



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

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΠΡΟΓΕΥΜΑΤΙΚΩΝ
ΔΟΣΕΩΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1: ΧΡΗΣΗ ΑΥΤΟ -
ΟΡΓΑΝΟΥΜΕΝΩΝ ΧΑΡΤΩΝ ΚΑΙ ΣΥΛΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΒΑΣΙΣΜΕΝΗΣ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

ΚΟΡΤΣΙΝΟΓΛΟΥ Μ. ΕΙΡΗΝΗΣ

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Φεβρουάριος 2021



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

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΠΡΟΓΕΥΜΑΤΙΚΩΝ
ΔΟΣΕΩΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1: ΧΡΗΣΗ ΑΥΤΟ -
ΟΡΓΑΝΟΥΜΕΝΩΝ ΧΑΡΤΩΝ ΚΑΙ ΣΥΛΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΒΑΣΙΣΜΕΝΗΣ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

ΚΟΡΤΣΙΝΟΓΛΟΥ Μ. ΕΙΡΗΝΗΣ

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 26^η Φεβρουαρίου 2021.

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

.....

.....

.....

Κωνσταντίνα Νικήτα

Γεώργιος Στάμου

Ανδρέας Γεώργιος
Σταφυλοπάτης

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αναπληρωτής
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Φεβρουάριος 2021

.....
Ειρήνη Μ. Κορτσινόγλου

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

Copyright © Ειρήνη Μ. Κορτσινόγλου , 2021

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτική ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

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

Περίληψη

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η σχεδίαση, η ανάπτυξη και η αξιολόγηση ενός συστήματος εκτίμησης προγευματικών δόσεων ινσουλίνης σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔΤ1) που εφαρμόζουν Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης (ΔΣΜΓ) και Αντλίες Συνεχούς Έγχυσης Ινσουλίνης (ΑΣΕΙ). Το σύστημα συνιστά μια εξατομικευμένη προσέγγιση στο πρόβλημα καθορισμού της εφάπαξ προγευματικής δόσης ινσουλίνης, καθώς προσαρμόζεται στις προσωπικές παραμέτρους και στις ιδιαίτερες απαιτήσεις κάθε ασθενούς. Σκοπός του είναι να συμβάλει στην αποτελεσματική διαχείριση των διαταραχών γεύματος μέσα από τη ρύθμιση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης εντός των επιθυμητών ορίων, συνεισφέροντας έτσι στην επίτευξη ορθού γλυκαιμικού ελέγχου.

Η ανάπτυξη του συστήματος βασίζεται στην εφαρμογή μεθόδων Τεχνητής Νοημοσύνης, και πιο συγκεκριμένα στη συνδυασμένη χρήση των Αυτο - Οργανούμενων Χαρτών (Self Organizing Maps-SOMs) και της Συλλογιστικής Βασισμένης σε Περιπτώσεις (Case Based Reasoning-CBR). Με τη μέθοδο του CBR, η επίλυση νέων προβλημάτων, δηλαδή ο υπολογισμός της προγευματικής δόσης ινσουλίνης για το τρέχον γεύμα, βασίζεται στην επαναχρησιμοποίηση παλαιότερων λύσεων (προγευματικών δόσεων) σε ήδη γνωστά προβλήματα (γεύματα) του ασθενούς. Το σύνολο των προβλημάτων αυτών, που αναφέρονται ως περιπτώσεις, συνιστούν τη βάση δεδομένων του συστήματος κάθε ασθενούς. Κάθε περίπτωση αναπαρίσταται από ένα διάνυσμα που αποτελείται από προηγούμενες καταγραφές γλυκόζης, πληροφορίες για το γεύμα (ποσότητα υδατανθράκων και ώρα λήψης) και προηγούμενες τιμές χορηγημένης ινσουλίνης. Για την εύρεση των κοντινότερων περιπτώσεων της βάσης δεδομένων σε κάθε νέο –πρόβλημα (περίπτωση), ώστε να επαναχρησιμοποιηθεί η λύση τους, θεωρείται σκόπιμη η συσταδοποίησή τους. Για τον σκοπό αυτό, εκπαιδεύεται ανά ασθενή ένας αυτο-οργανούμενος χάρτης, ο οποίος ομαδοποιεί τις περιπτώσεις γευμάτων του ασθενούς με βάση τη χωρική τους συσχέτιση, και επιτρέπει για κάθε νέα είσοδο την επαναχρησιμοποίηση όμοιων με αυτήν περιπτώσεων, με στόχο τον υπολογισμό της κατάλληλης προγευματικής δόσης ινσουλίνης.

Για την ανάπτυξη και την αξιολόγηση της απόδοσης του προτεινόμενου συστήματος χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα 30 *in silico* ατόμων με ΣΔΤ1, που διατίθενται μέσω του προσομοιωτή UVA/PADOVA T1DM. Το σύστημα αξιολογήθηκε ως προς την ικανότητά του να διαχειρίζεται αποτελεσματικά τις διαταραχές γεύματος, καθώς και τις διαφορές του μεταβολισμού γλυκόζης που υφίστανται μεταξύ των ατόμων με ΣΔΤ1 αλλά και στο ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας .

Λέξεις Κλειδιά

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1, ινσουλίνη, γλυκόζη, γλυκαιμικός έλεγχος, Τεχνητή Νοημοσύνη, Συλλογιστική Βασισμένη σε Περιπτώσεις, Μηχανική Μάθηση, Αυτό – Οργανούμενοι Χάρτες, Νευρωνικό Δίκτυο

Abstract

The objective of this dissertation is the design, the development and the evaluation of a personalized insulin bolus recommendation system for people with Type 1 Diabetes, applying Continuous Glucose Monitoring Systems (CGMS) and Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Pumps (CSII). The system aims at effectively handling meal disturbances by leveraging a personalized approach, able to adjust to the specific parameters and needs that each patient may have, in order to maintain postprandial blood glucose levels within the normal range.

The development of the insulin bolus recommendation system is based on Artificial Intelligence methods, and more specifically on the combined use of Case Based Reasoning (CBR) and Self-Organizing Maps (SOMs). By utilizing CBR the solution to a new problem, such as the calculation of the preprandial insulin bolus for an upcoming meal, is based on the solutions (preprandial insulin boluses) of similar past problems (past meals). These already solved problems are referred to as “cases” and comprise the case base of each patient. Cases are represented by vectors consisting of a) previous glucose measurements, b) meal information (carbohydrate content and time of meal ingestion), and c) previously administered insulin doses. SOMs are deployed in order to cluster individual cases and enable for each query case the identification and retrieval of similar cases towards the calculation of an optimal preprandial insulin bolus.

Data generated from 30 *in silico* patients of the UVa/PADOVA T1DM Simulator were used for development and evaluation purposes. The system was assessed in terms of its ability to effectively handle meal disturbances as well as inter- and intra-patient variability.

Key Words

Type 1 Diabetes Mellitus, Insulin, Glucose, Glycemic Control, Bolus Calculator, Artificial Intelligence, Case - Based Reasoning, Machine Learning, , Self- Organizing Maps, Neural Network

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια Κωνσταντίνα Νικήτα για την επίβλεψη της παρούσας διπλωματικής εργασίας και για την δυνατότητα που μου έδωσε να μελετήσω ένα θέμα που παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον, εφαρμόζοντας την γνώση που απέκτησα κατά την διάρκεια της πενταετούς φοίτησής μου στην σχολή. Ιδιαίτερα ευχαριστώ την Υποψήφια Διδάκτορα Μαρία Αθανασίου για την καθοδήγησή της, την συνεχή υποστήριξή της, και τη διάθεσή της να μου παρέχει τις αναγκαίες γνώσεις για την ολοκλήρωση της εργασίας.

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	5
Abstract.....	7
Ευχαριστίες.....	9
Πίνακας Περιεχομένων	11
Υπότιτλοι Σχημάτων και Χαρτών	13
Υπέρτιτλοι Πινάκων.....	15
Πρόλογος.....	17
Μεταβολισμός Γλυκόζης	19
1.1 Εισαγωγή.....	19
1.2 Ομοίωση Γλυκόζης	19
1.2.1 Ρυθμιστικές Ορμόνες της Ομοίωσης της Γλυκόζης	20
1.2.1.1 Ινσουλίνη.....	20
1.2.1.2 Γλυκαγόνη	21
1.2.1.3 Αμυλίνη	22
1.2.1.4 GLP-1, GIP	23
1.2.2 Κύτταρα του Παγκρέατος.....	24
1.3 Σακχαρώδης Διαβήτης.....	25
1.3.1 Διάγνωση του Σακχαρώδους Διαβήτη.....	26
1.3.2 Επιδημιολογία και Στατιστικά Στοιχεία	28
1.3.3. Επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη	33
Γλυκαιμικός Έλεγχος.....	37
2.1 Εισαγωγή.....	37
2.2 Μέτρηση Γλυκόζης	38
2.2.1 Συμβατικές Διατάξεις	38
2.2.2 Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης.....	39
2.2.2.1 Επεμβατικοί Αισθητήρες	41
2.2.2.2 Μη Επεμβατικοί Αισθητήρες.....	45
2.3 Χορήγηση Ινσουλίνης	49
2.3.1 Ημερήσιες Πολλαπλές Ενέσιμες Δόσεις Ινσουλίνης.....	51
2.3.2 Αντλίες Συνεχούς Έγχυσης Ινσουλίνης (ΑΣΕΙ)	52
2.4 Τεχνητό Πάγκρεας	54
Θεωρητικό Υπόβαθρο - Βιβλιογραφική Ανασκόπηση Μεθόδων Υπολογισμού των Προγευματικών Δόσεων Ινσουλίνης.....	57

3.1 Εισαγωγή	57
3.2 Συστήματα Υπολογισμού Προγευματικών Δόσεων Ινσουλίνης	58
3.2.1 Συλλογιστική Βασισμένη σε Περιπτώσεις (Case Based Reasoning).....	59
3.2.2 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα	64
3.2.2.1 Αυτό – Οργανούμενοι Χάρτες (Self – Organizing Maps).....	66
3.2.3 Άλλες Τεχνικές Μηχανικής Μάθησης	69
3.2.3.1 Γραμμική Παλινδρόμηση (Linear Regression)	69
3.2.3.2 Ενισχυτική Μάθηση (Reinforcement Learning)	71
3.3 Ο Προσομοιωτής UVa/Padova T1DM.....	72
Ανάπτυξη Εξατομικευμένου Συστήματος Εκτίμησης Προγευματικών Δόσεων Ινσουλίνης σε Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1	75
4.1 Εισαγωγή.....	75
4.2 Μεθοδολογία	76
4.2.1 Δημιουργία Βάσης Περιπτώσεων.....	76
4.2.2 Αρχικοποίηση και Εκπαίδευση του Αυτό - Οργανούμενου χάρτη (SOM).....	77
4.2.3 Ανάπτυξη Εξατομικευμένου Συστήματος Υπολογισμού Προγευματικών Δόσεων Ινσουλίνης για Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1, με Χρήση των Αυτό – Οργανούμενων Χαρτών (SOM) και της Συλλογιστικής Βασισμένης σε Περιπτώσεις (CBR)	81
Αξιολόγηση	85
5.1 Εισαγωγή.....	85
5.2 <i>In silico</i> Αξιολόγηση	85
5.2.1 <i>In silico</i> Αξιολόγηση του Συστήματος με Σταθερή Ευαισθησία στην Ινσουλίνη κατά την Διάρκεια της Ημέρας.....	89
5.2.2 <i>In silico</i> Αξιολόγηση του Συστήματος με Προσομοίωση της Μεταβλητότητας της Ευαισθησίας στην Ινσουλίνη κατά την Διάρκεια της Ημέρας	104
Συμπεράσματα	119
6.1 Εισαγωγή.....	119
6.2 Συμπεράσματα	120
6.3 Μελλοντική Έρευνα.....	120
Βιβλιογραφία	123

Υπότιτλοι Σχημάτων και Χαρτών

Σχήματα	Σελ.
1.1 Η δράση της ινσουλίνης και γλυκαγόνης στην διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Με το ερέθισμα 1, τα επίπεδα γλυκόζης αυξάνονται, εκκρίνεται ινσουλίνη από το πάγκρεας και ενεργοποιεί την απορρόφηση της γλυκόζης από τα κύτταρα και την αποθήκευση της ως γλυκογόνο, μειώνοντας τελικά την γλυκόζη στο αίμα. Με το ερέθισμα 2, τα επίπεδα γλυκόζης μειώνονται, εκκρίνεται γλυκαγόνη από το πάγκρεας και ενεργοποιεί την διάσπαση του αποθηκευμένου γλυκογόνου στο ήπαρ σε γλυκόζη, αυξάνοντας τελικά την γλυκόζη στο αίμα. Πρόκειται για ένα βιολογικό σύστημα ελέγχου αρνητικής ανάδρασης.	22
1.2 Η δράση των πεπτιδίων GLP-1 και GIP στην ομοιόσταση της γλυκόζης. Η GLP1 επιδρά στο ήπαρ, αυξάνοντας την παραγωγή ινσουλίνης και μειώνοντας την έκκριση γλυκαγόνης. Επιπλέον, αυξάνει το αίσθημα κορεσμού, καθυστερεί την διαδικασία της πέψης και συμβάλλει στην απορρόφηση γλυκόζης από τους μύες και τον λιπώδη ιστό(Γκρι σκούρα βέλη). Η GIP συμβάλλει στην έκκριση ινσουλίνης και στην διαδικασία της λιπογένεσης (Γκρι ανοιχτά βέλη).	23
1.3 Η διαδικασία έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος	24
1.4 Η εξάπλωση του διαβήτη σε απόλυτους αριθμούς, με βάση την αστικοποίηση η μη της περιοχής διαβίωσης των ασθενών, ηλικίας 20-79 ετών. Με μπλε παρουσιάζονται τα αποτελέσματα (σε εκατομμύρια) για τις αστικές περιοχές και με πορτοκαλί για τις αγροτικές.	29
1.5 Εκτιμώμενος αριθμός παιδιών (0-14 έτη) με διαβήτη ανά γεωγραφική περιοχή.	31
1.6 Ο αριθμός θανάτων λόγω διαβήτη σε ενήλικες (20-79 ετών), ταξινομημένοι κατά ηλικία και κατά φύλο.	31
1.7 Οι δαπάνες (σε δισεκατομμύρια δολάρια) για την αντιμετώπιση του ΣΔ για τα έτη 2019, 2030, 2045.	32
1.8 Το ποσοστό δαπανών για τον διαβήτη ως προς τις συνολικές δαπάνες , ανά γεωγραφική περιοχή.	32
2.1 Τυπική διάταξη μέτρησης της γλυκόζης(fingerstick)	38
2.2 Η τεχνική της ανάλυσης σφαλμάτων σε ζώνες-Clark Error Grid	41
2.3 Μηχανισμός αμπερομετρικού ηλεκτροχημικού αισθητήρα (Η γκρι περιοχή αποτελεί το ηλεκτρόδιο της διάταξης) και οι αντίστοιχες εξισώσεις.	42
2.4 Η διάταξη FreeStyle Navigator της εταιρίας Abbot.	42
2.5 Η συσκευή DexCom G6. 1: Συσκευή τοποθέτησης, 2: Αισθητήρας, 3: Οθόνες εμφάνισης αποτελεσμάτων	43
2.6 Η συσκευή Glucoday, βασισμένη στην τεχνική της μικροδιάλυσης	44
2.7 Η συσκευή Eversense. Από αριστερά προς τα δεξιά φαίνονται ο εμφυτεύσιμος αισθητήρας, ο εξωτερικός πομπός και η συσκευή(κινητό ή smartwatch) με το απαραίτητη εφαρμογή	45
2.8 Φάσμα καθαρής γλυκόζης συγκέντρωσης 5000mg/dL σε διάλυμα γλυκόζης-νερού, με μήκος προσπίπτουσας δέσμης 785 nm	47
2.9: Φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης. Παρατηρείται η σταθερή έκκριση ινσουλίνης κατά την διάρκεια της ημέρας και η απότομη αύξηση τής μετά την κατανάλωση γεύματος	50
2.10 Το σύστημα αντλίας έγχυσης τύπου Patch. Ένα αυτοκόλλητο τοποθετείται στο δέρμα, περιέχοντας το φυσίγγιο ινσουλίνης και ελέγχεται ασύρματα από μια συσκευή	54
2.11 Το τεχνητό πάγκρεας. Ο βρόχος μεταξύ του μετρητή γλυκόζης και της αντλίας έγχυσης ινσουλίνης κλείνει με την χρήση του αλγορίθμου ελέγχου. Η διάταξη συνεχούς μέτρησης της	

γλυκόζης στον υποδόριο χώρο μετρά την συγκέντρωση γλυκόζης και μεταφέρει την πληροφορία σε κάποια συσκευή, που ενσωματώνει τον αλγόριθμο ελέγχου. Εκεί υπολογίζεται την ποσότητα της ινσουλίνης προς χορήγηση, η οποία δίνεται υποδόρια μέσω της αντλίας.	55
3.1 Ο πλήρης κύκλος της διαδικασίας του Case Based Reasoning	60
3.2 Απλή τοπολογία νευρωνικού δικτύου με ένα κρυφό επίπεδο νευρώνων	66
3.3 Παράδειγμα δικτύου Kohonen	67
4.1 Αρχική τοπολογική διάταξη των νευρώνων	78
4.2 Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για την ανάπτυξη του συστήματος. Η νέα περίπτωση συγκρίθηκε με τα βάρη των νευρώνων και ανακτήθηκαν οι γραμμικοί συντελεστές του νευρώνα νικητή. Ακολούθως, επαναχρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της δόσης ινσουλίνης και το αποτέλεσμα επανεκτιμήθηκε. Τέλος, η διορθωμένη περίπτωση αποθηκεύτηκε στον νευρώνα νικητή	81
5.1 Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τους Ενήλικες 1-10. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)	89
5.2 Το διάγραμμα CVGA για τους ενήλικες ασθενείς με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη, σε προσομοίωση διάρκειας 7 ημερών.	92
5.3 Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τους Εφήβους 1-10. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)	94
5.4 Το διάγραμμα CVGA για τους έφηβους ασθενείς με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη, σε προσομοίωση διάρκειας 7 ημερών.	97
5.5 Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τα Παιδιά 1-10. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές	99
5.6 Το διάγραμμα CVGA για τα παιδιά ασθενείς με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη, σε προσομοίωση διάρκειας 7 ημερών.	102
5.7 Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τους Ενήλικες 1-10. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)	104
5.8 Το διάγραμμα CVGA για τους ενήλικες ασθενείς με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη, σε προσομοίωση διάρκειας 7 ημερών.	107
5.9 Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τους Έφηβους 1-10. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)	109
5.10 Το διάγραμμα CVGA για τους έφηβους ασθενείς με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη, σε προσομοίωση διάρκειας 7 ημερών.	112
5.11 Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τα Παιδιά 1-10. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές	114
5.12 Το διάγραμμα CVGA για τα παιδιά ασθενείς με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη, σε προσομοίωση διάρκειας 7 ημερών.	117
Χάρτες	Σελ.
1.1 Εκτιμώμενοι αριθμοί ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη ανά γεωγραφική περιοχή.	28
1.2 Εξάπλωση του Σακχαρώδους Διαβήτη (σε χιλιάδες) σε παγκόσμιο επίπεδο για ηλικίες άνω των 65.	29
1.3 Μέσες ετήσιες δαπάνες για το 2019 σχετιζόμενες με τον διαβήτη ανά άτομο, για ηλικίες 20-79 ετών.	33

Υπέρτιτλοι Πινάκων

Πίνακες	Σελ.
1.1 Συγκεντρωτικά, τα κριτήρια διάγνωσης του διαβήτη.	27
1.2 Τα ποσοστά και οι απόλυτοι αριθμοί μη διαγνωσμένων ασθενών με διαβήτη, ανάλογα με το εισόδημα κάθε χώρας, σύμφωνα με τα στοιχεία της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη. Οι χώρες χαμηλού εισοδήματος παρουσιάζουν το υψηλότερο ποσοστό που φτάνει το 66.8%.	30
4.1 Τα διαστήματα εντός των οποίων μεταβάλλεται η χρονική στιγμή λήψης των γευμάτων και η ποσότητα των υδατανθράκων που περιέχουν. Τα διαστήματα αυτά χρησιμοποιήθηκαν στο σενάριο προσομοίωσης, με σκοπό την δημιουργία της βάσης δεδομένων.	76
5.1 Το σενάριο προσομοίωσης διάρκειας 7 ημερών, με κατανάλωση 5 γευμάτων ημερησίως	85
5.2 Οι αλλαγές στην ευαισθησία στην ινσουλίνη κατά την διάρκεια της ημέρας και ο συντελεστής kd, που χρησιμοποιείται στην τρέχουσα εργασία.	86
5.3 Οι 9 ζώνες ταξινόμησης του γλυκαιμικού ελέγχου, σύμφωνα με την Ανάλυση Πλέγματος της Μεταβλητότητας του Ελέγχου (CVGA)	87
5.4 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα για τους ενήλικες ασθενείς με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη	93
5.5 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα για τους έφηβους ασθενείς με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη	98
5.6 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα για τα παιδιά ασθενείς με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη	103
5.7 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα για τους ενήλικες ασθενείς με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη	108
5.8 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα για τους έφηβους ασθενείς με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη	113
5.9 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα για τα παιδιά ασθενείς με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη	118

Πρόλογος

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί μια σοβαρή μεταβολική πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από την αδυναμία ελέγχου και διατήρησης των επιπέδων γλυκόζης εντός των φυσιολογικών τιμών της. Η διαταραχή αυτή στον μεταβολισμό της γλυκόζης προκαλείται είτε από την μειωμένη έκκριση ινσουλίνης από τα κύτταρα του παγκρέατος είτε από την μειωμένη ευαισθησία σε ινσουλίνη που εμφανίζουν τα κύτταρα του οργανισμού. Έτσι, διακρίνονται τα δύο κύρια είδη του Σακχαρώδους Διαβήτη, τα οποία είναι αντίστοιχα ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 (ΣΔΤ1) και Τύπου 2 (ΣΔΤ2).

Η διατήρηση των τιμών της γλυκόζης εντός των αποδεκτών ορίων αποτελεί μια σύνθετη ρυθμιστική διαδικασία. Απαιτεί την συντονισμένη δράση ποικίλων ορμονών, με τις σημαντικότερες αυτών να είναι η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη, αλλά και την συμμετοχή τόσο του παγκρέατος όσο και του ήπατος. Οποιαδήποτε διαταραχή στην ομοίωση της γλυκόζης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα και η παραμονή για μεγάλα χρονικά διαστήματα στην κατάσταση αυτή επιφέρει σοβαρές συνέπειες στον οργανισμό. Οι συνέπειες αυτές μπορεί να είναι μακροχρόνιες και μάλιστα σε περίπτωση ελλιπούς διαχείρισης της ασθένειας να οδηγήσουν μέχρι και στον θάνατο. Γίνεται επομένως αντιληπτή η ανάγκη επίτευξης ορθού γλυκαιμικού ελέγχου, ο οποίος συνίσταται στην συνεχή μέτρηση και παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης αλλά και στην εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης, όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο. Η ινσουλίνη διακρίνεται σε δύο είδη, την βασική που χορηγείται για τη διαχείριση καταστάσεων νηστείας και την εφάπαξ δόση που δίνεται προγευματικά.

Αναφορικά με την εφάπαξ δόση ινσουλίνης, ο ασθενής θα πρέπει να την υπολογίζει κάθε φορά πριν από την κατανάλωση κάποιου γεύματος, ώστε να ρυθμίζει αποτελεσματικά τα επίπεδα γλυκόζης του μεταγευματικά. Η τιμή αυτής εξαρτάται τόσο από την ποσότητα των υδατανθράκων του γεύματος και την τρέχουσα συγκέντρωση γλυκόζης όσο και από προσωπικές παραμέτρους του ασθενούς και προκύπτει από την εκτέλεση απλών μαθηματικών πράξεων. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί συστήματα που αυτοματοποιούν εν μέρει την παραπάνω διαδικασία, διευκολύνοντας τον χρήστη και παρέχοντας μεγαλύτερη ακρίβεια, καθώς εξελίσσονται τα ίδια με την εξέλιξη της τεχνολογίας. Ο κυριότερος άξονας γύρω από τον οποίο αναπτύσσονται τα σύγχρονα αυτοματοποιημένα συστήματα είναι η Τεχνητή Νοημοσύνη, εκμεταλλευόμενα τις τεχνικές της Μηχανικής Μάθησης και των Νευρωνικών Δικτύων.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία αναπτύχθηκε και αξιολογήθηκε ένα εξατομικευμένο σύστημα εκτίμησης προγευματικών δόσεων ινσουλίνης για άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1, χρησιμοποιώντας τους Αυτο – Οργανούμενους Χάρτες (Self Organizing Maps) σε συνδυασμό με την τεχνική της Συλλογιστικής Βασισμένης σε Περιπτώσεις (Case Based Reasoning). Το σύστημα εκτιμά τη βέλτιστη προγευματική δόση για κάθε νέα περίπτωση γεύματος, αξιοποιώντας την εμπειρία από προηγούμενες περιπτώσεις γευμάτων, που παρουσιάζουν υψηλό βαθμό ομοιότητας με τη νέα περίπτωση. Αναλυτικότερα, η δομή της εργασίας είναι η εξής:

- Στο **κεφάλαιο 1**, αναλύεται ο μηχανισμός ομοίωσης της γλυκόζης και παρουσιάζεται η λειτουργία των βασικότερων ορμονών και οργάνων που συμμετέχουν σε αυτήν. Ακόμη, γίνεται επισκόπηση της ασθένειας του

Σακχαρώδους Διαβήτη, ενώ αναλύεται ο τρόπος διάγνωσης του. Τέλος, παρουσιάζονται τα επιδημιολογικά στοιχεία της ασθένειας και οι συνέπειες της στον οργανισμό.

- Στο **κεφάλαιο 2**, αναλύεται ο γλυκαιμικός έλεγχος. Συγκεκριμένα, παρατίθενται οι διαθέσιμοι τρόποι μέτρησης της γλυκόζης και τα βασικά είδη αισθητήρων που χρησιμοποιούνται αλλά και οι μέθοδοι εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης. Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στο Τεχνητό Πάγκρεας.
- Στο **κεφάλαιο 3**, παρατίθεται το θεωρητικό υπόβαθρο των μεθόδων που χρησιμοποιούνται στην παρούσα εργασία. Ακόμη, πραγματοποιείται βιβλιογραφική ανασκόπηση των μεθοδολογιών που χρησιμοποιούν τα σύγχρονα συστήματα υπολογισμού της εφάπαξ δόσης, οι οποίες ανήκουν στον τομέα των Νευρωνικών Δικτύων και της Μηχανικής Μάθησης.
- Στο **κεφάλαιο 4**, αναπτύσσεται η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη του εξατομικευμένου συστήματος υπολογισμού προγευματικών δόσεων ινσουλίνης.
- Στο **κεφάλαιο 5**, παρατίθενται τα αποτελέσματα της *in silico* αξιολόγησης του συστήματος.
- Τέλος, στο **κεφάλαιο 6** παρουσιάζονται τα συμπεράσματα της παραπάνω μελέτης και οι μελλοντικές εργασίες με σκοπό την βελτίωση του συστήματος.

Μεταβολισμός Γλυκόζης

1.1 Εισαγωγή

Η γλυκόζη αποτελεί τη βασικότερη πηγή ενέργειας για τον οργανισμό, την οποία και λαμβάνει μέσα από την τροφή, μετά από την διάσπαση της και την μεταφορά της στους ιστούς. Σε υγιείς οργανισμούς, τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος διατηρούνται σε σταθερά επίπεδα, χάρη σε έναν περίπλοκο μηχανισμό. Αυτός περιλαμβάνει την συνδυασμένη δράση ορμονών, με σημαντικότερες αυτή της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης αλλά και οργάνων, με σημαντικότερα το ήπαρ και το πάγκρεας. Ωστόσο, η αδυναμία του μηχανισμού αυτού να δράσει σε ορισμένους οργανισμούς, δημιουργεί παθολογίες και οδηγεί στην εμφάνιση του Σακχαρώδους Διαβήτη. Ο ΣΔ αποτελεί μια ασθένεια διαταραχής του μεταβολισμού, που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και οδηγεί σε περαιτέρω προβλήματα υγείας, ανάλογα τον τύπο του, την σοβαρότητα του και το χρονικό παράθυρο μέσα στο οποίο έχει εξελιχθεί. Η πρώτη αναφορά στον Σακχαρώδη Διαβήτη με το σημερινό του όνομα παρατηρείται το 120 με 200 π.Χ. από τον Αρεταίο, όντας όμως ήδη γνωστός ως "νόσος με πολυουρία, χωρίς πόνους, αλλά με λιποσαρκία" από το 1500 π.Χ. στον Αιγυπτιακό πολιτισμό [1]. Έτσι, καθίσταται μία από τις παλαιότερες ασθένειες που είναι γνωστές στον άνθρωπο. Με την πάροδο του χρόνου, η εξέλιξη της επιστήμης έχει οδηγήσει σε μια αλματώδη αύξηση της ανθρώπινης γνώσης γύρω από το θέμα του Σακχαρώδους Διαβήτη, ιδιαίτερα αναφορικά με την διάγνωση της ασθένειας και την παθολογία του παγκρέατος. Σταθμός στην κατανόηση της ασθένειας αποτέλεσε αδιαμφισβήτητα η ανακάλυψη της Ινσουλίνης το 1920, όπου και θεωρήθηκε τότε ο μόνη ορμόνη που δρα ως ρυθμιστής των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Αργότερα, φυσικά, διαπιστώθηκε πως αυτό αποτελούσε μια πιο σύνθετη διαδικασία με την ανακάλυψη και των υπολοίπων ορμονών, που έχουν παρόμοιο ρόλο. Στη σημερινή εποχή, η όλο και αυξανόμενη κατανόηση της ομοιόστασης της γλυκόζης οδηγεί στην ανακάλυψη και την σχεδίαση φαρμακευτικών και τεχνολογικών μέσων, ικανά να βελτιώσουν σημαντικά τα επίπεδα διαβίωσης των ασθενών [2]. Στο παρόν κεφάλαιο, λοιπόν, αναλύεται η ομοιόσταση της γλυκόζης, οι σημαντικότερες ορμόνες που συμμετέχουν σε αυτή και τέλος γίνεται μια επισκόπηση της ασθένειας του Σακχαρώδους Διαβήτη.

1.2 Ομοιόσταση Γλυκόζης

Για την φυσιολογική λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού και την εκτέλεση οποιασδήποτε δραστηριότητας είναι απαραίτητη η ενέργεια, η οποία προσλαμβάνεται κυρίως μέσω της τροφής και συγκεκριμένα από τα σάκχαρα και τα λιπαρά οξέα που αυτή περιέχει. Μετά την λήψη της τροφής, ακολουθεί η πέψη της από το στομάχι, οπότε και οι υδατάνθρακες που περιέχει διασπώνται σε έναν από τους πιο σημαντικούς μονοσακχαρίτες για τον οργανισμό, την γλυκόζη. Στην συνέχεια, η γλυκόζη απορροφάται από το έντερο και

το στομάχι και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος, με σκοπό είτε να χρησιμοποιηθεί ως πηγή ενέργειας στα κύτταρα άμεσα είτε να αποθηκευτεί σε ιστούς, όπως το ήπαρ και τον μυϊκό ιστό για την χρήση της αργότερα, σχηματίζοντας τα μεγάλα μοριακού βάρους μόρια γλυκογόνου.

Για ορισμένα κύτταρα όπως αυτά του εγκεφάλου, η γλυκόζη είναι άκρως απαραίτητη καθώς χρησιμοποιείται αποκλειστικά ως καύσιμο. Ωστόσο, η τροφή δεν αποτελεί την μοναδική πηγή γλυκόζης για τον οργανισμό. Μπορεί να προέρθει, επίσης, από τις ηπατικές διαδικασίες της γλυκονόλυσης, κατά την οποία διασπώνται τα μόρια γλυκογόνου σε γλυκόζη και της γλυκονεογένεσης, όπου η γλυκόζη παράγεται από άλλα μόρια, όπως το πυροσταφυλικό οξύ, τη λακτόζη και τα αμινοξέα. Από την άλλη πλευρά, η γλυκόζη μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία, όχι μόνο με την οξείδωση της και την απορρόφηση από τα κύτταρα για την παραγωγή ενέργειας, αλλά και μέσω της διαδικασίας της γλυκογένεσης, κατά την οποία η γλυκόζη αποθηκεύεται με την μορφή γλυκογόνου.

Για την ομαλή λειτουργία του οργανισμού απαραίτητη είναι η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης σε ένα εύρος τιμών μεταξύ 70 mg/dl και 120 mg/dl . Η ύπαρξη συγκέντρωσης σε τιμές άνω του ορίου των 120 mg/dl είναι μια κατάσταση που ονομάζεται υπεργλυκαιμία και η διαρκής παρουσία σε αυτήν οδηγεί στην δημιουργία σοβαρών προβλημάτων για τον οργανισμό, όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η τύφλωση και η νεφροπάθεια. Η χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης από την άλλη πλευρά, μπορεί να προκαλέσει ζαλάδα, απώλεια συνείδησης ή ακόμα και τον θάνατο. Γίνεται λοιπόν κατανοητό, πως είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τον οργανισμό η διατήρηση της γλυκόζης σε σταθερά επίπεδα στο αίμα. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται Ομοιόσταση Γλυκόζης και πρόκειται για μια σύνθετη ρυθμιστική διαδικασία που απαιτεί την δράση διαφόρων ορμονών, με βασικότερες αυτές της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης αλλά και άλλων, όπως των GLP-1 και GIP. Οι ορμόνες αυτές ελέγχουν ποικίλες διαδικασίες για την επίτευξη του σκοπού αυτού και αναλύονται διεξοδικά παρακάτω.

1.2.1 Ρυθμιστικές Ορμόνες της Ομοιόστασης της Γλυκόζης

1.2.1.1 Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη αποτελεί την βασικότερη ορμόνη ρυθμιστή της ομοιόστασης της γλυκόζης. Πρόκειται για μια πρωτεΐνη, η οποία κωδικοποιείται από το χρωμόσωμα 11 και αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες με 51 αμινοξέα. Εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και συγκεκριμένα από τις νησίδες Langerhans, που βρίσκονται στην ενδοκρινή του μοίρα. Σκοπός της είναι η μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, συμβάλλοντας στην πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα. Συγκεκριμένα, η ινσουλίνη εκκρίνεται όταν η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα είναι μεγαλύτερη από $3.3 \frac{\text{mmol}}{\text{lt}}$ και αυξάνεται με την αύξηση της συγκέντρωσης πάνω από το κατώφλι αυτό. Η έκκριση της αυτή είναι διφασική. Περιλαμβάνει την ταχεία απελευθέρωση πρόδρομης ινσουλίνης, διάρκειας 5-10 λεπτών και ακολουθεί η παρατεταμένη απελευθέρωση ινσουλίνης, που διαρκεί όσο διαρκεί το ερέθισμα που την προκάλεσε, δηλαδή η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα.

Η ρυθμιστική δράση της ινσουλίνης αφορά ποικίλους μηχανισμούς. Αρχικά, η γλυκόζη δεν δύναται να διαπεράσει μόνη της την κυτταρική μεμβράνη αλλά χρειάζεται την βοήθεια ειδικών μεταφορέων. Σε αυτό συμβάλλει η ινσουλίνη, η οποία ρυθμίζει τους διαθέσιμους

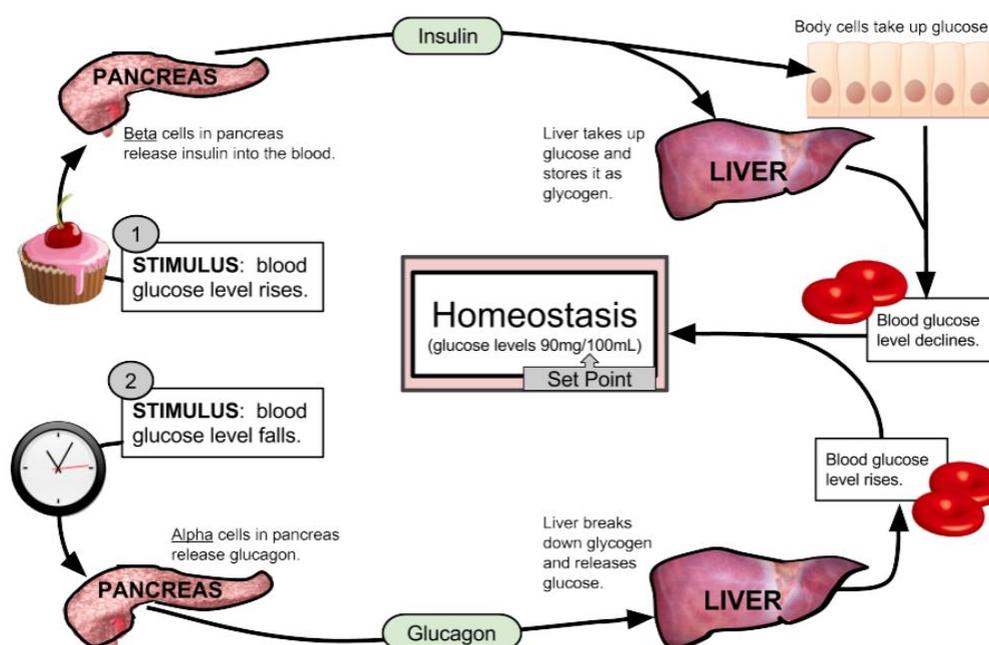
μεταφορείς γλυκόζης που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων. Οι μεταφορείς αυτοί ονομάζονται GLUTs και πρόκειται για πρωτεΐνες, που σχηματίζουν έναν υδάτινο πόρο κατά μήκος μιας κατά τα άλλα υδροφοβικής μεμβράνης, με σκοπό την πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα. Η πιο γνωστή είναι η GLUT4, που συναντάται στον λιπώδη ιστό, στον σκελετικό ιστό και στον μυϊκό ιστό. Παράλληλα, η ινσουλίνη επιδρά στο ήπαρ και αναστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του, ορμόνης υπεύθυνης για τις διαδικασίες της γλυκονόλυσης και της γλυκονεογένεσης [2][3]. Συγχρόνως, συμβάλλει στον μεταβολισμό της γλυκόζης, δηλαδή στην διαδικασία της γλυκόλυσης. Μέσω αυτής, η γλυκόζη μετατρέπεται σε πυρουβικό και γαλακτικό οξύ, με την βοήθεια ενζύμων που διεγείρονται από την ινσουλίνη. Τέλος, διεγείρει την διαδικασία της γλυκογένεσης, η οποία πέρα από το ήπαρ επιτελείται και στους σκελετικούς μύες. Κατά την γλυκογένεση, η γλυκόζη μετατρέπεται σε γλυκογόνο και αποθηκεύεται για την χρήση ως πηγή ενέργειας σε μετέπειτα χρόνο. Ο συνδυασμός της αυξημένης πρόσληψης γλυκόζης με την μειωμένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης είναι η βασική μέθοδος της ινσουλίνης για την μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα [4].

Ωστόσο, η δράση της ινσουλίνης δεν περιορίζεται μόνο στο ήπαρ αλλά επιδρά και στον λιπώδη ιστό διεγείροντας ή αναστέλλοντας ορισμένες διαδικασίες, που ρυθμίζουν την γλυκόζη στο αίμα. Συγκεκριμένα, με την αύξηση της γλυκόζης, η ινσουλίνη διεγείρει τους μεταφορείς GLUT4 και προωθεί την απορρόφηση της από τα κύτταρα του λιπώδους ιστού. Παράλληλα, προάγει την λιπογένεση, δηλαδή την σύνθεση λιπαρών οξέων από την γλυκόζη και την αποθήκευση τους με την μορφή τριγλυκεριδίων. Συγχρόνως, η ινσουλίνη αναστέλλει την λιπόλυση, κατά την οποία τα τριγλυκερίδια διασπώνται και απελευθερώνονται λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Έτσι, αναστέλλεται η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης, καθώς τόσο η γλυκερόλη όσο και τα λιπαρά οξέα χρησιμοποιούνται στο ήπαρ για την διαδικασία της γλυκονεογένεσης [4][5]. Τέλος, συμμετέχει στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών, με στόχο την μείωση των επιπέδων των αμινοξέων στο αίμα. Αυτό επιτυγχάνεται με την διέγερση της ενδοκυττάριας μεταφοράς των αμινοξέων στον μυϊκό και λιπώδη ιστό. Η χαμηλή παρουσία τους στο αίμα θα συμβάλλει στην μείωση της γλυκονεογένεσης, διαδικασίας που όπως έχει αναφερθεί οδηγεί στην ενδογενή παραγωγή γλυκόζης.

1.2.1.2 Γλυκαγόνη

Η γλυκαγόνη είναι μια επίσης σημαντική ορμόνη για την ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης με δράση σε γενικές γραμμές αντίθετη αυτής της ινσουλίνης. Πρόκειται για ένα πεπτίδιο 29 αμινοξέων, το οποίο συντίθεται στα α-κύτταρα του παγκρέατος από ένα πρόδρομο μόριο, την προγλυκαγόνη. Η έκκριση της γλυκαγόνης προκαλείται πρωταρχικά από τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος, αλλά και από άλλους παράγοντες. Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να είναι τα αμινοξέα, το αυτόνομο νευρικό σύστημα, με την διέγερση των συμπαθητικών νεύρων και το stress. Αντιθέτως, η αναστολή της έκκρισης της φαίνεται να επηρεάζεται από την ινσουλίνη, όπως έχει ήδη εξηγηθεί, τη σωματοστατίνη, και τα αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων [4]. Αναλυτικότερα, όταν τα επίπεδα γλυκόζης βρεθούν σε χαμηλή συγκέντρωση στο αίμα, το πάγκρεας απελευθερώνει την ορμόνη αυτή, η οποία δρα κατά κύριο λόγο στο ήπαρ. Εκεί, προωθεί την διαδικασία της γλυκονόλυσης, κατά την οποία το γλυκογόνο διασπάται σε γλυκόζη αλλά και την

διαδικασία της γλυκονογένεσης. Συγχρόνως, εμποδίζει τη μετατροπή της γλυκόζης σε γλυκογόνο, κάτι που θα μείωνε περαιτέρω τα επίπεδα γλυκόζης στον οργανισμό, αναστέλλοντας την διαδικασία της γλυκογένεσης [6]. Πέρα από αυτά, η γλυκαγόνη επιδρά στην διαδικασία της λιπόλυσης και συγκεκριμένα την αυξάνει, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση λιπαρών οξέων. Αυτά με την σειρά τους, συμμετέχουν στην γλυκονογένεση, κατά την οποία παράγεται γλυκόζη αλλά και στην κετογένεση, κατά την οποία παράγονται κετονικά σώματα. Τα κετονικά σώματα είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για τον οργανισμό, καθότι χρησιμοποιούνται ως καύσιμο περιόδους απουσίας άλλων πηγών ενέργειας [4].



Σχήμα 1.1: Η δράση της ινσουλίνης και γλυκαγόνης στην διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Με το ερέθισμα 1, τα επίπεδα γλυκόζης αυξάνονται, εκκρίνεται ινσουλίνη από το πάγκρεας και ενεργοποιεί την απορρόφηση της γλυκόζης από τα κύτταρα και την αποθήκευση της ως γλυκογόνο, μειώνοντας τελικά την γλυκόζη στο αίμα. Με το ερέθισμα 2, τα επίπεδα γλυκόζης μειώνονται, εκκρίνεται γλυκαγόνη από το πάγκρεας και ενεργοποιεί την διάσπαση του αποθηκευμένου γλυκογόνου στο ήπαρ σε γλυκόζη, αυξάνοντας τελικά την γλυκόζη στο αίμα. Πρόκειται για ένα βιολογικό σύστημα ελέγχου αρνητικής ανάδρασης [7].

1.2.1.3 Αμυλίνη

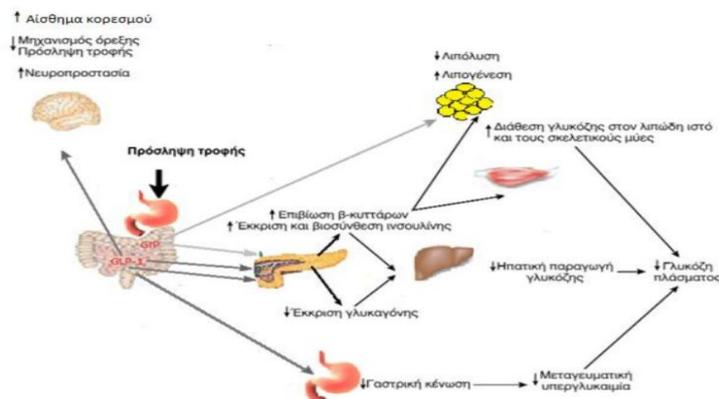
Η αμυλίνη παράγεται, όπως και ινσουλίνη, στα β-κύτταρα του παγκρέατος στην ενδοκρινή του μοίρα. Πρόκειται για ένα πεπτικό 37 αμινοξέων, που προέρχεται από ένα πρόδρομο μόριο 89 αμινοξέων, την προαμυλίνη. Με την αύξηση της γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος, εκκρίνεται αμυλίνη, η οποία αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, μειώνοντας έτσι την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης. Παράλληλα, προωθεί την απορρόφηση της γλυκόζης από τον σκελετικό μυ και το ήπαρ, ενώ καθυστερεί και την διαδικασία της γαστρικής κένωσης, αποτρέποντας την εμφάνιση απότομων κορυφών (spikes) στα επίπεδα

γλυκόζης μεταγευματικά. Στον διαβήτη τύπου 1, τόσο η έκκριση της αμυλίνης αλλά και της ινσουλίνης είναι σχεδόν ανύπαρκτη, ενώ στον διαβήτη τύπου 2 παρατηρείται μεγάλη μείωση στα προχωρημένα στάδια του, όπου έχει συμβεί σημαντική καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος [8].

1.2.1.4 GLP-1, GIP

Οι ορμόνες GIP και GLP-1 είναι δύο από τις πιο σημαντικές ινκρετινικές ορμόνες, οι οποίες συμβάλλουν στην ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, σε συνεργασία με τις προαναφερθείσες ορμόνες του παγκρέατος. Η GLP-1 ορμόνη δρα τοπικά εντός του γαστρεντερικού συστήματος, μειώνοντας την κινητικότητα του και καθυστερώντας την διαδικασία της πέψης μετά την λήψη φαγητού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, την αποφυγή απότομων αυξομειώσεων στα επίπεδα γλυκόζης μεταγευματικά. Ωστόσο, ο ρόλος της δεν περιορίζεται σε αυτό μόνο αλλά δρα και σε ευρύτερο επίπεδο, προκαλώντας την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και αναστέλλοντας την έκκριση γλυκαγόνης. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η GLP-1 είναι εξαρτώμενη από την γλυκόζη. Αυτό σημαίνει ότι ξεκινά να δρα με στόχο την μείωση της γλυκόζης, όταν τα επίπεδα της τελευταίας έχουν αυξηθεί πάνω από ένα συγκεκριμένο επίπεδο, αυτό της νηστείας. Αφού δράσει και τα επίπεδα επανέρθουν, τότε σταματά από μόνη της την δράση της. Η ικανότητα αυτή που διατηρεί, δηλαδή η ικανότητα της να μην ρίχνει τα επίπεδα γλυκόζης πιο κάτω από αυτό της νηστείας, την καθιστούν ικανό παράγοντα αντιμετώπισης του ΣΔΤ2, με την ενδοφλέβια χορήγηση της [9].

Η GIP ορμόνη ενεργοποιείται και απελευθερώνεται με την αύξηση της γλυκόζης μετά την λήψη φαγητού και είναι εξαρτώμενη από την γλυκόζη, όπως η GLP-1. Πρωταρχικός ρόλος της είναι η αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης, ενώ σε αντίθεση με την GLP-1 δεν αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης μεταγευματικά. Τέλος, και οι δύο ορμόνες επιδρούν στον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων του παγκρέατος και αποτρέπουν την απόπτωση τους [5].



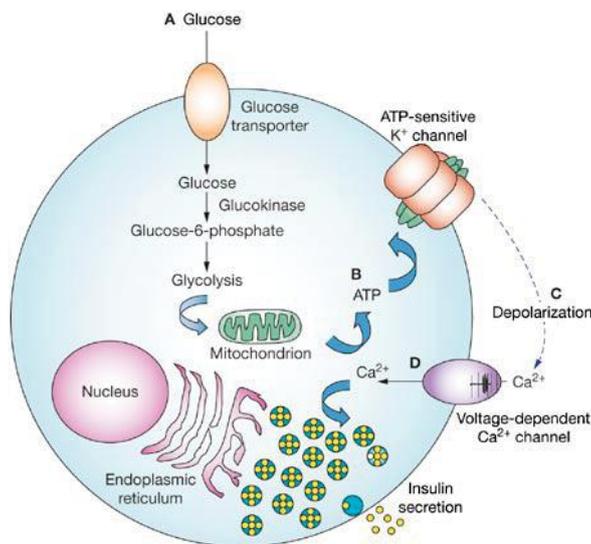
Σχήμα 1.2: Η δράση των πεπτιδίων GLP-1 και GIP στην ομοιοστάση της γλυκόζης. Η GLP1 επιδρά στο ήπαρ, αυξάνοντας την παραγωγή ινσουλίνης και μειώνοντας την έκκριση γλυκαγόνης. Επιπλέον, αυξάνει το αίσθημα κορεσμού, καθυστερεί την διαδικασία της πέψης και συμβάλλει στην απορρόφηση γλυκόζης από τους μύες και τον λιπώδη ιστό(Γκρι σκούρα βέλη). Η GIP συμβάλλει στην έκκριση ινσουλίνης και στην διαδικασία της λιπογένεσης(Γκρι ανοιχτά βέλη) [5]

1.2.2 Κύτταρα του Παγκρέατος

Όπως γίνεται αντιληπτό, η ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης είναι μια σύνθετη διαδικασία, η οποία περιλαμβάνει την δράση διαφόρων ορμονών, με βασικότερες την ινσουλίνη και την γλυκαγόνη. Οι ορμόνες αυτές εκκρίνονται από την ενδοκρινή μούρα του παγκρέατος, από τις νησίδες Langerhans που περιλαμβάνουν διαφόρους τύπους κυττάρων. Στην προκειμένη περίπτωση, σημαντικότερο ρόλο διαδραματίζουν τα β-κύτταρα και τα α-κύτταρα τα οποία και αναλύονται παρακάτω.

β-κύτταρα

Τα κύτταρα αυτά είναι υπεύθυνα για την έκκριση ινσουλίνης στην κυκλοφορία του αίματος, αντιδρώντας στις μεταβολές της γλυκόζης. Συγκεκριμένα, ειδικοί μεταφορείς της γλυκόζης, οι GLUT2, οι οποίοι βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη των β-κυττάρων, επιτρέπουν την είσοδο της γλυκόζης εντός των κυττάρων. Στην συνέχεια, με την βοήθεια του ενζύμου γλυκοκινάση, μεταβολίζεται σε 6-φωσφορική γλυκόζη, η οποία υφίσταται γλυκόλυση και εν τέλει παράγει ATP. Τα μόρια αυτά παίζουν σημαντικό ρόλο στην απελευθέρωση της ινσουλίνης από τα κύτταρα, καθώς δεσμεύονται στα ATP-εξαρτώμενα κανάλια καλίου και προκαλούν την σύγκλιση αυτών. Αποτέλεσμα αυτού είναι η μείωση της εκροής K^+ από το κύτταρο και η αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο άνοιγμα των τασεοεξαρτώμενων καναλιών ασβεστίου, οπότε και υπάρχει ροή ασβεστίου εντός του κυττάρου. Η ενδοκυττάρια αύξηση του ασβεστίου είναι αυτή που τελικά οδηγεί στην έκκριση ινσουλίνης [10].



Σχήμα 1.3: Η διαδικασία έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος [10].

α-κύτταρα

Τα α-κύτταρα είναι υπεύθυνα για την έκκριση της γλυκαγόνης, ορμόνη που έχει στόχο την επαναφορά των επιπέδων γλυκόζης, όταν αυτά βρίσκονται κάτω των επιθυμητών

ορίων. Αν και ο ακριβής μηχανισμός που το επιτυγχάνει αυτό δεν έχει προσδιοριστεί πλήρως και επακριβώς, είναι σαφές πως τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και κατά συνέπεια τα χαμηλά επίπεδα ATP εντός των α-κυττάρων οδηγούν στην έκκριση γλυκαγόνης από αυτά στην κυκλοφορία του αίματος. Επιπροσθέτως, η σωματοστατίνη αναστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης · μια ακόμη ορμόνη της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος, που εκκρίνεται από τα δ-κύτταρα του.

1.3 Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μια πάθηση του παγκρέατος, με βασικό χαρακτηριστικό της την ύπαρξη υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Πιθανοί λόγοι εμφάνισης της παθολογίας αυτής, είναι η μειωμένη ή η ανύπαρκτη έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας και η πιθανή μειωμένη ευαισθησία ορισμένων ιστών σε ινσουλίνη. Αυτό οδηγεί σε αδυναμία μεταβολισμού της γλυκόζης και απορρόφησης της από τα κύτταρα, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της στην κυκλοφορία του αίματος.

Οι βασικές κατηγορίες στις οποίες διαχωρίζεται ο ΣΔ είναι σε Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔΤ1), Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔΤ2) και σε διαβήτη κύησης, η κάθε μια από τις οποίες περιγράφεται στην συνέχεια.

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1

Ο ΣΔΤ1 αντιπροσωπεύει το 5%-10% του συνολικού πληθυσμού με διαβήτη, όντας παλαιότερα περισσότερο γνωστός ως ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης ή νεανικός διαβήτης. Χαρακτηρίζεται από την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, με αποτέλεσμα την μειωμένη ή πλήρη απουσία της εκκρινόμενης ινσουλίνης από αυτά. Παράλληλα, διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες αλλά και η έκθεση σε συγκεκριμένους ιούς, φαίνεται πως παίζει ρόλο στην εμφάνιση της ασθένειας. Αν και στους περισσότερους ασθενείς που ανήκουν στην κατηγορία αυτή, υπάρχουν ευρήματα που φανερώνουν τον αυτοάνοσο χαρακτήρα της ασθένειας, εντούτοις σε ένα ποσοστό αυτών κάτι τέτοιο δεν συμβαίνει. Έτσι γίνεται ένας επιπλέον διαχωρισμός, με την δεύτερη κατηγορία ασθενών να πάσχουν από τον λεγόμενο Ιδιοπαθή Διαβήτη Τύπου 1, τα αίτια του οποίου δεν είναι ακόμα ξεκάθαρα προσδιορισμένα [11]. Σε πολλούς ασθενείς, η κετοξέωση είναι η πρώτη κλινική εκδήλωση της ασθένειας, ενώ σε άλλους η μέτρια υπεργλυκαιμία νηστείας, που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπογλυκαιμία ή κετοξέωση, καθιστώντας τους πλήρως ινσουλινοεξαρτώμενους [5].

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2

Ο ΣΔΤ2 είναι γνωστός και ως ινσουλινο-ανεξάρτητος ΣΔ και αποτελεί την πιο συχνή μορφή εμφάνισης της νόσου, αφού αφορά περίπου το 90% του πληθυσμό των ασθενών. Βασικά χαρακτηριστικά του αποτελούν η ανθεκτικότητα-αντίσταση των κυττάρων στην ινσουλίνη αλλά και η ανεπαρκής έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας. Αυτά οδηγούν σε μείωση της ενδοκυττάριας μεταφοράς της γλυκόζης σε ιστούς όπως τον μυϊκό ιστό ή το

ήπαρ, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας [12]. Η εμφάνιση της κετοξέωσης στην περίπτωση αυτή είναι πιο σπάνια σε σχέση με τον ΣΔΤ1 και συνήθως προκύπτει όταν ο οργανισμός αντιμετωπίζει και άλλες ασθένειες, όπως ορισμένες μολύνσεις. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως το ρίσκο εμφάνισης αυτού του τύπου διαβήτη αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας, την παχυσαρκία και την απουσία φυσικής δραστηριότητας, ενώ σχετίζεται και με την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης, χωρίς να έχουν προσδιοριστεί επακριβώς οι γενετικοί παράγοντες με τους οποίους συνδέεται [13].

Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης

Πρόκειται για τον τύπο του διαβήτη που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην μητέρα και υποχωρεί μετά τον τοκετό. Τα αίτια που τον προκαλούν δεν είναι πλήρως προσδιορισμένα, ωστόσο η παχυσαρκία, η ηλικία της μητέρας, ο τρόπος ζωής της και η έκθεση της σε τοξικούς παράγοντες φαίνεται να αποτελούν παράγοντες κινδύνου εμφάνισης αυτής της νόσου [11]. Επιπλέον, ορισμένες μελέτες δείχνουν πως η παρουσία σε υψηλή συγκέντρωση ορισμένων ορμονών, όπως η προγεστερόνη, η κορτιζόλη ή η προλακτίνη, μπορεί να επηρεάσει την λειτουργία των β-κυττάρων και να οδηγήσει στην εμφάνιση διαβήτη κύησης [14]. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως οι μητέρες με διαβήτη κύησης αλλά και τα μωρά που γεννιούνται εμφανίζουν υψηλό ρίσκο εκδήλωσης διαβήτη και στην μετέπειτα ζωή τους [11].

1.3.1 Διάγνωση του Σακχαρώδους Διαβήτη

Ο διαβήτης στα πρώτα στάδια του μπορεί να εκδηλωθεί με ορισμένα συμπτώματα, τα οποία είναι περισσότερο έντονα στους ασθενείς με ΣΔΤ1. Τέτοια μπορεί να είναι:

- Το αυξημένο αίσθημα δίψας
- Η πολουρία
- Το αυξημένο αίσθημα πείνας
- Η αδικαιολόγητη απώλεια βάρους
- Η κούραση
- Οι διαταραχές στην όραση
- Η αδυναμία επούλωσης πληγών
- και η εμφάνιση δερματικών προβλημάτων.

Η αναγνώριση των παραπάνω συμπτωμάτων ως πιθανοί πρόδρομοι εμφάνισης του διαβήτη είναι ιδιαίτερα σημαντική. Αφενός, μπορεί να αποτελέσει καθοριστικό παράγοντα στην πρόληψη εμφάνισης έντονων επιπλοκών που συνδέονται με τον διαβήτη, δίνοντας την δυνατότητα στον προδιαβητικό ασθενή να βελτιώσει έγκαιρα τον τρόπο ζωής του, με περισσότερη άθληση και σωστότερη διατροφή. Αφετέρου, συμβάλλει φυσικά στην έγκαιρη διάγνωση της ασθένειας, η οποία μπορεί να γίνει με τρεις εναλλακτικούς τρόπους, που αναλύονται στην συνέχεια [15].

1. Μέτρηση της Γλυκόζης Πλάσματος Νηστείας (Fasting Plasma Glucose – FPG)

Η μέθοδος αυτή, συνίσταται στην εκτέλεση αιματολογικής εξέτασης μετά από μια περίοδο νηστείας 8 ωρών. Εάν τα αποτελέσματα αυτής δείξουν ότι η γλυκόζη νηστείας βρίσκεται μεταξύ των τιμών 100mg/dL (5.6mmol/L) και 125mg/dL (6.9mmol/L), τότε θεωρείται πως το άτομο βρίσκεται σε κατάσταση προδιαβήτη. Στην φάση αυτή, διατρέχει υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη στο μέλλον. Όταν οι τιμές ξεπεράσουν το κατώφλι των 126mg/dL (7.0mmol/L), τότε πλέον υπάρχει διάγνωση για ΣΔ.

2. Μέτρηση Γλυκοζυλιωμένης Αιμοσφαιρίνης (HbA1c)

Πρόκειται και πάλι για αιματολογική εξέταση που στόχο έχει την μέτρηση των επιπέδων HbA1c στο αίμα, τα οποία αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα γλυκόζης του ασθενή για τις προηγούμενες 8 – 12 εβδομάδες. Η HbA1c αποτελεί προϊόν της γλυκοζυλίωσης, της ένωσης δηλαδή της αιμοσφαιρίνης με την γλυκόζη και συνεπώς όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τόσο υψηλότερα θα είναι και τα ποσοστά της HbA1c. Καθίσταται, λοιπόν, χρήσιμος δείκτης για την εμφάνιση ή μη του ΣΔ. Συγκεκριμένα, ποσοστό της HbA1c που κυμαίνεται εντός των τιμών 5.7% – 6.4 % θεωρείται ένδειξη πως ο ασθενής βρίσκεται στο στάδιο του προδιαβήτη, ενώ για τιμές άνω του 6.5% ο ασθενής θεωρείται πως πάσχει από ΣΔ. Αποτελεί ένα από τα πλέον αξιόπιστα διαγνωστικά τεστ και πλεονεκτεί σε ορισμένα σημεία έναντι της μέτρησης γλυκόζης πλάσματος, αφού δεν απαιτεί νηστεία πριν την εκτέλεση του και δεν επηρεάζεται από απότομες μεταβολές στη γλυκόζη σε περιόδους στρες ή ασθένειας. Ωστόσο, το κόστος του είναι μεγαλύτερο, δεν είναι διαθέσιμο σε όλες τις περιοχές παγκοσμίως και μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα αποτελέσματα σε άτομα με αναιμία, ή με ασθένειες που σχετίζονται με την αιμοσφαιρίνη [13].

3. Δοκιμασία Ανοχής Γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test – OGTT)

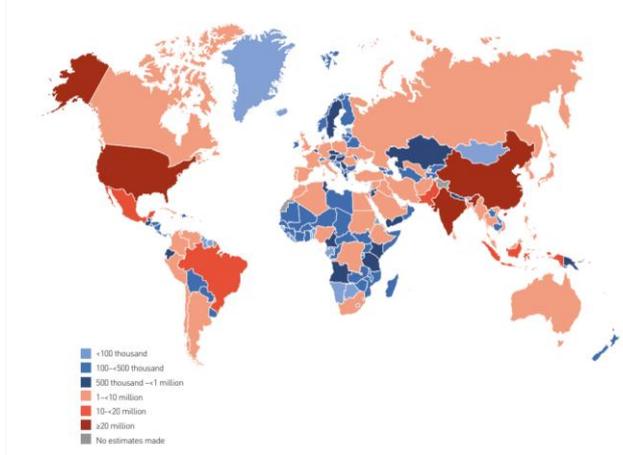
Πρόκειται για ένα διαγνωστικό τεστ, κατά το οποίο αρχικά μετράται η γλυκόζη νηστείας και στην συνέχεια δίνεται στον ασθενή να καταναλώσει ένα υγρό, που περιέχει 75 gr υδατανθράκων. Δύο ώρες μετά την κατανάλωση του, μετράται η γλυκόζη πλάσματος. Η τιμή αυτή της μέτρησης καθορίζει την κατάσταση υγείας του ασθενή αναφορικά με τον διαβήτη. Συγκεκριμένα, αν βρίσκεται στο διάστημα από 140mg/dL έως 199mg/dL , τότε θεωρείται πως βρίσκεται στην προδιαβητική φάση. Για τιμές άνω των 200mg/dL , ο ασθενής διαγιγνώσκεται με ΣΔ. Αποτελεί μια ιδιαίτερα αξιόπιστη μέθοδο, η οποία χρησιμοποιείται και ως εναλλακτική στην διάγνωση του διαβήτη κύησης, αλλά δεν προτιμάται τόσο συχνά, λόγω της πιο σύνθετης φύσης της.

Πίνακας 1.1: Συγκεντρωτικά, τα κριτήρια διάγνωσης του διαβήτη.

	HbA1c(Ποσοστό)	Γλυκόζη Πλάσματος Νηστείας(mg/dL)	Δοκιμασία Ανοχής Γλυκόζης(mg/dL)
ΔΙΑΒΗΤΗΣ	≥ 6.5	≥ 126	≥ 200
ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗΣ	5.7 – 6.4	100 – 125	140 – 199
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ	~5.7	≤ 99	≤ 139

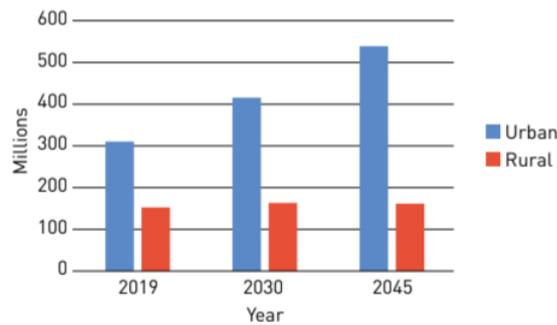
1.3.2 Επιδημιολογία και Στατιστικά Στοιχεία

Σύμφωνα με την Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (IDF) [16], εκτιμάται πως για το έτος 2019, ο αριθμός των ενηλίκων ατόμων ηλικίας 20 – 79 ετών με διαβήτη σε παγκόσμιο επίπεδο φτάνει τα 463 εκατομμύρια, αριθμός που αποτελεί το 9.3% του πληθυσμού αυτής της ηλικιακής ομάδας. Ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί, σύμφωνα με τις τρέχουσες εκτιμήσεις, καθώς μέχρι το 2030 οι ασθενείς θα φτάσουν στους 578.4 εκατομμύρια (10.2%) και στους 700.2 εκατομμύρια έως το 2045 (10.9%). Όπως φαίνεται και στον **Χάρτη 1.1**, μεταξύ των χωρών, η Κίνα, η Ινδία και οι ΗΠΑ κατέχουν τα υψηλότερα ποσοστά ασθενών με διαβήτη για το 2019, οι οποίοι φτάνουν τους 116 , 77 και 31 εκατομμύρια αντίστοιχα. Το 2030 η εικόνα παραμένει παρόμοια, ενώ το 2045 αναμένεται το Πακιστάν να γίνει η Τρίτη χώρα με τα υψηλότερα ποσοστά, παίρνοντας την θέση της Αμερικής. Με έναν ευρύτερο γεωγραφικό διαχωρισμό, οι χώρες της Βόρειας Αμερικής και η Καραϊβική, έχουν το υψηλότερο ποσοστό εξάπλωσης του διαβήτη, ίσο με 13.3%. Ακολουθούν οι χώρες της Μέσης Ανατολής και Νότιας Αφρικής, με 12.8% και οι χώρες του Δυτικού Ειρηνικού με 9.6%. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός πως η Αφρική έχει το χαμηλότερο ποσοστό εξάπλωσης του διαβήτη, ίσο με 3.9%. Το γεγονός αυτό, μπορεί να αποδοθεί στα χαμηλότερα επίπεδα αστικοποίησης της περιοχής, στον υποσιτισμό και στα χαμηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας.



Χάρτης 1.1: Εκτιμώμενοι αριθμοί ασθενών ανά γεωγραφική περιοχή [16].

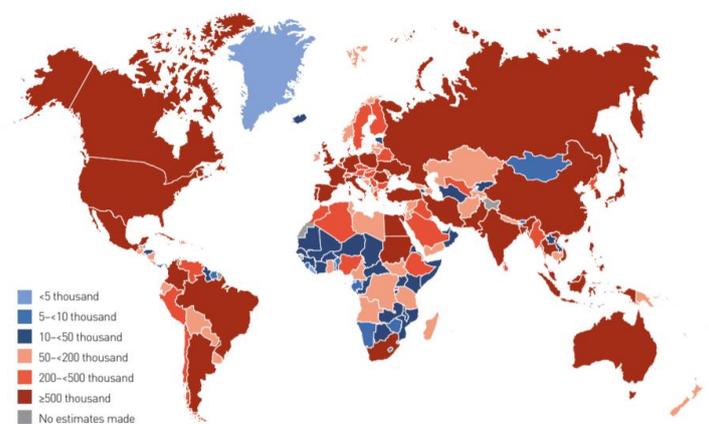
Σε ένα ευρύτερο πλαίσιο, τα επίπεδα αστικοποίησης κάθε χώρας διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εξάπλωση του διαβήτη. Όπως φαίνεται και στο **Σχήμα 1.4**, το 2019 η πλειοψηφία των ατόμων με διαβήτη και συγκεκριμένα 310.3 εκατομμύρια ασθενείς, ζούσαν σε αστικές περιοχές, έναντι των 152,6 εκατομμυρίων που ζούσαν σε αγροτικές περιοχές, με ποσοστά επί του πληθυσμού ίσα με 10.8% και 7.2% αντίστοιχα. Το γεγονός αυτό πιθανώς φανερώνει την σχέση του διαβήτη με το τρόπο ζωής των ανθρώπων, όπως για παράδειγμα με τις διατροφικές τους συνήθειες. Αναφορικά με το μέλλον, οι εκτιμήσεις δείχνουν αύξηση των ατόμων με διαβήτη στις αστικές περιοχές, σε 415,4 (11.9%) και σε 538.8(12.45%) εκατομμύρια μέχρι το 2030 και το 2045 αντίστοιχα.



Σχήμα 1.4: Η εξάπλωση του διαβήτη σε απόλυτους αριθμούς, με βάση την αστικοποίηση ή μη της περιοχής διαβίωσης των ασθενών, ηλικίας 20-79 ετών. Με μπλε παρουσιάζονται τα αποτελέσματα (σε εκατομμύρια) για τις αστικές περιοχές και με πορτοκαλί για τις αγροτικές [16].

Αναφορικά με την ηλικία, είναι σαφές πως με την αύξηση της, αυξάνονται και τα ποσοστά των ασθενών που έχουν διαβήτη. Η ίδια αυξητική τάση εκτιμάται πως θα ακολουθηθεί και τα έτη 2030 και 2045. Συγκεκριμένα, για το 2019 φαίνεται πως το ποσοστό των ασθενών ηλικίας 20-24 ετών φτάνει το 1.4 % σε αντίθεση με το 19.9% που αφορά ασθενείς από 65 έως 79 έτη.

Αναλυτικότερα, για τις ηλικίες από 65 έως 99 έτη φαίνεται πως υπάρχει το υψηλότερο ποσοστό εξάπλωσης της ασθένειας, το οποίο ισούται με 19.3%. Η τάση για τα επόμενα έτη φαίνεται σαφώς αυξητική, γεγονός ανησυχητικό για τις κοινωνίες που ο πληθυσμός τους είναι πλειοψηφικά μεγαλύτερης ηλικίας, καθώς θα έχει συνέπειες τόσο στην λειτουργία της δημόσιας υγείας αλλά και στην οικονομία τους. Όπως φαίνεται και στον παρακάτω χάρτη, οι χώρες με τους περισσότερους ασθενείς άνω των 65 ετών είναι, μεταξύ άλλων, η Αμερική, η Κίνα, η Ινδία και αρκετές από τις χώρες της Ευρώπης.



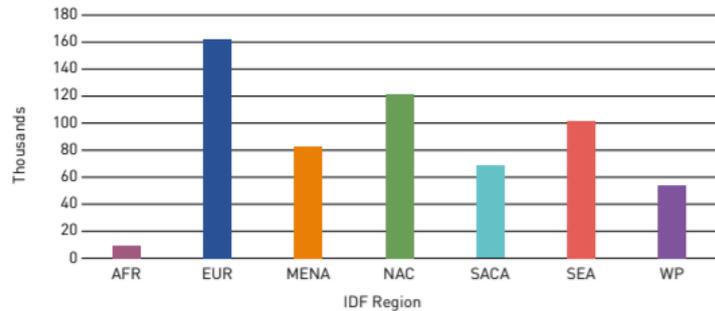
Χάρτης 1.2: Εξάπλωση του Σακχαρώδους Διαβήτη (σε χιλιάδες) σε παγκόσμιο επίπεδο για ηλικίες άνω των 65 [16].

Υψηλά είναι και τα ποσοστά ανθρώπων που δεν γνωρίζουν ότι πάσχουν από ΣΔ, τα οποία εκτιμώνται από πληθυσμιακές μελέτες, που περιλαμβάνουν μετρήσεις γλυκόζης ή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Για το 2019, υπολογίζεται πως σε παγκόσμιο επίπεδο ένας στους δύο ασθενείς, δηλαδή 231.9 εκατομμύρια ασθενείς από το σύνολο των 463 εκατομμυρίων, δεν γνωρίζει ότι πάσχει από ΣΔ. Ο αριθμός αυτός αφορά κυρίως τα άτομα ηλικίας 20-79 ετών και κυρίως τον ΣΔΤ2. Το υψηλό αυτό νούμερο φανερώνει την ανάγκη για μεγαλύτερη ενημέρωση του πληθυσμού αναφορικά με τον διαβήτη και την πρόληψη του. Μάλιστα, η γεωγραφική περιοχή με τα υψηλότερα ποσοστά μη διαγνωσμένου διαβήτη αποτελεί η Αφρική, λόγω γεωγραφικών περιορισμών, έλλειψης πόρων αλλά και της προτεραιότητας που δίνεται σε άλλα θέματα υγείας. Φυσικά, τα ποσοστά διαφοροποιούνται και ως προς την οικονομική κατάσταση των χωρών και το εισόδημα τους σύμφωνα με την Παγκόσμια Τράπεζα, με τα αποτελέσματα να παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1.2**.

Πίνακας 1.2: Τα ποσοστά και οι απόλυτοι αριθμοί μη διαγνωσμένων ασθενών με διαβήτη, ανάλογα με το εισόδημα κάθε χώρας, σύμφωνα με τα στοιχεία της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη. Οι χώρες χαμηλού εισοδήματος παρουσιάζουν το υψηλότερο ποσοστό που φτάνει το 66.8% [16].

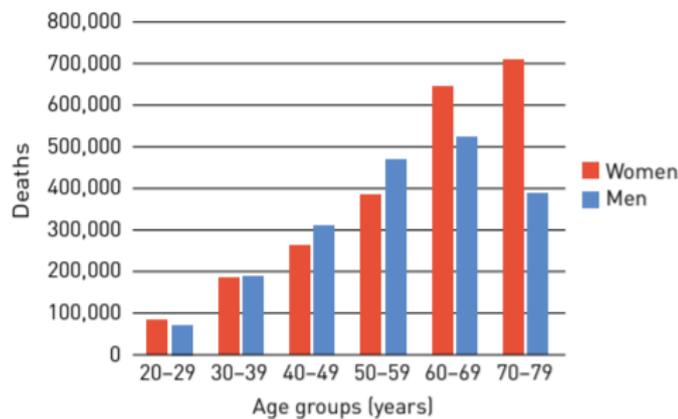
Ταξινόμηση Εισοδήματος	Ποσοστό Μη Διαγνωσμένων περιστατικών διαβήτη	Αριθμός Μη Διαγνωσμένων περιστατικών διαβήτη(σε εκατομμύρια)
Χώρες Υψηλού Εισοδήματος		
Χώρες Μεσαίου Εισοδήματος	38.3%	36.4
Χώρες Χαμηλού Εισοδήματος	52.6%	185.8
Χώρες Χαμηλού Εισοδήματος	66.8%	9.7

Ο αριθμός των παιδιών και των εφήβων που πάσχουν από διαβήτη αυξάνεται σημαντικά τα τελευταία χρόνια, με τον ρυθμό αύξησης ανά έτος να υπολογίζεται περίπου στο 3%. Ο ΣΔΤ1 είναι περισσότερο κοινός στα παιδιά της Ευρώπης, ενώ σε άλλους πληθυσμούς, όπως της Ιαπωνίας, πιο συχνός είναι ο ΣΔΤ2. Ο ΣΔΤ1 εκτιμάται πως αφορά 1,11 εκατομμύρια νέους κάτω των 20 ετών παγκοσμίως. Ιδιαίτερα για τις ηλικίες 0-14 έτη, όπου είναι διαθέσιμα περισσότερα στοιχεία, φαίνεται πως η Ευρώπη, η Βόρεια Αμερική και η Καραϊβική βρίσκονται στις πρώτες θέσεις, με 160 και 140 χιλιάδες παιδιά ασθενείς το 2019 (**Σχήμα 1.5**)



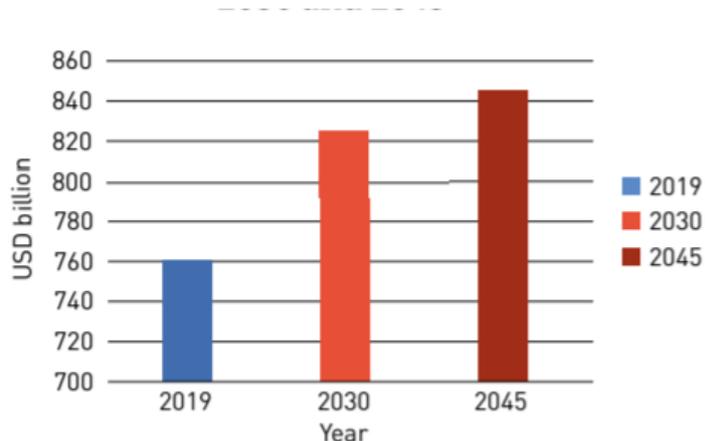
Σχήμα 1.5: Εκτιμώμενος αριθμός παιδιών (0-14 έτη) με διαβήτη ανά γεωγραφική περιοχή [16]
 AFR: Africa, EUR: Europe; MENA: Middle East and North Africa, NAC: North America and Caribbean, SACA: South and Central America, SEA: South-East Asia, WP: Western Pacific.

Αναφορικά με την θνησιμότητα του ΣΔ, υπολογίζεται πως περίπου 4.2 εκατομμύρια ασθενείς ηλικίας 20 – 79 ετών, έχασαν την ζωή τους από επιπλοκές του διαβήτη το 2019. Κάτι τέτοιο ισοδυναμεί με έναν θάνατο κάθε 8 δευτερόλεπτα. Η πλειοψηφία των θανάτων λόγω διαβήτη αφορούν γυναίκες και φτάνουν τους 2.3 εκατομμύρια, έναντι των ανδρών που φτάνουν τους 1.9 εκατομμύρια. Ηλικιακά, οι μισοί σχεδόν από τους συνολικούς θανάτους παρατηρούνται στις ηλικίες κάτω των 60 ετών, ενώ ο μεγαλύτερος αριθμός θανάτων παρατηρείται σε γυναίκες 70 – 79 ετών (**Σχήμα 1.6**) [16].



Σχήμα 1.6: Ο αριθμός θανάτων λόγω διαβήτη σε ενήλικες (20-79 ετών), ταξινομημένοι κατά ηλικία και κατά φύλο [16].

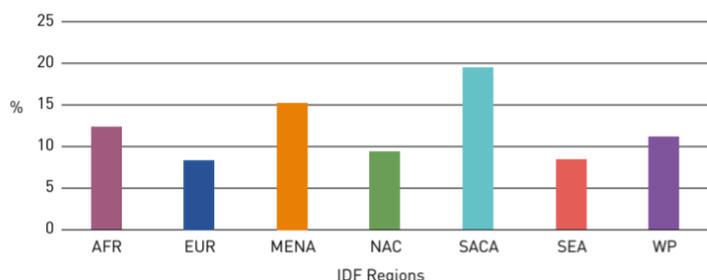
Πέρα από τις επιπλοκές στην υγεία και την πρόωγη θνησιμότητα που προκαλεί ο διαβήτης, αδιαμφισβήτητα επηρεάζει και την οικονομία των χωρών, αυξάνοντας τις ετήσιες δαπάνες για την υγεία, με σκοπό την περίθαλψη των ασθενών και την ευρύτερη στήριξη των οικογενειών τους. Τα άμεσα έξοδα αυτά αφορούν τις δαπάνες που γίνονται για την αντιμετώπιση του ΣΔ και για το 2019 υπολογίζονται στα 760 δισεκατομμύρια δολάρια παγκοσμίως. Το ποσό αυτό αναμένεται να αυξηθεί σε 825 και 845 δισεκατομμύρια δολάρια για τα έτη 2030 και 2045 αντίστοιχα (**Σχήμα 1.7**) [16].



Σχήμα 1.7: Οι δαπάνες (σε δισεκατομμύρια δολάρια) για την αντιμετώπιση του ΣΔ για τα έτη 2019,2030,2045 [16].

Οι δαπάνες αυτές δεν κατανέμονται ισόποσα για όλες τις ηλικιακές ομάδες, με τις περισσότερες αυτών να αφορούν ασθενείς ηλικίας 60-69 έτη και να είναι ίσες με 177.7 δισεκατομμύρια δολάρια. Αυτό είναι λογικό, αν αναλογιστεί κανείς ότι η εμφάνιση του ΣΔ είναι συχνότερη όσο αυξάνονται οι ηλικίες και αυξάνονται οι πιθανότητες εμφάνισης επιπλοκών που χρειάζονται ιατρική αντιμετώπιση.

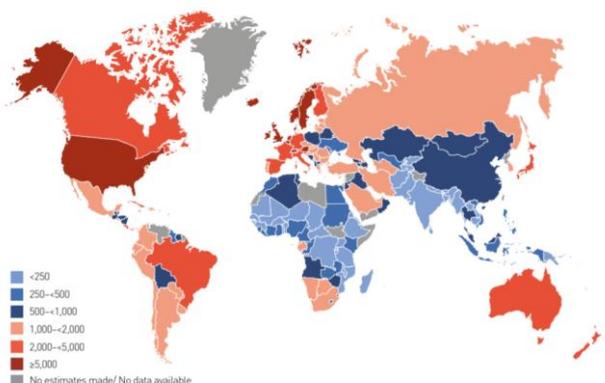
Σε επίπεδο χωρών, φαίνεται πως τα περισσότερα έξοδα για κάλυψη των αναγκών που προκύπτουν από τον διαβήτη δαπανά η Αμερική, δίνοντας 294,6 δισεκατομμύρια δολάρια, ενώ ακολουθούν η Κίνα και η Βραζιλία με 109 και 52.3 δισεκατομμύρια δολάρια αντίστοιχα (**Χάρτης 1.3**). Ευρύτερα, στις χώρες της Νότιας και Κεντρικής Αμερικής το ποσοστό δαπανών ως προς το σύνολο των ιατρικών τους δαπανών ήταν το υψηλότερο για το έτος 2019 και έφτασε 19.4%. Ακολούθησαν οι χώρες της Μέσης Ανατολής και Βόρειας Αφρικής με ποσοστό δαπανών ίσο με 15.2% , ενώ στην τελευταία θέση βρέθηκε η Ευρώπη, παρότι βρίσκεται σχετικά ψηλά στο πλήθος των ασθενών με διαβήτη (**Σχήμα 1.8**) [16].



Σχήμα 1.8: Το ποσοστό δαπανών για τον διαβήτη ως προς τις συνολικές δαπάνες , ανά γεωγραφική περιοχή [16]. AFR: Africa, EUR: Europe; MENA: Middle East and North Africa, NAC: North America and Caribbean, SACA: South and Central America, SEA: South-East Asia, WP: Western Pacific.

Η Ευρώπη αποτελεί σημαντικό κέντρο εξάπλωσης του διαβήτη, με αριθμό ασθενών που φτάνουν τους 59.3 εκατομμύρια το 2019. Τα υψηλότερα ποσοστά εξάπλωσης του παρουσιάζονται στην Τουρκία και στην Γερμανία, ενώ σε όλες σχεδόν τις χώρες υπάρχουν αυξημένα περιστατικά διαβήτη σε παιδιά και εφήβους. Στην Ελλάδα συγκεκριμένα, το ποσοστό εξάπλωσης του διαβήτη υπολογίζεται σε 7.4% για τους ενήλικες, ηλικίας 20-79

ετών, ενώ το ποσοστό μη διαγνωσμένων περιστατικών διαβήτη ανέρχεται σε 2.3%. Τέλος, τα έξοδα που δαπανώνται ανά άτομο ανά έτος ανέρχονται σε 1659 δολάρια και οι θάνατοι που σχετίζονται με τον διαβήτη φτάνουν τους 3231 [16].



Χάρτης 1.3 : Μέσες ετήσιες δαπάνες για το 2019 σχετιζόμενες με τον διαβήτη ανά άτομο, για ηλικίες 20-79 ετών [16].

1.3.3. Επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη

Από τα παραπάνω επιδημιολογικά στοιχεία, γίνεται εύκολα αντιληπτό πως ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα υγείας, με αυξητικές τάσεις επιπολασμού παγκοσμίως. Η έγκαιρη διάγνωση του είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς συμβάλλει στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του και στην αποφυγή σοβαρών επιπλοκών στην υγεία των ασθενών. Σε οποιαδήποτε στιγμή της νόσου, ο ασθενής μπορεί να βρεθεί σε υπογλυκαιμία, κατά την οποία τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα βρίσκονται κάτω των επιθυμητών ορίων. Αυτό μπορεί να δημιουργήσει στον ασθενή αδυναμία, ζάλη ή ακόμα και το διαβητικό κώμα. Σε αντίθετη περίπτωση, με την αύξηση της γλυκόζης εκτός του επιθυμητού ορίου, ο ασθενής βρίσκεται σε κατάσταση υπεργλυκαιμίας. Η υπεργλυκαιμία αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της νόσου του Σακχαρώδη Διαβήτη και προκαλεί οξείες επιπλοκές στον οργανισμό.

Οι οξείες αυτές επιπλοκές μπορούν να συμβούν οποιαδήποτε χρονική στιγμή της νόσου και χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης. Αυτές είναι οι παρακάτω:

1. Διαβητική Κετοξέωση

Αποτελεί μια επείγουσα και απειλητική για την ζωή επιπλοκή, αν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως μετά την εμφάνιση της. Προκαλείται από την απότομη αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, την οποία αδυνατεί να διαχειριστεί ο οργανισμός, λόγω της πλήρους ή σχεδόν πλήρους απουσίας ινσουλίνης. Κάτι τέτοιο μπορεί να συμβεί όταν ο οργανισμός αντιμετωπίζει κάποια λοίμωξη ή ακόμα και σε περιόδους έντονου σωματικού στρες. Λόγω της απουσίας ινσουλίνης, η γλυκόζη αδυνατεί να εισέλθει στα κύτταρα, με αποτέλεσμα ο οργανισμός να αντιλαμβάνεται πως βρίσκεται σε περίοδο νηστείας. Τότε, διεγείρεται η έκκριση ορμονών, όπως αυτή της γλυκαγόνης, με αποτέλεσμα την ακόμα μεγαλύτερη

αύξηση της γλυκόζης στο αίμα. Συγχρόνως, διεγείρει την διαδικασία της λιπόλυσης, κατά την οποία παράγονται λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Τα λιπαρά οξέα που παράγονται οξειδώνονται στο ήπαρ και μετά από μια σύνθετη διαδικασία μετατρέπονται σε κετονικά σώματα. Αυτή η διαδικασία είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη καθώς η αυξημένη συγκέντρωση των κετόνων στο αίμα ρίχνει σημαντικά το pH του αίματος. Συμπτώματα της παθογένειας αυτής αποτελεί η αυξημένη αφυδάτωση, η πολουρία, η ναυτία και οι εμετοί, ενώ τέλος μπορεί να οδηγήσει και σε κώμα [17][18].

2. Υπερωσμωτική Κατάσταση

Πρόκειται επίσης για μια οξεία κατάσταση με αρκετές ομοιότητες με την διαβητική κετοξέωση. Αφορά συνήθως σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔΤ2, και μπορεί να προκληθεί μετά από κάποια σοβαρή νόσο. Στην προκειμένη περίπτωση, συμβαίνει ραγδαία αύξηση των επιπέδων γλυκόζης, με αποτέλεσμα να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κώματος. Ο ασθενής νιώθει πιο έντονα τα συμπτώματα της αφυδάτωσης και πρέπει να νοσηλευτεί άμεσα [18].

Πέρα από τα παραπάνω, οι ασθενείς με διαβήτη εμφανίζουν επιπλοκές συνήθως μετά από την χρόνια αντιμετώπιση της νόσου. Οι επιπλοκές αυτές αλλοιώνουν την λειτουργία διαφόρων συστημάτων του οργανισμού διακρίνονται σε μακροαγγειακές και μικροαγγειακές.

Οι μακροαγγειακές επιπλοκές είναι αποτέλεσμα βλάβης μεγαλύτερων αγγείων. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι:

1. Καρδιαγγειακές Παθήσεις και Εγκεφαλικά Επεισόδια

Οι καρδιακές παθήσεις αποτελούν σημαντική επιπλοκή του διαβήτη, καθώς προκαλούν έως και το 65% των θανάτων στους ασθενείς. Οι παράγοντες κινδύνου που ενισχύουν την εμφάνιση τέτοιου τύπου προβλημάτων μεταξύ ατόμων με διαβήτη είναι παρόμοιοι με εκείνους για άτομα χωρίς διαβήτη και περιλαμβάνουν υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία και κάπνισμα [19].

2. Περιφερική Αρτηριακή Νόσος ή Περιφερική Αγγειοπάθεια

Προκαλείται από τη στένωση των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν αίμα στα άκρα, το στομάχι και τα νεφρά. Ο κίνδυνος εμφάνισης μιας τέτοιας επιπλοκής, αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας του ασθενούς, τη διάρκεια του διαβήτη και την πιθανή παρουσία ορισμένης νευροπάθειας. Αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πιθανό αναγκαίο ακρωτηριασμό κάτω άκρου. Συνηθέστερο σύμπτωμα είναι η διαλείπουσα χωλότητα, δηλαδή η κόπωση και το άλγος στους μύες των κάτω άκρων κατά τη διάρκεια φυσικής δραστηριότητας, τα οποία εξαφανίζονται αμέσως με ανάπαυση [20].

Οι κύριες μικροαγγειακές επιπλοκές είναι οι εξής:

1. Διαβητική Περιφερική Νευροπάθεια

Οφείλεται στην καταστροφή των νευρών του περιφερικού και νευρικού συστήματος, με συνηθέστερη αιτία την υπεργλυκαιμία. Άλλοι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της

επιπλοκής αυτής είναι η ηλικία, το κάπνισμα, η υπέρταση και τα αυξημένα τριγλυκερίδια. Η συνηθέστερη μορφή εμφάνισης της είναι η περιφερική συμμετρική Διαβητική νευροπάθεια, με τα βασικά συμπτώματα της να είναι η απώλεια αίσθησης, η μυϊκή αδυναμία και ο πόνος. Μπορεί, επιπλέον, να περιλαμβάνει αίσθημα καψίματος και μούδιασμα.

2. Διαβητική Νεφροπάθεια

Πρόκειται για την δυσλειτουργία των νεφρών, λόγω βλάβης στα μικρά αιμοφόρα αγγεία που διαθέτουν, εξαιτίας του διαβήτη. Σε ασθενείς με ΣΔΤ2, η συχνότητα εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας είναι χαμηλή τα πρώτα 10 με 15 έτη, ενώ μετέπειτα αυξάνεται ραγδαία. Τα συμπτώματα της δεν είναι εμφανή και για αυτό η διάγνωση της είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Ωστόσο, αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας, καθώς φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης και άλλων επιπλοκών. Ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΣΔΤ2, αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης μακροαγγειακών παθήσεων και συγκεκριμένα καρδιακών προβλημάτων και εγκεφαλικών επεισοδίων.

3. Αμφιβληστροειδοπάθεια

Αποτελεί την πιο συχνή μικροαγγειακή επιπλοκή που εμφανίζεται σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και χαρακτηρίζεται από βλάβη στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του ματιού. Η εξέλιξη της είναι αργή, ενώ η διάγνωση της είναι δύσκολη, καθώς δεν παρουσιάζει συμπτώματα. Μάλιστα, εκτιμάται πως μπορεί να εμφανιστεί στον οργανισμό ακόμα και 7 χρόνια πριν την κλινική διάγνωση του ΣΔΤ2 [20][21].

4. Διαβητικό Πόδι

Με τον όρο αυτό περιγράφονται οι βλάβες που μπορεί να δημιουργηθούν στο πόδι ενός ασθενή με διαβήτη, λόγω της περιφερικής νευροπάθειας και της περιφερικής αρτηριοπάθειας που μπορεί να αντιμετωπίζει. Αυτά, σε συνδυασμό με κάποιο τραυματισμό του ποδιού που δεν έγινε αντιληπτός, πχ από ένα στενό παπούτσι, μπορεί να δημιουργήσει πολύ μεγάλη και βαθιά πληγή. Μια τέτοια πληγή, μπορεί να επιμένει για πολλούς μήνες, να μολυνθεί ή και να προκαλέσει οστεομυελίτιδα. Η έγκαιρη θεραπεία είναι άκρως αναγκαία, με σκοπό την αποφυγή του ακρωτηριασμού [18].

Γλυκαιμικός Έλεγχος

2.1 Εισαγωγή

Όπως θα έχει γίνει ήδη αντιληπτό, η ινσουλίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ασθένεια του διαβήτη και η ανακάλυψη της αποτέλεσε σημαντικό σταθμό για την αντιμετώπιση του. Με την χρήση της στους διαβητικούς ασθενείς αυξάνεται σημαντικά το προσδόκιμο ζωής τους, αν αναλογιστεί κανείς πως τα παλαιότερα χρόνια οι ασθενείς πέθαιναν λίγους μήνες μετά από την εμφάνιση της ασθένειας και μειώνονται οι πιθανότητες εμφάνισης των προαναφερθέντων σοβαρών επιπλοκών. Οι ασθενείς με ΣΔΤ1 είναι ινσουλινοεξαρτώμενοι, γεγονός που σημαίνει πως η χρήση της ινσουλίνης είναι πλήρως συνδεδεμένη με την καθημερινότητα τους και αποτελεί βασικό πυλώνα του γλυκαιμικού ελέγχου που ακολουθούν. Από την άλλη πλευρά, για τους ασθενείς με ΣΔΤ2 η αντιμετώπιση της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει αλλαγές στην διατροφή τους και περισσότερη άσκηση και αν κριθεί απαραίτητη η χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης.

Ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι μια ιδιαίτερα σύνθετη διαδικασία, καθώς συσχετίζεται με έναν ιδιαίτερο ρυθμιστικό μηχανισμό, αυτόν του μεταβολισμού της γλυκόζης. Η πολυπλοκότητα του μηχανισμού αυτού πηγάζει από την ποικιλία των παραμέτρων και των μηχανισμών που επιδρούν σε αυτόν. Τέτοιοι μπορεί να είναι επιμέρους λειτουργίες του οργανισμού αλλά και εξωγενείς παράγοντες, όπως η διατροφή, το άγχος, η σωματική άθληση, η ύπαρξη κάποιας μόλυνσης και η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης. Παράλληλα, οι αλλαγές στην γλυκόζη δεν ακολουθούν κάποιο συγκεκριμένο μοτίβο, με αποτέλεσμα να καθίσταται δύσκολη η πρόβλεψη της επίδρασης που θα έχουν οι παραπάνω παράγοντες στα επίπεδα της, καθιστώντας τον έλεγχο της σύνθετο.

Συμπεραίνεται, λοιπόν, πως για την επίτευξη αποτελεσματικού γλυκαιμικού ελέγχου στους ασθενείς με διαβήτη, είναι απαραίτητος ο συνδυασμός ενός σχήματος ινσουλινοθεραπείας με μία συστηματική και συνεχή παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος. Για τον σκοπό αυτό, έχει αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια μια σειρά από συσκευές και βιοαισθητήρες, οι οποίοι είναι ικανοί να μετρούν με ακρίβεια τα επίπεδα γλυκόζης κατά την διάρκεια της ημέρας. Οι συσκευές μέτρησης αυτές χωρίζονται κατά κύριο λόγο σε συσκευές συνεχούς μέτρησης γλυκόζης, οι οποίες παρέχουν πιο λεπτομερή δεδομένα και σε συσκευές στιγμιαίας μέτρησης των επιπέδων της. Συγχρόνως, ανάλογα με τον τρόπο λήψης του δείγματος μπορεί να είναι επεμβατικές ή μη. Μάλιστα, η τεχνολογική πρόοδος οδηγεί στην ανάπτυξη όλο και περισσότερων μη επεμβατικών μεθόδων, ικανές να παρέχουν αξιόπιστα αποτελέσματα στους ασθενείς, με ευκολότερο τρόπο και μεγαλύτερη άνεση [22]. Τα δεδομένα που συλλέγονται από τις συσκευές αυτές χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό του σχήματος ινσουλινοθεραπείας, δηλαδή την χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης. Αυτή, πραγματοποιείται είτε μέσω των πολλαπλών ενέσιμων δόσεων

ινσουλίνης είτε με τις αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης, που αποτελεί σχετικά νεότερη τεχνολογική εξέλιξη. Όλες αυτές οι μέθοδοι μέτρησης γλυκόζης και χορήγησης ινσουλίνης αναλύονται στο παρόν κεφάλαιο, δίνοντας μια ξεκάθαρη εικόνα του τρόπου επίτευξης αποτελεσματικού γλυκαιμικού ελέγχου.

2.2 Μέτρηση Γλυκόζης

2.2.1 Συμβατικές Διατάξεις

Οι συμβατικές διατάξεις μέτρησης γλυκόζης αποτελούν διατάξεις άμεσης μέτρησης της γλυκόζης του αίματος. Είναι επεμβατικές, καθότι απαιτούν την λήψη αίματος μέσω μια βελόνας που διαθέτουν, η οποία εισχωρεί στο δέρμα του ασθενούς, συνήθως στο δάχτυλο του. Το αίμα που συλλέγεται εναποτίθεται στην ενζυματική ταινία, που επίσης διαθέτει η συσκευή και τοποθετείται σε κατάλληλη υποδοχή της διάταξης. Η ταινία αυτή είναι καλυμμένη συνήθως με τις χημικές ενώσεις εξακινάση, οξειδάση γλυκόζης (GO_x) και την GDH, οι οποίες αντιδρούν με την γλυκόζη στο αίμα του δείγματος που έχει τοποθετηθεί στην ταινία. Η μέτρηση κατά κύριο λόγο γίνεται με δύο τρόπους, είτε με τον υπολογισμό του ρεύματος που μπορεί να περάσει μέσα από το δείγμα είτε με την μέτρηση της ανακλώμενης ακτινοβολίας από το δείγμα. Σε κάθε περίπτωση, η διάταξη περιλαμβάνει και μια οθόνη για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων ενώ οι πιο σύγχρονες συσκευές έχουν την δυνατότητα παρουσίασης γραφημάτων για τα αποτελέσματα. Επιπρόσθετα, πολλές από αυτές διαθέτουν ειδικό λογισμικό που παρέχει την δυνατότητα άμεσης διασύνδεσης τους με ηλεκτρονικό υπολογιστή, για την αποθήκευση των δεδομένων και την μετέπειτα ανάλυσή τους [23].



Σχήμα 2.1: Τυπική διάταξη μέτρησης της γλυκόζης (fingerstick) [24].

Η μέτρηση της γλυκόζης με αυτές τις διατάξεις είναι ιδιαίτερα γρήγορη και άμεση, καθώς μπορεί να εκτελεστεί σε λιγότερο από 10 δευτερόλεπτα από τον ίδιο τον ασθενή, οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας, παρέχοντας αξιόπιστα αποτελέσματα. Βασικό μειονέκτημα, ωστόσο, αποτελεί το γεγονός πως είναι αρκετά επώδυνη η διαδικασία, ιδιαίτερα για ασθενείς με ΣΔΤ1 που πρέπει να μετρούν την γλυκόζη πολλές φορές μέσα

στην ημέρα. Για τον λόγο αυτό, έχουν αναπτυχθεί διατάξεις που επιτρέπουν την μέτρηση της γλυκόζης από άλλα σημεία του σώματος, κυρίως στον βραχίονα, χωρίς ωστόσο να είναι το ίδιο αποτελεσματικά. Αυτό συμβαίνει καθότι η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα στα άκρα του δαχτύλου μεταβάλλεται πιο γρήγορα από ότι σε άλλα σημεία του σώματος. Έτσι, στην περίπτωση λήψης γεύματος ή σωματικής άσκησης, κατά τα οποία η γλυκόζη μεταβάλλεται ιδιαίτερα γρήγορα, μια μέτρηση σε σημείο πέραν του δαχτύλου μπορεί να μην έχει προλάβει να ενημερωθεί για τις μεταβολές αυτές και να δώσει αναξιόπιστα αποτελέσματα στους χρήστες [24].

2.2.2 Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης

Παρότι τα τελευταία χρόνια η χρήση των συμβατικών διατάξεων είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη μεταξύ των διαβητικών ασθενών για παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης σε καθημερινή βάση, εντούτοις δεν αποτελεί την ιδανική μέθοδο παρακολούθησης τους. Πέρα από το γεγονός πως είναι αρκετά επώδυνη μέθοδος, αποτελεί μια στιγμιαία μέτρηση που δεν αντικατοπτρίζει την γενικότερη τάση των επιπέδων γλυκόζης του ασθενούς. Αδυνατεί, δηλαδή, να παρακολουθήσει τα μοτίβα που ακολουθεί η γλυκόζη που σχετίζονται με τις συνήθειες του ασθενούς, όπως την διατροφή και την σωματική του άσκηση. Τα παραπάνω προβλήματα επιλύει μια άλλη κατηγορία συσκευών, αυτή των συσκευών συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης (Continuous Glucose Monitoring Systems – CGMS). Οι διατάξεις αυτές παρακολουθούν συνεχώς τα επίπεδα γλυκόζης του ασθενούς, χωρίς ο ίδιος να χρειάζεται να παρέμβει για την λήψη κάποιας μέτρησης. Η διαδικασία συνεχίζεται ακόμα και την νύχτα, κατά την οποία ο ασθενής με την χρήση των συμβατικών διατάξεων δεν θα συνήθιζε να λαμβάνει μετρήσεις. Έτσι, παρέχονται ποικίλα δεδομένα στο σύστημα, με τα οποία θα μπορεί να εξακριβώνεται η τάση της γλυκόζης και οι παράγοντες που την επηρεάζουν εξατομικευμένα. Τα δεδομένα αυτά θα είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για το ιατρικό προσωπικό, καθώς θα μπορεί να βελτιστοποιήσει την θεραπεία που θα πρέπει να ακολουθεί ο ασθενής και να δημιουργήσει το κατάλληλο σχήμα ινσουλinoθεραπείας που ταιριάζει στις ανάγκες του [25]. Μάλιστα, έρευνες με την χρήση θεωρητικών μοντέλων έχουν προβλέψει πως η χρήση των διατάξεων συνεχούς μέτρησης έναντι των συμβατικών διατάξεων μπορεί να αυξήσει το προσδόκιμο ζωής των ασθενών κατά 6 χρόνια, να προσφέρει 8 χρόνια επιπλέον χωρίς απώλεια όρασης και 6 χρόνια επιπλέον χωρίς νεφροπάθεια. Όλα τα παραπάνω καταδεικνύουν σαφέστατα τα πλεονεκτήματα αυτών των διατάξεων και την συμβολή τους στον επιτυχημένο γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών [26].

Η λειτουργία τους συνίσταται στην μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο. Συγκεκριμένα, η γλυκόζη εισέρχεται στο μεσοκυττάριο υγρό και απορροφάται από τα κύτταρα που βρίσκονται εντός αυτού. Η συγκέντρωση της γλυκόζης εκεί εξαρτάται από την ροή αίματος και τον ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης στο αίμα. Ωστόσο, η εμφάνιση αλλαγών στην συγκέντρωση γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό καθυστερεί σε σχέση με την εμφάνιση τους στη γλυκόζη του αίματος, με την καθυστέρηση αυτή να κυμαίνεται μεταξύ 2 και 40 λεπτών, με μέση τιμή τα 6.7 λεπτά. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην αποτυπώνονται στις μετρήσεις απότομες αλλαγές που συμβαίνουν στην γλυκόζη του αίματος και να φαίνεται πως βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα, εκθέτοντας τον ασθενή στον κίνδυνο των υπεργλυκαιμικών ή υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

Στην περίπτωση, ωστόσο, που τα επίπεδα γλυκόζης αίματος έχουν αρχίσει να πέφτουν η αλλαγή στη συγκέντρωση γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό γίνεται πιο γρήγορα σε σχέση με αυτή της γλυκόζης αίματος, με αποτέλεσμα να δίνεται έγκαιρη προειδοποίηση για επερχόμενο υπογλυκαιμικό επεισόδιο [27]. Η καθυστέρηση αυτή εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως από τον τύπο και το μέγεθος του αισθητήρα ή το βάθος εισαγωγής του και δημιουργεί την ανάγκη σωστής βαθμονόμησης της διάταξης σε τιμές της γλυκόζης αίματος σε τακτά χρονικά διαστήματα. Η βαθμονόμηση αυτή δεν θα πρέπει να γίνεται κατά την διάρκεια απότομων μεταβολών της γλυκόζης αίματος, καθώς όπως εξηγήθηκε υπάρχει καθυστέρηση που θα οδηγήσει σε εσφαλμένη αντιστοίχιση της συγκέντρωσης στο μεσοκυττάριο υγρό με τη συγκέντρωση στο αίμα. Παρά την ύπαρξη αυτής της ιδιαιτερότητας, τα πλεονεκτήματα των διατάξεων συνεχούς μέτρησης παραμένουν και προτείνεται η χρήση τους συνδυαστικά με τις συμβατικές διατάξεις, για τον αποτελεσματικό γλυκαιμικό έλεγχο [5].

Οι διατάξεις συνεχούς μέτρησης τυπικά αποτελούνται από:

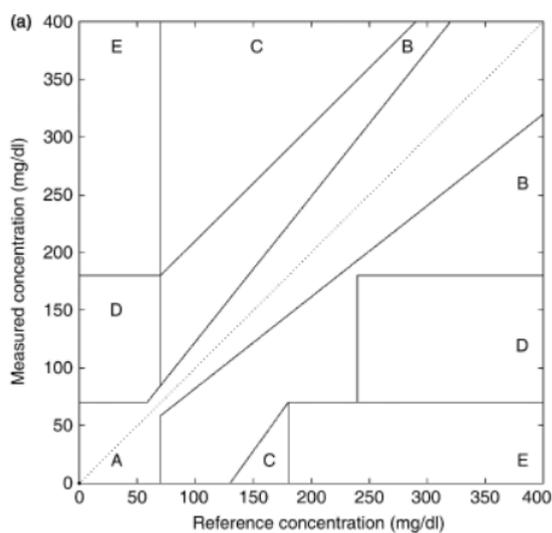
- i. Έναν αισθητήρα γλυκόζης, υπεύθυνο για την συνεχή μέτρηση γλυκόζης.
- ii. Μια ηλεκτρονική μονάδα επεξεργασίας που βρίσκεται σε επικοινωνία με τον αισθητήρα και
- iii. Μια οθόνη για εμφάνιση των αποτελεσμάτων.

Στην περίπτωση που η διάταξη αυτή συνδυαστεί με μια μονάδα παροχής ινσουλίνης σε κλειστού βρόχου σύστημα, δημιουργείται η διάταξη του Τεχνητού Παγκρέατος, η οποία αναλύεται διεξοδικά παρακάτω στο παρόν κεφάλαιο. Ανάλογα με τον τρόπο τοποθέτησης του αισθητήρα, δηλαδή αν εισχωρεί στο δέρμα ή όχι και ανάλογα με την επικοινωνία του με την ηλεκτρονική μονάδα, οι διατάξεις χαρακτηρίζονται σχετικά με την επεμβατικότητα τους. Υπάρχουν, δηλαδή:

- Επεμβατικές διατάξεις, όπου είναι πλήρως εμφυτευμένες.
- Ελαφρώς επεμβατικές και
- Μη επεμβατικές διατάξεις [26]

Σε κάθε περίπτωση, η ακρίβεια των διατάξεων υπολογίζεται με την χρήση στατιστικών κριτηρίων και η αξιολόγηση των διατάξεων γίνεται με την ταξινόμηση των σφαλμάτων σε ζώνες (Clark Error Grid Analysis – EGA). Πρόκειται για μια τεχνική που αναπτύχθηκε το 1987, κατά την οποία η μετρούμενη συγκέντρωση γλυκόζης τοποθετείται στον y - άξονα του πλέγματος και η γλυκόζη αναφοράς, δηλαδή η τρέχουσα συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, στον x - άξονα. Ανάλογα με την απόκλιση των τιμών αυτών, υπάρχει ταξινόμηση σε πέντε ζώνες και αξιολογείται η επίδοση της διάταξης. Αναλυτικότερα, τα αποτελέσματα που ανήκουν στις ζώνες A και B θεωρούνται κλινικά αποδεκτά αλλά τα αποτελέσματα που εμπίπτουν στην ζώνη C θεωρούνται λανθασμένα, καθώς δείχνουν την ύπαρξη υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας, χωρίς να συμβαίνει στην πραγματικότητα. Τέλος, στην ζώνη D ταξινομούνται τα αποτελέσματα που φανερώνουν αδυναμία ανίχνευσης επεισοδίων υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας και στην ζώνη E αποτελέσματα που μπερδεύουν επεισόδια υπεργλυκαιμίας με υπογλυκαιμίας και αντίστροφα. Οι παραπάνω μέθοδοι αξιολόγησης αν και εν γένει είναι ακριβείς, δεν λαμβάνουν υπόψη την χρονική ακολουθία των αποτελεσμάτων που λαμβάνει μια διάταξη συνεχούς μέτρησης. Για τον σκοπό αυτό, το 2004 προτάθηκε η τεχνική της δυναμικής ταξινόμησης σφαλμάτων σε ζώνες (Continuous Glucose Error Grid Analysis – CG-EGA), η οποία συμπεριλαμβάνει τόσο τον

χρονικό παράγοντα αλλά και την καθυστέρηση εμφάνισης μεταβολών στη γλυκόζη του μεσοκυττάριου υγρού [27].



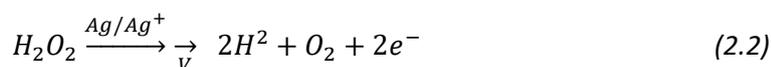
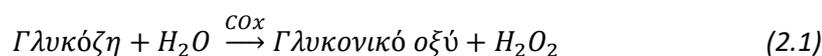
Σχήμα2.2: Η τεχνική της ανάλυσης σφαλμάτων σε ζώνες-Clark Error Grid [27]

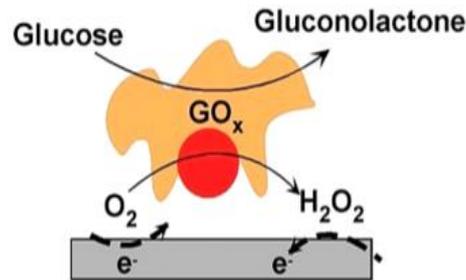
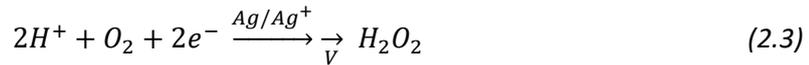
Παρακάτω αναλύονται οι σημαντικότερες τεχνολογίες αισθητήρων που χρησιμοποιούν οι διατάξεις συνεχούς μέτρησης, διακρίνοντας τους ανάλογα με τον βαθμό επεμβατικότητάς τους.

2.2.2.1 Επεμβατικοί Αισθητήρες

1. Ηλεκτροχημικοί Αισθητήρες

Οι ηλεκτροχημικοί αισθητήρες μέτρησης έχουν ξεκινήσει να αναπτύσσονται εδώ και πολλές δεκαετίες, εκμεταλλευόμενοι τον μηχανισμό με τον οποίο ορισμένα ένζυμα αντιδρούν με την γλυκόζη. Το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο ένζυμο για τους αισθητήρες αποτελεί η οξειδάση της γλυκόζης (GO_x). Οι αισθητήρες αυτοί αποτελούνται από ένα ηλεκτρόδιο που τοποθετείται στον υποδόριο ιστό και στο άκρο τους έχουν το ένζυμο GO_x . Το ένζυμο αυτό καταλύει την αντίδραση της γλυκόζης με το οξυγόνο, κατά την οποία παράγεται υπεροξείδιο του υδρογόνου και γλυκονικό οξύ (Εξίσωση 2.1). Για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της γλυκόζης, μετράται το ηλεκτρικό σήμα που λαμβάνει το ηλεκτρόδιο είτε από την διάσπαση του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε $^2H + 2e^- + O_2$ (Εξίσωση 2.2), είτε μέσω της κατανάλωσης του οξυγόνου, με την εφαρμογή αρνητικού δυναμικού στο ηλεκτρόδιο (Εξίσωση 2.3) [28].





Σχήμα 2.3: Μηχανισμός αμπερομετρικού ηλεκτροχημικού αισθητήρα (Η γκρι περιοχή αποτελεί το ηλεκτρόδιο της διάταξης [26]).

Οι πιο διαδεδομένες συσκευές συνεχούς μέτρησης που έχουν λάβει έγκριση από τον FDA (Food and Drug Administration) βασίζονται στην τεχνολογία του υποδόριου ενζυμικού αισθητήρα. Τέτοιες συσκευές είναι η FreeStyle Navigator της εταιρίας Abbot αλλά και οι DexCom της εταιρίας Dexcom.

Το σύστημα συνεχούς μέτρησης γλυκόζης FreeStyle Navigator αποτελείται από έναν ηλεκτροχημικό αισθητήρα που τοποθετείται στον υποδόριο ιστό, μια συσκευή τοποθέτησης του αισθητήρα, έναν πομπό ραδιοσυχνότητας που συνδέεται στον αισθητήρα και έναν φορητό δέκτη για την λήψη και απεικόνιση των αποτελεσμάτων. Η συσκευή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για 5 ημέρες και η συγκέντρωση της γλυκόζης μετράται στο ενδοκυττάριο υγρό, με τις μετρήσεις αυτές να ανανεώνονται κάθε 1 λεπτό. Μάλιστα, εμφανίζεται και η τάση της συγκέντρωσης της γλυκόζης για τα προηγούμενα 15 λεπτά, ενώ ο χρήστης μπορεί να ρυθμίσει την λήψη ειδοποίησης για προβλεπόμενη υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία. Επιπλέον, ο δέκτης του συστήματος περιέχει έναν μετρητή γλυκόζης, τόσο για την βαθμονόμηση του αισθητήρα, που θα πρέπει να γίνει τέσσερις φορές, αλλά και για επιβεβαίωση των μετρήσεων που λαμβάνει στο μεσοκυττάριο υγρό. Σε μελέτη, με την χρήση εργαστηριακών μετρήσεων γλυκόζης αίματος για αναφορά, διαπιστώθηκε πως η συσκευή είναι ακριβής και συνεπής με τις μετρήσεις αναφοράς και το 81.7% των αποτελεσμάτων της ανήκουν στην ζώνη Α της μεθόδου Clark [29].

Τέλος, με την χρήση της δυναμικής ταξινόμησης σφαλμάτων σε ζώνες (CG-EGA), διαπιστώθηκε πως στην διάρκεια φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης το 88.8% των αποτελεσμάτων ήταν στις ζώνες A+B, ενώ το 82.4% των αποτελεσμάτων ήταν στις ζώνες αυτές, κατά την διάρκεια υπογλυκαιμίας [30].



Σχήμα 2.4: Η διάταξη FreeStyle Navigator της εταιρίας Abbot.

Η εταιρία DexCom έχει κατασκευάσει τρεις συσκευές συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης, που έχουν λάβει έγκριση. Η διάρκεια χρήσης τους είναι 7 ημέρες και απαιτούν βαθμονόμηση κάθε 12 ώρες. Η DexCom G4 Platinum αποτελείται από έναν αισθητήρα που τοποθετείται στον υποδόριο ιστό, έναν πομπό πάνω στον αισθητήρα και τον δέκτη για την λήψη των αποτελεσμάτων. Ο δέκτης αυτός έχει ενσωματωμένο Bluetooth για ασύρματη επικοινωνία, εμφανίζει στην οθόνη τις τάσεις της γλυκόζης και παρέχει ειδοποιήσεις σε περιπτώσεις υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας. Η βασική διαφορά της συσκευής αυτής είναι η δυνατότητα που παρέχει στον χρήστη να μοιράζεται τα δεδομένα γλυκόζης με όποιον επιθυμεί, μέσω εφαρμογής για κινητά iOS. Η DexCom G5 αποτελεί το επόμενο μοντέλο, στο οποίο τα δεδομένα στέλνονται ασύρματα σε κινητό τηλέφωνο με την χρήση της κατάλληλης εφαρμογής και ο χρήστης έχει την δυνατότητα να τα βλέπει εκεί αντί της συμβατικής οθόνης. Τέλος, το νεότερο μοντέλο DexCom G6 πέρα από τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά, έχει λάβει έγκριση από τον FDA για την λήψη αποφάσεων σχετικά με την χορήγηση ινσουλίνης, χωρίς να χρειάζεται να ληφθούν αποτελέσματα και από την χρήση συμβατικών διατάξεων μέτρησης γλυκόζης για επιβεβαίωση. Βέβαια, αν τα συμπτώματα του ασθενούς δεν συμβαδίζουν με τις ενδείξεις της συσκευής, τότε απαιτείται η χρήση συμβατικού μετρητή. Τέλος, διαθέτει συσκευή τοποθέτησης που καθιστά την διαδικασία χρήσης του εύκολη και λιγότερο επώδυνη [31].



Σχήμα 2.5: Η συσκευή DexCom G6. 1:Συσκευή τοποθέτησης, 2:Αισθητήρας, 3:Οθόνες εμφάνισης αποτελεσμάτων [32].

2. Αισθητήρες Βασισμένοι στην Τεχνική της Μικροδιάλυσης

Στην τεχνική της μικροδιάλυσης, τοποθετείται στον υποδόριο χώρο μία λεπτή ίνα, εμποτισμένη με ισοτονικό υγρό. Μέσω της ίνας αυτής, η γλυκόζη διοχετεύεται σε έναν ηλεκτροχημικό αισθητήρα βασισμένο στο ένζυμο της οξειδάσης της γλυκόζης. Εκεί, ξεκινά η διαδικασία της οξειδωσης της γλυκόζης, από την οποία παράγονται ηλεκτρόνια και η ροή αυτών, δηλαδή το ρεύμα, μεταφράζεται σε συγκέντρωση γλυκόζης, όπως περιγράφηκε παραπάνω. Στην περίπτωση αυτή, ο αισθητήρας βρίσκεται στην επιφάνεια του δέρματος και όχι υποδόρια, οπότε αποφεύγεται ο κίνδυνος απόφραξης του από πρωτεΐνες και κύτταρα. Ωστόσο, το γεγονός αυτό εισάγει μια καθυστέρηση, λόγω της μεταφοράς του υγρού από τον υποδόριο χώρο στον αισθητήρα, οπότε και απαιτείται βαθμονόμηση [27].

Μια από τις συσκευές που χρησιμοποιούν την τεχνική αυτή, είναι η Glucoday της εταιρίας Menarini. Η συσκευή αυτή λαμβάνει μετρήσεις της γλυκόζης ανά λεπτό, ενώ αποθηκεύει τον μέσο όρο γλυκόζης ανά τρία λεπτά. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για 24 ή 48 ώρες και τα αποτελέσματα μπορούν είτε να εμφανιστούν στην οθόνη που διαθέτει είτε να

καταγράφουν σε ηλεκτρονικό υπολογιστή. Απαιτεί μόνο μια βαθμονόμηση με φλεβικό ή τριχοειδικό αίμα, γεγονός ιδιαίτερα θετικό, ωστόσο είναι μεγάλη σε μέγεθος. Για τον λόγο αυτόν, χρησιμοποιείται κυρίως από το ιατρικό προσωπικό για διαγνωστικούς σκοπούς [33]. Αναφορικά με την ακρίβεια της συσκευής αυτής, σύμφωνα με μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς, διαπιστώθηκε πως το 95.5% των αποτελεσμάτων της ανήκαν στην ζώνη A+B, με χρήση της τεχνικής EGA [34].



Σχήμα 2.6: Η συσκευή Glucoday, βασισμένη στην τεχνική της μικροδιάλυσης [35].

3. Πλήρως Εμφυτευμένοι Αισθητήρες

Οι παραπάνω τεχνολογίες αισθητήρων για την συνεχή μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης, αν και λειτουργούν με ακρίβεια και ασφάλεια, έχουν το μειονέκτημα της αναγκαίας αλλαγής τους μετά το πέρας ορισμένου χρονικού διαστήματος. Επιπλέον, απαιτούν συχνή βαθμονόμηση για την σωστή λειτουργία τους. Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια ανάπτυξης αισθητήρων, οι οποίοι θα είναι πλήρως εμφυτευμένοι και θα μπορούν να καταγράφουν συνεχώς τα επίπεδα γλυκόζης αλλά και να ενσωματώνονται με αντλίες ινσουλίνης σε κλειστού βρόχου συστήματα. Οι περισσότερες αποτυχίες στην ανάπτυξη αυτών οφείλονταν κυρίως σε θέματα βιοσυμβατότητας τους.

Το πρώτο σύστημα τέτοιας τεχνολογίας έλαβε έγκριση από τον FDA το 2018 και ονομάζεται Eversense της εταιρίας Senseonics. Η συσκευή αυτή τοποθετείται στον υποδόριο ιστό και μετρά την συγκέντρωση γλυκόζης στον ενδοκυττάριο υγρό ανά 5 λεπτά. Τα αποτελέσματα εμφανίζονται στο κινητό του ασθενούς και η διάρκεια χρήσης της ανέρχεται σε 90 ημέρες για την Αμερική ή σε 180 ημέρες για την Ευρώπη και την Νότια Αφρική. Αποτελείται από έναν εμφυτευμένο οπτικό αισθητήρα, ο οποίος τοποθετείται υποδόρια στον βραχίονα του ασθενούς, έναν εξωτερικό πομπό που τοποθετείται στην επιφάνεια του δέρματος και μια εφαρμογή που εγκαθίσταται στο κινητό του ασθενούς. Ο εμφυτευμένος αισθητήρας δεν διαθέτει μπαταρία ούτε συνδέεται φυσικά με τον εξωτερικό πομπό. Αντιθέτως, χρησιμοποιείται η τεχνολογία NFC, μέσω της οποίας αρχικά ο πομπός ενεργοποιεί τον αισθητήρα κάθε 5 λεπτά για την λήψη μέτρησης και δευτερευόντως ανταλλάσσει δεδομένα με αυτόν. Αφού λάβει τα δεδομένα από τον αισθητήρα, υπολογίζει την συγκέντρωση γλυκόζης και μέσω Bluetooth μεταφέρει τα δεδομένα στην κινητή συσκευή του ασθενούς. Ο πομπός, επιπλέον, ανιχνεύει υπογλυκαιμικά επεισόδια και ενημερώνει τον ασθενή, μέσω δόνησης. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η τεχνολογία στην οποία βασίζεται ο οπτικός αισθητήρας. Συγκεκριμένα, αποτελείται από έναν μετρητή φθορισμού σε μια διάφανη κάψουλα, η οποία είναι επικαλυμμένη με υδρογέλη που περιέχει φθορίζον υλικό. Εξωτερικά καλύπτεται από μεμβράνη, ικανή να επιτυγχάνει την βιοσυμβατότητα του

αισθητήρα. Ο μετρητής αυτός, αποτελείται από έναν LED πομπό, φωτοδιόδους για την ανίχνευση φωτός και μικροηλεκτρονικό κύκλωμα. Καθότι βρίσκεται στον υποδόριο χώρο, ενδοκυττάρια υγρά διεισδύει στους πόρους της υδρογέλης και τα μόρια γλυκόζης που αυτό περιέχει προσδένονται στα μόρια του υλικού της υδρογέλης. Ο πομπός LED εκπέμπει φως κάθε 5 λεπτά, το φθορίζον υλικό φθορίζει και οι φωτοδιόδοι μετρούν την ένταση του φθορισμού, η οποία είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της γλυκόζης [36].



Σχήμα 2.7: Η συσκευή Eversense. Από αριστερά προς τα δεξιά φαίνονται ο εμφυτεύσιμος αισθητήρας, ο εξωτερικός πομπός και η συσκευή(κινητό ή smartwatch) με το απαραίτητη εφαρμογή [37].

2.2.2.2 Μη Επεμβατικοί Αισθητήρες

ΟΠΤΙΚΟΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΕΣ

1. Αισθητήρες Βασισμένοι στην Φασματοσκοπία Εγγύς Υπερύθρου Φάσματος (NIR-Spectroscopy)

Η τεχνική αυτή βασίζεται στην μέτρηση της μεταβολής της έντασης της ακτινοβολίας, όταν μια δέσμη φωτός εστιάζεται σε δερματικό ιστό πάχους 1 – 100 mm. Η δέσμη φωτός είναι μήκους κύματος 750 – 2500nm και για τον λόγο αυτό η τεχνική ονομάζεται φασματοσκοπία εγγύς υπερύθρου. Λόγω της ύπαρξης χημικών δεσμών εντός του ιστού, ένα μέρος της δέσμης φωτός απορροφάται από αυτόν και φυσικά ένα μέρος της σκεδάζεται. Σύμφωνα με τον νόμο των Beer-Lambert, η ένταση της μεταδιδόμενης ακτινοβολίας μειώνεται εκθετικά με την αύξηση της συγκέντρωσης γλυκόζης και με την αύξηση του οπτικού μονοπατιού (**Εξίσωση 2.4**). Επιπλέον, η απορρόφηση του φωτός από το δείγμα αυξάνεται με την αύξηση της συγκέντρωσης γλυκόζης σε αυτό (**Εξίσωση 2.5**).

$$I_T = I_0 10^{-\epsilon c l} \quad (2.4)$$

$$A = \epsilon c l \quad (2.5)$$

, όπου I_T, I_0 η ένταση της ακτινοβολίας που φεύγει από το δείγμα και η αρχική ένταση της ακτινοβολίας αντίστοιχα, ϵ ο συντελεστής απορρόφησης, c η συγκέντρωση, l το πάχος του δείγματος και A η απορρόφηση [38].

Το βασικότερο πρόβλημα που καλείται να αντιμετωπίσει αυτή η μέθοδος είναι η σκέδαση του φωτός, η οποία μειώνει τον λόγο σήματος – θορύβου (Signal to Noise Ratio – SNR), οπότε και ο θόρυβος έχει μεγαλύτερη επίδραση στο σήμα που λαμβάνεται. Επιπρόσθετα, η σκέδαση είναι ένας πολυμεταβλητός παράγοντας που εξαρτάται, μεταξύ άλλων, από την θερμοκρασία και την ροή αίματος. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τις διαφορές που παρατηρούνται στις δομές που σχετίζονται με την απορρόφηση και την σκέδαση του φωτός, όπως για παράδειγμα το λίπος, μεταξύ των ανθρώπων καθιστά αναγκαία την συνεχή βαθμονόμηση τέτοιου τύπου αισθητήρων. Η τεχνολογία αυτή φαίνεται υποσχόμενη και μάλιστα σε κλινική δοκιμή έναντι εργαστηριακής μεθόδου μέτρησης γλυκόζης, το μέσο απόλυτο σχετικό σφάλμα ήταν 15.1% και το 99.3% των δειγμάτων ήταν στις περιοχές A και B, με την ανάλυση της μεθόδου Clark [27].

2. Αισθητήρες Βασισμένοι στην Φασματοσκοπία Μέσου Υπερύθρου Φάσματος (MIR – Spectroscopy)

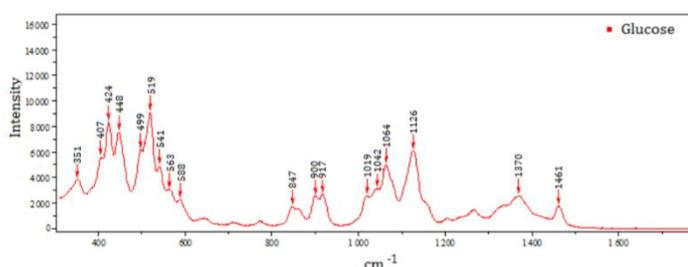
Η τεχνική αυτή μοιάζει αρκετά με την προηγούμενη, με την διαφορά ότι η δέσμη φωτός έχει μεγαλύτερο μήκος κύματος, καθότι βρίσκεται μεταξύ 2500 – 10000 nm. Λόγω του γεγονότος αυτού, η απορρόφηση είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με την NIR μέθοδο και έτσι το βάθος διείσδυσης του φωτός είναι μόλις λίγα μικρόμετρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, στον ανθρώπινο ιστό να περνάει μόλις το πρώτο στρώμα του δέρματος και η μέτρηση εν τέλει της γλυκόζης να γίνεται στο ενδοκυττάριο υγρό [39].

3. Αισθητήρες Βασισμένοι στην Φασματοσκοπία Raman

Η μέτρηση της γλυκόζης με την τεχνική της φασματοσκοπίας Raman βασίζεται στο ομώνυμο φαινόμενο Raman, που αποτελεί μια μέθοδο μη ανελαστικής σκέδασης. Συγκεκριμένα, κατά το φαινόμενο αυτό, όταν προσπίπτει μονοχρωματική ακτινοβολία σε υλικό, τότε η ακτινοβολία που σκεδάζεται είναι σε συχνότητες διαφορετικές από την συχνότητα της προσπίπτουσας ακτινοβολίας. Η σκέδαση με μεγαλύτερη συχνότητα ονομάζεται σκέδαση Anti Stokes, ενώ η σκέδαση με μικρότερη συχνότητα καλείται σκέδαση Stokes. Η διαφορά αυτή στην συχνότητα σχετίζεται με την συχνότητα δόνησης του μορίου. Έτσι, με την μέθοδο Raman μετρούμε την απόκλιση αυτή, όταν προσπίπτει ακτινοβολία γνωστού μήκους κύματος, με αποτέλεσμα να μπορούν να εκτιμηθούν οι συχνότητες δόνησης του υλικού. Με την τεχνική αυτή, λαμβάνεται το φάσμα Raman, δηλαδή η ένταση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας ως συνάρτηση της μετατόπισης συχνότητας. Το φάσμα αυτό αποτελεί «μοριακό αποτύπωμα», καθώς είναι διαφορετικό για κάθε μόριο. Με την γνώση της απόκλισης της συχνότητας και της έντασης, λοιπόν, μπορεί να γίνει αναγνώριση των μορίων αλλά και ποσοτικοποίηση της συγκέντρωσης τους [40].

Η μέτρηση της γλυκόζης με την τεχνική Raman έχει το πλεονέκτημα ότι δεν επηρεάζεται από το νερό, καθώς σκεδάζεται ελάχιστη έως καθόλου ακτινοβολία από αυτό. Έτσι, οι μετρήσεις μπορούν να γίνουν απευθείας σε βιολογικά υγρά, όπως και έχουν διεξαχθεί σε πειράματα μετρήσεις στον προστάτη, στον οισοφάγο και στις αρτηρίες [41]. Από την άλλη

πλευρά, βασικό μειονέκτημα της σκέδασης Raman, που είναι μη ελαστική σκέδαση, είναι το γεγονός ότι είναι πιο σπάνια να συμβεί, με αποτέλεσμα η διαδικασία να χρειάζεται περισσότερο χρόνο για την λήψη αποτελεσμάτων. Ακόμη, το σήμα Raman που λαμβάνεται είναι ασθενέστερο σε σχέση με τις άλλες τεχνικές και για τον λόγο αυτόν χρειάζεται ισχυρούς ανιχνευτές ενώ επηρεάζεται από το πάχος του δέρματος, την μελανίνη και τον αιματοκρίτη [27].



Σχήμα 2.8: Φάσμα καθαρής γλυκόζης συγκέντρωσης 5000mg/dL σε διάλυμα γλυκόζης-νερού, με μήκος προσπίπτουσας δέσμης 785 nm [40].

4. Αισθητήρες Βασισμένοι στην Φωτοακουστική Φασματοσκοπία

Η τεχνολογία αυτή βασίζεται στην χρήση μιας οπτικής δέσμης φωτός, η οποία προσπίπτει σε έναν ιστό και συγκεκριμένα με χαμηλής ενέργειας laser σε συγκεκριμένο μήκος κύματος. Η απορρόφηση της ενέργειας οδηγεί σε τοπική αύξηση της θερμοκρασίας του ιστού, η οποία με την σειρά της οδηγεί σε ογκομετρική διαστολή. Από την διαστολή αυτή, παράγονται κύματα υπερήχων, τα οποία ανιχνεύονται από μικρόφωνα. Συγκριτικά με τις προαναφερθείσες μεθόδους υπέρυθρης φασματοσκοπίας, η παρούσα μέθοδος βασίζει τις μετρήσεις σε ακουστικά κύματα που είναι περισσότερο ανεπηρέαστα από φαινόμενα σκέδασης και έχουν καλύτερη ευαισθησία. Επιπλέον, τα φωτοακουστικά σήματα έχουν πληροφορίες για τις μηχανικές ή ακουστικές ιδιότητες των ιστών. Η λαμβανόμενη μέτρηση εξαρτάται, μεταξύ άλλων, από την ταχύτητα του ήχου και τον συντελεστή απορρόφησης, από τα οποία εξαρτάται η συγκέντρωση της γλυκόζης, με αποτέλεσμα να καθίσταται δυνατή η ποσοτικοποίηση της τελευταίας [42]. Σε μελέτη, με χρήση της μεθόδου αυτής και επεμβατικής μεθόδου για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, διαπιστώθηκε πως το 90% των δειγμάτων βρίσκονται στις ζώνες A+B, με ανάλυση EGA [43].

5. Αισθητήρες Βασισμένοι στο Πολωμένο Φως

Η τεχνική της οπτικής πολωσιμετρίας χρησιμοποιείται εδώ και αρκετά χρόνια, στην προσπάθεια ανάπτυξης οπτικών, μη επεμβατικών αισθητήρων μέτρησης της γλυκόζης. Στην μέθοδο αυτή, γίνεται χρήση του πολωμένου φωτός, δηλαδή του φωτός στο οποίο όλες οι ταλαντώσεις γίνονται στο ίδιο επίπεδο. Συγκεκριμένα, όταν το πολωμένο φως εισέρχεται σε διάλυμα που περιέχει οπτικά ενεργούς διαλύτες, όπως τα χειρόμορφα μόρια, τότε το επίπεδο πόλωσης του φωτός περιστρέφεται κατά μια ορισμένη γωνία. Σημειώνεται πως τα χειρόμορφα μόρια είναι μόρια που δεν συμπίπτουν με το κατοπτρικό τους είδωλο και ένα τέτοιο αποτελεί η γλυκόζη. Μετρώντας την γωνία περιστροφής του επιπέδου, με την χρήση πολωσιμέτρων και γνωρίζοντας το μήκος μονοπατιού του φωτός μπορεί να προσδιοριστεί η

συγκέντρωση της οπτικά ενεργής ουσίας ή της γλυκόζης που μας ενδιαφέρει στην προκειμένη περίπτωση. Η χρήση αισθητήρων που βασίζονται στην τεχνική αυτή δεν δύναται να γίνει σε οποιονδήποτε ιστό του σώματος, καθώς ορισμένοι, όπως το δέρμα, θα προκαλέσουν σκέδαση στο φως και θα οδηγήσουν στην αποπόλωση του φωτός. Για τον λόγο αυτό, οι αισθητήρες αυτής της τεχνολογίας μετρούν την γλυκόζη στο υδατώδες υγρό του ματιού, λαμβάνοντας φυσικά υπόψη την καθυστέρηση που υπάρχει στην μεταβολή της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο υγρό αυτό, σε σχέση με του αίματος [44]. Σε *in vivo* μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε κουνέλια με την μέθοδο αυτή και με την χρήση μετρήσεων γλυκόζης αίματος για αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, το 93% των μετρήσεων ήταν στην ζώνη Α και το 7% στην ζώνη Β, με ανάλυση EGA [45].

6. Αισθητήρες Βασισμένοι στην Οπτική Τομογραφία Συνοχής (Optical Coherence Tomography - OCT)

Η μέθοδος αυτή αρχικά χρησιμοποιούταν για την τομογραφική απεικόνιση του ματιού, ωστόσο τα τελευταία χρόνια γίνονται μελέτες για την χρήση της στην μέτρηση της γλυκόζης. Συγκεκριμένα, το δέρμα ακτινοβολείται με φως, τα ηλεκτρόνια του οποίου είναι συγχρονισμένα τόσο χωρικά όσο και χρονικά, από μια πηγή laser χαμηλής ενέργειας και το φως που σκεδάζεται ανιχνεύεται από ειδικούς ανιχνευτές φωτός. Μέσω της μετρούμενης αυτής ακτινοβολίας μπορεί να προσδιοριστεί η συγκέντρωση γλυκόζης. Τέλος, θα πρέπει να επισημανθεί πως η μέθοδος αυτή είναι ευαίσθητη σε κινήσεις και σε τοπικές αλλαγές στο δέρμα, όπως στην θερμοκρασία ή στο pH του [27].

ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΟΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΕΣ

1. Αισθητήρες με Χρήση Υπερήχων

Η τεχνική αυτή βασίζεται στην χρήση υπερήχων σε χαμηλές συχνότητες, περίπου στα 20 kHz, με σκοπό την αύξηση της διαπερατότητας του δέρματος. Συγκεκριμένα, οι υπέρηχοι προκαλούν διαστολή και συστολή εντός της κεράτινης στοιβάδας του δέρματος, ανοίγοντας διόδους προς το μεσοκυττάριο υγρό, από όπου λαμβάνονται μετρήσεις για την συγκέντρωση της γλυκόζης [46]. Σε κλινικές δοκιμές, η χρήση της μεθόδου αυτής οδήγησε στο 92% των μετρήσεων να είναι στις περιοχές Α + Β, με την χρήση της τεχνικής EGA [27].

2. Αισθητήρες Βασισμένοι Στον Αντίστροφο Ιονισμό

Η τεχνική του αντίστροφου ιονισμού βασίζεται στην χρήση δυναμικού για την εξαγωγή της γλυκόζης και εν συνεχεία την μέτρηση της από αισθητήρες. Αναλυτικότερα, ένα σταθερό, χαμηλής έντασης ηλεκτρικό ρεύμα διαπερνά το δέρμα, με την εφαρμογή δύο ηλεκτροδίων, της ανόδου και της καθόδου. Λόγω του δυναμικού αυτού που εφαρμόζεται, ιόντα νατρίου, που βρίσκονται κάτω από την επιφάνεια του δέρματος, μετακινούνται προς την κάθοδο και ιόντα χλωρίου προς την άνοδο. Επιπλέον όμως αυτής της κίνησης, μαζί με τα ιόντα μεταφέρονται και αφόρτιστα μόρια, όπως αυτά της γλυκόζης που βρίσκεται στο μεσοκυττάριο υγρό. Λόγω του αρνητικού φορτίου του δέρματος σε φυσιολογικό pH, η

μεταφορά των θετικά φορτισμένων ιόντων νατρίου είναι μεγαλύτερη. Για τον λόγο αυτό, η μέτρηση της γλυκόζης γίνεται από την κάθοδο, όπου τοποθετείται ένας ενζυματικός, ηλεκτροχημικός αισθητήρας, η λειτουργία του οποίου έχει επεξηγηθεί παραπάνω [47]. Η χρήση της τεχνικής αυτής έχει το πλεονέκτημα πως το δέρμα φιλτράρει τα μεγάλα μόρια, οπότε αυτά δεν μπορούν να φράξουν τον αισθητήρα. Επιπλέον, άλλα ηλεκτροχημικά ενεργά σωματίδια που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε λάθος μετρήσεις της γλυκόζης, απομακρύνονται από τον αισθητήρα προς την άνοδο. Από την άλλη πλευρά, το σύστημα αυτό μπορεί να προκαλέσει ερεθισμούς στο δέρμα και δεν λειτουργεί όταν υπάρχει ιδρώτας σε αυτό.

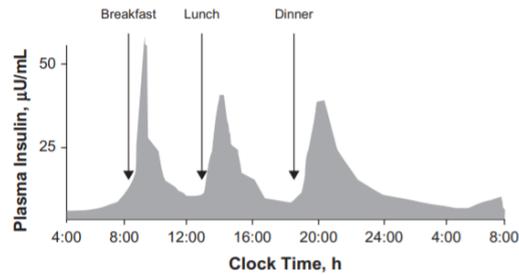
Η πρώτη συσκευή που έλαβε έγκριση από τον FDA και βασιζόταν στην τεχνολογία αυτή, ήταν η Cygnus GlucoWatch. Η συσκευή αυτή τοποθετείται στον καρπό και καταγράφει για 13 ώρες την γλυκόζη, με 6 μετρήσεις την ώρα, ενώ χρειάζεται συνεχώς βαθμονόμηση σε τιμές γλυκόζης αίματος. Αποδείχτηκε πως ήταν χρήσιμη για τις μετρήσεις γλυκόζης από το σπίτι, ωστόσο η αδυναμία της να ανιχνεύει την υπογλυκαιμία την καθιστούσε μη ασφαλές μέσο για τον γλυκαιμικό έλεγχο και για τον λόγο αυτό αποσύρθηκε [27].

3. Αισθητήρες Βασισμένοι στην Φασματοσκόπηση της Αντίστασης των Ιστών

Η τεχνική της φασματοσκόπησης της αντίστασης ενός ιστού έγκειται στην εφαρμογή σε αυτόν εναλλασσόμενων ρευμάτων σε διαφορετικά μήκη κύματος και την μέτρηση της αντίστασης του ως συνάρτηση της συχνότητας. Έχει παρατηρηθεί πως με την αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα, προκαλείται μείωση του νατρίου και αύξηση του καλίου στα ερυθροκύτταρα. Αυτό οδηγεί σε αλλαγές στο δυναμικό της μεμβράνης των κυττάρων αυτών, οι οποίες μπορούν να προσδιοριστούν μετά από κατάλληλη βαθμονόμηση, μέσω του διηλεκτρικού φάσματος που προκύπτει από την φασματοσκόπηση της αντίστασης. Έτσι, η γλυκόζη μετράται έμμεσα από τις αλλαγές αυτές που παρατηρούνται. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιήθηκε από την συσκευή PENDRA και σε κλινική μελέτη με παράλληλη χρήση συμβατικής μεθόδου μέτρησης της γλυκόζης για αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, το 99% αυτών ήταν στις ζώνες A+B της μεθόδου EGA. Φαίνεται, λοιπόν, πως αποτελεί αρκετά υποσχόμενη μέθοδο για τον γλυκαιμικό έλεγχο, απαιτώντας φυσικά κατάλληλη βαθμονόμηση, καθώς οι μετρήσεις μπορούν να επηρεαστούν από την κίνηση, τον ιδρώτα και την θερμοκρασία [48].

2.3 Χορήγηση Ινσουλίνης

Σε υγιείς ανθρώπους, η έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας γίνεται σε δυο φάσεις. Αρχικά, υπάρχει η σταθερή έκκριση βασικής (basal) ινσουλίνης, η οποία γίνεται συνεχώς και σε χαμηλό ρυθμό. Αυτή, σε συνδυασμό με την γλυκαγόνη, ρυθμίζει την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης και την απορρόφηση της από τους ιστούς. Κατά δεύτερον, εκκρίνεται μια γρήγορη δόση ινσουλίνης (bolus), εφάπαξ μετά την κατανάλωση γεύματος, φτάνοντας στη μέγιστη τιμή της συνήθως στα 30-40 λεπτά μετά την έναρξη του. Στόχος της είναι η επιστροφή των επιπέδων γλυκόζης στην κανονική τιμή τους, μετά την αύξηση τους λόγω της κατανάλωσης υδατανθράκων.



Σχήμα 2.9: Φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης. Παρατηρείται η σταθερή έκκριση ινσουλίνης κατά την διάρκεια της ημέρας και η απότομη αύξηση τής μετά την κατανάλωση γεύματος [49].

Για την αντιμετώπιση του ΣΔ, απαιτείται συνήθως η χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης. Αυτή, θα πρέπει να μιμείται τον παραπάνω φυσιολογικό μηχανισμό δράσης της, προκειμένου να επιτευχθεί ο καλύτερος δυνατός γλυκαιμικός έλεγχος. Για τον σκοπό αυτό, έχουν δημιουργηθεί τα ανάλογα της ινσουλίνης, τα οποία προκύπτουν από την αντικατάσταση ορισμένων αμινοξέων στο μόριο της ινσουλίνης που παράγεται από τον ανθρώπινο οργανισμό. Τα ανάλογα αυτά διαφέρουν ως προς την χρονική στιγμή έναρξης και κορύφωσης της δράσης τους μετά την λήψη τους, αλλά και την διάρκεια δράσης τους. Έτσι, προκύπτουν τα παρακάτω ανάλογα:

- *Ινσουλίνη Ταχείας Δράσης (Rapid Active Insulin)*

Η ινσουλίνη ταχείας δράσης ξεκινά να δρα γρήγορα μετά την λήψη της, συνήθως στα 15-30 λεπτά, ενώ η διάρκεια της είναι σύντομη και κυμαίνεται μεταξύ 4 και 5 ωρών. Επιπλέον, η κορύφωση της δράσης τής γίνεται στα 30-90 λεπτά. Έτσι, καθίσταται ιδανική για χορήγηση μεταγευματικά, με σκοπό την μείωση της γλυκόζης στο αίμα. Μερικά από τα ανάλογα της κατηγορίας αυτής είναι η ινσουλίνη Lispro και η Aspart.

- *Ινσουλίνη Βραχείας Δράσης (Short Acting Insulin - Regular Insulin)*

Αυτός ο τύπος ινσουλίνης έχει χρόνο έναρξης μεταξύ 0.5-1 ώρας, η κορύφωση της δράσης της συμβαίνει σε 2-4 ώρες, ενώ η διάρκεια της είναι στις 6-8 ώρες. Χορηγείται 20-30 λεπτά πριν την λήψη γεύματος, με σκοπό τον επαρκή μεταβολισμό των υδατανθράκων. Τέτοια ανάλογα ινσουλίνης είναι η ινσουλίνη Actrapid, Humulin και Neutral.

- *Ινσουλίνη Ενδιάμεσης Δράσης (Intermediate Acting Insulin)*

Η ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης ξεκινά να δρα σε 1-2 ώρες, η δράση της κορυφώνεται σε 6-10 ώρες ενώ διαρκεί 10-16 ώρες. Συνήθως, χρησιμοποιείται ως βασική ινσουλίνη για να ελέγξει τα επίπεδα γλυκόζης, όταν δεν καταναλώνεται κάποιο γεύμα. Τέτοιοι τύποι ινσουλίνης είναι η NPH και η LENTE.

- **Ινσουλίνη Μακράς Δράσης (Long Acting Insulin)**

Το συγκεκριμένο ανάλογο της ινσουλίνης ξεκινά να δρα μετά από 2 ώρες, παρουσιάζει κορύφωση σε 6-20 ώρες ή δεν παρουσιάζει καθόλου κορύφωση, ενώ μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 36 ώρες. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βασική ινσουλίνη, λόγω της αργής απορρόφησης της, της μεγαλύτερης χρονικής της διάρκειας και της μειωμένης κορύφωσης που παρουσιάζει μετά την χορήγηση της. Τέτοιοι τύποι ινσουλίνης είναι η Lantus και η Levemir [50].

Οι βασικοί τρόποι χορήγησης της ινσουλίνης είναι οι ενέσιμες δόσεις ινσουλίνης και οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης. Για τους ασθενείς με ΣΔΤ1, οι οποίοι είναι ινσουλινοεξαρτώμενοι, η αγωγή με ινσουλίνη περιλαμβάνει 2 ή περισσότερες δόσεις της ή την χρήση συνεχούς έγχυσης της με αντλία. Οι ενέσιμες δόσεις περιλαμβάνουν συνήθως συνδυασμό σταθερής δόσης βασικής ινσουλίνης μακράς διάρκειας και προγευματικής bolus ινσουλίνης ταχείας δράσης. Υπάρχουν δύο ευρύτερες κατηγορίες θεραπείας με ινσουλίνη που μπορούν να ακολουθήσουν οι ασθενείς, οι οποίες είναι η εντατική θεραπεία και η συμβατική θεραπεία. Στην πρώτη περίπτωση, η γλυκόζη μετράται περισσότερες από 4 φορές την ημέρα και η χορήγηση ινσουλίνης γίνεται είτε συνεχώς μέσω αντλίας έγχυσης ή με τουλάχιστον τρεις ενέσιμες δόσεις. Από την άλλη πλευρά, στην συμβατική θεραπεία χορηγούνται 1 ή 2 δόσεις ινσουλίνης την ημέρα, με ή χωρίς την συνεχή παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης. Η εντατική θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική στην επίτευξη σωστού γλυκαιμικού ελέγχου και στην αποφυγή των σοβαρών επιπλοκών που συνοδεύουν τον ΣΔ, όπως την νεφροπάθεια, την νευροπάθεια και την αμφιβληστροειδοπάθεια [51]. Για τους ασθενείς με ΣΔΤ2, συχνά η γλυκόζη μπορεί να ρυθμιστεί με αλλαγές στον τρόπο ζωής τους ή και από του στόματος θεραπείες. Ωστόσο, όταν αυτό αποτυγχάνει απαιτείται και η χορήγηση ινσουλίνης, η οποία ποικίλει από μία δόση μακράς ή ενδιάμεσης ινσουλίνης την ημέρα έως πολλαπλές δόσεις [52].

Οι κύριες οδοί χορήγησης της ινσουλίνης είναι η υποδόρια και η ενδοφλέβια οδός. Η υποδόρια οδός χρησιμοποιείται τόσο από τις πολλαπλές ενέσιμες δόσεις αλλά και από τις αντλίες έγχυσης ινσουλίνης και πλεονεκτεί σε άνεση και ευκολία. Επιπλέον, μια ποσότητα ινσουλίνης παραμένει στον υποδόριο χώρο και έτσι ο οργανισμός προστατεύεται από απότομη μεταβολή των επιπέδων γλυκόζης. Ωστόσο, όπως έχει ήδη αναφερθεί υπάρχει καθυστέρηση εισόδου της ινσουλίνης στην κυκλοφορία από τον υποδόριο χώρο, γεγονός που αποτελεί μειονέκτημα αυτής της οδού. Η ενδοφλέβια οδός χρησιμοποιείται μόνο από ιατρικό προσωπικό σε έκτακτες περιπτώσεις για την γρήγορη και άμεση ρύθμιση των επιπέδων συγκέντρωσης γλυκόζης το αίμα [5].

2.3.1 Ημερήσιες Πολλαπλές Ενέσιμες Δόσεις Ινσουλίνης

Οι ημερήσιες πολλαπλές δόσεις ινσουλίνης χορηγούνται κυρίως με τα εμπορικά διαθέσιμα στυλό ινσουλίνης. Τα στυλό ινσουλίνης ήρθαν ως εξέλιξη της παλαιότερης μεθόδου χορήγησης ινσουλίνης, που γινόταν με συμβατικές σύριγγες. Αποτελούσε μια ιδιαίτερα επίπονη διαδικασία, ιδιαίτερα όταν έπρεπε να επαναλαμβάνεται 3 με 4 φορές την ημέρα και υπήρχε πιθανότητα λάθους χορήγησης ινσουλίνης, λόγω της δυσκολίας στην

χρήση τους. Λόγω των προβλημάτων αυτών, αναπτύχθηκαν τα στυλό ινσουλίνης για πρώτη φορά το 1987 στις Η.Π.Α και έκτοτε προσφέρουν καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο στους ασθενείς, με μεγαλύτερη ακρίβεια, άνεση και ευελιξία στην χορήγηση ινσουλίνης.

Πρόκειται για συσκευές που αποτελούνται από ένα φυσίγγιο ινσουλίνης και μια σύριγγα, συνδυασμένα σε μια μονάδα και περιέχουν μία δόση ινσουλίνης. Διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, στα επαναχρησιμοποιούμενα, όπου το φυσίγγιο ινσουλίνης αντικαθίσταται και στα στυλό μια χρήση. Η πρώτη κατηγορία είναι συνηθέστερη και οι συσκευές της περιέχουν φυσίγγια των 3 ml, που περιέχουν 200 μονάδες (Units) ινσουλίνης, χορηγώντας σε κάθε χρήση τους από 0.5 έως 80 μονάδες ινσουλίνης, ανάλογα την συσκευή [53]. Πέρα από τις συμβατικά στυλό, τα τελευταία χρόνια οι τεχνολογικές εξελίξεις έχουν φέρει στο προσκήνιο τα λεγόμενα έξυπνα στυλό. Τα στυλό αυτά διαθέτουν μνήμη και έτσι μπορούν να αποθηκεύουν την ημερομηνία, την ώρα και την ποσότητα των προηγούμενων δόσεων που έχουν χορηγηθεί. Επιπλέον, διαθέτουν την δυνατότητα σύνδεσης με USB ή Bluetooth, για την αποτελεσματική διαχείριση των δεδομένων αυτών. Η ενσωμάτωση συστημάτων σε αυτά, που θα υπολογίζουν αυτόματα την δόση ινσουλίνης που θα πρέπει να χορηγηθεί και θα συνδέονται αυτόματα με υπολογιστές για την μεταφορά δεδομένων σε αυτούς, είναι το επόμενο βήμα που αναμένεται να γίνει στα στυλό ινσουλίνης. Τέλος, μια κατηγορία τεχνολογικά εξελιγμένων στυλό είναι τα διασυνδεδεμένα στυλό. Η συσκευή InPen, ανήκει στην κατηγορία αυτή και συνδυάζει μια εφαρμογή, που ο χρήστης έχει στο κινητό και ένα έξυπνο στυλό που διασυνδέεται με Bluetooth με το κινητό. Η εφαρμογή έχει την δυνατότητα υπολογισμού της δόσης, με βάση τις ανάγκες του κάθε ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη την ενεργή ινσουλίνη (IOB), την ποσότητα υδατανθράκων που καταναλώθηκαν και φυσικά τα επίπεδα γλυκόζης του, ενώ του υπενθυμίζει να χορηγήσει ινσουλίνη [54].

2.3.2 Αντλίες Συνεχούς Έγχυσης Ινσουλίνης (ΑΣΕΙ)

Τα τελευταία χρόνια, η έρευνα έχει επικεντρωθεί στην εύρεση ενός τρόπου χορήγησης της ινσουλίνης, ο οποίος θα προσομοιώνει όσο το δυνατόν καλύτερα τον φυσιολογικό τρόπο έκκρισης της από το πάγκρεας. Ο φυσιολογικός τρόπος, όπως έχει περιγραφεί νωρίτερα, συνίσταται στην συνεχή έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας σε μικρή ποσότητα και την αύξηση της ποσότητας αυτής, όταν καταναλώνεται τροφή. Προς την κατεύθυνση αυτή, αναπτύχθηκαν οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης.

Οι αντλίες αυτές είναι μικρές εξωτερικές συσκευές οι οποίες μπορεί να διαφέρουν σε μέγεθος και εμφάνιση, αλλά η βασική τους δομή είναι κοινή. Αποτελούνται από ένα φυσίγγιο ινσουλίνης, το οποίο είναι συνδεδεμένο με έναν πλαστικό μικρό σωλήνα, που συνδέεται με την σειρά του σε μια βελόνα, που τοποθετείται υποδόρια για την χορήγηση της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη που χορηγείται από τις αντλίες είναι κάποιο ανάλογο ταχείας δράσης, το οποίο δίνεται σε μικρές ποσότητες καθ' όλη την διάρκεια της ημέρας, σε καθορισμένους ρυθμούς ανά ώρα. Επιπλέον, ο ασθενής επιλέγει την χορήγηση δόσης ινσουλίνης πριν την κατανάλωση γεύματος, για την ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης του μεταγευματικά. Για την ρύθμιση της ποσότητας αυτής, υπάρχει ο λόγος Ινσουλίνης προς Υδατάνθρακες (Insulin-to-Carbohydrate Ratio), ο οποίος καθορίζεται από τον γιατρό του

κάθε ασθενούς και αντιπροσωπεύει τις μονάδες ινσουλίνης που καλύπτουν ένα γραμμάριο υδατανθράκων.

Συνήθης τεχνική για την επίτευξη καλύτερου γλυκαιμικού ελέγχου είναι ο συνδυασμός της ΑΣΕΙ με μια συσκευή συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης. Η συσκευή αυτή μετράει την γλυκόζη στο υποδόριο χώρο, με κάποιο ηλεκτρόδιο ή αισθητήρα, όπως περιγράφηκαν παραπάνω και η πληροφορία της μέτρησης στέλνεται απευθείας στην αντλία κάθε 5 λεπτά. Έτσι, ο ασθενής μπορεί να παρακολουθεί διαρκώς τα επίπεδα γλυκόζης και το αποτέλεσμα της χορηγούμενης ινσουλίνης, ώστε να προλαμβάνει επεισόδια υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας. Πλέον, δεν χρειάζεται να μετρά τόσο συχνά την γλυκόζη από το δάχτυλο, κάτι που θα ήταν ιδιαίτερα επώδυνο, παρά μόνο για την αναγκαία βαθμονόμηση ή για επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων της αντλίας. Ακόμη, τα δεδομένα αυτά μπορούν να φανούν ιδιαίτερα χρήσιμα για το ιατρικό προσωπικό, καθώς θα μπορεί να το βοηθήσει, ώστε να προσαρμόσει τον ρυθμό έγχυσης βασικής ινσουλίνης στις ανάγκες του ασθενούς [55].

Η θεραπεία με ΑΣΕΙ φαίνεται πως παρέχει καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο σε σχέση με τις πολλαπλές ενέσιμες δόσεις και έχει αρκετά πλεονεκτήματα. Σε ποικίλες έρευνες που έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2, φαίνεται πως βελτιώνεται ο γλυκαιμικός έλεγχος και μειώνεται το ποσοστό των σοβαρών επεισοδίων υπογλυκαιμίας, σε σχέση με τις ενέσιμες δόσεις [56]. Επιπρόσθετα, παρέχει στον ασθενή μεγαλύτερη ευελιξία και ευκολία, καθώς ο χρήστης μπορεί με την επιλογή κουμπιών να προσαρμόσει την δόση ινσουλίνης, ανάλογα με τις ανάγκες της εκάστοτε ημέρας του. Μάλιστα, πολλές αντλίες περιέχουν σύστημα που υπολογίζει αυτόματα την αναγκαία δόση, με βάση την ποσότητα των υδατανθράκων, την άσκηση, την γλυκόζη που λαμβάνει από τον μετρητή και την ινσουλίνη που είναι ενεργή από προηγούμενη δόση, γεγονός που παρέχει μεγάλη ευκολία στον ασθενή.

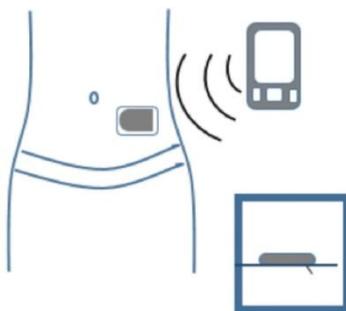
Πέρα από την συμβατική διάταξη ΑΣΕΙ, που περιγράφηκε παραπάνω, υπάρχουν οι εξής εναλλακτικές:

- *Αντλίες Ινσουλίνης με Patch*

Οι συσκευές αυτές είναι μικρότερες σε σχέση με τις συμβατικές διατάξεις. Αποτελούνται από ένα patch, που περιέχει το φυσίγγιο και την κάνουλα ινσουλίνης και προσκολλάται απευθείας στο δέρμα. Μπορούν να χορηγήσουν βασική ή και bolus ινσουλίνη, ανάλογα με τον τύπο της συσκευής. Συνδέονται ασύρματα με κάποια συσκευή, μέσω της οποίας ελέγχεται η δόση που θα χορηγείται στον ασθενή. Επιπλέον, τα δεδομένα ινσουλίνης αποστέλλονται στην συσκευή [57].

Ο τύπος αυτός των αντλιών είναι χρήσιμος για ασθενείς με ΣΔΤ2, που ακολουθούν κάποια απλή αγωγή ινσουλίνης. Ασθενείς, δηλαδή, που μπορεί να ακολουθούν θεραπεία με σχήμα βασικής-bolus ινσουλίνης, χωρίς να χρειάζεται όμως να αλλάζουν τον ρυθμό έγχυσης βασικής ινσουλίνης. Αδιαμφισβήτητα, είναι συσκευές εύκολες στην χρήση, με μικρότερο κόστος, ελαφρές και συνδέονται απευθείας στο σώμα χωρίς την χρήση σωλήνων. Ωστόσο, μειονεκτούν στο γεγονός πως η κάθε συσκευή έχει συγκεκριμένο αριθμό ρυθμών βασικής δόσης ινσουλίνης. Έτσι, αν κάποιος χρειάζεται να αλλάξει τον ρυθμό χορήγησης ινσουλίνης θα πρέπει

να αλλάξει συσκευή. Επιπλέον, αν ο χρήστης την αφαιρέσει για να κάνει κάποια δραστηριότητα, θα πρέπει να χρησιμοποιήσει νέα συσκευή και όχι την ίδια [58].



Σχήμα 2.10: Το σύστημα αντλίας έγχυσης τύπου Patch. Ένα αυτοκόλλητο τοποθετείται στο δέρμα, περιέχοντας το φυσίγγιο ινσουλίνης και ελέγχεται ασύρματα από μια συσκευή [57].

- **Εμφυτεύσιμες Αντλίες Ινσουλίνης**

Αν και η πλειοψηφία των ασθενών χρησιμοποιεί τις συμβατικές διατάξεις έγχυσης ινσουλίνης, εντούτοις μια μερίδα αυτών αδυνατεί να πετύχει αποτελεσματικό γλυκαιμικό έλεγχο. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αδυναμία σωστού χειρισμού και ρύθμισης των συσκευών αυτών ή σπανιότερα ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν αντίσταση στην υποδόρια ινσουλίνη. Σε αυτούς, είναι απαραίτητη η ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης, για να αποφύγουν τις σοβαρές συνέπειες του διαβήτη. Με σκοπό την επίλυση αυτών, μελετήθηκε η χορήγηση ινσουλίνης στην ενδοπεριτοναϊκή οδό και προς την κατεύθυνση αυτή μελετάται η χρήση εμφυτευμένων αντλιών ινσουλίνης. Οι συσκευές αυτές τοποθετούνται χειρουργικά στην περιοχή της κοιλιάς και η ινσουλίνη χορηγείται στην περιτοναϊκή κοιλότητα, η οποία προγραμματίζεται ασύρματα μέσω συσκευής [59].

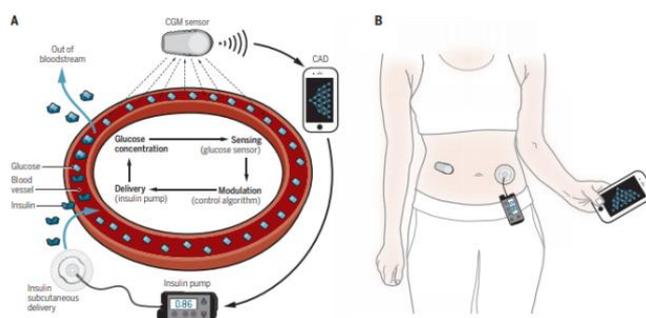
Πέρα από την χρήση της για την επίτευξη σωστού γλυκαιμικού ελέγχου στους ασθενείς που προαναφέρθηκαν, φαίνεται πως η χορήγηση ινσουλίνης με τον τρόπο αυτό είναι γενικότερα πιο αποτελεσματική. Αυτό συμβαίνει καθώς η χορήγηση της στην ενδοπεριτοναϊκή οδό προσομοιώνει καλύτερα τον φυσιολογικό τρόπο έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή εμφανίζει ορισμένα μειονεκτήματα σε σχέση με την συμβατική μέθοδο. Αρχικά, υπάρχει κίνδυνος απόφραξης του καθετήρα που τοποθετείται στην περιτοναϊκή κοιλότητα, κίνδυνος μόλυνσεων στην θέση εμφύτευσης της συσκευής αλλά και φυσικά το κόστος είναι μεγαλύτερο [5].

2.4 Τεχνητό Πάγκρεας

Η αντιμετώπιση του ΣΔ με τις αντλίες έγχυσης ή με τις πολλαπλές ενέσιμες δόσεις προσφέρει σαφώς αρκετά καλό γλυκαιμικό έλεγχο, σε συνδυασμό με τη συνεχή μέτρηση της γλυκόζης. Ωστόσο, στην προσπάθεια πρόληψης και αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας

με τους παραπάνω τρόπους, συχνά ο ασθενής θα αντιμετωπίσει υπογλυκαιμικά επεισόδια, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές επιπλοκές στον οργανισμό του.

Για την επίλυση του προβλήματος αυτού, τα τελευταία χρόνια αναπτύσσεται μια συσκευή, που ονομάζεται Τεχνητό Πάγκρεας και προσομοιάζει με τον καλύτερο δυνατό τρόπο την φυσιολογική λειτουργία του παγκρέατος. Πρόκειται για ένα σύστημα κλειστού βρόχου, που αποτελείται από μια διάταξη συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης, μια αντλία έγχυσης ινσουλίνης και από έναν αλγόριθμο ελέγχου, που ρυθμίζει τον ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και κλείνει τον βρόχο, λαμβάνοντας σε πραγματικό χρόνο δεδομένα από τον μετρητή γλυκόζης. Επιπλέον, σε πολλές περιπτώσεις ο ελεγκτής λαμβάνει υπόψη και εξωγενείς πληροφορίες, όπως την άσκηση, ή την ποσότητα υδατανθράκων για την κατάλληλη χορήγηση ινσουλίνης. Ένα τέτοιο σύστημα ιδανικά θα λειτουργούσε αυτόνομα, απαιτώντας ελάχιστη παρέμβαση από τον χρήστη, χωρίς να χρειάζεται για παράδειγμα να ανακοινώνει ο ίδιος την κατανάλωση κάποιου γεύματος. Ωστόσο, ο σχεδιασμός ενός τέτοιου πλήρους κλειστού συστήματος, που θα ανιχνεύει μόνο του την κατανάλωση γεύματος και θα προσαρμόζει τα επίπεδα γλυκόζης, είναι δύσκολος και προς το παρόν τα υβριδικά συστήματα που επιτρέπουν την χειροκίνητη ρύθμιση προγευματικών δόσεων ινσουλίνης είναι αυτά που αναπτύσσονται.



Σχήμα 2.11: Το τεχνητό πάγκρεας. Ο βρόχος μεταξύ του μετρητή γλυκόζης και της αντλίας έγχυσης ινσουλίνης κλείνει με την χρήση του αλγορίθμου ελέγχου. Η διάταξη συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο μετρά την συγκέντρωση γλυκόζης και μεταφέρει την πληροφορία σε κάποια συσκευή, που ενσωματώνει τον αλγόριθμο ελέγχου. Εκεί υπολογίζεται η ποσότητα της ινσουλίνης προς χορήγηση, η οποία δίνεται υποδόρια μέσω της αντλίας [60].

Η έρευνα σχετικά με το Τεχνητό Πάγκρεας επικεντρώνεται στην εύρεση των κατάλληλων αλγορίθμων ελέγχου για τη βέλτιστη λειτουργία του, με το μεγαλύτερο ενδιαφέρον να συγκεντρώνεται γύρω από τους εξής δύο ελεγκτές:

1. Αναλογικός – Ολοκληρωτικός – Διαφορικός Ελεγκτής

Ο Αναλογικός – Ολοκληρωτικός – Διαφορικός Ελεγκτής (PID) προσαρμόζει την μεταβλητή ελέγχου με στόχο την μείωση του σφάλματος μεταξύ της προς έλεγχο μεταβλητής και της καθορισμένης τιμής αναφοράς της, με την ακόλουθη εξίσωση:

$$u(t) = u_0 + K_p * e(t) + K_i * \int_0^t e(\tau) d\tau + K_d * \frac{de(t)}{dt} \quad (2.6)$$

, με u_0 τον σταθερό όρο, $e(t)$ το σφάλμα μεταξύ της τρέχουσας και της επιθυμητής εξόδου, K_p , K_i , K_d το αναλογικό, διαφορικό και ολοκληρωτικό κέρδος αντίστοιχα.

Ο ελεγκτής αυτός θεωρείται ότι προσομοιάζει την φυσιολογική λειτουργία του παγκρέατος. Αυτό συμβαίνει, εάν η τρέχουσα τιμή γλυκόζης αντιστοιχιστεί στην προς έλεγχο μεταβλητή, η επιθυμητή τιμή της στην τιμή αναφοράς και η μεταβλητή ελέγχου αντιστοιχιστεί στον ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης, με τον σταθερό όρο να θεωρείται ο βασικός ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης. Με την χρήση του PID ελεγκτή ο υπολογισμός του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης, για την ενσωμάτωση του στο Τεχνητό Πάγκρεας γίνεται από:

- Την διαφορά της τρέχουσας γλυκόζης από την επιθυμητή (Αναλογικός όρος)
- Την μεταβολή της γλυκόζης εντός ενός χρονικού παραθύρου (Ολοκληρωτικός όρος)
- Τον ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης, που θα καθορίσει την ένταση του ρυθμού έγχυσης της ινσουλίνης (Διαφορικός όρος)

2. Έλεγχος βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης (MPC)

Ο έλεγχος βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης διαφέρει από την προηγούμενη μέθοδο ελέγχου ως προς το γεγονός ότι ο MPC δεν χρησιμοποιεί μόνο τις τρέχουσες τιμές εξόδου και τις τιμές του παρελθόντος, αλλά αξιοποιεί και τις μελλοντικές εξόδους του συστήματος. Αυτό είναι δυνατόν με την χρήση ενός μοντέλου πρόβλεψης, το οποίο προβλέπει την έξοδο του συστήματος μέσα σε ένα μελλοντικό χρονικό παράθυρο. Ο ελεγκτής αυτός παρουσιάζει υψηλή ικανότητα να λειτουργεί σε μη γραμμικά συστήματα, όπου υπεισέρχονται ζητήματα θορύβου, αβεβαιότητας αλλά και καθυστερήσεις. Έτσι, καθίσταται ιδιαίτερα χρήσιμος για την ανάπτυξη του Τεχνητού Παγκρέατος, όπου το πρόβλημα των καθυστερήσεων (απορρόφηση της ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο στο πλάσμα, μεταφορά γλυκόζης από το πλάσμα στον υποδόριο χώρο) είναι υπαρκτό [61]. Ο τρόπος που ο ελεγκτής δρα για τον έλεγχο της γλυκόζης συνίσταται στην πρόβλεψη των επιπέδων γλυκόζης εντός ενός χρονικού ορίζοντα και ο υπολογισμός της διαφοράς των προβλέψεων από την επιθυμητή τιμή γλυκόζης. Τέλος, προσδιορίζεται η ακολουθία βέλτιστων ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης, μέσω της ελαχιστοποίησης ορισμένης συνάρτησης κόστους και η πρώτη τιμή της ακολουθίας αυτής αποτελεί τον βέλτιστο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης [5].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Θεωρητικό Υπόβαθρο - Βιβλιογραφική Ανασκόπηση Μεθόδων Υπολογισμού των Προγευματικών Δόσεων Ινσουλίνης

3.1 Εισαγωγή

Ο βασικός στόχος οποιασδήποτε θεραπείας του ΣΔ είναι η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων. Για την επίτευξη αυτού, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αναγκαία είναι η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης δύο τύπων, της βασικής και την εφάπαξ δόσης. Η δεύτερη χορηγείται συνήθως πριν από την κατανάλωση γεύματος, με σκοπό την ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης μεταγευματικά. Για τον προσδιορισμό της, ο ασθενής θα πρέπει να γνωρίζει την ποσότητα των υδατανθράκων του γεύματος που θα καταναλώσει και το τρέχον επίπεδο γλυκόζης αίματος του, με χρήση κάποιας συσκευής μέτρησης του. Αυτά, σε συνδυασμό με ορισμένες προσωπικές παραμέτρους, που καθορίζονται από το ιατρικό προσωπικό, εισάγονται σε μια συγκεκριμένη φόρμουλα και ο ασθενής υπολογίζει με μαθηματικές πράξεις την αναγκαία δόση ινσουλίνης που πρέπει να χορηγηθεί.

Ο παραπάνω υπολογισμός, ωστόσο, δεν είναι εύκολος για όλους τους ασθενείς, καθώς πολλοί μπορεί να δυσκολεύονται στην εκτέλεση σύνθετων μαθηματικών πράξεων, ιδιαίτερα τα ηλικιωμένα άτομα ή τα παιδιά. Επιπλέον, αποτελεί μια διαδικασία χρονοβόρα, αφού απαιτείται να επαναλαμβάνεται για κάθε γεύμα της ημέρας, συνήθως 5 - 6 φορές. Οι παραπάνω παράγοντες οδηγούν ορισμένες φορές σε αποτυχημένο υπολογισμό της απαιτούμενης δόσης ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπεργλυκαιμικών ή και υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Πέρα από αυτά, η τυπική μαθηματική φόρμουλα για τον υπολογισμό της δόσης δεν συμπεριλαμβάνει ορισμένους άλλους παράγοντες που την επηρεάζουν. Έχει αποδειχθεί πως πέρα από την ποσότητα, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και ο τύπος των υδατανθράκων που καταναλώνεται, καθώς οι διάφοροι τύποι διαφέρουν στην ικανότητα τους να αυξάνουν τα επίπεδα γλυκόζης. Ακόμη, η φυσική άσκηση μπορεί να αλλάξει τις ανάγκες σε ινσουλίνη και συνήθως οδηγεί στην μείωση της απαραίτητης δόσης, με εξαίρεση ορισμένες περιπτώσεις που απαιτείται η αύξηση της, λόγω της έκκρισης ορισμένων ορμονών, όπως της κορτιζόλης [62].

Για την επίτευξη αποτελεσματικότερου γλυκαιμικού ελέγχου, αναπτύσσονται συστήματα και συσκευές αυτόματου υπολογισμού της αναγκαίας δόσης ινσουλίνης. Τα συστήματα αυτά, διευκολύνουν τον ασθενή, αποφορτίζοντας τον από την ανάγκη καθημερινής εκτέλεσης πολυάριθμων μαθηματικών υπολογισμών και με την εξέλιξη της τεχνολογίας,

εξελίσσονται και τα ίδια, παρέχοντας μεγαλύτερη ακρίβεια. Πολλά από αυτά, επιλύουν αρκετά από τα παραπάνω προβλήματα, συμπεριλαμβάνοντας στον υπολογισμό τους και άλλους παράγοντες, όπως την ώρα της ημέρας, την φυσική άσκηση ή και το βάρος του ασθενή. Ο κυριότερος άξονας γύρω από τον οποίο αναπτύσσονται τα σύγχρονα αυτοματοποιημένα συστήματα είναι η Τεχνητή Νοημοσύνη, εκμεταλλευόμενα τις τεχνικές της Μηχανικής Μάθησης και των Νευρωνικών Δικτύων. Οι συσκευές αυτές μπορούν να ενσωματωθούν είτε σε σχήμα θεραπείας με πολλαπλές ενέσιμες δόσεις είτε σε θεραπεία με αντλίες έγχυσης ινσουλίνης. Παράλληλα, δύναται να ενσωματωθούν σε σύστημα κλειστού βρόχου, το λεγόμενο Τεχνητό Πάγκρεας, που προσφέρει πλήρη γλυκαιμικό έλεγχο και προσομοιάζει την φυσιολογική λειτουργία του παγκρέατος.

Στο παρόν κεφάλαιο, λοιπόν, αναπτύσσονται οι σημαντικότερες τεχνικές Τεχνητής Νοημοσύνης που χρησιμοποιούνται από τους αυτοματοποιημένους μετρητές γλυκόζης.

3.2 Συστήματα Υπολογισμού Προγευματικών Δόσεων Ινσουλίνης

Ο κλασικός τύπος υπολογισμού της αναγκαίας δόσης ινσουλίνης φαίνεται στην παρακάτω εξίσωση (**Εξίσωση 3.1**) και λαμβάνει υπόψη τις προσωπικές παραμέτρους του κάθε ασθενούς, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τον λόγο υδατανθράκων – ινσουλίνης.

$$B = \frac{CHO}{ICR} + \frac{G_C - G_{SP}}{ISF} - IOB \quad (3.1)$$

,όπου CHO η ποσότητα των υδατανθράκων σε γραμμάρια, G_C η τρέχουσα τιμή γλυκόζης αίματος ($\frac{mg}{dL}$), G_{SP} η τιμή γλυκόζης στόχου [63]. Η μεταβλητή ICR ($\frac{g}{IU}$) αποτελεί τον λόγο των υδατανθράκων προς την ινσουλίνη και εκφράζει την ποσότητα των υδατανθράκων σε γραμμάρια που αντιστοιχούν σε μια μονάδα ινσουλίνης ταχείας δράσης. Υπολογίζεται με τον λεγόμενο ‘κανόνα του 500’ (**Εξίσωση 3.2**), ωστόσο μπορεί να μεταβληθεί από τον ιατρό και να προσαρμοστεί στις ανάγκες του ασθενούς. Έτσι, μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί σε περίπτωση λήψης πρωινού γεύματος, με σκοπό την αύξηση της χορηγούμενης ινσουλίνης ή να αυξηθεί, σε περίπτωση λήψης γεύματος και άσκησης σε σύντομο χρονικό διάστημα. Η παράμετρος ISF αποτελεί τον παράγοντα ευαισθησίας στην ινσουλίνη και εκφράζει την πτώση των επιπέδων γλυκόζης, που μια μονάδα ινσουλίνης θα προκαλέσει ($\frac{mg}{dL}$). Για τον υπολογισμό της ευαισθησίας στην ινσουλίνη χρησιμοποιούνται διάφοροι κανόνες, όπως ο ‘κανόνας του 100’ για τιμές γλυκόζης σε ($\frac{mmol}{L}$) ή ο ‘κανόνας του 1800’ για τιμές γλυκόζης σε ($\frac{mg}{dL}$) (**Εξίσωση 3.3**) [64]. Ωστόσο, θα πρέπει να προσαρμόζεται κατά την διάρκεια της ημέρας, ώστε να επιτρέπει για παράδειγμα την χορήγηση μεγαλύτερης δόσης κατά το πρωινό γεύμα. Επιπλέον, πρέπει να σημειωθεί πως και οι δυο αυτοί παράγοντες εξαρτώνται από διάφορες παραμέτρους, όπως τους κινκάρδιους ρυθμούς, τα επίπεδα φυσικής άσκησης, τις ορμόνες, το άγχος ή την κατανάλωση αλκοόλ. Τέλος, ο παράγοντας IOB είναι η ενεργή ινσουλίνη που παραμένει στο αίμα από τις προηγούμενες δόσεις [63].

$$ICR = \frac{500}{TDD} \quad (3.2)$$

$$ISF = \frac{1800}{TDD} \quad (3.3)$$

, όπου TDD είναι η συνολική ημερήσια αναγκαία ποσότητα ινσουλίνης, βασικής και εφάπαξ.

Πολλές από τις αντλίες έγχυσης βασικής ινσουλίνης διαθέτουν συστήματα αυτομάτου υπολογισμού της εφάπαξ δόσης ινσουλίνης που χρειάζεται ο ασθενής κατά την διάρκεια της ημέρας και κυρίως πριν τα γεύματα του. Η πλειοψηφία αυτών λαμβάνει τις μετρήσεις γλυκόζης ως είσοδο και τους υδατάνθρακες του γεύματος, τους οποίους υπολογίζει είτε ο ίδιος ο ασθενής είτε σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει μια βάση δεδομένων με φαγητά, που βοηθούν στην εκτίμηση τους. Επιπλέον, ορισμένοι είναι ακόμα πιο προσωποποιημένοι και λαμβάνουν υπόψη τις παραμέτρους ICR και ISF ή ακόμη και την ενεργή ινσουλίνη (IOB) και είναι ιδανικοί για ασθενείς που έχουν πιο σύνθετες ανάγκες σχετικά με την δοσολογία bolus ινσουλίνης.

Με την συνεχή εξέλιξη της τεχνολογίας, ιδιαίτερα στον τομέα της Μηχανικής Μάθησης αναπτύσσονται νέα συστήματα, ικανά να λαμβάνουν υπόψη περισσότερες παραμέτρους για τον υπολογισμό της δόσης και να παρέχουν αξιόπιστα και προσωποποιημένα αποτελέσματα. Τα σημαντικότερα από αυτά αναλύονται παρακάτω.

3.2.1 Συλλογιστική Βασισμένη σε Περιπτώσεις (Case Based Reasoning)

Η τεχνική του Case Based Reasoning (CBR) βασίζεται στην επίλυση νέων προβλημάτων, χρησιμοποιώντας τις λύσεις προηγούμενων, ήδη γνωστών παρόμοιων προβλημάτων, που ονομάζονται Cases. Το κάθε case περιγράφεται από τρεις παράγοντες: ένα σετ *χαρακτηριστικών*, τα οποία επιλέγονται ανάλογα με το είδος της εργασίας που πρέπει να εκτελεστεί και περιγράφουν το πρόβλημα προς επίλυση, μια τιμή που αποτελεί την *λύση* ή την απόφαση του προβλήματος και το *αποτέλεσμα* που προκύπτει από την εφαρμογή της λύσης. Η διαδικασία χρήσης της τεχνικής αυτής γίνεται σε 4 βήματα:

1. Ανάκτηση (Retrieve)

Στο πρώτο αυτό βήμα της διαδικασίας, υπολογίζεται η ομοιότητα του νέου case που βρίσκεται προς επίλυση με όλα τα cases που υπάρχουν ήδη στην βάση. Το χαρακτηριστικό αυτό μπορεί να υπολογιστεί με διάφορες μετρικές και συνήθως χρησιμοποιείται η μέθοδος των k κοντινότερων γειτόνων (k – Nearest Neighbors) ή η Ευκλείδεια απόσταση. Ως παραλλαγή της τελευταίας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ζυγισμένη Ευκλείδεια απόσταση, όπου σε κάθε χαρακτηριστικό αποδίδεται ένας συντελεστής βάρους, ανάλογα με την σημασία του στο τελικό αποτέλεσμα και πολλαπλασιάζεται με αυτόν κατά τον υπολογισμό της απόστασης. Συνηθέστερη τεχνική, επιπλέον, είναι η κανονικοποίηση των χαρακτηριστικών πριν τον υπολογισμό της απόστασης για την αποφυγή συστηματικού σφάλματος (bias).

2. Επαναχρησιμοποίηση (Reuse)

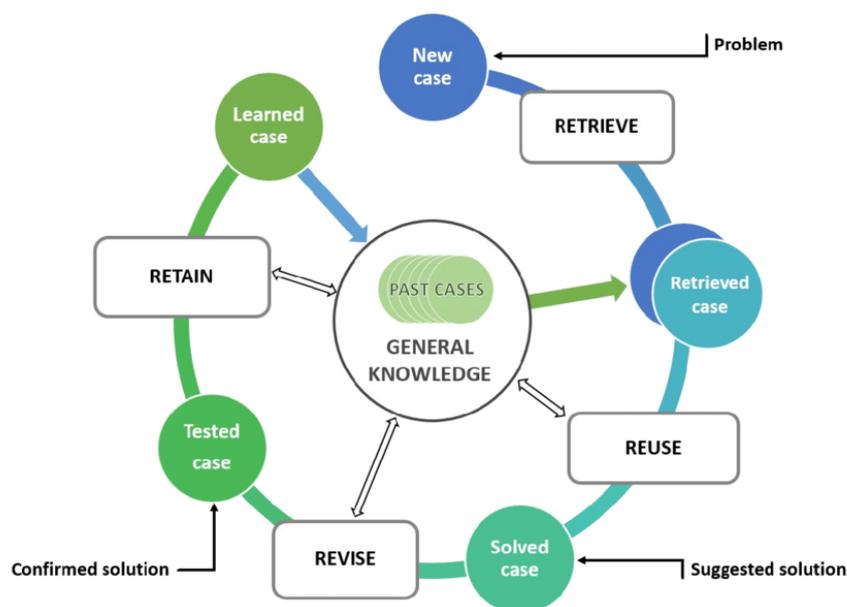
Το case με την μεγαλύτερη ομοιότητα, που εξάγεται από το προηγούμενο βήμα, χρησιμοποιείται στο δεύτερο βήμα της διαδικασίας. Συγκεκριμένα, εφόσον το νέο case έχει την μικρότερη απόσταση από το ανακτημένο case, τότε θεωρείται πως και οι λύσεις τους θα πρέπει να είναι ίδιες. Πολλές φορές, ωστόσο, η λύση μπορεί να αλλάξει και να προσαρμοστεί για να ταιριάζει στο νέο case.

3. Επανεκτίμηση (Revise)

Αφού το νέο πρόβλημα αποκτήσει λύση στο προηγούμενο βήμα, στην συνέχεια θα πρέπει να εκτιμηθεί αν αυτή έφερε το αναμενόμενο επιθυμητό αποτέλεσμα. Το επιθυμητό αποτέλεσμα ορίζεται στα πλαίσια της κάθε εργασίας στην οποία χρησιμοποιείται η συγκεκριμένη μεθοδολογία και για παράδειγμα στον ΣΔ μπορεί να αξιολογηθεί εάν κάποια προτεινόμενη εφάπαξ δόση ινσουλίνης πριν το γεύμα, οδήγησε σε αποδεκτά επίπεδα γλυκόζης μεταγευματικά. Σε περίπτωση που η λύση δεν οδηγεί σε επιθυμητά αποτελέσματα, τότε επανεκτιμάται και διορθώνεται.

4. Αποθήκευση (Retain)

Τέλος, αφού το νέο case έχει αποκτήσει μια αποδεκτή λύση τοποθετείται στην βάση δεδομένων, για την μετέπειτα χρήση του. Ωστόσο, πολλές φορές το βήμα αυτό μπορεί να παραλειφθεί, αν το τρέχον case καλύπτεται κατά μια έννοια από τα ήδη υπάρχοντα cases [65].



Σχήμα 3.1: Ο πλήρης κύκλος της διαδικασίας του Case Based Reasoning [66].

Όπως γίνεται αντιληπτό από τα παραπάνω, η τεχνική του CBR μιμείται την ανθρώπινη λειτουργία για την λήψη αποφάσεων, κατά την οποία το νέο πρόβλημα που καλείται να λυθεί συγκρίνεται με παλαιότερα και επαναχρησιμοποιείται η λύση τους. Αποτελεί μια διαδικασία σχετικά απλή και κατανοητή, με τον κάθε χρήστη της να μπορεί να αντιληφθεί

πλήρως γιατί του προτείνεται μια συγκεκριμένη λύση, εν αντιθέσει για παράδειγμα με τα νευρωνικά δίκτυα, που σε μερικούς χρήστες φαίνονται ως ‘μαύρα κουτιά’. Ακόμη, η διαδικασία εκμάθησης των συστημάτων που βασίζονται στην μέθοδο αυτή είναι δυναμική και έτσι ενισχύεται με την προσθήκη νέων cases στην βάση. Αξίζει να σημειωθεί, βέβαια, πως η επίλυση προβλημάτων με τον τρόπο αυτό δεν αποτελεί μια διαδικασία τετριμμένη, καθώς θα σημαντικό είναι να βρεθεί ο κατάλληλος αλγόριθμος προσαρμογής της λύσης ενός προηγούμενου case, για να ταιριάζει ακριβώς στις ανάγκες του νέου case.

Η τεχνική του CBR έχει υιοθετηθεί τα τελευταία χρόνια για την υλοποίηση συστημάτων που υπολογίζουν και προτείνουν την κατάλληλη δόση ινσουλίνης, ενώ σε μερικές περιπτώσεις ενσωματώνονται και σε έξυπνες συσκευές, όπως τα κινητά τηλέφωνα για ευκολότερη χρήση από τους διαβητικούς ασθενείς.

Η ομάδα του Herrero [67] ανέπτυξε ένα τέτοιο σύστημα, συνδυάζοντας το CBR με έναν Run2Run αλγόριθμο ελέγχου. Συγκεκριμένα, το κάθε case αποτελούταν από την χρονική στιγμή της ημέρας, το επίπεδο της γλυκόζης πλάσματος την στιγμή της κατανάλωσης γεύματος αλλά και την ποσότητα των υδατανθράκων. Επιπλέον, αποτελούταν από μια παράμετρο εξωτερικής διαταραχής, όπως είναι για παράδειγμα η φυσική δραστηριότητα και μία εκτίμηση της ενεργής ινσουλίνης (IOB). Η λύση που είχε ως έξοδο το σύστημα ήταν οι παράμετροι της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (ISF) και ο λόγος ινσουλίνης-υδατανθράκων (ICR). Το αποτέλεσμα από την εφαρμογή της προτεινόμενης λύσης αποτελείται από δυο παράγοντες. Ο πρώτος εκ των δύο είναι το εμβαδόν της καμπύλης γλυκόζης 5 ώρες μετά την λήψη γεύματος και ο δεύτερος είναι η ελάχιστη τιμή γλυκόζης μεταγευματικά, τα οποία υπολογίζονται με συσκευή συνεχούς μέτρησης γλυκόζης. Παρότι το κάθε case αποτελούταν από πέντε χαρακτηριστικά, για την φάση της ανάκτησης επιλέχθηκαν μόνο οι δύο παράμετροι που επιδρούν στα ISF, ICR δηλαδή η ώρα της ημέρας και η φυσική άσκηση. Οι μεταβλητές αυτές έγιναν κατηγορικές, όπου η ώρα της ημέρας ισούται με πρωινό, μεσημεριανό ή βραδινό και η άσκηση ορίζεται ως μηδαμινή, μέτρια ή έντονη. Με την κατηγοριοποίηση αυτή, αποφεύγεται η αλόγιστη αύξηση της βάσης των cases, ενώ οι κατηγορίες μπορούν να διευρυνθούν ανάλογα με το είδος των χρηστών και για παράδειγμα η φυσική άσκηση να χωριστεί ανάλογα με το είδος των αθλημάτων. Η εύρεση του ομοιότερου case γίνεται με τον υπολογισμό της μέσης ζυγισμένης απόστασης μεταξύ των παραμέτρων, όπου τα βάρη έχουν υπολογιστεί εκ των προτέρων από κάποιον ειδικό ανάλογα με την σημασία που έχει η κάθε παράμετρος στο αποτέλεσμα, ενώ η απόσταση αυτή μπορεί να λάβει τιμές 0, 1 ή 2. Μετά την ανάκτηση του ομοιότερου case, επαναχρησιμοποιείται η λύση του, δηλαδή τα ISF και ICR στην **Εξίσωση 3.1** για τον υπολογισμό της δόσης. Για το βήμα της επανεκτίμησης, χρησιμοποιούνται δύο τεχνικές:

1. Στην περίπτωση που η ελάχιστη τιμή γλυκόζης μεταγευματικά (G_{min}) είναι μικρότερη ενός προκαθορισμένου κατωφλίου υπογλυκαιμίας (G^L), τότε η παράμετρος ICR ανανεώνεται ως εξής:

$$ICR_{k+1} = ICR_k \frac{G^L}{G_{min}} \quad (3.4)$$

2. Στην περίπτωση που η ελάχιστη τιμή γλυκόζης είναι εντός των αποδεκτών τιμών αλλά το εμβαδόν της καμπύλης γλυκόζης (AUC_k) είναι εκτός των προκαθορισμένων αποδεκτών τιμών, τότε χρησιμοποιείται ένας Run 2 Run αλγόριθμος. Συγκεκριμένα, αυτός ο τύπος αλγορίθμου έχει σχεδιαστεί για να αντιλαμβάνεται την επαναληψιμότητα της διαδικασίας που ελέγχει, όπως για παράδειγμα τα

επαναληπτικά μοτίβα που παρατηρούνται σε κάποιο σχήμα ινσουλινοθεραπείας. Στην προκειμένη περίπτωση, ο αλγόριθμος ανανέωσης του ICR είναι ο εξής:

$$ICR_{k+1} = ICR_k + K(AUC^r - AUC_k) \quad (3.5)$$

,όπου K είναι το κέρδος που προσαρμόζεται ανάλογα με το πόσο μεγάλη θέλουμε την μεταβολή και την προσαρμογή του ICR και AUC^r το εμβαδόν - στόχος της καμπύλης της γλυκόζης.

Τέλος, για την αποφυγή χορήγησης υπερβολικής δόσης ινσουλίνης, έχουν οριστεί κάποιοι παράγοντες περιορισμού της ανανεωμένης τιμής του ICR, που υπολογίζεται από τον R2R αλγόριθμο αλλά και περιορισμοί στην επιτρεπόμενη μέγιστη και ελάχιστη τιμή του ICR. Για την αξιολόγηση του παραπάνω συστήματος, χρησιμοποιήθηκε ο προσομοιωτής UVa/Padova, ενώ ελήφθη ξεχωριστά υπόψη η μεταβλητότητα του ISF κατά την διάρκεια της ημέρας στον κάθε ασθενή και η άσκηση. Προέκυψε πως το ποσοστό του χρόνου εντός των επιθυμητών τιμών γλυκόζης ήταν $81.9 \pm 13.4 \%$ σε αντίθεση με το $71.8 \pm 22.7 \%$ που επιτυγχάνει η χρήση μόνο ενός R2R αλγορίθμου, χωρίς το CBR, για ενήλικες ασθενείς. Στην ίδια σύγκριση μεταξύ των δύο αυτών τεχνικών, φαίνεται πως η μέση γλυκόζη ισούται με $150 \pm 16 \frac{mg}{dL}$ όταν χρησιμοποιείται το CBR, έναντι του $166 \pm 39 \frac{mg}{dL}$ χωρίς αυτό

Σε παρόμοια λογική κινήθηκε και η ομάδα των Torrent και López για την δημιουργία του συστήματος PepperRec [68], που αποτελεί ένα προσωποποιημένο και προσαρμοστικό σύστημα υπολογισμού της αναγκαίας δόσης ινσουλίνης, βασιζόμενο στην τεχνική του CBR. Αναλυτικότερα, το κάθε case περιγράφεται από την ώρα της ημέρας, τους υδατάνθρακες, την φυσική δραστηριότητα που είχε ο ασθενής πριν το γεύμα, ενώ καλείται να ανακοινώσει ο ασθενής εάν πρόκειται να έχει φυσική δραστηριότητα μεταγευματικά. Η φυσική δραστηριότητα θεωρείται ότι είναι παράγοντας-κλειδί για τον υπολογισμό της δόσης και ποσοτικοποιείται σε τέσσερις κατηγορίες: καθόλου, χαμηλής έντασης, μέτριας έντασης και υψηλής έντασης δραστηριότητα, με μετρήσεις της να λαμβάνονται προγευματικά από κάποιο fitness tracker. Ακόμη, η ποσότητα των υδατανθράκων ταξινομείται σε χαμηλή, μέτρια και υψηλή ενώ όλες οι μεταβλητές κανονικοποιούνται. Για την ανάκτηση του κοντινότερου case, υπολογίζεται η μέση Ευκλείδεια απόσταση μεταξύ των παραπάνω χαρακτηριστικών, η οποία κανονικοποιείται από το πλήθος των χαρακτηριστικών που δεν απουσιάζουν στο νέο case. Από την διαδικασία αυτή, εξάγονται τα K πιο κοντινά cases. Στο βήμα της επαναχρησιμοποίησης, δεν δίνεται αυτούσιο το ICR του ομοιότερου case της βάσης, αλλά προσαρμόζεται. Συγκεκριμένα, υπολογίζεται ο ζυγισμένος μέσος όρος των ICR των K κοντινότερων cases, με τα βάρη να είναι η ομοιότητα που έχει υπολογιστεί στο προηγούμενο βήμα. Έτσι, υπολογίζεται και ο παράγοντας ISF και μέσω της **Εξίσωσης 3.1** καθορίζεται η απαιτούμενη δόση ινσουλίνης. Εν συνεχεία, μετράται η ελάχιστη τιμή γλυκόζης 2 με 6 ώρες μεταγευματικά και σε περίπτωση απόκλισης τής από τα επιθυμητά όρια, αναπροσαρμόζεται μέσω κατάλληλης φόρμουλας. Τέλος, στο σύστημα αυτό προτιμάται να κρατούνται τα νεότερα cases έναντι των παλαιότερων ομοίων τους, όταν η ομοιότητα τους είναι μεγαλύτερη ενός κατωφλίου.

Η αξιολόγηση του υλοποιήθηκε και πάλι μέσω του προσομοιωτή UVa/Padova και η απόδοση του συγκρίθηκε με την προαναφερθείσα μέθοδο του Herrero αλλά και με την κλασική θεραπεία ινσουλίνης που παρέχει ο προσομοιωτής. Φαίνεται, πως, το σύστημα PepperRec επιτυγχάνει υψηλότερο ποσοστό του χρόνου εντός των επιθυμητών επιπέδων γλυκόζης, μειώνοντας το ποσοστό του χρόνου σε υπογλυκαιμία. Ακόμη, επιτυγχάνει καλύτερα αποτελέσματα αναφορικά με τα παιδιά σε σχέση με την κλασική θεραπεία, στα

οποία παρουσιάζεται η μεγαλύτερη μεταβλητότητα και μειώνει την τυπική απόκλιση του χρόνου, με αποτέλεσμα την αύξηση της σταθερότητας των επιπέδων γλυκόζης του ασθενή.

Η ομάδα του Brown [69] ανέπτυξε επίσης ένα σύστημα υπολογισμού της κατάλληλης δόσης ινσουλίνης, εφαρμόζοντας μια παραλλαγή στην κλασική μεθοδολογία του CBR. Συγκεκριμένα, ως χαρακτηριστικά για το κάθε case επιλέχθηκαν η ποσότητα των υδατανθράκων που καταναλώνεται, το προγευματικό επίπεδο γλυκόζης και ο χρόνος που έχει περάσει από την λήψη του προηγούμενου γεύματος. Ο χρόνος αυτός στην προκειμένη περίπτωση χρησιμοποιείται και ως υποκατάστατο για άλλα χαρακτηριστικά που είναι δύσκολο να μετρηθούν. Τέτοια είναι η ενεργή ινσουλίνη (IOB), που μπορεί να εκτιμηθεί από τον χρόνο που μεσολάβησε μεταξύ δύο γευμάτων σε συνδυασμό με την δόση ινσουλίνης που χορηγήθηκε στο προηγούμενο γεύμα. Η καινοτομία της μεθόδου αυτής αφορά τον τρόπο αναπαράστασης των προβλημάτων, τόσο των καινούργιων όσο και των cases που είναι ήδη στην βάση. Πλέον, αντί για ένα μεμονωμένο case ορίζεται η *χρονική ακολουθία προβλήματος* μήκους t , που αποτελείται από το νέο case και $(t-1)$ προηγούμενα cases. Ακόμη, αντί για μεμονωμένα cases στην βάση ορίζεται η *χρονική ακολουθία των cases*, που αποτελεί μια ακολουθία t cases της βάσης, ταξινομημένα κατά ημερομηνία και χρονική στιγμή. Έτσι, για το στάδιο της ανάκτησης του CBR συγκρίνεται η χρονική ακολουθία προβλήματος με όλες τις χρονικές ακολουθίες των cases ίδιου μήκους και υπολογίζεται η ομοιότητα τους. Η τελευταία έχει επιλεγεί να υπολογίζεται μέσω της ζυγισμένης Ευκλείδειας απόστασης και εξ' αυτής βρίσκεται η κοντινότερη ακολουθία στο νέο πρόβλημα. Η λύση του προβλήματος είναι απευθείας η κατάλληλη δόση ινσουλίνης και υπολογίζεται ως η μέση τιμή των δόσεων ινσουλίνης των cases, που συμμετείχαν στην ομοιότερη ακολουθία. Φυσικά, το αποτέλεσμα προσαρμόζεται με χρήση κατάλληλης φόρμουλας για να ληφθεί υπόψη η ενεργή ινσουλίνη. Στο επόμενο στάδιο της εκτίμησης του αποτελέσματος, ελέγχεται αν το επίπεδο γλυκόζης μεταγευματικά είναι το επιθυμητό. Εάν όχι, τότε μια αναπροσαρμοσμένη δόση υπολογίζεται ως:

$$\text{επιπλεον δόση} = \frac{\text{τρέχον επίπεδο γλυκόζης} - \text{επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης}}{ISF} \quad (3.6)$$

και προστίθεται ή αφαιρείται στην αρχική δόση, ανάλογα αν η τρέχουσα γλυκόζη είναι πάνω ή κάτω του επιθυμητού επιπέδου αντίστοιχα. Τέλος, το κάθε πρόβλημα αποθηκεύεται στην βάση μαζί με την λύση του. Η αξιολόγηση του παραπάνω συστήματος έγινε με τον προσομοιωτή UVa/Padova και φαίνεται πως κατορθώνει αποτελεσματικά να βρει την ιδανικότερη λύση για κάθε νέο πρόβλημα. Συγκεκριμένα, λαμβάνοντας μετρήσεις γλυκόζης μετά από 2, 3 και 4 ώρες από την λήψη του γεύματος, αποδεικνύεται πως τα καλύτερα αποτελέσματα προκύπτουν για τις 3 ώρες. Στην περίπτωση αυτή, επιτυγχάνεται μείωση του χαμηλού δείκτη γλυκόζης στο αίμα (LBGI-Low Blood Glucose Index) κάτω από 1.1, δηλαδή στην χαμηλότερη κατηγορία ρίσκου ενώ η μέση τιμή γλυκόζης είναι στα $6.58 \pm 0.12 \frac{mmol}{l}$. Φαίνεται πως η συμμετοχή προηγούμενων cases στην λήψη αποφάσεων είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς με τον τρόπο αυτό παράγοντες από προηγούμενα γεύματα μπορούν πλέον να λαμβάνονται υπόψη.

3.2.2 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα

Τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ΤΝΔ) αποτελούν ένα είδος υπολογιστικού συστήματος, που μιμείται την δομή και την λειτουργία των βιολογικών νευρωνικών δικτύων, όπως του εγκεφάλου, αναφορικά με την επεξεργασία σημάτων εισόδου και την παραγωγή κατάλληλων σημάτων εξόδου. Στον εγκέφαλο, οι δενδρίτες των νευρώνων λαμβάνουν τα σήματα εισόδου από κάποια εξωτερική διέγερση, τα επεξεργάζονται και η έξοδος τους λαμβάνεται από άλλους νευρώνες ή από κάποιο όργανο, όπως τους μύες. Με τον ίδιο τρόπο, στα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα υπάρχουν οι νευρώνες-κόμβοι που δέχονται κάποιο σήμα εισόδου ως διάνυσμα μεταβλητών, εκτελούν υπολογισμούς και παράγουν μια έξοδο, η οποία μεταφέρεται στους επόμενους νευρώνες ή αποτελεί την τελική έξοδο του συστήματος.

Η τεχνική αυτή είναι ένα πολύ ισχυρό υπολογιστικό μοντέλο, καθώς μπορεί να λάβει υπόψη την μη γραμμική φύση μεταξύ της εισόδου και της εξόδου, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για σύνθετα φαινόμενα, στα οποία δεν είναι γνωστές οι ακριβείς συναρτήσεις που τα διέπουν. Αυτό το επιτυγχάνει καθώς έχει την δυνατότητα να μαθαίνει από τα δεδομένα και να χρησιμοποιεί τις 'γνώσεις' αυτές για την επίλυση κάποιου προβλήματος [70].

Τα τρία βασικά στοιχεία του κάθε νευρωνικού δικτύου είναι τα χαρακτηριστικά των κόμβων του, η τοπολογία τού και οι κανόνες εκπαίδευσης του. Αναλυτικότερα:

1. Χαρακτηριστικά των Νευρώνων - Κόμβων

Οι κόμβοι του δικτύου μπορούν να χωριστούν σε τρεις κατηγορίες. Αρχικά, υπάρχουν οι κόμβοι εισόδου, όπου δεν επιτελείται καμία υπολογιστική διαδικασία, αλλά έχουν ως σκοπό να διοχετεύσουν την είσοδο στους αμέσως επόμενους. Αυτοί, ονομάζονται *κόμβοι του κρυφού επιπέδου*, στους οποίους γίνονται οι απαραίτητοι υπολογισμοί για την επίλυση κάποιου προβλήματος. Συγκεκριμένα, ο κάθε κόμβος τους κρυφού επιπέδου λαμβάνει πολλαπλές εισόδους μέσω διασυνδέσεων με τους προηγούμενους, οι οποίες διασυνδέσεις συσχετίζονται με ορισμένα βάρη, με τα οποία πολλαπλασιάζεται η κάθε είσοδος. Το άθροισμα των γινομένων των εισόδων με τα βάρη δίνεται σαν όρισμα σε κάποια συνάρτηση, την *συνάρτηση ενεργοποίησης*. Αν το άθροισμα αυτό ξεπεράσει ένα κατώφλι, τότε ο νευρώνας ενεργοποιείται και το αποτέλεσμα της συνάρτησης αποτελεί την έξοδο του νευρώνα (*Εξίσωση 3.7*).

$$y = f(\sum_{i=0}^n w_i x_i - T) \quad (3.7)$$

, όπου y είναι η έξοδος, T η τιμή κατωφλίου, f η συνάρτηση μεταφοράς, w_i το βάρος με το οποίο πολλαπλασιάζεται η είσοδος x_i .

Τέλος, υπάρχουν οι *νευρώνες εξόδου*, οι οποίοι επιστρέφουν την τελική έξοδο που προέκυψε από το προηγούμενο σύστημα. Οι συναρτήσεις ενεργοποίησης διακρίνονται σε γραμμικές και μη γραμμικές, με την δεύτερη κατηγορία να επιλέγεται συχνότερα, λόγω της μη γραμμικής φύσης των περισσότερων προβλημάτων. Μια δημοφιλής επιλογή είναι η σιγμοειδής συνάρτηση (*Εξίσωση 3.8*).

$$y = \frac{1}{1+e^{-x}} \quad (3.8)$$

2. Τοπολογία Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων

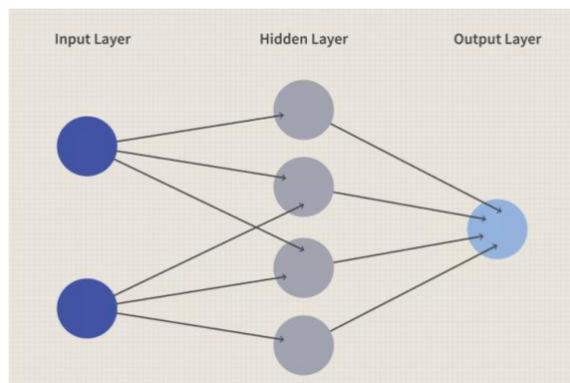
Ως τοπολογία του ΤΝΔ, εννοείται ο τρόπος με τον οποίο είναι διασυνδεδεμένοι οι νευρώνες του. Αυτοί, ομαδοποιούνται σε δομές, που καλούνται στρώματα (layers), ανάλογα αν αποτελούν νευρώνες εισόδου, κρυφοί ή εξόδου. Έτσι, υπάρχει ένα στρώμα εισόδου, που αποτελεί το πρώτο στρώμα του δικτύου, κανένα ή παραπάνω κρυφά στρώματα και ένα τελικό στρώμα εξόδου. Η επιλογή του κατάλληλου αριθμού στρωμάτων, του κατάλληλου αριθμού κόμβων ανά στρώμα και τα μονοπάτια που τους συνδέουν είναι μια διαδικασία που αφορά την σχεδίαση της αρχιτεκτονικής του ΤΝΔ. Συνήθως, επιλέγονται σε μια αρχική τιμή εμπειρικά και βελτιστοποιούνται πειραματικά, για την εύρεση του κατάλληλου συνδυασμού παραμέτρων για το εκάστοτε πρόβλημα. Ακόμη, για τον προσδιορισμό της αρχιτεκτονικής του δικτύου απαιτείται ο προσδιορισμός του τρόπου σύνδεσης των κόμβων. Ως προς αυτό, υπάρχουν δύο βασικές κατηγορίες:

- ΝΔ πρόσθιας τροφοδότησης (feed-forward) :
Αποτελεί στατικό δίκτυο, με την πληροφορία να ταξιδεύει προς μια κατεύθυνση μόνο, από την είσοδο στην έξοδο. Δεν επιτρέπεται, δηλαδή, η σύνδεση της εξόδου κάποιου νευρώνα με την είσοδο οποιουδήποτε νευρώνα του ίδιου ή προηγούμενου επιπέδου.
- ΝΔ με ανατροφοδότηση (feedback):
Αποτελεί δυναμικό δίκτυο, καθώς για μία είσοδο η κατάσταση του αλλάζει μέχρι να επέλθει μια κατάσταση ισορροπίας, στην οποία παραμένουν μέχρι την επόμενη είσοδο. Στην περίπτωση αυτή, επιτρέπεται και η προς τα πίσω διασύνδεση των κόμβων και η εμφάνιση αναδράσεων.

3. Εκπαίδευση Τεχνητού Νευρωνικού Δικτύου

Για να μπορέσει το ΤΝΔ να λειτουργήσει, θα πρέπει πρώτα να έχει εκπαιδευτεί. Η εκπαίδευση του είναι μια διαδικασία, κατά την οποία τα βάρη των συνδέσεων του κάθε νευρώνα ανανεώνονται, μέχρι να ικανοποιηθεί κάποιο κριτήριο, οπότε και θεωρείται ότι τα βάρη έχουν λάβει τις ιδανικές τιμές. Οι τεχνικές εκπαίδευσης των ΝΔ χωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες:

- Εποπτευόμενη εκπαίδευση (Supervised Learning):
Σε αυτόν τον τύπο εκπαίδευσης, δίνονται στο σύστημα τόσο οι εισοδοί αλλά και οι σωστές αντίστοιχες εξοδοί τους. Τα βάρη προσαρμόζονται ώστε να ελαχιστοποιηθεί το σφάλμα μεταξύ της εξόδου του ΝΔ και της σωστής εξόδου. Στην περίπτωση αυτή, είναι πολύ σημαντική η σωστή δημιουργία του σετ εκπαίδευσης, ώστε να είναι αντιπροσωπευτικό του προβλήματος. Η εκπαίδευση γίνεται μια φορά πριν την χρήση του ΝΔ και τα βάρη αποθηκεύονται για την χρήση τους.
- Εκπαίδευση χωρίς επίβλεψη (Unsupervised Learning):
Με αυτό το είδος εκπαίδευσης, δεν δίνονται οι σωστοί έξοδοι με τις αντίστοιχες εισόδους, αλλά το ίδιο το δίκτυο προσπαθεί να ανακαλύψει κάποιο μοτίβο ή κρυφές ιδιότητες στην είσοδο [71].



Σχήμα 3.2: Απλή τοπολογία νευρωνικού δικτύου με ένα κρυφό επίπεδο νευρώνων [72].

3.2.2.1 Αυτό – Οργανούμενοι Χάρτες (Self – Organizing Maps)

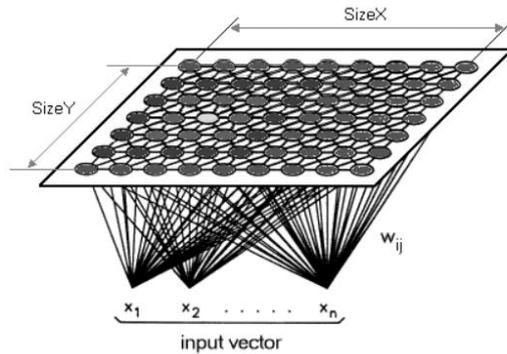
Ένα είδος νευρωνικού δικτύου, που χρησιμοποιείται στην παρούσα διπλωματική, είναι οι αυτό-οργανούμενοι χάρτες ή Self – Organizing Maps (SOMs). Η βασικότερη λειτουργία τους συνίσταται στην προβολή διανυσμάτων του πολυδιάστατου χώρου σε απλούστερο χώρο, συνήθως δύο διαστάσεων, διατηρώντας όμως την αρχική τοπολογία και τις σχέσεις των δεδομένων μεταξύ τους. Αυτό σημαίνει πως, δύο είσοδοι που είναι κοντά στον αρχικό χώρο, δηλαδή είναι όμοιες, τότε θα βρίσκονται κοντά τοπολογικά στον χώρο των δύο διαστάσεων. Ο χώρος των δύο διαστάσεων που προκύπτει καλείται χάρτης, ενώ χαρακτηρίζονται ως αυτό-οργανούμενοι λόγω της μη επιβλεπόμενης εκπαίδευσής τους [73][74].

Παρακάτω αναλύεται λεπτομερώς η δομή και η εκπαίδευσή τους.

1. Δομή των Αυτό – Οργανούμενων Χαρτών

Συνήθως αποτελούνται από δύο στρώματα κόμβων, το στρώμα εισόδου και το στρώμα εξόδου. Απουσιάζει, δηλαδή, οποιοδήποτε κρυφό στρώμα κόμβων και οι κόμβοι εισόδου συνδέονται απευθείας στους κόμβους εξόδου. Αναλυτικότερα, οι κόμβοι στην είσοδο αποτελούν απλά μια αναπαράσταση της εισόδου, με τον κάθε έναν να αντιστοιχεί σε μια μεταβλητή τής. Έτσι, στον χώρο m -διαστάσεων, η είσοδος αναπαρίσταται ως ένα διάνυσμα $x = (x_1 x_2 \dots x_m)$ και έχουμε m κόμβους εισόδου. Αν οι τιμές των μεταβλητών εισόδου διαφέρουν σημαντικά ως προς την τάξη μεγέθους τους, τότε απαιτείται η κανονικοποίηση τους, ώστε όλες να συμμετέχουν το ίδιο στην διαμόρφωση του αποτελέσματος. Για την διαδικασία αυτή, υπάρχουν διαθέσιμες πολλές μέθοδοι, όπως η min-max μέθοδος, όπου όλες οι τιμές θα βρίσκονται στο διάστημα $[0,1]$ ή ο λογαριθμικός μετασχηματισμός για εκθετικά κατανομημένες μεταβλητές.

Το στρώμα εξόδου, που ονομάζεται και Kohonen στρώμα, από τον εμπνευστή αυτού του τύπου νευρωνικού δικτύου, είναι ουσιαστικά μια οπτικοποίηση στον χώρο 2 διαστάσεων των δεδομένων εισόδου. Οι τυπικές διατάξεις των κόμβων είναι είτε σε τετραγωνικό πλέγμα είτε σε εξαγωνικό. Στην πρώτη περίπτωση, ο κάθε κόμβος έχει τέσσερις γείτονες και στην δεύτερη έξι, ενώ και στις δύο προτιμάται ο αριθμός των γραμμών να είναι ίσος με τον αριθμό των στηλών, δηλαδή να είναι τετραγωνικού τύπου πλέγματα $n \times n$.



Σχήμα 3.3: Παράδειγμα δικτύου Kohonen [75]

Τέλος, υπάρχει ένα διάνυσμα βαρών $w_i = (w_{i1} w_{i2} \dots w_{im})^T$, για κάθε κόμβο – νευρώνα $i = 1, 2, \dots, n$, μέσω του οποίου διασυνδέεται με τα δεδομένα εισόδου, το οποίο ανανεώνεται κατά την εκπαίδευση [76][77].

2. Διαδικασία Εκπαίδευσης

Η διαδικασία της εκπαίδευσης ξεκινά, αναθέτοντας τυχαίες αρχικές τιμές στα διανύσματα των βαρών. Όπως δηλώνει και το όνομα τους, οι αυτό-οργανούμενοι χάρτες ακολουθούν την τεχνική της εκπαίδευσης χωρίς επίβλεψη και συγκεκριμένα την ανταγωνιστική μάθηση, όπου κάθε νευρώνας ανταγωνίζεται τους άλλους για να ενεργοποιηθεί.

Πιο συγκεκριμένα, επιλέγεται τυχαία μια είσοδος x και υπολογίζονται όλες οι αποστάσεις μεταξύ αυτής και των διανυσμάτων των βαρών w_i του κάθε νευρώνα i . Για την απόσταση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφοροι αλγόριθμοι, όπως η απόσταση Manhattan, η Chebyshev απόσταση ή η Ευκλείδεια, με την τελευταία να προτιμάται. Από όλες τις υπολογισμένες αποστάσεις, βρίσκεται η ελάχιστη και ο νευρώνας που συμμετείχε σε αυτή ανακηρύσσεται νευρώνας-νικητής. Ο νευρώνας αυτός γίνεται το κέντρο μιας τοπολογικής γειτονιάς, στην οποία ανήκουν κόμβοι που 'διεγείρονται' και οι ίδιοι από την ενεργοποίηση του νευρώνα-νικητή. Προφανώς, όσο πιο κοντά βρίσκονται σε αυτόν τόσο πιο πολύ θα διεγείρονται. Υπό την έννοια αυτή, η γειτονιά θα πρέπει να οριστεί με τέτοιο τρόπο ώστε να φθίνει με την πλευρική απόσταση. Για τον σκοπό αυτό, ορίζεται ως η Γκαουσιανή συνάρτηση

$$h_{ci}(t) = \exp\left(-\frac{d_{ci}^2}{2\sigma^2(t)}\right) \quad (3.9)$$

,όπου h_{ci} η γειτονιά, d_{ci}^2 η απόσταση μεταξύ του νικητή νευρώνα και του νευρώνα i και σ η διακύμανση. Η παράμετρος σ αντιπροσωπεύει το αποτελεσματικό πλάτος ή ακτίνα της γειτονιάς. Όπως φαίνεται από την παραπάνω εξίσωση, υπάρχει εξάρτηση από την μεταβλητή t , η οποία δηλώνει διακριτές χρονικές στιγμές και συγκεκριμένα τον αριθμό των επαναλήψεων. Η εξάρτηση αυτή προκύπτει από την εξάρτηση της διακύμανσης με τον χρόνο και έχει ως στόχο την μείωση του μεγέθους της γειτονιάς, με το πέρασμα του χρόνου. Μια συνήθης επιλογή για την συνάρτηση διακύμανσης είναι η εκθετική μείωση

$$\sigma(t) = \sigma(0) \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \quad (3.10)$$

, όπου $\sigma(0)$ είναι η αρχική τιμή και τ μια σταθερά χρόνου.

Αφού, λοιπόν, υπολογιστεί η συνάρτηση γειτνίασης για όλους τους νευρώνες, θα πρέπει να ανανεωθούν τα βάρη των νευρώνων που ανήκουν στην γειτονιά του νευρώνα νικητή. Η ανανέωση αυτή γίνεται με την εξής φόρμουλα:

$$w_i(t+1) = w_i(t) + a(t)h_{ci}(t)[x(t) - w_i(t)] \quad (3.11)$$

, όπου $a(t)$ ορίζεται η παράμετρος του ρυθμού μάθησης, η οποία μειώνεται εκθετικά με τον χρόνο. Από την **Εξίσωση 3.11**, φαίνεται πως σε κάθε επανάληψη το διάνυσμα των βαρών του νευρώνα νικητή μετακινείται προς το διάνυσμα εισόδου. Μετά από πεπερασμένο αριθμό επαναλήψεων, τα διανύσματα βαρών θα τείνουν να ακολουθήσουν την κατανομή των διανυσμάτων εισόδου. Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα την τοπολογική διάταξη του πλέγματος, όπου κοντινοί κόμβοι – νευρώνες θα τείνουν να έχουν παρόμοια διανύσματα βαρών.

Η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι την επίτευξη κάποιου κριτηρίου σύγκλισης [76] [78].

Συνοπτικά, παρουσιάζεται ο αλγόριθμος εκπαίδευσης των SOMs:

1. **Αρχικοποίηση:** Επιλογή των αρχικών τιμών των διανυσμάτων βαρών του κάθε νευρώνα, της ακτίνας της γειτονιάς $\sigma(0)$ και του ρυθμού εκμάθησης $\alpha(0)$.
2. **Δειγματοληψία:** Τυχαία επιλογή ενός διανύσματος εισόδου
3. **Εύρεση αποστάσεων:** Υπολογισμός όλων των αποστάσεων της εισόδου από τους νευρώνες του πλέγματος, συνήθως με τον Ευκλείδειο αλγόριθμο. Εύρεση της ελάχιστης απόστασης και χαρακτηρισμός του νευρώνα που συμμετέχει σε αυτή ως *νευρώνα-νικητή*.
4. **Ανανέωση Βαρών:** Ενημέρωση των βαρών των νευρώνων με την φόρμουλα $w_i(t+1) = w_i(t) + a(t)h_{ci}(t)[x(t) - w_i(t)]$
5. **Ανανέωση Υπολοίπων Μεταβλητών :** Ενημέρωση της ακτίνας της γειτονιάς $\sigma(t)$ και του ρυθμού εκμάθησης $\alpha(t)$ για την επόμενη επανάληψη, δηλαδή για $t = t + 1$.
6. **Επανάληψη :** Επανάληψη των βημάτων 2 – 6, μέχρι να ικανοποιηθεί κάποιο κριτήριο σύγκλισης.

Τα ΤΝΔ αποτελούν ένα ισχυρό εργαλείο για την διαχείριση του ΣΔ σε ποικίλες διαδικασίες που σχετίζονται με αυτόν, καθότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στην επίλυση προβλημάτων που δεν μπορούν εύκολα να περιγραφούν από κάποιον αλγόριθμο ή είναι μη γραμμικά [79]. Όπως έχει ήδη περιγραφεί, η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι μια μεταβλητή που επηρεάζεται από πολλούς και διαφορετικούς μεταξύ τους παράγοντες. Η ανάπτυξη ενός ΝΔ που ενσωματώνει στις εισόδους του τους παράγοντες αυτούς και αναγνωρίζει μοτίβα, με σκοπό την πρόβλεψη των επιπέδων γλυκόζης αποτελεί υποσχόμενη μέθοδο και σαφώς μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη διαχείριση του διαβήτη.

Αναφορικά με τα συστήματα υπολογισμού της εφάπαξ δόσης ινσουλίνης, τα νευρωνικά δίκτυα μπορούν να φανούν ιδιαίτερα χρήσιμα και να υπολογίσουν την αναγκαία δόση για κάποιο γεύμα, λαμβάνοντας υπόψη την ώρα της ημέρας, την γλυκόζη, την φυσική άσκηση ή και τις προσωπικές παραμέτρους του ασθενούς. Ένα τέτοιο παράδειγμα συστήματος αναπτύχθηκε από την ομάδα του Carron [80]. Συγκεκριμένα, ανέπτυξαν ένα νευρωνικό δίκτυο πρόσθιας τροφοδότησης, με δύο κρυφά επίπεδα που το καθένα αποτελείται από

100 νευρώνες. Ανάμεσα τους, υπάρχει ένα στρώμα dropout, για την αποφυγή του overfitting, που συμβαίνει όταν το νευρωνικό δίκτυο μαθαίνει τόσο καλά τα δεδομένα εκπαίδευσης του και δεν μπορεί να γενικεύσει. Το διάλυμα εισόδου αποτελούταν από 10 παραμέτρους του ασθενούς, μεταξύ των οποίων είναι η γλυκόζη, η ενεργή ινσουλίνη (IOB), οι παράμετροι ICR, ISF και οι υδατάνθρακες. Η έξοδος αποτελεί την δόση ινσουλίνης που πρέπει να λάβει ο ασθενής. Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε με ασθενείς του προσομοιωτή UVA/Padova και διαπιστώθηκε πως ο δείκτης κινδύνου γλυκόζης ήταν χαμηλότερος κατά μέσο όρο, σε σχέση με την χρήση μόνο της κλασικής φόρμουλας της **Εξίσωσης 3.1**.

Στην παρούσα εργασία, αναπτύσσεται ένα νευρωνικό δίκτυο SOM, το οποίο σε συνδυασμό με την τεχνική του CBR, λειτουργεί ως σύστημα υπολογισμού της αναγκαίας εφάπαξ δόσης ινσουλίνης. Το σύστημα αυτό περιγράφεται αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο.

3.2.3 Άλλες Τεχνικές Μηχανικής Μάθησης

Η έννοια της μηχανικής μάθησης είναι ευρεία και περιλαμβάνει πολλές τεχνικές και αλγορίθμους. Η τεχνική του Case Based Reasoning που περιγράφηκε παραπάνω ανήκει στην κατηγορία των αλγορίθμων μάθησης βασισμένων σε παραδείγματα (Instance Based Reasoning), που αποτελεί υποκατηγορία της Μηχανικής Μάθησης. Ομοίως, τα ΤΝΔ αποτελούν μέρος της βαθιάς μηχανικής μάθησης, που φυσικά αποτελεί κλάδο της μηχανικής μάθησης. Παρακάτω αναλύονται δύο άλλες τεχνικές του κλάδου αυτού, που έχουν βρει εφαρμογή σε συστήματα υπολογισμού της εφάπαξ δόσης ινσουλίνης.

3.2.3.1 Γραμμική Παλινδρόμηση (Linear Regression)

Σε αρκετά προβλήματα, για την επίλυση τους μας ενδιαφέρει η μελέτη πολλαπλών μεταβλητών και πως αυτές επηρεάζουν ορισμένες άλλες μεταβλητές. Για παράδειγμα, στην περίπτωση του ΣΔ και του γλυκαιμικού ελέγχου μας ενδιαφέρει ο ρόλος της ώρας της ημέρας και της ποσότητας των υδατανθράκων στην διαμόρφωση των επιπέδων γλυκόζης μετά από κάποιο γεύμα. Η διαδικασία με την οποία εκτιμώνται οι σχέσεις μεταξύ δύο ή παραπάνω μεταβλητών, με σκοπό την πρόβλεψη μιας εξ αυτών καλείται ανάλυση παλινδρόμησης. Πρόκειται, ουσιαστικά, για μια τεχνική μοντελοποίησης, με σκοπό την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ μιας εξαρτημένης μεταβλητής Y και των ανεξάρτητων μεταβλητών X . Η μεταβλητή Y καλείται επίσης ως αποτέλεσμα, ενώ οι μεταβλητές X ως επεξηγηματικές. Πιο συγκεκριμένα, η ανάλυση παλινδρόμησης εκτιμά την μαθηματική σχέση $f()$, η οποία περιγράφει την μεταβλητή Y ως προς τις μεταβλητές X , δηλαδή $Y = f(X)$, χρησιμοποιώντας τα n ζεύγη παρατηρήσεων $(x_i, Y_i), i = 1, 2, \dots, n$

Η απλούστερη μορφή αυτής της τεχνικής είναι η γραμμική παλινδρόμηση, κατά την οποία εκτιμάται πως η σχέση μεταξύ των μεταβλητών είναι γραμμική. Έτσι, το μοντέλο της γραμμικής παλινδρόμησης γράφεται ως:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip} + \varepsilon_i, i = 1, 2, \dots, n \quad (3.12)$$

, όπου $\beta = (\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p)^T$ είναι οι συντελεστές παλινδρόμησης και p είναι το πλήθος των μεταβλητών από τις οποίες εξαρτάται το Y . Ο όρος ε_i εκφράζει ένα τυχαίο σφάλμα. Για λόγους απλούστευσης της λύσης, θεωρούμε πως:

$$E(\varepsilon_i) = 0 \text{ και έτσι } E(Y_i|X) = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip} \quad (3.13)$$

Η **Εξίσωση 3.13** ονομάζεται πληθυσμιακή ευθεία παλινδρόμησης. Ωστόσο, είναι στην πραγματικότητα άγνωστη αφού δεν γνωρίζουμε τους συντελεστές παλινδρόμησης. Στόχος, λοιπόν, είναι δοθέντων n δειγμάτων παρατηρήσεων να εκτιμηθούν αυτές οι παράμετροι. Έτσι, αν $\hat{Y}_i = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_{i1} + \dots + \hat{\beta}_p x_{ip}$ η εκτίμηση της ευθείας της **Εξίσωσης 3.13**, τότε ορίζονται τα λάθη πρόβλεψης $e_i = E(Y_i|X) - \hat{Y}_i$ και η εύρεση των παραμέτρων γίνεται μέσω της μεθόδου των ελαχίστων τετραγώνων. Αναζητούνται, δηλαδή, τα $\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1, \dots$ ώστε να ελαχιστοποιηθεί το άθροισμα των τετραγώνων των e_i , δηλαδή η ποσότητα $\sum_{i=1}^n e_i^2$ [81][82].

Ως τεχνική εκτίμησης, η μέθοδος της γραμμικής παλινδρόμησης έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της κατάλληλης τιμής εφάπαξ δόσης ινσουλίνης. Η ομάδα του Noaro [83] ανέπτυξε ένα τέτοιο σύστημα, στο οποίο με βάση ορισμένες επεξηγηματικές μεταβλητές που σχετίζονται τόσο με το εκάστοτε γεύμα αλλά και με τις προσωπικές παραμέτρους του ασθενούς, υπολογίζει την ιδανική δόση ινσουλίνης. Αναλυτικότερα, χρησιμοποιώντας τον προσομοιωτή UVA/Padova, συνέθεσε μια συνθετική βάση δεδομένων για 100 ασθενείς, όπου η προσομοίωση χωρίστηκε νοητά σε δύο φάσεις, την προγευματική και την μεταγευματική. Για κάθε ασθενή στην πρώτη φάση, δημιουργήθηκαν 9 τιμές του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης (ΔG) και 12 τιμές γλυκόζης αίματος. Ακόμη, την στιγμή του γεύματος, προσομοιώθηκαν 15 διαφορετικές τιμές της ποσότητας των υδατανθράκων για τον κάθε ασθενή. Στην συνέχεια, μεταγευματικά υπολογίστηκε η ιδανική δόση ινσουλίνης, που ορίστηκε ως αυτή που ελαχιστοποιεί τον δείκτη κινδύνου γλυκόζης (BGRI), σε ένα χρονικό παράθυρο 6 ωρών μετά το γεύμα. Η βάση αυτή που δημιουργήθηκε χωρίστηκε σε ένα σύνολο εκπαίδευσης 80% και ένα σύνολο ελέγχου 20%. Σε συνδυασμό με αυτό, ελήφθησαν και δεδομένα από πραγματικούς ασθενείς. Ως χαρακτηριστικά του μοντέλου, δηλαδή επεξηγηματικές μεταβλητές, επιλέχθηκαν 10 τιμές, μεταξύ των οποίων ήταν ο λόγος υδατανθράκων-ινσουλίνης, η ευαισθησία στην ινσουλίνη, το βάρος του ασθενούς, ο ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης και οι υδατάνθρακες. Ακόμη, ελήφθη υπόψη η δόση ινσουλίνης που υπολογίζεται με την κλασική φόρμουλα. Το μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης ορίστηκε ως $\hat{y} = \hat{a}_0 + \sum_{j=1}^p x_j \hat{a}_j$, όπου y είναι η μεταβλητή που εκτιμάται, δηλαδή η ιδανική δόση ινσουλίνης, x το διάνυσμα των χαρακτηριστικών και p ο αριθμός τους που ισούται με 10. Οι συντελεστές παλινδρόμησης \hat{a} εκτιμώνται, ελαχιστοποιώντας το άθροισμα των τετραγώνων του σφάλματος, δηλαδή το $\sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2$, όπου y_i είναι η i -υπολογισμένη ιδανική δόση ινσουλίνης από την προσομοίωση.

Από την εξίσωση που προέκυψε μετά την παραπάνω διαδικασία, διαπιστώθηκε πως η τιμή των υδατανθράκων, η υπολογισμένη με την κλασική φόρμουλα δόση ινσουλίνης και ο ρυθμός μεταβολής γλυκόζης συνεισφέρουν θετικά στο τελικό αποτέλεσμα, με τους συντελεστές τους να είναι μεγαλύτεροι σε σχέση με τους υπόλοιπους, φανερώνοντας την επίδραση που έχουν στο τελικό αποτέλεσμα. Από την άλλη πλευρά, η ενεργή ινσουλίνη φαίνεται να επιδρά θετικά στο αποτέλεσμα, γεγονός που δεν είναι αναμενόμενο και πιθανώς οφείλεται στην ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των επεξηγηματικών μεταβλητών. Τέλος, συγκριτικά με την κλασική μέθοδο υπολογισμού της δόσης, το σύστημα αυτό, για

τα συνθετικά δεδομένα, πέτυχε χαμηλότερο δείκτη κινδύνου γλυκόζης (BGRI) και ελαφρώς υψηλότερο ποσοστό χρόνου σε υπεργλυκαιμία, με την αύξηση αυτή να μην είναι στατιστικά σημαντική. Το τελευταίο ήταν αναμενόμενο, αφού η ιδανική δόση υπολογίστηκε με ελαχιστοποίηση του BGRI, το οποίο αναθέτει υψηλότερο κίνδυνο στην υπογλυκαιμία σε σχέση με την υπεργλυκαιμία, με αποτέλεσμα να έχουμε περισσότερο χρόνο στην δεύτερη.

Αξίζει να αναφερθεί, ότι για την αντιμετώπιση του προβλήματος της συσχέτισης μεταξύ των επεξηγηματικών μεταβλητών ακολουθήθηκε η τεχνική της LASSO παλινδρόμησης, κατά την οποία οι παράμετροι εκτιμήθηκαν ελαχιστοποιώντας την συνάρτηση $\sum_{i=1}^N (y_i - \widehat{y}_i)^2 + \lambda \sum_{j=1}^p |a_j|$. Ο δεύτερος όρος περιορίζει τις μεταβλητές στο να μην πάρουν οποιαδήποτε μεγάλη τιμή και ο συντελεστής λ καλείται παράμετρος κανονικοποίησης. Το μοντέλο LASSO που εκπαιδεύτηκε στα ίδια χαρακτηριστικά με πριν, αλλά και με την προσθήκη των τετραγωνικών του τιμών, διαπιστώθηκε πως πέτυχε τα καλύτερα αποτελέσματα αναφορικά με τους ίδιους δείκτες αξιολόγησης

3.2.3.2 Ενισχυτική Μάθηση (Reinforcement Learning)

Η ενισχυτική μάθηση αποτελεί μια διαδικασία μάθησης που βασίζεται στην αλληλεπίδραση με το περιβάλλον. Πιο συγκεκριμένα, το σύστημα ή αλλιώς ο *πράκτορας* εκτελεί κάποια δράση, αλληλεπιδρά με το περιβάλλον στο οποίο ενεργεί και λαμβάνει από αυτό ένα μόνο σήμα, που καλείται *ανταμοιβή*. Σκοπός του είναι η μεγιστοποίηση του μακροπρόθεσμου αθροίσματος των ανταμοιβών. Πιο συγκεκριμένα, σε κάθε βήμα αλληλεπίδρασης t , ο πράκτορας λαμβάνει μια παρατήρηση από το περιβάλλον, η οποία σε ένα πλήρως παρατηρήσιμο περιβάλλον είναι απλά η κατάσταση τού, S_t . Μετέπειτα, αποφασίζει την πράξη A_t , που δρα επάνω στο περιβάλλον και λαμβάνει την ανταμοιβή R_t , που φανερώνει πόσο καλά έπραξε ο πράκτορας.

Μια πολύ σημαντική ιδιότητα είναι η ιδιότητα Markov, η οποία ικανοποιείται, όταν στην τρέχουσα κατάσταση περιλαμβάνεται όλη η απαιτούμενη πληροφορία για την λήψη απόφασης. Ο καθορισμός της επόμενης κατάστασης, δηλαδή, βασίζεται μόνο στην γνώση της τρέχουσας κατάστασης. Έτσι, ένα πρόβλημα ενισχυτικής μάθησης, μοντελοποιείται ως μια *Μαρκοβιανή Διαδικασία Απόφασης*, δηλαδή ως ένα σύνολο $\langle S, P, R, \gamma \rangle$, όπου S είναι το πεπερασμένο σύνολο καταστάσεων, P ο πίνακας μεταβατικών καταστάσεων πιθανότητας, δηλαδή $P_{ss'} = P[S_{t+1} = s' | S_t = s, A_t = a]$, R_t η συνάρτηση ανταμοιβής και γ ένας παράγοντας έκπτωσης. Η συνάρτηση ανταμοιβής υπολογισμένη την χρονική στιγμή t ορίζεται ως $R_t = \sum_{k=0}^{\infty} \gamma^k R_{t+k+1}$. Στόχος της μάθησης ενός πράκτορα είναι η μεγιστοποίηση της συνολικής ανταμοιβής, επιλέγοντας την κατάλληλη πολιτική που θα το επιτύχει αυτό. Ως πολιτική εδώ ορίζεται η απεικόνιση των καταστάσεων του περιβάλλοντος σε ενέργειες που μπορούν να επιλεχθούν στις καταστάσεις αυτές. Για την επίτευξη του στόχου αυτού, υπάρχουν διάφορες μέθοδοι, με βασικότερες αυτές του δυναμικού προγραμματισμού, του Monte Carlo και των χρονικών διαφορών [84].

Ο τομέας αυτός της Μηχανικής Μάθησης έχει βρει εφαρμογή στα συστήματα υπολογισμού της δόσης ινσουλίνης μεταγευματικά. Η ομάδα του Zhu [85], υλοποίησε ένα τέτοιο σύστημα βαθιάς ενισχυτικής μάθησης, χρησιμοποιώντας την μέθοδο πράκτορα – κριτή. Στην περίπτωση αυτή, ο δράστης λαμβάνει πληροφορία του περιβάλλοντος και εξάγει την δράση, ενώ ο κριτής αξιολογεί την πράξη και ενημερώνει τον πράκτορα για την

προσαρμογή του. Ως περιβάλλον χρησιμοποιήθηκε ο προσομοιωτής UVa/Padova και ως παράμετροι του συστήματος ορίστηκαν τα εξής :

- Η κατάσταση S_t αποτελείται από L τιμές γλυκόζης, που λαμβάνονται δειγματοληπτικά από συνεχείς μετρητές της, την ποσότητα των υδατανθράκων, τις χρονικές στιγμές δειγματοληψίας και την ενεργή ινσουλίνη.
- Η έξοδος του πράκτορα αποτελεί ένα διάλυμα τριών διαστάσεων, που περιέχει τα κέρδη προσαρμογής του λόγου ινσουλίνης υδατανθράκων, της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της ενεργής ινσουλίνης. Αυτά, πολλαπλασιάζονται αντίστοιχα με τον κάθε όρο της τυπικής φόρμουλας (*Εξίσωση 3.1*) και υπολογίζεται η δόση ινσουλίνης. Η υπολογισμένη δόση ινσουλίνης δίνεται στο περιβάλλον.
- Η συνάρτηση ανταμοιβής ορίζεται ως το άθροισμα των επιμέρους ανταμοιβών, που υπολογίζονται μεταγευματικά. Συγκεκριμένα, λαμβάνονται μετρήσεις γλυκόζης και για όσες είναι εντός των επιθυμητών ορίων, η ανταμοιβή είναι θετική και ίση με 0.5, ενώ για τις υπόλοιπες είναι αρνητική και φθίνουσα, όσο οι μετρήσεις απομακρύνονται από τον στόχο.

Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε σε 10 ενήλικες και έφηβους ασθενείς, με τον ίδιο προσομοιωτή και διαπιστώθηκε πως, συγκριτικά με την κλασική φόρμουλα υπολογισμού της δόσης, επέτυχε μεγαλύτερο ποσοστό χρόνου εντός επιθυμητού εύρους γλυκόζης και μικρότερο ποσοστό χρόνου σε υπογλυκαιμία.

3.3 Ο Προσομοιωτής UVa/Padova T1DM

Ο προσομοιωτής UVa/Padova αποτελεί ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο υπολογιστικό σύστημα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατο των προκλινικών δοκιμών για ορισμένες θεραπείες ινσουλίνης, σε ασθενείς με ΣΔΤ1. Η βάση του περιβάλλοντος προσομοίωσης είναι το μοντέλο γλυκόζης – ινσουλίνης Dalla Man, σύμφωνα με το οποίο τα υποσυστήματα γλυκόζης και ινσουλίνης είναι συνδεδεμένα μεταξύ τους, μέσω του ελέγχου της ινσουλίνης πάνω στην χρησιμοποίηση της γλυκόζης και στην ενδογενή παραγωγή της. Πιο συγκεκριμένα, το μοντέλο συσχετίζει τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης πλάσματος και της ινσουλίνης πλάσματος με τις ροές γλυκόζης και τις ροές ινσουλίνης. Οι ροές γλυκόζης είναι η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης, ο ρυθμός εμφάνισης της γλυκόζης, η χρησιμοποίηση της γλυκόζης και η αποβολή της μέσω των νεφρών, ενώ οι ροές ινσουλίνης είναι ο ρυθμός εμφάνισης της ινσουλίνης στον υποδόριο ιστό και η εξασθένιση της [86][87].

Το υποσύστημα της γλυκόζης αποτελείται από ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων. Στο πρώτο εξ' αυτών λαμβάνει χώρα η ινσουλινο - ανεξάρτητη χρήση της γλυκόζης, η οποία θεωρείται σταθερή και αναπαριστά την απορρόφηση της γλυκόζης από τον εγκέφαλο και τα ερυθρά κύτταρα. Στο δεύτερο διαμερισματικό μοντέλο λαμβάνει χώρα η ινσουλινο – εξαρτημένη χρήση της γλυκόζης, αναπαριστώντας την απορρόφηση της από τους περιφερικούς ιστούς και θεωρείται πως εξαρτάται μη γραμμικά από την συγκέντρωση της γλυκόζης στους ιστούς. Ως είσοδοι στο υποσύστημα αυτό λαμβάνονται ο ρυθμός εμφάνισης της γλυκόζης και η ενδογενής παραγωγή της, με το κάθε ένα από αυτά να περιγράφεται μέσω κατάλληλων διαμερισματικών μοντέλων. Πιο συγκεκριμένα, ο ρυθμός εμφάνισης της γλυκόζης περιγράφεται από ένα διαμερισματικό μοντέλο που αναπαριστά την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο και αποτελείται από δυο διαμερίσματα για το

στομάχι και ένα για το έντερο. Ο ρυθμός της γαστρικής εκκένωσης θεωρείται πως εξαρτάται μη γραμμικά από την ποσότητα γλυκόζης στο στομάχι. Ακόμη, η ενδογενής παραγωγή της γλυκόζης αναπαρίσταται από το διαμέρισμα του ήπατος και είναι γραμμικά εξαρτημένη από την συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος και από ένα καθυστερημένο σήμα ινσουλίνης. Τέλος, οι έξοδοι του συστήματος αυτού είναι η χρήση της γλυκόζης και η απορρόφηση της από τους νεφρούς, η οποία συντελείται όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος υπερβεί ένα κατώφλι.

Το υποσύστημα της ινσουλίνης αποτελείται από δύο διαμερίσματα, το ήπαρ και το πλάσμα. Η είσοδος του συστήματος είναι ο ρυθμός έκκρισης της ινσουλίνης, ενώ οι έξοδοι του είναι δυο και περιγράφουν την εξασθένηση της ινσουλίνης, η οποία συμβαίνει τόσο στο ήπαρ αλλά και στους περιφερικούς ιστούς, όπου και θεωρείται γραμμική. Η κινητική της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο προσομοιώνεται από ένα διαμερισματικό μοντέλο τριών διαμερισμάτων.

Η έκδοση του προσομοιωτή που χρησιμοποιείται στην παρούσα εργασία (S2013), πέρα από τα παραπάνω μοντέλα, διαθέτει βελτιώσεις και νέες μονάδες. Συγκεκριμένα, προσομοιώνεται η κινητική της γλυκαγόνης με την χρήση ενός διαμερισματικού γραμμικού μοντέλου με ένα διαμέρισμα και θεωρείται πως εξαρτάται από την συγκέντρωση γλυκαγόνης πλάσματος και από τον ρυθμό έκκρισης της γλυκαγόνης. Η έκκριση της γλυκαγόνης μεταξύ άλλων εξαρτάται από δύο παραμέτρους που αντιστοιχούν στην απόκριση των α -κυττάρων στα επίπεδα γλυκόζης και στον ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης αντίστοιχα. Οι παράμετροι αυτοί αντικατοπτρίζουν επίσης την μειούμενη απόκριση των α -κυττάρων στην γλυκαγόνη με την αύξηση του χρόνου νόσησης από Σακχαρώδη Διαβήτη. Η δράση της γλυκαγόνης προστίθεται στο υποσύστημα της γλυκόζης και συγκεκριμένα στο μοντέλο ενδογενούς παραγωγής της, με την προσθήκη της καθυστερημένης επίδρασης της γλυκαγόνης στην παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ. Επιπλέον, προσομοιώνεται η κινητική της υποδόριας γλυκαγόνης μέσα από ένα διαμερισματικό μοντέλο τριών διαμερισμάτων. Τέλος, εισάγεται ένα μοντέλο για την περιγραφή της κινητικής της γλυκόζης σε περίπτωση υπογλυκαιμίας, όπου θεωρείται ότι με την μείωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης κάτω από ένα κατώφλι αυξάνεται η ινσουλινο-εξαρτημένη χρήση γλυκόζης.

Αναφορικά με τους ασθενείς, χρησιμοποιήθηκαν νέα κριτήρια για την δημιουργία του εικονικού πληθυσμού, με τις προσωπικές παραμέτρους (λόγος υδατανθράκων – ινσουλίνης) να είναι περισσότερο αληθοφανείς [87][88].

Ανάπτυξη Εξατομικευμένου Συστήματος Εκτίμησης Προγευματικών Δόσεων Ινσουλίνης σε Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1

4.1 Εισαγωγή

Ο ορθός γλυκαιμικός έλεγχος συνίσταται στην συνεχή παρακολούθηση και διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός των επιθυμητών επιπέδων, κατά την διάρκεια της ημέρας. Για την επίτευξη αυτού, οι ασθενείς με ΣΔ, θα πρέπει να μετρούν με τις διαθέσιμες συσκευές τα επίπεδα γλυκόζης τους και, στις περισσότερες περιπτώσεις, να χορηγούν εξωγενή ινσουλίνη για την ρύθμισή τους. Παρότι υπάρχει πληθώρα τέτοιων διατάξεων που συνεχώς εξελίσσονται τεχνολογικά και προσφέρουν νέες δυνατότητες, εντούτοις η διαδικασία δεν είναι πλήρως αυτοματοποιημένη και ο ίδιος ο ασθενής καλείται πολλές φορές να λάβει αποφάσεις για την δόση ινσουλίνης που πρέπει να του χορηγηθεί. Η περίπτωση αυτή αφορά την χορήγηση της εφάπαξ δόσης ινσουλίνης, η οποία χορηγείται προγευματικά, με την διαδικασία που αναλύθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο.

Η κατάλληλη προγευματική δόση ινσουλίνης καθορίζεται από διάφορους παράγοντες που σχετίζονται τόσο με τις προσωπικές παραμέτρους του ασθενούς όσο και με και το είδος του γεύματος που θα καταναλώσει και την καθημερινότητά του. Η ύπαρξη ή όχι φυσικής άσκησης, το είδος της, η ώρα της ημέρας και άλλα μπορούν να επηρεάσουν τους υπολογισμούς. Για τον χρήστη, η διαδικασία υπολογισμού της δόσης μπορεί να φανεί δύσκολη και η λάθος εκτέλεσή της να οδηγήσει σε επεισόδια υπέρ – ή – υπογλυκαιμίας. Ακόμη, μπορεί να δυσκολεύεται να ανιχνεύσει μοτίβα συμπεριφοράς μεταξύ των ημερών του, ώστε να μπορεί να επαναχρησιμοποιήσει την λύση – δόση ινσουλίνης που είχε υπολογίσει, χωρίς να χρειάζεται να επανεκτελέσει τους υπολογισμούς, εξοικονομώντας με τον τρόπο αυτό χρόνο και διευκολύνοντας την καθημερινότητά του.

Τα παραπάνω χαρακτηριστικά αυτού του προβλήματος καθιστούν κατάλληλη την χρήση κάποιου μοντέλου Μηχανικής Μάθησης, το οποίο θα έχει την δυνατότητα να λαμβάνει υπόψη του ποικίλους παράγοντες, διαφορετικούς μεταξύ τους, για τον υπολογισμό της δόσης ινσουλίνης. Ακόμη, θα μπορεί να ανιχνεύει αυτόματα μοτίβα και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές του ασθενούς στην καθημερινότητά του, ώστε να επαναχρησιμοποιούνται παλαιότερες λύσεις (ινσουλίνη) σε νέα προβλήματα (γεύματα). Παραδείγματα εφαρμογών της Μηχανικής Μάθησης και των επιμέρους κλάδων της στην δημιουργία συστημάτων αυτόματου υπολογισμού της δόσης ινσουλίνης περιγράφηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο, με πολύ θετικά αποτελέσματα, φανερώνοντας την αξία της περαιτέρω μελέτης αυτού του κλάδου για τον σχεδιασμό εφαρμογών με σκοπό την διευκόλυνση της ζωής των ασθενών.

Στην παρούσα εργασία αναπτύχθηκε ένα εξατομικευμένο σύστημα για την εκτίμηση των προγευματικών δόσεων ινσουλίνης, βασισμένο στη συνδυασμένη χρήση των Αυτο-Οργανούμενων Χαρτών (SOMs) και της Συλλογιστικής Βασισμένης σε Περιπτώσεις (Case Based Reasoning - CBR). Η κλασική διαδικασία της δεύτερης τεχνικής εμπλουτίστηκε με έναν αυτο – οργανούμενο χάρτη, ο οποίος ενσωματώθηκε στο βήμα της Ανάκτησης (Retrieve) και ομαδοποίησε τις όμοιες περιπτώσεις γευμάτων του ασθενούς. Η αναλυτική μεθοδολογία που ακολουθήθηκε περιγράφεται παρακάτω.

4.2 Μεθοδολογία

4.2.1 Δημιουργία Βάσης Περιπτώσεων

Για την ανάπτυξη του συστήματος, αναγκαία ήταν η δημιουργία μιας βάσης δεδομένων με περιπτώσεις γευμάτων για διάφορους ασθενείς. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε ο προσομοιωτής UVA/Padova. Αναλυτικότερα, το σενάριο της προσομοίωσης αφορούσε 5 γεύματα την ημέρα, για 60 ημέρες ανά ασθενή, έχοντας συνολικά 30 ασθενείς, 10 ενήλικους, 10 έφηβους και 10 παιδιά. Η ώρα κατανάλωσης των γευμάτων και η ποσότητα των υδατανθράκων που αυτά περιείχαν επιλέχθηκαν τυχαία μέσα από προκαθορισμένα διαστήματα τιμών (**Πίνακας 4.1**). Το κάθε γεύμα θεωρήθηκε ότι καταναλωνόταν εντός 15 λεπτών, με τη συνολική ποσότητα των υδατανθράκων που περιείχε να κατανέμεται ισόποσα ανά λεπτό. Έτσι, συγκεντρώθηκαν δεδομένα για κάθε ασθενή ανά λεπτό, δηλαδή 86.400 δεδομένα ανά ασθενή, τα οποία αποτελούνταν από τις εξής πληροφορίες:

- Την μετρούμενη συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος σε *mg/dl*
- Την χορηγούμενη βασική ινσουλίνη
- Την χορηγούμενη προγευματική δόση ινσουλίνης
- Την ποσότητα των υδατανθράκων του γεύματος σε *gr*. Η ποσότητα αυτή ήταν αρχικά 0 και γινόταν διάφορη του 0 την στιγμή έναρξης του γεύματος και για τα επόμενα 15 λεπτά. Το κάθε λεπτό του γεύματος περιείχε την ανάλογη ποσότητα υδατανθράκων που ισούταν με $\frac{\text{συνολικοί υδατάνθρακες}(CHO)}{15}$.

Πίνακας 4.1: Τα διαστήματα εντός των οποίων μεταβάλλεται η χρονική στιγμή λήψης των γευμάτων και η ποσότητα των υδατανθράκων που περιέχουν. Τα διαστήματα αυτά χρησιμοποιήθηκαν στο σενάριο προσομοίωσης, με σκοπό τη δημιουργία της βάσης περιπτώσεων.

Είδος Γεύματος	Ωρα της ημέρας	Ποσότητα υδατανθράκων (CHO)(gr)
Πρωινό	[06:00 – 09:00]	[30 – 70]
Σνακ	[10:00 – 13:00]	[5 – 20]
Μεσημεριανό	[14:00 – 16:00]	[60 – 100]
Σνακ	[17:00 – 20:00]	[5 – 25]
Βραδινό	[21:00 – 23:00]	[50 – 90]

Επιπλέον, ελήφθησαν υπόψη προσωπικές πληροφορίες για τον κάθε ασθενή, μεταξύ των οποίων ήταν ο λόγος της ινσουλίνης προς τους υδατάνθρακες (ICR), η ευαισθησία στην

ινσουλίνη (ISF) και το βάρος του. Οι παραπάνω πληροφορίες χρησιμοποιήθηκαν με σκοπό την δημιουργία του διανύσματος κάθε περίπτωσης (case), δηλαδή των γευμάτων του κάθε ασθενούς. Συγκεκριμένα, κάθε περίπτωση αποτελούταν από τα εξής χαρακτηριστικά:

- Μετρήσεις γλυκόζης των τελευταίων 30 λεπτών πριν την έναρξη της κατανάλωσης του γεύματος, που ελήφθησαν δειγματοληπτικά. Συλλέχτηκαν, δηλαδή, 6 μετρήσεις γλυκόζης, ανά 5 λεπτά, ξεκινώντας από την χρονική στιγμή που ξεκινά το γεύμα.
- Την συνολική ποσότητα των υδατανθράκων που κατανάλωσε ο ασθενής, κατά την διάρκεια των 15 λεπτών.
- Την χρονική στιγμή έναρξης του γεύματος, η οποία μετράται σε λεπτά και λαμβάνει τιμές μεταξύ 0 – 1440.
- Το σωματικό βάρος του ασθενούς.
- Τις τιμές χορηγημένης ινσουλίνης κατά τα τελευταία 30 λεπτά πριν την έναρξη της κατανάλωσης του γεύματος, αθροίζοντας την βασική ινσουλίνη που χορηγείται ανά λεπτό. Αθροίζονται, δηλαδή, οι 30 τιμές της βασικής ινσουλίνης, ξεκινώντας από το λεπτό που ξεκινά το γεύμα.

Η λύση του προβλήματος, όπως ορίζεται στην τεχνική του CBR, ήταν στην προκειμένη περίπτωση, η εφάπαξ προγευματική δόση ινσουλίνης που χορηγήθηκε στον κάθε ασθενή, για το κάθε γεύμα που κατανάλωσε. Από την παραπάνω επεξεργασία των δεδομένων, προέκυψε ένας πίνακας ανά ασθενή διαστάσεων (300 cases x 11 τιμές ανά case), με τις 10 πρώτες τιμές να είναι τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά και η 11^η τιμή η αντίστοιχη δόση ινσουλίνης. Ο πίνακας αυτός αποτέλεσε την βάση των περιπτώσεων κάθε ασθενούς που χρησιμοποιήθηκε στην συνέχεια, για την υπόλοιπη διαδικασία.

Πρέπει να σημειωθεί πως τα παραπάνω δεδομένα ακολούθως κανονικοποιήθηκαν, έτσι ώστε να διασφαλισθεί αμεροληψία στην συνέχεια της διαδικασίας. Η κανονικοποίηση πραγματοποιήθηκε στο διάστημα [0,1], χρησιμοποιώντας την κλασσική φόρμουλα

$x_{normalized} = \frac{x - \min}{\max - \min}$ και επιλέγοντας ως min και max τα εξής:

- Για τις τιμές της γλυκόζης, επιλέχθηκε $\min = 40$ και $\max = 400$
- Για την ποσότητα των υδατανθράκων, επιλέχθηκε $\min = 0$ και $\max = 200 \text{ gr}$
- Για την χρονική στιγμή προφανώς επιλέχθηκαν $\min = 0$ και $\max = 1440 \text{ min}$
- Για το σωματικό βάρος, επιλέχθηκαν $\min = 10$ και $\max = 200 \text{ kg}$
- Για την ινσουλίνη μισάωρου, επιλέχθηκαν $\min = 0$ και $\max = 1000$
- Για το ICR επιλέχθηκαν $\min = 8.7930$ και $\max = 32.1719$
- Τέλος, για την εφάπαξ δόση ινσουλίνης, επιλέχθηκαν $\min = 0$ και $\max = 10000$

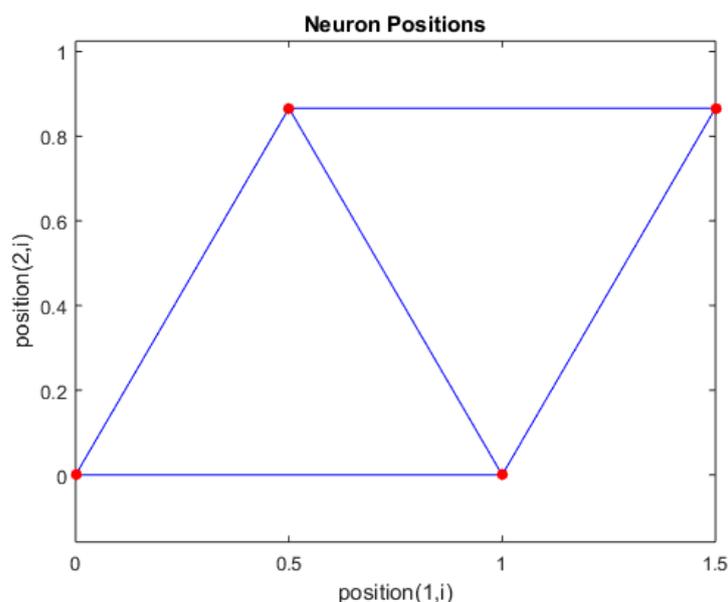
4.2.2 Αρχικοποίηση και Εκπαίδευση του Αυτό - Οργανούμενου χάρτη (SOM)

Αναλυτικότερα, σε κάθε μια βάση περιπτώσεων οι 10 πρώτες θέσεις των 300 διανυσμάτων αποτέλεσαν την είσοδο του SOM, με σκοπό την δημιουργία clusters που περιέχουν περιπτώσεις που ήταν 'κοντινές' μεταξύ τους. Έτσι, έγινε μια ομαδοποίηση τους, με τα βάρη του κάθε νευρώνα να αντιπροσωπεύουν ουσιαστικά την κάθε μια από αυτές τις ομάδες.

Για την υλοποίηση ενός νευρωνικού δικτύου σε μορφή αυτό - οργανούμενου χάρτη αρχικά καθορίστηκαν ορισμένες παράμετροι. Αυτοί ήταν στην προκειμένη περίπτωση ο αριθμός των νευρώνων, η διάταξη τους, ο ρυθμός εκπαίδευσης και το μέγεθος της γειτονιάς.

1. Τοπολογική Διάταξη

Για το τρέχον πρόβλημα, επιλέχθηκε η χρήση ενός χάρτη διαστάσεων 2x2, με 4 δηλαδή νευρώνες, οι οποίοι τοποθετήθηκαν σε εξαγωνική διάταξη. Γενικά, ο αριθμός των νευρώνων που θα πρέπει να επιλεχθούν εξαρτάται από την φύση του προβλήματος προς επίλυση και όσο μεγαλύτερος είναι τόσο πιο ευέλικτη γίνεται η τοποθέτηση των εισόδων στον 2 –διάστατο χώρο, αυξάνοντας βέβαια το υπολογιστικό κόστος. Το αρχικό εξαγωνικό πλέγμα φαίνεται στην παρακάτω εικόνα, υλοποιημένο με την συνάρτηση *hextop(2,2)* στο περιβάλλον MATLAB.



Σχήμα 4.1: Αρχική τοπολογική διάταξη των νευρώνων

Αφού αρχικοποιήθηκαν οι θέσεις των νευρώνων, στην συνέχεια υπολογίστηκαν οι αποστάσεις τους. Για τον σκοπό αυτό, μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες συναρτήσεις, στην παρούσα εργασία ωστόσο χρησιμοποιήθηκε η φόρμουλα

$$D_{ij} = \max(\text{abs}(P_i - P_j)) \quad (4.1)$$

,η οποία υλοποιήθηκε με την συνάρτηση *boxdist()* του περιβάλλοντος MATLAB.

2. Αρχικοποίηση Παραμέτρων Εκπαίδευσης

Στην συνέχεια, αρχικοποιήθηκαν ορισμένες παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν στην διαδικασία της εκπαίδευσης. Ο ρυθμός εκπαίδευσης εν γένει λαμβάνει τιμές στο διάστημα [0,1] και μειώνεται σε κάθε επανάληψη της εκπαίδευσης. Ως αρχική τιμή επιλέχθηκε

$\alpha = 0.9$ και ως τελική τιμή επιλέχθηκε $\alpha = 0.01$. Για τις ενδιάμεσες τιμές, ορίστηκε αρχικά ένα διάνυσμα μήκους ίσο με τον αριθμό των επαναλήψεων, με φθίνουσες ισαπέχουσες τιμές, από την τιμή $\log(0.9)$ έως την τιμή $\log(0.01)$ και υπολογίστηκε η εκθετική τιμή αυτού. Οι εποχές ορίστηκαν ίσες με 200 και ανά εποχή ανατέθηκε ο ανάλογος ρυθμός εκπαίδευσης από το διάνυσμα των 200 τιμών. Τέλος, η ακτίνα της γειτονιάς μειώνεται επίσης με την πάροδο των χρονικών βημάτων. Έτσι, επιλέχθηκε ως αρχική τιμή η μέγιστη τιμή των αρχικών αποστάσεων των νευρώνων, αφού στρογγυλοποιήθηκε προς τα άνω, η οποία στην προκειμένη περίπτωση ισούταν με $r = 1.5$ και ως τελική τιμή η $r = 1$. Για τις ενδιάμεσες τιμές, ακολουθήθηκε η ίδια ακριβώς διαδικασία με πριν.

3. Αρχικοποίηση των Βαρών των Νευρώνων

Πριν την έναρξη της εκπαίδευσης, τα βάρη των νευρώνων έπρεπε να λάβουν αρχικές τιμές, οι οποίες θα ανανεώνονταν κατά την διάρκεια αυτής. Δυο βασικές προσεγγίσεις για την διαδικασία αυτή είναι είτε η επιλογή ενός τυχαίου δείγματος από τις εισόδους είτε η τυχαία αρχικοποίηση τους, ανεξάρτητα από το σύνολο των δεδομένων εκπαίδευσης. Στην παρούσα εργασία, ακολουθήθηκε η δεύτερη προσέγγιση, δημιουργώντας 4 διανύσματα διαστάσεων 1×10 , με τυχαίες τιμές στο διάστημα $[0,1]$. Η υλοποίηση αυτού έγινε με την χρήση της συνάρτησης *rand* του MATLAB.

4. Εκπαίδευση του Νευρωνικού Δικτύου

Μετά την αρχικοποίηση όλων των παραπάνω παραμέτρων, ξεκίνησε η διαδικασία της εκπαίδευσης. Η διαδικασία αυτή χωρίστηκε σε δύο φάσεις, κατά τις οποίες εκτελέστηκαν ακριβώς τα ίδια βήματα που θα περιγραφούν παρακάτω, με την μόνη διαφορά να υπάρχει στις παραμέτρους. Συγκεκριμένα, η πρώτη φάση, η οποία καλείται φάση αυτό – οργάνωσης του χάρτη, αφορούσε την ταξινόμηση των νευρώνων του. Στην περίπτωση αυτή, χρησιμοποιήθηκαν οι παράμετροι όπως εξηγήθηκαν παραπάνω. Στην δεύτερη φάση, υλοποιήθηκε η βελτίωση (fine tuning) του χάρτη, μέσω της οποίας επετεύχθη η ακριβής στατιστική αναπαράσταση των εισόδων [89]. Επιλέχθηκε τριπλάσιος αριθμός εποχών, δηλαδή 600 και οι μικρότερες παράμετροι εκπαίδευσης, δηλαδή ο ρυθμός εκπαίδευσης ισούταν με $\alpha = 0.01$ και η ακτίνα της γειτονιάς ορίστηκε σε $r = 1$. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε και στις δύο αυτές φάσεις ανά εποχή ήταν η εξής:

Για κάθε μια από τις εισόδους,

- Υπολογίστηκαν όλες οι αποστάσεις μεταξύ της εισόδου και των βαρών του κάθε νευρώνα. Η απόσταση αυτή μπορεί να καθοριστεί με ποικίλους αλγορίθμους, στην προκειμένη όμως περίπτωση επιλέχθηκε η Ευκλείδεια απόσταση.
- Καθορίστηκε ο νευρώνας – νικητής, δηλαδή το *Best Matching Unit*, ο οποίος είχε την μικρότερη από όλες τις αποστάσεις.
- Στην συνέχεια, καθορίστηκε η γειτονιά του νευρώνα νικητή. Για την επίτευξη αυτού, χρησιμοποιήθηκε η Gaussian συνάρτηση, καθώς είναι συμμετρική γύρω από τον νευρώνα – νικητή i και γνησίως φθίνουσα με την απόσταση από αυτόν. Προφανώς, η γειτονιά άλλαζε σε κάθε εποχή, καθώς μικραίνει η ακτίνα αυτής. Συγκεκριμένα, καθορίστηκε από την παρακάτω φόρμουλα για κάθε νευρώνα j

$$h_j(n) = \exp\left(-\frac{d_{j,i}^2}{2 * r(n)^2}\right) \quad (4.2)$$

, όπου n η τρέχουσα εποχή και $d_{j,i}$ η απόσταση του νευρώνα j από τον νευρώνα i .

- Το επόμενο βήμα ήταν η ανανέωση των βαρών όλων των νευρώνων του χάρτη. Η φόρμουλα σύμφωνα με την οποία ανανεώθηκαν είναι η εξής:

$$w_i(n+1) = w_i(n) + a(n) * h_j(n) * (x(n) - w_i(n)) \quad (4.3)$$

, όπου $x(n)$ η είσοδος και n η τρέχουσα εποχή.

Η παραπάνω διαδικασία συνεχίστηκε για όλες τις επαναλήψεις και όπως εξηγήθηκε επαναλήφθηκε για δεύτερη φορά, με διαφοροποιημένες παραμέτρους. Μετά το πέρας της διαδικασίας, ακολούθησε η *συσταδοποίηση* των δεδομένων εισόδου, δηλαδή η δημιουργία των *Clusters*. Για την υλοποίηση αυτού, ακολούθηθηκε η παρακάτω διαδικασία:

Για κάθε μια από τις εισόδους,

- Υπολογίστηκε η απόσταση της από τα βάρη των νευρώνων, που είχαν λάβει πλέον τις τελικές του τιμές μετά την εκπαίδευση.
- Από τις αποστάσεις αυτές, επιλέχθηκε η ελάχιστη και η είσοδος ταξινομήθηκε στον αντίστοιχο νευρώνα.

Μετά το τέλος αυτού, όλες οι περιπτώσεις των γευμάτων, είχαν αντιστοιχιστεί σε κάποιο Cluster, όπου αποθηκεύτηκε και η αντίστοιχη έξοδος της κάθε περίπτωσης, δηλαδή το bolus ινσουλίνης. Πρέπει να σημειωθεί, πως όσοι νευρώνες δεν περιείχαν καμία είσοδο, απορρίφθηκαν.

Συνολικά, λοιπόν, με την παραπάνω διαδικασία δημιουργήθηκαν 30 χάρτες, με τα clusters για τον κάθε ασθενή. Η πλειοψηφία αυτών είχε διατηρήσει 4 νευρώνες, ενώ ορισμένοι λιγότεροι είχαν μείνει με 3 νευρώνες.

5. Προσαρμογή Γραμμικού Μοντέλου

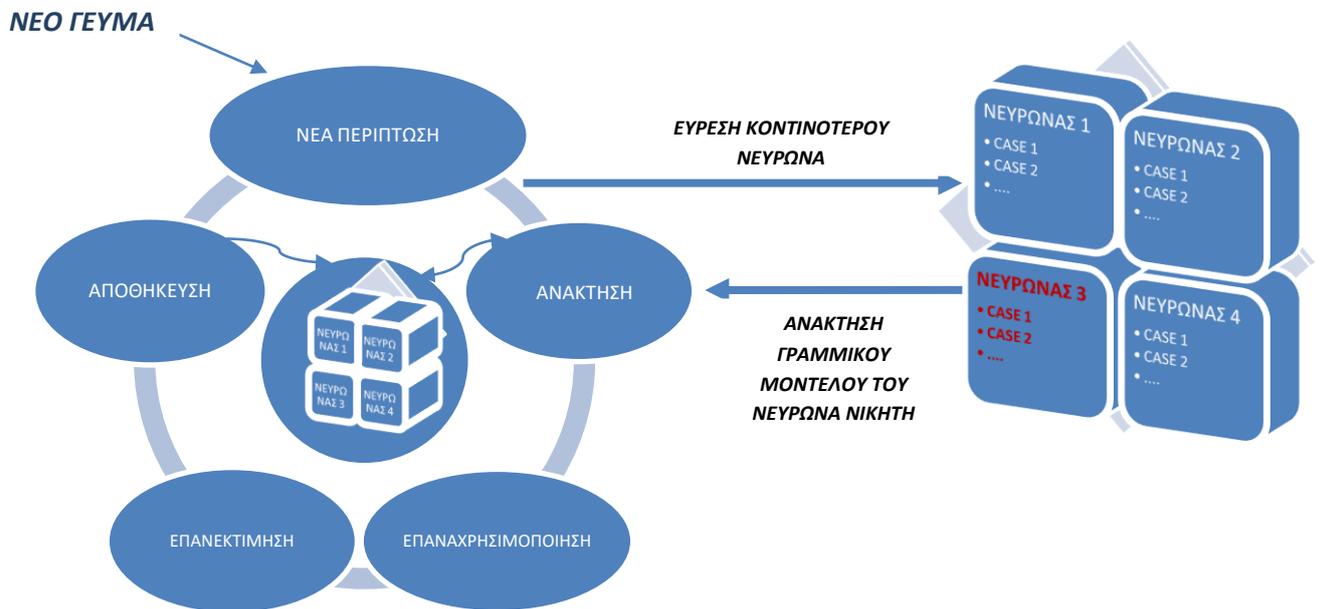
Πριν από την έναρξη της βασικής διαδικασίας του CBR, εισήχθη το γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης. Συγκεκριμένα, για κάθε νευρώνα των SOM ορίστηκε ένα γραμμικό μοντέλο

$$C * x = d \quad (4.4)$$

, όπου C είναι το διάνυσμα των n περιπτώσεων του εκάστοτε νευρώνα μεγέθους $n \times 10$, d το διάνυσμα των αντίστοιχων boluses μεγέθους $n \times 1$ και x το διάνυσμα των παραμέτρων προς εκτίμηση, για την προσέγγιση της σχέσης μεταξύ των διανύσματος C και d . Για την εκτίμηση των παραμέτρων εφαρμόστηκε η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων, κατά την οποία εκτιμήθηκε το διάνυσμα x που ελαχιστοποιούσε τη συνάρτηση κόστους $\sum_x |Cx - d|^2$. Ακόμη, πρέπει να σημειωθεί ότι στον υπολογισμό των παραμέτρων δεν ελήφθησαν υπόψη οι τιμές της χορηγημένης ινσουλίνης κατά τα τελευταία 30 λεπτά πριν την έναρξη της κατανάλωσης του γεύματος και το σωματικό βάρος του ασθενούς, αφού αυτά ήταν σταθερά για τον κάθε ένα. Συνεπώς, το διάνυσμα C απέκτησε εν τέλει μέγεθος $n \times 8$, ενώ εισήχθη και ένας απαραίτητος περιορισμός στο πρόβλημα των ελαχίστων τετραγώνων. Ο περιορισμός αυτός αφορούσε την απαίτηση ο συντελεστής των υδατανθράκων να είναι τουλάχιστον ίσος με 0.4. Αφού ολοκληρώθηκαν τα παραπάνω, ο κάθε νευρώνας διέθετε

ένα διάνυσμα συντελεστών μεγέθους 8×1 , που χρησιμοποιήθηκε στην ακόλουθη διαδικασία, με τον τρόπο που αναλύεται παρακάτω.

4.2.3 Ανάπτυξη Εξατομικευμένου Συστήματος Υπολογισμού Προγενεματικών Δόσεων Ινσουλίνης για Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1, με Χρήση των Αυτό – Οργανούμενων Χαρτών (SOM) και της Συλλογιστικής Βασισμένης σε Περιπτώσεις (CBR)



Σχήμα 4.2: Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για την ανάπτυξη του συστήματος. Η νέα περίπτωση συγκρίθηκε με τα βάρη των νευρώνων και ανακτήθηκαν οι γραμμικοί συντελεστές του νευρώνα νικητή. Ακολούθως, επαναχρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της δόσης ινσουλίνης και το αποτέλεσμα επανεκτιμήθηκε. Τέλος, η διορθωμένη περίπτωση αποθηκεύτηκε στον νευρώνα νικητή.

Στην παρούσα εργασία, για την υλοποίηση του συστήματος, η κλασική διαδικασία του Case Based Reasoning με τα 4 βήματα που αναλύθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο, εμπλουτίστηκε με την χρήση του αυτό – οργανούμενου χάρτη (**Σχήμα 4.2**). Αναλυτικότερα τα βήματα που ακολουθήθηκαν είναι τα εξής:

1. Ανάκτηση (Retrieve)

Στην κλασική διαδικασία του CBR, η τρέχουσα περίπτωση συγκρίνεται με όλες τις περιπτώσεις της βάσης, βρίσκεται η απόσταση μεταξύ τους και επιλέγεται η ομοιότερη. Στην τρέχουσα εργασία, αντί αυτού, η ανάκτηση ξεκίνησε με την εύρεση του κοντινότερου νευρώνα στην τρέχουσα περίπτωση. Για τον σκοπό αυτό, υπολογίστηκε η Ευκλείδεια απόσταση μεταξύ του διανύσματος των 10 θέσεων που δημιουργήθηκε και των βαρών όλων των νευρώνων, που προέκυψαν από την εκπαίδευση του αυτό – οργανούμενου χάρτη. Από τις αποστάσεις αυτές, επιλέχθηκε η μικρότερη και ο αντίστοιχος νευρώνας

θεωρήθηκε ο νευρώνας – νικητής. Από τον νευρώνα αυτόν, ανακτήθηκαν οι περιπτώσεις που του ανήκουν.

2. Επαναχρησιμοποίηση (Reuse)

Οι ανακτημένες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκαν για την εύρεση της κατάλληλης δόσης ινσουλίνης για το τρέχον γεύμα. Αντί, ωστόσο, να χρησιμοποιηθούν απευθείας τα boluses της ινσουλίνης, αξιοποιήθηκαν τα μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης που προσαρμόστηκαν για τον κάθε νευρώνα, όπως εξηγήθηκε νωρίτερα. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε το γραμμικό μοντέλο του νευρώνα-νικητή για την εκτίμηση της προτεινόμενης δόσης ινσουλίνης. Ωστόσο, η δόση αυτή δεν χορηγήθηκε απευθείας στον ασθενή, αλλά χρησιμοποιήθηκε για την επανεκτίμηση των παραμέτρων του ICR και του ISF. Συγκεκριμένα, το νέο ICR του ασθενούς για το τρέχον γεύμα υπολογίστηκε ίσο με

$$ICR_Q = \frac{insulin_bolus}{CHO} \left(\frac{IU}{gr} \right) \quad (4.5)$$

, ενώ ανανεώθηκε και η παράμετρος της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σύμφωνα με τον εξής τύπο:

$$ISF_Q = \frac{341.94}{BW * ICR_Q} \left(\frac{mg}{dl} \right) \left(\frac{IU}{IU} \right) \quad (4.6)$$

, όπου BW το βάρος του ασθενή σε kg .

Αφού, λοιπόν, επανεκτιμήθηκαν οι παράμετροι του ασθενούς, υπολογίστηκε η δόση ινσουλίνης για το τρέχον γεύμα. Για την επίτευξη αυτού, χρησιμοποιήθηκε η κλασική φόρμουλα υπολογισμού της δόσης, η οποία όμως διαφοροποιήθηκε ανάλογα με τα τρέχοντα επίπεδα γλυκόζης και τον ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης στο τελευταίο 10 – λεπτό, πριν την έναρξη του γεύματος. Θα πρέπει ακόμη να σημειωθεί ότι σε περίπτωση που ο ασθενής την στιγμή του γεύματος βρισκόταν σε κατάσταση υπογλυκαιμίας, τότε δεν του χορηγήθηκε ινσουλίνη, αλλά η δόση που αντιστοιχούσε στους υδατάνθρακες του γεύματος αυτού δόθηκε στην πρώτη μεταγενέστερη χρονική στιγμή όπου τα επίπεδα γλυκόζης του έγιναν μεγαλύτερα των $70 mg/dl$.

Αναλυτικότερα,

- Εάν η γλυκόζη πλάσματος < 70 , δηλαδή ο ασθενής βρίσκεται σε κατάσταση υπογλυκαιμίας, τότε η δόση ισούται με

$$B_Q = CHO * ICR_Q + \frac{(Τρέχουσα\ γλυκόζη - 80)}{ISF_Q}$$

- Εάν η γλυκόζη είναι στο διάστημα $[70,90]$ και ο ρυθμός μεταβολής της είναι αρνητικός, τότε η δόση ισούται με

$$B_Q = CHO * ICR_Q$$

- Εάν η γλυκόζη είναι στο διάστημα [70,90] και ο ρυθμός μεταβολής της είναι θετικός, τότε η δόση ισούται με

$$B_Q = CHO * ICR_Q + \frac{(Τρέχουσα \ γλυκόζη - 70)}{ISF_Q}$$

- Εάν η γλυκόζη είναι στο διάστημα [90,160] και ο ρυθμός μεταβολής της είναι αρνητικός, τότε η δόση ισούται με

$$B_Q = CHO * ICR_Q + \frac{(Τρέχουσα \ γλυκόζη - 90)}{ISF_Q}$$

- Εάν η γλυκόζη είναι στο διάστημα [90,160] και ο ρυθμός μεταβολής της είναι θετικός, τότε η δόση ισούται με

$$B_Q = CHO * ICR_Q + \frac{(Τρέχουσα \ γλυκόζη - 80)}{ISF_Q}$$

- Εάν η γλυκόζη είναι στο διάστημα [160,200] και ο ρυθμός μεταβολής της είναι αρνητικός, τότε η δόση ισούται με

$$B_Q = CHO * ICR_Q + \frac{(Τρέχουσα \ γλυκόζη - 160)}{ISF_Q}$$

- Εάν η γλυκόζη είναι στο διάστημα [160,200] και ο ρυθμός μεταβολής της είναι θετικός, τότε η δόση ισούται με

$$B_Q = CHO * ICR_Q + \frac{(Τρέχουσα \ γλυκόζη - 160)}{ISF_Q}$$

- Εάν η γλυκόζη είναι μεγαλύτερη του 200 και ο ρυθμός μεταβολής της είναι αρνητικός, τότε η δόση ισούται με

$$B_Q = CHO * ICR_Q + \frac{(Τρέχουσα \ γλυκόζη - 170)}{ISF_Q}$$

- Εάν η γλυκόζη είναι μεγαλύτερη του 200 και ο ρυθμός μεταβολής της είναι θετικός, τότε η δόση ισούται με

$$B_Q = CHO * ICR_Q + \frac{(Τρέχουσα \ γλυκόζη - 160)}{ISF_Q}$$

3. Επανεκτίμηση

Το αποτέλεσμα της δόσης που υπολογίστηκε στο προηγούμενο βήμα, αξιολογήθηκε από τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος μεταγευματικά. Η τεχνική που χρησιμοποιήθηκε στην τρέχουσα εργασία βασίστηκε στην ιδέα που παρουσιάζεται στο [68], σύμφωνα με την οποία μια επιπλέον δόση ινσουλίνης θα ήταν απαραίτητη, ώστε να διορθώσει την γλυκόζη και να την φέρει εντός των επιθυμητών ορίων. Για τον σκοπό αυτό, υπολογίστηκε αρχικά η ελάχιστη τιμή γλυκόζης στην μεταγευματική περίοδο, δηλαδή μεταξύ των 2 ωρών και των 6 ωρών μετά τον γεύμα. Μετέπειτα, καθορίστηκε η ανανεωμένη τιμή του λόγου υδατανθράκων – ινσουλίνης (CR_Q), σύμφωνα με την παρακάτω φόρμουλα

$$\widehat{CR}_Q = (1 - \alpha)CR_Q + \alpha \frac{CHO + \frac{G_C - G_{Sp}}{341.94/BW}}{B_Q + IOB + \frac{G_{min} - G_l}{ISF_Q}} \quad (4.7)$$

Στην **Εξίσωση 4.7**, η παράμετρος α είναι ο ρυθμός εκπαίδευσης, η οποία λαμβάνει τιμές στο διάστημα $[0,1]$ και εισήχθη για να ομαλοποιήσει τις αλλαγές στο ICR, που πιθανώς να επηρεάζονταν από θορυβώδεις μετρήσεις της γλυκόζης. Η παράμετρος G_C είναι η τρέχουσα τιμή γλυκόζης, η παράμετρος G_{Sp} είναι ένα κατώφλι που ορίστηκε ίσο με 110 mg/dl και τέλος η παράμετρος G_l είναι το χαμηλότερο κατώφλι γλυκόζης που ορίστηκε ίσο με 80 mg/dl . Οι δυο τελευταίες παράμετροι αποτέλεσαν ουσιαστικά τιμές γλυκόζης - στόχους και εν γένει υπολογίζονται από τον ιατρό του ασθενή. Τέλος, όπως παρατηρούμε στον παρονομαστή της **Εξίσωσης 4.7**, η επιπλέον διορθωτική τιμή της δόσης ινσουλίνης $\frac{G_{min} - G_l}{ISF_Q}$ υπολογίζεται συγκρίνοντας την ελάχιστη μεταγευματική γλυκόζη (G_{min}) με το ελάχιστο κατώφλι (G_l), με αποτέλεσμα στο βήμα της επανεκτίμησης να τροποποιείται το ICR, ώστε να φέρει το G_{min} κοντά στο G_l [68]. Φυσικά, επανεκτιμήθηκε και το ISF με την ίδια φόρμουλα της **Εξίσωσης 3.1**. Με τον επανυπολογισμό των παραμέτρων αυτών, υπολογίστηκε εκ νέου η δόση ινσουλίνης σύμφωνα με τον τύπο:

$$B_Q = \text{carbs} * \widehat{ICR}_Q \quad (4.8)$$

4. Αποθήκευση

Αφού έγινε η επανεκτίμηση του ICR, τότε η περίπτωση του γεύματος μαζί με το προτεινόμενο bolus, αποθηκεύτηκαν στο νευρώνα – νικητή, ο οποίος καθορίστηκε στο πρώτο βήμα. Με την προσθήκη αυτών, επανεκτιμήθηκαν οι συντελεστές της γραμμικής παλινδρόμησης του νευρώνα αυτού. Έτσι, η βάση των περιπτώσεων αυξανόταν και ανανεωνόταν, ώστε να γίνει πιο ακριβής η διαδικασία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Αξιολόγηση

5.1 Εισαγωγή

Στο παρόν κεφάλαιο, πραγματοποιείται η αξιολόγηση του παραπάνω συστήματος, που αναπτύχθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιείται ο προσομοιωτής UVa/Padova. Συγκεκριμένα, 30 εικονικοί ασθενείς, 10 ενήλικες, 10 έφηβοι και 10 παιδιά υποβάλλονται σε ένα σενάριο γευμάτων διάρκειας 7 ημερών, λαμβάνοντας καθημερινά 5 γεύματα. Έτσι, προκύπτουν δεδομένα, που επιτρέπουν την αξιολόγηση της απόδοσης του προτεινόμενου συστήματος υπολογισμού της εφάπαξ προγευματικής δυνατότητας, αναφορικά με την ικανότητα του να ελέγχει τα επίπεδα γλυκόζης και να τα διατηρεί εντός των φυσιολογικών ορίων.

5.2 *In silico* Αξιολόγηση

Η αξιολόγηση βασίζεται στην προσομοίωση ενός σεναρίου 5 γευμάτων την ημέρα με 3 κύρια γεύματα (πρωινό, μεσημεριανό και βραδινό) και 2 σνακ ενδιάμεσα. Το σενάριο αυτό παρουσιάζεται στον Πίνακα 5.1 και διαρκεί 1 εβδομάδα. Οι ώρες των γευμάτων και η ποσότητα των υδατανθράκων που αυτά περιέχουν δεν διατηρούνται σταθερά κάθε ημέρα, αλλά υπάρχουν μικρές μεταβολές εντός συγκεκριμένων διαστημάτων. Έτσι, τόσο η διάρκεια της προσομοίωσης όσο και η διαφοροποίηση των γευμάτων ανά ημέρα καθιστούν το σενάριο ικανό για την αποτελεσματική αξιολόγηση του συστήματος.

Πίνακας 5.1: Το σενάριο προσομοίωσης διάρκειας 7 ημερών, με κατανάλωση 5 γευμάτων ημερησίως.

Ημέρα	1 ^η		2 ^η		3 ^η		4 ^η		5 ^η		6 ^η		7 ^η	
	Ωρα	CHO (gr)												
Πρωινό	07:00	45	07:30	40	07:30	60	08:00	45	07:00	60	07:00	50	07:30	70
Μεσημεριανό	12:00	70	13:00	85	12:00	70	12:00	85	13:00	90	13:00	35	11:30	85
Σνακ	16:00	5	16:00	10	15:00	5	15:00	5	16:20	20	16:20	5	15:30	5
Βραδινό	19:00	80	19:00	60	18:00	50	18:00	50	19:20	45	19:20	55	18:30	85
Σνακ	23:00	5	22:30	5	21:40	20	21:00	20	23:00	10	22:20	8	23:00	7

Η έκδοση του προσομοιωτή που χρησιμοποιείται δεν προσομοιώνει την μεταβλητότητα της ευαισθησίας στην ινσουλίνη εντός της ημέρας που παρουσιάζεται στους ασθενείς. Για τον λόγο αυτό, στην παρούσα εργασία η αξιολόγηση πραγματοποιείται σε δυο σενάρια. Στο

πρώτο σενάριο, η ευαισθησία στην ινσουλίνη διατηρείται σταθερή καθ' όλη την διάρκεια την ημέρας. Έτσι, η δόση ινσουλίνης που υπολογίζεται με το σύστημα που αναπτύχθηκε στο Κεφάλαιο 4 χορηγείται στον ασθενή αυτούσια. Στο δεύτερο σενάριο, θεωρείται πως η ευαισθησία μεταβάλλεται και οι μεταβολές αυτές ακολουθούν την πορεία που παρουσιάζεται στο [90].

Πιο συγκεκριμένα, η ευαισθησία στην ινσουλίνη θεωρείται πως παραμένει σταθερή το απόγευμα έως νωρίς το βράδυ, δηλαδή από τις 15:00 έως τις 22:00. Θεωρώντας αυτήν ως την ονομαστική της τιμή, η ευαισθησία ξεκινά να αυξάνεται και στις 23:00 έχει αυξηθεί κατά 20%. Ακολουθεί την ίδια πορεία για την επόμενη 1 ώρα και στις 24:00 έχει φτάσει στο 140% της ονομαστικής της τιμής. Από εκεί και πέρα, η πορεία της ευαισθησίας είναι καθοδική για τις επόμενες 8 ώρες, με διαφορετικό ρυθμό μείωσης ανά χρονικό διάστημα. Εν τέλει, στις 08:00 το πρωί βρίσκεται 60% κάτω της ονομαστικής τιμής και ξεκινά να αυξάνεται σταδιακά, ώστε στις 15:00 να φτάσει να ισούται και πάλι με την ονομαστική της τιμή.

Έτσι, ορίζεται ο παράγοντας της μεταβλητότητας της ευαισθησίας ανά χρονικό διάστημα μεταβολής της, ο οποίος υπολογίζεται ως:

$$\text{παράγοντας μεταβλητότητας} = \text{ον. τιμή} + \text{ποσοστό μεταβολής ευαισθησίας}$$

Ως ποσοστό μεταβολής χρησιμοποιείται το ποσοστό αύξησης ή μείωσης της ευαισθησίας κατά το έκαστοτε χρονικό διάστημα.

Τέλος, για την ενσωμάτωση της αλλαγής που παρατηρείται στην ευαισθησία στην ινσουλίνη εντός της ημέρας στο σύστημα, η δόση ινσουλίνης που υπολογίζεται δεν δίνεται αυτούσια αλλά πολλαπλασιάζεται με έναν συντελεστή *kd*. Ο συντελεστής αυτός υπολογίζεται ως η ενδιάμεση τιμή των τιμών που λαμβάνει ο παράγοντας μεταβλητότητας της ευαισθησίας στα δυο άκρα κάθε χρονικού διαστήματος. Όλα τα παραπάνω παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5.2**.

Πίνακας 5.2: Οι αλλαγές στην ευαισθησία στην ινσουλίνη κατά την διάρκεια της ημέρας και ο συντελεστής *kd*, που χρησιμοποιείται στην τρέχουσα εργασία.

Χρονικό διάστημα μεταβολής	Περιγραφή Ευαισθησίας	Παράγοντας Μεταβλητότητας	<i>kd</i>
15:00 – 22:00	Παραμένει σταθερή στην ονομαστική της τιμή.	1	1
22:00 – 23:00	Αυξάνεται και φτάνει στο +20%	1.2	1.1
23:00 – 24:00	Αυξάνεται και φτάνει στο +40%	1.4	1.3
24:00 – 02:00	Μειώνεται και φτάνει στο –20%	0.8	1.1
02:00 – 03:00	Μειώνεται και φτάνει στο –40%	0.6	0.7
03:00 – 08:00	Μειώνεται και φτάνει στο –60%	0.4	0.5
08:00 – 11:30	Αυξάνεται και φτάνει στο –20%	0.8	0.6
11:30 – 15:00	Αυξάνεται και φτάνει στην ονομαστική τιμή	1	0.9

Για την αξιολόγηση του συστήματος, γίνεται οπτικοποίηση των επιπέδων γλυκόζης και της υποδόριας χορήγησης ινσουλίνης, τόσο της βασικής δόσης όσο και των προγευματικών δόσεων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά στο ίδιο γράφημα, συνολικά για τις 7 ημέρες

προσομοίωσης τους. Επιπρόσθετα, παρουσιάζεται για το σύνολο κάθε ηλικιακής ομάδας, η Ανάλυση Πλέγματος της Μεταβλητότητας του Ελέγχου (Control Variability Grid Analysis – CVGA).

Αναλυτικότερα, σύμφωνα με την ανάλυση αυτή, το επίπεδο που δημιουργείται από τον οριζόντιο άξονα της ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης και τον κατακόρυφο άξονα της μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης χωρίζεται σε εννέα τμήματα – ζώνες, με σκοπό την κατηγοριοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Οι εννέα αυτές ζώνες παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5.3**

Πίνακας 5.3: Οι 9 ζώνες ταξινόμησης του γλυκαιμικού ελέγχου, σύμφωνα με την Ανάλυση Πλέγματος της Μεταβλητότητας του Ελέγχου (CVGA)

Ζώνη	Γλυκαιμικός Έλεγχος	Εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης (mg/dl)	Εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης (mg/dl)
A	Βέλτιστος	[90 – 110]	[110 – 180]
Κάτω B	Μικρή απόκλιση από βέλτιστο έλεγχο – Τάση για υπογλυκαιμία	[70 – 90]	[110 – 180]
B	Κλινικά ασήμαντες αποκλίσεις από βέλτιστο έλεγχο	[70 – 90]	[180 – 300]
Άνω B	Μικρή απόκλιση από βέλτιστο έλεγχο – Τάση για υπεργλυκαιμία	[90 – 110]	[180 – 300]
Κάτω C	Κακή διόρθωση της υπογλυκαιμίας	< 70	[110 – 180]
Άνω C	Κακή διόρθωση της υπεργλυκαιμίας	[90 – 110]	> 300
Κάτω D	Αποτυχία ρύθμισης της υπογλυκαιμίας	< 70	[180 – 300]
Άνω D	Αποτυχία ρύθμισης της υπεργλυκαιμίας	[70 – 90]	> 300
E	Εσφαλμένος έλεγχος	< 70	> 300

Επιπρόσθετα, για την αξιολόγηση του συστήματος εξάγονται ανά ασθενή μετά την προσομοίωση οι παρακάτω πληροφορίες:

- Μέση τιμή γλυκόζης αίματος.
- Μέση τιμή προγευματικής γλυκόζης αίματος.
- Μέση τιμή μεταγευματικής γλυκόζης αίματος.
- Ποσοστό του χρόνου που αντιστοιχεί σε υπογλυκαιμία, δηλαδή σε επίπεδα γλυκόζης κάτω του 70 (mg/dl)
- Ποσοστό του χρόνου που αντιστοιχεί σε ευγλυκαιμία, δηλαδή σε επίπεδα γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων [70 – 180] mg/dl

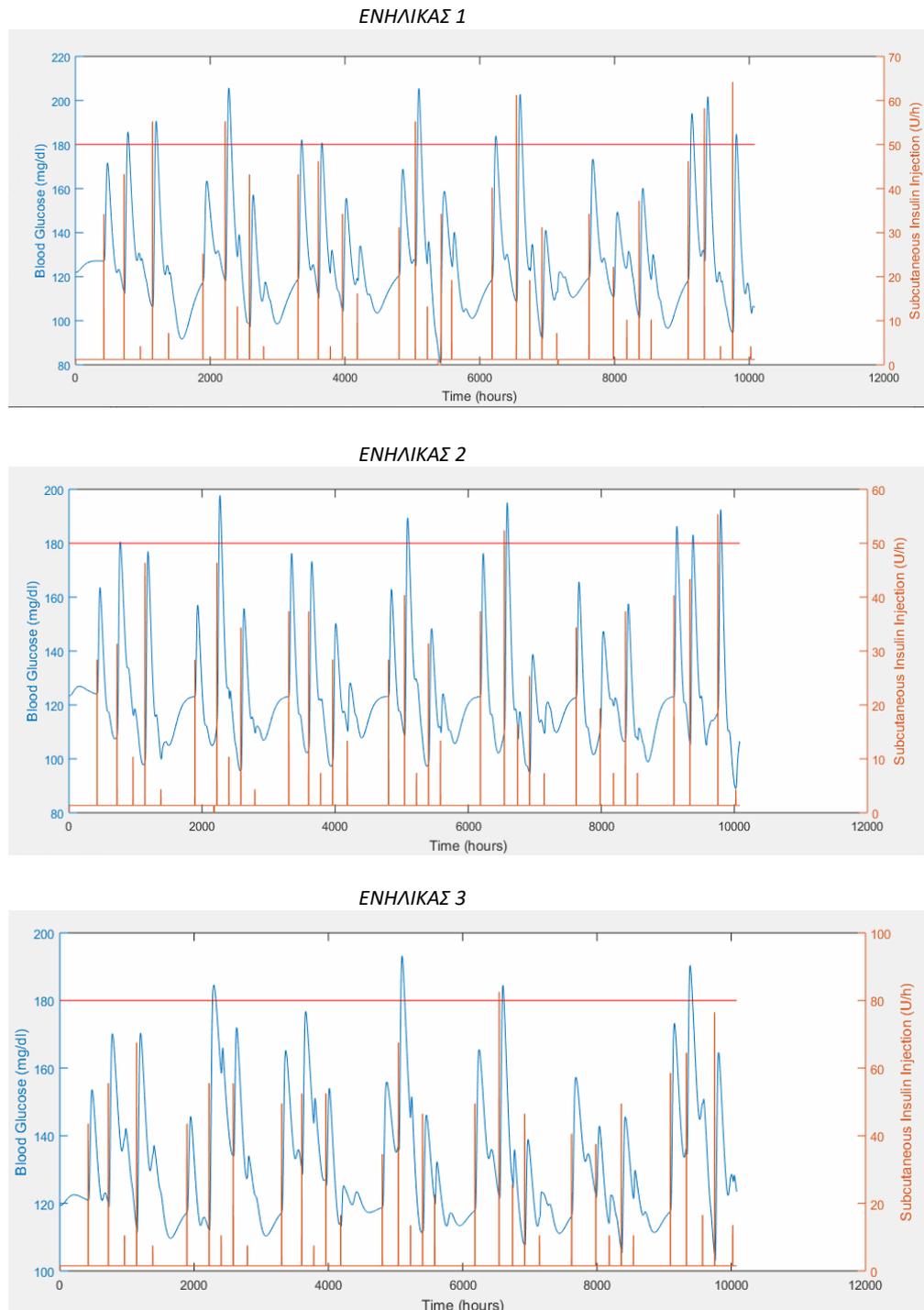
- Ποσοστό του χρόνου που αντιστοιχεί σε υπεργλυκαιμία, δηλαδή σε επίπεδα γλυκόζης πάνω από το φυσιολογικό επίπεδο των 180 *mg/dl*.
- Χαμηλός δείκτης γλυκόζης στο αίμα (Low Blood Glucose Index - LBGI), η τιμή του οποίου προκύπτει από τον συνδυασμό της συχνότητας και του μέτρου των επιπέδων γλυκόζης στην χαμηλή περιοχή. Συγκεκριμένα, ανάλογα με την συγκέντρωση της γλυκόζης αίματος αποδίδει συγκεκριμένα βάρη. Έτσι, για συγκεντρώσεις πάνω από 112.5 *mg/dl* αποδίδει μηδενικά βάρη, ενώ όσο μειώνονται οι συγκεντρώσεις τα βάρη αυξάνονται μέχρι την τιμή του 100, η οποία αντιστοιχεί σε συγκέντρωση 19.8 *mg/dl*. Ο μέσος όρος των βαρών αποτελεί την τιμή του δείκτη.
- Υψηλός δείκτης γλυκόζης στο αίμα (High Blood Glucose Index – HBGI), ο οποίος είναι αντίστοιχος του LBGI. Πιο αναλυτικά, μηδενικά βάρη για συγκεντρώσεις γλυκόζης κάτω του 112.5 *mg/dl* και μη μηδενικά βάρη για συγκεντρώσεις μεγαλύτερες της τιμής αυτής. Όσο αυξάνεται η συγκέντρωση γλυκόζης περαιτέρω, αυξάνονται και τα βάρη μέχρις ότου αποκτήσουν την μέγιστη τιμή 100, για συγκέντρωση ίση με 599.4 *mg/dl*. Ο μέσος όρος των βαρών αποτελεί την τιμή του δείκτη.
- Δείκτης κινδύνου γλυκόζης στο αίμα (Blood Glucose Risk Index – BGRI) , ο οποίος είναι το άθροισμα των δύο παραπάνω δεικτών.
- Ποσοστό του χρόνου στις ζώνες A+B.
- Ποσοστό του χρόνου στις ζώνες E+F.

Παρακάτω παρατίθενται τα αποτελέσματα της προσομοίωσης ανά ηλικιακή ομάδα, δηλαδή για τους ενήλικους, τους εφήβους και τα παιδιά. Χωρίζονται σε δύο ενότητες με την πρώτη εξ αυτών να περιέχει τα αποτελέσματα έχοντας θεωρήσει ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη παραμένει σταθερή κατά την διάρκεια την ημέρας. Έτσι, για τους ενήλικες, παρουσιάζονται οι καμπύλες γλυκόζης και προγευματικών δόσεων ινσουλίνης στο **Σχήμα 5.1**, η ανάλυση CVGA στο **Σχήμα 5.2** και ο συγκεντρωτικός πίνακας αποτελεσμάτων στον **Πίνακα 5.4**. Για τους εφήβους, παρουσιάζονται οι καμπύλες της γλυκόζης και των δόσεων ινσουλίνης στο **Σχήμα 5.3**, η ανάλυση CVGA στο **Σχήμα 5.4** και ο συγκεντρωτικός πίνακας αποτελεσμάτων στον **Πίνακα 5.5**. Τέλος, για τα παιδιά, παρουσιάζονται οι καμπύλες γλυκόζης και προγευματικών δόσεων ινσουλίνης στο **Σχήμα 5.5** , η ανάλυση CVGA στο **Σχήμα 5.6** και ο συγκεντρωτικός πίνακας αποτελεσμάτων στον **Πίνακα 5.6**.

Η ίδια λογική ακολουθείται και στην δεύτερη ενότητα, όπου η ευαισθησία στην ινσουλίνη μεταβάλλεται όπως περιγράφηκε παραπάνω. Έτσι, οι καμπύλες γλυκόζης και των προγευματικών δόσεων ινσουλίνης παρουσιάζονται στα **Σχήματα 5.7, 5.8 και 5.9** για τους ενήλικες, του εφήβους και τα παιδιά αντίστοιχα. Οι αναλύσεις CVGA παρουσιάζονται αντίστοιχα για την κάθε ηλικιακή ομάδα στα Σχήματα 5.10, 5.11, 5.12 ενώ τέλος τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα βρίσκονται στους **Πίνακες 5.7, 5.8, 5.9**.

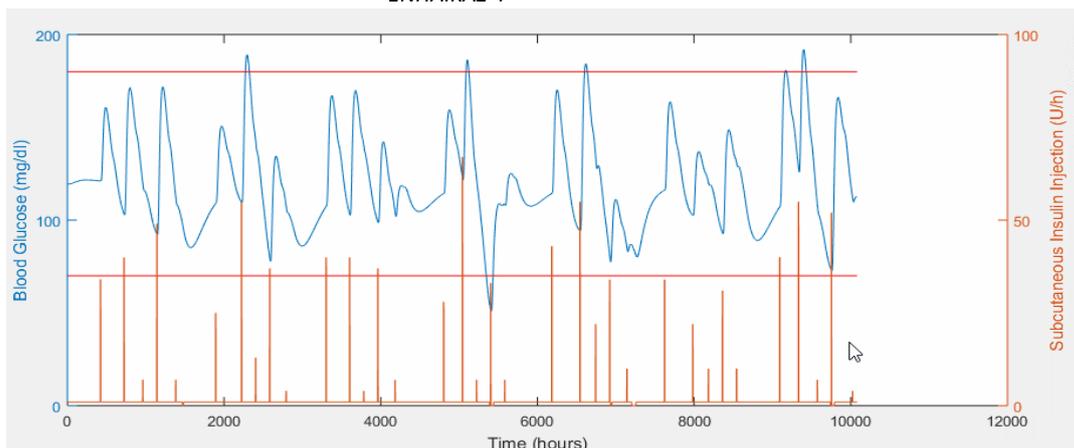
5.2.1 *In silico* Αξιολόγηση του Συστήματος με Σταθερή Ευαισθησία στην Ινσουλίνη κατά την Διάρκεια της Ημέρας.

ΕΝΗΛΙΚΕΣ

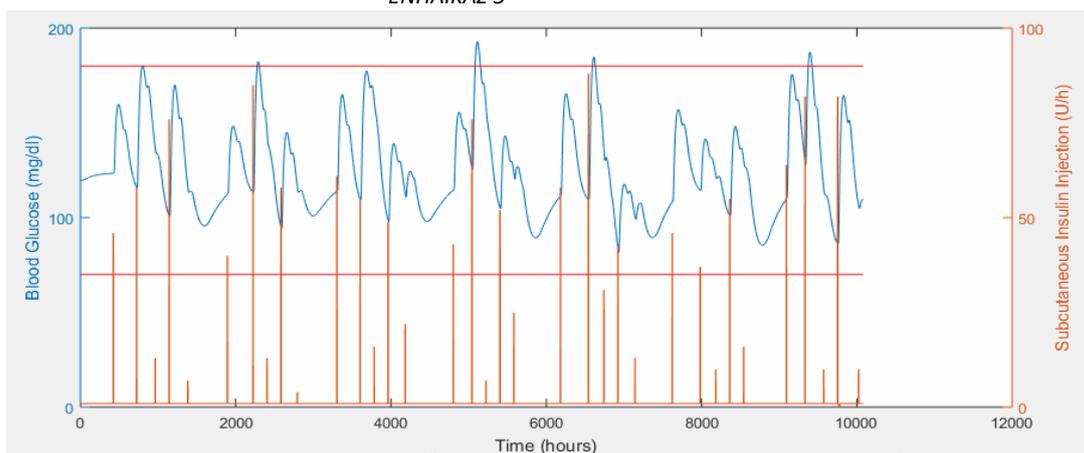


Σχήμα 5.1: Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τους Ενήλικες 1,2,3. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)

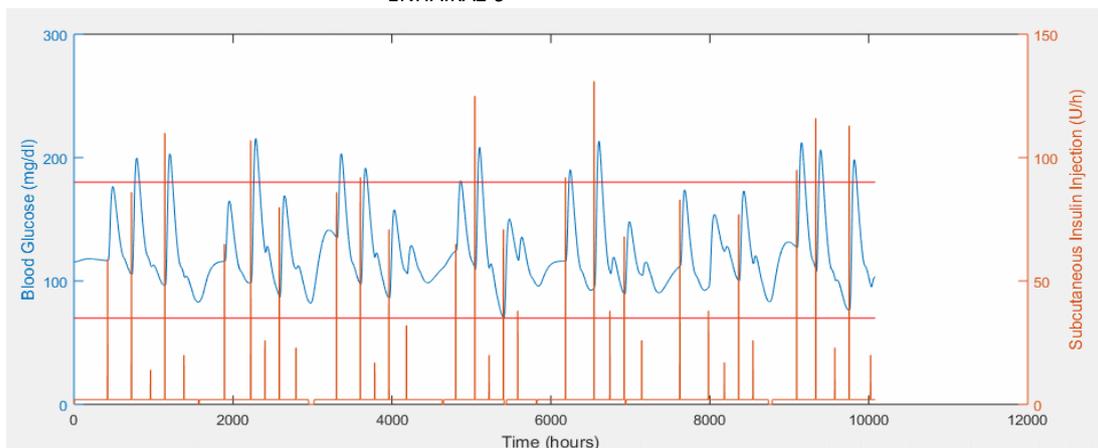
ΕΝΗΛΙΚΑΣ 4



ΕΝΗΛΙΚΑΣ 5

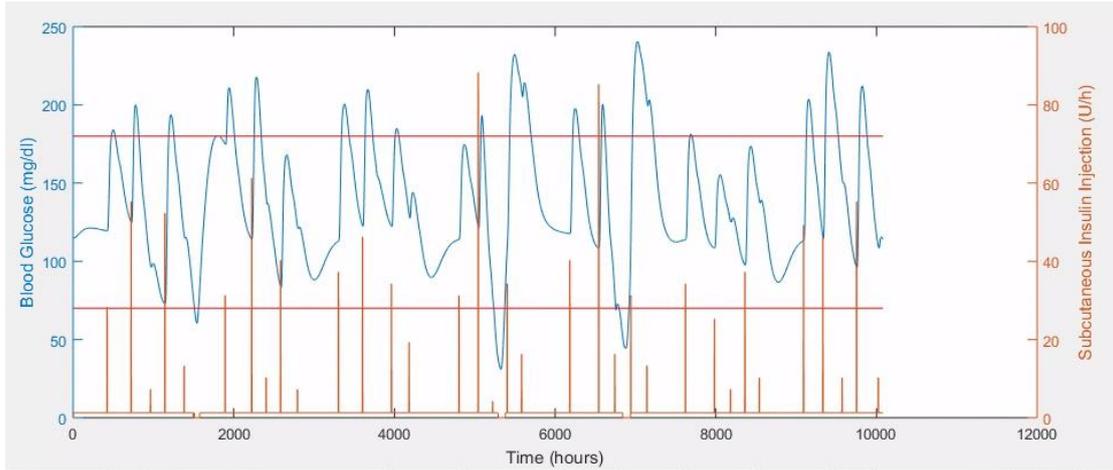


ΕΝΗΛΙΚΑΣ 6

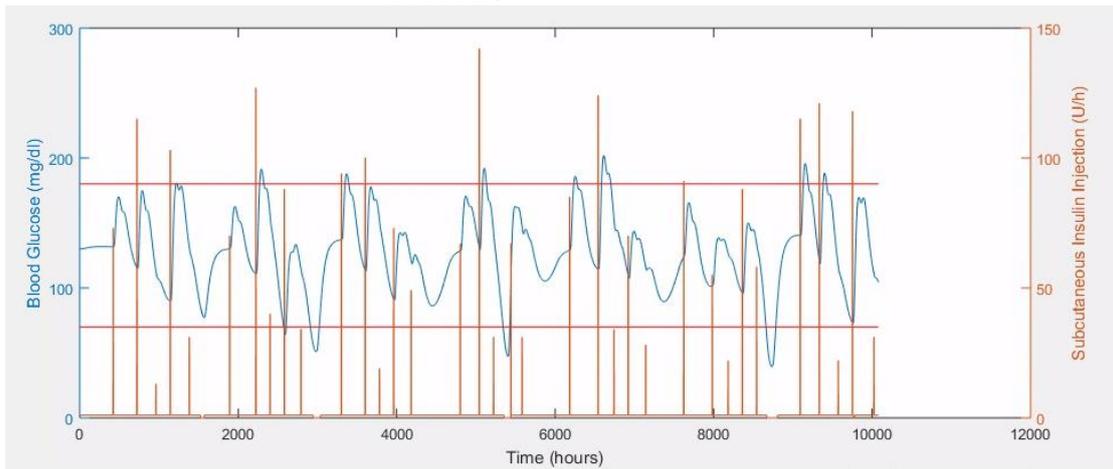


Σχήμα 5.1(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τους Ενήλικες 4,5,6. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)

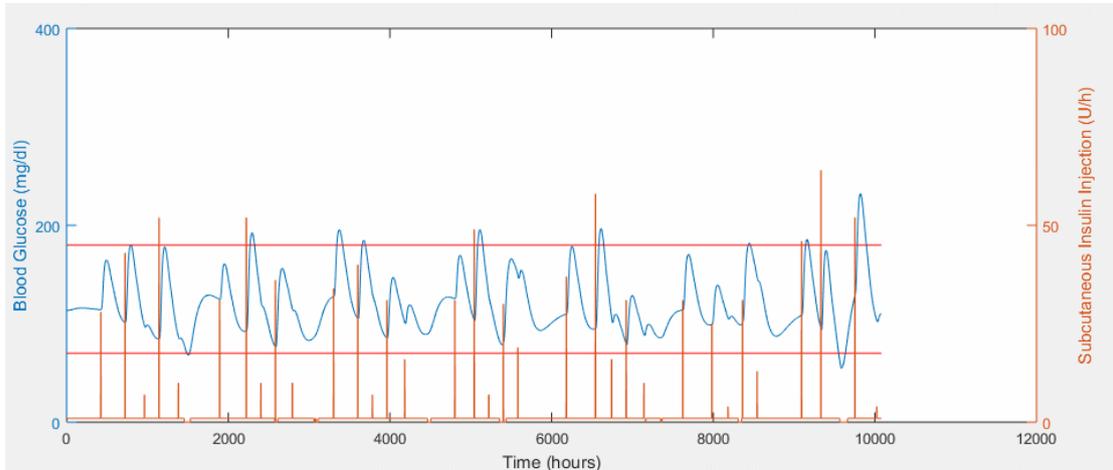
ΕΝΗΛΙΚΑΣ 7



ΕΝΗΛΙΚΑΣ 8

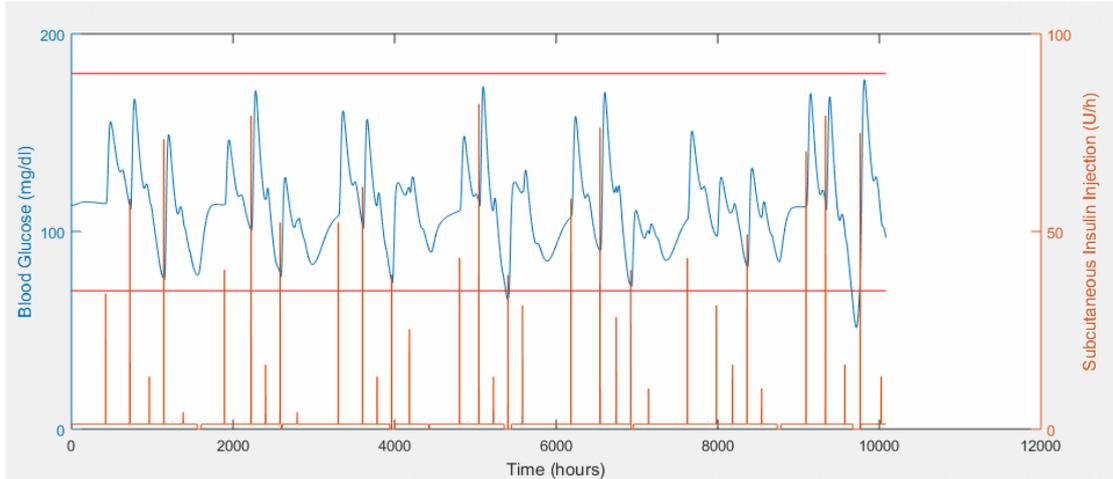


ΕΝΗΛΙΚΑΣ 9

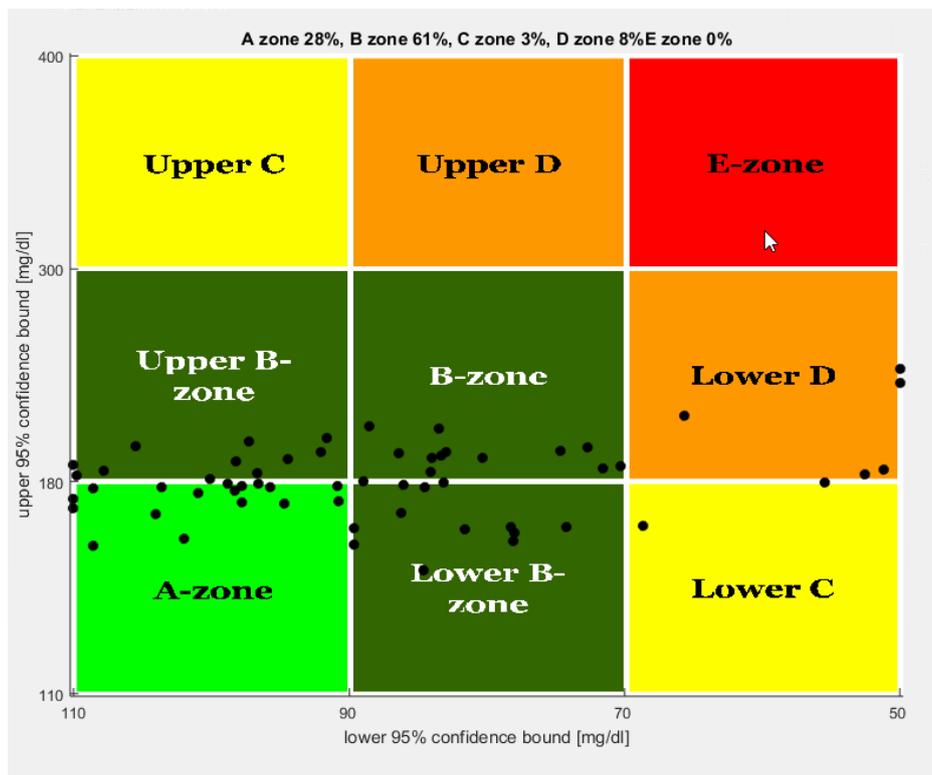


Σχήμα 5.1(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τους Ενήλικες 7,8,9. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)

ΕΝΗΛΙΚΑΣ 10



Σχήμα 5.1(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τον Ενήλικα 10. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)



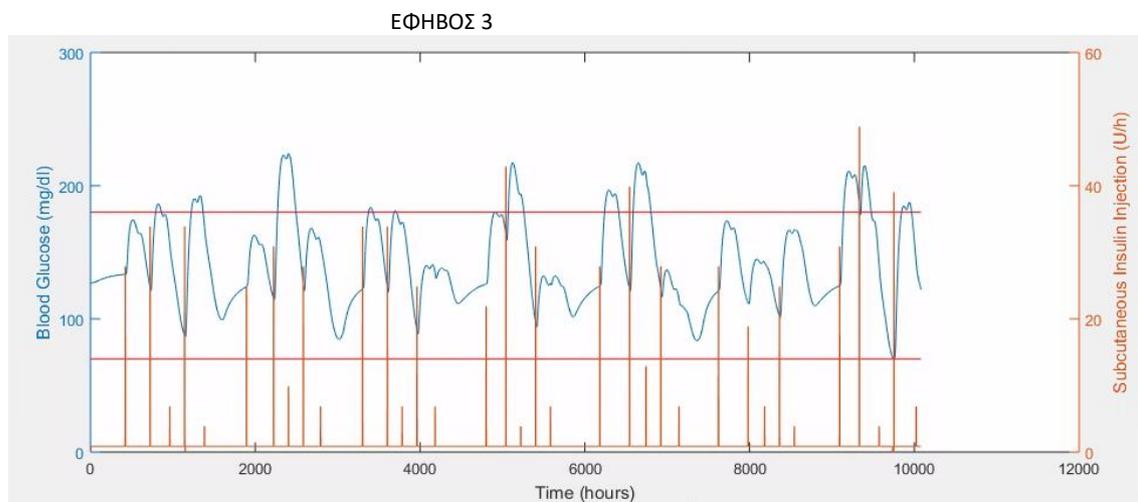
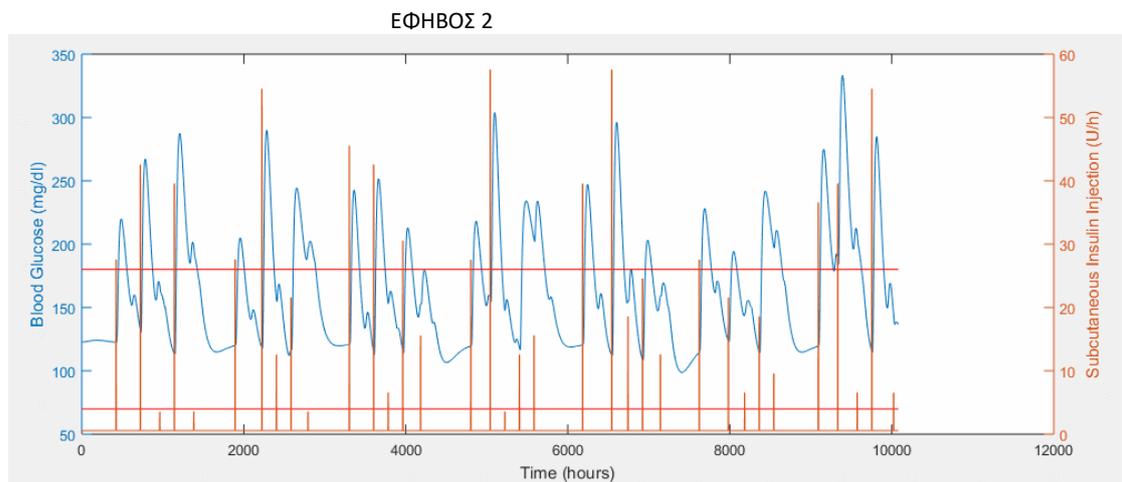
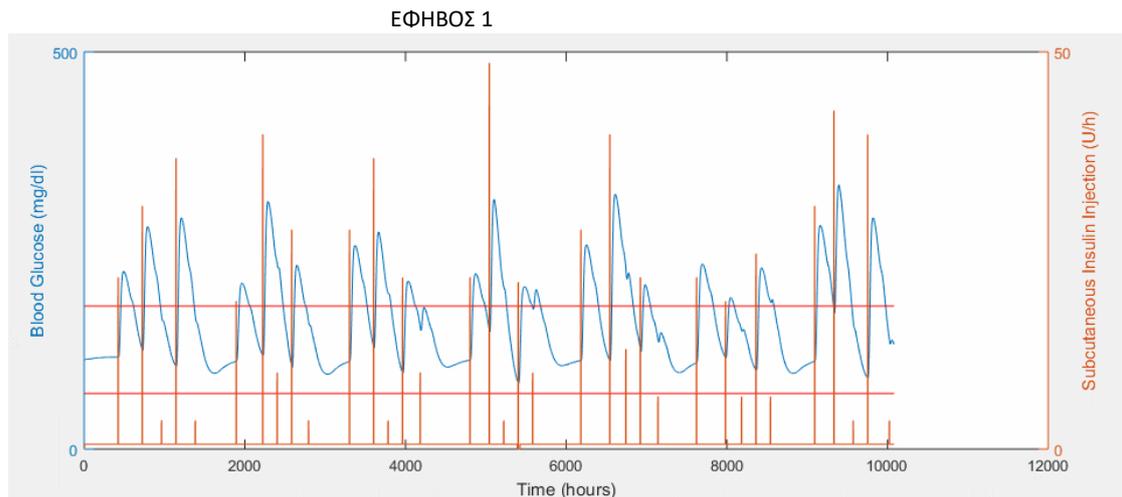
Σχήμα 5.2: Το διάγραμμα CVGA για τους ενήλικες ασθενείς, με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη, σε προσομοίωση διάρκειας 7 ημερών.

Πίνακας 5.4: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα για τους ενήλικες ασθενείς με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη

Ασθενείς	Μέση τιμή	Μέση προγευματική τιμή γλυκόζης	Μέση μεταγευματική τιμή γλυκόζης	%χρόνου σε υπογλυκαιμία	%χρόνου σε ευγλυκαιμία	%χρόνου σε υπεργλυκαιμία	LGBI	HBGI	BGRI	% A+B	% E+F
Ενήλικας 1	126.21	118.17	143.44	0.00	96.08	3.92	0.08	1.10	1.18	85.69	0.00
Ενήλικας 2	122.47	113.35	133.02	0.00	98.11	1.89	0.05	0.71	0.76	86.54	0.00
Ενήλικας 3	131.17	126.54	145.24	0.00	98.12	1.88	0.00	1.26	1.26	89.37	0.00
Ενήλικας 4	120.01	114.00	136.45	0.85	97.23	1.91	0.49	1.47	1.47	76.61	0.55
Ενήλικας 5	125.27	122.20	141.40	0.00	98.12	1.88	0.19	1.42	1.42	82.28	0.00
Ενήλικας 6	122.76	111.88	146.68	0.00	93.70	6.30	0.31	1.56	1.56	75.25	0.00
Ενήλικας 7	137.42	126.10	159.99	3.19	80.10	16.70	0.95	4.04	4.04	62.04	1.99
Ενήλικας 8	128.53	126.14	143.07	3.46	92.23	4.31	0.87	2.59	2.59	65.39	2.36
Ενήλικας 9	121.11	112.47	142.91	1.15	94.15	4.70	0.57	1.87	1.87	75.58	0.43
Ενήλικας 10	111.91	105.06	123.84	1.41	98.59	0.00	0.71	1.12	1.12	76.36	0.60

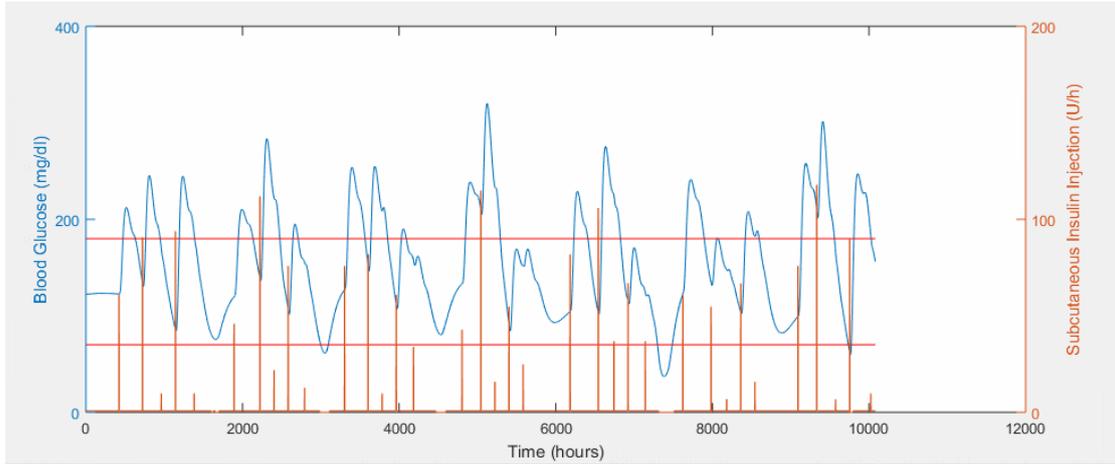
Παρατηρώντας τις καμπύλες που προκύπτουν για τους ενήλικες ασθενείς, φαίνεται πως επιτυγχάνεται αρκετά αποτελεσματικός γλυκαιμικός έλεγχος. Τα επεισόδια υπεργλυκαιμιών είναι περιορισμένα και σε όσες περιπτώσεις εμφανίζονται αφορούν επίπεδα γλυκόζης < 250 mg/dl. Συγχρόνως, προλαμβάνονται στην πλειοψηφία τα υπογλυκαιμικά επεισόδια, ιδιαίτερα τα κρίσιμα με τιμές γλυκόζης κάτω του 60, με εξαίρεση τους Ενήλικες 7,8 που παρουσιάζουν έντονες υπογλυκαιμίες σε τρεις χρονικές στιγμές. Ακόμη, από το παραπάνω διάγραμμα CVGA διαπιστώνεται πως η πλειοψηφία των σημείων βρίσκεται στις ζώνες A και B, με ποσοστά 28% και 61% αντίστοιχα. Ωστόσο, ποσοστό 8% βρίσκεται στην κάτω ζώνη D, γεγονός που σηματοδοτεί αποτυχημένη ρύθμιση των υπογλυκαιμιών στις περιπτώσεις αυτές. Τέλος, όπως φαίνεται και στον **Πίνακα 5.4**, στην συντριπτική πλειοψηφία του χρόνου, οι ασθενείς βρίσκονται σε ευγλυκαιμία, με τα επίπεδα γλυκόζης τους να διατηρούνται επιτυχώς εντός του εύρους [70 – 180] mg/dl. Στους ασθενείς 7,8 παρατηρούνται υψηλότερα ποσοστά του χρόνου σε υπογλυκαιμία, με τους δείκτες LGBI να παραμένουν ωστόσο σε σχετικά χαμηλά επίπεδα. Ο **Ενήλικας 7** παρουσιάζει τον λιγότερο επιτυχημένο γλυκαιμικό έλεγχο, καθώς εμφανίζει και το υψηλότερο ποσοστό υπεργλυκαιμίας, με αποτέλεσμα ο δείκτης BGRI να είναι ο υψηλότερος εκ των ασθενών. Συνολικά, παρατηρείται επιτυχημένος γλυκαιμικός έλεγχος για τον πληθυσμό των ενήλικων ασθενών, με την αποφυγή έντονων υπέρ και υπογλυκαιμικών επεισοδίων και την επίτευξη χαμηλών δεικτών κινδύνου.

ΕΦΗΒΟΙ

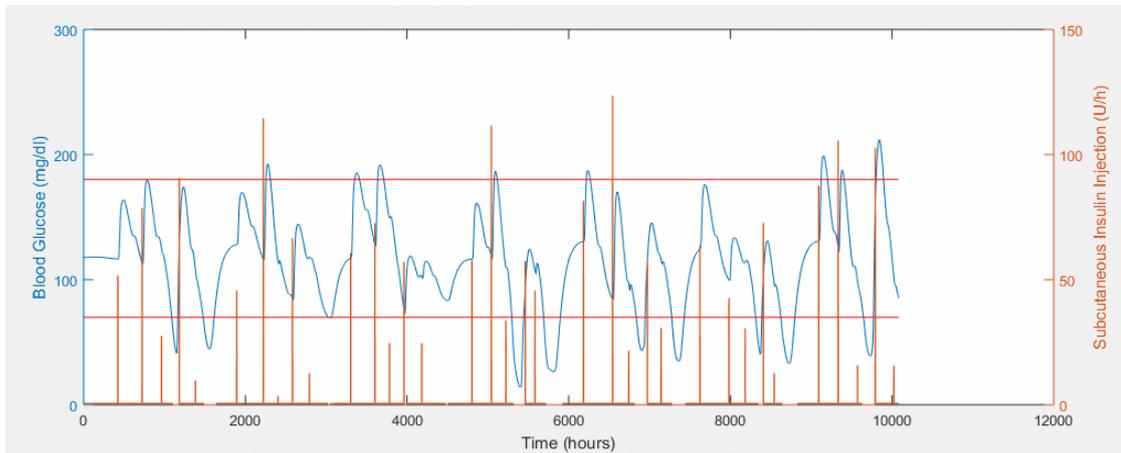


Σχήμα 5.3: Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τους Εφήβους 1, 2, 3. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)

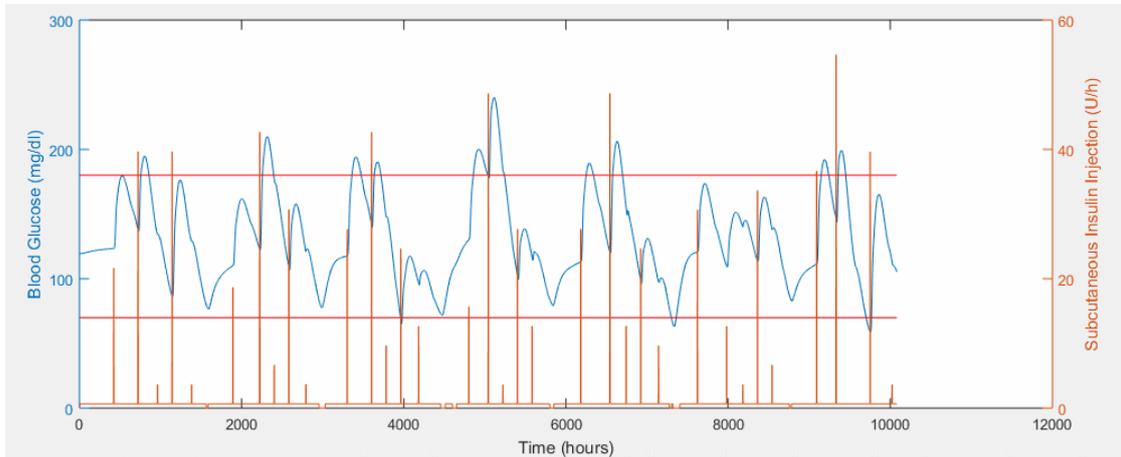
ΕΦΗΒΟΣ 4



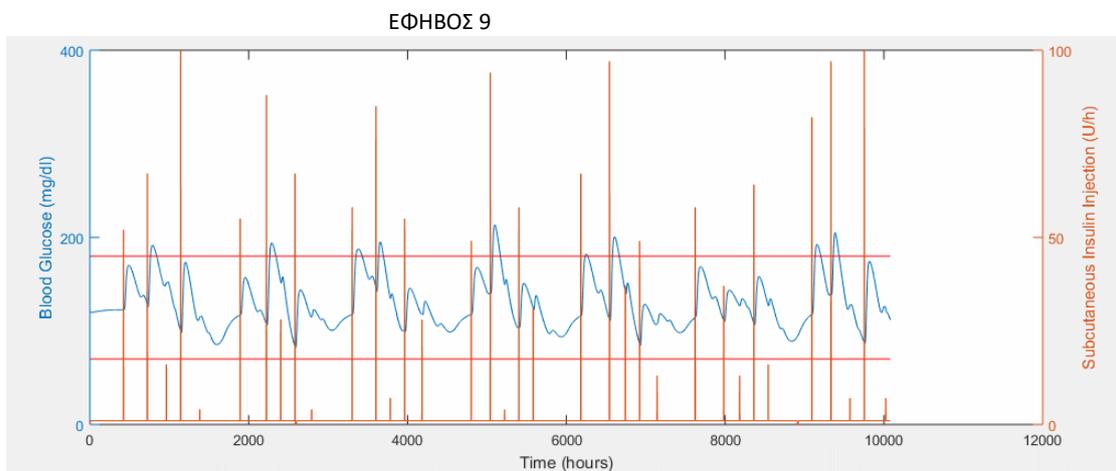
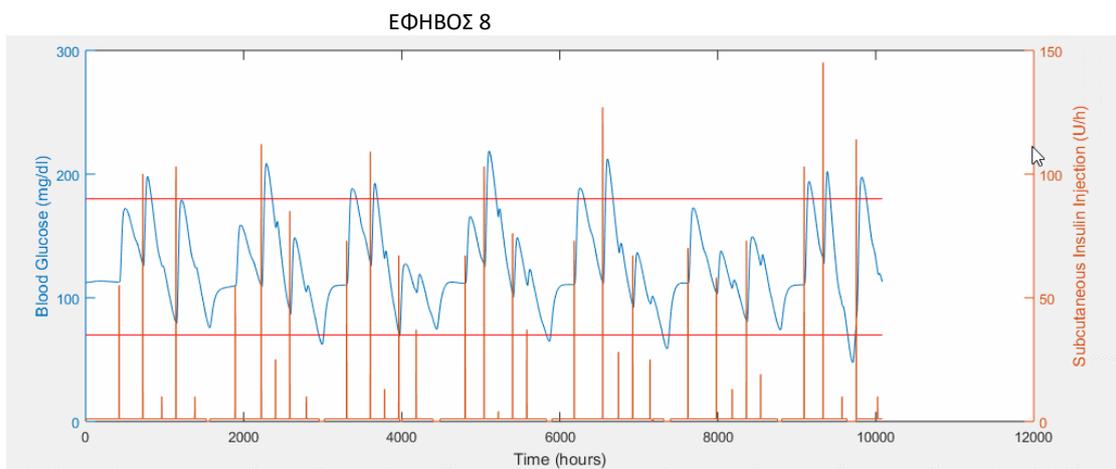
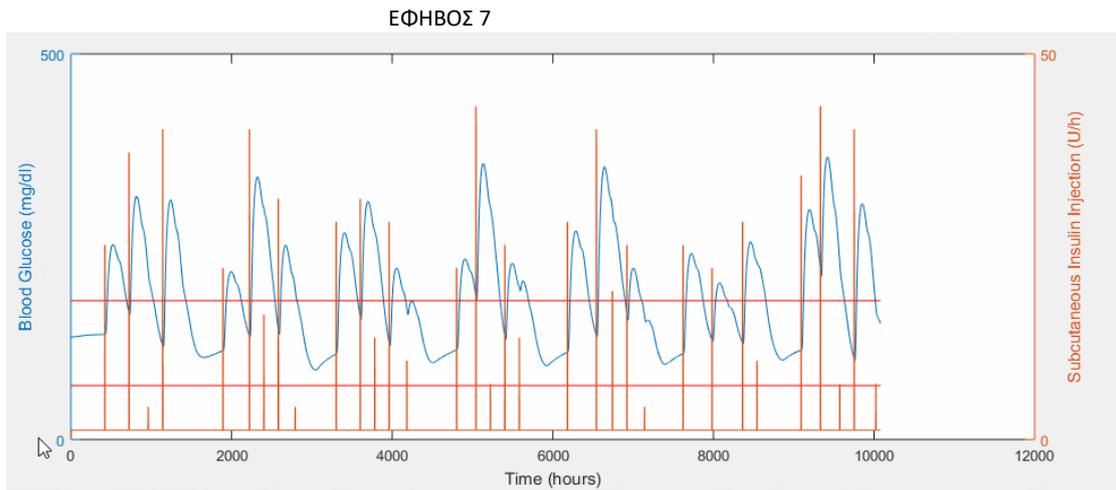
ΕΦΗΒΟΣ 5



ΕΦΗΒΟΣ 6

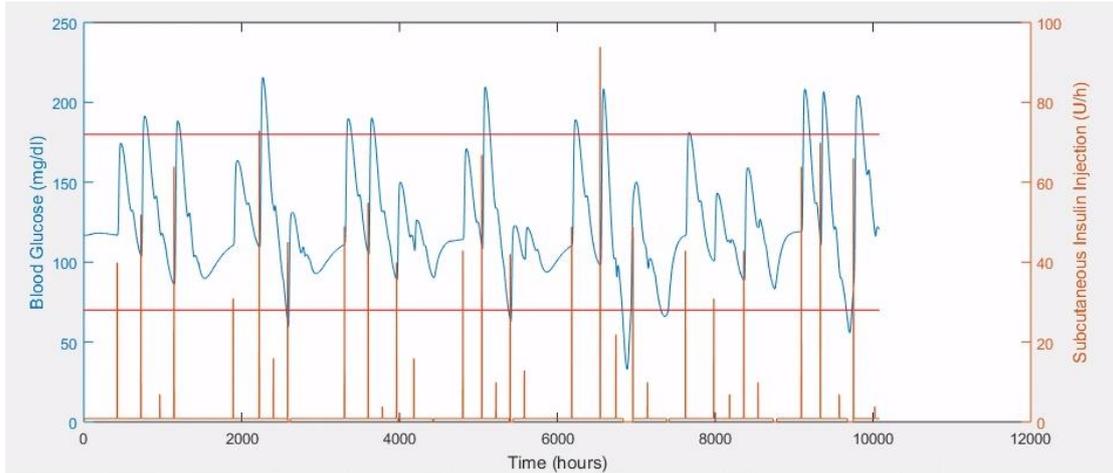


Σχήμα 5.3(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τους Εφήβους 4,5,6. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)

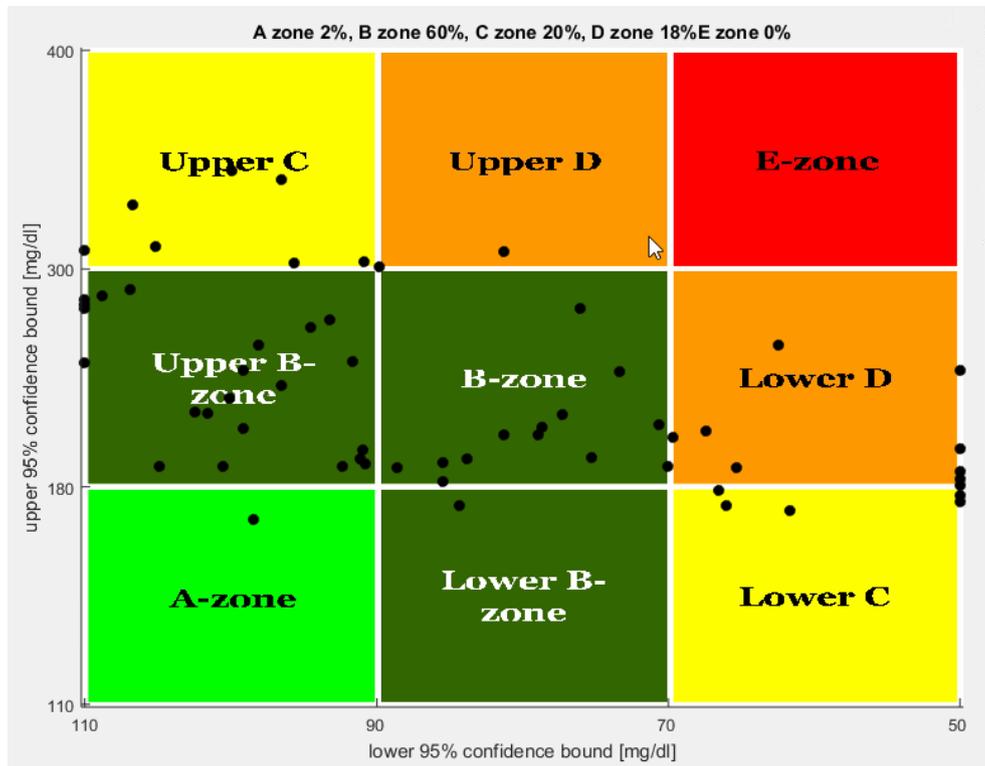


Σχήμα 5.3(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τους Εφήβους 7,8,9. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)

ΕΦΗΒΟΣ 10



Σχήμα 5.3(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τον Έφηβο 10. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)



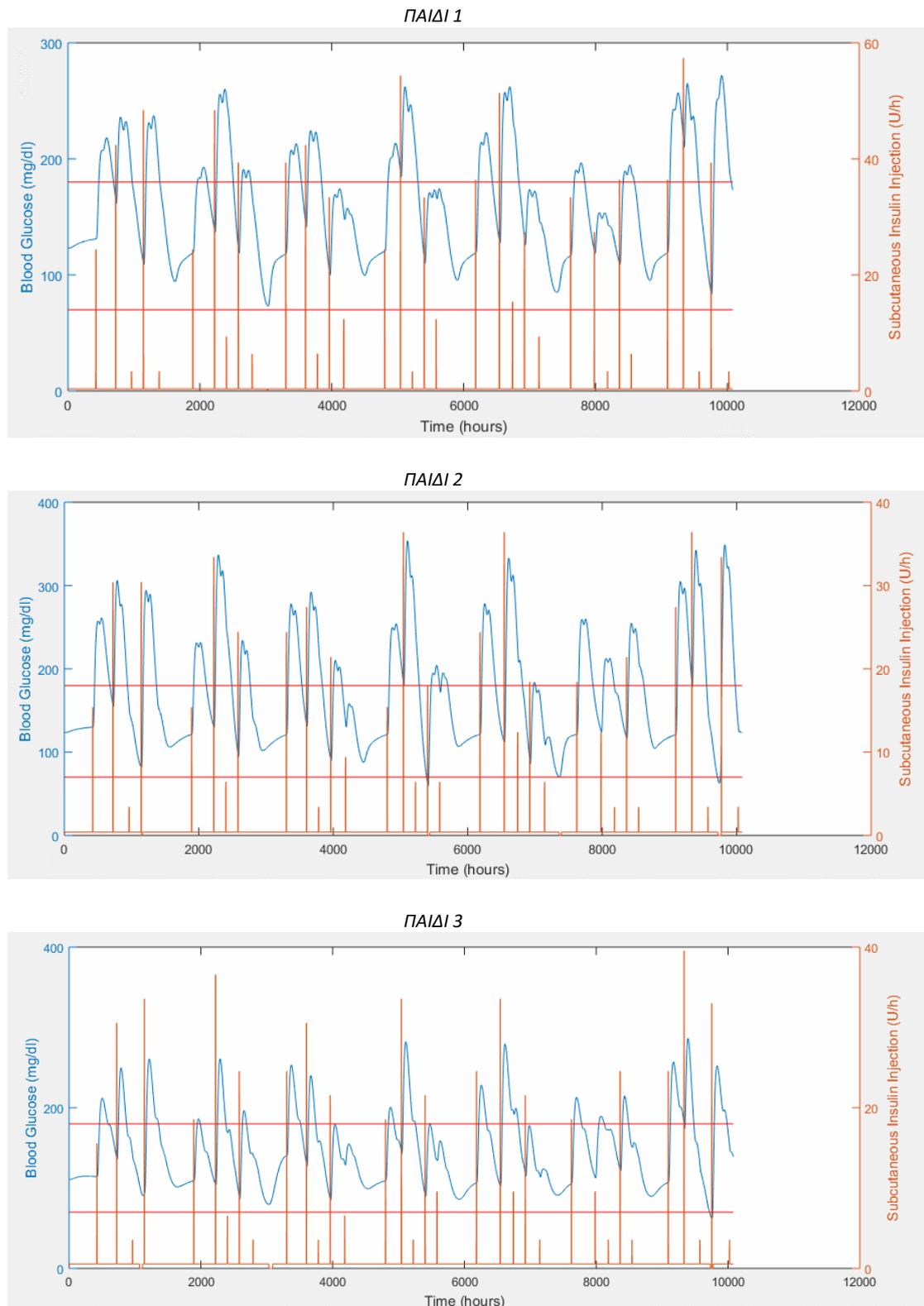
Σχήμα 5.4: Το διάγραμμα CVGA για τους έφηβους ασθενείς, με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη, σε προσομοίωση διάρκειας 7 ημερών.

Πίνακας 5.5: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα για τους έφηβους ασθενείς με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη

Ασθενείς	Μέση τιμή	Μέση προγευματική τιμή γλυκόζης	Μέση μεταγευματική τιμή γλυκόζης	% χρόνου σε υπογλυκαιμία	% χρόνου σε ευγλυκαιμία	% χρόνου σε υπεργλυκαιμία	LBGI	HBGI	BGRI	% A+B	% E+F
Έφηβος 1	163.64	152.90	207.26	0.00	63.01	36.99	0.08	7.12	7.19	50.00	0.00
Έφηβος 2	163.67	148.23	205.15	0.00	68.27	31.73	0.01	6.21	6.22	55.30	0.00
Έφηβος 3	142.88	143.38	159.33	0.14	84.35	15.51	0.14	3.23	3.37	65.11	0.00
Έφηβος 4	156.33	157.13	194.74	3.20	62.64	34.15	0.97	6.38	7.36	48.91	1.60
Έφηβος 5	115.26	108.80	131.62	12.29	82.91	4.80	4.27	1.27	5.54	61.94	9.91
Έφηβος 6	132.36	130.84	151.14	1.47	86.64	11.89	0.54	2.44	2.98	63.20	0.18
Έφηβος 7	187.24	187.41	235.53	0.00	50.38	49.62	0.05	11.38	11.43	39.52	2.45
Έφηβος 8	125.40	119.26	145.52	3.00	89.05	7.96	0.76	1.72	2.48	65.40	0.87
Έφηβος 9	130.07	125.07	148.67	0.00	93.49	6.51	0.14	1.69	1.84	78.14	0.00
Έφηβος 10	122.78	110.59	141.15	3.40	88.90	7.70	0.78	1.40	2.18	70.14	1.22

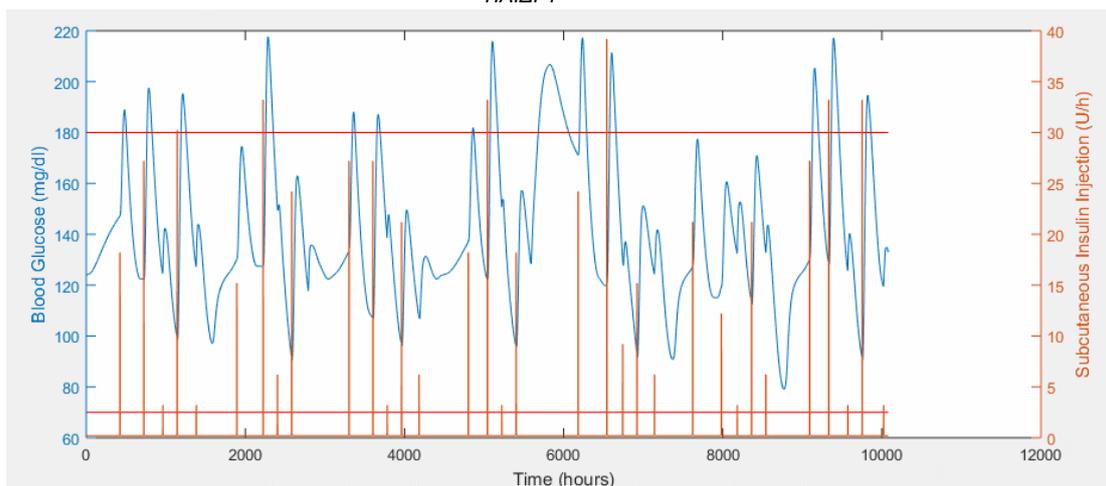
Παρατηρώντας τα παραπάνω διαγράμματα, φαίνεται πως ο γλυκαιμικός έλεγχος στην περίπτωση των εφήβων αποτελεί λιγότερο επιτυχημένος σε σχέση με αυτόν των ενηλίκων. Πιο συγκεκριμένα, ορισμένοι ασθενείς (**Έφηβοι 1,2,4 και 8**) εμφανίζουν επεισόδια υπεργλυκαιμίας, που υπερβαίνουν την κρίσιμη τιμή του 280 mg/dl . Αυτό αποτυπώνεται και στο CVGA, όπου αρκετά σημεία βρίσκονται στην ζώνη Άνω C και σημαίνει ότι στις περιπτώσεις αυτές η διαχείριση των υπεργλυκαιμιών είναι ανεπαρκής. Επιπρόσθετα, εμφανίζονται ορισμένες υπογλυκαιμίες, με την κρισιμότερη αυτών να εμφανίζεται στον **Έφηβο 5**, στον οποίο όπως φαίνεται στον **Πίνακα 5.5**, το ποσοστό παραμονής σε υπογλυκαιμία φτάνει το 12.3%. Υπογλυκαιμίες, μικρότερης έντασης και διάρκειας, εμφανίζονται και στους **Εφήβους 4 και 10**. Αποτέλεσμα αυτών είναι η ύπαρξη σημείων στις ζώνες Κάτω C και D, όπου δεν γίνεται αποτελεσματική αντιμετώπιση των υπογλυκαιμιών. Σε ευρύτερο πλαίσιο παρατηρείται για τους υπόλοιπους ασθενείς επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος, όπως για παράδειγμα στους **Εφήβους 3,6 και 9** με πολύ μικρότερα υπεργλυκαιμικά επεισόδια, που φτάνουν λίγο πάνω της τιμής των 200 mg/dl . Η πλειοψηφία των σημείων βρίσκεται στις ζώνες B και C, με ποσοστά 60% και 20% αντίστοιχα, ενώ ακολουθεί η ζώνη D με ποσοστό 18%, λόγω των υπογλυκαιμιών που παρατηρήθηκαν. Η χαμηλότερη απόδοση του συστήματος στην κατηγορία των Εφήβων πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι σε γενικότερα πλαίσια είναι δύσκολος ο γλυκαιμικός έλεγχος τους. Υπάρχουν ενδείξεις πως στην περίοδο της εφηβείας αυξάνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη με αποτέλεσμα οι χορηγούμενες δόσεις να μην είναι επαρκείς για την διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός των φυσιολογικών τιμών της [91].

ΠΑΙΔΙΑ

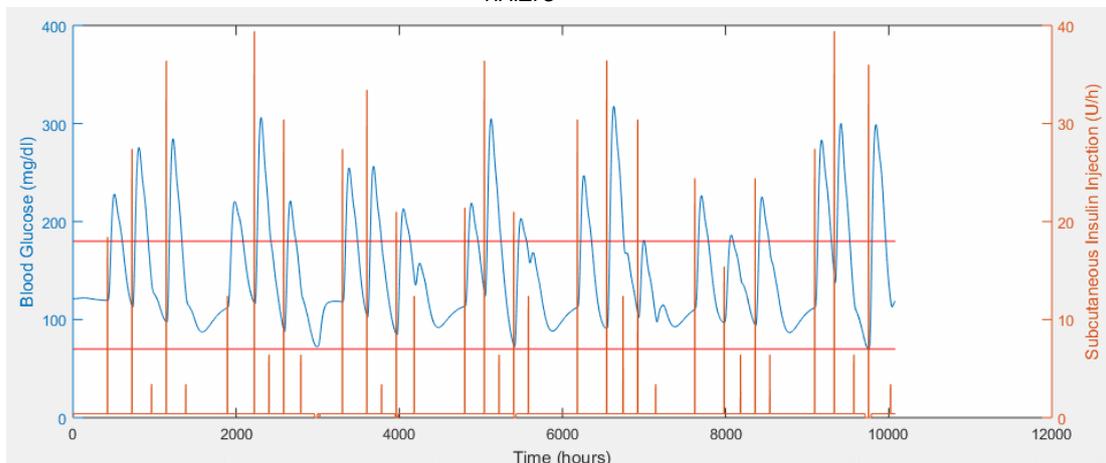


Σχήμα 5.5: Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τα Παιδιά 1,2,3. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές

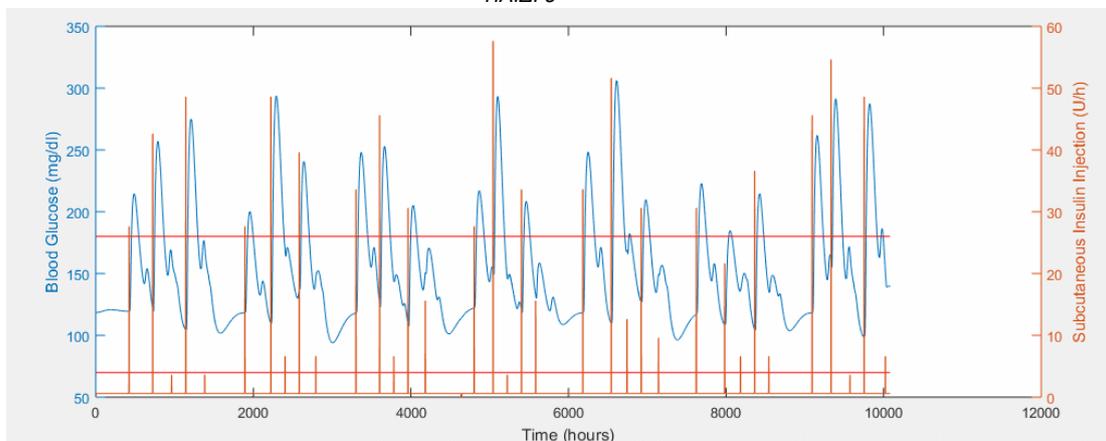
ΠΑΙΔΙ 4



ΠΑΙΔΙ 5

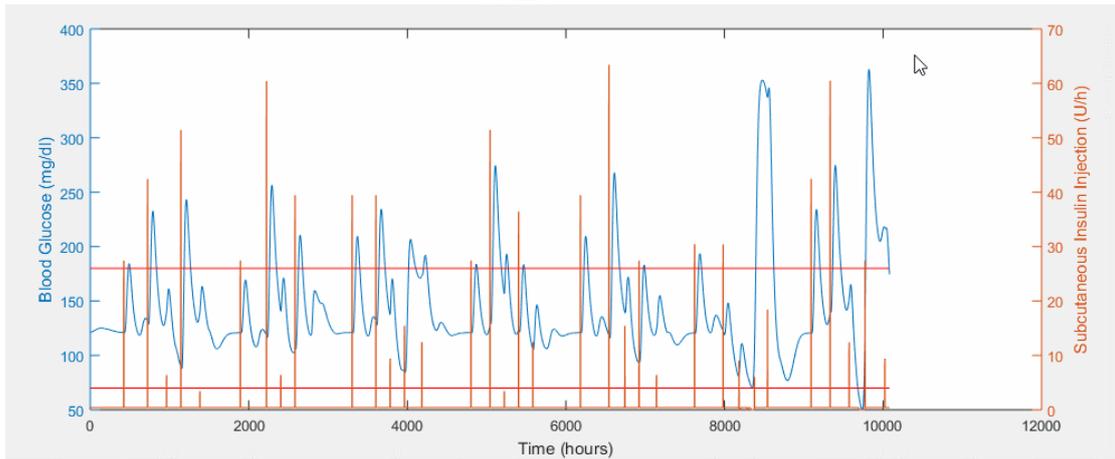


ΠΑΙΔΙ 6

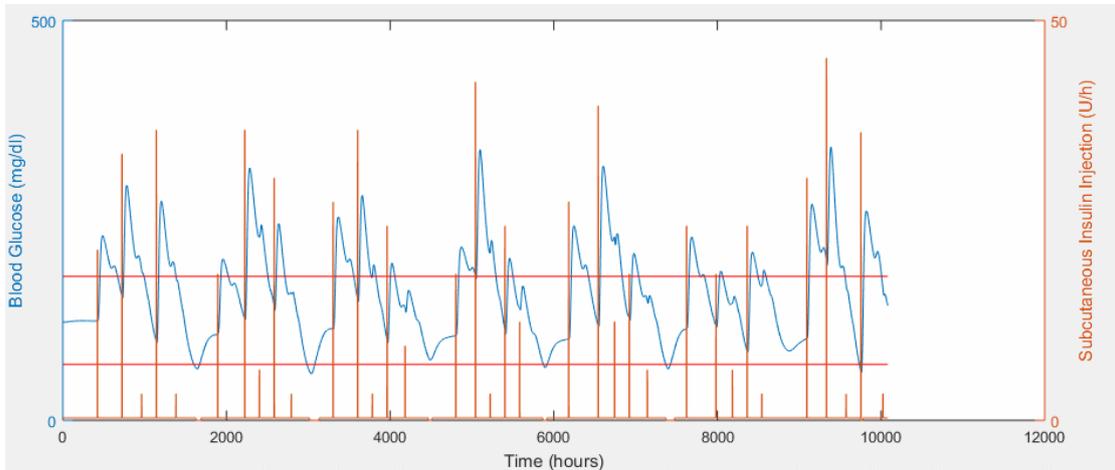


Σχήμα 5.5(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τα Παιδιά 4,5,6. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές

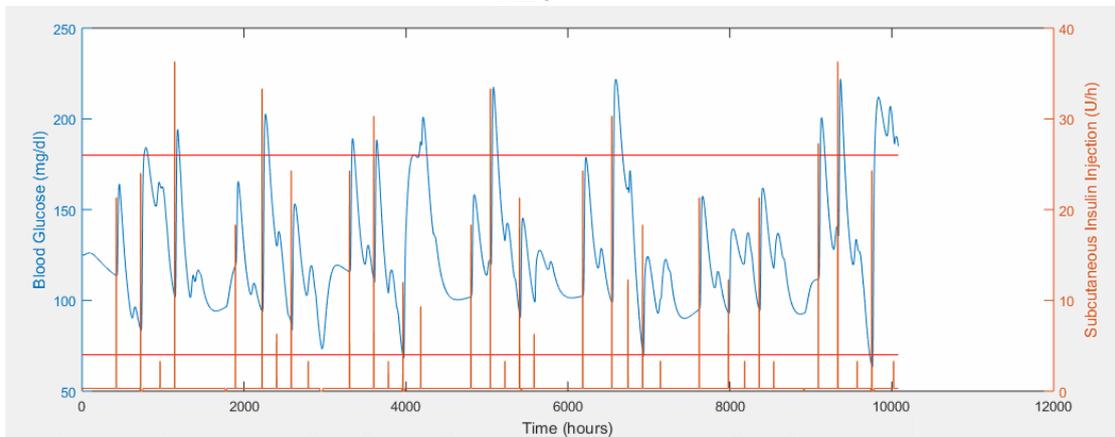
ΠΑΙΔΙ 7



ΠΑΙΔΙ 8

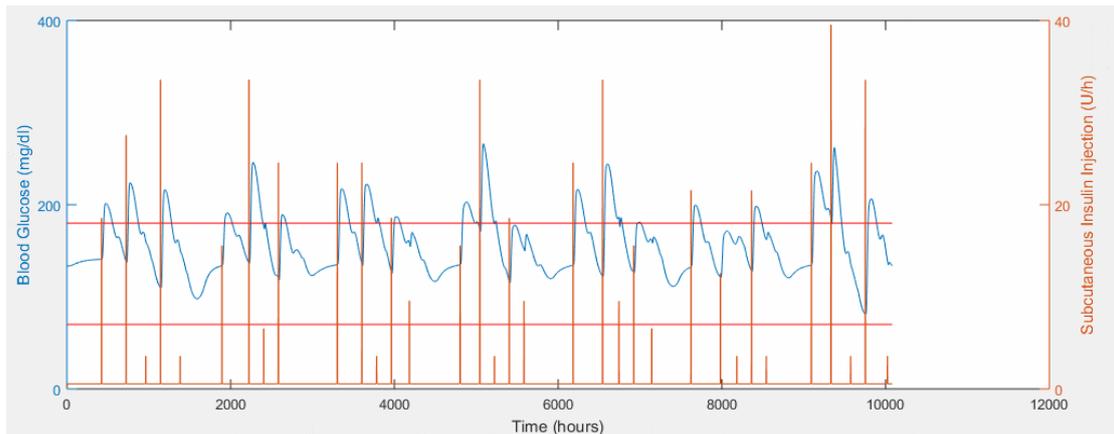


ΠΑΙΔΙ 9

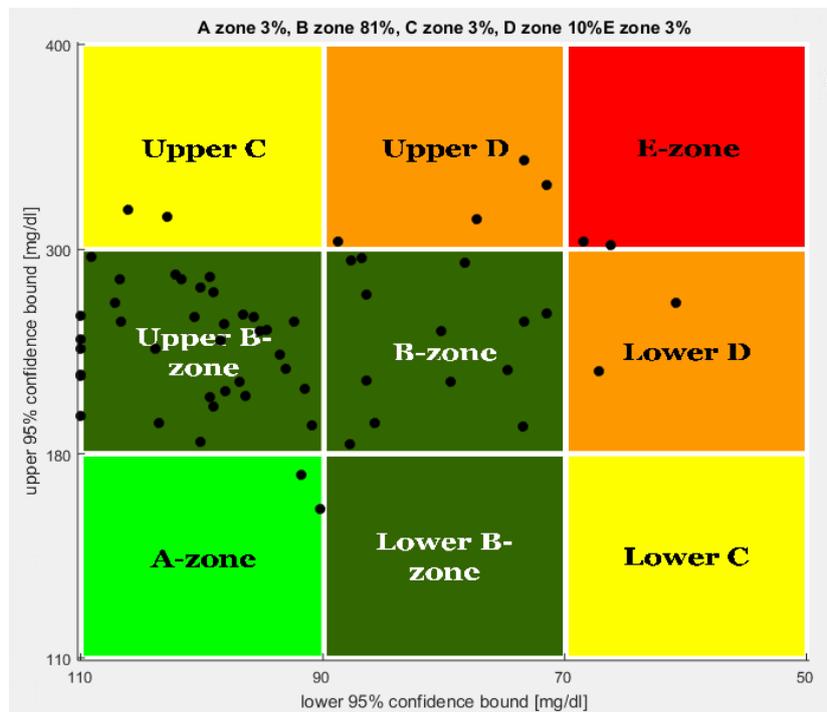


Σχήμα 5.5(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τα Παιδιά 7,8,9. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές

ΠΑΙΔΙ 10



Σχήμα 5.5(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη για το Παιδί 10. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές



Σχήμα 5.6: Το διάγραμμα CVGA για τα παιδιά ασθενείς, με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη, σε προσομοίωση διάρκειας 7 ημερών.

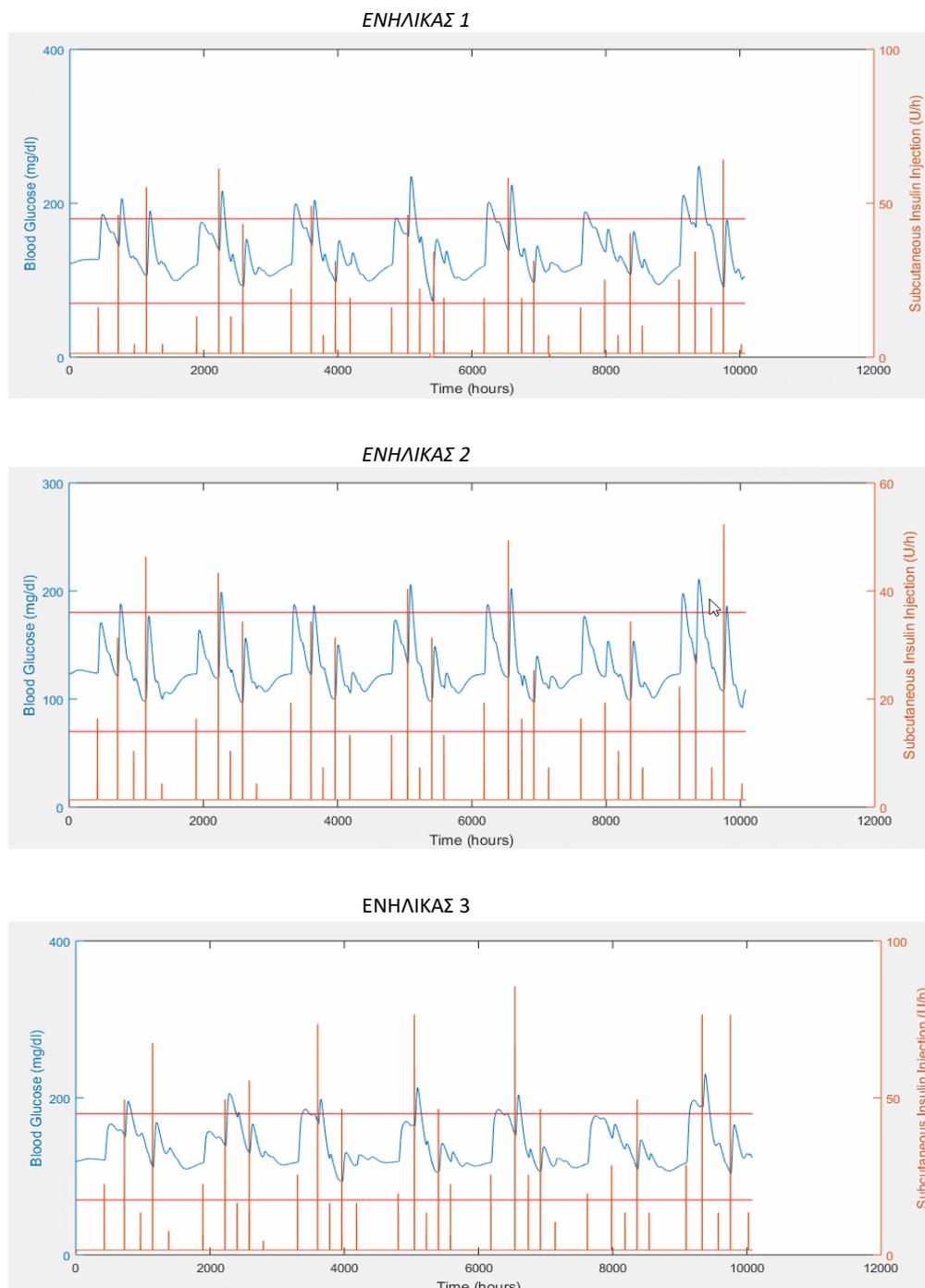
Πίνακας 5.6: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα για τα παιδιά ασθενείς με σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη

Ασθενείς	Μέση τιμή	Μέση προγευματική τιμή γλυκόζης	Μέση μεταγευματική τιμή γλυκόζης	% χρόνου σε υπογλυκαιμία	% χρόνου σε ευγλυκαιμία	% χρόνου σε υπεργλυκαιμία	LBGI	HBGI	BGRI	% A+B	% E+F
Παιδί 1	161.76	165.39	188.22	0.00	64.65	35.35	0.12	6.41	6.53	53.79	0.59
Παιδί 2	174.31	164.20	216.91	0.77	58.15	41.08	0.18	9.24	9.42	44.59	0.40
Παιδί 3	148.31	138.87	186.64	0.49	75.39	24.12	0.25	4.61	4.86	59.04	0.00
Παιδί 4	140.56	129.09	158.62	0.00	87.68	12.32	0.07	2.59	2.66	70.68	0.00
Παιδί 5	149.22	140.69	194.80	0.14	72.55	27.31	0.30	5.33	5.63	54.46	0.00
Παιδί 6	153.79	139.58	194.61	0.00	77.25	22.75	0.03	4.86	4.89	62.11	0.00
Παιδί 7	144.56	131.97	179.58	0.77	82.59	16.64	0.23	3.79	4.03	68.05	0.66
Παιδί 8	159.31	153.00	202.23	3.00	60.70	36.31	0.63	6.70	7.33	46.66	0.37
Παιδί 9	126.48	116.33	146.73	0.57	90.45	8.99	0.30	1.57	1.86	77.36	0.00
Παιδί 10	157.14	149.73	180.35	0.00	76.21	23.79	0.02	4.73	4.75	47.77	0.00

Από τα γραφήματα που προέκυψαν από την προσομοίωση των παιδιών ασθενών, προκύπτει καταρχάς πως αποφεύγονται εν γένει τα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Τα σημαντικότερα παρατηρούνται στα **Παιδιά 7 και 8**, όπου η συγκέντρωση γλυκόζης φτάνει στο 50 mg/dl και λίγο κάτω από 70 mg/dl αντίστοιχα. Το γεγονός αυτό αποτυπώνεται από το χαμηλό ποσοστό εμφάνισης σημείων στην Κάτω ζώνη D αλλά και από τον συγκεντρωτικό Πίνακα 5.6, όπου το ποσοστό χρόνου σε υπογλυκαιμία είναι αρκετά μικρό με εξαίρεση τον ασθενή 8, στον οποίο ισούται με 3%. Από την άλλη πλευρά, εμφανίζονται σε όλα τα παιδιά περιστατικά υπεργλυκαιμίας. Αυτό γίνεται φανερό αρχικά στα διαγράμματα, όπου υπάρχουν λιγότερο σοβαρά περιστατικά (**Παιδί 4, 9 και 10**) και αρκετά σοβαρά περιστατικά (**Παιδί 2, 5, 6 και 7**), από την άποψη της μέγιστης τιμής γλυκόζης στην οποία φτάνουν. Σε δεύτερο επίπεδο, γίνεται αντιληπτό από το διάγραμμα CVGA, στο οποίο παρατηρείται η ύπαρξη ορισμένων σημείων στην Άνω D ζώνη, με ποσοστό 10% και με ποσοστό 3% στην ζώνη E. Πρέπει να επισημανθεί, ωστόσο, ότι η πλειοψηφία των σημείων βρίσκεται στην ζώνη B με ποσοστό 81%, ενώ στις ζώνες A+B με ποσοστό 84%. Αυτό υποδηλώνει, όπως προαναφέρθηκε, πως υπάρχει μικρή απόκλιση από τον βέλτιστο έλεγχο με τάσεις υπεργλυκαιμίας. Τέλος, στον συγκεντρωτικό Πίνακα 5.6 μπορούν να επιβεβαιωθούν όλες οι παραπάνω πληροφορίες, με την κυρίαρχη παρουσία των υπεργλυκαιμιών σε όλους σχεδόν τους ασθενείς.

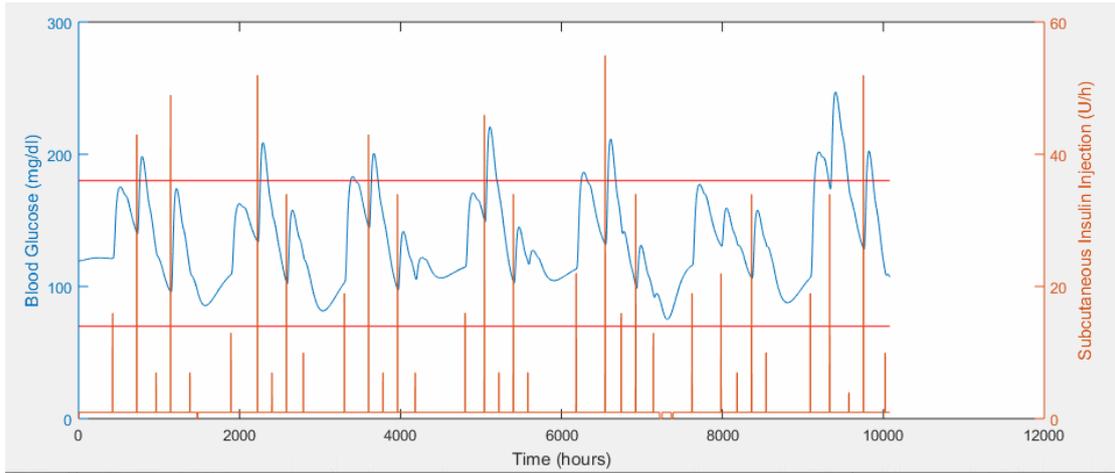
5.2.2 *In silico* Αξιολόγηση του Συστήματος με Προσομοίωση της Μεταβλητότητας της Ευαισθησίας στην Ινσουλίνη κατά την Διάρκεια της Ημέρας

ΕΝΗΛΙΚΕΣ

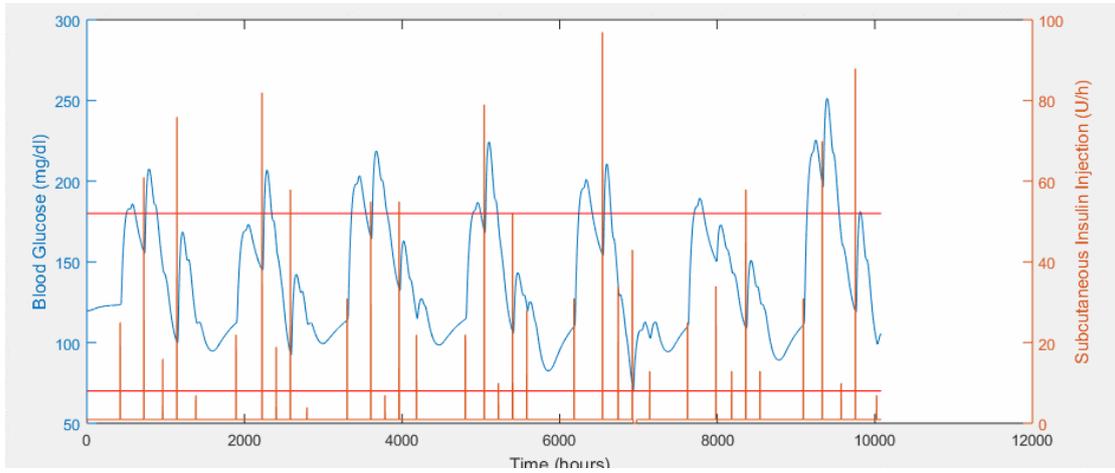


Σχήμα 5.7: Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τους Ενήλικες 1,2,3. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)

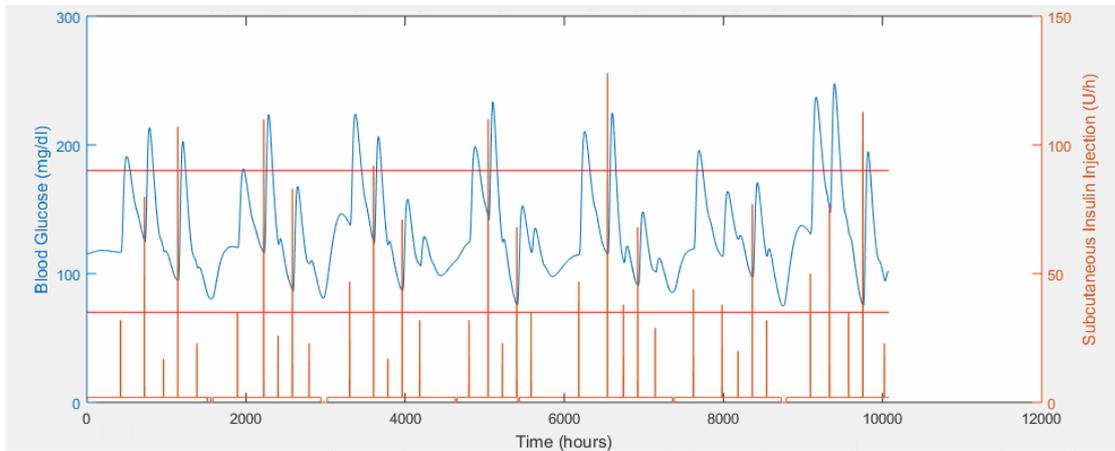
ΕΝΗΛΙΚΑΣ 4



ΕΝΗΛΙΚΑΣ 5

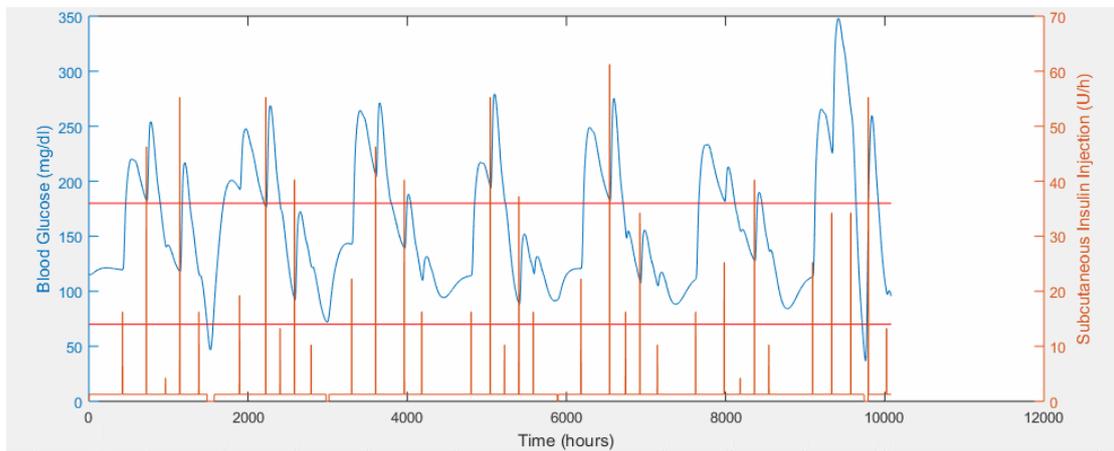


ΕΝΗΛΙΚΑΣ 6

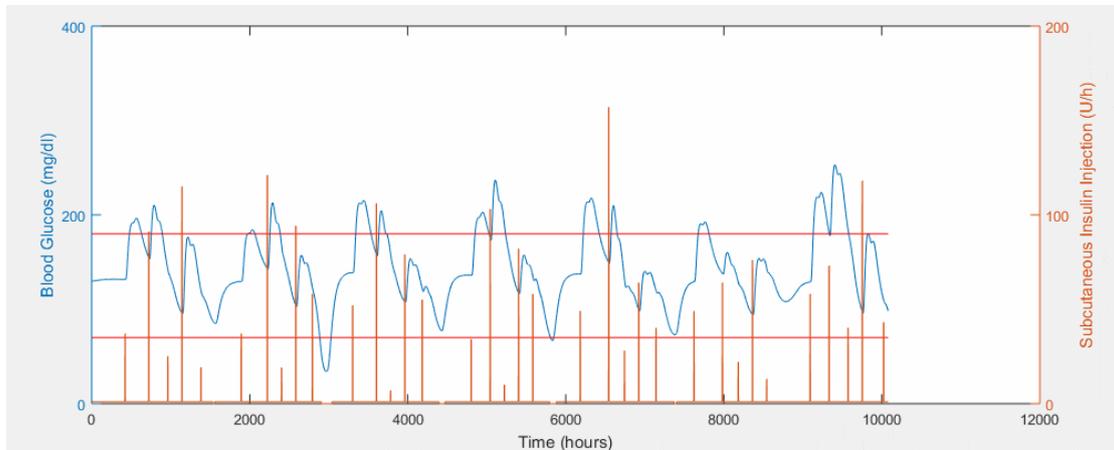


Σχήμα 5.7(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τους Ενήλικες 4,5,6. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)

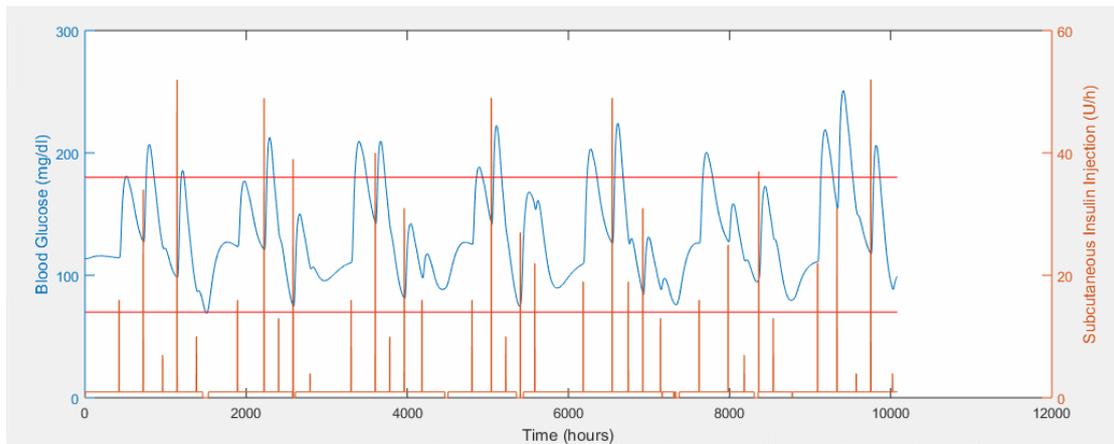
ΕΝΗΛΙΚΑΣ 7



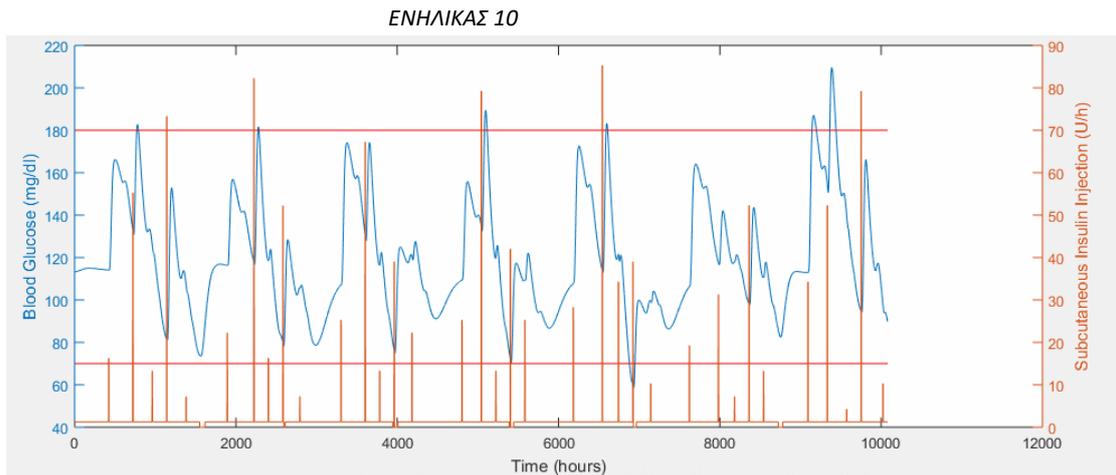
ΕΝΗΛΙΚΑΣ 8



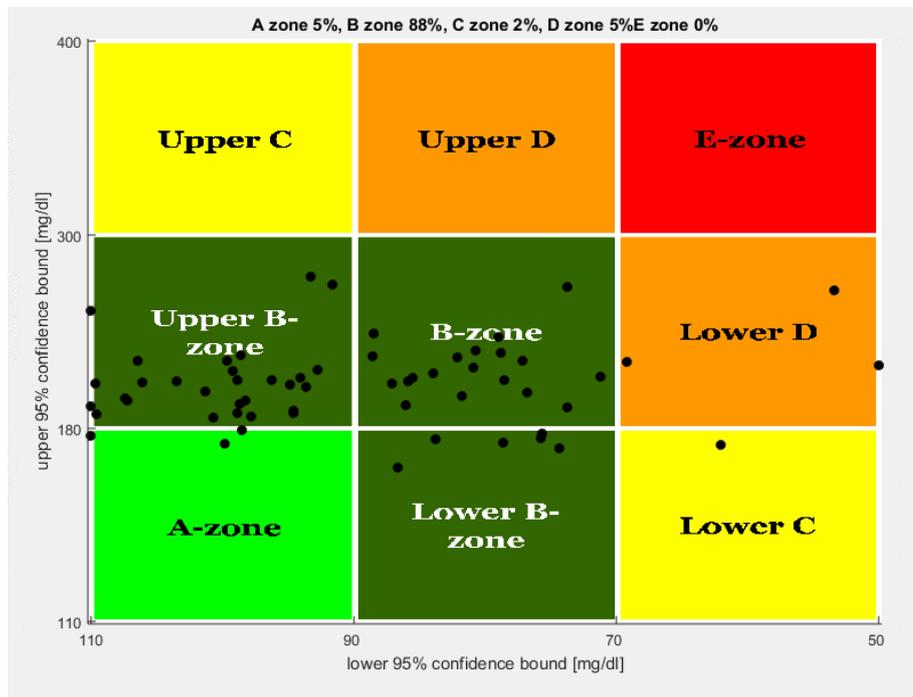
ΕΝΗΛΙΚΑΣ 9



Σχήμα 5.7(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος για τους με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη Ενήλικες 7,8,9. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)



Σχήμα 5.7(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τον Ενήλικα 10. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)



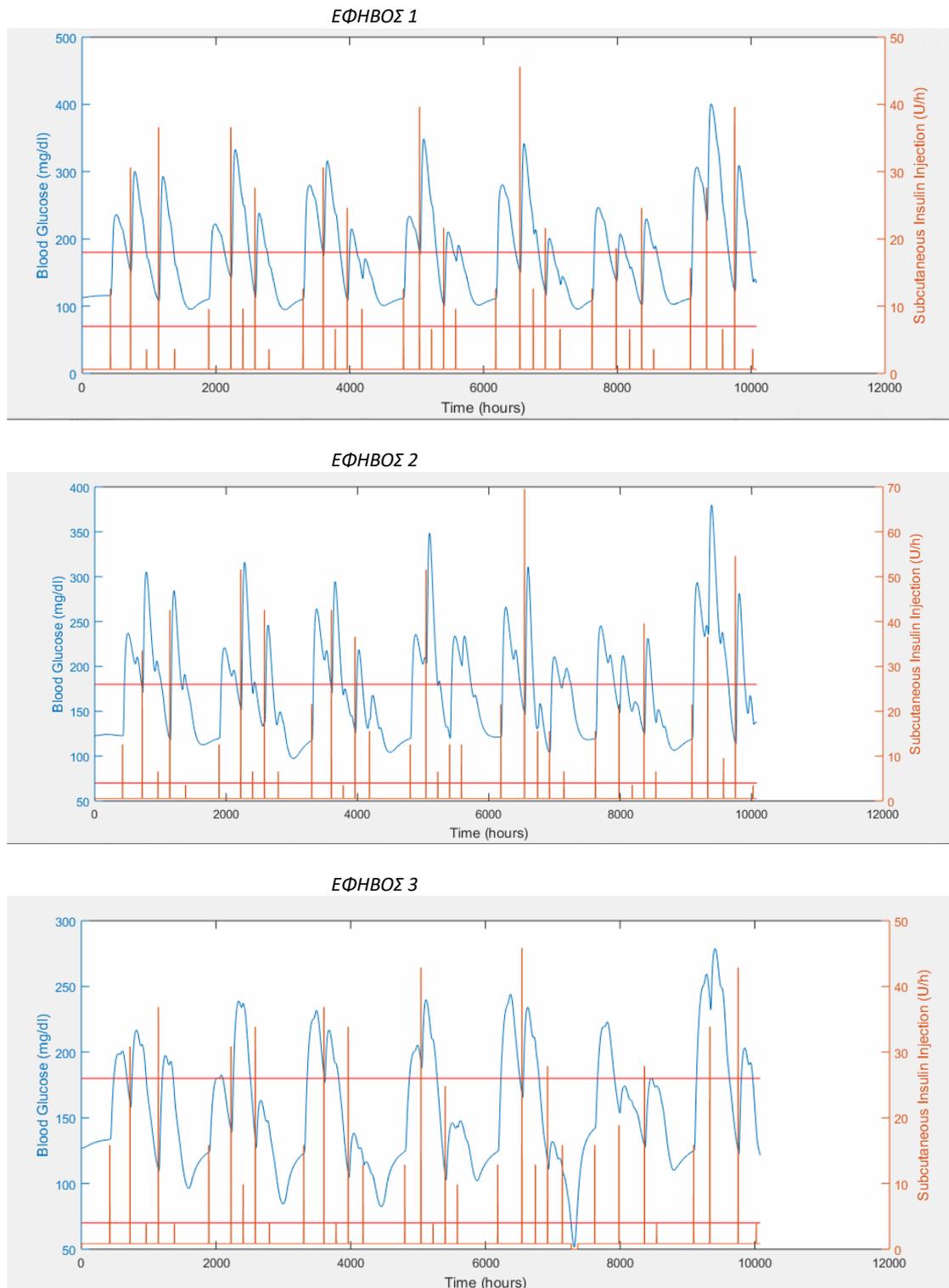
Σχήμα 5.8: Το διάγραμμα CVGA για τους ενήλικες ασθενείς, με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη, σε προσομοίωση διάρκειας 7 ημερών.

Πίνακας 5.7: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα για τους ενήλικες ασθενείς με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη

Ασθενείς	Μέση τιμή	Μέση προγευματική τιμή γλυκόζης	Μέση μεταγευματική τιμή γλυκόζης	%χρόνου σε υπογλυκαιμία	%χρόνου σε ευγλυκαιμία	%χρόνου σε υπεργλυκαιμία	LBGI	HBGI	BGRI	% A+B	% E+F
Ενήλικας 1	135.61	127.57	152.93	0.00	89.67	10.33	0.07	2.39	2.46	69.81	0.00
Ενήλικας 2	128.85	118.79	140.47	0.00	95.29	4.71	0.03	1.30	1.34	79.11	0.00
Ενήλικας 3	138.55	133.75	151.32	0.00	90.76	9.24	0.01	2.38	2.39	76.54	0.00
Ενήλικας 4	134.431	132.64	154.07	0.00	89.27	10.73	0.28	2.54	2.83	67.78	0.00
Ενήλικας 5	139.17	138.31	156.37	0.02	82.40	17.58	0.20	3.25	3.45	63.83	0.00
Ενήλικας 6	131.59	120.63	155.78	0.00	88.11	11.89	0.28	2.23	2.51	62.08	0.00
Ενήλικας 7	160.42	155.35	185.25	1.31	61.41	37.28	0.47	7.02	7.49	49.30	1.94
Ενήλικας 8	143.83	143.85	158.83	1.83	78.21	19.97	0.67	3.67	4.34	48.06	1.20
Ενήλικας 9	133.02	125.90	155.22	0.24	85.75	14.02	0.40	2.65	3.05	61.05	0.00
Ενήλικας 10	119.53	114.02	131.95	0.67	97.17	2.15	0.57	1.08	1.65	68.70	0.16

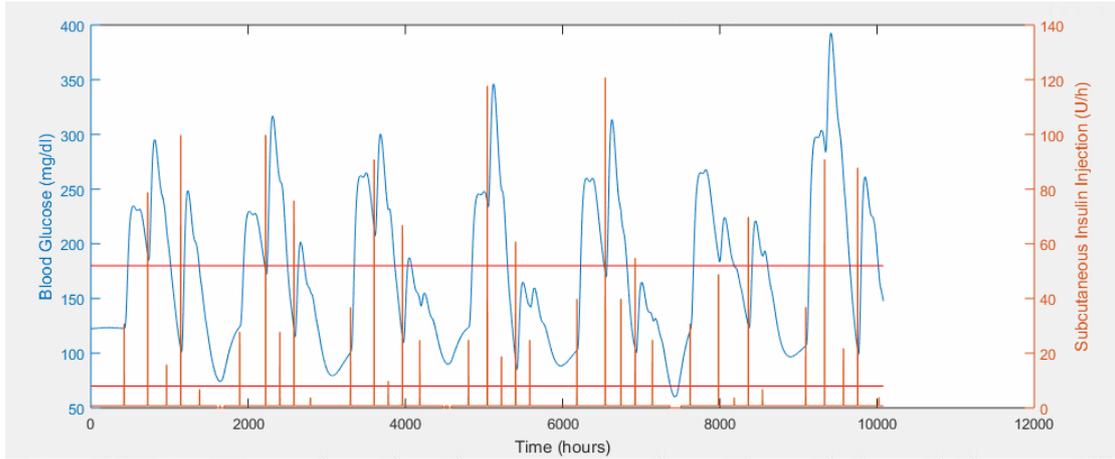
Από τα γραφήματα γλυκόζης – ινσουλίνης των ενηλίκων ασθενών παρατηρείται εν γένει επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος. Αναλυτικότερα, τα επεισόδια υπογλυκαιμιών είναι ελάχιστα, με τα εντονότερα αυτών να εμφανίζονται στους **Ενήλικες 7,8** όπου η συγκέντρωση της γλυκόζης φτάνει σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή να ισούται περίπου με 50 mg/dl . Όπως φαίνεται και από το CVGA, υπάρχουν λίγα σημεία στις ζώνες C και κάτω D, με ποσοστά 5% και 2% αντίστοιχα, ενώ ο δείκτης LBGI διατηρείται σχετικά χαμηλός για όλους τους ασθενείς. Όλα τα παραπάνω, λοιπόν, φανερώνουν την ικανότητα του συστήματος να διαχειριστεί αποτελεσματικά τις υπογλυκαιμίες στους ενήλικους ασθενείς. Αναφορικά με τις υπεργλυκαιμίες φαίνεται πως είναι υπαρκτές σε ελεγχόμενο, ωστόσο, βαθμό. Πιο συγκεκριμένα, ορισμένοι ασθενείς (**Ενήλικες 2, 3 και 10**) εμφανίζουν μεν υπεργλυκαιμίες αλλά σε μικρό βαθμό. Ορισμένοι άλλοι, όπως ο **Ενήλικας 7** αντιμετωπίζει εντονότερες, με την γλυκόζη του σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα να φτάνει τα 350 mg/dl . Τα στοιχεία αυτά γίνονται αντιληπτά στο CVGA, στο οποίο η πλειοψηφία των σημείων είναι εντός της ζώνης B, με ποσοστό 88 %, ενώ στην A+B με ποσοστό 93%. Έτσι, δεν υπάρχει μεγάλη απόκλιση από τον βέλτιστο γλυκαιμικό έλεγχο, ενώ παρατηρείται κυρίως τάση για υπεργλυκαιμία αλλά και ορισμένα σοβαρότερα τέτοια επεισόδια.

ΕΦΗΒΟΙ

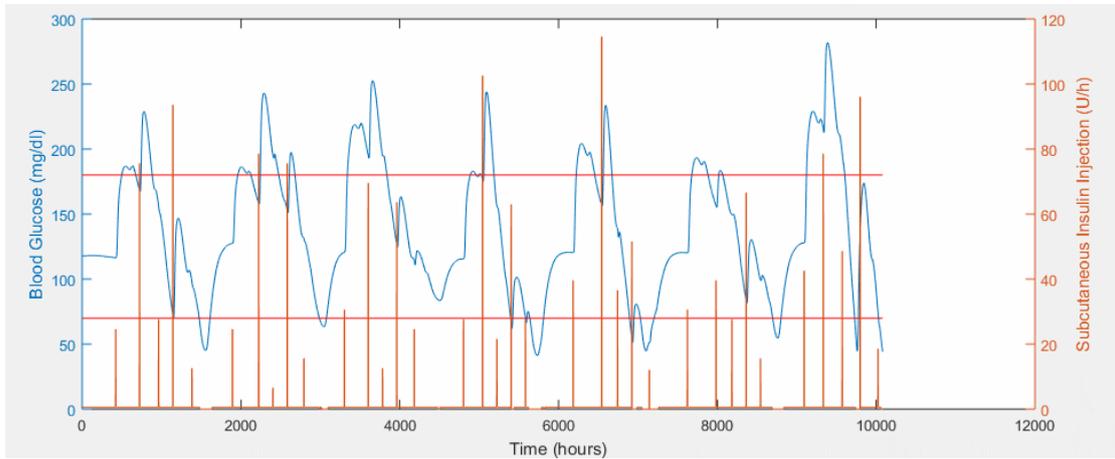


Σχήμα 5.9: Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τους Έφηβους 1,2,3. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)

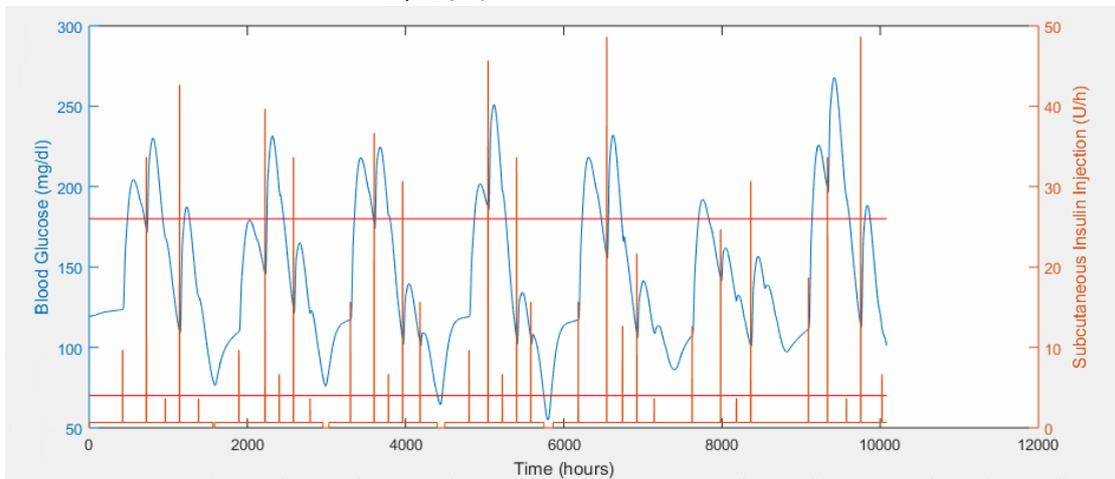
ΕΦΗΒΟΣ 4



ΕΦΗΒΟΣ 5

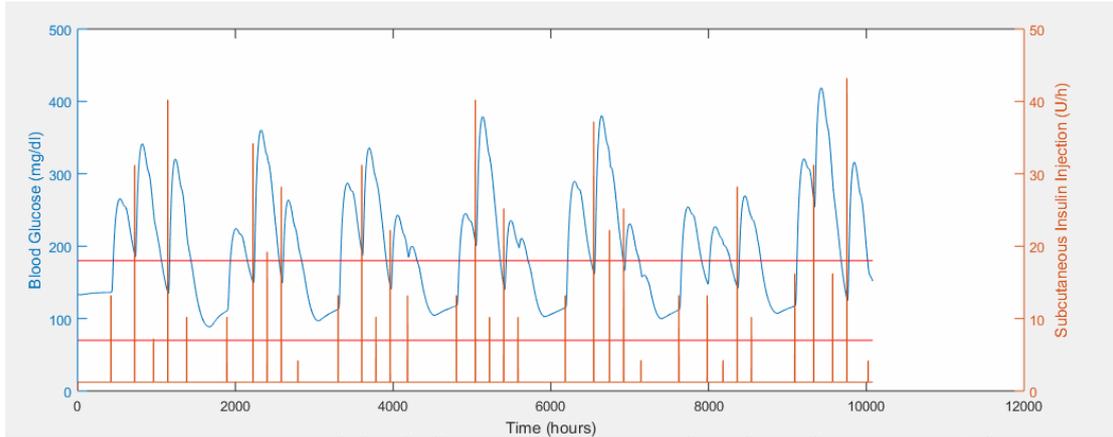


ΕΦΗΒΟΣ 6

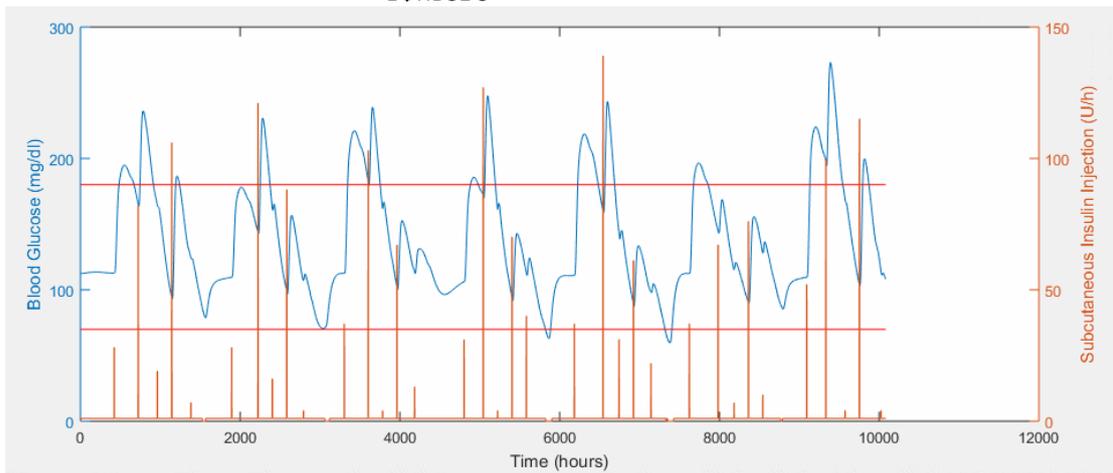


Σχήμα 5.9(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τους Έφηβους 4,5,6. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)

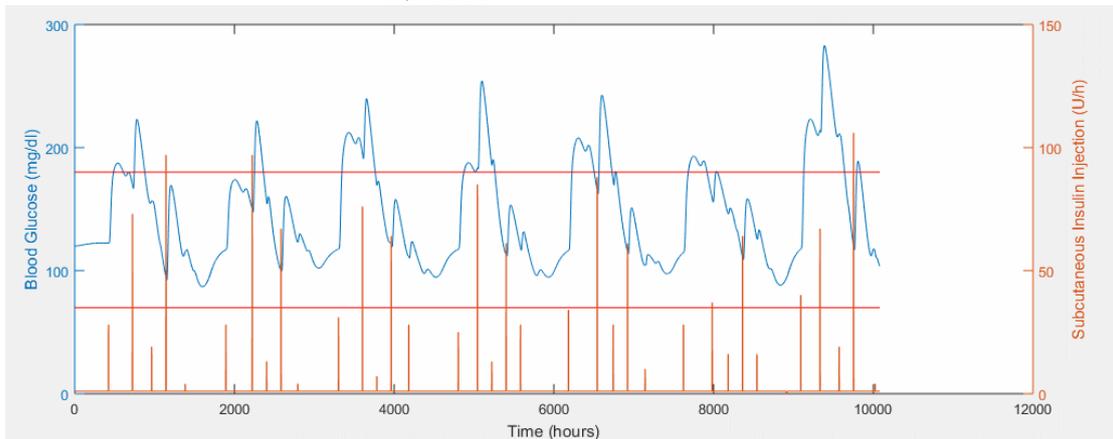
ΕΦΗΒΟΣ 7



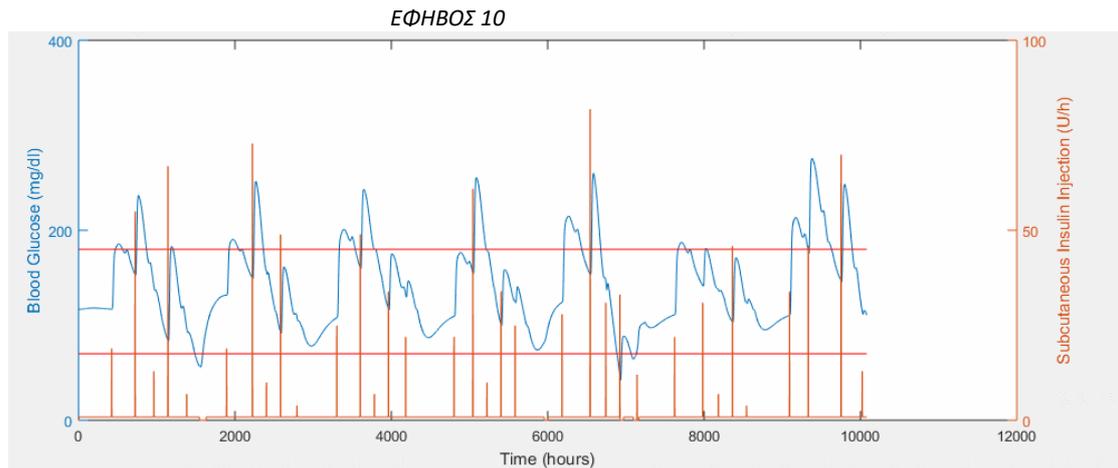
ΕΦΗΒΟΣ 8



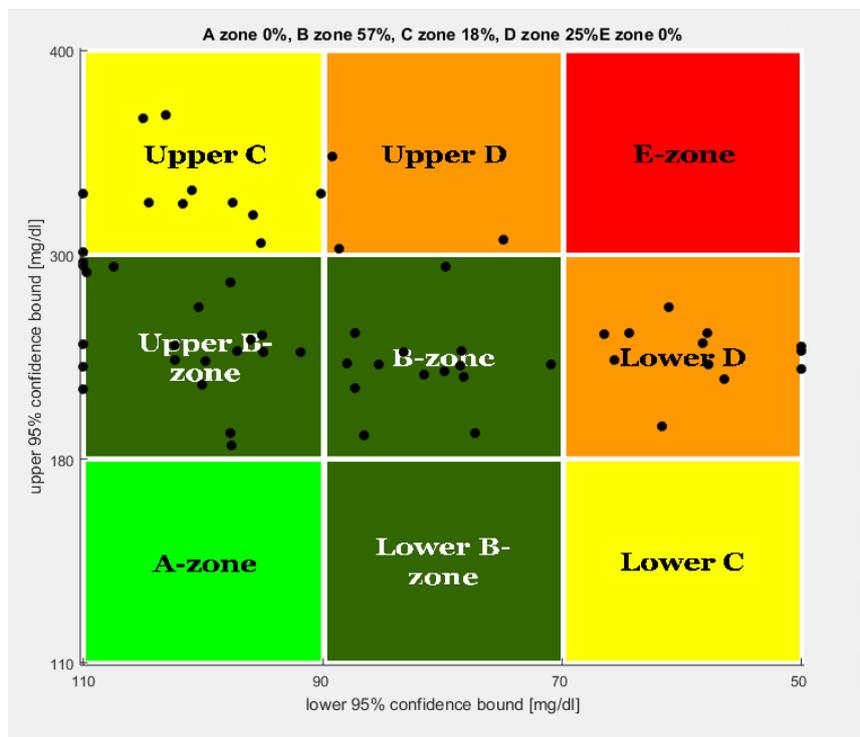
ΕΦΗΒΟΣ 9



Σχήμα 5.9(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τους Έφηβους 7,8,9. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)



Σχήμα 5.9(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τον Έφηβο 10. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές)



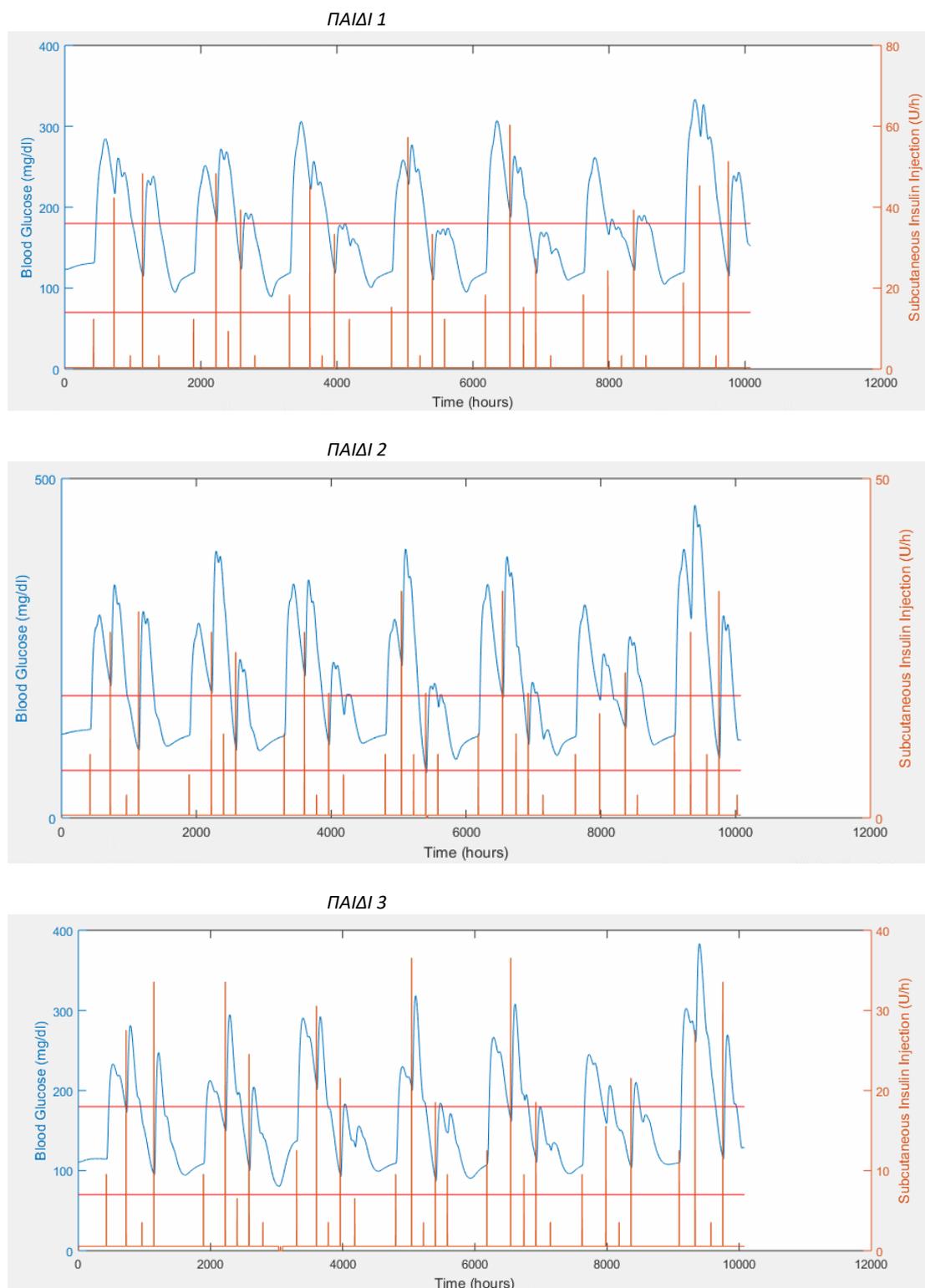
Σχήμα 5.10: Το διάγραμμα CVGA για τους έφηβους ασθενείς, με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη, σε προσομοίωση διάρκειας 7 ημερών.

Πίνακας 5.8: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα για τους έφηβους ασθενείς με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη

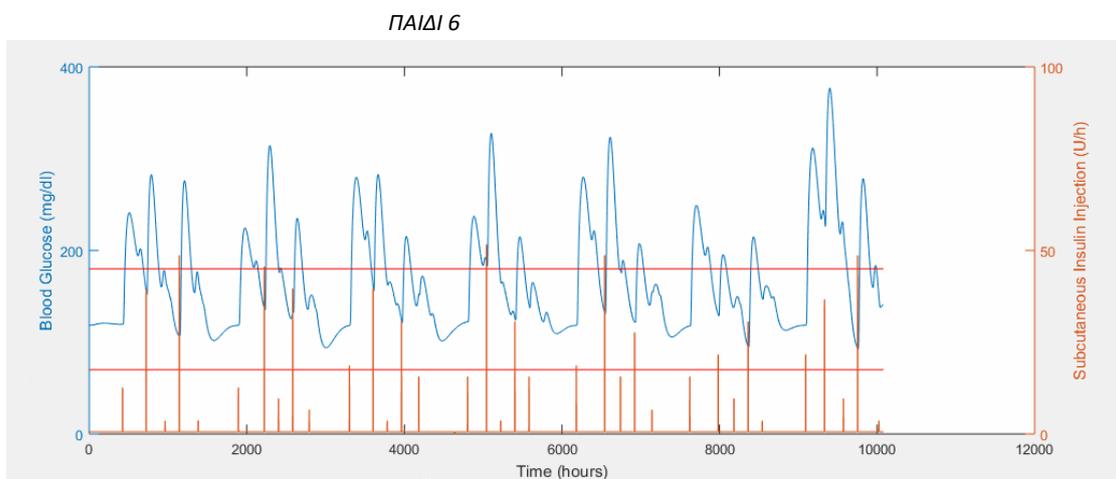
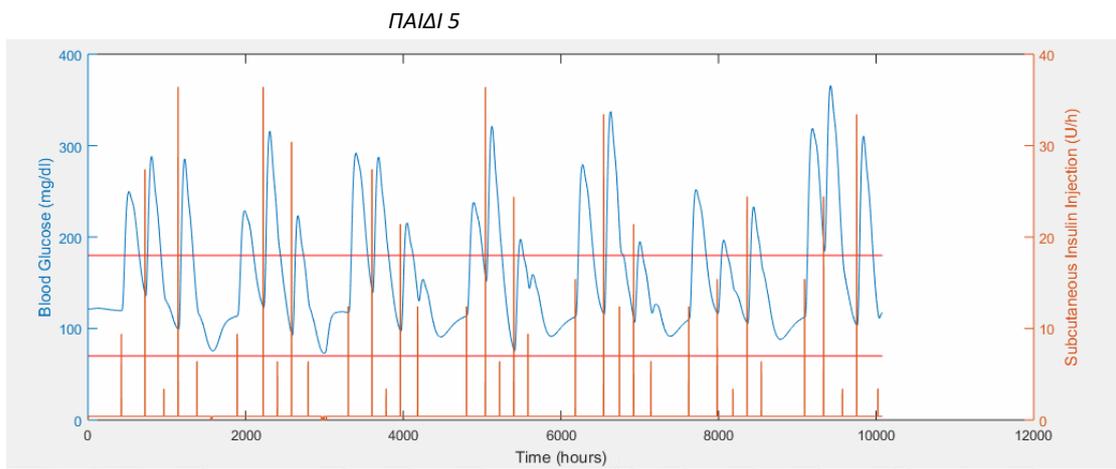
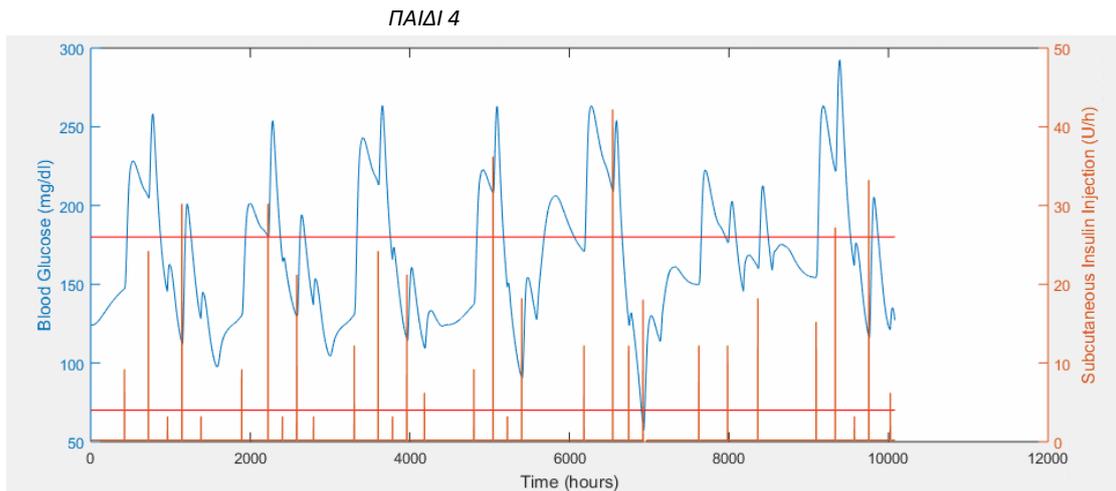
Ασθενείς	Μέση τιμή	Μέση προγευματική τιμή γλυκόζης	Μέση μεταγευματική τιμή γλυκόζης	% χρόνου σε υπογλυκαιμία	% χρόνου σε ευγλυκαιμία	% χρόνου σε υπεργλυκαιμία	LBGI	HBGI	BGRI	% A+B	% E+F
Έφηβος 1	177.19	169.77	222.42	0.00	56.85	43.15	0.06	9.72	9.78	48.20	1.73
Έφηβος 2	174.04	159.90	214.79	0.00	58.23	41.77	0.01	8.31	8.32	48.82	0.00
Έφηβος 3	157.05	161.61	175.05	0.08	67.40	31.79	0.22	5.69	5.91	54.04	0.93
Έφηβος 4	174.00	177.90	212.13	1.04	55.68	43.28	0.40	9.65	10.06	48.11	3.59
Έφηβος 5	138.67	137.72	154.64	8.72	65.51	25.77	1.78	4.24	6.02	46.25	5.00
Έφηβος 6	145.68	146.77	166.42	1.48	72.95	25.57	0.43	4.41	4.84	56.82	0.48
Έφηβος 7	201.14	204.86	251.76	0.00	43.05	56.95	0.05	14.20	14.25	34.03	4.67
Έφηβος 8	140.58	137.10	162.41	1.49	76.54	21.97	0.47	3.81	4.28	56.90	0.16
Έφηβος 9	146.05	145.09	166.17	0.00	75.87	24.13	0.12	4.20	4.32	64.72	0.00
Έφηβος 10	141.77	136.66	164.04	2.28	76.93	20.79	0.68	4.01	4.69	54.00	0.88

Από τα παραπάνω στοιχεία που αφορούν τους εφήβους ασθενείς, παρατηρείται ελλιπής γλυκαιμικός έλεγχος κυρίως αναφορικά με τον έλεγχο των υπεργλυκαιμικών συμβάντων. Πιο αναλυτικά, η επίδραση της μεταβλητότητας της ευαισθησίας σε μια ομάδα ασθενών, που όπως προαναφέρθηκε έχει δυσκολίες στον έλεγχο λόγω αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη είναι φανερή στα γραφήματα. Παρατηρούνται επεισόδια υπεργλυκαιμίας σε όλους τους ασθενείς, με ορισμένα να είναι πιο έντονα (**Έφηβοι 1,2 και 4**), όπου η γλυκόζη φτάνει να ξεπεράσει την τιμή των 350 mg/dl . Ακόμα, ο **Έφηβος 7** παρουσιάζει μεγάλη διάρκεια σε συγκεντρώσεις γλυκόζης άνω των 180 mg/dl , γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τον **Πίνακα 5.8** (56.95 %). Οι υπογλυκαιμίες είναι σχετικά μειωμένες με την μεγαλύτερη να εμφανίζεται και πάλι στον **Έφηβο 5** και έτσι, συνολικά ο δείκτης LBRI είναι χαμηλός αλλά ο HBRI είναι υψηλός. Τέλος, στο γράφημα CVGA η πλειοψηφία των σημείων βρίσκεται στην ζώνη B με 57%, ενώ οι ζώνες C και Κάτω D αντιστοιχούν σε ποσοστά 18% και 25% αντίστοιχα. Έτσι, φαίνεται πως υπάρχει σχετική αδυναμία διαχείρισης των υπεργλυκαιμιών και εμφάνιση υπογλυκαιμιών σε ορισμένες περιπτώσεις.

ΠΑΙΔΙΑ

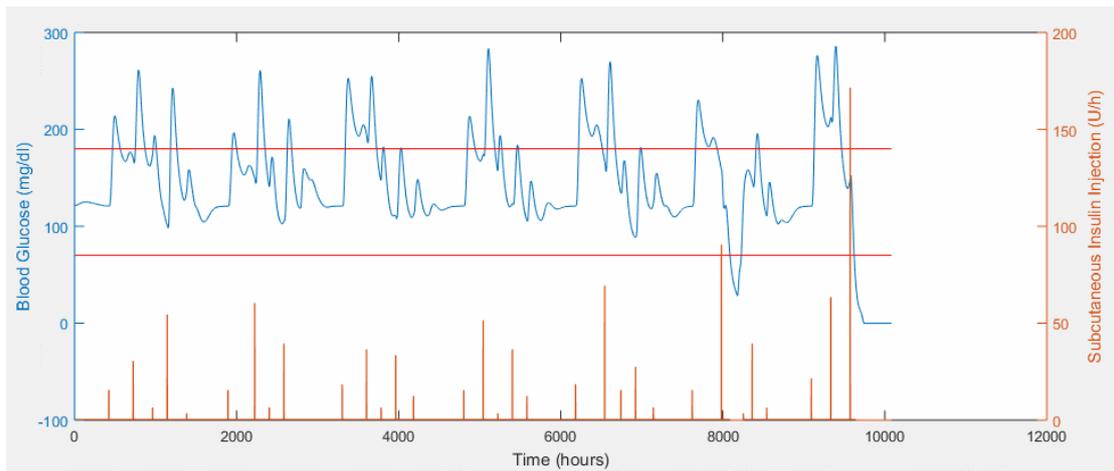


Σχήμα 5.11: Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τα Παιδιά 1,2,3. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές

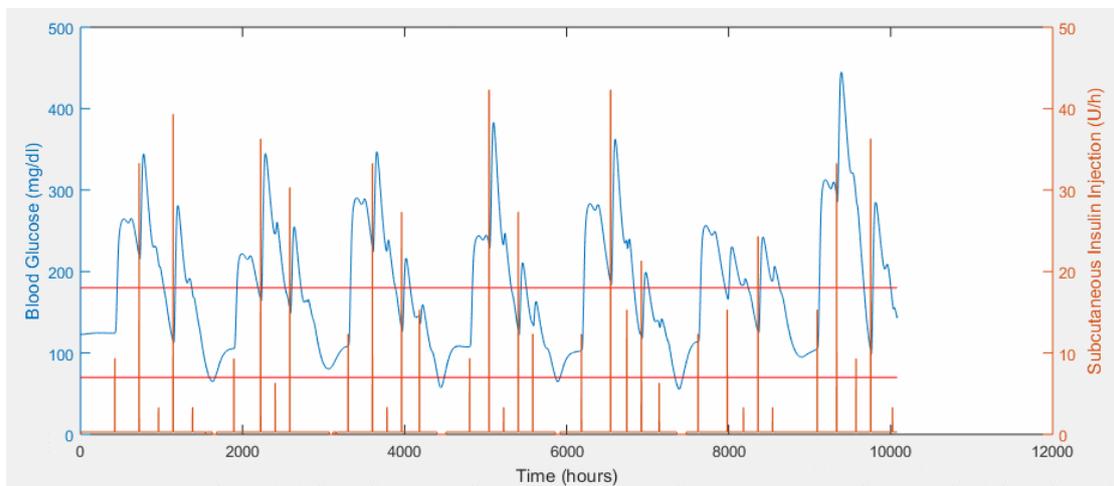


Σχήμα 5.11(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τα Παιδιά 4,5,6. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές

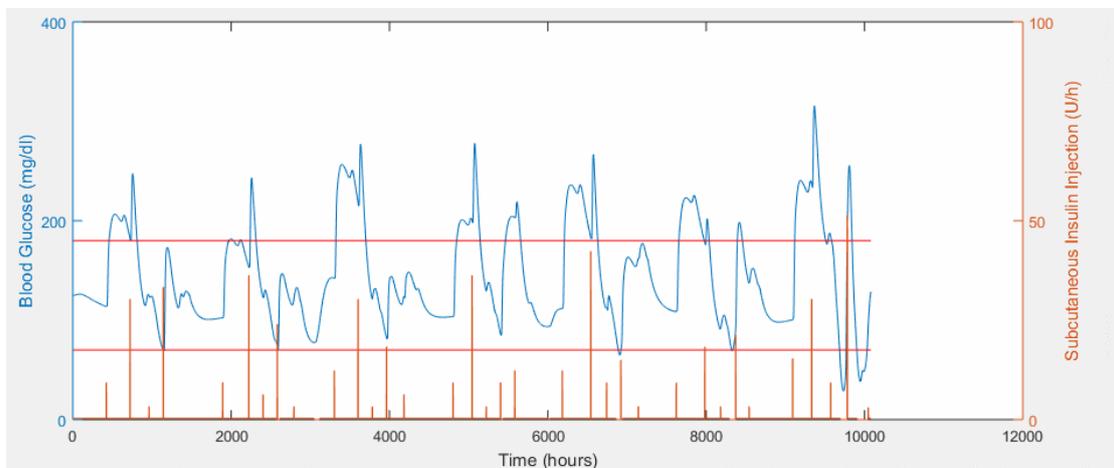
ΠΑΙΔΙ 7



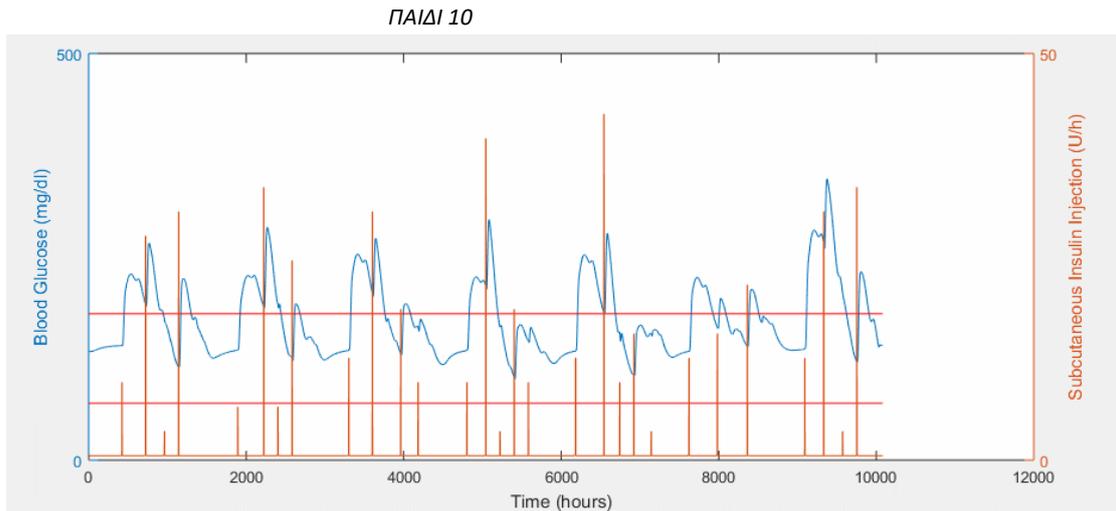
ΠΑΙΔΙ 8



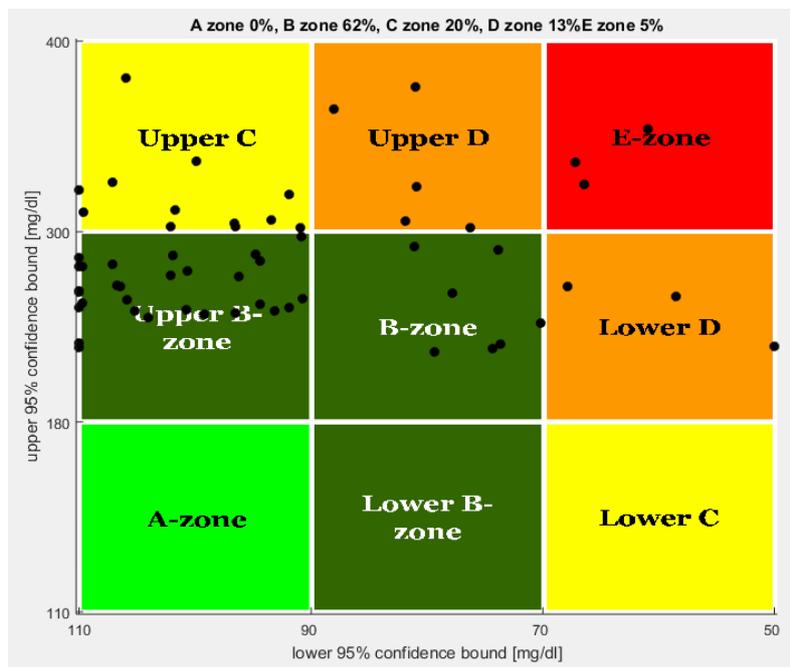
ΠΑΙΔΙ 9



Σχήμα 5.11(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη για τα Παιδιά 7,8,9. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές



Σχήμα 5.11(Συνέχεια): Αποτελέσματα προσομοίωσης του συστήματος με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη για το Παιδί 10. Γλυκόζη αίματος(μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη(πορτοκαλί καμπύλη) και αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl κόκκινες γραμμές



Σχήμα 5.12: Το διάγραμμα CVGA για τα παιδιά ασθενείς, με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη, σε προσομοίωση διάρκειας 7 ημερών.

Πίνακας 5.9: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα για τα παιδιά ασθενείς με μεταβλητή ευαισθησία στην ινσουλίνη

Ασθενείς	Μέση τιμή	Μέση προγευματική τιμή γλυκόζης	Μέση μεταγευματική τιμή γλυκόζης	% χρόνου σε υπογλυκαιμία	% χρόνου σε ευγλυκαιμία	% χρόνου σε υπεργλυκαιμία	LBGI	HBGI	BGRI	% A+B	% E+F
Παιδί 1	178.89	182.19	203.55	0.00	57.40	42.60	0.03	9.63	9.66	53.08	4.63
Παιδί 2	198.19	193.15	242.68	0.13	49.74	50.13	0.04	14.02	14.06	43.65	5.73
Παιδί 3	166.53	158.54	204.67	0.00	63.14	36.86	0.12	7.84	7.96	52.92	1.74
Παιδί 4	167.25	155.16	183.83	0.41	64.13	35.46	0.08	6,80	6.87	44.41	0.14
Παιδί 5	161.17	154.35	207.91	0.00	66.85	33.15	0.25	7.32	7.57	51.43	0.45
Παιδί 6	168.36	153.79	211.22	0.00	64.77	35.23	0.02	7.52	7.54	53.52	0.00
Παιδί 7	143.21	129.75	166.73	5.95	71.53	22.52	4.12	4.20	8.32	59.62	5.68
Παιδί 8	181.96	179.40	227.27	3.00	48.87	48.13	0.60	11.28	11.89	41.11	4.71
Παιδί 9	145.75	130.83	165.13	1.74	70.37	26.89	0.81	4.78	5.59	56.46	1.99
Παιδί 10	173.49	165.07	195.28	0.00	63.36	36.64	0.00	7.73	7.73	38.85	0.73

Παρατηρώντας τα διαγράμματα της γλυκόζης – ινσουλίνης που προκύπτουν, διαπιστώνεται πως το σύστημα έχει αδυναμία στην διαχείριση των επεισοδίων υπεργλυκαιμίας. Σε όλους του ασθενείς εμφανίζονται περιστατικά με γλυκόζη άνω του 180 mg/dl , ενώ το ποσοστό του χρόνου παραμονής στην κατάσταση αυτή είναι αρκετά υψηλό, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 5.9**. Σε γενικές γραμμές, οι υπογλυκαιμίες διατηρούνται σε χαμηλά επίπεδα, με τις υψηλότερες αυτών να εμφανίζονται στα **Παιδιά 7 και 8**. Τέλος, στο CVGA αποτυπώνεται η έντονη εμφάνιση υπεργλυκαιμιών, με την πλειοψηφία βέβαια των περιπτώσεων να βρίσκεται στην ζώνη B με ποσοστό 62%. Εκεί δηλώνεται τάση για υπεργλυκαιμία, ενώ στην ζώνη C με ποσοστό 20% και στην Άνω D φαίνεται η αποτυχία ρύθμισης της υπεργλυκαιμίας.

Συμπεράσματα

6.1 Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί μια σοβαρή χρόνια μεταβολική ασθένεια, που αφορά ένα πολύ μεγάλο ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού. Η σοβαρότητα της έγκειται στις επιπτώσεις που προκαλεί στον ανθρώπινο οργανισμό, ειδικά όταν υπάρχει ένας ελλιπής γλυκαιμικός έλεγχος. Ο γλυκαιμικός έλεγχος αποτελεί μία περίπλοκη διαδικασία, καθώς συσχετίζεται με έναν ιδιαίτερο ρυθμιστικό μηχανισμό, αυτόν του μεταβολισμού της γλυκόζης. Η πολυπλοκότητα του μηχανισμού αυτού πηγάζει από την ποικιλία των παραμέτρων και των λειτουργιών που επιδρούν σε αυτόν.

Για την σωστή, λοιπόν, διαχείριση του ΣΔ είναι απαραίτητος ο συνδυασμός μιας συστηματικής και συνεχούς παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης του αίματος και ενός σχήματος ινσουλινοθεραπείας. Στα πλαίσια της τελευταίας, ο ασθενής καλείται να υπολογίσει και να χορηγήσει στον εαυτό του την κατάλληλη προγευματική δόση ινσουλίνης, ώστε να ελέγξει τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης. Για να το κάνει αυτό, χρησιμοποιεί την συμβατική φόρμουλα υπολογισμού, που υποθέτει σταθερό λόγο υδατανθράκων – ινσουλίνης και σταθερή ευαισθησία στην ινσουλίνη. Επίσης, λαμβάνει υπόψη μόνο τα γραμμάρια των υδατανθράκων και τα τρέχοντα επίπεδα γλυκόζης.

Ωστόσο, σε αρκετές περιπτώσεις αυτό δεν είναι επαρκές για να επιτύχει τον βέλτιστο έλεγχο. Έτσι, αναπτύσσονται νέες τεχνολογίες, που αξιοποιούν καινοτόμους τομείς της υπολογιστικής μάθησης, όπως την Μηχανική Μάθηση και τα Νευρωνικά Δίκτυα. Αυτά επιτρέπουν την εισαγωγή νέων παραμέτρων, όπως είναι η ύπαρξη φυσικής άσκησης ή η ώρα της ημέρας αλλά και την μεταβολή των ήδη χρησιμοποιούμενων παραμέτρων ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Ακόμη, επιτρέπουν την περαιτέρω εξειδίκευση τους στις συγκεκριμένες απαιτήσεις του κάθε ασθενούς ξεχωριστά, παρέχοντας εξατομικευμένη φροντίδα.

Συνεπώς, στα πλαίσια αυτά στην τρέχουσα εργασία αναπτύσσεται ένα σύστημα υπολογισμού της προγευματικής δόσης ινσουλίνης για άτομα με ΣΔΤ1, το οποίο είναι εξατομικευμένο και χρησιμοποιεί τις τεχνικές της Συλλογιστικής Βασισμένης σε Περιπτώσεις και των Αυτό – Οργανούμενων Χαρτών. Η απόδοση του αξιολογείται σε έναν εικονικό πληθυσμό και παρουσιάζεται στο Κεφάλαιο 5. Τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την αξιολόγηση αυτή παρατίθενται παρακάτω.

6.2 Συμπεράσματα

Το σενάριο της προσομοίωσης αφορούσε την κατανάλωση πέντε γευμάτων την ημέρα για διάρκεια μιας εβδομάδας και εκτελέστηκε δύο φορές. Στην πρώτη περίπτωση, η ευαισθησία στην ινσουλίνη θεωρήθηκε σταθερή, ενώ στην δεύτερη προσομοιώθηκε ως μεταβλητή κατά την διάρκεια της ημέρας, με βάση τον **Πίνακα 5.2**.

Στην πρώτη περίπτωση, παρατηρήθηκε πολύ καλή απόδοση στους ενήλικες ασθενείς και σχετικά καλή στους εφήβους και στα παιδιά. Πιο συγκεκριμένα, οι ενήλικες κατά μέσο όρο το 96.4% του χρόνου βρίσκονται σε κατάσταση ευγλυκαιμίας, με αποτελεσματικό έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης τους. Έτσι, το ποσοστό στις ζώνες A+B φτάνει το 89% και αποφεύγονται σε σημαντικό βαθμό οι υπό ή υπεργλυκαιμίες. Στους εφήβους, διαπιστώθηκε πτώση της απόδοσης, με το 62% των σημείων να είναι στην ζώνη A+B. Αυτό προέκυψε λόγω της εμφάνισης ορισμένων έντονων υπογλυκαιμιών και υπεργλυκαιμιών σε ορισμένους ασθενείς. Σε ένα ποσοστό αυτών, ωστόσο, επετεύχθη επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος, δεδομένης και της δυσκολίας διαχείρισης της συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας. Τέλος, στα παιδιά η απόδοση είναι σχετικά καλύτερη, με το 84% του χρόνου τους να είναι στις ζώνες A+B. Το θετικό στοιχείο στην περίπτωση αυτή είναι η απουσία πολλών υπογλυκαιμιών, ενώ βέβαια εμφανίζονται ορισμένες υπεργλυκαιμίες. Αυτό πιθανώς οφείλεται σε υπερεκτίμηση της αναγκαίας διόρθωσης στην δόση της ινσουλίνης.

Στην δεύτερη περίπτωση, προσομοιώθηκε η μεταβλητότητα της ευαισθησίας και αναμενόταν μια σχετική επιδείνωση της απόδοσης, λόγω των πιο ρεαλιστικών συνθηκών του προβλήματος. Πράγματι, στους ενήλικες ασθενείς μειώθηκε το ποσοστό χρόνου σε ευγλυκαιμία, λόγω ύπαρξης ορισμένων υπεργλυκαιμιών, ωστόσο αυξήθηκε το ποσοστό στις ζώνες A+B και έφτασε το 93%. Αυτό προέκυψε από την βελτίωση των υπογλυκαιμιών, οπότε συνολικά μπορεί να θεωρηθεί πως το σύστημα είναι συνεπές αναφορικά με την απόδοση του στους ενήλικες ασθενείς. Στους εφήβους και τα παιδιά εμφανίζεται αδυναμία διαχείρισης των υπεργλυκαιμικών επεισοδίων, με σχετικά χαμηλότερα ποσοστά σε υπογλυκαιμίες.

Συνοπτικά, λοιπόν, παρατηρείται αξιόλογη απόδοση στο σύνολο των ενηλίκων, ακόμα και στο πιο ρεαλιστικό σενάριο της μεταβλητής ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Ακόμη, η ίδια εικόνα παρατηρείται και σε ορισμένους εφήβους και παιδιά, αν η ευαισθησία διατηρηθεί σταθερή. Με την περαιτέρω βελτίωση όλων των υποσυστημάτων που χρησιμοποιούνται στην παρούσα εργασία και την προσαρμογή του στις ιδιαιτερότητες και απαιτήσεις της κάθε ηλικιακής ομάδας, το σύστημα δύναται να βελτιωθεί και να αποτελέσει ενεργό εργαλείο στον αποτελεσματικό γλυκαιμικό έλεγχο.

6.3 Μελλοντική Έρευνα

Η βελτίωση της παραπάνω μεθοδολογίας κρίνεται απαραίτητη, ώστε το σύστημα να αποκτήσει υψηλότερη απόδοση και να μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για τη διαχείριση των γευμάτων στο πλαίσιο του γλυκαιμικού ελέγχου. Μερικά από τα ζητήματα που επιδέχονται διερεύνηση είναι:

- Η ενσωμάτωση της ενεργού ινσουλίνης (IOB) στον τύπο υπολογισμού της δόσης. Αυτό μπορεί να συμβάλει αποτελεσματικά στην μείωση των περιστατικών υπογλυκαιμίας, που μπορεί να οφείλονται σε υπερεκτίμηση της αναγκαίας δόσης.
- Η αύξηση της βάσης δεδομένων του κάθε ασθενούς, με την συμπερίληψη περισσότερων περιπτώσεων γευμάτων. Θα αυξηθεί με τον τρόπο αυτό η ποικιλία εντός της βάσης, ώστε να μπορεί το σύστημα να ανταποκριθεί πιο αποτελεσματικά σε νέα γεύματα. Ακόμα, με τον τρόπο αυτό θα εκτιμηθούν με μεγαλύτερη ακρίβεια οι συντελεστές του μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης, οδηγώντας σε ακριβέστερα αποτελέσματα.
- Η συμπερίληψη επιπλέον παραμέτρων που συμμετέχουν στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Τέτοιοι μπορεί να είναι η ύπαρξη ή όχι της φυσικής άσκησης, το είδος των υδατανθράκων που καταναλώνονται και το στρες.
- Τέλος, απαραίτητη είναι η σωστότερη προσομοίωση της μεταβλητότητας της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, με την χρήση ενός ακριβούς μοντέλου που την προσομοιώνει.

Βιβλιογραφία

- [1] Κ. Π. Μήτσης, “Ανάπτυξη εξατομικευμένου μοντέλου προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 βασισμένο σε νευρο-ασαφή λογική”, ΕΜΠ, 2014.
- [2] S. L. Aronoff, K. Berkowitz, and B. Shreiner, “Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon,” American Diabetes Association, Jul. 2004.
- [3] C. L. Triplitt, “Examining the mechanisms of glucose regulation.,” *The American journal of managed care*, vol. 18, no. 1 Suppl. pp. S4-10, 01-Jan-2012.
- [4] Α. Τσατσούλης, Ε. Λάσπα, Α. Φούντας, “Σύγχρονο εγχειρίδιο ενδοκρινολογίας.” , Κεφάλαιο 6 , “Το Ενδοκρινές Πάγκρεας Και Ο Ενεργειακός Μεταβολισμός.”, 2015.
- [5] Μ. Αθανασίου “Ανάπτυξη Ελεγκτή Γλυκόζης για Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 : Χρήση Αναλογικού Διαφορικού Ελέγχου με Εξασθένηση Μνήμης”, Διπλωματική Εργασία, ΕΜΠ, 2015.
- [6] S. Hædersdal, A. Lund, F. K. Knop, and T. Vilsbøll, “The Role of Glucagon in the Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes,” *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 93, no. 2. Elsevier Ltd, pp. 217–239, 01-Feb-2018.
- [7] “Feedback Loops: Glucose and Glucagon - Biology LibreTexts.” [Online]. Available: [https://bio.libretexts.org/Learning_Objects/Worksheets/Book%3A_The_Biology_Corner_\(Worksheets\)/Anatomy_Worksheets/Feedback_Loops%3A_Glucose_and_Glucagon](https://bio.libretexts.org/Learning_Objects/Worksheets/Book%3A_The_Biology_Corner_(Worksheets)/Anatomy_Worksheets/Feedback_Loops%3A_Glucose_and_Glucagon).
- [8] A. Chwalba and A. Dudek, “Role of Amylin in Glucose Homeostasis,” vol. 4, no. 1, pp. 1–5, 2019.
- [9] P. Nadkarni, O. G. Chepurny, and G. G. Holz, “Regulation of glucose homeostasis by GLP-1,” in *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, vol. 121, Elsevier B.V., 2014, pp. 23–65.
- [10] W. Leeanansaksiri, P. Rattananinsruang, and C. Dechsukhum, “Human Embryonic Stem Cells and Induced Pluripotent Stem Cells: The Promising Tools for Insulin-Producing Cell Generation,” in *Pluripotent Stem Cells - From the Bench to the Clinic*, InTech, 2016.
- [11] A. T. Kharroubi, “Diabetes mellitus: The epidemic of the century,” *World J. Diabetes*, vol. 6, no. 6, p. 850, 2015.
- [12] A. B. Olokoba, O. A. Obateru, and L. B. Olokoba, “Type 2 diabetes mellitus: A review of current trends,” *Oman Medical Journal*, vol. 27, no. 4. Oman Medical Specialty Board, pp. 269–273, 2012.
- [13] A. D. Association, “Diagnosis and classification of diabetes mellitus,” *Diabetes Care*, vol. 33, no. SUPPL. 1. American Diabetes Association, p. S62, Jan-2010.
- [14] Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. 2020
- [15] A. Ramachandran, “Know the signs and symptoms of diabetes,” *Indian Journal of Medical Research*, vol. 140, no. 5. Indian Council of Medical Research, pp. 579–581, 01-Nov-2014.
- [16] IDF. Atlas, *International Diabetes Federation*, 9th edition, 2019.
- [17] M. G. Dalfrà and S. Burlina, “Ketoacidosis,” in *Frontiers in Diabetes*, vol. 28, S. Karger AG, 2019, pp. 123–131.

- [18] Σ. Γαρζώνης, “Επιπλοκές Σακχαρώδη Διαβήτη”. [Online]. Available: http://www.diabetes-med.gr/faq_epiplokes.htm
- [19] K. Dalakleidi, K. Zarkogianni, V. Karamanos, K.S. Nikita, "A hybrid genetic algorithm for the selection of critical features for cardiovascular complications prognosis in type 2 diabetes patients," 13th IEEE International Conference on Bioinformatics and BioEngineering (BIBE 2013), November 11-13, 2013, Chania, Greece.
- [20] A. D. Deshpande, M. Harris-Hayes, and M. Schootman, “Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications,” *Physical Therapy*, vol. 88, no. 11. Oxford University Press, pp. 1254–1264, Nov-2008.
- [21] M. Skevofilakas, K. Zarkogianni, B. G. Karamanos, K. S. Nikita, “A hybrid Decision Support System for the Risk Assessment of retinopathy development as a long term complication of Type 1 Diabetes Mellitus”, *32nd International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, August 31 - September 4, Buenos Aires, Argentina, 2010.
- [22] K. Zarkogianni, E. Litsa, K. Mitsis, P. Wu, C. Kaddi, C. Cheng, M. 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.
- [23] E. H. Yoo and S. Y. Lee, “Glucose biosensors: An overview of use in clinical practice,” *Sensors*, vol. 10, no. 5. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), pp. 4558–4576, May-2010.
- [24] K. Ζαρκογιάννη, “Ευφυή Συστήματα Υποστήριξης Εξατομικευμένων Ιατρικών Αποφάσεων για την διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη”, Διδακτορική Διατριβή, Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, ΕΜΠ, 2011.
- [25] S. Mougiakakou, A. Prountzou, K. Zarkogianni, and K.S. Nikita, “Prediction of glucose profile in children with type 1 diabetes mellitus using continuous glucose monitors and insulin pumps”, *Hormone Research* 70: 22-23 Suppl. 1, 2008
- [26] S. Vaddiraju, D. J. Burgess, I. Tomazos, F. C. Jain, and F. Papadimitrakopoulos, “Technologies for continuous glucose monitoring: Current problems and future promises,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 4, no. 6, pp. 1540–1562, 2010.
- [27] N. S. Oliver, C. Toumazou, A. E. G. Cass, and D. G. Johnston, “Glucose sensors: A review of current and emerging technology,” *Diabetic Medicine*, vol. 26, no. 3. Diabet Med, pp. 197–210, Mar-2009.
- [28] J. Wang, “Electrochemical glucose biosensors,” *Chemical Reviews*, vol. 108, no. 2. American Chemical Society , pp. 814–825, Feb-2008.
- [29] R. L. Weinstein, S. L. Schwartz, R. L. Brazg, J. R. Bugler, T. A. Peyser, and G. V. McGarraugh, “Accuracy of the 5-day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System: Comparison with frequent laboratory reference measurements,” *Diabetes Care*, vol. 30, no. 5, pp. 1125–1130, May 2007.
- [30] W. L. Clarke *et al.*, “Evaluating the clinical accuracy of two continuous glucose sensors using continuous glucose-error grid analysis,” *Diabetes Care*, vol. 28, no. 10, pp. 2412–2417, Oct. 2005.
- [31] V. D. Funtanilla, T. Caliendo, and O. Hilas, “Continuous glucose monitoring: A review of available systems,” *P T*, vol. 44, no. 9, pp. 550–553, Sep. 2019.
- [32] “How Do CGM Systems Work? | The Dexcom G6 CGM.” [Online]. Available: <https://www.dexcom.com/g6/how-it-works>.

- [33] Τ. Διδάγγελος, Φ. Ηλιάδης, “Συνεχής καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης με την χρήση αισθητήρων”, *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 21, 2: 123-129, 2008
- [34] T. Kubiak *et al.*, “Microdialysis-Based 48-Hour Continuous Glucose Monitoring with GlucoDay™: Clinical Performance and Patients’ Acceptance,” *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 8, no. 5, pp. 570–575, Oct. 2006.
- [35] “Glucoday S by A. Menarini Diagnostics - Diabetesnet.com.” [Online]. Available: <https://www.diabetesnet.com/diabetes-technology/meters-monitors/future-meters-monitors/amenarini-diagnostics/>.
- [36] J. I. Joseph, “Review of the Long-Term Implantable Senseonics Continuous Glucose Monitoring System and Other Continuous Glucose Monitoring Systems,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 15, no. 1, pp. 167–173, 2020.
- [37] “Long-term CGM System | Eversense Continuous Glucose Monitoring.” [Online]. Available: <https://www.eversenseddiabetes.com/eversense-cgm-system>.
- [38] S. Haxha and J. Jhoja, “Optical Based Noninvasive Glucose Monitoring Sensor Prototype,” *IEEE Photonics J.*, vol. 8, no. 6, Dec. 2016.
- [39] A. Tura, A. Maran, and G. Pacini, “Non-invasive glucose monitoring: Assessment of technologies and devices according to quantitative criteria,” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 77, no. 1. Elsevier, pp. 16–40, 01-Jul-2007.
- [40] Ε. Κυριλλά, “Διεύρυνση της δυνατότητας ανίχνευσης της γλυκόζης στον άνθρωπο μέσω φασματοσκοπίας Raman”, ΑΠΘ, 2018.
- [41] D. I. Ellis and R. Goodacre, “Metabolic fingerprinting in disease diagnosis: Biomedical applications of infrared and Raman spectroscopy,” *Analyst*, vol. 131, no. 8. Royal Society of Chemistry, pp. 875–885, 2006.
- [42] R. Zhang *et al.*, “Noninvasive electromagnetic Wave sensing of glucose,” *Sensors (Switzerland)*, vol. 19, no. 5. MDPI AG, 01-Mar-2019.
- [43] H. A. Al Naam, M. O. Idrees, A. Awad, O. S. Abdalsalam, and F. Mohamed, “Non invasive blood glucose measurement based on Photo-Acoustic Spectroscopy,” in *Proceedings - 2015 International Conference on Computing, Control, Networking, Electronics and Embedded Systems Engineering, ICCNEEE 2015*, 2016, pp. 1–4.
- [44] B. D. Cameron, H. W. Gorde, B. Satheesan, and G. L. Coté, “The use of polarized laser light through the eye for noninvasive glucose monitoring,” *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 1, no. 2, pp. 135–143, 1999.
- [45] G. Purvinis, B. D. Cameron, and D. M. Altrogge, “Noninvasive polarimetric-based glucose monitoring: An in vivo study,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 5, no. 2, pp. 380–387, 2011.
- [46] K. Dziergowska, M. B. Łabowska, M. Gąsior-Głogowska, B. Kmiecik, and J. Detyna, “Modern noninvasive methods for monitoring glucose levels in patients: A review,” *Bio-Algorithms and Med-Systems*. De Gruyter, 2019.
- [47] N. Ackerman *et al.*, “Glucose monitoring via reverse iontophoresis,” *ACS Symp. Ser.*, vol. 752, pp. 273–282, 2000.
- [48] A. Pfützner, A. Caduff, M. Larbig, T. Schrepfer, and T. Forst, “Impact of posture and fixation technique on impedance spectroscopy used for continuous and noninvasive glucose monitoring,” *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 6, no. 4, pp. 435–441, 2004.
- [49] K. D. Niswender, “Basal insulin: Physiology, pharmacology, and clinical implications,” *Postgrad. Med.*, vol. 123, no. 4, pp. 17–26, 2011.

- [50] K. Ahmad, "Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus," *J. Tradit. Chinese Med.*, vol. 34, no. 2, pp. 234–237, 2014.
- [51] K. Zarkogianni, K. S. Nikita, "Personal health systems for diabetes management, early diagnosis and prevention", *Consumer-Driven Technologies in Healthcare: Breakthroughs in Research and Practice*, pp. 191-218, IGI Global, 2019.
- [52] "Treatment of Diabetes- ScienceDirect." [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128168646000110?via%3Dihub>.
- [53] L. Kroon, "Overview of insulin delivery pen devices," *J. Am. Pharm. Assoc.*, vol. 49, no. 5, pp. e118–e131, 2009.
- [54] J. Kesavadev, B. Saboo, M. B. Krishna, and G. Krishnan, "Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas," *Diabetes Therapy*, vol. 11, no. 6. Adis, pp. 1251–1269, 01-Jun-2020.
- [55] B. Paldus, M. H. Lee, and D. N. O'neal, "Insulin pumps in general practice," *Aust. Prescr.*, vol. 41, no. 6, pp. 186–190, Dec. 2018.
- [56] J. S. Skyler, S. Ponder, D. F. Kruger, D. Matheson, and C. G. Parkin, "Is there a place for insulin pump therapy in your practice?," *Clinical Diabetes*, vol. 25, no. 2. American Diabetes Association, pp. 50–56, 01-Apr-2007.
- [57] C. Berget, L. H. Messer, and G. P. Forlenza, "A clinical overview of insulin pump therapy for the management of diabetes: Past, present, and future of intensive therapy," *Diabetes Spectrum*, vol. 32, no. 3. American Diabetes Association Inc., pp. 194–204, 01-Aug-2019.
- [58] B. H. Ginsberg, "Patch Pumps for Insulin," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 13, no. 1, pp. 27–33, 2019.
- [59] N. A. Spaan, A. E. Teplova, E. Renard, and J. A. E. Spaan, "Implantable insulin pumps: An effective option with restricted dissemination," *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 2, no. 5, pp. 358–360, 2014.
- [60] C. K. Boughton and R. Hovorka, "Advances in artificial pancreas systems," *Sci. Transl. Med.*, vol. 11, no. 484, p. 4949, Mar. 2019.
- [61] K. Zarkogianni, A. Vazeou, S.G. Mouggiakakou, 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
- [62] A. J. Ahola *et al.*, "Many patients with Type 1 diabetes estimate their prandial insulin need inappropriately," *J. Diabetes*, vol. 2, no. 3, pp. 194–202, 2010.
- [63] P. Herrero *et al.*, "Method for automatic adjustment of an insulin bolus calculator: In silico robustness evaluation under intra-day variability," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 119, no. 1, pp. 1–8, 2015.
- [64] R. Hanas and P. Adolfsson, "Bolus Calculator Settings in Well-Controlled Prepubertal Children Using Insulin Pumps Are Characterized by Low Insulin to Carbohydrate Ratios and Short Duration of Insulin Action Time," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 11, no. 2, pp. 247–252, Mar. 2017.
- [65] S. Montani, R. Bellazzi, L. Portinale, G. D'Annunzio, S. Fiocchi, and M. Stefanelli, "Diabetic patients management exploiting case-based reasoning techniques," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 62, no. 3, pp. 205–218, 2000.

- [66] I. Contreras and J. Vehi, "Artificial intelligence for diabetes management and decision support: Literature review," *Journal of Medical Internet Research*, vol. 20, no. 5. JMIR Publications Inc., 2018.
- [67] P. Herrero, P. Pesl, M. Reddy, N. Oliver, P. Georgiou, and C. Toumazou, "Advanced insulin bolus advisor based on run-to-run control and case-based reasoning," *IEEE J. Biomed. Heal. Informatics*, 2015.
- [68] F. Torrent-Fontbona and B. Lopez, "Personalized adaptive CBR bolus recommender system for type 1 diabetes," *IEEE J. Biomed. Heal. Informatics*, vol. 23, no. 1, pp. 387–394, 2019.
- [69] D. Brown, A. Aldea, R. Harrison, C. Martin, and I. Bayley, "Temporal case-based reasoning for type 1 diabetes mellitus bolus insulin decision support," *Artif. Intell. Med.*, vol. 85, pp. 28–42, 2018.
- [70] Z. Zhang, "A gentle introduction to artificial neural networks," *Ann. Transl. Med.*, vol. 4, no. 19, Oct. 2016.
- [71] J. Zou, Y. Han, and S. S. So, "Overview of artificial neural networks," *Methods Mol. Biol.*, vol. 458, pp. 15–23, 2008.
- [72] "Neural Network Definition." [Online]. Available: <https://www.investopedia.com/terms/n/neuralnetwork.asp>.
- [73] "Self Organizing Maps. Recently, I learned about SOMs while... | by Abhinav Ralhan | Medium." [Online]. Available: <https://medium.com/@abhinavr8/self-organizing-maps-ff5853a118d4>.
- [74] K. Zarkogianni, E. Litsa, A. Vazaiou, 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 11-13, 2013, Chania, Greece.
- [75] "Kohonen Self-Organizing Maps. A special type of Artificial Neural... | by Eklavya | Towards Data Science." [Online]. Available: <https://towardsdatascience.com/kohonen-self-organizing-maps-a29040d688da>.
- [76] U. Asan and S. Ercan, "An Introduction to Self-Organizing Maps," 2012, pp. 295–315.
- [77] K. Zarkogianni, M. Athanasiou, A.C. Thanopoulou, K.S. Nikita, "Comparison of machine learning approaches towards assessing the risk of developing Cardiovascular disease as a long-term diabetes complication", *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, September 2018.
- [78] Α. Καλαμαράς – Πράπας, "Ανάπτυξη εργαλείου για την εφαρμογή τεχνητού νευρωνικού δικτύου σε περιβαλλοντικά δεδομένα: μελέτη περίπτωσης στο στενό της Μυτιλήνης", Πτυχιακή Εργασία, Σχολή Περιβάλλοντος, Πανεπιστήμιο Αιγαίου, 2011.
- [79] S.G. Mougiakakou, K.S. Nikita, M.D. Protonotarios, G.K. Matsopoulos, "Neural Network based Decision Support System for Outpatients Diabetes Management," *Diabetes, Nutrition and Metabolism*, vol. 11(1), p. 74, 1998
- [80] G. Cappon, M. Vettoretti, F. Marturano, A. Facchinetti, and G. Sparacino, "Optimal Insulin Bolus Dosing in Type 1 Diabetes Management: Neural Network Approach Exploiting CGM Sensor Information," *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, vol. 2018-July, pp. 340–343, 2018.

- [81] Γ. Παπαδόπουλος, “Ανάλυση Παλινδρόμησης.” [Online] Available: <https://www.aua.gr/gpapadopoulos/files/regression9.pdf>
- [82] C. Angelini, “Regression analysis,” in *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology: ABC of Bioinformatics*, vol. 1–3, Elsevier, 2018, pp. 722–730.
- [83] G. Noaro, G. Carpon, M. Vettoretti, G. Sparacino, S. Del Favero, and A. Facchinetti, “Machine-Learning Based Model to Improve Insulin Bolus Calculation in Type 1 Diabetes Therapy,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 68, no. 1, pp. 247–255, 2021.
- [84] Χ. Γαβαλάς, “Πλοήγηση αυτόνομου οχήματος στον χώρο, με χρήση αλγορίθμων βαθιάς ενισχυτικής μάθησης”, Διπλωματική Εργασία, Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, ΕΜΠ, 2019
- [85] T. Zhu, K. Li, L. Kuang, P. Herrero, and P. Georgiou, “An insulin bolus advisor for type 1 diabetes using deep reinforcement learning,” *Sensors (Switzerland)*, vol. 20, no. 18, pp. 1–15, 2020.
- [86] C. Dalla Man, R. A. Rizza, and C. Cobelli, “Meal simulation model of the glucose-insulin system,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 54, no. 10, pp. 1740–1749, Oct. 2007.
- [87] C. Dalla Man, F. Micheletto, D. Lv, M. Breton, B. Kovatchev, and C. Cobelli, “The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator: New features,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 8, no. 1, pp. 26–34, 2014.
- [88] B. P. Kovatchev, M. Breton, C. Dalla Man, and C. Cobelli, “In silico preclinical trials: A proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes,” in *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2009, vol. 3, no. 1, pp. 44–55.
- [89] D. Miljkovic, “Brief review of self-organizing maps,” in *2017 40th International Convention on Information and Communication Technology, Electronics and Microelectronics, MIPRO 2017 - Proceedings*, 2017, pp. 1061–1066.
- [90] C. Toffanin, H. Zisser, F. J. Doyle, and E. Dassau, “Dynamic insulin on board: Incorporation of circadian insulin sensitivity variation,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 7, no. 4, pp. 928–940, 2013.
- [91] “Is poor metabolic control inevitable in adolescents with type 1 diabetes? | Anales de Pediatría.” [Online]. Available: <https://www.analesdepediatria.org/es-is-poor-metabolic-control-inevitable-articulo-12004305>.