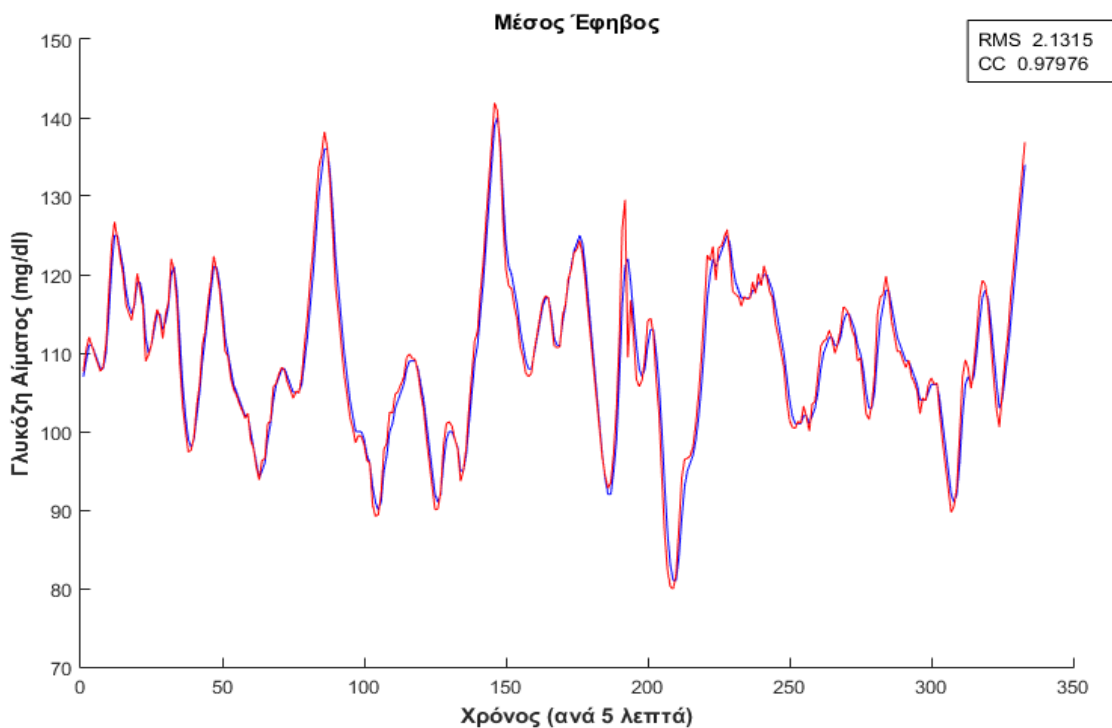


πιο κοντά στο 1 τόσο καλύτερη η συσχέτιση. Ο CC ορίζεται ως:

$$CC = \frac{\sum_{j=1}^N (\hat{y}_j - \bar{\hat{y}})(y_j - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{j=1}^N (\hat{y}_j - \bar{\hat{y}})^2 \sum_{j=1}^N (y_j - \bar{y})^2}}$$

Όπου  $\hat{y}_j$  είναι η εκτιμώμενη τιμή της γλυκόζης με  $\bar{\hat{y}}$  τον μέσο όρο της και η  $y_j$  είναι η μετρούμενη τιμή γλυκόζης απο τον αισθητήρα με  $\bar{y}$  τον μέσο όρο της.

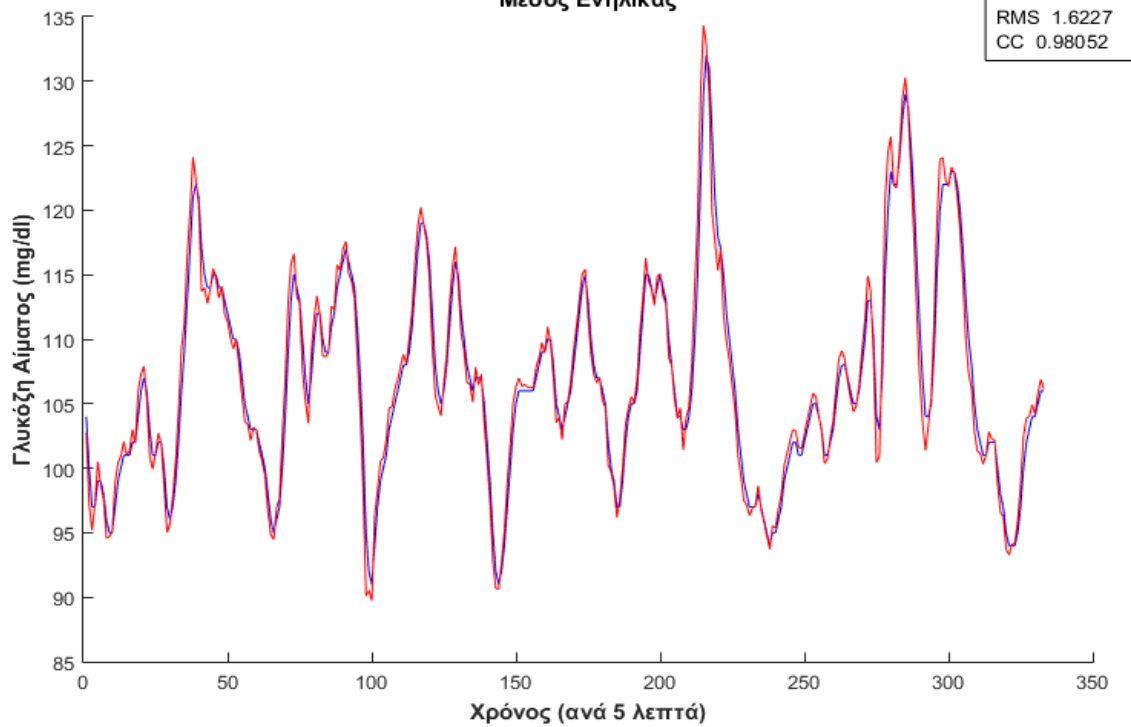
Στα σχήματα 18, 19 παρουσιάζονται τα διαγράμματα γλυκόζης των μέσων ασθενών (μέσος ενήλικας, μέσος έφηβος, μέσο παιδί). Απεικονίζονται οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ σε περίοδο νηστείας και οι προβλέψεις των επιπέδων γλυκόζης από τον αλγόριθμο ελέγχου του ελεγκτή για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 5 λεπτών και 30 λεπτών αντίστοιχα. Με την κόκκινη γραμμή απεικονίζονται οι προβλέψεις  $\hat{y}_{k+j+1|k}$  για  $j = 0$  ή  $j = 5$  και με την μπλέ γραμμή οι μετρήσεις της γλυκόζης από την ΔΣΜΓ. Επίσης σε κάθε διάγραμμα αναγράφεται η Τετραγωνική Ρίζα της Μέσης Τετραγωνικής Απόκλισης και ο Συντελεστής Συσχέτισης των δύο χρονοσειρών.



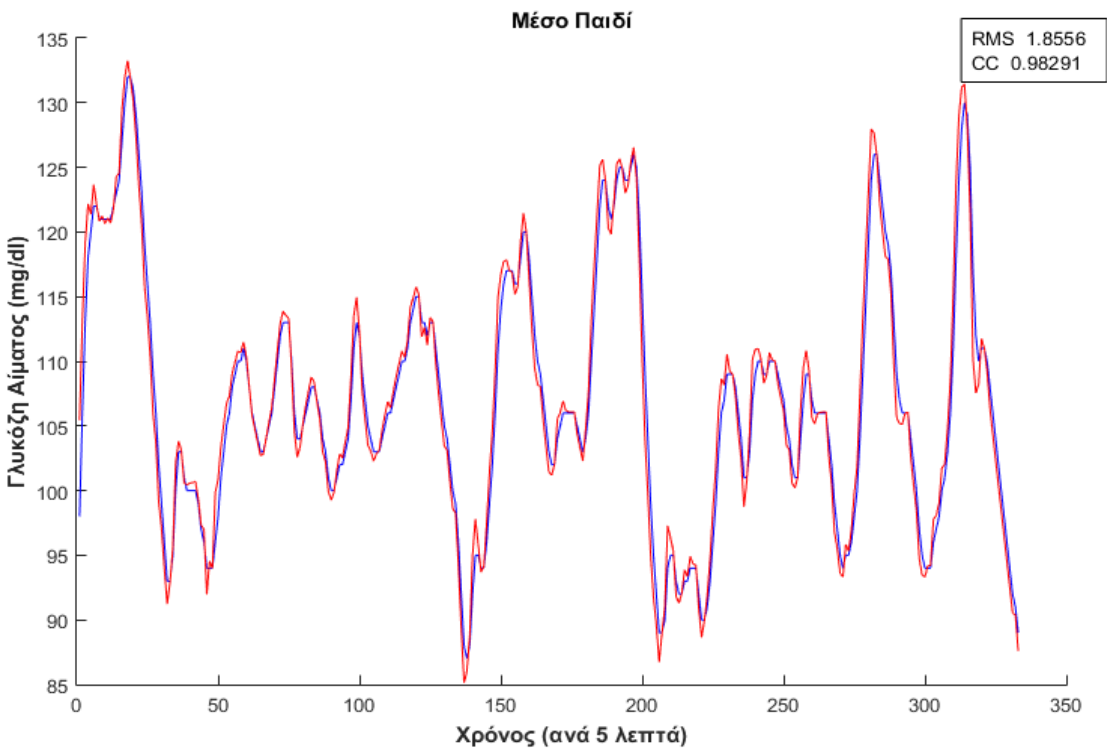
**Σχήμα 22:** Απεικόνιση προβλέψεων (κόκκινη γραμμή) και μετρήσεων της ΔΣΜΓ (μπλε γραμμή) των επιπέδων γλυκόζης με χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 5 λεπτά.



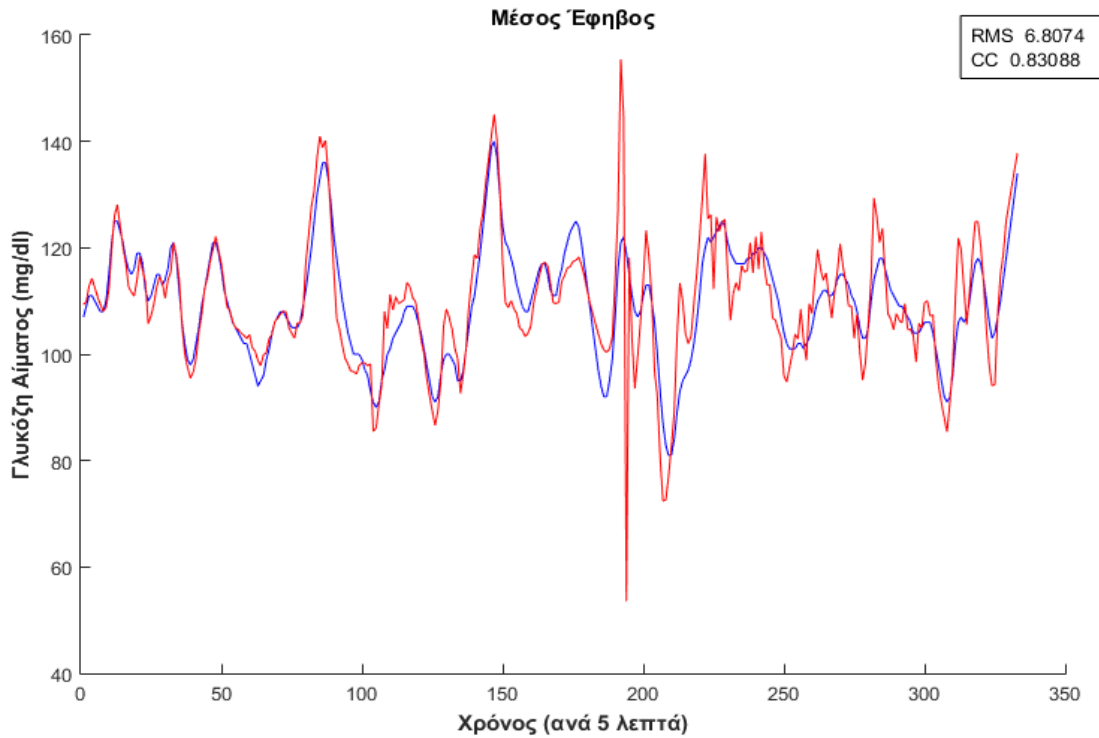
### Μέσος Ενήλικας



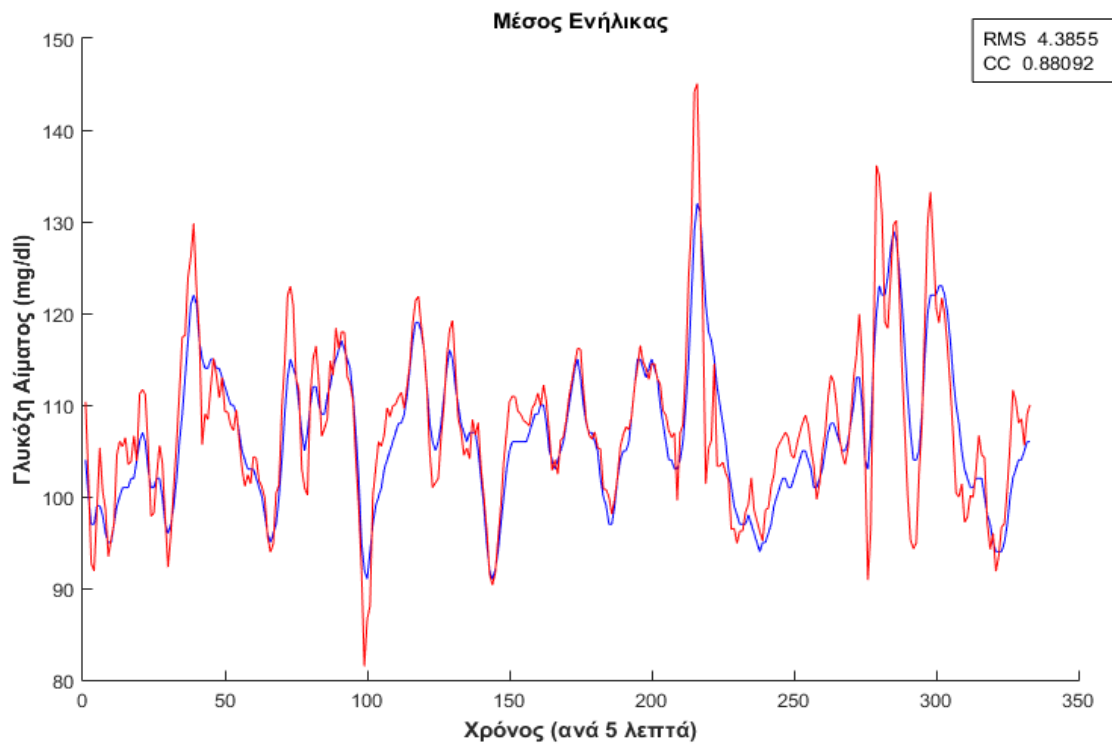
**Σχήμα 22:** Απεικόνιση προβλέψεων (κόκκινη γραμμή) και μετρήσεων της ΔΣΜΓ (μπλε γραμμή) των επιπέδων γλυκόζης με χρονικό οριζόντα πρόβλεψης 5 λεπτά.



**Σχήμα 22:** Απεικόνιση προβλέψεων (κόκκινη γραμμή) και μετρήσεων της ΔΣΜΓ (μπλε γραμμή) των επιπέδων γλυκόζης με χρονικό οριζόντα πρόβλεψης 5 λεπτά.



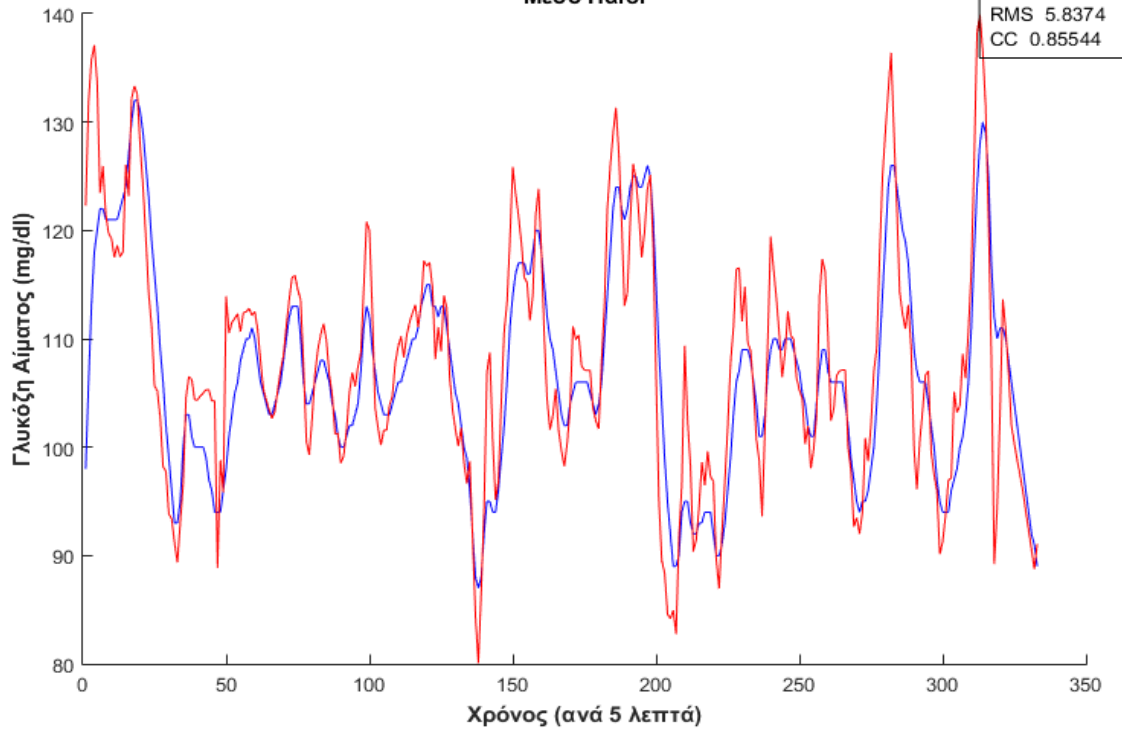
**Σχήμα 23:** Απεικόνιση προβλέψεων (κόκκινη γραμμή) και μετρήσεων της ΔΣΜΓ (μπλε γραμμή) των επιπέδων γλυκόζης με χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτά.



**Σχήμα 23:** Απεικόνιση προβλέψεων (κόκκινη γραμμή) και μετρήσεων της ΔΣΜΓ (μπλε γραμμή) των επιπέδων γλυκόζης με χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτά.



Μέσο Παιδί

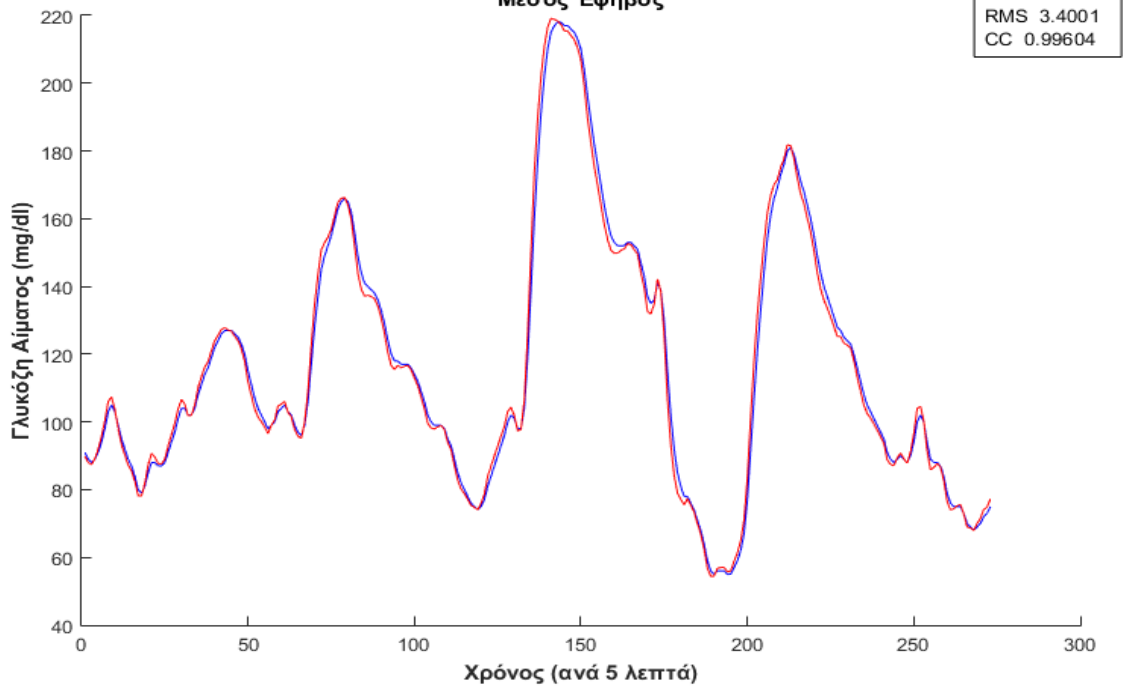


**Σχήμα 23:** Απεικόνιση προβλέψεων (κόκκινη γραμμή) και μετρήσεων της ΔΣΜΓ (μπλε γραμμή) των επιπέδων γλυκόζης με χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτά.

Στα σχήματα 20, 21 παρουσιάζονται τα διαγράμματα γλυκόζης των μέσων ασθενών (μέσος ενήλικας, μέσος έφηβος, μέσο παιδί). Απεικονίζονται οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ για την πρώτη μέρα του σενάριου προσομοίωσης του πίνακα 3 και οι προβλέψεις των επιπέδων γλυκόζης από τον αλγόριθμο ελέγχου του ελεγκτή για χρονικό ορίζοντα προβλέψεων 5 λεπτών και 30 λεπτών αντίστοιχα. Με την κόκκινη γραμμή απεικονίζονται οι προβλέψεις  $\hat{y}_{k+j+1|k}$  για  $j = 0$  ή  $j = 5$  και με την μπλε γραμμή οι μετρήσεις της γλυκόζης από την ΔΣΜΓ. Επίσης σε κάθε διάγραμμα αναγράφεται η Τετραγωνική Ρίζα της Μέσης Τετραγωνικής Απόκλισης και ο Συντελεστής Συσχέτισης των δύο χρονοσειρών.

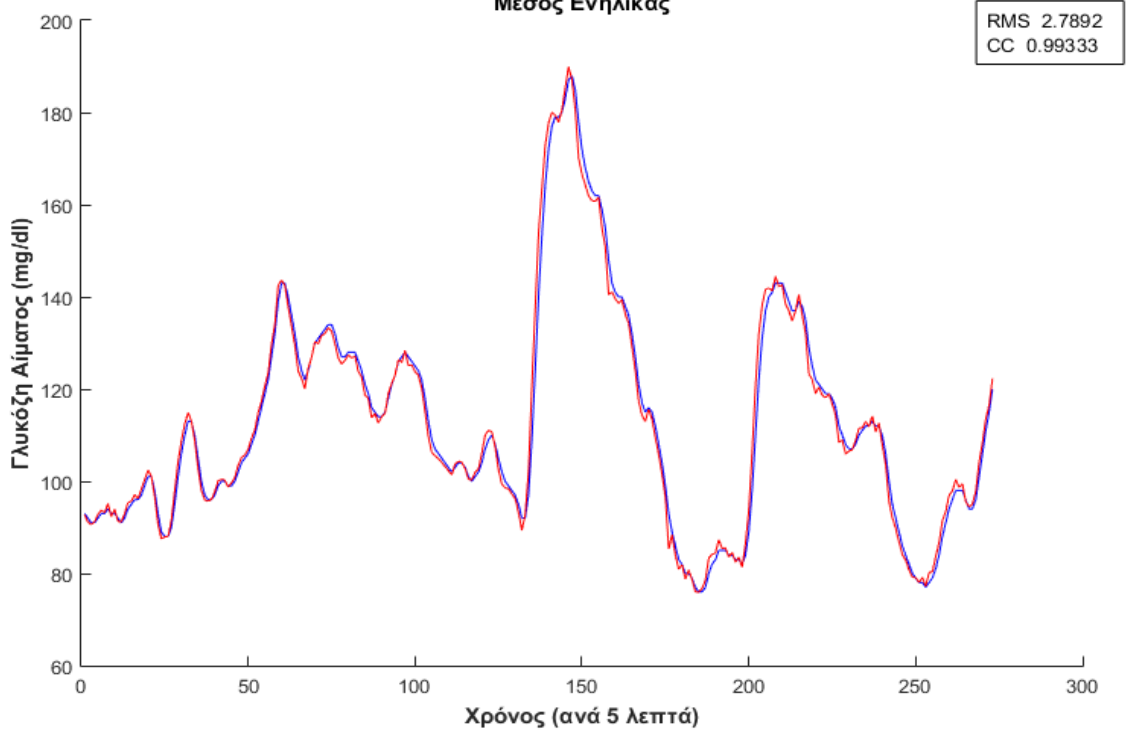


### Μέσος Έφηβος

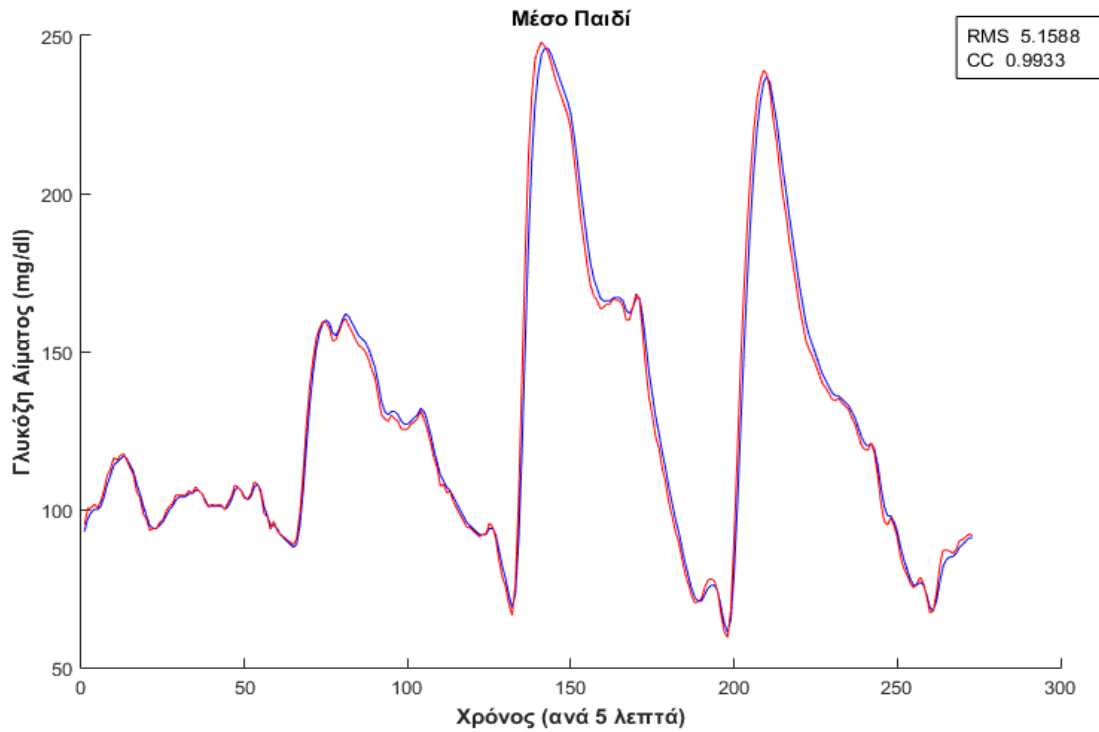


**Σχήμα 24:** Απεικόνιση προβλέψεων (κόκκινη γραμμή) και μετρήσεων της ΔΣΜΓ (μπλε γραμμή) των επιπέδων γλυκόζης με χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 5 λεπτά.

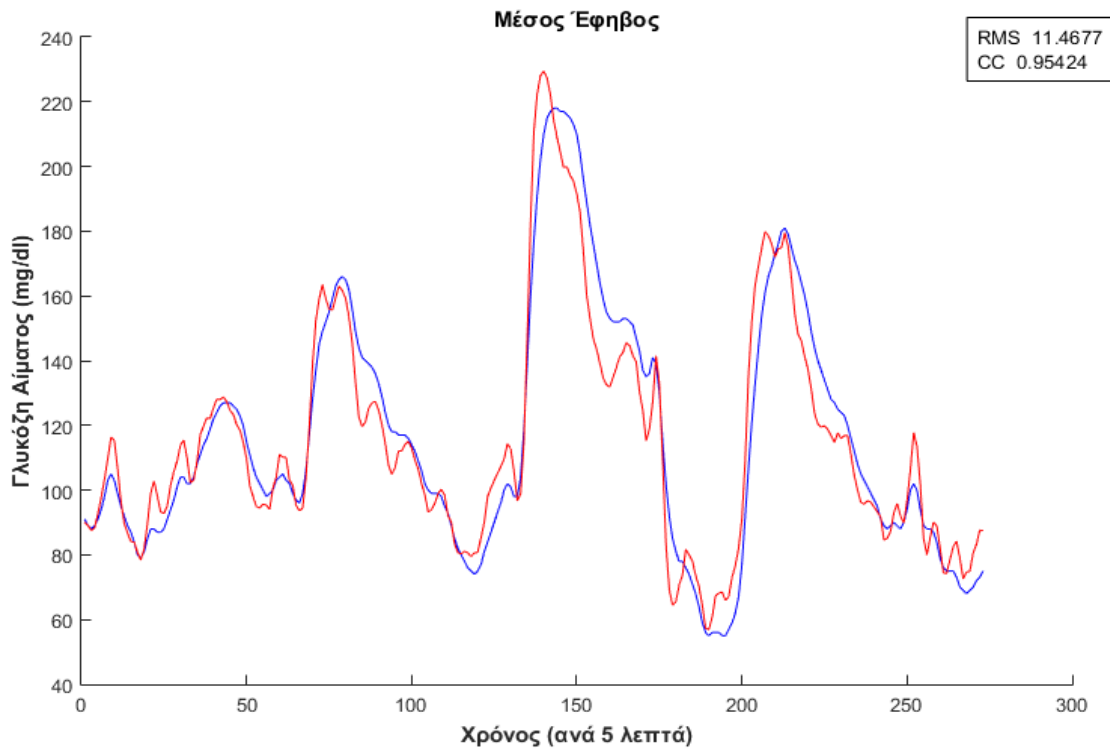
### Μέσος Ενήλικας



**Σχήμα 24:** Απεικόνιση προβλέψεων (κόκκινη γραμμή) και μετρήσεων της ΔΣΜΓ (μπλε γραμμή) των επιπέδων γλυκόζης με χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 5 λεπτά.



**Σχήμα 24:** Απεικόνιση προβλέψεων (κόκκινη γραμμή) και μετρήσεων της ΔΣΜΓ (μπλε γραμμή) των επιπέδων γλυκόζης με χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 5 λεπτά.

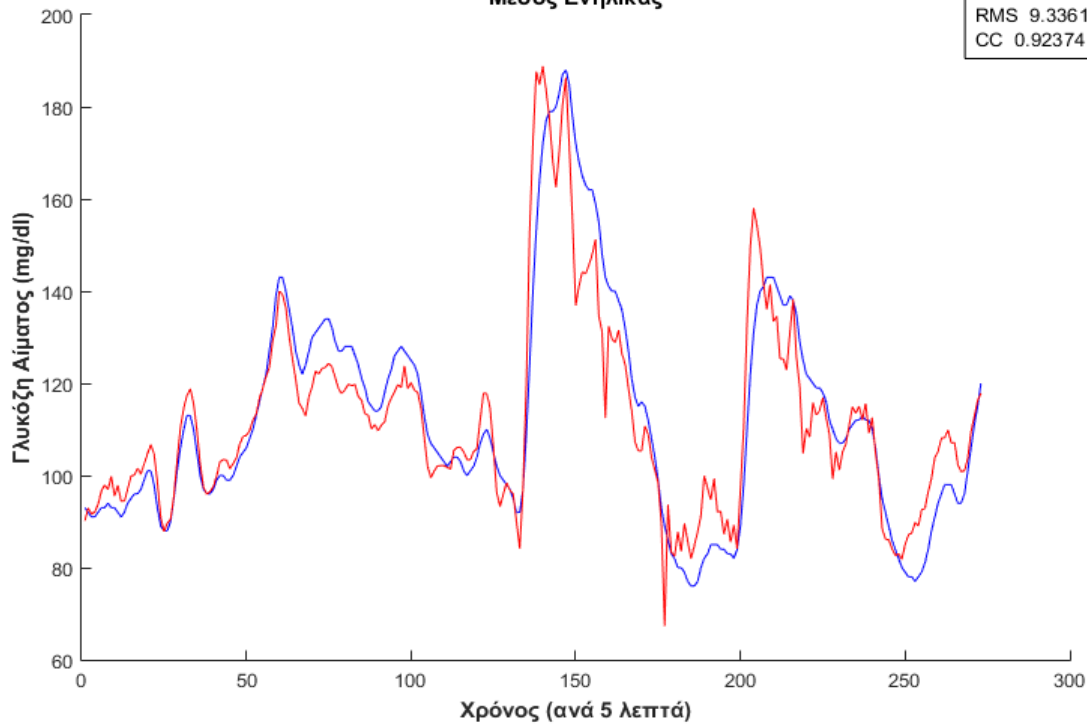


**Σχήμα 25:** Απεικόνιση προβλέψεων (κόκκινη γραμμή) και μετρήσεων της ΔΣΜΓ (μπλε γραμμή) των επιπέδων γλυκόζης με χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτά.

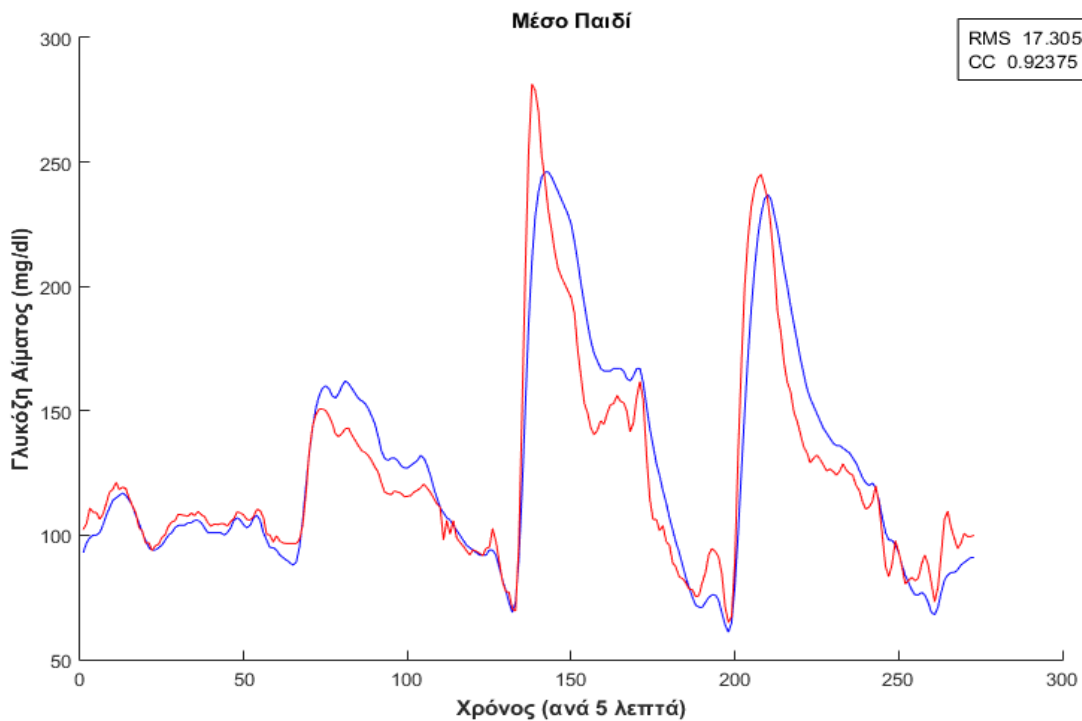




### Μέσος Ενήλικας



**Σχήμα 25:** Απεικόνιση προβλέψεων (κόκκινη γραμμή) και μετρήσεων της ΔΣΜΓ (μπλε γραμμή) των επιπέδων γλυκόζης με χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτά.



**Σχήμα 25:** Απεικόνιση προβλέψεων (κόκκινη γραμμή) και μετρήσεων της ΔΣΜΓ (μπλε γραμμή) των επιπέδων γλυκόζης με χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτά.



## 5.3 Αξιολόγηση Αλγορίθμου Ελέγχου Γλυκόζης

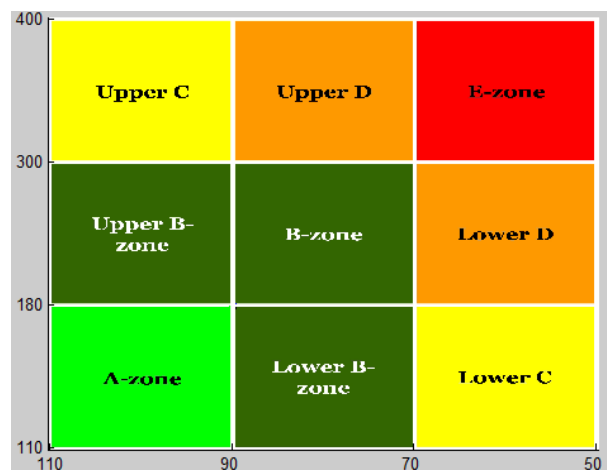
Η αξιολόγηση του ελεγκτή γίνεται μέσω υπολογιστικών πειραμάτων με τη χρήση του προσομοιωτή Una Radona για τους 30 ασθενείς και τους μέσους όρους τους. Το σύστημα ελέγχου δοκιμάζεται σε ανακρίβειες λόγω της ΔΣΜΓ, σε καθυστερήσεις λόγω της χρήσης του αισθητήρα στον υποδόριο χώρο και στην προσαρμογή στις διαφοροποιήσεις μεταξύ των ασθενών. Τα πειράματα, ακολουθούν το διατροφικό σενάριο του πίνακα 3 και έχουν διάρκεια 2 ημερών. Σκοπός της αξιολόγησης είναι να διαπιστωθεί η ποιότητα του ελεγκτή ως προς την διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης σε ευγλυκαιμικά όρια, την αποφυγή σοβαρών υπεργλυκαιμικών-υπογλυκαιμικών επεισοδίων, την διαχείριση των προγευματικών, μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης και την ικανότητα του ελεγκτή να διαχειρίζεται καταστάσεις νηστείας που παρατηρούνται τις βραδινές ώρες μεταξύ πρώτου και δεύτερου 24ώρου.

Χρησιμοποιούνται 3<sup>α</sup> διαφορετικά κριτήρια μέσω των οποίων λαμβάνουμε μια καλή εικόνα για την ποιότητα του ελεγκτή.

1. Το πρώτο κριτήριο είναι οι γραφικές παραστάσεις των αποτελεσμάτων ελέγχου της γλυκόζης για το σενάριο προσομοίωσης του πίνακα 3. Στις γραφικές παραστάσεις οπτικοποιούνται τα επίπεδα γλυκόζης των ασθενών μαζί με τις μετρήσεις του αισθητήρα και την εγχεόμενη ινσουλίνη και γλυκαγόνη για κάθε λεπτό. Παρουσιάζονται 2 γραφικές παραστάσεις για κάθε ασθενή μία με την εγχεόμενη ινσουλίνη και μία για την εγχεόμενη γλυκαγόνη αντίστοιχα. Μέσω των γραφικών παραστάσεων διαφαίνονται οι ταλαντώσεις γύρω από το σημείο ισορροπίας των 110mg/dl και οι καθυστερήσεις του υποδόριου αισθητήρα σε σχέση με τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Επίσης μπορεί να παρατηρηθεί αν υπάρχει συνεχής κορεσμός στην διοχέτευση των ορμονών όπως επίσης και αν τα επίπεδα γλυκόζης ξεπερνούν το υψηλό όριο των 180mg/dl ή το χαμηλό όριο των 70mg/dl και σε πια χρονική στιγμή συμβαίνει αυτό (προγευματική – μεταγευματική).
2. Το δεύτερο κριτήριο είναι η γραφική Ανάλυση Πλέγματος της Μεταβλητότητας Ελέγχου (CVGA). Στην εργασία παρατίθενται 3ης τέτοιες γραφικές αναλύσεις μία για κάθε ομάδα ασθενών (ενήλικες, έφηβοι, παιδιά). Ο άξονας του x αναπαριστά τις ελάχιστες τιμές γλυκόζης και ο άξονας του y τις μέγιστες. Η γραφική παράσταση χωρίζεται σε ένα πλέγμα από 9 διαφορετικές ζώνες για την ταξινόμηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Κάθε προσομοίωση γλυκαιμικού ελέγχου χαρακτηρίζεται από ένα σημείο πάνω στο πλέγμα το οποίο ορίζει ανώτερα και κατώτερα όρια των επιπέδων γλυκόζης με διάστημα εμπιστοσύνης μεγαλύτερο από 95%. Οι εννέα ζώνες που χαρακτηρίζουν τον έλεγχο είναι:



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



Σχήμα 26: Control Variability Grid Analysis (CVGA).



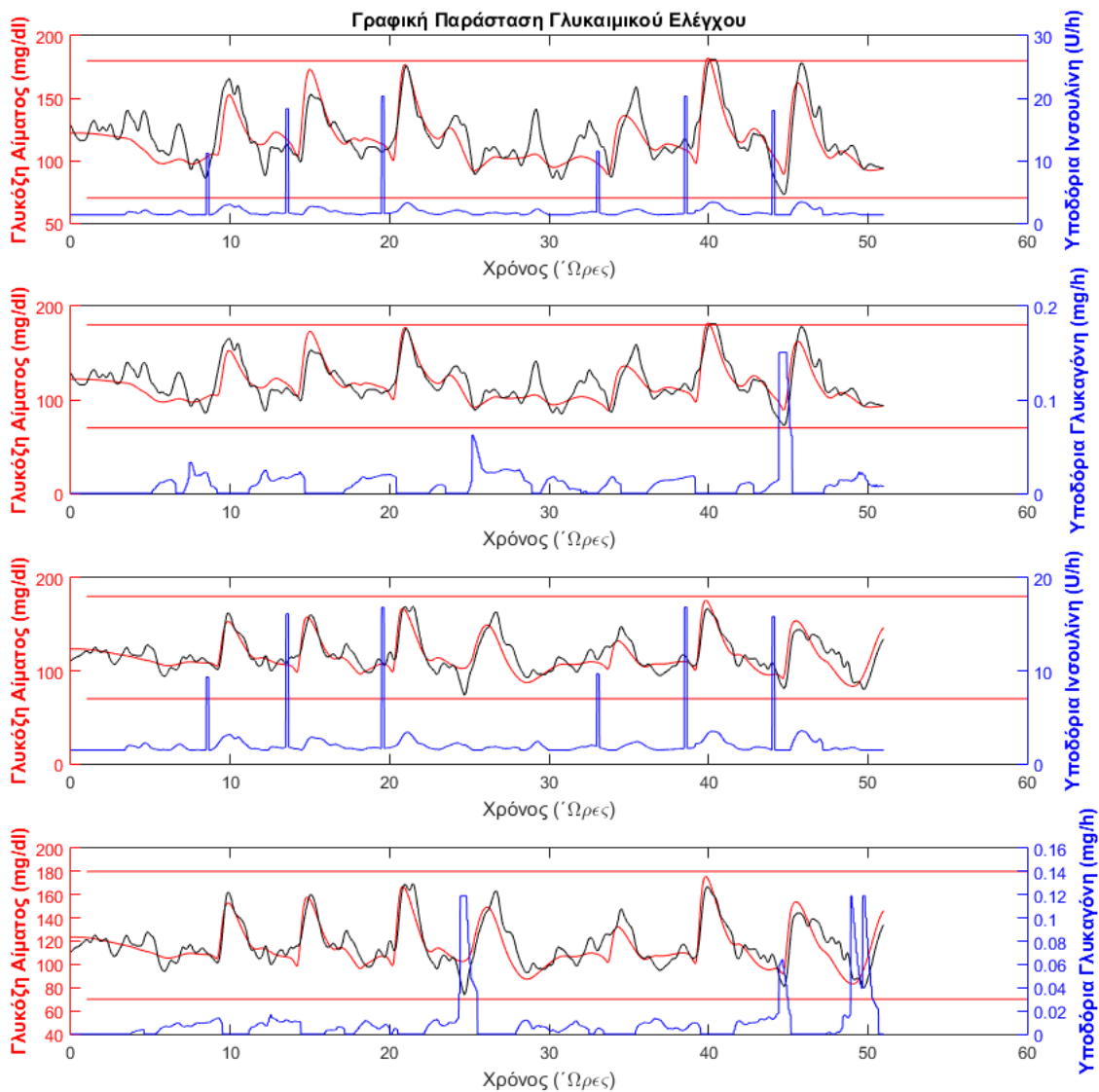
3. Το τρίτο κριτήριο είναι σημαντικές τιμές που προκύπτουν από τα πειράματα και μπορούν να χαρακτηρίσουν την ποιότητας του ελεγκτή. Οι τιμές που εξετάζονται στην παρούσα εργασία είναι οι εξής:
- Μέση τιμή των επιπέδων της γλυκόζης. Πρέπει να είναι μέσα σε ευγλυκαιμικά όρια και κοντά στην τιμή που ορίζεται ως στόχος (110 mg/dl).
  - Η μέση τιμή των προγευματικών επιπέδων γλυκόζης αίματος. Υπολογίζεται ως η μέση τιμή της γλυκόζης αίματος για το χρονικό διάστημα της μιας ώρας πριν την κατανάλωση του γεύματος.
  - Η μέση τιμή των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης αίματος. Υπολογίζεται ως η μέση τιμή της γλυκόζης αίματος για το χρονικό παράθυρο 60-120 λεπτά μετά την λήψη γεύματος.
  - Ποσοστό του χρόνου που αντιστοιχεί σε επίπεδα γλυκόζης χαμηλότερα από το κατώτερο αποδεκτό όριο των 70 mg/dl (υπογλυκαιμίες).
  - Ποσοστό του χρόνου που αντιστοιχεί σε επίπεδα γλυκόζης υψηλότερα από το ανώτερο αποδεκτό όριο των 180 mg/dl (υπεργλυκαιμίες).
  - Ποσοστό του χρόνου που αντιστοιχεί σε επίπεδα γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων (70 mg/dl έως 180 mg/dl).
  - Δείκτης κινδύνου γλυκόζης αίματος (Blood Glucose Risk Index-BGRI). Βασίζεται σε κανονικοποιημένα επίπεδα γλυκόζης ώστε το διάστημα απο 20-400 mg/dl να είναι συμμετρικό ως προς τα 112.5 mg/dl, αποδίδοντας κατάλληλα βάρη. Ο δείκτης κινδύνου γλυκόζης αίματος υπολογίζεται απο το άθροισμα των LBGI, HBGI.
  - Χαμηλός δείκτης γλυκόζης στο αίμα (Low Blood Glucose Index-LBGI). Για τιμές μεγαλύτερες των 112.5 mg/dl αποδίδονται μηδενικά βάρη. Για τιμές μικρότερες των 112.5 mg/dl αποδίδονται βάρη τα οποία αυξάνονται σταδιακά με μέγιστη τιμή το 100 στα 20 mg/dl, καθώς μειώνονται οι συγκεντρώσεις. Η τιμή του δείκτη υπολογίζεται απο το μέσο όρο των κανονικοποιημένων τιμών.
  - Υψηλός δείκτης γλυκόζης στο αίμα (How Blood Glucose Index-HBGI). Για τιμές μικρότερες των 112.5 mg/dl αποδίδονται μηδενικά βάρη. Για τιμές μεγαλύτερες των 112.5 mg/dl αποδίδονται βάρη τα οποία αυξάνονται σταδιακά με μέγιστη τιμή το 100 στα 400 mg/dl, καθώς αυξάνονται οι συγκεντρώσεις. Η τιμή του δείκτη υπολογίζεται απο το μέσο όρο των κανονικοποιημένων τιμών.
  - Συνολική ημερήσια δόση ινσουλίνης (Total Daily Insulin Dose-TDID).
  - Συνολική ημερήσια δόση γλυκαγόνης (Total Daily Glucagon Dose-TDGD).

Για την αξιολόγηση του αλγορίθμου ελέγχου που αναπτύχθηκε στην παράγραφο 4, χρησιμοποιήθηκε ο προσομοιωτής Una Padova σε περιβάλλον matlab. Στις προσομοιώσεις εκτός του αλγορίθμου ελέγχου, χρησιμοποιείται ο βασικός ρυθμός και οι προγευματικές δόσεις ινσουλίνης που προτείνει η μεθοδολογία της παραγράφου 4. Τα αποτελέσματα της



προσομοίωσης οπτικοποιούνται στα σχήματα και του πίνακες που ακολουθούν. Πιο συγκεκριμένα στα σχήματα 23, 25, 27 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των Ενηλίκων, Εφήβων και Παιδιών αντίστοιχα. Για κάθε ομάδα ασθενών στα αντίστοιχα σχήματα 24, 26, 28 φαίνεται η CVGA ανάλυση. Σημαντικά αριθμητικά δεδομένα που προκύπτουν από τις προσομοιώσεις παρατίθενται στους πίνακες 4, 5 και 6.

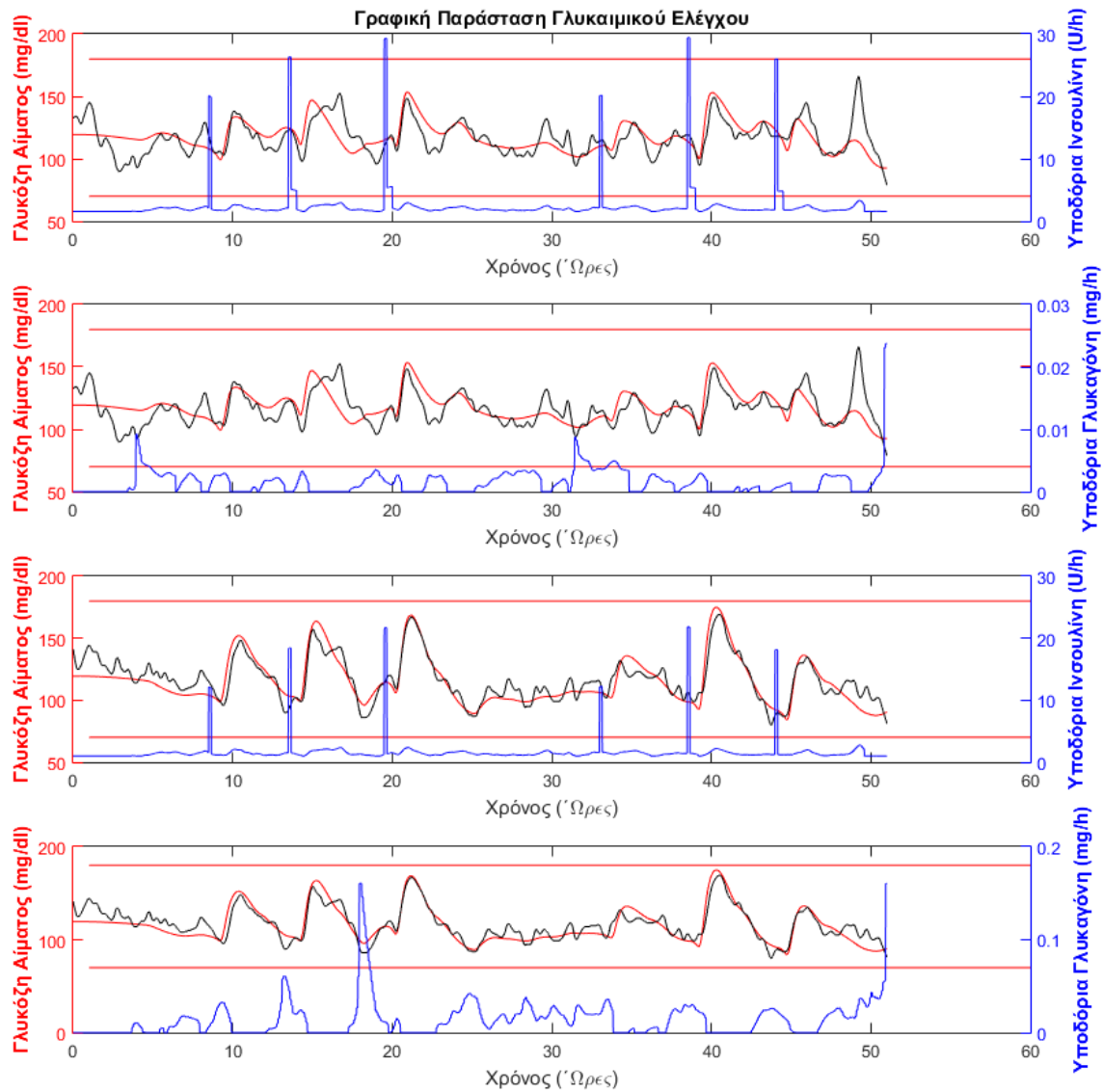
### 5.3.1 Αποτελέσματα Ενηλίκων



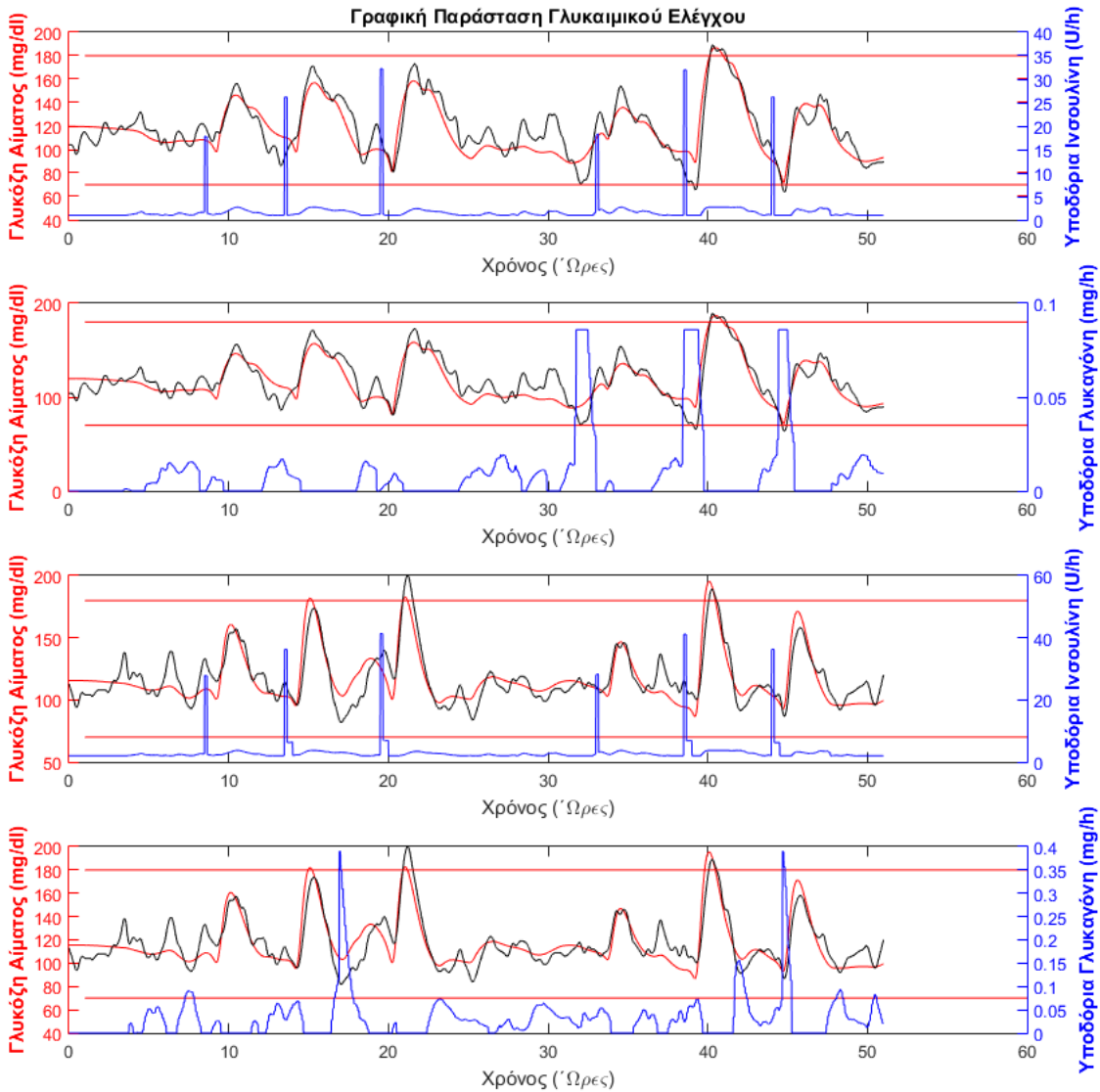
**Σχήμα 27:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Ενήλικες 1,2. Σε κάθε Ενήλικα αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις



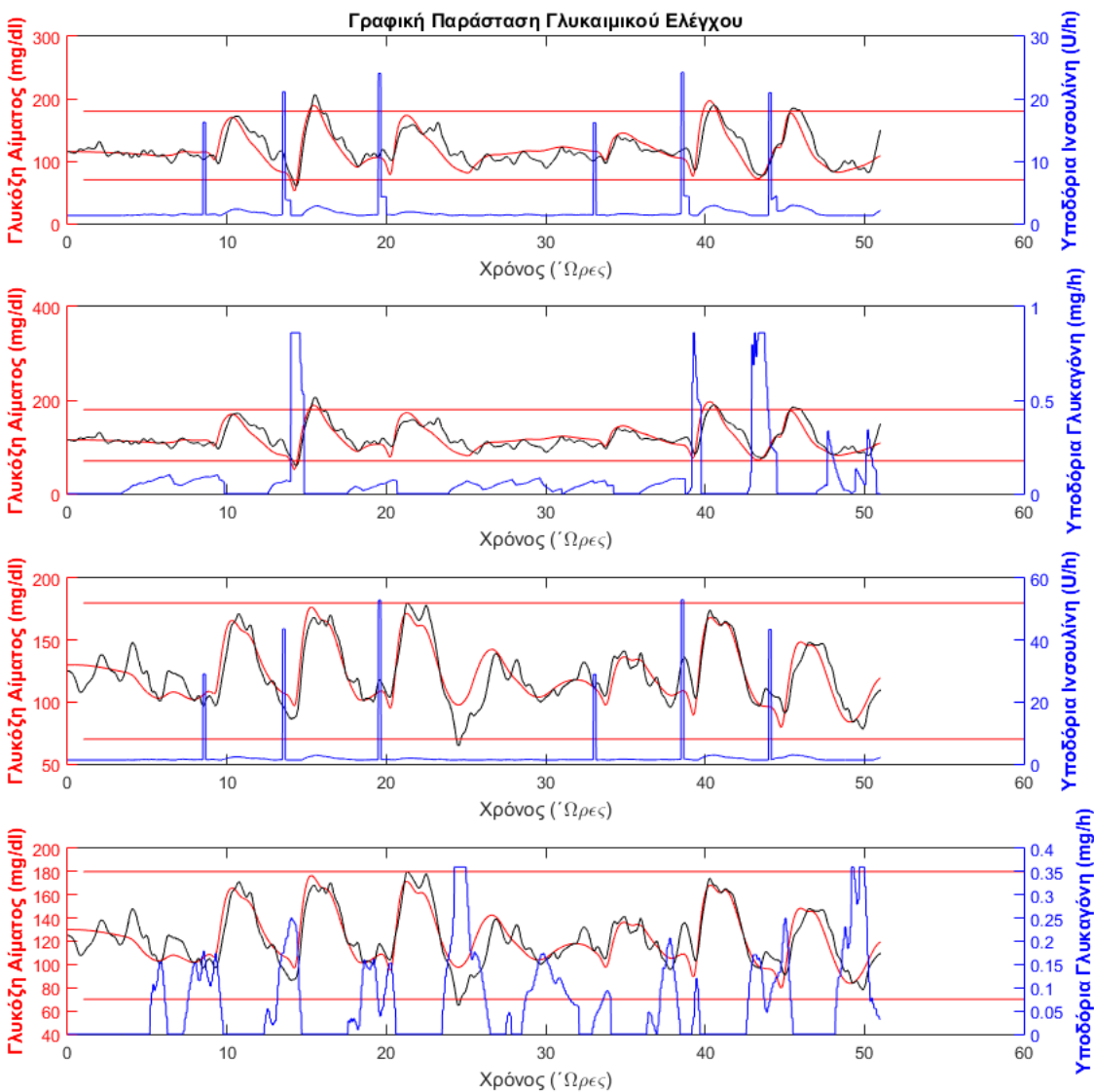
γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.



**Σχήμα 27:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Ενήλικες 3,4. Σε κάθε Ενήλικα αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.

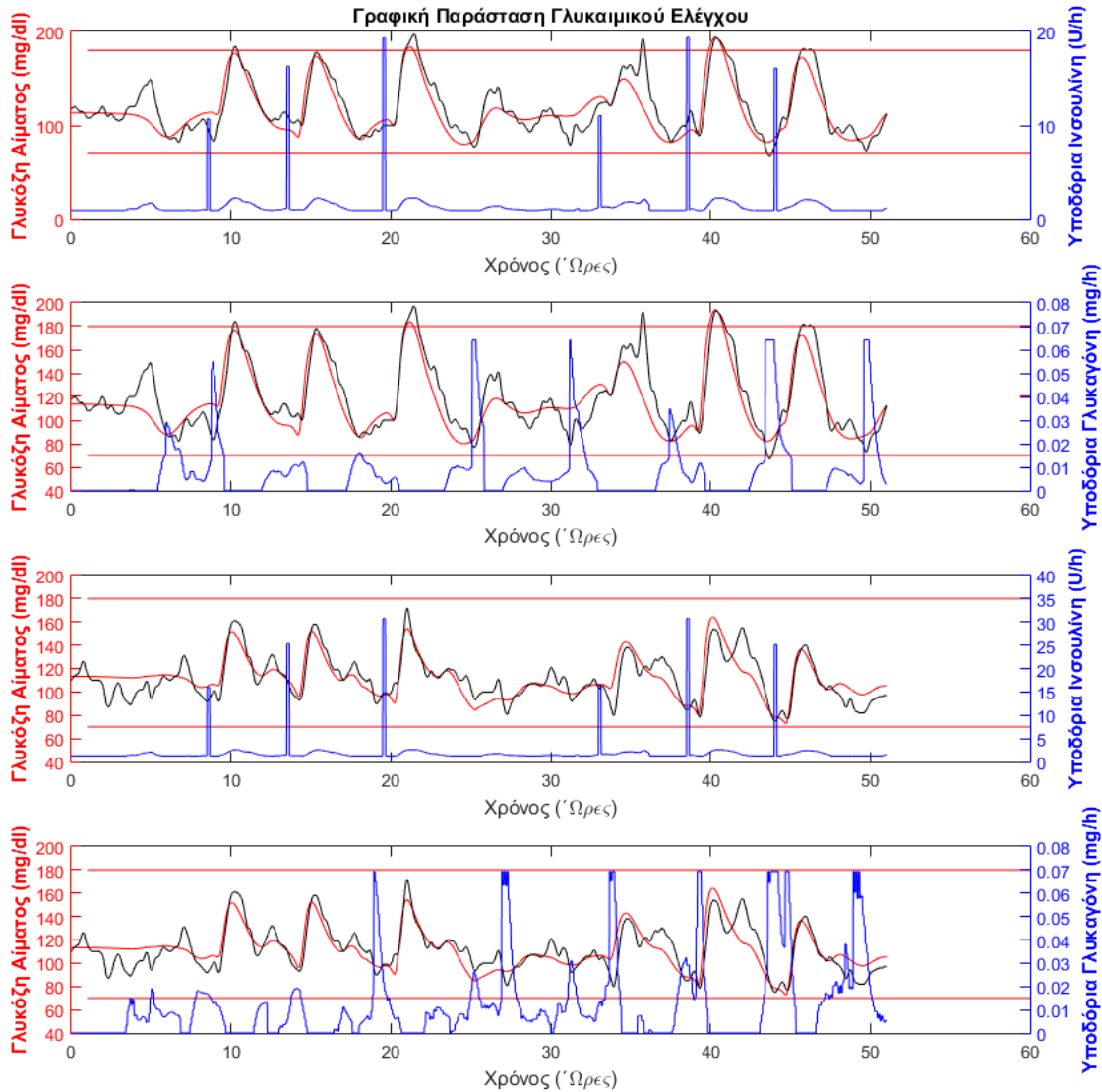


**Σχήμα 27:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Ενήλικες 5,6. Σε κάθε Ενήλικα αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.

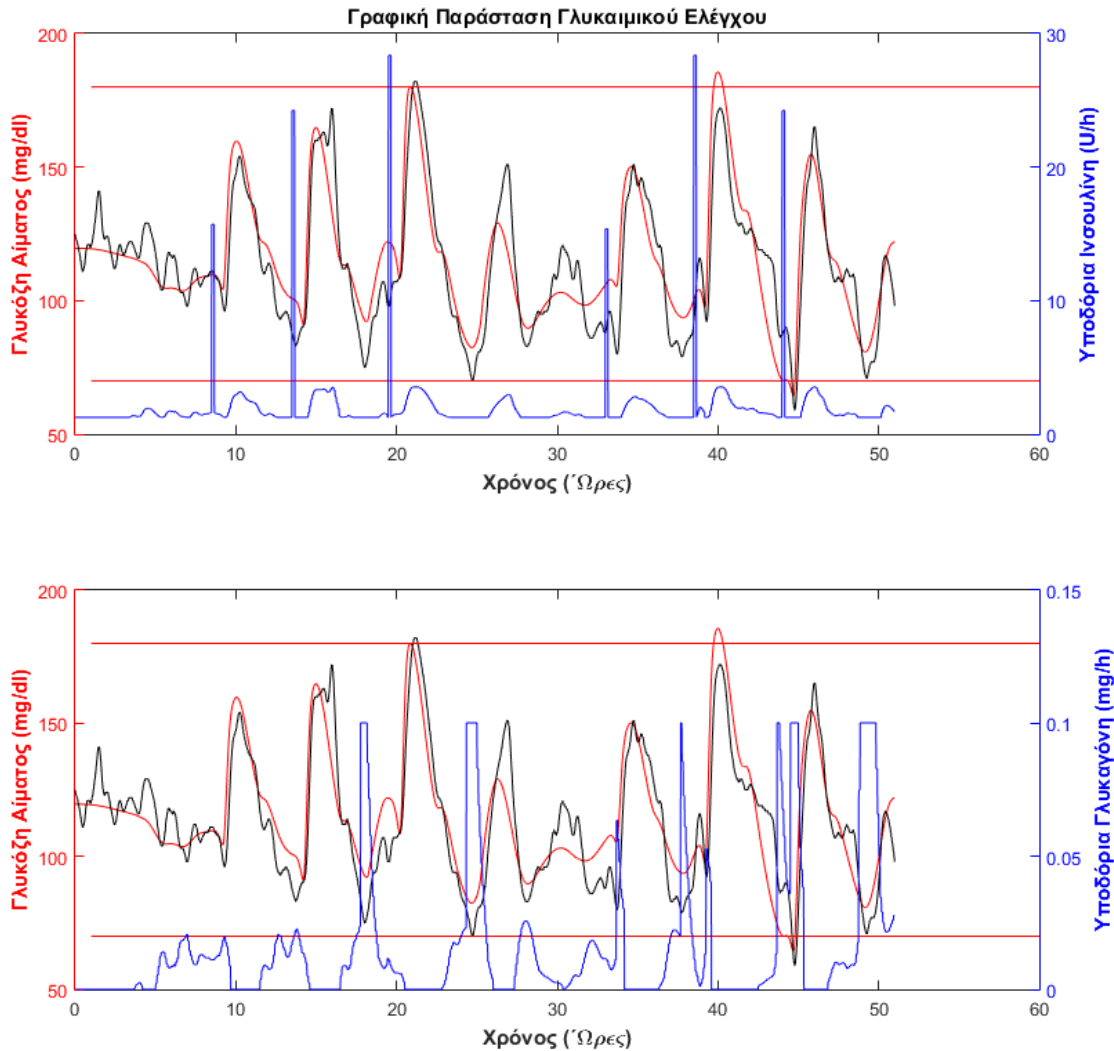


**Σχήμα 27:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Ενήλικες 7,8. Σε κάθε Ενήλικα αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.





**Σχήμα 27:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Ενήλικες 9,10. Σε κάθε Ενήλικο αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.

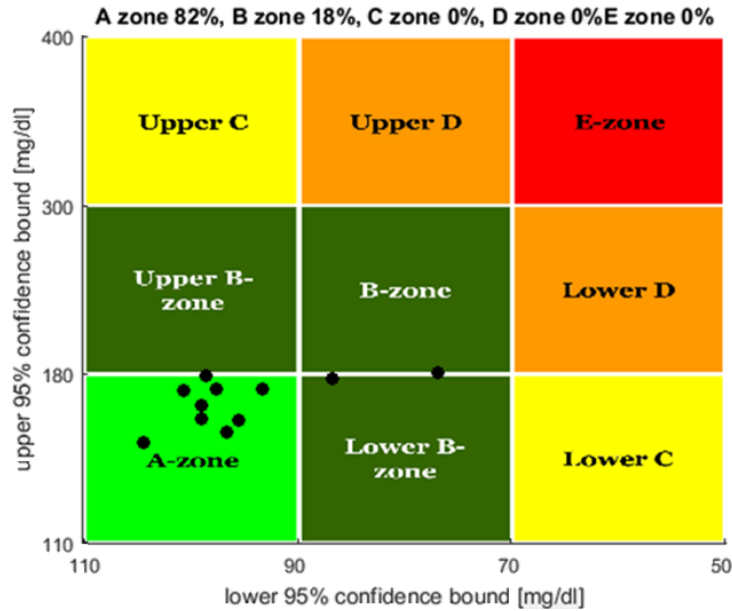


**Σχήμα 27:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης του Μέσου Ενήλικα. Αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.

Παρατηρώντας τις γραφικές παραστάσεις του γλυκαιμικού ελέγχου που προκύπτουν από τις προσομοιώσεις των 10 ενήλικων και του μέσου ενήλικα φαίνεται η ευρωστία του ελεγκτή. Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις τα επίπεδα γλυκόζης παραμένουν εντός ευγλυκαιμικών ορίων. Σε περιόδους νηστείας ο αλγόριθμος ελέγχου δεν επηρεάζεται από τις ανακρίβειες της ΔΣΜΓ και τα επίπεδα γλυκόζης ισορροπούν στα επίπεδα του στόχου ομαλά. Η έγχυση της γλυκαγόνης δεν αποσταθεροποιεί το σύστημα και αποτρέπει υπογλυκαιμικά επεισόδια. Οι προγευματικές δόσεις ινσουλίνης δεν επιφέρουν υπογλυκαιμίες πριν την λήψη του γεύματος και καταφέρνουν να ελέγξουν την ραγδαία αύξηση της γλυκόζης μετά από κάθε λήψη γεύματος, εκτός της περίπτωσης του ενήλικα 7 και του μέσου ενήλικα όπου παρατηρούνται



υπογλυκαιμικά επεισόδια περιορισμένης όμως διάρκειας και όχι κρίσιμα χάρη στην γρήγορη δράση της γλυκαγόνης.



**Σχήμα 28:** Η CVGA ανάλυση για τους ενήλικες.

Η CVGA ανάλυση του σχήματος 24 επαληθεύει την ικανοποιητική λειτουργία του ελεγκτή Το 82% των ασθενών με διάστημα εμπιστοσύνης 95% έχει ελάχιστη και μέγιστη συγκέντρωση γλυκόζης μέσα στα όρια των 90-180 mg/dl δηλαδή στην ζώνη Α. Το υπόλοιπο 18% ανήκει στην κλινικά αποδεκτή ζώνη Β με μικρή έφεση προς την υπογλυκαιμία. Επομένως ο ελεγκτής επιτυγχάνει την πρόληψη των υπεργλυκαιμικών επεισοδίων, αποφεύγοντας παράλληλα τα υπογλυκαιμικά επεισόδια.

**Πίνακας 4:** Παράθεση σημαντικών αποτελεσμάτων από την προσομοίωση των Ενηλίκων.

	Μέση τιμή γλυκόζης αίματος (mg/dl)	Προγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	Μεταγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	Υπογλυκαιμία(%)	Υπεργλυκαιμία(%)	Φυσιολογική γλυκαιμία (%)	LBGI	HBGI	BGRI	TDID	TDGD
Ενήλικας 1	116.3	112.4	146.2	0	0.49	99.50	0.22	0.62	0.85	45.72	0.25
Ενήλικας 2	115.6	108.7	137.7	0	0	100.00	0.22	0.52	0.75	48.59	0.22
Ενήλικας 3	118.0	118.2	133.0	0	0	100.00	0.05	0.32	0.37	58.97	0.03
Ενήλικας 4	115.5	106.9	148.3	0	0	100.00	0.28	0.60	0.88	37.43	0.35
Ενήλικας 5	116.4	106.0	147.6	0	1.63	98.36	0.38	0.77	1.15	43.19	0.24
Ενήλικας 6	117.3	111.8	153.4	0	2.32	97.67	0.17	0.77	0.94	79.10	0.77

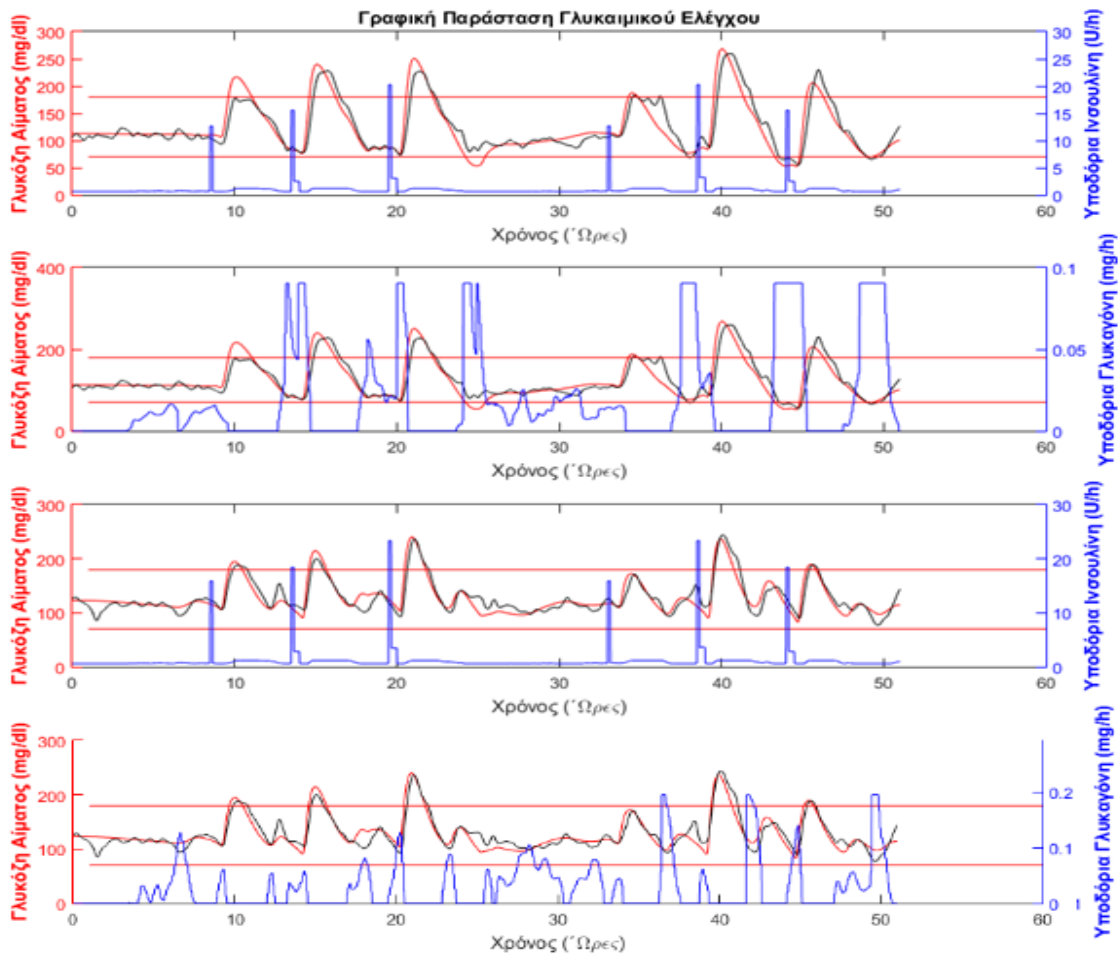


Ενήλικας 7	117.7	106.2	162.4	0.84	2.97	96.17	0.65	1.02	1.67	48.74	1.82
Ενήλικας 8	122.8	108.0	155.9	0	0	100.00	0.20	1.07	1.27	61.17	1.60
Ενήλικας 9	115.8	105.9	159.5	0	2.67	97.32	0.63	1.03	1.66	37.03	0.20
Ενήλικας 10	111.7	102.8	137.5	0	0	100.00	0.41	0.34	0.76	49.67	0.30
Μέσος Ενήλικας	115.3	107.7	148.8	0.84	1.17	97.97	0.56	0.75	1.32	48.88	0.39
Μέση Τιμή (± Τυπική Απόκλιση)	116.6 (2.6)	108.6 (4.1)	148.2 (9.3)	0.15 (0.34)	1.02 (1.18)	98.8 (1.37)	0.34 (0.20)	0.71 (0.26)	1.06 (0.40)	50.7 (12.0)	0.56 (0.59)

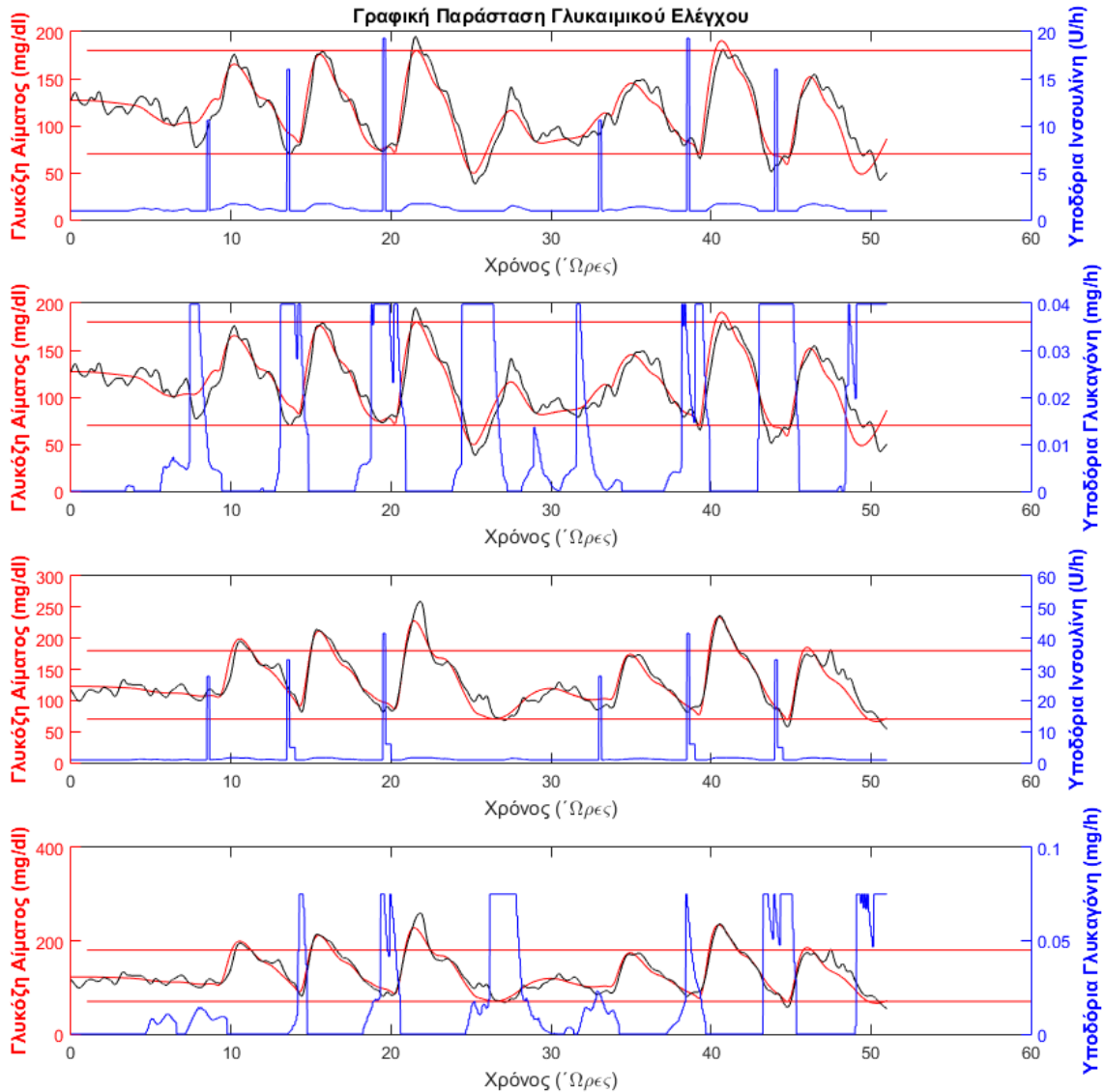
Εξετάζοντας τις τιμές του πίνακα 4 για τους ενήλικες προκύπτουν αξιολογικά συμπεράσματα για την ποιότητα του ελεγκτή. Οι μέσες τιμές γλυκόζης είναι χαμηλές και κοντά στον επιλεγμένο στόχο των 110 mg/dl. Οι προγευματικές μέσες τιμές γλυκόζης βρίσκονται επίσης κοντά στο επίπεδο των 110 mg/dl αποδεικνύοντας την ορθή λειτουργία ελέγχου. Οι μεταγευματικές μέσες τιμές έχουν μέσο όρο 148 mg/dl αλλά είναι ελαφρός αυξημένες αλλά μέσα στα ευγλυκαιμικά όρια επιβεβαιώνοντας τη σωστή διαχείριση των γευμάτων. Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια των δύο ασθενών παρατηρούμε ότι είναι μικρής διάρκειας και τα υπεργλυκαιμικά επεισόδια απασχολούν περίπου το 1% του συνολικού χρόνου προσομοίωσης των ενήλικων. Επίσης τα αριθμητικά δεδομένα του πίνακα, επιβεβαιώνουν την CVGA ανάλυση αφού οι ασθενής βρίσκονται εντός ευγλυκαιμικών ορίων πάνω από το 96% του συνολικού χρόνου προσομοίωσης στην χειρότερη περίπτωση. Ο χαμηλός και υψηλός δείκτης γλυκόζης στο αίμα βρίσκονται στο χαμηλό όριο επικινδυνότητας (< 2.5) με μέσες τιμές 0.34 και 0.71 αντίστοιχα, επαληθεύοντας την μη ύπαρξη σοβαρού κινδύνου υπεργλυκαιμίας ή υπογλυκαιμίας. Το ίδιο ισχύει και τον δείκτη επικινδυνότητας γλυκόζης στο αίμα (BGRI) με μέση τιμή 1.06 μαρτυρώντας την επίτευξη ορθού γλυκαιμικού ελέγχου. Το σύνολο της ινσουλίνης που διοχετεύεται στους ασθενής ημερησίως από τον ελεγκτή έχει μέσο όρο 50U/day. Σε σύγκριση με τις συμβατικές μεθόδους θεραπείας του Διαβήτη, οι τιμές της συνολικής ημερήσιας δόσης ινσουλίνης (TDID) που προτείνει ο ελεγκτής μπορούν να χαρακτηριστούν αυξημένες. Οι συνιστάμενες δόσεις γλυκαγόνης για τους ενήλικες και τους εφήβους είναι περίπου 1 mg ημερησίως, γιατί η γλυκαγόνη σε μεγαλύτερες δόσεις προκαλεί παρενέργειες. Από τον πίνακα 4 παρατηρούμε ότι σε ορισμένους ασθενής ο ελεγκτής διοχετεύει μεγαλύτερες ποσότητες γλυκαγόνης από τις προτεινόμενες.



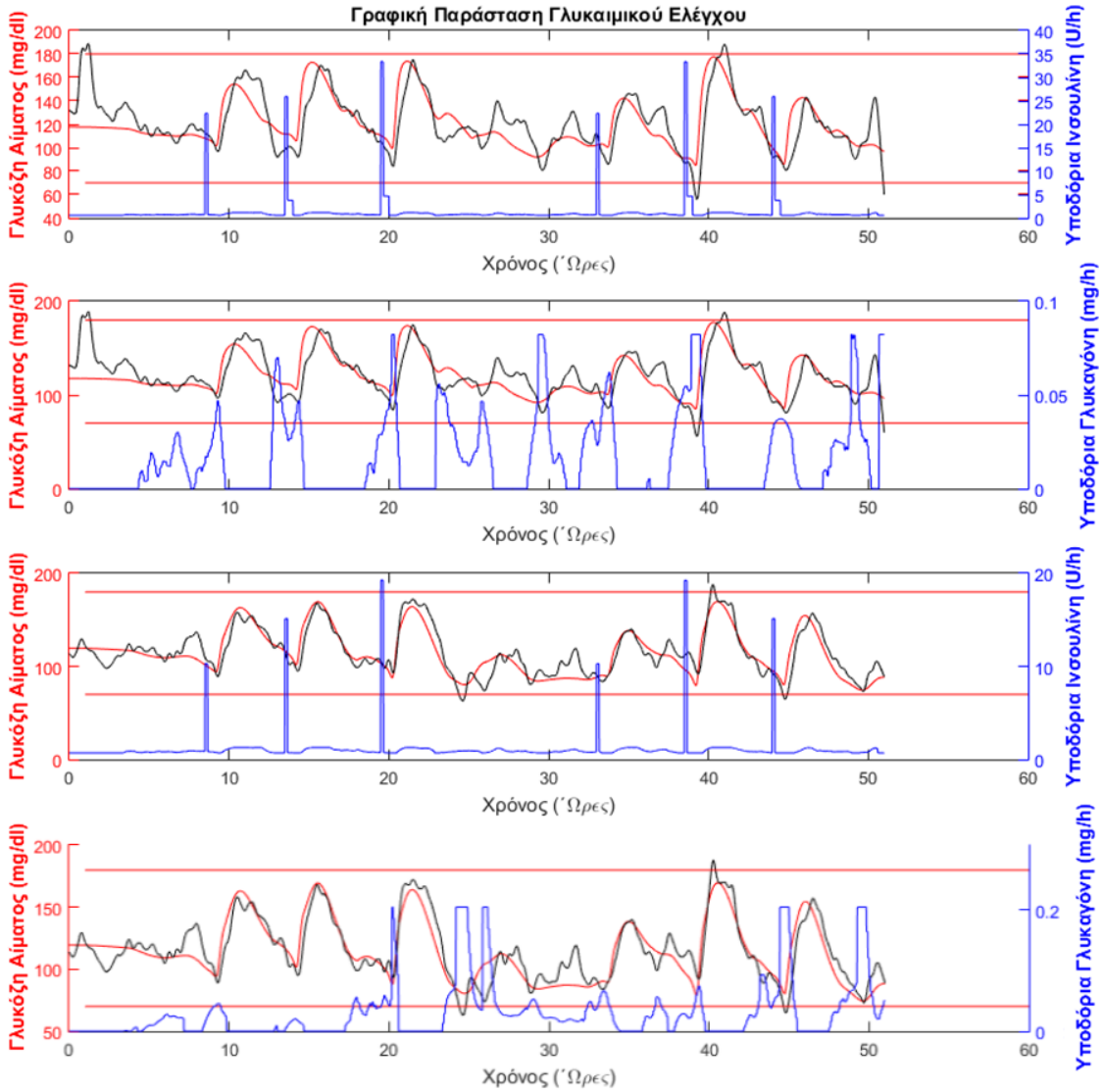
### 5.3.2 Αποτελέσματα Εφήβων



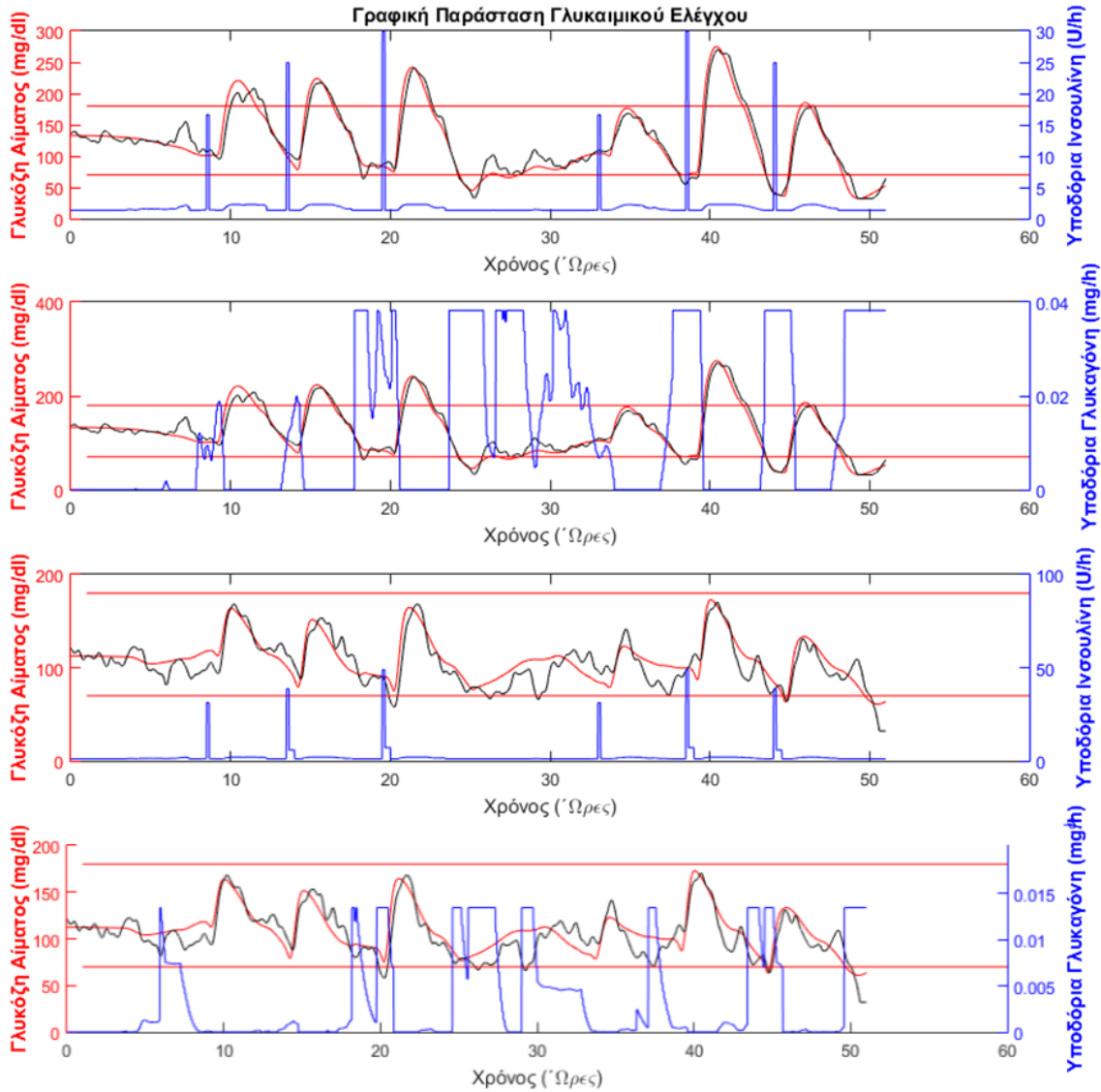
**Σχήμα 25:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Έφηβους 1,2. Σε κάθε Έφηβο αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.



**Σχήμα 29:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Έφηβους 3,4. Σε κάθε Έφηβο αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.

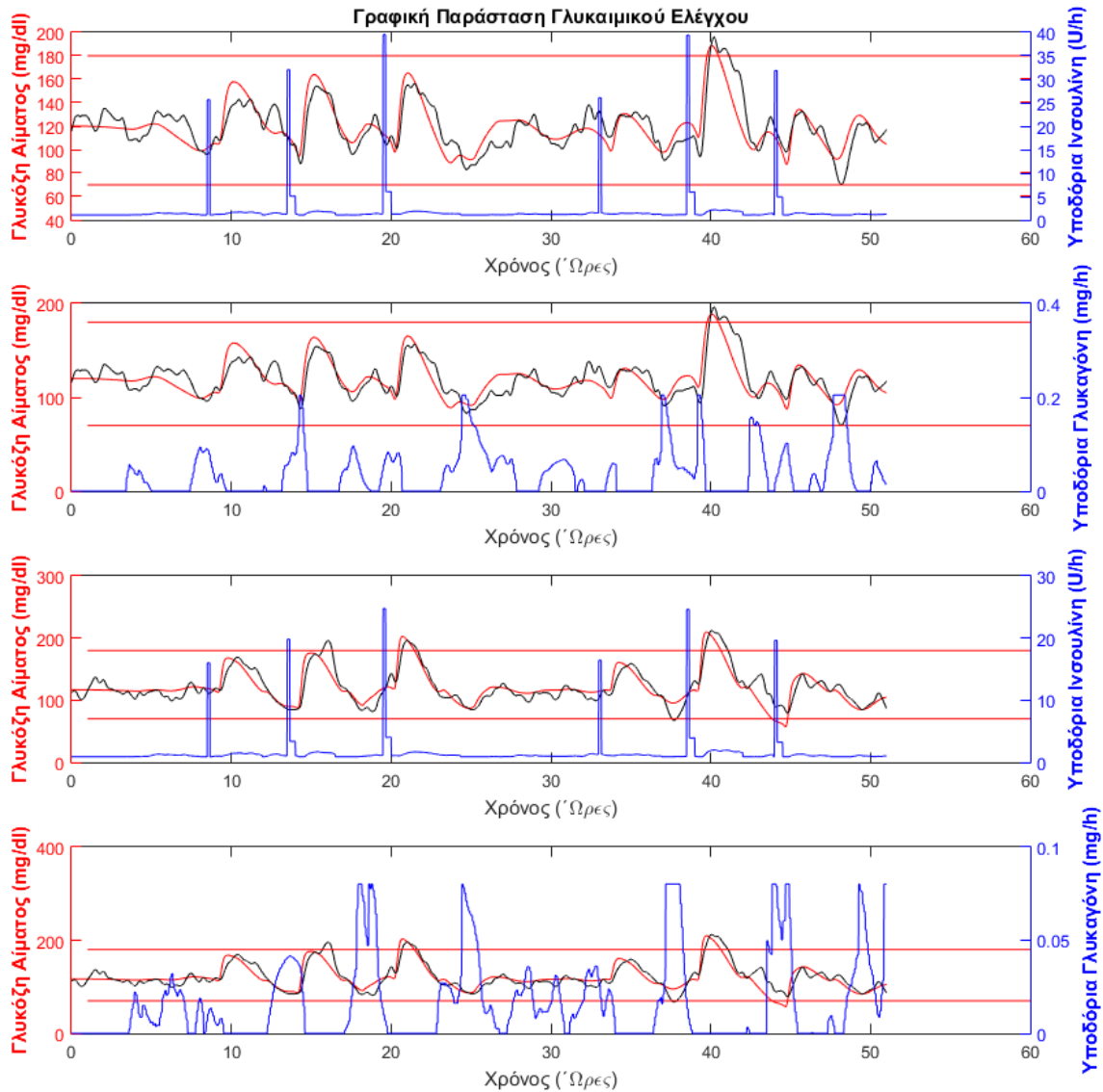


**Σχήμα 29:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Έφηβους 5,6. Σε κάθε Έφηβο αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.

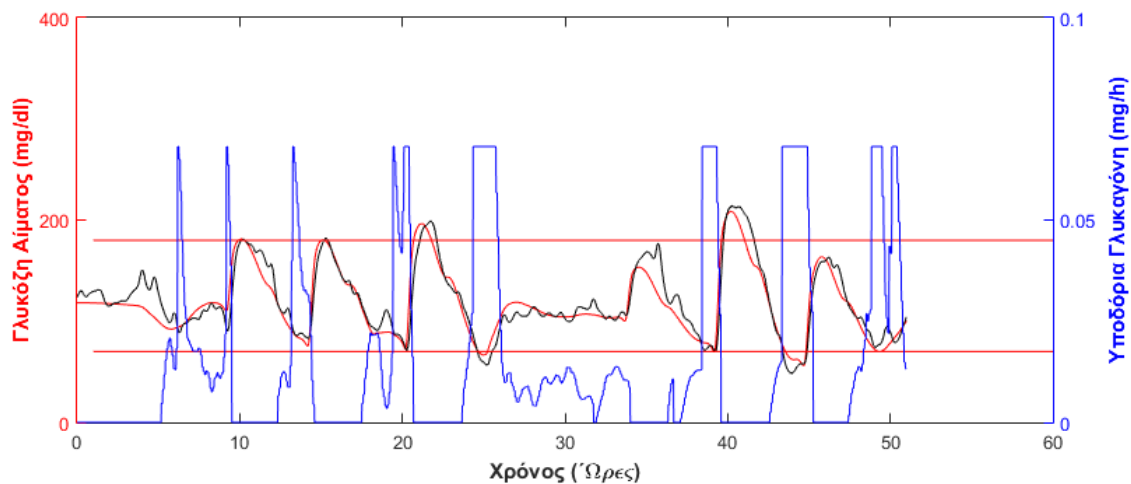
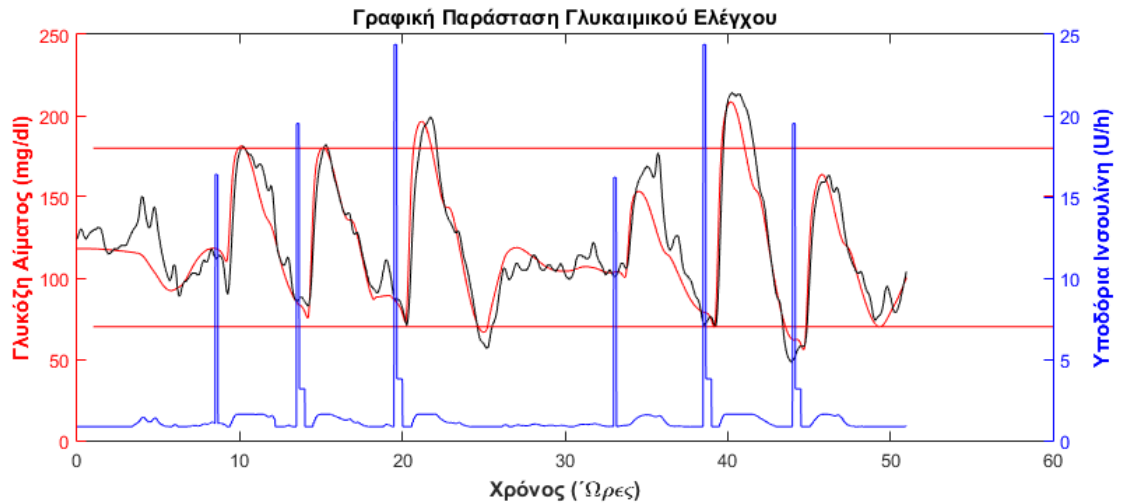


**Σχήμα 29:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Έφηβους 7,8. Σε κάθε Έφηβο αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.





**Σχήμα 29:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τους Έφηβους 9,10. Σε κάθε Έφηβο αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.

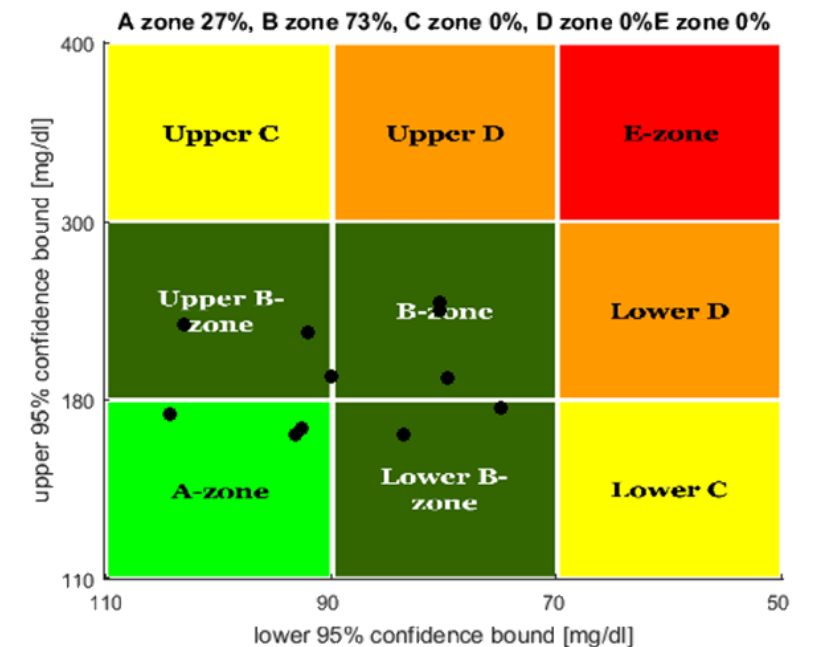


**Σχήμα 29:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης του Μέσου Εφήβου. Αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.

Παρατηρώντας τις γραφικές παραστάσεις του γλυκαιμικού ελέγχου που προκύπτουν από τις προσομοιώσεις των 10 εφήβων και του μέσου εφήβου φαίνεται να αποφεύγονται σοβαρά υπεργλυκαιμικά και να σταθεροποιούνται τα επίπεδα γλυκόζης σε περίοδο νηστείας, όμως να μην καταφέρνει ο ελεγκτής να τα διατηρήσει πάντα εντός των επιδιωκόμενων. Κρίσιμα υπεργλυκαιμικά επεισόδια (>280 mg/dl) προλαμβάνονται από τις προγευματικές δόσεις ινσουλίνης και τις επιπλέον δόσεις του αλγορίθμου ελέγχου, όμως παρατηρούνται κρίσιμα υπογλυκαιμικά επεισόδια όπως στις περιπτώσεις του έφηβου 3, 7 παρά τις δόσεις γλυκαγόνης και την γρήγορη δράση της ορμόνης. Αυτό συμβαίνει λόγω των καθυστερήσεων που υπάρχουν στα σήματα της ΔΣΜΓ του υποδόριου χώρου σε σχέση με τις πραγματικές τιμές της γλυκόζης στο αίμα και από την αργή δράση της ινσουλίνης στους συγκεκριμένους εφήβους που δεν



υπολογίζεται σωστά από το σύστημα του ελεγκτή και καταλήγει σε μη επιθυμητά αποτελέσματα. Παρόλα αυτά υπεργλυκαιμικά και υπογλυκαιμικά επεισόδια εξίσου, αντιμετωπίζονται σχετικά γρήγορα χάρη στις δύο ορμόνες του ελεγκτή ινσουλίνης και γλυκαγόνης εκτός της περίπτωσης του ασθενή έφηβος 7.



**Σχήμα 30:** Η CVGA ανάλυση για τους εφήβους.

Η CVGA ανάλυση του Σχήματος 26 επαληθεύει την σωστή αλλά όχι εύρωστη λειτουργία του ελεγκτή. Το 100% των ασθενών βρίσκονται στις ασφαλής περιοχές A και B. Δηλαδή υπάρχει 95% σε κάποια τυχαία μέτρηση τα επίπεδα γλυκόζης του ασθενή να βρίσκονται εντός των ορίων 70 με 300 mg/dl. Στην ζώνη A βρίσκεται το 27% των ασθενών. Σε σύγκριση με την ομάδα των ενηλίκων ασθενών όπου το 82% βρίσκεται στη ζώνη A, ο ελεγκτής δεν αποδίδει στον ίδιο βαθμό.

**Πίνακας 5:** Παράθεση σημαντικών αποτελεσμάτων από την προσομοίωση των Εφήβων.

	Μέση τιμή γλυκόζης αίματος (mg/dl)	Προγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	Μεταγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	Υπογλυκαιμία(%)	Υπεργλυκαιμία(%)	Φυσιολογική γλυκαιμία (%)	LBGI	HBGI	BGRI	TDID (U)	TDGD (mg)
Έφηβος 1	124.1	99.1	201.8	5.35	16.04	78.59	1.65	2.91	4.57	29.95	0.49
Έφηβος 2	129.2	123.6	175.0	0	10.00	90.00	0.11	1.96	2.08	30.84	0.71
Έφηβος 3	112.8	96.2	158.6	8.79	1.73	89.47	2.20	1.06	3.26	36.41	0.28
Έφηβος 4	128.9	109.6	190.9	2.28	12.81	84.90	0.82	2.54	3.36	47.99	0.34

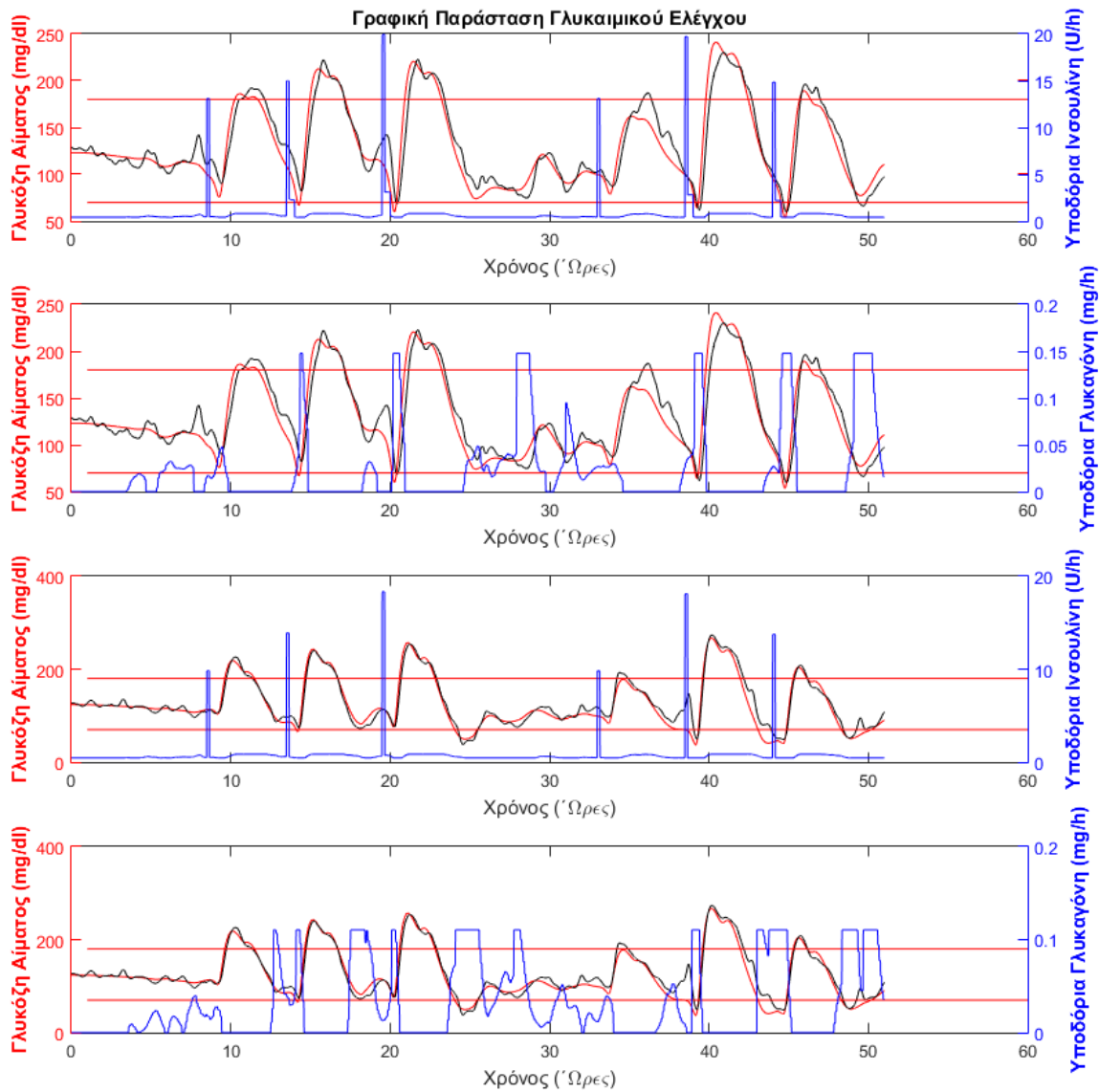


Έφηβος 5	120.9	109.9	152.6	0	0	100.00	0.16	0.89	1.05	35.54	0.40
Έφηβος 6	114.7	106.9	152.8	0	0	100.00	0.71	0.78	1.49	28.74	0.77
Έφηβος 7	123.3	94.9	206.3	14.1	16.69	69.18	4.47	3.32	7.79	52.37	0.32
Έφηβος 8	109.1	101.1	143.4	3.20	0	96.79	1.04	0.49	1.53	57.66	0.08
Έφηβος 9	119.5	113.8	146.3	0	1.37	98.62	0.14	0.68	0.83	52.25	0.92
Έφηβος 10	121.0	110.1	156.1	1.89	4.31	93.79	0.48	0.50	1.64	39.18	0.40
Μέσος Έφηβος	117.6	97.0	167.3	3.82	6.01	90.16	1.22	0.63	2.65	38.85	0.39
Μέση Τιμή (± Τυπική Απόκλιση)	120.1 (6.3)	105.7 (8.87)	168.3 (22.2)	3.58 (4.44)	6.27 (6.53)	90.1 (9.61)	1.18 (1.27)	1.56 (0.97)	2.75 (2.01)	40.89 (10.0)	0.46 (0.24)

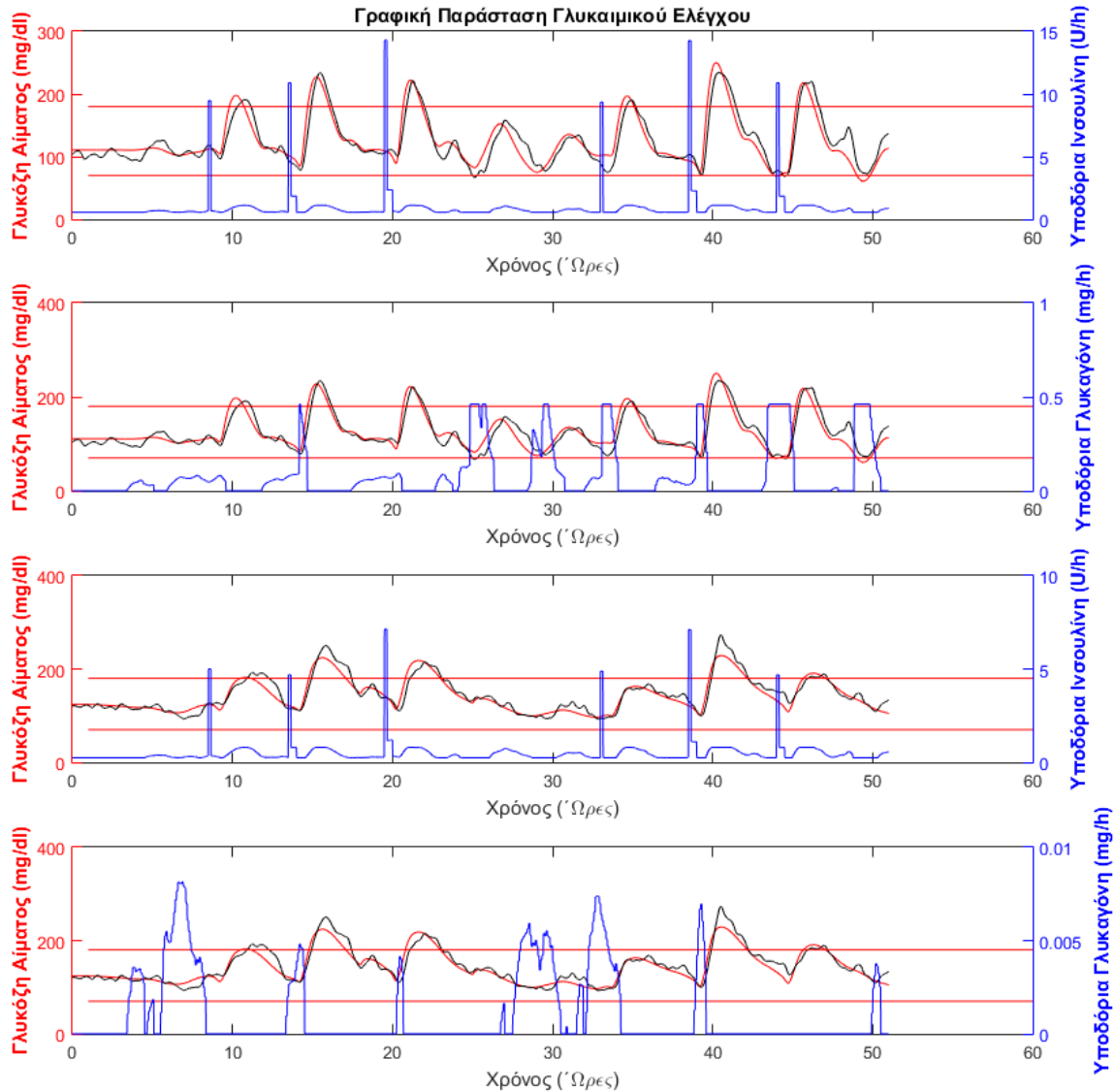
Εξετάζοντας τις τιμές του πίνακα 5 για τους εφήβους διακρίνονται τα προτερήματα και μειονεκτήματα του ελεγκτή. Αρχικά η μέση τιμή γλυκόζης βρίσκεται κοντά στον επιθυμητό στόχο. Η προγευματική μέση τιμή γλυκόζης είναι λίγο χαμηλότερη από τον επιθυμητό στόχο. Σε συνδυασμό με τις παρατηρήσεις από τις γραφικές παραστάσεις γνωρίζουμε ότι το σύστημα αργή να έρθει σε ισορροπία μετά από τη λήψη ενός γεύματος. Η μεταγευματική μέση τιμή γλυκόζης είναι αυξημένη και οφείλεται στον ίδιο λόγο που αναφέρθηκε προηγουμένως. Η αργή δράση της ινσουλίνης σε συνδυασμό με την μεγάλη αύξηση στα επίπεδα γλυκόζης που προκαλούν τα γεύματα στους έφηβους ασθενείς, κάνει αργή την σταθεροποίηση του συστήματος γύρο από το επίπεδο των 110 mg/dl. Παρατηρούμε επίσης ότι στο σύνολο της θεραπείας στο 90% του χρόνου οι ασθενείς βρίσκονται εντός ευγλυκαιμικών ορίων. Όμως σε ασθενής όπως ο έφηβος 7 που ο ελεγκτής δεν καταφέρνει σωστό γλυκαιμικό έλεγχο, μόλις το 70 % του συνολικού χρόνου η προσομοίωση βρίσκεται σε ευγλυκαιμικά όρια. Οι δείκτες κινδύνου βρίσκονται σε περιοχές μέτριου ή χαμηλού κινδύνου ( BGRI<2.5 και 2.5<BGRI<5 αντίστοιχα). Ο ασθενής έφηβος 7 βρίσκεται σε περιοχή υψηλού κινδύνου με BGRI = 7.79. Οι τιμές TDID είναι σε σωστά επίπεδα αν θεωρηθεί ότι ένας έφηβος με την συμβατική θεραπεία χρειάζεται περίπου 35U ινσουλίνης ημερησίως. Επίσης παρατηρείται ότι η ημερήσια χορήγηση γλυκαγόνης είναι μικρότερη του 1 mg ημερησίως που είναι θεμιτό. Η δοσολογία γλυκαγόνης έχει περιθώριο να αυξηθεί ή να δοθεί με τη μορφή bolus δόσης για την αποφυγή κρίσιμων υπογλυκαιμιών.



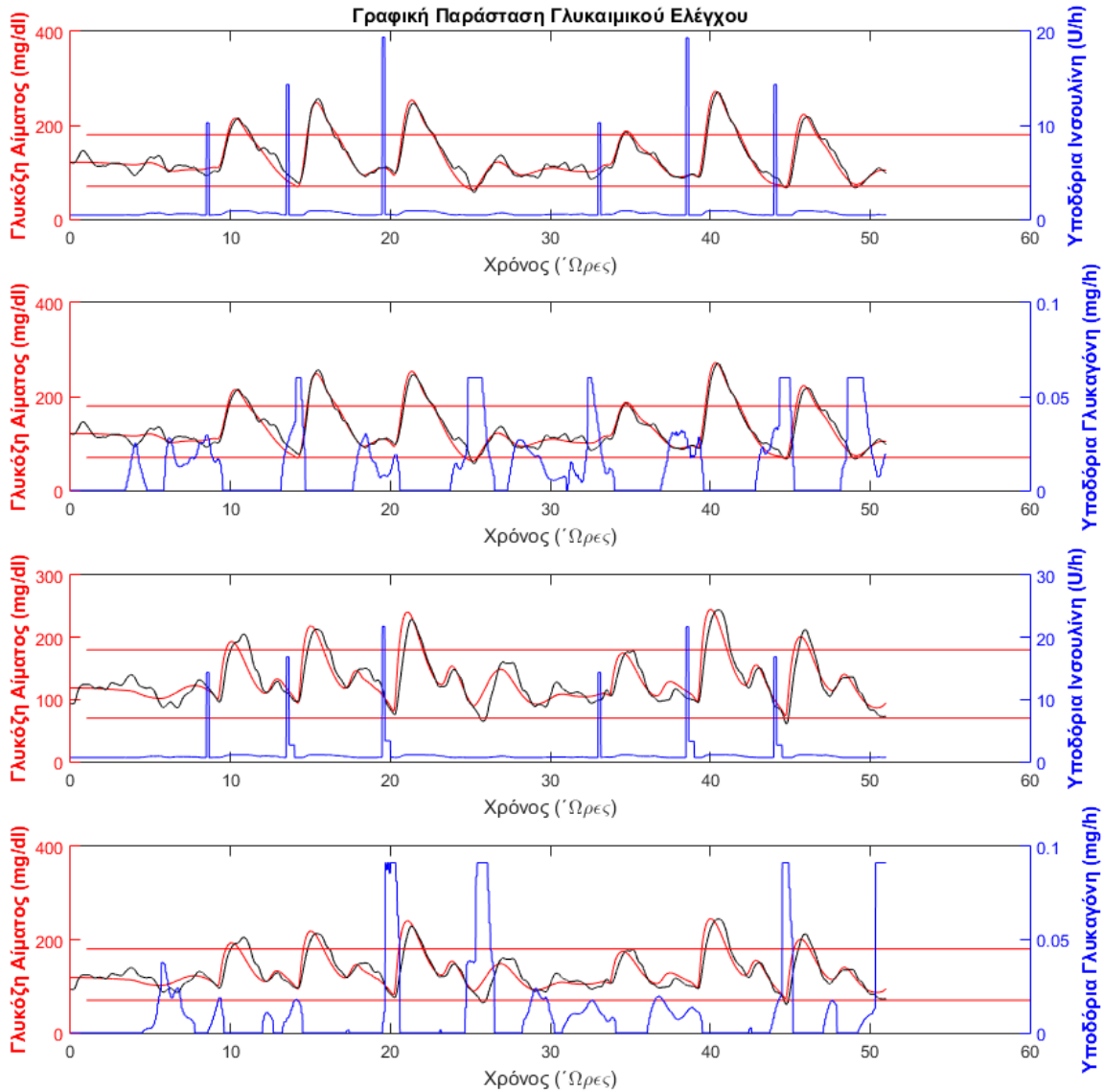
### 5.3.3 Αποτελέσματα Παιδιών



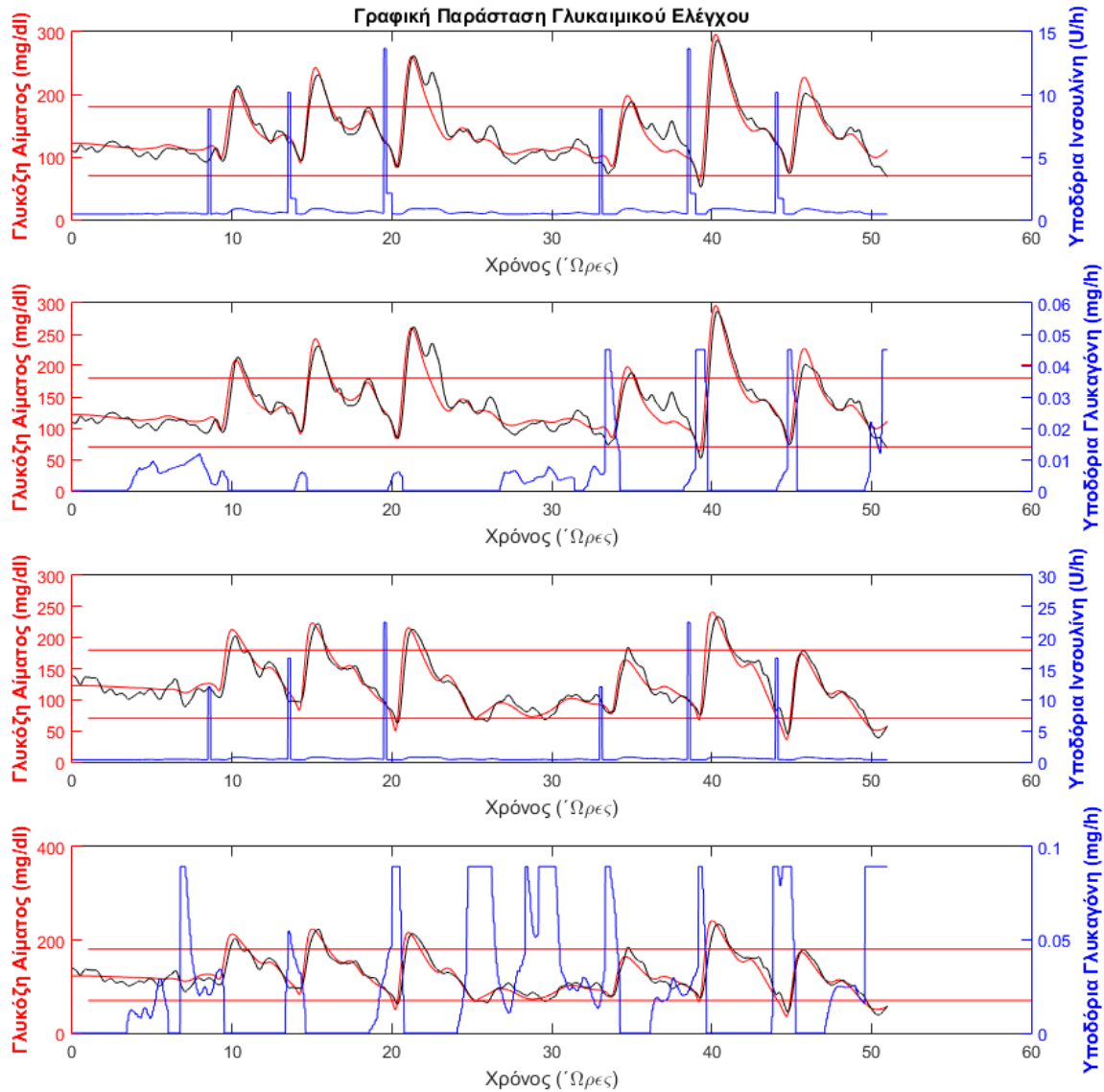
**Σχήμα 31:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τα Παιδιά 1,2. Σε κάθε Παιδί αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.



**Σχήμα 31:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τα Παιδιά 3,4. Σε κάθε Παιδί αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.

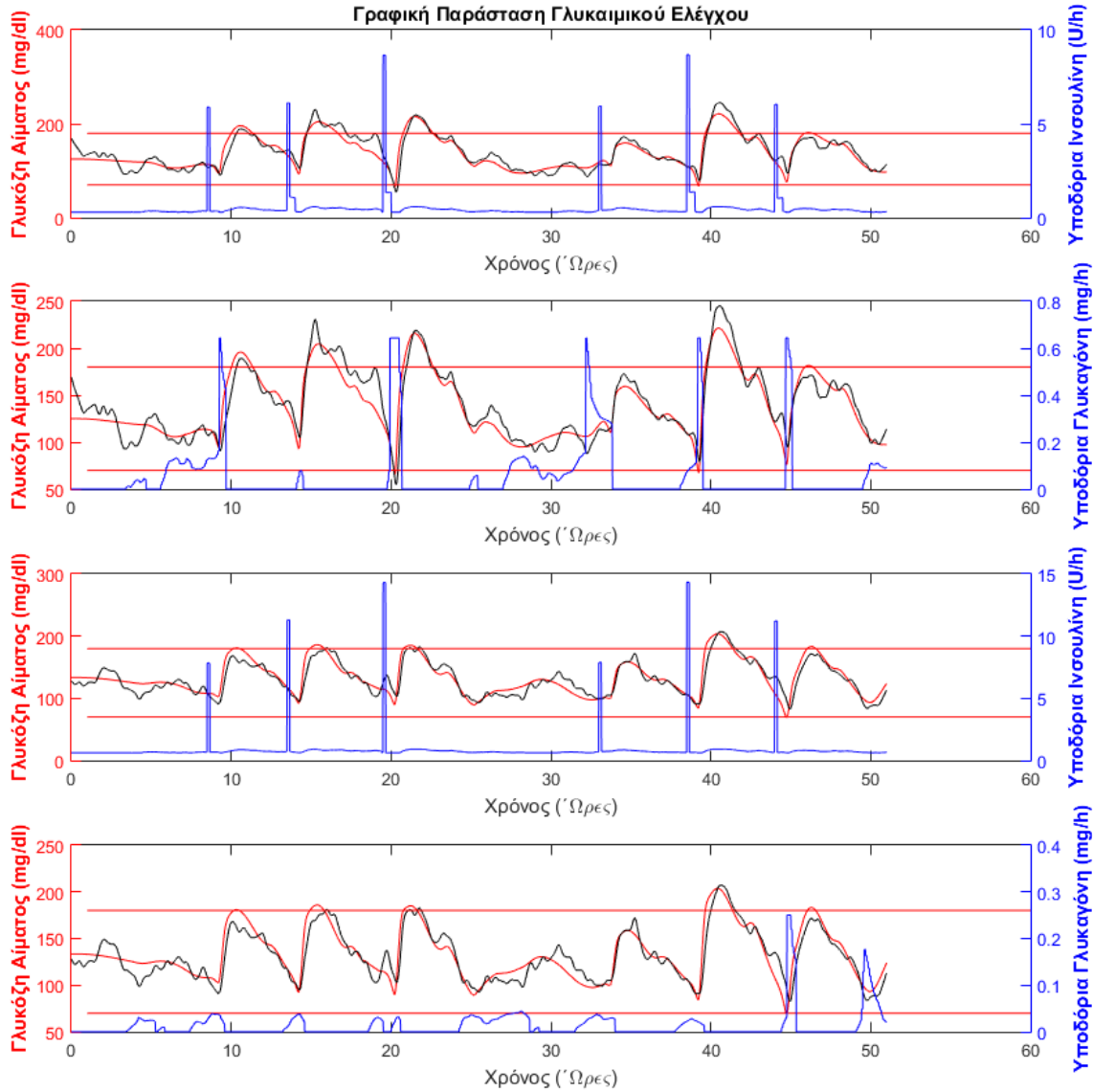


**Σχήμα 31:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τα Παιδιά 5,6. Σε κάθε Παιδί αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.

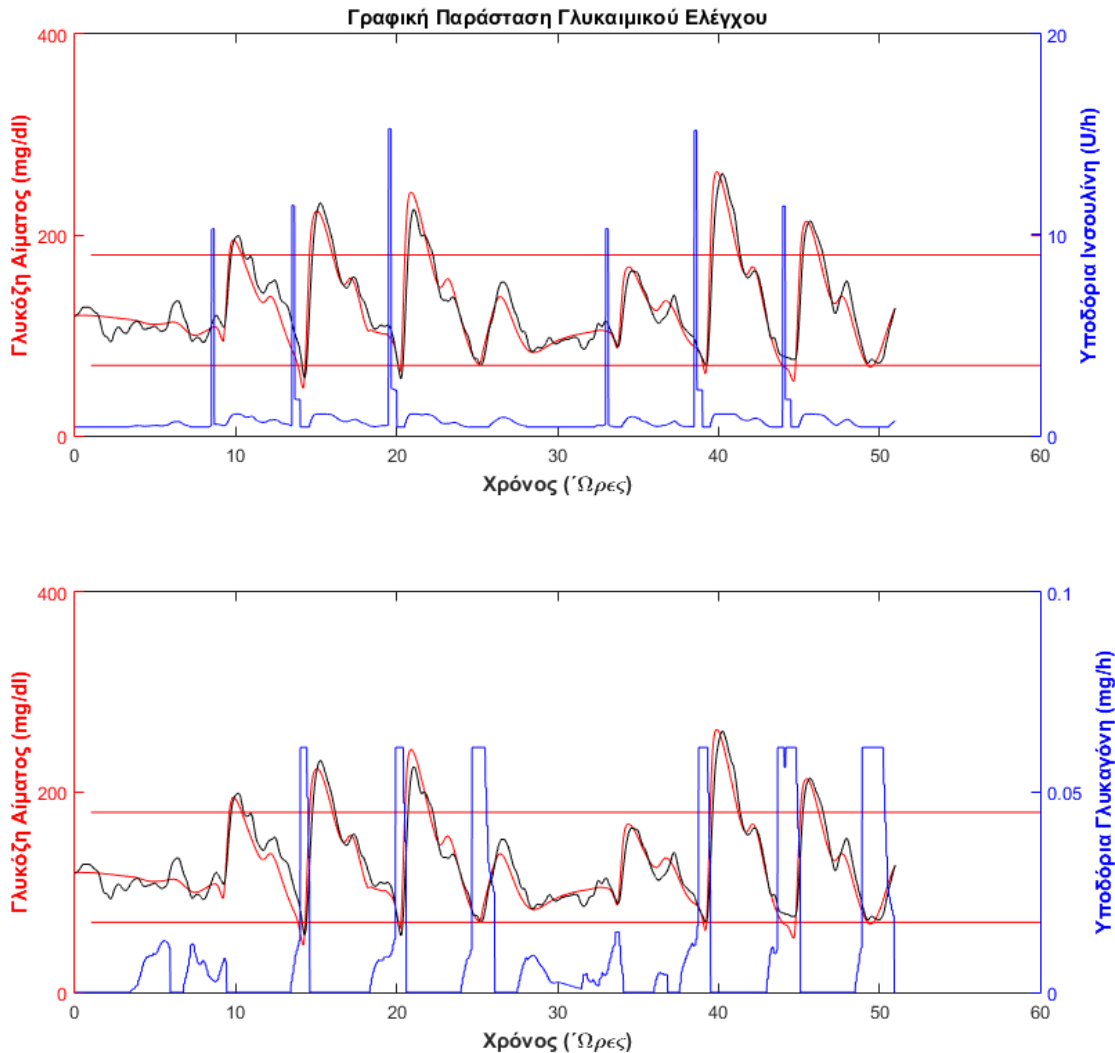


**Σχήμα 31:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τα Παιδιά 7,8. Σε κάθε Παιδί αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.





**Σχήμα 31:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης για τα Παιδιά 9,10. Σε κάθε Παιδί αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.

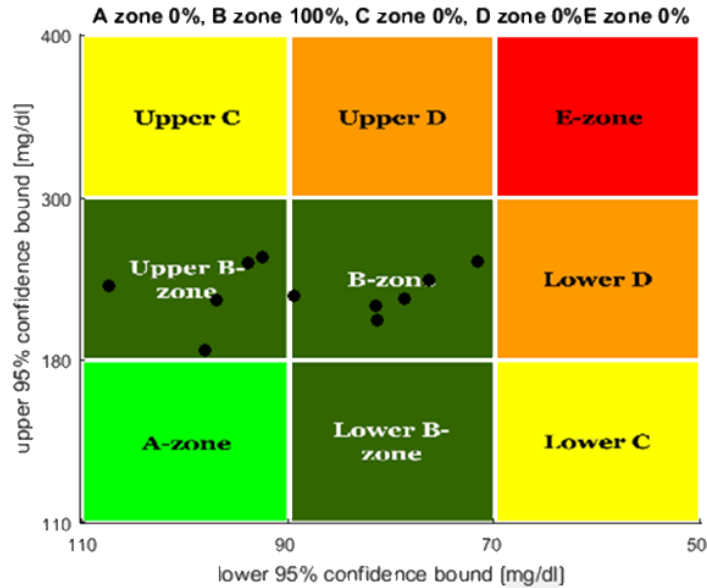


**Σχήμα 31:** Γραφικές παραστάσεις για τα αποτελέσματα ελέγχου της γλυκόζης του Μέσου Παιδιού. Αντιστοιχεί η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις ινσουλίνης (μπλε) και η παράσταση των επιπέδων της γλυκόζης (κόκκινο) με τις δόσεις γλυκαγόνης (μπλε). Με μαύρο είναι οι μετρήσεις της ΔΣΜΓ.

Παρατηρώντας τις γραφικές παραστάσεις του γλυκαιμικού ελέγχου που προκύπτουν από τις προσομοιώσεις στα 10 παιδιά και το μέσο παιδί φαίνεται ότι ο ελεγκτής δεν καταφέρνει να διατηρήσει τα επίπεδα γλυκόζης μέσα στα φυσιολογικά όρια. Ταλαντώσεις στα επίπεδα γλυκόζης λόγω των υψηλών ή χαμηλών τιμών γλυκόζης όμως δεν παρατηρούνται. Σε όλους τους ασθενείς καταγράφονται επεισόδια υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας. Παρόλα αυτά κρίσιμο επεισόδιο υπεργλυκαιμίας δηλαδή επίπεδα γλυκόζης πάνω από 280 mg/dl παρατηρείται μόνο στον ασθενή παιδί 5. Κρίσιμα υπογλυκαιμικά επεισόδια συμβαίνουν σε 2 ασθενείς στο παιδί 2 και παιδί 8. Στο παιδί 2 αδυνατεί ο ελεγκτής να ελέγξει τα επίπεδα γλυκόζης και παρά την χρήση γλυκαγόνης τα επίπεδα γλυκόζης πέφτουν μειώνονται αισθητά για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα. Στον ασθενή 2 παρατηρούνται επίσης υπεργλυκαιμικά



επεισόδια επομένως συμπεραίνουμε ότι είναι δύσκολη η θεραπεία του ασθενή με τον δεδομένο ελεγκτή. Στον ασθενή παιδί 8 τα επίπεδα γλυκόζης αργούν να σταθεροποιηθούν μετά την πρόσληψη του γεύματος και οι επόμενες προγευματικές δόσεις ινσουλίνης δημιουργούν προγευματικά υπογλυκαιμικά επεισόδια. Οι προγευματικές δόσεις ινσουλίνης που παρέχει ο ελεγκτής βασίζονται στην ποσότητα των υδατανθράκων και όχι στα προγευματικά επίπεδα γλυκόζης που προβλέπει ο ελεγκτικός αλγόριθμος. Η σχέση μεταξύ προγευματικών δόσεων ινσουλίνης και προγευματικά προβλεπόμενα επίπεδα θα μπορούσε να γίνει αντικείμενο έρευνας για μελλοντικές εργασίες.



**Σχήμα 32:** Η CVGA ανάλυση για τα παιδιά.

Το 100% των σημείων της CVGA ανάλυσης, που αντιστοιχούν στα 10 παιδιά και το μέσο παιδί, βρίσκεται στην περιοχή B. Πιο συγκεκριμένα τα μισά σημεία βρίσκονται στην περιοχή Upper B με 95% διάστημα εμπιστοσύνης να έχουν χαμηλότερο όριο τα 90 mg/dl και υψηλότερο όριο τα 300 mg/dl. Τα άλλα μισά σημεία βρίσκονται στην περιοχή B με 95% διάστημα εμπιστοσύνης να έχουν χαμηλότερο όριο τα 70 mg/dl και υψηλότερο όριο τα 300 mg/dl. Ο ασθενής παιδί 2 πρέπει να αντιστοιχεί στο σημείο που βρίσκεται κοντά στην περιοχή lower D και όπως έχουμε δει παραπάνω δεν το αποδίδεται σωστός γλυκαιμικός έλεγχος.



**Πίνακας 6:** Παράθεση σημαντικών αποτελεσμάτων από την προσομοίωση των Παιδιών.

	Μέση τιμή γλυκόζης αίματος (mg/dl)	Προγευμα- τική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	Μεταγευ- ματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	Υπογλυκαι- μία(%)	Υπεργλυκαι- μία(%)	Φυσιολογι- κή γλυκαιμία (%)	LBGI	HBGI	BGRI	TDID	TDGD
Παιδί 1	130.8	107.4	193.0	2.05	18.33	79.60	0.89	3.07	3.97	23.62	0.59
Παιδί 2	125.5	96.6	206.1	12.05	18.46	69.47	3.03	3.48	6.51	21.58	0.77
Παιδί 3	125.4	111.1	191.1	2.12	13.56	84.31	0.73	2.31	3.05	24.76	2.11
Παιδί 4	143.2	130.7	194.4	0	17.54	82.45	0.04	3.41	3.45	11.17	0.02
Παιδί 5	130.3	106.1	212.9	2.35	17.77	79.86	0.82	3.27	4.09	22.05	0.31
Παιδί 6	131.9	120.8	186.3	0	11.99	88.00	0.19	2.41	2.61	31.55	0.25
Παιδί 7	138.3	127.2	209.7	0.49	15.19	84.31	0.18	3.29	3.48	20.70	0.09
Παιδί 8	123.8	109.9	183.3	5.98	10.55	83.46	1.77	2.22	3.99	19.38	0.59
Παιδί 9	139.0	124.8	187.8	0.32	15.16	84.50	0.16	3.04	3.20	13.93	1.43
Παιδί 10	133.4	117.6	174.3	0.13	8.52	91.33	0.15	2.09	2.25	23.54	0.33
Μέσο Παιδί	127.5	101.4	192.2	3.88	12.90	83.20	1.05	2.67	3.72	21.33	0.24
Μέση Τιμή (± Τυπική Απόκλιση)	131.7 (6.2)	114.0 (11.0)	193.7 (11.6)	2.67 (3.63)	14.54 (3.35)	82.77 (5.51)	0.82 (0.90)	2.84 (0.51)	3.67 (1.10)	21.24 (5.37)	0.61 (0.63)

Στον πίνακα 6 παρατίθενται τα αριθμητικά δεδομένα από την προσομοίωση της λειτουργίας του ελεγκτή για τα 10 παιδιά και το μέσο παιδί. Η μέση τιμή της γλυκόζης αίματος είναι 131.7 mg/dl όχι μεγάλη διαφορά από την επιδιωκόμενη τιμή των 110 mg/dl. Οι μέσες τιμές της προγευματικής γλυκόζης αίματος έχουν μέσο όρο 114 mg/dl κοντά στο επίπεδο του στόχου αλλά μεγάλη τυπική απόκλιση. Σε συνδυασμό με την παρατήρηση των γραφικών παραστάσεων του σχήματος 27 φαίνεται ότι οι τιμές προέρχονται από επίπεδα γλυκόζης που δεν έχουν σταθεροποιηθεί οπότε χάνεται η αξία της μέτρησης. Οι μέσες τιμές των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης είναι ιδιαίτερα υψηλές. Αυτό οφείλεται στην αδυναμία των προγευματικών δόσεων να ρυθμίσουν τα επίπεδα γλυκόζης και στην φυσιολογία των παιδιών που τα επίπεδα γλυκόζης επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από την πρόσληψη υδατανθράκων. Πιθανώς ο εξοπλισμός του ελεγκτή με **ένα μοντέλο περιγραφής της δράσης των υδατανθράκων στα επίπεδα γλυκόζης, μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα του ελεγκτή**. Το χρονικό διάστημα όπου τα επίπεδα γλυκόζης των ασθενών μετρώνται κάτω από το όριο των 70 mg/dl δεν είναι μεγάλο εκτός από την περίπτωση του ασθενή 2. Έχοντας επίσης γνώση ότι 2 από τους 11 ασθενής παρουσιάζουν σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια δηλαδή τα επίπεδα γλυκόζης τους είναι κοντά στα 60 mg/dl, φαίνεται ότι η γλυκαγόνη καταφέρνει να επιστρέψει τα επίπεδα γλυκόζης σε ευγλυκαιμικά όρια αλλά όχι έγκαιρα. Το



χρονικό διάστημα που οι ασθενής βρίσκονται πάνω από το όριο των 180 mg/dl είναι περίπου το 14.5% του συνολικού χρόνου προσομοίωσης. Όλοι οι ασθενής παρουσιάζουν υπεργλυκαιμικά επεισόδια αλλά μόνο του ασθενή παιδί 9 θεωρείται σοβαρό. Επιπλέον από τον πίνακα 6 φαίνεται ότι οι χαμηλοί γλυκαιμικοί δείκτες με μέσο όρο 0.82 ανήκουν στο χαμηλού κινδύνου όριο (<2.5) εκτός του ασθενή 2 που έχει χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη 3. Οι χαμηλοί δείκτες επιβεβαιώνουν ότι τα υπογλυκαιμικά επεισόδια είναι σύντομα και όταν ενεργοποιηθεί η αντλία γλυκαγόνης τα επίπεδα γλυκόζης ανεβαίνουν γρήγορα. Οι τιμές των υψηλών γλυκαιμικών δεικτών ανήκουν στα χαμηλού και μετρίου κινδύνου όρια. Από τους γλυκαιμικούς δείκτες κινδύνου (BGRI) φαίνεται η μέτρια διαχείριση των επιπέδων της γλυκόζης από τον ελεγκτή και ο υψηλός κίνδυνος που παρουσιάζετε στον έλεγχο του ασθενή παιδί 2. Οι ημερήσιες δόσεις ινσουλίνης είναι μειωμένες σε σχέση με τις αντίστοιχες των ενηλίκων και των εφήβων και αυτό είναι θεμιτό. Επίσης οι ημερήσιες δόσεις γλυκαγόνης είναι κοντά στα 0.5 mg/day που είναι σύμφωνο με τις συμβατικές θεραπείες εκτός του ασθενή 3 και ασθενή 9.



# Κεφάλαιο 6<sup>ο</sup>

## 6. Συμπεράσματα και Μελλοντική Έρευνα

*Το κεφάλαιο αυτό συνοψίζει το περιεχόμενο που αναλύθηκε, προτείνοντας ιδέες και την περαιτέρω εξέλιξή της, καθώς και παρουσιάζονται τα πεδία εφαρμογής της παρούσας διπλωματικής εργασίας.*

### 6.1 Συμπεράσματα

Στην παρούσα εργασία αναπτύχθηκε υβριδικό δυορμονικό Τεχνητό Πάγκρεας. Το ΤΠ αποτελείται από έναν ελεγκτή που δέχεται ως εισόδους τις μετρήσεις της ΔΣΜΓ, τους προηγούμενους ρυθμούς ινσουλίνης, τους προηγούμενους ρυθμούς γλυκαγόνης, τις ποσοότητες υδατανθράκων που καταναλώνονται από τους ασθενής και τις προηγούμενες προβλέψεις του αλγορίθμου ελέγχου για τα επίπεδα γλυκόζης. Ο ελεγκτής χρησιμοποιεί προγευματικές δόσεις ινσουλίνης για την έγκαιρη διαχείριση των γευματικών διαταραχών και έναν βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης για την σταθεροποίηση των επιπέδων γλυκόζης. Αξίζει να αναφερθεί ότι οι προγευματικές δόσεις ινσουλίνης και ο βασικός ρυθμός ινσουλίνης έχουν υπολογιστεί από τον αλγόριθμο ελέγχου. Ο αλγόριθμος ελέγχου που χρησιμοποιείται μπορεί να χαρακτηριστεί ως προβλεπτικός ελεγκτής, ενημερώνεται κάθε 5 λεπτά και αποφασίζει τον ρυθμό έγχυσης της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης με σκοπό την διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στα 110 mg/dl. Ο στόχος των 110 mg/dl είναι κοινός για όλους τους ασθενής και παραμένει σταθερός σε όλη την διάρκεια των πειραμάτων. Το προτεινόμενο σύστημα ελέγχου αξιολογήθηκε μέσω μιας σειράς πειραμάτων σε προγραμματιστικό περιβάλλον matlab και με την χρήση του προσομοιωτή Una Radona. Στο σύνολο των προσομοιώσεων χρησιμοποιήθηκε ένα δείγμα από 33 εικονικούς ασθενής το οποίο χωρίζεται σε 3ης κατηγορίες, ενήλικες, έφηβους και παιδιά. Το δείγμα μπορεί να είναι μικρό αλλά κάθε πληθυσμός χαρακτηρίζεται από τη διαφοροποίηση των παραμέτρων που τον απαρτίζουν επομένως μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστο. Οι προσομοιώσεις που πραγματοποιήθηκαν στοχεύουν στην αξιολόγηση της ικανότητας του ελεγκτή να διαχειρίζεται καταστάσεις νηστείας, διαταραχές γευμάτων καθυστερήσεις στις μετρήσεις της ΔΣΜΓ λόγω της υποδόριας θέσης του αισθητήρα, ανακρίβειες λόγω της ύπαρξης θορύβου κατά την μέτρηση της υποδόριας γλυκόζης και τέλος την ικανότητα του ελεγκτή να διαχειρίζεται ένα πλήθος διαφορετικών εικονικών ασθενών με διαφορές στην ευαισθησία της ινσουλίνης, στην ευαισθησία της γλυκαγόνης, στην ευαισθησία των λαμβανόμενων υδατανθράκων, διαφορές στα κιλά στην ηλικία και άλλα.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν την ικανοποιητική απόδοση του ελεγκτή, με το 100% των



ασθενών να ανήκουν στις ζώνες A και B της CVGA ανάλυσης. Για τον πληθυσμό των ενηλίκων ο δυορμονικός ελεγκτής διατήρησε το 98.8% του συνολικού χρόνου προσομοίωσης τα επίπεδα γλυκόζης μέσα στα ευγλυκαιμικά όρια, παρουσιάζοντας λίγα και μικρής διάρκειας υπογλυκαιμικά και υπεργλυκαιμικά επεισόδια. Η CVGA ανάλυση των ενηλίκων έχει ως αποτέλεσμα το 82% των σημείων της να βρίσκονται εντός της ζώνης A που υποδηλώνει άριστο γλυκαιμικό έλεγχο. Επίσης οι γλυκαιμικοί δείκτες κινδύνου των ενηλίκων βρίσκονται στα χαμηλά όρια επικινδυνότητας. Αυξημένες φάνηκαν οι συνολικές ημερήσιες δόσεις ινσουλίνης και γλυκαγόνης σε σχέση με αυτές που προτείνει η συμβατική θεραπεία. Επιπλέον τα 2 επεισόδια υπογλυκαιμίας που παρουσιάστηκαν είναι αρκετά για να καταδείξουν ότι ο ελεγκτής χρήζει βελτίωσης. Στον πληθυσμό των εφήβων και παιδιών ο ελεγκτής δεν παρουσιάζει την ίδια επιτυχία στον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης. Αυτό οφείλεται στις εντονότερες διαταραχές λόγω γευμάτων και στην αργή δράση στην ινσουλίνη που παρουσιάζουν αρκετοί ασθενείς. Παρόλα αυτά περίπου το 90% και 80% του χρόνου προσομοίωσης τα επίπεδα γλυκόζης βρισκότουσαν σε ευγλυκαιμικά όρια για τους εφήβους και παιδιά αντίστοιχα. Ο μέσος όρος των γλυκαιμικών δεικτών κινδύνου των εφήβων είναι 2.75 που υποδηλώνει μέτριας επικινδυνότητας έλεγχο. Ο μέσος όρος των γλυκαιμικών δεικτών κινδύνου των παιδιών είναι 3.67 που υποδηλώνει μέτριας επικινδυνότητας έλεγχο εξίσου. Σε εφήβους και ενηλικούς παρατηρήθηκαν επίσης κρίσιμα υπογλυκαιμικά επεισόδια και ένα κρίσιμο επεισόδιο υπεργλυκαιμίας.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω στοιχεία διαπιστώνεται η καλή απόδοση που επιδεικνύει ο προτεινόμενος αλγόριθμος ελέγχου. Ο ελεγκτής με την χρήση της ορμόνης ινσουλίνη διατηρεί τα επίπεδα γλυκόζης σε λογικές τιμές με τις προσομοιώσεις να το επιβεβαιώνουν αφού παρατηρήθηκε ένα κρίσιμο επεισόδιο υπογλυκαιμίας. Με την χρήση της ορμόνης γλυκαγόνη αποφεύγονται τα περισσότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια ή καθίστανται μικρής διάρκειας. Στις προσομοιώσεις φάνηκε ότι μόνο στο 2.13% του συνολικού χρόνου τα επίπεδα γλυκόζης των ασθενών βρισκότουσαν σε υπογλυκαιμικά όρια. Όμως σημειώθηκαν σε 4 από τους 33 ασθενής κρίσιμα υπογλυκαιμικά επεισόδια το οποίο δεν περνά απαρατήρητο.

Παρά τις επιτυχίες του ελεγκτή η βελτίωση του αλγορίθμου ελέγχου κρίνεται απαραίτητη με απώτερο σκοπό την εξαφάνιση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, την μείωση των υπεργλυκαιμικών επεισοδίων, την καλύτερη προσαρμογή στις διαφορετικές παραμέτρους του κάθε ασθενή, την καλύτερη αποθρομβοποίηση της ΣΔΜΓ και την μείωση εάν αυτό είναι δυνατόν των ημερησίων δόσεων ινσουλίνης και γλυκαγόνης.

## 6.2 Προτεινόμενη Μελλοντική Έρευνα

Όπως έχει ήδη ειπωθεί τα αποτελέσματα από την αξιολόγηση του προτεινόμενου αλγορίθμου ελέγχου θεωρούνται ενθαρρυντικά. Όμως για την διασφάλιση της ευρωστίας του ελεγκτή και την βελτίωση της αποδοτικότητάς του απαιτούνται επιπλέον μελέτες. Για την κατανόηση των ελαττωμάτων του ελεγκτή απαιτείται καλύτερη αξιολόγηση, λαμβάνοντας υπόψη τη



διαφοροποίηση του χαρακτήρα μεταβολισμού της γλυκόζης του κάθε ατόμου κατά τη διάρκεια της ημέρας όπου έχει ήδη αναπτυχθεί το κατάλληλο περιβάλλον σε καινούργια έκδοση του προσομοιωτή Uva Padona. Η επέκταση της εν λόγω μελέτης μπορεί να βελτιωθεί αξιοποιώντας τα παρακάτω σημεία:

- Η επανασχεδίαση του ελεγκτή με τον μετασχηματισμό των επιπέδων γλυκόζης στην μορφή των χαμηλών γλυκαιμικών δεικτών (LBGI) και υψηλών γλυκαιμικών δεικτών (HBGI) μπορεί να προσφέρει θετικά αποτελέσματα. Οι παράμετροι του προβλεπτικού ελεγκτή θα μπορούν να συντονιστούν ευκολότερα και ο υπολογισμός των μεταβλητών ελέγχου θα είναι πιο σαφής χάρη στον μετασχηματισμό των δεδομένων γύρο από το μηδέν και στην προσαρμογή τους σε μια κανονική κατανομή.
- Ο διαχωρισμός του ντετερμινιστικού και στοχαστικού μοντέλου μπορεί να κάνει πιο εύρωστη την λειτουργία του ελεγκτή. Μπορεί να δοθεί η δυνατότητα ευκολότερης εισαγωγής καθυστερήσεων στις τιμές της ΔΣΜΓ και να αναπτυχθεί ένα καλύτερο μοντέλο αποθρομβοποίησης των τιμών του αισθητήρα.
- Ενδιαφέρων έχει και η εύρεση ενός πιο εξελιγμένου τρόπου καθορισμού των προγευματικών δόσεων και η περαιτέρω μελέτη ενός μοντέλου διαχείρισης υπολογιστικής αστοχίας στις λαμβανόμενες ποσότητες υδατανθράκων.
- Επίσης η εισαγωγή ενός μοντέλου που θα περιγράφει τον τρόπο με τον οποίο επηρεάζουν οι λαμβανόμενοι υδατάνθρακες τα επίπεδα γλυκόζης, μπορεί να μειώσει τα υπεργλυκαιμικά και υπογλυκαιμικά επεισόδια. Το μοντέλο αυτό μπορεί να συνδυαστεί με την ανάπτυξη ενός αλγορίθμου για την σωστή ανίχνευση του γεύματος σε περίπτωση λάθους υπολογισμού.
- Στην παρούσα εργασία ο ελεγκτής επιδιώκει την σταθεροποίηση των επιπέδων γλυκόζης γύρο από τον στόχο των 110 mg/dl που παραμένει πάντα σταθερός. Ένας κινητός στόχος βασισμένος στα παρατηρούμενα επίπεδα γλυκόζης την χρονική στιγμή της ημέρας και τις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενή μπορεί να ενισχύσει την αποδοτικότητα του ελεγκτή.
- Ο ελεγκτής που έχει χρησιμοποιηθεί ρυθμίζει τις παραμέτρους του προβλεπτικού αλγορίθμου βασιζόμενος σε χαρακτηριστικές τιμές του κάθε ασθενή αποσκοπώντας στην εξατομικευμένη θεραπεία. Μελλοντική έρευνα μπορεί να βελτιώσει τον τρόπο εξατομίκευσης του ελεγκτή με χρήση διαθέσιμων κλινικών πληροφοριών όπως βάρος, φύλλο, ηλικία, ευαισθησία στην ινσουλίνη, ημερήσιες απαιτήσεις σε ινσουλίνη και γλυκαγόνη ή με την ανάπτυξη ενός αυτοπροσαρμοζόμενου συστήματος.





## Βιβλιογραφία

- [1] K.Zarkogianni,E.Litsa,K.Mitsis,P.Wu,C.D.Kaddi,C.Cheng,M.D.Wang,K.S.Nikita,"A Review of Emerging Technologies for the Management of Diabetes Mellitus," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 62, no. 12, pp.2735-2749, 2015.
- [2] K. Zarkogianni, K. Mitsis, E. Litsa, MT Arredondo, G. Fico, A. Fioravanti, K. S. Nikita, "Comparative assessment of glucose prediction models for Patients with Type 1 Diabetes Mellitus applying sensors for glucose and physical activity monitoring", Medical & Biological Engineering & Computing, vol. 53, no. 12, pp. 1333-1343, 2015
- [3] K. Zarkogianni, A. Vazeou, S.G. Mougiakakou, A. Prountzou, K.S. Nikita, "An insulin infusion advisory system based on autotuning nonlinear model-predictive control," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 58, no. 9, pp. 2467-77, 2011.
- [4] S.G. Mougiakakou, C. Bartsocas, E. Bozas, N. Chaniotakis, D. Iliopoulou, I. Kouris, S. Pavlopoulos, A. Prountzou, M. Skevofylakas, A. Tsoukalis, K. Varotsis, A. Vazeou, K. Zarkogianni and K. S. Nikita, "SMARTDIAB: A Communication and Information Technology Approach for the Intelligent Monitoring, Management and Follow-up of Type 1 Diabetes Patients", IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine, Special Issue: New and Emerging Trends in Bioinformatics and Bioengineering, vo. 14, no. 3, pp. 622 – 633, 2010.
- [5] Konstantia Zarkogianni and Konstantina S. Nikita, "Personal Health Systems for Diabetes Management, Early Diagnosis and Prevention", Handbook of Research on Trends in the Diagnosis and Treatment of Chronic Conditions, IGI Global Dessiminator of Knowledge, ed. Dimitrios Fotiadis, pp. 465-494, 2015
- [6] K. Zarkogianni, K. Mitsis, M.-T. Arredondo, G. Fico, A. Fioravanti, and K. Nikita, "Neuro-Fuzzy Based Glucose Prediction Model for Patients with Type 1 Diabetes Mellitus", IEEE-EMBS International Conferences on Biomedical and Health Informatics, June 2014
- [7] K. Zarkogianni, E. Litsa, A. Vazeou, and K.S. Nikita, "Personalized glucose-insulin metabolism model based on self-organizing maps for patients with type 1 diabetes mellitus", 13th IEEE International Conference on Bioinformatics and BioEngineering (BIBE 2013), November 10-13, pp. 1-4, 2013
- [8] Dimitri Boiroux, Vladimir Batora, Morten Hagdrup: Comparison of Prediction Models for a Dual-Hormone Artificial Pancreas
- [9] Dimitri Boiroux, Tinna Bjork Aradottir: A Bolus Calculator Baed on Continuous-Discrete Unscented Kalman Filtrering for Type 1 Diabetics



- [10] Nadine Taleb, Adele Coriati, Christian Khazzaka: Stability of Commercially Available Glucagon Formulation for Dual-Hormone Artificial Pancreas Clinical Use
- [11] Renard E, Farret A, Kropff J, Bruttomesso D: Day-and-Night Closed-Loop Glucose Control in Patients With Type 1 Diabetes Under Free-Living Conditions: Results of a Single-Arm 1-Month Experience Compared With a Previously Reported Feasibility Study of Evening and Night at Home
- [12] Doyle FJ, Huyett LM, Lee JB: Closed-Loop Artificial Pancreas Systems: Engineering the Algorithms
- [13] Lia Bally, Hood Thabit, Roman Hovorka: Closed-loop for type 1 diabetes – an introduction and appraisal for the generalist
- [14] El-Khatib FH, Jiang J, Gerrity RG: Pharmacodynamics and Stability of Subcutaneously Infused Glucagon in a Type 1 Diabetic Swine Model In Vivo
- [15] El-Khatib FH, Jiang J, Damiano ER: Adaptive Closed-Loop Control Provides Blood-Glucose Regulation Using Dual Subcutaneous
- [16] Bakhtiani PA, Zhao LM, El Yousef J, Castle JR: A review of artificial pancreas technologies with an emphasis on bi-hormonal therapy
- [17] Vladimír Batora: DUAL - HORMONE CONTROL OF BLOOD GLUCOSE
- [18] Jacobs PG, El Youssef J, Castle J, Bakhtiani P: Automated control of an adaptive bi-hormonal, dual-sensor artificial pancreas and evaluation during inpatient studies
- [19] Vladimir Batora, Marian Tarnik, Jan Murgas: The Contribution of Glucagon in an Artificial Pancreas for People with Type 1 Diabetes
- [20] El-Khatib FH, Jiang J, Damiano ER: A Feasibility Study of Bihormonal Closed-Loop Blood Glucose Control Using Dual Subcutaneous Infusion of Insulin and Glucagon in Ambulatory Diabetic Swine
- [21] Lahoz-Beneytez J, Schaller S, Macallan D: Physiologically Based simulations of Deuterated glucose for Quantifying cell Turnover in humans
- [22] Andrew Aw, Heidi Dutton, Janine Malcolm: Identification and Management of Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia on an Inpatient Hematology Ward
- [23] Haidar A, Legault L, Dallaire M: Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial
- [24] Haidar A, Legault L, Messier V: Outpatient overnight glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single hormone artificial pancreas, or conventional insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: an open-label, randomised controlled trial
- [25] Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Legault L: Single- and Dual-Hormone Artificial Pancreas for Overnight Glucose Control in Type Diabetes
- [26] Haidar A, Messier V, Legault L: Outpatient 60-hour day-and-night glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover, controlled trial
- [27] Hinshaw L, Mallad A, Dalla Man C: Glucagon sensitivity and clearance in type 1 diabetes: insights from in vivo



- and in silico experiments
- [28] Holmes D: Artificial pancreas—first head-to-head comparison of dual-hormone and single-hormone systems
  - [29] Jackson MA, Caputo N, Castle JR : Stable Liquid Glucagon Formulations for Rescue Treatment and Bi-Hormonal Closed-Loop Pancreas
  - [30] Jacobs PG, El Youssef J, Castle JR: Development of a fully automated closed loop artificial pancreas control system with dual pump delivery of insulin and glucagon
  - [31] Jacobs PG, El Youssef J, Castle J, Bakhtiani P: Automated Control of an Adaptive Bihormonal, Dual-Sensor Artificial Pancreas and Evaluation During Inpatient Studies
  - [32] Jacobs PG, El Youssef, Reddy R, Resalat N: Randomized trial of a dual-hormone artificial pancreas with dosing adjustment during exercise compared with no adjustment and sensor-augmented pump therapy
  - [33] Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Lovblom LE, Messier V: Single- and Dual-Hormone Artificial Pancreas for Overnight Glucose Control in Type 1 Diabetes
  - [34] Kropff J, DeVries JH: Continuous Glucose Monitoring, Future Products, and Update on Worldwide Artificial Pancreas Projects
  - [35] Boris Kovatchev, William V. Tamborlane: Artificial Pancreas in Diabetes Management
  - [36] Navid Resalat, Joseph El Youssef, Ravi Reddy, Peter G. Jacobs: Design of a Dual-Hormone Model Predictive Control for Artificial Pancreas with Exercise Model
  - [37] Rylander D Jr: Glucagon in the Artificial Pancreas: Supply and Marketing Challenges
  - [38] Taleb N, Haidar A, Messier V, Gingras V, Legault L: Glucagon in the artificial pancreas systems; potential benefits and safety profile of future chronic use.
  - [39] Rodrigo E. Teixeira, Stephen Malin: The Next Generation of Artificial Pancreas Control Algorithms
  - [40] Herrero P, Georgiou P, Oliver N: A Composite Model of Glucagon–Glucose Dynamics for In Silico Testing of Bihormonal Glucose Controllers
  - [41] Weisman A, Bai JW, Cardinez : Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials
  - [42] Wendt SL, Ranjan Am Moller JK: Cross-Validation of a Glucose-Insulin-Glucagon Pharmacodynamics Model for Simulation using Data from Patients with Type 1 Diabetes
  - [43] Steven J. Russell, Firas H. El-Khatib, Manasi Sinha: Outpatient Glycemic Control with a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes
  - [44] El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA: Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial
  - [45] Castle JR, Engle JM, El Youssef J: Novel Use of Glucagon in a Closed-Loop System for Prevention of Hypoglycemia in Type 1 Diabetes
  - [46] El Youssef J, Castle JR: A Controlled Study of the Effectiveness of an Adaptive Closed-Loop Algorithm to Minimize Corticosteroid-Induced Stress Hyperglycemia in Type 1 Diabetes
  - [47] Van Bon: Feasibility of a Portable Bihormonal Closed-Loop System to Control Glucose Excursions at Home Under Free-Living Conditions for 48 Hours



- [48] Van Bon: Postprandial Glycemic Excursions with the Use of a Closed-Loop Platform in Subjects with Type 1 Diabetes: A Pilot Study
- [49] Van Bon: Feasibility of a Bihormonal Closed-Loop System to Control Postexercise and Postprandial Glucose Excursions
- [50] Zakeri I, Adolph AL, Puyau MR, Vohra FA, Butte NF.: Application of cross-sectional time series modeling for the prediction of energy expenditure from heart rate and accelerometry.
- [51] Vander J. Arthurr, Serman James, Luciano Dorothy: Φυσιολογία του Ανθρώπου-Μηχανισμοί της Λειτουργίας του Οργανισμού
- [52] R. Hovorka, F. Shojaee-Moradie, P. V. Carroll, L. J. Chassin, I. J. Gowrie, N. C. Jackson, R. S. Tudor, A. M. Umpleby, R. H. Jones, "Partitioning glucose distribution/transport, disposal and endogenous production during IVGTT". *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, vol. 45, no. 5, pp. 282-1008, 2002
- [53] Ιατρικό Βήμα: Αμυλίνη, Πραμλιντίδη & Σακχαρώδης Διαβήτης [online]: [http://www.iatrikionline.gr/IB\\_84\\_WEB/amilini\\_exo.htm](http://www.iatrikionline.gr/IB_84_WEB/amilini_exo.htm)
- [54] WHALEN KAREN, FINKEL RICHARD, PANAVELIL A. THOMAS, Φαρμακολογία (Lippincott).
- [55] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.
- [56] A Tuning Strategy for Unconstrained Multivariable Model Predictive Control Georgiou, A.; Georgakis, C.; Luyben, W. L. Nonlinear Dynamic Matrix Control for High-Purity Distillation Columns. *AIChE J.* **1988**, 34 (8), 1287–1298.
- [57] Διαδραστικά Σχολικά Βιβλία: Ομοιόσταση [online] : <http://ebooks.edu.gr/modules/ebook/show.php/DSGL-B108/87/703,2655/>
- [58] Διαδραστικά Σχολικά Βιβλία: Μεταβολισμός των Σακχάρων [online] : <http://ebooks.edu.gr/modules/ebook/show.php/DSGL-C120/480/3166,12754/>
- [59] Φαρμασερβ : Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 [online]: <https://pharmaserbe.gr/θεραπευτικές-κατηγορίες/διαβήτης/σακχαρώδης-διαβήτης-τύπου-2/>
- [60] Φαρμασερβ : Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 [online]: <https://pharmaserbe.gr/θεραπευτικές-κατηγορίες/διαβήτης/σακχαρώδης-διαβήτης-τύπου-2/>
- [61] Diabetes Education Online Diabetes Teaching Center at the University of California
- [62] Π. Γλούφτσιος, Ινσουλινοθεραπεία στον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2, Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 27, 2014
- [63] Κ. Καρατζίδου, Ινσουλινοθεραπεία στο Νοσοκομείο. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 27, 2: 84-89, 2014
- [64] [online]: <http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=223>
- [65] Kyventidis A, Didangelos T, Tzimagiorgis G, Spanou dakis E: The effects of GLP-1 and the agonists of GLP-1 receptor to pancreatic beta-cells. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 27, 2014
- [66] Iris M. Wentholt, Marit A. Vollebregt, Augustus A. Hart, Joost B. Hoekstra, and J. Hans DeVries: Comparison of a Needle-Type and a Microdialysis Continuous Glucose Monitor in Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care*.



- [67] Maras P: Hypoglycaemia in diabetes mellitus. *Hellenic Diabetol Chron* 2014; 2: 84-89. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 27, 2014
- [68] Stability of Commercially Available Glucagon Formulation for Dual-Hormone Artificial Pancreas Clinical Use
- [69] Marliss EB, Murray FT, Stokes EF, et al: Normalization of glycemia in diabetics during meals with insulin and glucagon delivery by the artificial pancreas. *Diabetes* 1977
- [70] Kadish AH. Automation control of blood sugar. I. A servomechanism for glucose monitoring and control. *Am J Med Electron* 1964;3:82-86
- [71] Shichiri M, Kawamori R, Yamasaki Y, Hakui N, Abe H: Wearable artificial endocrine pancreas with needle-type glucose sensor. *Lancet* 1982;2:1129-1131
- [72] Charles GD Book-Nicholas J Marshall: Βασική Ενδοκρινολογία.
- [73] C. Dalla Man, M. Camilleri, C. Cobelli: "A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data". *IEEE Trans Biomed Eng.*, vol. 53, no. 12, pp. 2472-2478, 2006
- [74] T. Yipintsoi, L. C. Gatewood, E. Ackerman, P. L. Spivak, G. D. Molnar, J. W. Rosevear, F. John: "Mathematical analysis of blood glucose and plasma insulin responses to insulin infusion in healthy and diabetic subjects". *Comput. Biol. Med.*, vol. 3, pp. 71-78, 1973
- [77] G.M. Steil, K. Rebrin, R. Janowski, C. Darwin, M.F Saad: "Modeling beta-cell insulin secretion-implications for closed-loop glucose homeostasis". *Diabetes Technol Ther*, vol. 5, pp. 953-964, 2003
- [78] Lindholm A, Jacobsen LV (2001): Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. *Clin Pharmacokinet* 40(9):641-659
- [79] Home PD, Barriocanal L, Lindholm A (1999): Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapidacting insulin analogue, insulin aspart, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 55(3):199-203. doi:10.1007/s002280050618
- [80] Kang S, Brange J, Burch A, Volund A, Owens DR (1991): Subcutaneous insulin absorption explained by insulin's physicochemical properties. Evidence from absorption studies of soluble human insulin and insulin analogues in humans. *Diabetes Care* 14(11):942-948
- [81] Wilinska ME, Chassin LJ, Schaller HC, Schaupp L, Pieber TR, Hovorka R (2005): Insulin kinetics in type-1 diabetes: continuous and bolus delivery of rapid acting insulin. *IEEE Trans Biomed Eng* 52(1):3-12. doi:10.1109/TBME.2004.839639
- [82] Li J, Johnson JD (2009): Mathematical models of subcutaneous injection of insulin analogues: a mini-review. *Discrete Continuous Dyn Syst Ser B* 12(2):401-414. doi:10.3934/dcdsb.2009.12. 401
- [83] Li J, Kuang Y (2009): Systemically modeling the dynamics of plasma insulin in subcutaneous injection of insulin analogues for type 1 diabetes. *Math Biosci Eng* 6(1):41-58
- [84] Eaton RP, Allen RC, Schade DS, Erickson KM, Standefer J (1980): Prehepatic insulin production in man: kinetic analysis using peripheral connecting peptide behavior. *J Clin Endocrinol Metab* 51(3):520-528
- [85] J. B. J\_rgensen and S. B. J\_rgensen: Comparison of prediction-error modelling criteria. In *Proceedings of the 2007 American Control Conference (ACC 2007)*, pages 140{146, 2007.



- [86] Magni L, Forgione M, Toffanin C, et al: Run-to-run tuning of model predictive control for type 1 diabetes subjects: in silico trial. *J Diabetes Sci Tech* 2009;3:1091–1098
- [87] Zisser H, Jovanovic L, Doyle FJ 3rd, Ospina P, Owens C: Run-to-run control of meal-related insulin dosing. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:48–57
- [88] Owens C, Zisser H, Jovanovic L, Srinivasan B, Bonvin D, Doyle FJ 3rd: Run-to-run control of blood glucose concentrations for people with Type 1 diabetes mellitus. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006;53:996–1005
- [89] Palerm CC, Zisser H, Jovanovic L, Doyle FJ 3rd: A Run-to-Run Control Strategy to Adjust Basal Insulin Infusion Rates in Type 1 Diabetes. *J Process Contr* 2008;18:258–265
- [90] Hughes CS, Patek SD, Breton MD, Kovatchev BP: Anticipating the next meal using meal behavioral profiles: a hybrid model-based stochastic predictive control algorithm for T1DM. *Comput Methods Programs Biomed* 2011;102:138–148
- [91] Breton MD, Patek SD, Demartini S, et al: Modular advisory/automated control (AAC) reduces glucose excursions out of a safe range and hypoglycemia in adults & adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60(Suppl. 1):A41
- [92] Erin J. Mansell, John B. Jorgensen et al.: Evaluation of pharmacokinetic model designs for subcutaneous infusion of insulin aspart
- [93] Albisser AM, Leibel BS, Ewart TG, Davidovac Z, Botz CK, Zingg W: An artificial endocrine pancreas. *Diabetes* 1974
- [94] Pfeiffer EF, Thum C, Clemens AH: The artificial beta cell—a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose) controlled insulin infusion system).
- [95] Mirouze J, Selam JL, Pham TC, Cavadore D: Evaluation of exogenous insulin homeostasis by the artificial pancreas in insulin-dependent diabetes.
- [96] Kraegen EW, Campbell LV, Chia YO, Meler H, Lazarus L: Control of blood glucose in diabetics using an artificial pancreas.
- [97] Shichiri M, Kawamori R, Yamasaki Y, Inoue M, Shigeta Y, Abe H: Computer algorithm for the artificial pancreatic beta cell.
- [98] Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG: Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia.
- [99] Tamborlane WV, Sherwin RS, Genel M, Felig P: Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump.
- [100] Shichiri M, Kawamori R, Yamasaki Y, Hakui N, Abe H: Wearable artificial endocrine pancreas with needle-type glucose sensor.



- [101] Morari, M.; Zafiriou, E.: Robust Process Control; Prentice-Hall, Inc: Englewood Cliffs, NJ, 1989.
- [102] Clarke, D. W.; Scattolini, R: Constrained Receding Horizon Predictive Control. Proc. IEE 1991, 138 (4), 347.
- [103] Carrie Lorenz, PhD, Wendolyn Sandoval, MS, and Mark Mortellaro, PhD: Interference Assessment of Various Endogenous and Exogenous Substances on the Performance of the Eversense Long-Term Implantable Continuous Glucose Monitoring System. DOI: 10.1089/dia.2018.0028
- [104] Navid Resalat, Ravi Reddy, Joseph El Youssef, Peter G. Jacobs: Design of a Dual-Hormone Model Predictive Control for Artificial Pancreas with Exercise Model. 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, August 17-20, 2016, Walt Disney World Resort, Orlando, FL, USA
- [105] Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W.: Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. Br J Clin Pharmacol 2005;60:469-476
- [106] Dimitri Boiroux, Vladimir Batora: Comparison of Prediction Models for a Dual-Hormone Artificial Pancreas. DTU Compute, Technical University of Denmark.
- [107] Ziegler O, Kolopp M, Got I, Genton P, Debry G, Drouin P: Reliability of self-monitoring of blood glucose by CSII-treated patients with type I diabetes.
- [108] El-Khatib FH, Russell SJ, Nathan DM, Sutherlin RG, Damiano ER.: A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes.