



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Σχεδίαση, Ανάπτυξη και In silico Συγκριτική Αξιολόγηση
Ελεγκτών Κλειστού Βρόχου για Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη
Τύπου 1**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ελένη, Α. Δασκαλάκη

Επιβλέπουσα : Κωνσταντίνα, Σ. Νικήτα

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π

Αθήνα, Ιούλιος 2009



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Σχεδίαση, Ανάπτυξη και In silico Συγκριτική Αξιολόγηση
Ελεγκτών Κλειστού Βρόχου για Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη
Τύπου 1**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ελένη, Α. Δασκαλάκη

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

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 16^η Ιουλίου 2009.

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

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

.....
Νικόλαος Ουζούνογλου
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2009

.....
Ελένη, Α. Δασκαλάκη

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

Copyright © Ελένη, Α. Δασκαλάκη.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

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

Περίληψη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι μια ετερογενής ασθένεια που τα τελευταία χρόνια έχει λάβει χαρακτηριστικά πανδημίας. Αίτια του διαβήτη είναι η απουσία ή η ανεπαρκής δράση της ινσουλίνης, ορμόνης που είναι υπεύθυνη για την πρόσληψη και το μεταβολισμό της γλυκόζης στο ήπαρ, τους μύες και το λιπώδη ιστό. Η αυξημένη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα δημιουργεί τόσο βραχυχρόνιες όσο και μακροχρόνιες επιπλοκές. Η τρέχουσα αντιμετώπιση της νόσου συνίσταται στη μέτρηση της γλυκόζης 2 με 3 φορές την ημέρα και στη λήψη ινσουλίνης συνήθως πριν το φαγητό και πριν τον ύπνο. Είναι ένας τρόπος αντιμετώπισης που βρίσκεται μακριά από τη φυσιολογική λειτουργία του ρυθμιστικού συστήματος γλυκόζης – ινσουλίνης και επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από την υποκειμενική κρίση του ιατρού και τη συνέπεια του ασθενή.

Το τεχνητό πάγκρεας είναι ένα σύστημα αυτομάτου ελέγχου που επιχειρεί να προσομοιώσει τη φυσιολογική λειτουργία του παγκρέατος. Αποτελείται από τρία βασικά στοιχεία: έναν αισθητήρα συνεχούς μέτρησης της συγκέντρωσης γλυκόζης, μια αντλία συνεχούς παροχής ινσουλίνης και έναν αλγόριθμο ελέγχου. Παρά τη ραγδαία εξέλιξη που έχει γνωρίσει τα τελευταία χρόνια η έρευνα στο θέμα του Διαβήτη, υπάρχουν ακόμα σοβαρές αδυναμίες όσον αφορά στην ανάπτυξη και των τριών συστατικών του τεχνητού παγκρέατος, αλλά κυρίως στους αισθητήρες μέτρησης της γλυκόζης.

Στόχος της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας είναι η διερεύνηση της λειτουργίας του ρυθμιστικού συστήματος γλυκόζης – ινσουλίνης και η ανάπτυξη και συγκριτική αξιολόγηση τριών διαφορετικών αλγορίθμων ελέγχου της ομοιόστασης της γλυκόζης. Οι ελεγκτές που συγκρίνονται είναι ένας ελεγκτής PID, ένας Ελεγκτής Ασαφούς Λογικής (EAL) και ο παράλληλος συνδυασμός τους. Η διάρθρωση της εργασίας παρουσιάζεται στη συνέχεια.

Το πρώτο μέρος της εργασίας αποτελεί μια εισαγωγή στη λειτουργία του φυσιολογικού συστήματος γλυκόζης – ινσουλίνης και στα αίτια εμφάνισης του Διαβήτη. Αναλύονται τα είδη της νόσου, οι επιπλοκές, άμεσες και μακροπρόθεσμες, και οι τρέχουσες προσεγγίσεις θεραπευτικής αντιμετώπισης. Στη συνέχεια αναλύονται οι τεχνικές προδιαγραφές του τεχνητού παγκρέατος και γίνεται αναφορά στα μέχρι τώρα επιτεύγματα στην προσπάθεια υλοποίησής του.

Ακολουθεί εισαγωγή στη θεωρία των συστημάτων αυτομάτου ελέγχου και θεωρητική ανάλυση της δομής και της λειτουργίας των τριών ελεγκτών που αναπτύσσονται και συγκρίνονται. Τίθενται οι προκλήσεις που έχει να αντιμετωπίσει ο αλγόριθμος ελέγχου του τεχνητού παγκρέατος και αναλύονται τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και οι αδυναμίες του ελεγκτή PID και του EAL. Μέσα από αυτή τη διαδικασία εξηγούνται οι λόγοι επιλογής του παράλληλου συνδυασμού τους.

Στο τελευταίο τμήμα της εργασίας παρουσιάζεται λεπτομερώς η μεθοδολογία ανάπτυξης

των τριών ελεγκτών. Οι ελεγκτές αξιολογούνται σε *in silico* περιβάλλον υπό την επίδραση ενός συνδυασμού γευμάτων και μιας σειράς διαφορετικών καθυστερήσεων που εισάγονται από τον αισθητήρα μέτρησης της γλυκόζης σε ένα χρονικό διάστημα 24 ωρών. Η εργασία ολοκληρώνεται με τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τη συγκριτική αποτίμηση της συμπεριφοράς των ελεγκτών και με προτάσεις και σκέψεις για τους μελλοντικούς ερευνητικούς στόχους στην εφαρμογή του τεχνητού παγκρέατος.

Λέξεις Κλειδιά:

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1, Τεχνητό Πάγκρεας, Αναλογικός – Ολοκληρωτικός – Παραγωγικός Ελεγκτής, Ελεγκτής Ασαφούς Λογικής, Παράλληλος Συνδυασμός ΑΟΠ - ΕΑΛ

Abstract

Diabetes Mellitus is a heterogenic disease which has acquired, during the last years, pandemic characteristics. Cause of diabetes is the lack or malfunction of insulin, a hormone responsible for the glucose uptake by the liver, the muscles and the adipose tissue. The increase in blood glucose concentration leads to both short-term and long-term complications. The current treatment of diabetes is based on glucose measurements 2 or 3 times per day and insulin injections when it is considered necessary. It is a treatment method far from the function of the glucose – insulin regulation system, which carries dependencies introduced by the doctor's subjectivity and the patient's consistency.

The Artificial Pancreas is an automated control system trying to simulate the normal function of pancreas. It consists of three basic components: a continuous glucose sensor, a continuous insulin infusion pump and a control algorithm. In spite of the great technological achievements towards the development of artificial pancreas, there are still major inefficiencies especially concerning the development of accurate non-invasive or minimally invasive glucose sensors.

Aim of the present Diploma Thesis is the study of the glucose - insulin regulation system and the development and comparative assessment of three different control algorithms to be used in a closed loop glucose control system. The controllers under study are a PID controller, a Fuzzy Logic Controller and their parallel combination. The structure of the Thesis is as follows:

The first part is an introduction to the glucose – insulin regulation system and the causes of diabetes. The disease types, complications and current treatment methods are analysed followed by the description of the artificial pancreas characteristics and the up to date advances towards its development.

Next, an introduction to control system's theory and a theoretical analysis of the structure and functionality of the three controllers is presented. The challenges to be met by the control algorithms are discussed along with the characteristics and disadvantages of PID and FL Controllers, justifying the motivation for their parallel combination.

The last part of the Thesis presents in detail the methodology of the controllers' implementation. The controllers are assessed *in silico* under the effect of a meal profile and different delays introduced by the glucose sensor during a 24 hours period. The thesis concludes with the comparative assessment of the controllers followed by suggestions for future research work towards the development of the artificial pancreas.

Key Words:

Type 1 Diabetes Mellitus, Artificial Pancreas, PID Controller, Fuzzy Logic Controller, Parallel Combination PID-FLC

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ την καθηγήτριά μου κα Κωνσταντίνα Νικήτα για την εποικοδομητική συνεργασία μας, την υποστήριξή της και την ευκαιρία που έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο καίριο ζήτημα της έρευνας.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην κα Σταυρούλα Μουγιακάκου για τη συνεργασία, τη βοήθεια και τη στήριξή της και για τη δυνατότητα που μου έδωσε να γνωρίσω τον τρόπο δουλειάς σε ένα διαφορετικό περιβάλλον και να συλλέξω εμπειρίες ως επιστήμονας αλλά και ως άνθρωπος.

Θέλω επίσης να ευχαριστήσω τους κυρίους Peter Diem και Lutz Nolte και το Artificial Organ (ARTORG) Center for Biomedical Engineering Research για τη φιλοξενία και τη συνεργασία τους.

Ευχαριστώ τους καλούς μου φίλους, που τόσο αγαπώ, για την αγάπη τους, τη συμπαράστασή τους, για τα όνειρα και τη ζωή μας, το Αντιγονάκι, τη Μάρθα, τη Μάρω, τον Πάνο.

Θέλω από τα βάθη της καρδιάς μου να ευχαριστήσω τον Αντώνη και τη Σοφία, τους γονείς μου, χωρίς πολλά λόγια, απλά, γιατί μ' αγάπησαν και μ' αγαπούν τόσο πολύ και με εκείνον τον τρόπο που σε κάνει δυνατό, ώριμο, υπερήφανο, που τελικά σε κάνει άνθρωπο. Σ' αυτόν τον κύκλο της ζωής μου που τώρα κλείνει, αν έμαθα κάτι περισσότερο από τ' άλλα είναι πως έχω τους καλύτερους γονείς του κόσμου.

Τιμή μου...

Έλενα Δασκαλάκη

Περιεχόμενα

1. Σακχαρώδης Διαβήτης	2
1.1 Ιστορική Αναδρομή	2
1.2 Ομοιόσταση της γλυκόζης και ο ρόλος της ινσουλίνης	8
1.2.1. Το ρυθμιστικό σύστημα γλυκόζης- ινσουλίνης	8
1.2.2. Αποκατάσταση ισορροπίας.....	13
1.3 Σακχαρώδης Διαβήτης	15
1.3.1. Τύποι ΣΔ	15
1.3.2. Άμεσες επιπλοκές του ΣΔ.....	16
1.3.3. Χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ	18
1.4 Στατιστικά στοιχεία για το ΣΔ.....	19
1.5 Τρέχουσες θεραπευτική αντιμετώπιση	23
1.5.1 Καταγραφή γλυκόζης	24
1.5.2 Πρόσληψη Ινσουλίνης.....	25
2. Τεχνητό Πάγκρεας.....	27
2.1. Αισθητήρες συνεχούς μέτρησης γλυκόζης	27
2.1.1. Αισθητήρες υποδόριας συνεχούς μέτρησης γλυκόζης.....	27
2.1.2 Αισθητήρες ενδοφλέβιας μέτρησης γλυκόζης.....	31
2.2 Μέθοδοι συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης.....	32
2.2.1 Αντλίες υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης	32
2.2.2 Εμφυτεύσιμες αντλίες έγχυσης ινσουλίνης.....	32
2.3. Βασικοί αλγόριθμοι ελέγχου της συγκέντρωσης γλυκόζης	33
2.3.1 Βιοστατορ και αντίστοιχες συσκευές	34
2.3.2 Ελεγκτής βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης	35
2.3.3 Εμπειρικές μέθοδοι.....	36
2.3.4 Μέθοδοι Βέλτιστου Ελέγχου.....	37
2.3.5 Αναλογικοί – Ολοκληρωτικοί – Παραγωγικοί Ελεγκτές (ΑΟΠ) και Ελεγκτές Ασαφούς Λογικής (ΕΑΛ).....	37
3. Συστήματα Αυτομάτου Ελέγχου: ΑΟΠ Ελεγκτές και Ελεγκτές Ασαφούς Λογικής.....	40
3.1 Συστήματα Αυτομάτου Ελέγχου	40
3.2 ΑΟΠ ελεγκτές	42
3.3 Ελεγκτές ασαφούς λογικής (ΕΑΛ)	43
3.3.1 Ασαφής γνώση και θεωρία ασαφών συνόλων	43
3.3.2 Δομή και λειτουργία των ΕΑΛ	45
3.4 Συνδυασμός ΑΟΠ ελεγκτών με ΕΑΛ.....	51
4. Ελεγκτές και Σακχαρώδης Διαβήτης	56
4.1 Προκλήσεις στην εφαρμογή του ΤΠ	56
4.2 Ζητούμενα ελέγχου.....	57
4.3 Χαρακτηριστικά ελεγκτών	57
4.3.1 Ελεγκτές ΑΟΠ	57
4.3.2 ΕΑΛ	59
4.3.3 Συνδυασμός ΑΟΠ ελεγκτών με ΕΑΛ.....	60
5. Σχεδίαση και Ανάπτυξη Ελεγκτών Κλειστού Βρόχου	64

5.1 Μοντέλο in silico ατόμου με ΣΔΤ1	64
5.2 ΑΟΠ ελεγκτής	69
5.3 ΕΑΛ	70
5.4 Παράλληλος συνδυασμός ΑΟΠ ελεγκτή και ΕΑΛ	74
6. In silico Αξιολόγηση Ελεγκτών	81
6.1 Συνθήκες πειράματος	81
6.1.1 Προφίλ γευμάτων	81
6.1.2 Καθυστερήσεις του αισθητήρα συνεχούς μέτρησης γλυκόζης	81
6.2 Στοιχεία προς αξιολόγηση	82
6.2.1 Συγκέντρωση γλυκόζης	82
6.2.2 Ποσότητα ινσουλίνης	82
6.2.3 Διακύμανση της συγκέντρωσης της γλυκόζης	82
6.3 Παρουσίαση αποτελεσμάτων	83
6.3.1 Κανονικό Προφίλ Γευμάτων	83
6.3.4 Συγκριτική αποτίμηση της απόκρισης του συστήματος για τους τρεις διαφορετικούς ελεγκτές	88
7. Συμπεράσματα	92
7.1 Αξιολόγηση της συμπεριφοράς των ελεγκτών	92
7.1.1 ΑΟΠ ελεγκτής	92
7.1.2 ΕΑΛ	92
7.1.3 Παράλληλος Συνδυασμός ΑΟΠ – ΕΑΛ	93
7.1.4 Συγκριτική αξιολόγηση	94
7.1.5 Αξιολόγηση των ελεγκτών σε κλινικό περιβάλλον	94
7.2 Κοιτάζοντας στο μέλλον	95
7.2.1 Βελτιστοποίηση ελεγκτών	95
7.2.2 Νέες μορφές ελέγχου	96
7.2.3 Τεχνητό Πάγκρεας	97

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1.1. Ο Leonard Thompson πριν και 2 μήνες μετά την πρώτη χορήγηση ινσουλίνης

Εικόνα 1.2. Νησίδια του Langerhans

Εικόνα 1.3. Νησίδια του Langerhans στο ανθρώπινο πάγκρεας

Εικόνα 1.4. Τύποι κυττάρων που περιέχονται στα νησίδια του Langerhans

Εικόνα 1.5. Έκκριση ορμονών από το πάγκρεας, από κάθε είδος κυττάρων

Εικόνα 1.6. Η επίδραση της ινσουλίνης και του γλυκογόνου στους μύες και στους ιστούς του σώματος

Εικόνα 1.7. Εξάπλωση του ΣΔ (% επί του πληθυσμού) κάθε χώρας

Εικόνα 1.8. Ρυθμοί εμφάνισης ΣΔΤ1 σε ηλικίες από 0-14 ετών (περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους ανά έτος)

Εικόνα 1.9. Μέσος όρος κόστους θεραπείας ανά πάσχον άτομο σε USA \$

Εικόνα 1.10. Επεμβατική μέθοδος καταγραφής γλυκόζης με λήψη αίματος από το ακροδάχτυλο

Εικόνα 2.1. Ενζυματικός αισθητήρας Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) της Medronic MiniMed. Εφαρμογή στο διαβητικό και τρόπος μέτρησης γλυκόζης

Εικόνα 2.2. Σύστημα μέτρησης γλυκόζης με μικροδιάλυση, GlucoDay

Εικόνα 2.3. Σύστημα ανάστροφης ιοντοφόρεσης, Cygnus GlucoWatch G2 Biographer

Εικόνα 2.4. Σύστημα λειτουργίας Biostatator

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 3.1. Η γενική μορφή ενός συστήματος αυτομάτου ελέγχου

Σχήμα 3.2. Βηματικές αποκρίσεις ενός συστήματος αυτομάτου ελέγχου σε κλειστό βρόχο

Σχήμα 3.3. Παραδείγματα συναρτήσεων συμμετοχής

Σχήμα 3.4. Ένα απλό παράδειγμα ασαφοποίησης

Σχήμα 3.5. Ένα παράδειγμα μηχανής συμπερασμού

Σχήμα 3.6. Πολυεπίπεδος συνδυασμός ΑΟΠ – ΕΑΛ

Σχήμα 3.7. Σειριακός συνδυασμός ΑΟΠ – ΕΑΛ

Σχήμα 3.8. Παράλληλος συνδυασμός ΑΟΠ – ΕΑΛ

Σχήμα 5.1. Το διαμερισματικό μοντέλο του Cobelli

Σχήμα 5.2. Αρχιτεκτονική του ΑΟΠ ελεγκτή στο Simulink της Matlab

Σχήμα 5.3. Συναρτήσεις συμμετοχής των ασαφών συνόλων, (α) του Σφάλματος, (β) της Τάσης Σφάλματος και (γ) της Δόσης Ινσουλίνης

Σχήμα 5.4. Η βάση κανόνων σε μορφή πίνακα

Σχήμα 5.5. Αρχιτεκτονική του ΕΑΛ στο Simulink της Matlab

Σχήμα 5.6. Αρχιτεκτονική του παράλληλου συνδυασμού ΑΟΠ-ΕΑΛ στο Simulink της Matlab

Σχήμα 6.1: Συγκέντρωση γλυκόζης απουσία ελέγχου

Σχήμα 6.2. Συγκέντρωση γλυκόζης και ο αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (α) χωρίς καθυστέρηση και για καθυστέρηση ίση με (β) 5 min, (γ) 10 min και (δ) 20 min

Σχήμα 6.3. Συγκέντρωση γλυκόζης και ο αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης για τον ΕΑΛ (α) χωρίς καθυστέρηση και για καθυστέρηση ίση με (β) 5 min, (γ) 10 min και (δ) 20 min

Σχήμα 6.4: Συγκέντρωση γλυκόζης και ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης για το συνδυασμό **ΑΟΠ - ΕΑΛ** (α) χωρίς καθυστέρηση και για καθυστέρηση ίση με (β) 5 min, (γ) 10 min και (δ) 20 min

Σχήμα 6.5. Συγκριτικό διάγραμμα των μεγίστων και των ελαχίστων τιμών κάθε ελεγκτή για όλες τις καθυστερήσεις του αισθητήρα. PID (κόκκινο), ΕΑΛ (πράσινο), Παράλληλος Συνδυασμός (μπλε) για καθυστέρηση 0 (ο), 5 (*), 10 (x), 20 (+) λεπτά

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 6.1. Κανονικό προφίλ γευμάτων

Πίνακας 6.2. Ημερήσια Δόση Ινσουλίνης & Μέση ωριαία δόση ινσουλίνης

Πίνακας 6.3. Ημερήσια Δόση Ινσουλίνης – Μέση ωριαία δόση ινσουλίνης

Πίνακας 6.4. Ημερήσια Δόση Ινσουλίνης – Μέση ωριαία δόση ινσουλίνης

Πίνακας 6.5. Ποσοστό τιμών μέσα στα φυσιολογικά όρια ($90 \text{ mg/dl} < G < 140 \text{ mg/dl}$)

Πίνακας 6.6. Ποσοστό τιμών πάνω από τα φυσιολογικά όρια ($G > 140 \text{ mg/dl}$)

Πίνακας 6.7. Ποσοστό τιμών κάτω από τα φυσιολογικά όρια ($G < 90 \text{ mg/dl}$)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1
Σακχαρώδης Διαβήτης

1. Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) σχετίζεται άμεσα με τη λειτουργία του παγκρέατος. Ποιο συγκεκριμένα, με την ισορροπία των ορμονών (ινσουλίνη-γλυκαγόνη-σωματοστατίνη) που παράγονται στην ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος και οι οποίες μεταφέρονται σε πολλά ζωτικά όργανα του σώματος, στους μύες και στο λιπώδη ιστό. Βασική λειτουργία των ορμονών αυτών είναι, αφενός η ενεργοποίηση της απορρόφησης και μεταφοράς της γλυκόζης από τα κύτταρα του εντέρου στο αίμα και στη συνέχεια σε όλο τον οργανισμό για την παραγωγή ενέργειας, αφετέρου, η ενεργοποίηση του ήπατος για την παραγωγή γλυκογόνου μέσω της γλυκογονόλυσης. Κρίσιμο θέμα αποτελεί το σύστημα ρύθμισης της «κίνησης» της γλυκόζης στον οργανισμό (κινητική γλυκόζης) και η ταυτόχρονη διατήρηση της συγκέντρωσής της στο αίμα σε δεδομένα επιθυμητά επίπεδα. Στο παρόν κεφάλαιο γίνεται λεπτομερής αναφορά στα χαρακτηριστικά του ΣΔ.

1.1 Ιστορική Αναδρομή

Ο ΣΔ αποτελεί ιατρικό πρόβλημα περίπου εδώ και 3500 χρόνια. Η ιστορία αυτής της νόσου είναι χαρακτηριστικό παράδειγμα της ασταμάτητης, επίμονης και επίπονης προσπάθειας της επιστήμης, για την ανακάλυψη της αλήθειας, την ανακούφιση του αρρώστου από τον πόνο και την αποκατάσταση της υγείας του. Αν σήμερα οι διαβητικοί ζουν μια σχεδόν πλήρη φυσιολογική ζωή, τούτο είναι αποτέλεσμα του τιτάνιου αυτού αγώνα που συνεχίζεται μέχρι σήμερα.

Η ιστορία του διαβήτη θα μπορούσε να χωριστεί σε τρεις μεγάλες εποχές ή περιόδους:

Σαν πρώτη εποχή θεωρείται η «Εποχή της Κλινικής Αναγνώρισης του ΣΔ». Η δεύτερη εποχή συνδυάζεται με την «Εποχή της Βιοχημική Αναγνώριση του ΣΔ», δηλαδή τη διαπίστωση πρώτα της σακχαουρίας και ύστερα της υπεργλυκαιμίας. Η τρίτη εποχή ταυτίζεται με την «Εποχή Ανακάλυψης της Ινσουλίνης» και θα μπορούσε να ονομαστεί και «Ηρωική Εποχή».

Εποχή Πρώτη: «Εποχή της Κλινικής Αναγνώρισης του ΣΔ»

Οι ρίζες της εποχής αυτής ξεκινούν μέσα από τα βάθη των αιώνων. Εκεί βρίσκει κανείς στοιχεία που αναφέρονται σε χαρακτηριστικά κλινικά σημεία και συμπτώματα της νόσου. Ως πρώτη περιγραφή του διαβήτη πρέπει να θεωρηθεί εκείνη που βρέθηκε σε χειρόγραφο της αρχαίας Αιγύπτου, που σήμερα είναι γνωστό ως «Πάπυρος Ebers» (1500 π.Χ.). Στο χειρόγραφο αυτό ο διαβήτης περιγράφεται αλάνθαστα ως «νόσος με πολουρία, χωρίς πόνους, αλλά με λιποσαρκία» (δηλαδή, περιγράφεται ως «νόσος φθοράς»).

Ο πρώτος όμως που ονομάζει τη νόσο «Διαβήτη» είναι ο μεγάλος Έλληνας γιατρός της αρχαιότητας Αρεταίος (περίπου 120-200 μ.Χ.), τρίτη στη σειρά μεγάλη ιατρική μορφή της αρχαιότητας, μετά τον Ιπποκράτη και το Γαληνό. Ο Αρεταίος δίνει στη νοσηρά αυτή

κατάσταση το όνομα «Διαβήτης» από το ρήμα «διαβαίνω». Έτσι, με τον όρο αυτό ο Αρεταίος αναφέρεται σ' ένα από τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου, την πολυουρία (ο όρος «Διαβήτης» σημαίνει πως το νερό, που ακατάπαυστα πίνει ο άρρωστος για να κατασιγάσει το έντονο αίσθημα δίψας που έχει, «διαβαίνει», σαν μέσα από ένα σιφώνιο, αναλλοίωτο). Μέχρι τότε ο διαβήτης είχε άλλο όνομα. Τον ονόμαζαν «Δίψα» ή «Δίψακο» από το όνομα ενός φιδιού που το δάγκωμά του προκαλούσε ακατάσχετη δίψα και που από τον ίδιο τον Αρεταίο είχε θεωρηθεί ως πιθανό αίτιο της πάθησης.

Η περιγραφή του διαβήτη από τον Αρεταίο (στο βιβλίο του «Περί Αιτιών και Σημείων Οξέων και Χρονίων Παθών») είναι αληθινά αξιοθαύμαστη και εντυπωσιακή και δίνει με την ανεπανάληπτη παρατηρητικότητα του μεγάλου αυτού κλινικού γιατρού, τα κυριότερα κλινικά σημεία και συμπτώματα της νόσου, την εξελικτική πορεία της και την τελική μοιραία έκβασή της.

Ο Γαληνός στο 2ο μ.Χ. αιώνα αναπτύσσει την άποψη ότι ο διαβήτης προκαλείται από κάποια νεφρική «αδυναμία» και γι' αυτό το λόγο ότι πίνει ο άρρωστος απεκκρίνεται αναλλοίωτο. Κατά τον P.M. Allen - στην ιστορική ανασκόπησή του για το Διαβήτη - η εσφαλμένη αυτή αντίληψη του Γαληνού, κορυφαίας προσωπικότητας της εποχής του, καθυστέρησε την πρόοδο για την κατανόηση του αιτιολογικού υποστρώματος του διαβήτη, κάπου 1.500 χρόνια!

Στον 6ο μ.Χ. αιώνα αναγνωρίζεται ο κληρονομικός χαρακτήρας της νόσου. Περίπου 3 αιώνες μετά περιγράφεται για πρώτη φορά η διαβητική γάγγραινα από τον Άραβα γιατρό Aviceenna (980-1037 μ.Χ.). Στο γιατρό αυτό αποδίδεται και η πρώτη υπόθεση της νευρικής φύσης του διαβήτη, ακόμη και η πρώτη θεωρία για το ρόλο του ήπατος στην εξέλιξη της νόσου.

Εποχή Δεύτερη: «Εποχή της Βιοχημικής Αναγνώρισης του ΣΔ»

Ύστερα από πέντε αιώνες αδράνειας εμφανίζεται στη σκηνή της ιστορίας του διαβήτη ο Παράκελσος (1493-1541 μ.Χ.). Ο Παράκελσος, που γεννήθηκε δυο χρόνια μετά την ανακάλυψη της Αμερικής από τον Κολόμβο (1492), διαπιστώνει ότι ύστερα από εξάτμιση των ούρων των διαβητικών, απομένει ένα στερεό υπόλειμμα, το οποίο θεωρεί ότι είναι «άλας». Με το λάθος αυτό του Παρακέλσου περνούν άλλα 150 χρόνια, έως ότου ο Άγγλος γιατρός Thomas Willis (1621-1675) ανακαλύψει ότι τα διαβητικά ούρα είναι «σε υπέροχο βαθμό γλυκά, σα να είναι ποτισμένα με μέλι ή ζάχαρη». Ο Thomas Willis προσθέτει το όνομα «Σακχαρώδης» στο Διαβήτη (Diabetes Mellitus) και περιλαμβάνει την «εξέταση-γεύση» των ούρων ως μέρος του ποιοτικού προσδιορισμού τους.

Η ταύτιση της γλυκιάς ουσίας των ούρων με το σάκχαρο, γίνεται μετά από 100 και περισσότερα χρόνια (το 1775) από τον Άγγλο Matthew Dobson. Εκείνος όμως που τελικά αποδεικνύει ότι το σάκχαρο των ούρων είναι γλυκόζη (ταυτόσημη με τη γλυκόζη των σταφυλιών) είναι ο M. Chelreul (το 1815). Οπωσδήποτε, η πρώτη περιγραφή διάγνωσης του

«Σακχαρώδη Διαβήτη» με βάση τη διαπίστωση σακχαρουρίας, γίνεται το 1783 από τον Άγγλο γιατρό Thomas Cawley. Πέντε χρόνια αργότερα (1788) ο Cawley κατά τη διάρκεια μιας νεκροτομής διαβητικού, κάνει μια πολύ σπουδαία παρατήρηση που θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανακάλυψη του αιτιολογικού υποστρώματος του ΣΔ. Πράγματι, ο Cawley διαπιστώνει ότι το πάγκρεας των διαβητικών είναι διαφορετικό από το πάγκρεας των φυσιολογικών ατόμων. Ο Cawley, ανακοινώνει την παρατήρησή του, αλλά δεν τη συσχετίζει με το ΣΔ, γιατί έχει ήδη πεισθεί ότι ο διαβήτης είναι νόσος των νεφρών.

Στην «Εποχή της Βιοχημικής Αναγνώρισης του ΣΔ» θα πρέπει να συμπεριληφθεί και η μεγάλη μορφή του Claude Bernard (1813-1878) που πίστευε στο πείραμα ως μέσο για τη διερεύνηση της νόσου. Πρώτος ο Claude Bernard δεικνύει την πιθανότητα της «νευρικής γλυκοζουρίας» προκαλώντας υπεργλυκαιμία μετά από ερεθισμό με βελόνα του εδάφους της 4ης κοιλίας του εγκεφάλου. Επίσης, ο Bernard καθόρισε το επίπεδο απέκκρισης της γλυκόζης από τα νεφρά («νεφρικός ουδός» απέκκρισης της γλυκόζης) δεικνύοντας έτσι, ότι η γλυκόζη απεκκρίνεται στα ούρα, είτε όταν η συγκέντρωσή της στο αίμα είναι σε ψηλά επίπεδα, είτε όταν ο «νεφρικός ουδός» απέκκρισης της γλυκόζης είναι πολύ χαμηλός («νεφρική γλυκοζουρία»).

Εποχή Τρίτη: «Εποχή Ανακάλυψης της Ινσουλίνης (Η Ηρωική Εποχή)»

Η ιστορία της ανακάλυψης της ινσουλίνης είναι μια ακόμη επανάληψη της ίδιας περιπέτειας που χαρακτηρίζει όλες σχεδόν τις μεγάλες ιατρικές ανακαλύψεις. Ένας ευγενής, επίπονος και ασταμάτητος αγώνας για την καταπολέμηση της αρρώστιας και τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής του ανθρώπου. Ιδιαίτερα, η προσπάθεια για την ανακάλυψη της ινσουλίνης πέρασε μέσα από τα πιο δύσβατα μονοπάτια της έρευνας, όπου οι θεωρίες, η οξυδέρκεια, το πείραμα και (γιατί όχι;) η τύχη, ακόμη και το ένστικτο, έστρωναν στον αινιγματικό καμβά τα κομμάτια της γνώσης που τελικά οδήγησαν στην ανακάλυψη της ινσουλίνης.

Από τα τέλη του 18ου αιώνα είχαν αρχίσει να εμφανίζονται ενδείξεις ότι ενδεχομένως το πάγκρεας να έχει κάποια σχέση με το διαβήτη. Μέχρι τότε, κατά καιρούς, είχαν προταθεί διάφορες θεωρίες σύμφωνα με τις οποίες ο διαβήτης ήταν νόσος του αίματος, νόσος του στομάχου, νόσος των πνευμόνων, πάθηση του ήπατος ή ακόμη και του νευρικού συστήματος. Τα νεκροτομικά όμως ευρήματα δεν ενίσχυαν την άποψη της ενοχής του παγκρέατος για την εκδήλωση της νόσου, γιατί στο πάγκρεας των διαβητικών διαπιστώνονταν συνήθως ελάχιστες ή και καθόλου παθολογικές αλλοιώσεις ενδεικτικές κάποιας νοσηρής κατάστασης. Μάλιστα το 1870, ο διάσημος Γάλλος φυσιολόγος Claude Bernard, με τα γνωστά πειράματά του της περιίδεσης του παγκρεατικού πόρου και γενικά της παρεμπόδισης της παγκρεατικής έκκρισης στο λεπτό έντερο, θεώρησε ότι το πάγκρεας δεν είχε καμιά σχέση με το διαβήτη, μια και τα σκυλιά παρέμεναν υγιή χωρίς να εμφανίσουν

διαβήτη. Ο ίδιος ο Bernard εξέφρασε την άποψη ότι το αιτιολογικό υπόστρωμα του διαβήτη θα έπρεπε να αναζητηθεί στο ήπαρ.

Ένα μόνο χρόνο πριν από τα πειράματα του Claude Bernard, ένας νεαρός φοιτητής της ιατρικής στο Βερολίνο, ανακάλυψε κάποιους «σωρούς κυττάρων» στο πάγκρεας ενός κουνελιού. Ο νεαρός αυτός επιστήμονας δεν έκαμε καμιά υπόθεση για την πιθανή λειτουργία αυτών των κυττάρων, δημοσίευσε όμως τα ευρήματά του σε ένα σύντομο άρθρο, που σύντομα ξεχάστηκε. **Το όνομα του νεαρού φοιτητή της ιατρικής ήταν Paul Langerhans και αυτοί οι «σωροί» των κυττάρων ονομάζονται σήμερα «νησίδια του Langerhans».**

Το 1889 αποτελεί χρονικά ένα από τους πιο μεγάλους σταθμούς στην ιστορία του διαβήτη. Τη χρονιά αυτή στο Στρασβούργο της Γερμανίας δύο γιατροί, ο Oscar Minkowski (1858-1931) και ο Joseph von Mering (1849-1908) καταφέρνουν ν' αφαιρέσουν το πάγκρεας από ένα σκύλο και να προκαλέσουν την τυπική κλινική εικόνα του διαβήτη όπως παρουσιάζεται στον άνθρωπο. Η ανακάλυψη της σχέσης πάγκρεας-διαβήτης από τους Minkowski και von Mering ήταν αποτέλεσμα συνδυασμού τύχης και επιστημονικής οξυδέρκειας.

Η ανακάλυψη για την υπευθυνότητα του παγκρέατος κάνει τώρα την έρευνα πιο έντονη. Το ερώτημα είναι: Ποιο τμήμα του παγκρέατος εμπλέκεται στο διαβήτη;

Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των πειραμάτων των von Mering και Minkowski, με τα οποία αποκλείστηκε οριστικά πια η σχέση του διαβήτη με την οποιαδήποτε διαταραχή της παγκρεατικής λειτουργίας παραγωγής των πεπτικών ενζύμων, ο Γάλλος ιστολόγος, ο E.G. Laquesse, ανέσυρε - μετά από 23 ολόκληρα χρόνια από τη δημοσίευσή της - την εργασία του Langerhans και εξέφρασε την άποψη ότι η απουσία από το πάγκρεας των κυτταρικών «σωρών» που περιέγραψε ο τότε νεαρός φοιτητής της ιατρικής είναι υπεύνη για την εγκατάσταση του διαβήτη. Μάλιστα, ο Laquesse ήταν εκείνος που έδωσε το όνομα «νησίδια» στους κυτταρικούς «σωρούς», από την εικόνα που έδιναν σκορπισμένοι στην «αχανή» - όπως την περιέγραψε - ενζυμο-εκκριτική παγκρεατική «θάλασσα».

Η επιστημονική έρευνα επικεντρώνεται στην ανακάλυψη της «αντιδιαβητικής» ουσίας των νησιδίων του Langerhans. Έχει υπολογιστεί ότι, περίπου 400 ερευνητές εργάστηκαν στα επόμενα 30 χρόνια προς αυτή την κατεύθυνση. Μερικοί κατάφεραν να φτάσουν πολύ κοντά στο στόχο, όμως ο θρίαμβος ήλθε τις πρώτες μέρες του 1922, όταν οι Καναδοί Frederick Banting και Charles Best, ύστερα από μια πυρετώδη πειραματική εργασία περίπου εννιά (9) μηνών και με την υποστήριξη του J.J.R. Macleod και τη βοήθεια του J.B. Collip, χρησιμοποίησαν το εκχύλισμά τους, την «ινσουλίνη», στον Leonard Thompson, ένα διαβητικό παιδί 14 χρόνων που κυριολεκτικά αναστήθηκε με την ένεση της ινσουλίνης.



Εικόνα 1.1. Ο Leonard Thompson πριν και 2 μήνες μετά την πρώτη χορήγηση ινσουλίνης

Από εκείνη τη μέρα αρχίζει η **Εποχή της Ινσουλίνης**. Μέσα σε δυο χρόνια από την ανακάλυψη της ινσουλίνης, ο ΣΔ έπαψε να είναι η χωρίς εξαίρεση θανατηφόρος νόσος.

Το χειμώνα του 1921-22, οι Banting και Best προέβηκαν στις πρώτες ανακοινώσεις τους για την «Εσωτερική Έκκριση του Παγκρέατος». Ο Macleod πρότεινε την αλλαγή του ονόματος του εκχυλίσματος των νησιδίων του παγκρέατος από "Isletin" σε "Insulin" (Ινσουλίνη), όπως την είχε ονομάσει, στη θεωρία της ύπαρξής το 1916 ο Sir Edward Sharpey-Schafer. Στα τέλη του 1923, οι Banting και Macleod τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel για την ανακάλυψη της ινσουλίνης. Οι τιμηθέντες μοιράστηκαν το βραβείο με τους συνεργάτες τους, τον Best και τον Collip.

Μετά την ανακάλυψη της ινσουλίνης, η εξέλιξή της προχώρησε με σχετικά γρήγορα βήματα. Στα 1935, παρασκευάζεται το πρώτο σκεύασμα ινσουλίνης παρατεταμένης ενέργειας, η Πρωταμινική Ψευδαργυρούχος Ινσουλίνη (Protamine Zinc Insulin). Στη 10ετία του 1970, παρουσιάστηκαν τα πρώτα μείγματα ενδιάμεσης (ισοφανικής) και ταχείας δράσης ινσουλίνης και σήμερα, υπάρχει ένα μεγάλο φάσμα αυτών των μειγμάτων για την εξατομικευμένη θεραπεία των διαβητικών.

Ως το 1970 υπήρχαν ακόμη προσμείξεις στην ινσουλίνη, της τάξεως των 10.000 μερών ανά εκατομμύριο. Στη 10ετία του 1970, τα σκευάσματα υψηλής καθαρότητας (μονοσυστατες ινσουλίνες) αντικατέστησαν σιγά-σιγά τις παραδοσιακές ινσουλίνες. Οι προσμείξεις στις ινσουλίνες υψηλής καθαρότητας είναι μόνο 1 μέρος ανά εκατομμύριο. Το 1968, έγινε εφικτός ο προσδιορισμός της δομής του μορίου της ινσουλίνης και καθορίστηκε η σειρά των αμινοξέων της. Έτσι, διαπιστώθηκε ότι η βόεια ινσουλίνη διέφερε από την ανθρώπινη σε τρία αμινοξέα, ενώ η διαφορά της χοίρειας ινσουλίνης από την ινσουλίνη του ανθρώπου

ήταν στο τελευταίο αμινοξύ της Β αλυσίδας (αμινοξύ 30, αλανίνη αντί θρεονίνη).

Από τα μέσα της 10ετίας του 1970, άρχισε η έρευνα για την παραγωγή ινσουλίνης ανθρώπινου τύπου με τη βοήθεια της γενετικής μηχανικής. Η ινσουλίνη αυτή δοκιμάστηκε το 1980 σε εθελοντές και το 1982 κυκλοφόρησε, η πρώτη βιοσυνθετική ανθρώπινη ινσουλίνη, που παρασκευάστηκε με ανασύνθεση του DNA του κυκλοβακτηριδίου, ενώ το 1982, παρασκευάστηκε (μετά από αντικατάσταση ενός αμινοξέος της μονοσυστατικής χοίρειας ινσουλίνης) η πρώτη ημισυνθετική ινσουλίνη ανθρώπινου τύπου (χρονικά η πρώτη ινσουλίνη ανθρώπινου τύπου εμπορικά διαθέσιμη). Το 1987, άρχισε η παραγωγή βιοσυνθετικής ινσουλίνης με μεθοδολογία γενετικής μηχανικής, με ανασύνθεση του DNA, της κοινής ζύμης των αρτοποιιών.

Η ινσουλίνη χορηγείται στους διαβητικούς με διάφορους τρόπους, κυρίως ενέσιμα ή μέσω αντλιών έγχυσης. Τα τελευταία χρόνια έχουν τεθεί σε κυκλοφορία και εναλλακτικές μορφές όπως η εισπνεόμενη ινσουλίνη. Η εξωτερική χορήγηση ινσουλίνης είναι ο πιο άμεσος τρόπος αντιμετώπισης της ασθένειας και αυτός που χρησιμοποιείται κατεξοχήν σήμερα.

Νέα προσπάθεια αποτελεί η μεταμόσχευση νησιδίων του παγκρέατος για τη θεραπεία του ΣΔ που σημειώνει ιδιαίτερη πρόοδο τα τελευταία χρόνια, ιδίως μετά το 2000 και την εφαρμογή του πρωτοκόλλου του Έντμοντον στην απομόνωση των νησιδίων και τη μεταμόσχευση αυτών σε άτομα με ΣΔ. Το πρόβλημα με τα νησίδια είναι ότι δεν «ζουν» πολλά χρόνια, το πολύ μέχρι πέντε, αν και υπάρχουν άτομα στους οποίους τα νησίδια του παγκρέατος έχουν επιβιώσει πολύ περισσότερο. Η μεταμόσχευση των νησιδίων σήμερα εφαρμόζεται σε μικρή ομάδα ατόμων που έχουν επιπλοκές από το ΣΔ, όπως ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία ή έχουν μεταμοσχευθεί ή όταν πρόκειται να μεταμοσχευθούν με νεφρό, ή όταν το κέρδος από τη μεταμόσχευση είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο στην καθημερινή του ζωή από τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ακόμα και σε μικρή δόση. Ωστόσο, οι προσπάθειες από την πλευρά των ερευνητών συνεχίζονται ώστε να βρεθούν τρόποι εφαρμογής της μεθόδου με τις λιγότερες δυνατές επιπλοκές.

Η έρευνα των επιστημόνων κατευθύνεται και σε κυτταρικές θεραπείες με βλαστοκύτταρα για την ανάπτυξη του δεύτερου «όπλου» κατά του νεανικού διαβήτη, τη μεταμόσχευση παγκρεατικών νησιδίων που θα προέρχονται από εμβρυονικά βλαστοκύτταρα του ίδιου του ασθενούς. Για την ανάπτυξη και τελειοποίηση αυτού του «όπλου» πάντως φαίνεται πως θα χρειαστεί να περιμένουμε περισσότερο απ' ό,τι για να περιμένουμε για το «τεχνητό πάγκρεας». Εντοπίζονται πολλά τεχνικά εμπόδια που περιορίζουν την αποτελεσματικότητα της διαφοροποίησης και την ποιότητα των κυττάρων που παράγονται. Πάντως η πρόσφατη επιτυχία Αμερικανών και Ιαπώνων ερευνητών που έδειξαν ότι σωματικά κύτταρα (π.χ. από το δέρμα) μπορούν με κατάλληλους χειρισμούς να μετατραπούν σε κύτταρα με όμοιο δυναμικό διαφοροποίησης με τα εμβρυονικά βλαστοκύτταρα παραμένοντας μετά τη

διαφοροποίησή τους ιστοσυμβατά με το δότη δίνουν ελπίδες ότι σιγά-σιγά θα ξεπεραστούν τα όποια εμπόδια.

Τέλος, τα εμβρυονικά βλαστοκύτταρα είναι κύτταρα που προέρχονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα των βλαστοκύστεων των σπονδυλωτών εμβρύων. Είναι ικανά να διαφοροποιηθούν σε όλους τους ιστούς του εμβρύου και μπορούν να διατηρήσουν αυτήν την ιδιότητα μακροχρόνια ακόμη και σε καλλιέργειες. Επιπλέον, έχουν την ικανότητα να ανταποκρίνονται κατάλληλα σε σήματα, όπως αυτά που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, ώστε να διαφοροποιηθούν σε ένα εύρος εξειδικευμένων κυττάρων συμπεριλαμβανομένων και των παγκρεατικών νησιδίων. Για το λόγο αυτό, οι αναπτυξιακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στον προσδιορισμό κάθε ιστού κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, παρέχουν χρήσιμες ενδείξεις για την *in vitro* διαφοροποίηση των εμβρυονικών βλαστοκυττάρων προς συγκεκριμένες κατευθύνσεις και γι' αυτό μελετούνται από τους ερευνητές.

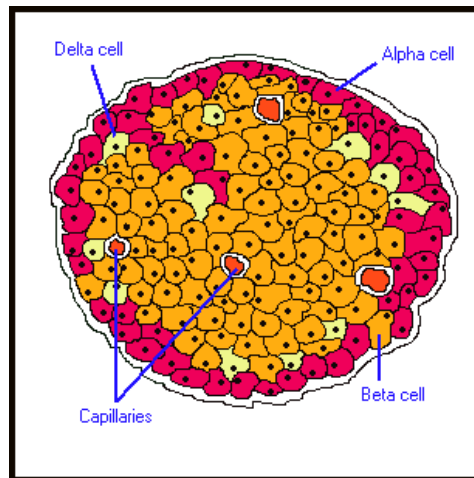
1.2 Ομοίωση της γλυκόζης και ο ρόλος της ινσουλίνης

Για να διατηρηθεί το σωματικό βάρος σε σταθερά επίπεδα στο χρόνο, η εισαγωγή (*intake*) ενέργειας (κατανάλωση φαγητού) θα πρέπει να αντιστοιχεί στην κατανάλωση ενέργειας (το άθροισμα της εκκρινόμενης ενέργειας, των θερμικών απωλειών και της φυσικής άσκησης). Οποιαδήποτε απόκλιση από αυτή την ισορροπία οδηγεί σε αύξηση ή απώλεια βάρους. Οι άνθρωποι και τα περισσότερα θηλαστικά λαμβάνουν ενέργεια μέσα από διακριτά επεισόδια (*discrete episodes*) ή γεύματα. Η κύρια πηγή ενέργειας είναι η γλυκόζη. Οι περισσότεροι υδατάνθρακες περιέχουν γλυκόζη είτε ως δομική μονάδα, όπως στο άμυλο, είτε σε συνδυασμό με άλλους μονοσακχαρίτες, όπως στη λακτόζη. Μετά τη διάσπαση των υδατανθράκων στο λεπτό έντερο, η γλυκόζη απορροφάται από τα κύτταρα του εντέρου και οδηγείται στο αίμα. Μέσω του αίματος μεταφέρεται στα κύτταρα όπου και χρησιμοποιείται για την παραγωγή ενέργειας. Ωστόσο, η γλυκόζη δε μπορεί να εισέλθει στα κύτταρα χωρίς την παρουσία της ορμόνης ινσουλίνης. Αν δεν υπάρχει η ινσουλίνη, τα κύτταρα δε λαμβάνουν γλυκόζη και άρα ενέργεια, παρά το γεγονός ότι αυτή βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στο αίμα. Η «κίνηση» της γλυκόζης στον οργανισμό και η ταυτόχρονη διατήρηση της συγκέντρωσής της στο αίμα σε δεδομένα επιθυμητά επίπεδα (ομοίωση της γλυκόζης) είναι μια περίπλοκη διαδικασία που ελέγχεται από το ρυθμιστικό σύστημα γλυκόζης – ινσουλίνης.

1.2.1. Το ρυθμιστικό σύστημα γλυκόζης- ινσουλίνης

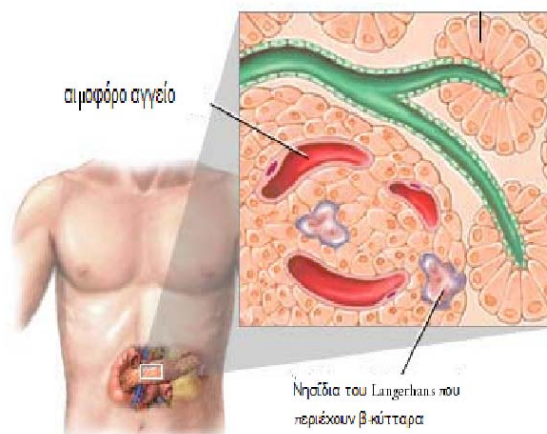
Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος αποτελείται από απομονωμένα νησίδια που

ονομάζονται νησίδια του Langerhans (**Εικόνα 1.2**).



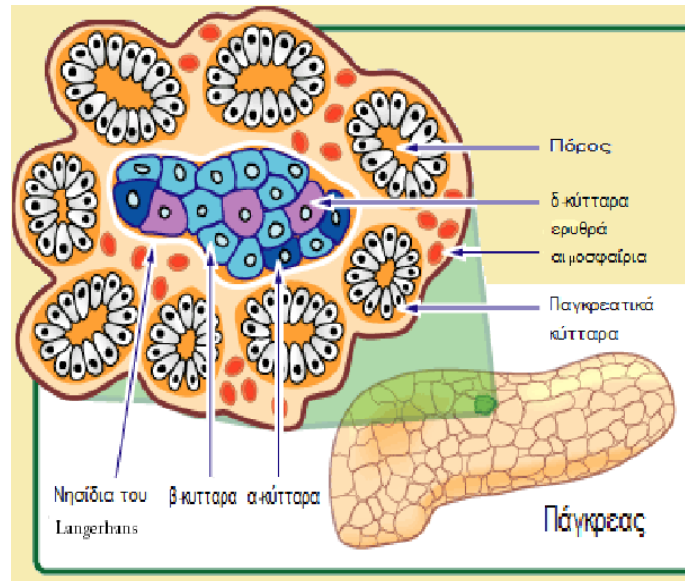
Εικόνα 1.2. Νησίδια του Langerhans

Στον ανθρώπινο οργανισμό τα νησίδια αυτά αριθμούν περίπου στο ένα εκατομμύριο, με συνολικό βάρος ιστού ένα γραμμάριο (**Εικόνα 1.3**). Τα περισσότερα νησίδια περιέχουν τουλάχιστον τρεις τύπους κυττάρων : α-κύτταρα που εκκρίνουν γλυκογόνο, β-κύτταρα που εκκρίνουν ινσουλίνη και δ-κύτταρα που εκκρίνουν σωματοστατίνη (**Εικόνα 1.4**). Τα β-κύτταρα αποτελούν το 80% του συνόλου των κυττάρων και βρίσκονται στο εσωτερικό των νησιδίων. Η περιφέρεια αποτελείται από α-κύτταρα, ενώ στο εσωτερικό βρίσκεται κι ένας μικρός αριθμός δ-κυττάρων. Οι ορμόνες που παράγονται από τα κύτταρα των νησιδίων του Langerhans έχουν πολυάριθμες λειτουργίες, η κυριότερη ωστόσο είναι κατά γενική ομολογία η ομοιόσταση της γλυκόζης.



ADAM

Εικόνα 1.3. Νησίδια του Langerhans στο ανθρώπινο πάγκρεας



Εικόνα 1.4. Τύποι κυττάρων που περιέχονται στα νησίδια του Langerhans

Οι ορμόνες που εκκρίνονται από το πάγκρεας (**Εικόνα 1.5**) είναι:

Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη με πολλαπλές δραστηριότητες. Επιδρά κυρίως στο ήπαρ, τους μύες και το λιπώδη ιστό.

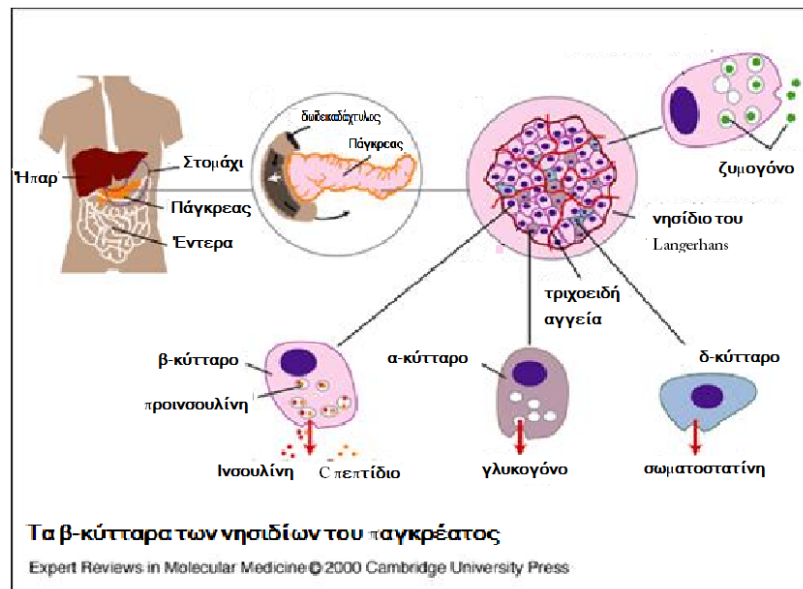
Στο ήπαρ, η ινσουλίνη διαδραματίζει τέσσερις βασικούς ρόλους:

- Ενεργοποιεί την απορρόφηση της γλυκόζης μέσω της αποθήκευσής της συνθέτοντας γλυκογόνο και εμποδίζει τη γλυκογονόλυση, δηλαδή τη διάσπαση του γλυκογόνου και την απελευθέρωση της γλυκόζης. Το γλυκογόνο είναι βασική μορφή εναποθήκευσης της γλυκόζης στο ήπαρ αλλά και στους μύες. Η απελευθέρωση της γλυκόζης στα διαστήματα νηστείας (fastings) προέρχεται από τη διάσπαση του γλυκογόνου
- Ενεργοποιεί την απορρόφηση της γλυκόζης μέσω της διάσπασής της σε πυροσταφυλικό (pyruvate) οξύ, δηλαδή την οξείδωσή της για παραγωγή ενέργειας (γλυκόλυση) και εμποδίζει τη γλυκονεογένεση δηλαδή τη μετατροπή του πυροσταφυλικού οξέος σε γλυκόζη.
- Ενισχύει τη λιπογένεση, την εναποθήκευση δηλαδή λίπους και την παραγωγή τριγλυκεριδίων και εμποδίζει τη λιπόλυση, τη διάσπαση των λιπιδίων σε λιπαρά οξέα.
- Ενισχύει το μεταβολισμό των πρωτεϊνών και μειώνει τη διάσπαση των πρωτεϊνών.

Στους μύες η ινσουλίνη προωθεί την πρόσληψη της γλυκόζης ενεργοποιώντας ινσουλινοευαίσθητους μεταφορείς στην επιφάνειά τους, καθώς και την εναποθήκευσή της μέσω της μετατροπής της σε γλυκαγόνη και της οξείδωσής της. Επιπλέον, ενεργοποιεί, όπως και στο ήπαρ, τη σύνθεση πρωτεϊνών και την εναποθήκευση λίπους. Αντίστοιχη δράση παρουσιάζει και στα λιποκύτταρα. Στο **Εικόνα 1.6** παρουσιάζεται ο ρόλος της ινσουλίνης και του γλυκογόνου και η επίδραση στους μύες και στους ιστούς του σώματος.

Τέλος, η ινσουλίνη εμποδίζει τη διαδικασία της κετογένεσης, της οξείδωσης δηλαδή των λιπαρών οξέων και της παραγωγής κετονικών σωμάτων.

Με λίγα λόγια, η ινσουλίνη ευνοεί αναβολικές διεργασίες οι οποίες λειτουργούν στην κατεύθυνση της πρόσληψης της γλυκόζης και της αποθήκευσης ενέργειας, πρωτεϊνών και λίπους.



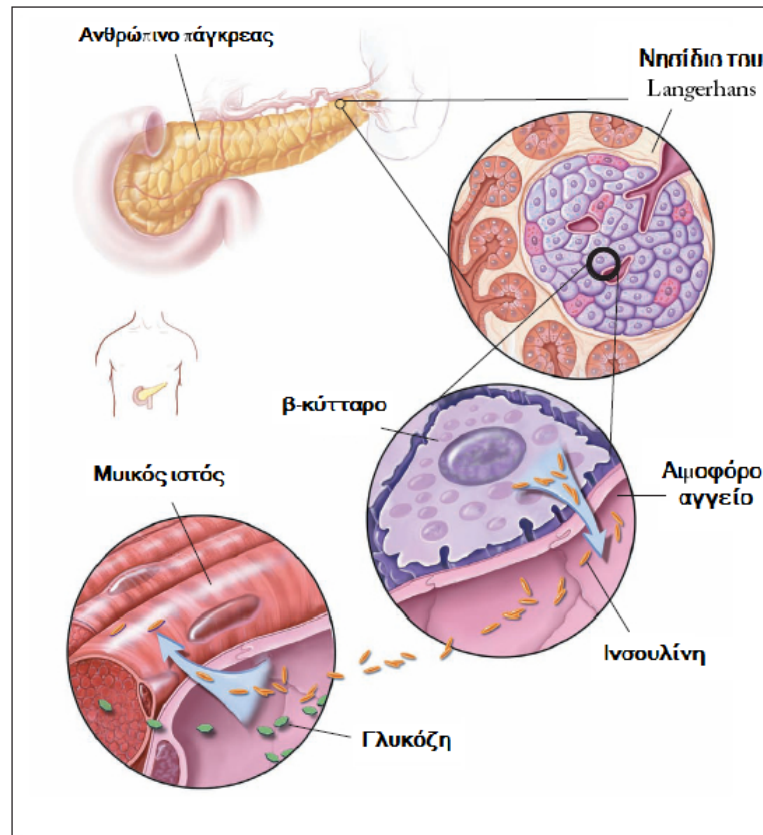
Εικόνα 1.5. Έκκριση ορμονών από το πάγκρεας, από κάθε είδος κυττάρων

Γλυκαγόνη

Η γλυκαγόνη παρουσιάζει αντίθετη συμπεριφορά. Κύριος ρόλος της είναι η παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ ενεργοποιώντας τη γλυκογονόλυση και εμποδίζοντας τη σύνθεση του γλυκογόνου (γλυκόλυση). Επιπλέον, η γλυκαγόνη στο ήπαρ ενεργοποιεί την οξείδωση του λίπους για την παραγωγή ενέργειας (**Εικόνα 1.5 και 1.6**).

Αν αυτό δεν είναι αρκετό, τα λιπαρά οξέα οξειδώνονται μερικώς για την παραγωγή κετονικών σωμάτων. Αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν από άλλους ιστούς ως «καύσιμο». Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι εκτός από τη γλυκόζη, τα κετοξέα είναι η μόνη πηγή ενέργειας που χρησιμοποιεί ο εγκέφαλος. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό ιδίως κατά τα

διαστήματα μεταξύ γευμάτων (fasting).



Εικόνα 1.6. Η επίδραση της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης στους μύες και στους ιστούς του σώματος

Σωματοστατίνη

Η σωματοστατίνη λειτουργεί κυρίως ως ένας τοπικός ρυθμιστικός παράγοντας εμποδίζοντας συνήθως την έκκριση αλλά και τη δράση των περισσότερων μεταβολικών διαδικασιών, συμπεριλαμβανομένης της έκκρισης της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης.

Τα κύτταρα των νησιδίων του Langerhans βρίσκονται πολύ κοντά μεταξύ τους οδηγώντας στη μεγάλη συγκέντρωση ορμονών μέσα στο οργανίδιο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αμοιβαία αλληλεπίδρασή τους, έτσι ώστε η έκκριση ορμονών από τα κύτταρα ενός τύπου να επιδρά στη λειτουργία των κυττάρων διαφορετικού τύπου. Έτσι, οι ορμόνες των νησιδίων του Langerhans έχουν διπλό ρόλο: Τον έλεγχο της κινητικής της γλυκόζης άμεσα (αποθήκευση, απελευθέρωση), αλλά και έμμεσα λόγω της αλληλεπίδρασης και της αλληλεξάρτησής τους. Η έμμεση αυτή διαδικασία ονομάζεται παρακρινής δράση και αποτελεί καθοριστικό παράγοντα του ρυθμιστικού συστήματος της γλυκόζης.

Η αύξηση της ινσουλίνης εμποδίζει την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα. Αντίθετα,

μείωση των επιπέδων της γλυκόζης πλάσματος κάτω από 4 mmol/l (72 mg/dl) οδηγεί σε μείωση της έκκρισης ινσουλίνης. Τα α-κύτταρα ενεργοποιούνται και παρέχουν γλυκαγόνη στο αίμα. Ταυτόχρονα όμως, η γλυκαγόνη που εκκρίνεται μεταξύ των γευμάτων ενεργοποιεί (γεμίζει) τα β-κύτταρα, έτσι ώστε να παράγουν αυξημένες ποσότητες ινσουλίνης όταν τα επίπεδα της γλυκόζης αυξηθούν. Η δράση της γλυκαγόνης συσχετίζεται με την παραγωγή ενός «δεύτερου μεταφορέα», την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP). Αυξημένα επίπεδα της cAMP αποτελούν σημαντικό παράγοντα ελέγχου της έκκρισης της ινσουλίνης. Ωστόσο, η έκκριση ινσουλίνης και γλυκαγόνης στις περιπτώσεις υψηλών και χαμηλών επιπέδων γλυκόζης αντίστοιχα δεν αποκλείει η μία την άλλη. Και οι δύο τύποι κυττάρων εκκρίνουν τις ορμόνες αυτές στα βασικά επίπεδα. Τα επίπεδα αυτά μπορούν να αυξηθούν αποκρινόμενα σε μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης ή στην κατανάλωση φαγητού. Αυτή ακριβώς η ισορροπία μεταξύ της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης αποτελεί τον έλεγχο του μεταβολισμού.

1.2.2. Αποκατάσταση ισορροπίας

Συνθήκες ισορροπίας

Η πρόσληψη γλυκόζης από το λεπτό έντερο δεν είναι ενεργή και παρόλα αυτά τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα παραμένουν σταθερά. Αυτό συμβαίνει παρά το γεγονός ότι το σώμα εν ηρεμία χρησιμοποιεί 10 g γλυκόζης ανά ώρα. Περισσότερη από τη μισή ποσότητα χρησιμοποιείται για την παραγωγή ενέργειας στον εγκέφαλο. Ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί σταθερά 5-6 g γλυκόζης και αυτό μπορεί να εξηγήσει τη συνεχή ανάγκη για πρόσληψη γλυκόζης. Μεταξύ γευμάτων, η γλυκόζη που έχει απορροφηθεί από τους διάφορους ιστούς του σώματος αντικαθίσταται από το ήπαρ, είτε μέσω της γλυκογονόλυσης (χρήση αποθηκευμένων αποθεμάτων γλυκογόνου), είτε μέσω της γλυκονεογένεσης (σύνθεση γλυκόζης από μικρότερους μεταβολίτες). Η ρύθμιση αυτών των δύο διαδικασιών απαιτεί τη συντεταγμένη δράση της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης. Ο μοριακός λόγος μεταξύ των συγκεντρώσεων αυτών των ορμονών ελέγχει το μεταβολισμό. Η έκκριση ορμονών από τα νησίδια του Langerhans είναι ακριβώς προσαρμοσμένη στο συντονισμό των πολλαπλών δράσεων της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης και στη σταθεροποίηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα.

Γεύμα

Ένα ισορροπημένο γεύμα παρέχει στον οργανισμό περί τα 90 g γλυκόζης κυρίως με τη μορφή πολυσακχαριτών. Αυτοί συνήθως απορροφώνται σε ένα διάστημα 120 min. Η γλυκόζη που απελευθερώνεται από το φαγητό χρησιμοποιείται ως άμεση πηγή ενέργειας και κάθε περίσσειμα θα αποθηκευτεί ως γλυκογόνο (και λίπος σε περίπτωση υπερτροφίας). Μια προϋπόθεση για την οξείδωση και την αποθήκευση της γλυκόζης είναι η μεταφορά της

στα κύτταρα διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης τους. Η απορρόφηση μεγαλύτερων μορίων απαιτεί την παρουσία συγκεκριμένων μεταφορέων. Στην περίπτωση της γλυκόζης βρίσκουμε μια οικογένεια από τουλάχιστον πέντε (5) μεταφορείς γλυκόζης (glucose transport proteins) με διαφορετικά χαρακτηριστικά. Το σημαντικό είναι ότι ο μεγαλύτερος ιστός του σώματος, ο σκελετικός ιστός, εξαρτάται από το GLUT4 για την πρόσληψη γλυκόζης και αυτή η μεταφορά πρέπει να ενεργοποιηθεί από την ινσουλίνη ή τη μυϊκή δραστηριότητα. Στο λιπώδη ιστό, η ινσουλίνη χρειάζεται για την αποθήκευση των λιπιδίων και τον έλεγχο της λιπόλυσης.

Τα επίπεδα της γλυκόζης μετά τη λήψη ενός γεύματος πρέπει να διατηρηθούν χαμηλότερα από το κατώφλι για τη νεφρική διήθηση της γλυκόζης (8-10 mmol/l). Αν αυτό ξεπεραστεί, η γλυκόζη χάνεται στα ούρα όπως συμβαίνει στην περίπτωση του ΣΔ.

Έτσι, μετά το γεύμα η έκκριση της ινσουλίνης ενεργοποιείται, η έκκριση της γλυκαγόνης μειώνεται και το ήπαρ προσλαμβάνει γλυκόζη, η οποία στη συνέχεια αποθηκεύεται ως γλυκογόνο για να χρησιμοποιηθεί αργότερα ως αποθήκη γλυκόζης. Η ινσουλίνη επιπλέον ενεργοποιεί την πρόσληψη γλυκόζης και γλυκογόνου από τους μύες. Το γλυκογόνο των μυών δε μπορεί πλέον να απελευθερωθεί στην κυκλοφορία. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποκλειστικά ως υπόστρωμα για τη μυϊκή δραστηριότητα.

Άσκηση

Οι σκελετικοί μύες μπορούν να αυξήσουν τον ενεργειακό τους κύκλο 18-20 φορές υπό συνθήκες σκληρής σωματικής άσκησης, χρησιμοποιώντας λιπαρά οξέα και γλυκόζη ως υπόστρωμα για αερόβιο μεταβολισμό και παραγωγή ATP. Παρόλα αυτά, οι εντατικά εργαζόμενοι μύες είναι εξαρτημένοι από τη γλυκόζη ως πηγή αναερόβιας παραγωγής ενέργειας. Παρά τη μεγάλη αύξηση της ποσότητας της γλυκόζης του αίματος που απορροφάται από τους μύες, τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος δεν αλλάζουν. Η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και η ιδιαίτερη αύξηση της γλυκαγόνης παρακινούν το ήπαρ να διασπάσει το γλυκογόνο και να ξεκινήσει τη γλυκονεογένεση. Αυτές οι ενέργειες παρέχουν τη γλυκόζη που απαιτείται έτσι ώστε να εξισορροπείται η απορρόφησή της από τους μύες.

1.3 Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι ένα σύνολο μεταβολικών ασθενειών που χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία). Αίτιο του ΣΔ είναι η ελλιπής έκκριση ινσουλίνης, ή η περιορισμένη δράση της ή και τα δύο. Η αυξημένη ποσότητα γλυκόζης στο αίμα οδηγεί σε διάχυσή της στα ούρα από όπου προέρχεται και ο παραπάνω όρος.

1.3.1. Τύποι ΣΔ

Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι κυριότεροι τύποι ΣΔ:

ΣΔ Τύπου 1

Η απόλυτη απουσία ινσουλίνης που συνήθως απορρέει από μια καταστροφική διαδικασία που απενεργοποιεί τα β-κύτταρα του παγκρέατος είναι η βασική αιτία του ΣΔ Τύπου 1 (ΣΔΤ1). **Ο τύπος αυτός αποτελεί την κυριότερη αιτία διαβήτη σε παιδιά**, μπορεί όμως να προσβάλλει και τους ενήλικες. Κατά τη διαδικασία αυτή παράγονται αντισώματα που στρέφονται εναντίον των β-κυττάρων και των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη σύνθεση της ινσουλίνης. Μέχρι σήμερα δεν είναι γνωστά τα αίτια που οδηγούν στην παραγωγή τέτοιου είδους αντισωμάτων. Η καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος είναι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αυτοάνοσης αιτιολογίας. Για αυτό το λόγο ο ΣΔΤ1 δε μπορεί με την υπάρχουσα γνώση να προληφθεί ούτε να θεραπευτεί. Στη γένεση της νόσου έχει διαπιστωθεί ότι παίζουν ρόλο διάφοροι παράγοντες. Η κληρονομικότητα δε φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του ΣΔΤ1. Έρευνες σε παιδιά που πάσχουν έχουν δείξει ότι σε ποσοστό 85% τα παιδιά αυτά δε έχουν γονέα ή αδερφό που πάσχει από τη νόσο. Αντίστοιχα συμπεράσματα έχουν προκύψει και από έρευνες σε μονοζυγωτικούς διδύμους. Αντίθετα, ισχυρότερο ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν περιβαλλοντικοί παράγοντες τόσο της ενδομήτριας, όσο και της εξωμήτριας ζωής.

Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων με ΣΔΤ1 ανιχνεύονται ένα ή περισσότερα είδη αυτοαντισωμάτων, τα άτομα δε αυτά εμφανίζουν αυξημένη προδιάθεση και για άλλες αυτοάνοσες παθήσεις. Παρόλα αυτά, σ' ένα μικρό ποσοστό ατόμων με ΣΔΤ1 δεν ανιχνεύονται αυτοαντισώματα, και ο τύπος αυτός ονομάζεται ιδιοπαθής ΣΔ. Τα άτομα που πάσχουν από ΣΔΤ1 χρειάζονται απαραίτητα εξωτερική χορήγηση ινσουλίνης. Για αυτό ο τύπος αυτός ονομάζεται και ινσουλινο-εξαρτώμενος διαβήτης.

ΣΔ Τύπου 2

Στην περίπτωση του ΣΔ Τύπου 2 (ΣΔΤ2) το κυριότερο πρόβλημα είναι η ανικανότητα των κυττάρων να χρησιμοποιήσουν την ινσουλίνη. Η επιπλοκή αυτή επηρεάζει κυρίως τα

κύτταρα του μυϊκού και του λιπώδους ιστού και οδηγεί σε μια κατάσταση που ονομάζεται «αντίσταση στην ινσουλίνη» (insulin resistance). Επιπλέον, παρατηρείται μια σταθερή μείωση των β-κυττάρων που συνεισφέρουν στη διαδικασία ρύθμισης των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Πρακτικά, αν ένα άτομο παρουσιάζει αντίσταση στην ινσουλίνη, το σώμα μπορεί σε ορισμένο βαθμό να αυξήσει την παραγωγή της ινσουλίνης για να ξεπεράσει αυτή την αντίσταση. Ωστόσο, μετά από ένα ορισμένο διάστημα, λόγω του ότι η παραγωγή μειώνεται και η ινσουλίνη δε μπορεί να απελευθερωθεί τόσο δραστικά, αναπτύσσεται υπεργλυκαιμία.

Διαβήτης Κύησης

Πρόκειται για την εμφάνιση ΣΔ για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (δεν συμπεριλαμβάνονται στον ορισμό γυναίκες με γνωστό διαβήτη πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης). Ο τύπος αυτός μοιάζει με το ΣΔΤ2 ως προς το ότι χαρακτηρίζεται από ταυτόχρονη ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης και ελαττωμένη ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη. Παχύσαρκες γυναίκες είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν *διαβήτη της κύησης*. Η συχνότητά του κυμαίνεται στο 2-4% του συνόλου των κυήσεων και η διαπίστωσή του γίνεται συνήθως στο δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης. Όταν ο ΣΔ κυήσεως εμφανίζεται κατά το πρώτο ήμισυ της εγκυμοσύνης, πιθανότατα αυτός να υπήρχε από παλαιότερα, αλλά δεν είχε διαγνωσθεί.

Στην διάρκεια της εγκυμοσύνης, το έμβρυο τρέφεται μέσω του **πλακούντα**. Ο πλακούντας με την σειρά του παράγει ορισμένες ορμόνες, που βοηθούν στην ανάπτυξη του εμβρύου. Αυτές οι ορμόνες, οι οποίες βρίσκονται στα υψηλότερα επίπεδα κατά την 24-28^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης, εμποδίζουν την δράση της ινσουλίνης στο σώμα της εγκύου, μειώνοντας την αποτελεσματικότητά της με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Στις περισσότερες γυναίκες το πάγκρεας είναι ικανό να παράγει περισσότερη ινσουλίνη, έτσι ώστε να ξεπεράσει το διαβητογόνο στρες της εγκυμοσύνης, την «αντίσταση δηλαδή στην ινσουλίνη». Σε περίπτωση που το πάγκρεας δεν μπορεί να παράγει αρκετή ινσουλίνη και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα παραμένουν πολύ υψηλά, τότε η εγκυμονούσα εμφανίζει διαβήτη κύησης. Γυναίκες με διαβήτη κύησης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔΤ2. Ο διαβήτης της κύησης είναι αναστρέψιμος και υποχωρεί μετά τον τοκετό, μπορεί όμως να προκαλέσει περιγεννητικές επιπλοκές και προβλήματα στην υγεία μητέρας και νεογνού.

1.3.2. Άμεσες επιπλοκές του ΣΔ

Οι άμεσες επιπλοκές που μπορούν να δημιουργηθούν από το ΣΔ είναι η μη φυσιολογικά μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης πλάσματος εξαιτίας της έλλειψης ινσουλίνης ή της ανεπαρκούς δράσης της και τα υπογλυκαιμικά επεισόδια εξαιτίας της

παροχής υπερβολικής δόσης ινσουλίνης.

Όπως έχει αναφερθεί, η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία) αυξάνει τη συγκέντρωσή της στα ούρα γεγονός που οδηγεί σε μεγάλη απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών από τα ούρα. Επίσης, η απουσία της ινσουλίνης εμποδίζει την εναποθήκευση λίπους και πρωτεϊνών και ευνοεί τη διάσπαση του υπάρχοντος λίπους και των πρωτεϊνών. Αυτή η διαδικασία οδηγεί στην κετογένεση, την παραγωγή δηλαδή κετονικών σωμάτων, τα οποία κάνουν το αίμα όξινο. Αυτή η κατάσταση ονομάζεται διαβητική κετοξείδωση. Τα συμπτώματά της είναι ναυτία και κοιλιακός πόνος. Χωρίς άμεση ιατρική παρέμβαση, τα άτομα με διαβητική κετοξείδωση μπορούν γρήγορα να οδηγηθούν σε σοκ, κώμα, ή ακόμα και στο θάνατο. Η διαβητική κετοξείδωση μπορεί να προκληθεί από κάποια μόλυνση, τραύμα ή στρες, καταστάσεις στις οποίες η απαίτηση για ινσουλίνη γίνεται ακόμα πιο αυξημένη. Αλλά ακόμα και η παράληψη δόσεων ινσουλίνης μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα διαβητικής κετοξείδωσης. Η άμεση αντιμετώπιση της κετοξείδωσης περιλαμβάνει την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, ηλεκτρολυτών και ινσουλίνης. Με συστηματική ιατρική παρέμβαση, τα άτομα με διαβητική κετοξείδωση μπορούν να επανέλθουν γρήγορα.

Τα άτομα με ΣΔΤ2 μπορούν επίσης να παρουσιάσουν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης εξαιτίας του στρες, φλεγμονών και φαρμάκων. Η υπεργλυκαιμία στα άτομα με ΣΔΤ2 μπορεί να προκαλέσει εκτός από αφυδάτωση και αύξηση της πυκνότητας του αίματος (osmolality). Αυτή η κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα και αντιμετώπισή της είναι αντίστοιχη με αυτή της διαβητικής κετοξείδωσης. Ωστόσο, επειδή οι διαβητικοί Τύπου 2 είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας από αυτούς με ΣΔΤ1, οι επιπλοκές και τα ποσοστά θανάτου είναι αυξημένα στην περίπτωση τους.

Η υπογλυκαιμία μπορεί να προκληθεί από υπερβολική δόση ινσουλίνης ή από χορήγηση ινσουλίνης χωρίς τελικά να καταναλωθεί φαγητό. Επίσης μπορεί να προκληθεί από ανεπαρκή απορρόφηση θερμίδων ή από ξαφνική έντονη φυσική άσκηση.

Η γλυκόζη είναι απαραίτητη για τη λειτουργία των εγκεφαλικών κυττάρων. Για αυτό, η υπογλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα που σχετίζονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως ζάλη, σύγχυση, αδυναμία και τρόμο.

Η ακριβής τιμή της συγκέντρωσης της γλυκόζης από την οποία ξεκινούν αυτά τα συμπτώματα ποικίλει από άνθρωπο σε άνθρωπο. Συνήθως η τιμή αυτή είναι περίπου στα 65 mg/dl. Αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα η υπογλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε κόμμα, αποπληξία ακόμα και σε εγκεφαλικό θάνατο. Το τελευταίο μπορεί να συμβεί όταν τα επίπεδα της γλυκόζης πέσουν κάτω από 40mg/dl.

Η αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας γίνεται με την παροχή πηγών γλυκόζης γρήγορα απορροφούμενης από τον οργανισμό, όπως χυμός πορτοκάλι, αναψυκτικό ή ταμπλέτες

γλυκόζης. Αν ο διαβητικός χάσει τις αισθήσεις του τότε χορηγείται γλυκογόνο ενδομυϊκά.

Στην περίπτωση του διαβήτη κύησης, εάν η μητρική υπεργλυκαιμία, δεν ελεγχθεί αποτελεσματικά, υπερβολικά ποσά γλυκόζης, μεταφέρονται στο έμβρυο. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυϊκή μακροσωμία (αυξημένο βάρος νεογνού, δηλαδή >4 kg) αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για καισαρική τομή, για επιπλοκές κατά τον τοκετό, καθώς και για μακροχρόνιες επιπλοκές, σε ότι αφορά την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων του βρέφους σε ενήλικη φάση ζωής. Θα πρέπει, επίσης, να αναφερθεί ότι η διερχόμενη από το πλακούντα γλυκόζη (στην περίπτωση της εκσεσημασμένης μητρικής υπεργλυκαιμίας) διεγείρει συνεχώς το πάγκρεας του εμβρύου για παραγωγή ινσουλίνης, η οποία δρα και ως εμβρυϊκή «ορμόνη αύξησης», και αυξάνει τις απαιτήσεις σε οξυγόνο για να μεταβολίσει το φορτίο της γλυκόζης. Η εμβρυϊκή υπερινσουλιναιμία θεωρείται υπεύθυνη για κάποια καθυστέρηση της πνευμονικής ωρίμανσης και δημιουργεί αυξημένη συχνότητα συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας.

1.3.3. Χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ

Οι χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ σχετίζονται με επιπλοκές στα αιμοφόρα αγγεία και χωρίζονται σε μικροαγγειοπάθειες (microvascular disease), όπως προβλήματα στον αμφιβληστροειδή, τους νεφρούς και περιφερικές νευροπάθειες και σε μακροαγγειοπάθειες (macrovascular disease) που αφορούν κυρίως την καρδιά. Ο ΣΔ επιταχύνει την αρτηριοσκλήρωση των μεγάλων αιμοφόρων αγγείων οδηγώντας σε στεφανιαία νόσο, καρδιακή προσβολή και πόνο στα κάτω άκρα λόγω μειωμένης αιματικής κυκλοφορίας.

Αμφιβληστροειδοπάθεια

Η κυριότερη επιπλοκή των οφθαλμών λόγω του ΣΔ ονομάζεται διαβητική αμφιβληστοειδοπάθεια. Η επιπλοκή αυτή δημιουργείται σε άτομα που έχουν ΣΔ για τουλάχιστον πέντε (5) έτη. Η πάθηση συνδέεται με βλάβες στα αγγεία του αμφιβληστροειδούς από τις οποίες δημιουργείται διαρροή υγρών και αίματος ή ανώμαλη υπερπλασία των αγγείων. Το πρώτο και πρώιμο στάδιο της ασθένειας ονομάζεται αμφιβληστροειδοπάθεια υποστρώματος και προκαλείται από καταστροφή των αιμοφόρων αγγείων και τη διαρροή υγρού και αίματος στον αμφιβληστροειδή. Το υγρό που διαρρέει δημιουργεί οίδημα και οδηγεί στο σχηματισμό ιζημάτων. Όταν το υγρό συλλέγεται στην ωχρά κηλίδα του ματιού (οίδημα της ωχράς κηλίδος) δημιουργούνται προβλήματα όρασης κυρίως σε κοντινές αποστάσεις. Το δεύτερο και πιο επικίνδυνο στάδιο ονομάζεται υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια και σχετίζεται με τη δημιουργία νέων μη φυσιολογικών αγγείων στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδή. Τα αγγεία αυτά είναι πιο εύθραυστα και μπορούν να σπάσουν και να αιμορραγήσουν. Το αίμα μπορεί να προκαλέσει νέφη στο υαλώδες, την ουσία που γεμίζει το εσωτερικό του ματιού και να αποφράξει

μερικώς την διέλευση του φωτός οδηγώντας σε θολές ή παραμορφωμένες εικόνες. Επιπλέον, τα αγγεία αυτά μπορούν να αναπτύξουν ουλώδη ιστό που ασκεί έλξη και απομακρύνει τον αμφιβληστροειδή από το πίσω μέρος του ματιού. Αυτό καλείται αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς και μπορεί να οδηγήσει σε πολύ σοβαρά προβλήματα όρασης ακόμα και σε τύφλωση. Τέλος, τα ανώμαλα αγγεία μπορούν να δημιουργήσουν γλαύκωμα στην κόρη του ματιού λόγω της αύξησης της πίεσης που προκαλούν.

Η υπερπλαστική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια εμφανίζεται στο 20% των διαβητικών ενώ πιστεύεται ότι άτομα με μη ελεγχόμενο ΣΔ εμφανίζουν 25 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο τύφλωσης από ότι ο γενικός πληθυσμός.

Νεφροπάθεια

Η διαβητική νεφροπάθεια σχετίζεται αρχικά με τη διαρροή πρωτεϊνών στα ούρα. Στην πορεία αυτό συνεπάγεται ότι τα νεφρά χάνουν την ικανότητα να καθαρίζουν και να φιλτράρουν το αίμα. Στην περίπτωση αυτή οι ασθενείς υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση η οποία αντικαθιστά τη λειτουργία των νεφρών. Σε κάποιες περιπτώσεις οι ασθενείς προβαίνουν και σε μεταμόσχευση νεφρού.

Νευροπάθεια

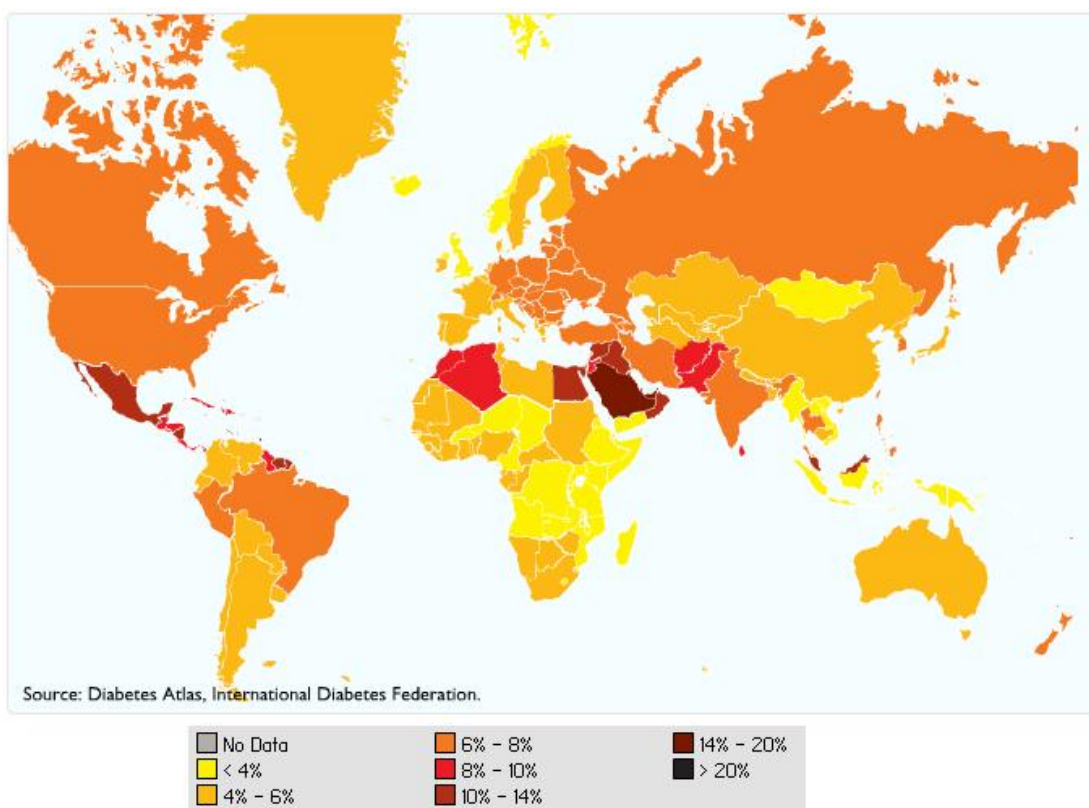
Η διαβητική νευροπάθεια προκαλείται επίσης από μικροαγγειακές παθήσεις. Η ροή αίματος προς τα νεύρα είναι μειωμένη και ανεπαρκής με αποτέλεσμα αυτά να υπολειτουργούν ή να πεθαίνουν. Στα συμπτώματα της διαβητικής νευροπάθειας περιλαμβάνεται το μούδιασμα και η αίσθηση καψίματος των κάτω άκρων. Όταν η ασθένεια προκαλεί πλήρη απώλεια της αίσθησης στα πόδια οι ασθενείς δεν αντιλαμβάνονται τραυματισμούς και πληγές. Εξαιτίας της μειωμένης αιματικής κυκλοφορίας οι πληγές στα πόδια είναι πιθανό να μη μπορούν να επουλωθούν. Κάποιες φορές ακόμα και μικρές πληγές μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές μολύνσεις, έλκος, ακόμα και σηψαιμία απαιτώντας χειρουργική επέμβαση και αποκοπή των προσβεβλημένων μερών.

Η διαβητική νευροπάθεια μπορεί ακόμα να επηρεάσει το στομάχι και τα έντερα προκαλώντας ναυτία, απώλεια βάρους, διάρροια και άλλες γαστροπάθειες.

1.4 Στατιστικά στοιχεία για το ΣΔ

Σύμφωνα με τον **Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας** (ΠΟΥ), το 2007 τα άτομα με ΣΔ παγκοσμίως ανήλθαν σε 246 εκατομμύρια, αριθμός που αναμένεται να προσεγγίσει τα 380 εκατομμύρια ως το 2025, καθώς η συχνότητα της νόσου αυξάνει ραγδαία. Με τα στοιχεία του 2007, οι χώρες με το μεγαλύτερο αριθμό διαβητικών ανθρώπων ήταν η Ινδία (40,9 εκατ), η Κίνα (39,8 εκατ), οι Ηνωμένες Πολιτείες (19,2 εκατ), η Ρωσία (9,6 εκατ) και η Γερμανία (7,4 εκατ) όπως παρουσιάζεται και στο **Εικόνα 1.7**. Κάθε χρόνο, περισσότερα από 7 εκατομμύρια άνθρωποι

προσβάλλονται από ΣΔ. Κάθε 10 δευτερόλεπτα, 2 άνθρωποι αναπτύσσουν ΣΔ.



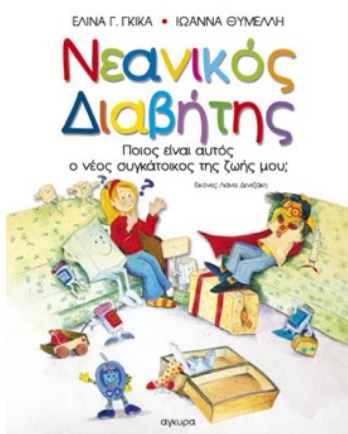
Εικόνα 1.7. Εξάπλωση του ΣΔ (% επί του πληθυσμού) κάθε χώρας

Εκτιμάται ότι στην **Ελλάδα** το 5.9% του γενικού πληθυσμού πάσχει από ΣΔ. Ο διαβήτης είναι συχνότερος στον ανεπτυγμένο κόσμο (ιδιαίτερα ο ΣΔΤ2) και φαίνεται ότι συνδέεται άμεσα με το λεγόμενο δυτικό τρόπο ζωής που περιλαμβάνει τη διαβίωση στα μεγάλα αστικά κέντρα, τον ανθυγιεινό τρόπο διατροφής και την καθιστική ζωή. Αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως.

Στην Ελλάδα τις τελευταίες δεκαετίες η συχνότητα του ΣΔ έχει τετραπλασιαστεί. Το 1970 το ποσοστό όσων έπασχαν από τη νόσο δεν υπερέβαινε το 2,8% του πληθυσμού. Μια εικοσαετία αργότερα έφτασε το 4%, ενώ σήμερα κυμαίνεται επίσημα στο 8% - 9% του πληθυσμού. Τα στοιχεία του ΠΟΥ αναφέρουν ότι στη χώρα μας ο αριθμός των διαβητικών ανέρχεται σήμερα σε 853.000 (αν και οι Έλληνες επιστήμονες τονίζουν διαρκώς ότι ο πραγματικός αριθμός δεν αποκλείεται να είναι διπλάσιος, καθώς υπάρχουν πολλοί που πάσχουν από ΣΔ χωρίς να το γνωρίζουν). Το 2030 όμως ο (επίσημος) αριθμός τους εκτιμάται πως θα έχει ανέλθει σε 1,08 εκατομμύρια (αύξηση της τάξης του 27%).

Μεγάλη άνοδος εκτιμάται ότι θα σημειωθεί και στον αριθμό των θανάτων. Τα επίσημα

στοιχεία αναφέρουν ότι το 2008 πέθαναν σε **παγκόσμιο επίπεδο** 1,3 εκατομμύρια από διαβήτη (αριθμός που αντιστοιχεί στο 2,2% του συνόλου των θανάτων) και πως το 2030 ο αντίστοιχος αριθμός θα υπερβαίνει τα 2,2 εκατομμύρια (3,3% των θανάτων). Να σημειωθεί πάντως ότι, όπως τονίζουν οι ειδικοί του ΠΟΥ, ο πραγματικός αριθμός είναι πολύ μεγαλύτερος, καθώς σε αυτά τα στοιχεία δε λαμβάνονται υπόψη οι θάνατοι από παθήσεις (για παράδειγμα, καρδιαγγειακά και νεφροπάθειες - ο διαβήτης θεωρείται ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για εκδήλωση αυτών των παθήσεων) που έχουν προκληθεί εξαιτίας του διαβήτη. Αν στις στατιστικές καταγραφές λαμβάνονταν υπόψη και αυτοί οι θάνατοι, υπολογίζεται ότι για φέτος ο αριθμός θανάτων θα έφτανε τα 3,2 εκατομμύρια και το 2030 θα υπερέβαινε τα 6 εκατομμύρια (κάθε δευτερόλεπτο ένας άνθρωπος πεθαίνει από διαβήτη).

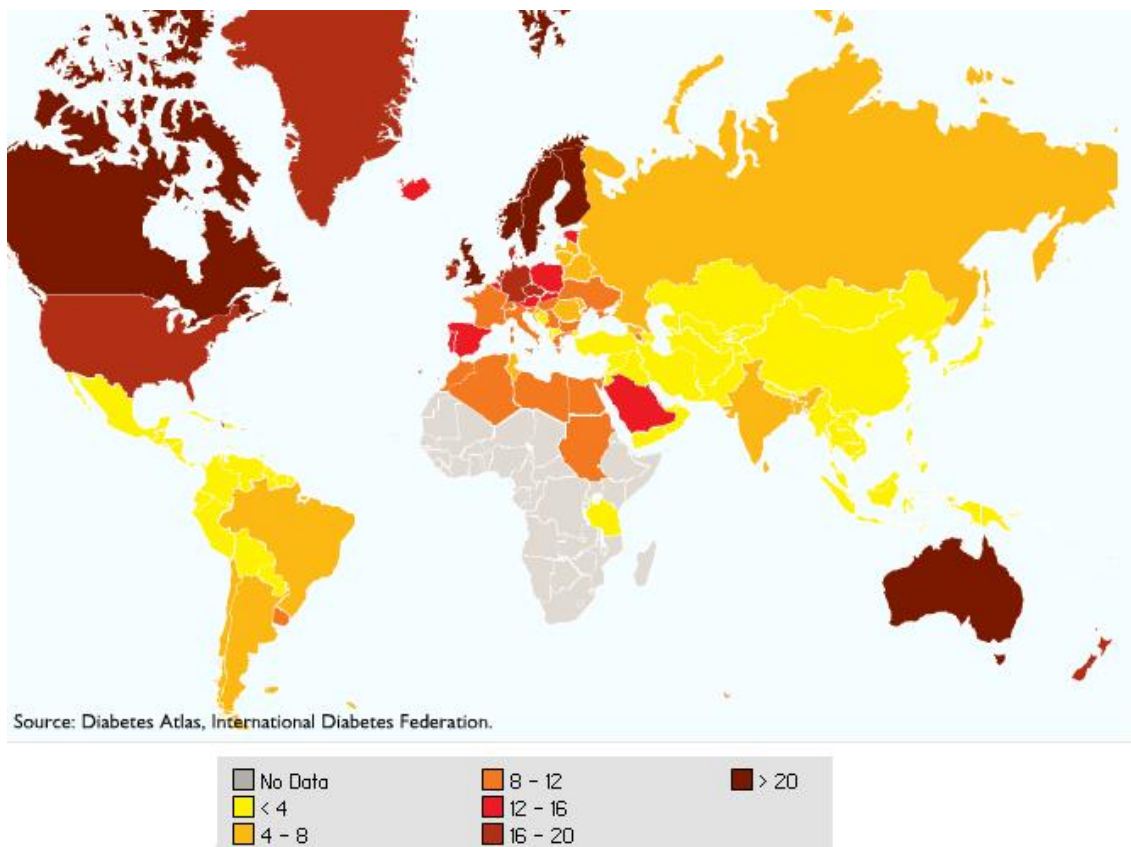


Τριάντα χιλιάδες (30.000) παιδιά και νέοι κάτω των 30 ετών στην Ελλάδα πάσχουν από νεανικό ΣΔ, ενώ κάθε χρόνο, προστίθενται στον αριθμό αυτό 500 νέοι διαβητικοί, ηλικίας κάτω των 16 χρόνων. Στους παραπάνω αριθμούς θα πρέπει να προστεθεί και ποσοστό 5% αυτών που δεν γνωρίζουν ότι πάσχουν από ΣΔ, ενώ 10.000 άτομα με νεανικό διαβήτη δεν παρακολουθούνται για τη νόσο τους, με όλες τις επιπλοκές που συνεπάγεται αυτό για την υγεία τους.

Ο ΣΔΤ1 είναι η πιο συχνή μορφή παιδικού διαβήτη που προβάλλει γύρω στα 500.000 παιδιά κάτω των 15 ετών κάθε χρόνο σε παγκόσμιο επίπεδο. Ωστόσο, συνεπεία της αυξανόμενης παιδικής παχυσαρκίας και των ανθυγιεινών συνηθειών, ο ΣΔΤ2 αυξάνεται επίσης με γρήγορους ρυθμούς στα παιδιά και τους έφηβους. Σε κάποιες χώρες, όπως την Ιαπωνία, ο ΣΔΤ2 έχει γίνει η πιο συνηθής μορφή ασθένειας στα παιδιά. Αντιθέτως, η Φινλανδία, η Σουηδία και η Νορβηγία έχουν τα περισσότερα περιστατικά παιδικού ΣΔΤ1.

Ο ΣΔΤ1 αυξάνεται κατά 3% ανά χρόνο στα παιδιά και τους έφηβους, και σε ένα ποσοστό 5% ανά έτος στα παιδιά προσχολικής ηλικίας, γεγονός που κρούει τον κώδωνα του κινδύνου (**Εικόνα 1.8**). Εκτιμάται ότι 70.000 παιδιά κάτω των 15 ετών παρουσιάζουν ΣΔΤ1 κάθε χρόνο, το οποίο σημαίνει ότι ασθενούν περίπου 200 παιδιά την ημέρα. Ήδη, ένας αριθμός περίπου 400.000 παιδιών ζουν με ΣΔΤ1 παγκοσμίως.

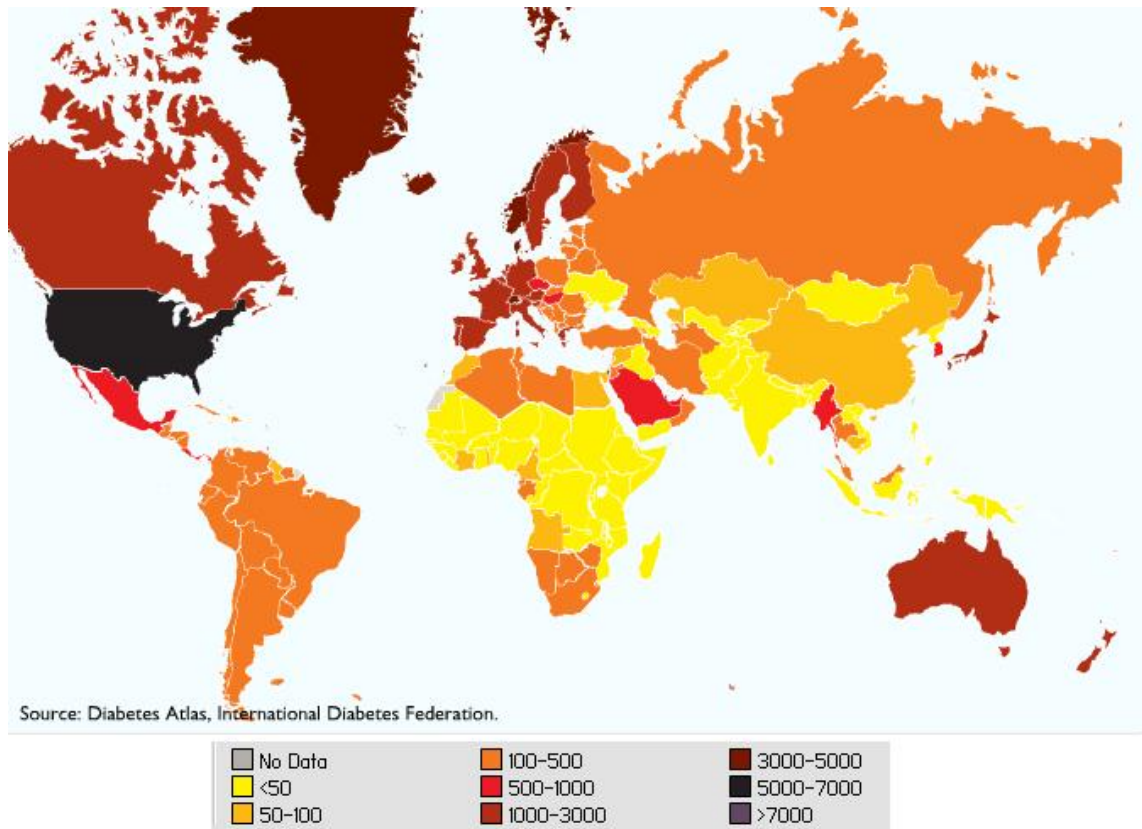
Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα στοιχεία του ΠΟΥ για το 2007, 10,4 περιπτώσεις παιδιών ηλικίας έως 14 ετών εμφανίζουν ΣΔΤ1 κάθε έτος, ανά 100.000 παιδιά αντίστοιχης ηλικίας.



Εικόνα 1.8. Ρυθμοί εμφάνισης ΣΔΤ1 σε ηλικίες από 0-14 ετών (περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους ανά έτος)

Το κόστος αντιμετώπισης –θεραπευτικής αγωγής των περιπτώσεων με ΣΔ είναι σημαντικό, ενώ παρουσιάζει εντονότατη διαβάθμιση ανάλογα με το επίπεδο ανάπτυξης κάθε χώρας (**Εικόνα 1.9**). Είναι αξιοσημείωτο ότι το κόστος αυτό είναι 100 φορές μικρότερο στις χώρες του τρίτου κόσμου. Ενδεικτικά αναφέρεται η περίπτωση των Ηνωμένων Πολιτειών όπου οι δαπάνες θεραπευτικής αγωγής του διαβητικού πληθυσμού της χώρας για το 2007 ανήλθε σε USD \$ 120 δισεκατομμύρια, ενώ οι αντίστοιχες δαπάνες για το 2025 εκτιμώνται σε USD \$ 160 δισεκατομμύρια.

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



Εικόνα 1.9. Μέσος όρος κόστους θεραπείας ανά πάσχον άτομο σε USA \$

1.5 Τρέχουσες θεραπευτική αντιμετώπιση

Η ζωή και η θεραπευτική πορεία ενός διαβητικού σήμερα είναι άμεσα συνδεδεμένη με την τακτική παρακολούθησή του από το γιατρό και τη συνεχή προσοχή στις καθημερινές του συνήθειες. Ο διαβητικός πρέπει να κρατάει ημερολόγιο, στο οποίο να καταγράφει τακτικές μετρήσεις γλυκόζης καθώς και τις ώρες των γευμάτων, την περιεκτικότητά τους σε υδατάνθρακες και τη σωματική άσκηση. Με βάση τις καταγραφές αυτές ο ειδικός γιατρός (διαβητολόγος) οργανώνει τη θεραπευτική τακτική που θα ακολουθήσει. Κάθε διαβητικός έχει τις δικές του ιδιαιτερότητες και αντιδρά διαφορετικά τόσο στη φαρμακευτική αγωγή, όσο και στις επιδράσεις του εξωτερικού περιβάλλοντος. Για αυτό το λόγο η επιλογή της κατάλληλης αγωγής είναι μια ιδιαίτερα δύσκολη διαδικασία που δεν εγγυάται ότι θα αποτρέψει το διαβητικό από τις επιπλοκές της ασθένειας.

Οι βασικές ενέργειες που θα πρέπει να ακολουθήσει ένας διαβητικός συνίστανται στην καταγραφή της γλυκόζης και στην πρόσληψη ινσουλίνης όταν αυτό χρειάζεται.

1.5.1 Καταγραφή γλυκόζης

Η καταγραφή της γλυκόζης σε τακτά χρονικά διαστήματα είναι μια πολύ σημαντική διαδικασία τόσο για την επιλογή όσο και για την αξιολόγηση της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Η πιο συνηθισμένη τρέχουσα μέθοδος καταγραφής της γλυκόζης συνίσταται στη λήψη αίματος από κάποιο σημείο του σώματος του ασθενή. Συνήθως, η λήψη αίματος γίνεται από την άκρη του δαχτύλου (**Εικόνα 1.10**). Έχει παρατηρηθεί ότι η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα σε αυτά τα σημεία αλλάζει πολύ γρήγορα και ακολουθεί αρκετά πιστά τις διαταραχές που προκαλούν τη μεταβολή της, όπως ένα γεύμα, άσκηση, στρες κ.λπ.. Αντίθετα σε άλλα σημεία του σώματος οι αλλαγές εμφανίζονται με πιο αργούς ρυθμούς. Για αυτό το λόγο, αν και γίνονται προσπάθειες να αποσπαστεί η λήψη αίματος μόνο από τα ακροδάχτυλα, ακόμα δεν είναι πλήρως κατανοητή η σύνδεση των τιμών αυτών με τις τιμές της συγκέντρωσης γλυκόζης σε άλλα σημεία του σώματος.



Εικόνα 1.10. Επεμβατική μέθοδος καταγραφής γλυκόζης με λήψη αίματος από το ακροδάχτυλο

Μετά τη λήψη, το αίμα τοποθετείται σε μια δοκιμαστική ταινία επιστρωμένη με χημικά συστατικά όπως glucose oxidase, dehydrogenase, ή hexokinase που αλληλεπιδρούν με τη γλυκόζη στο αίμα. Η μέτρηση της τιμής της συγκέντρωσης της γλυκόζης μπορεί να γίνει με διαφορετικούς τρόπους, όπως η μέτρηση της ποσότητας ηλεκτρικού ρεύματος που μπορεί να περάσει από το δείγμα ή η ποσότητα του φωτός που ανακλάται από αυτό. Πολλές από τις νεότερες συσκευές που κυκλοφορούν έχουν τη δυνατότητα να αποθηκεύουν μια σειρά από μετρήσεις ακόμα και να παρουσιάζουν γραφικές παραστάσεις και στατιστικά στοιχεία. Επιπλέον, κάποιες μπορούν να συνδεθούν ενσύρματα ή ασύρματα με ηλεκτρονικό υπολογιστή και να αποθηκεύουν εκεί τις μετρήσεις που λαμβάνουν ή να τις τυπώνουν.

Παρόλα αυτά, οι συσκευές επεμβατικής μέτρησης της γλυκόζης δημιουργούν πόνο και προβλήματα (πληγές, κάλλους) στους διαβητικούς, γεγονός που τους αποτρέπει από τη σωστή και συστηματική χρήση τους. Ένα άτομο με ΣΔΤ1 θα πρέπει να μετράει τη συγκέντρωση της γλυκόζης του περί τις 6-8 φορές την ημέρα. Ωστόσο, λόγω των δυσκολιών που δημιουργεί ο επεμβατικός τρόπος μέτρησής της, οι διαβητικοί λαμβάνουν συνήθως 1-2

μετρήσεις ημερησίως. Για αυτό το λόγο γίνεται συστηματική έρευνα για τη εύρεση νέων μεθόδων μέτρησης της γλυκόζης.

1.5.2 Πρόσληψη Ινσουλίνης

Η πρόσληψη ινσουλίνης γίνεται μετά από συνεννόηση με τον διαβητολόγο και με βάση τις καταγραφές στο ημερολόγιο που διαγράφουν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε διαβητικού. Συνήθως ο διαβητικός προσλαμβάνει ινσουλίνη πριν από κάθε γεύμα και σε ποσότητα ανάλογη με την περιεκτικότητα του γεύματος σε υδατάνθρακες όπως αυτή μπορεί να εκτιμηθεί από το ίδιο. Επιπλέον, μπορεί να λαμβάνει και έκτακτες δόσεις ινσουλίνης σε περίπτωση που οι καταγραφές της γλυκόζης δείξουν ότι βρίσκεται σε επίπεδα υπεργλυκαιμίας. Η ινσουλίνη χορηγείται συνήθως ενέσιμα όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται και αντλίες συνεχούς έγχυσης οι οποίες χορηγούν μια βασική ποσότητα ινσουλίνης σε σταθερό ρυθμό (3 ή 5 min) και έχουν τη δυνατότητα έγχυσης διορθωτικών (bolus) δόσεων οι οποίες χρησιμοποιούνται συνήθως πριν τα γεύματα. Λεπτομερής αναφορά στις αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης γίνεται στο επόμενο κεφάλαιο.

Βιβλιογραφία

- J. P. Thaler, D. E. Cummings, "Food Alert", *Nature Publishing Group*, Vol. 452, April 2008
- S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree, H. King, "Global Prevalence of Diabetes", *Diabetes Care*, Vol. 27/5, May 2004
- L. Heinemann, G. Schmelzeisen-Redeker, "Non-invasive continuous glucose monitoring in Type I diabetic patients with optical glucose sensors", *Diabetologia*, Vol. 41, 848-854, 1998
- S. Woods, T. Lutz, N. Geary, W. Langhans, "Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin", *Phil. Trans. R. Soc. B* 2006 361, 1219-1235, June 2006
- Y. Lonneville, S. Ozdek, M. Onol, I. Yetkin, G. Gurelik, B. Hasanreisoglu, "The effect of Blood Glucose Regulation on Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Diabetic Patients", S. Karger AG, Basel, February 2003
- http://www.medbio.info/Horn/Time%203-4/homeostasis_2.htm, Insulin and Glucagon
- [Diabetes Atlas, third edition](#), International Diabetes Federation, 2007.
- [Diabetes and Cardiovascular Disease: Time to Act](#), International Diabetes Federation, 2001.
- www.who.int/diabetes, World Health Organization Diabetes Unit
- <http://www.roche.com/pages/downloads/science/pdf/rtdcmannh02-6.pdf>

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Τεχνητό Πάγκρεας

2. Τεχνητό Πάγκρεας

Η τρέχουσα διαδικασία αντιμετώπισης των επιπλοκών του ΣΔΤ1 όπως φαίνεται είναι ιδιαίτερα επισφαλής και στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό στην εμπειρία του γιατρού και στην εκπαίδευση και στη συνέπεια του διαβητικού. Αυτό εισάγει σημαντική υποκειμενικότητα στην αντιμετώπιση της νόσου. Επιπλέον, ο περιορισμένος αριθμός μετρήσεων γλυκόζης που μπορεί να λαμβάνει ο διαβητικός στη διάρκεια της μέρας δεν αποτελεί επαρκές και αντιπροσωπευτικό δείγμα της πραγματικής συμπεριφοράς της γλυκόζης. Ο τρόπος λήψης της ινσουλίνης, επίσης σε διακριτά χρονικά διαστήματα, λαμβάνοντας υπόψη μόνο τον παράγοντα γεύμα και ίσως την άσκηση απέχει από τον τρόπο λειτουργίας του πραγματικού συστήματος ρύθμισης της γλυκόζης σε έναν υγιή άνθρωπο.

Είναι εμφανής η ανάγκη υλοποίησης ενός συστήματος αυτομάτου ελέγχου των επιπέδων της γλυκόζης που θα προσομοιώνει τη λειτουργία του φυσιολογικού συστήματος. Προσπάθειες προς αυτήν την κατεύθυνση έχουν ξεκινήσει εδώ και 50 χρόνια. Η υλοποίηση του ονομαζόμενου εξωτερικού Τεχνητού Παγκρέατος (ΤΠ) ή απλά ΤΠ έχει τρία σκέλη:

- Την κατασκευή αισθητήρων συνεχούς μέτρησης γλυκόζης.
- Την κατασκευή αντλιών συνεχούς παροχής ινσουλίνης.
- Την εύρεση αλγορίθμων ελέγχου της παρεχόμενης ινσουλίνης για την ομοίωση της γλυκόζης.

2.1. Αισθητήρες συνεχούς μέτρησης γλυκόζης

2.1.1. Αισθητήρες υποδόριας συνεχούς μέτρησης γλυκόζης

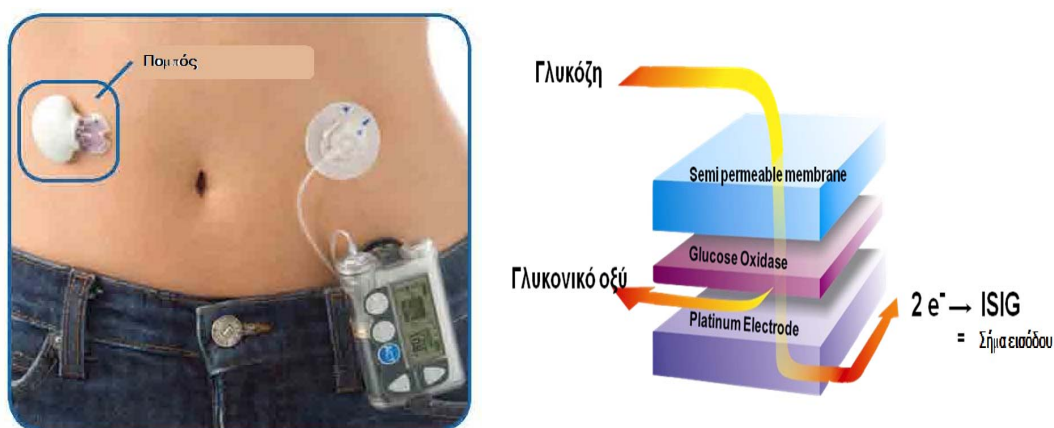
Ενζυματικοί αισθητήρες

Οι αισθητήρες αυτοί αποτελούνται από ένα ηλεκτρόδιο που το άκρο του περιέχει το ένζυμο glucose oxidase. Το ένζυμο αυτό αντιδρώντας με τη γλυκόζη παράγει ένα ηλεκτρικό σήμα του οποίου η ισχύς είναι ανάλογη με τη συγκέντρωση της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο. Το ηλεκτρόδιο τοποθετείται κάτω από το δέρμα στο λιπώδη ιστό του ατόμου.

Το βασικό πρόβλημα αυτών των αισθητήρων σχετίζεται με τις χημικές διαταραχές και τις διαταραχές στο σημείο επέμβασης που αλλοιώνουν τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της γλυκόζης και του σήματος του αισθητήρα οδηγώντας σε μειωμένη ακρίβεια στις μετρήσεις. Ένα επιπλέον βασικό πρόβλημα που αντιμετωπίζουν οι ενζυματικοί αισθητήρες είναι αυτό της βιοσυμβατότητας. Το ανθρώπινο σώμα αντιδρά στο ξένο υλικό με αποτέλεσμα να προκαλεί μεταβολές στην επιφάνεια του αισθητήρα που οδηγούν σε μείωση του μετρούμενου σήματος. Προκειμένου να ληφθεί υπόψη αυτή η μεταβολή πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μια μέτρηση γλυκόζης από το αίμα για λόγους βαθμονόμησης της

συσκευής.

Παράλληλα, η μέτρηση της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο εισάγει εξ ορισμού καθυστέρηση μεταξύ της απόκρισης του αισθητήρα και των πραγματικών τιμών γλυκόζης στο αίμα. Η καθυστέρηση αυτή έχει προσδιοριστεί από μελέτες σε διαβητικούς να είναι της τάξης των 12 min. Η καθυστέρηση είναι ιδιαίτερα σημαντική με αποτέλεσμα να δημιουργείτε πρόβλημα στον προσδιορισμό της απαιτούμενης ποσότητας ινσουλίνης. Ο μόνος ενζυματικός αισθητήρας που έχει εγκριθεί από την Αμερικανική Ένωση Φαρμάκων και Τροφίμων – ΑΕΦΤ (Food and Drug Administration – FDA) είναι ο Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) από τη Medtronic MiniMed (Εικόνα 2.1). Παρότι εφαρμόζει τεχνικές αντιμετώπισης των παραπάνω προβλημάτων η συμπεριφορά του δεν είναι επαρκής για τη χρήση του στην εφαρμογή του ΤΠ.



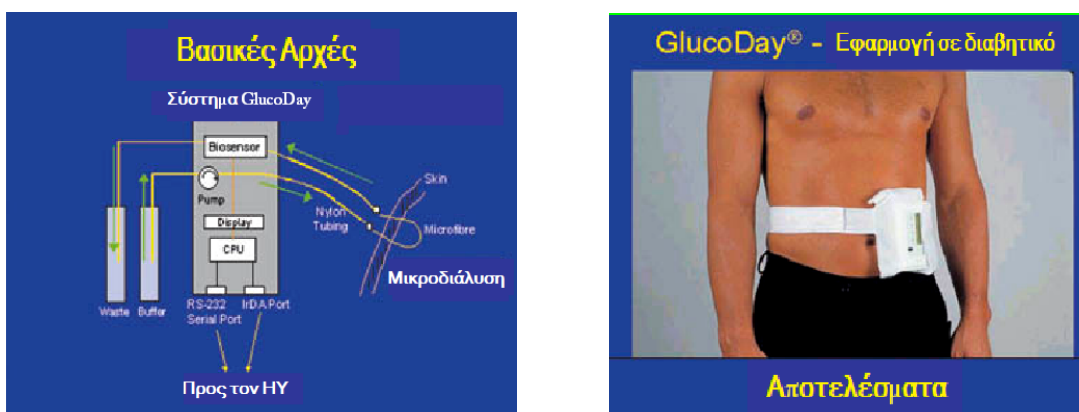
Εικόνα 2.1. Ενζυματικός αισθητήρας Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) της Medtronic MiniMed. Εφαρμογή στο διαβητικό και τρόπος μέτρησης γλυκόζης

Μικροδιάλυση

Η περισσότερο υποσχόμενη ελάχιστα επεμβατική μέθοδος μέτρησης της γλυκόζης είναι η μικροδιάλυση, η οποία λαμβάνει μετρήσεις από τον υποδόριο χώρο. Η τεχνική της μικροδιάλυσης επιχειρεί να προσομοιώσει τη δραστηριότητα των τριχοειδών αγγείων. Στον υποδόριο χώρο τοποθετείται καθετήρας που έχει ενσωματωμένη μια λεπτή ημιπερατή μεμβράνη. Η μεμβράνη διαποτίζεται με ισοτονικό υγρό που δεν περιέχει γλυκόζη. Μέσω των πόρων στη μεμβράνη και τον καθετήρα, το υγρό αυτό (διάλυμα έγχυσης – perfusion solution) βρίσκεται σε συνεχή ανταλλαγή συστατικών με τα ενδιάμεσα υγρά που περιβάλλουν τον καθετήρα. Λόγω της διαφοράς συγκεντρώσεων μεταξύ των δύο υγρών η γλυκόζη μεταφέρεται από τα ενδιάμεσα υγρά στο υγρό της μεμβράνης. Ο ρυθμός ροής του καθετήρα επιλέγεται, έτσι ώστε να διατηρείται η απαραίτητη ισορροπία στην εξωτερική του

επιφάνεια, δηλαδή οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης μέσα στον καθετήρα και στα ενδιάμεσα υγρά να είναι οι ίδιες. Το διάλυμα έγχυσης, εμπλουτισμένο με αυτόν τον τρόπο με γλυκόζη από τα ενδιάμεσα υγρά μεταφέρεται σε έναν αισθητήρα γλυκόζης που βρίσκεται έξω από το σώμα, του οποίου η συγκέντρωση γλυκόζης μετράται συνεχώς. Μια συσκευή μέτρησης που βασίζεται στην τεχνική της μικροδιάλυσης είναι το GlucoDay (Εικόνα 2.2) που κατασκευάστηκε από την ιταλική εταιρεία A. Menarini Diagnostics. Το GlucoDay έχει πάρει έγκριση κυκλοφορίας στην Ευρώπη αλλά προς το παρόν όχι και στις Ηνωμένες Πολιτείες.

Το πιο συνηθισμένο πρόβλημα με αυτή την τεχνική σχετίζεται με την αποκατάσταση της γλυκόζης. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί σημαντικές καθυστερήσεις μεταξύ της συγκέντρωσης της γλυκόζης πλάσματος και του σήματος του αισθητήρα, καθώς και περιπτώσεις έμφραξης του καθετήρα που καθιστά αδύνατη τη μέτρηση. Πρόσφατες εφαρμογές της μικροδιάλυσης για τον καθορισμό της ποσότητας υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης μέσω αλγορίθμου ελέγχου έδειξαν ότι η τεχνική αυτή χρειάζεται περαιτέρω βελτιώσεις προκειμένου να χρησιμοποιηθεί στην εφαρμογή του ΤΠ.



Εικόνα 2.2. Σύστημα μέτρησης γλυκόζης με μικροδιάλυση, GlucoDay

Οπτικοί Αισθητήρες

Η χρήση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, όπως για παράδειγμα του φωτός, είναι ένας πιθανός τρόπος μέτρησης της συγκέντρωσης της γλυκόζης μη επεμβατικά, δηλαδή χωρίς τρύπημα του δέρματος. Δυνητικά, θα μπορούσε να αποκτηθεί πληροφορία για τη συγκέντρωση της γλυκόζης είτε άμεσα μετρώντας τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μορίων της γλυκόζης και της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας (π.χ. μέτρηση της απορρόφησης του φωτός με φασματοσκοπικές μεθόδους), είτε έμμεσα μετρώντας τις επιδράσεις της γλυκόζης στο δέρμα (μέτρηση της διάχυσης του σκεδαζόμενου φωτός). Ωστόσο, μόνο η ακτινοβολία εγγύς υπερύθρου, με μήκος κύματος στο διάστημα 600nm - 1300nm είναι ικανή να διεισδύσει στο δέρμα σε βαθύτερα επίπεδα, όπου βρίσκονται σε επαφή με το αίμα

(perfused by blood). Φως με μήκος κύματος μεγαλύτερο ή μικρότερο από αυτά τα όρια απορροφάται από το νερό, τα συστατικά των ιστών, τη χρωστική του δέρματος και το αίμα.

Απορρόφηση του φωτός (άμεση μέτρηση): Μέχρι σήμερα οι προσπάθειες μέτρησης της συγκέντρωσης της γλυκόζης μέσω της απορρόφησης του φωτός έχουν ευοδωθεί μόνο σε εργαστηριακές μελέτες με τη βοήθεια φασματομέτρου. Ωστόσο, οι προσπάθειες που έχουν γίνει σε διαβητικούς έχουν αποτύχει γιατί το φάσμα απορρόφησης της γλυκόζης στο πεδίο εγγύς υπερύθρου δε διαφέρει σημαντικά από το φάσμα των άλλων συστατικών των ιστών. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης που βρίσκονται στους ιστούς είναι πολύ χαμηλές συγκρινόμενες με τις συγκεντρώσεις άλλων συστατικών με αποτέλεσμα για τον προσδιορισμό μικρών μεταβολών της γλυκόζης να είναι απαραίτητη η χρήση πολύπλοκων μαθηματικών αλγορίθμων.

Σκέδαση του φωτός (scattering): Ο υπολογισμός των μεταβολών στη συγκέντρωση της γλυκόζης μέσω μέτρησης του ανακλώμενου φωτός βασίζεται στη μέτρηση των μεταβολών του διαθλαστικού δείκτη των υγρών του δέρματος, των αγγείων, των κυττάρων και των ενδιάμεσων υγρών (interstitial). Η αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης σε αυτά τα υγρά οδηγεί σε αύξηση του διαθλαστικού τους δείκτη. Από αυτές τις μεταβολές των διαθλαστικών δεικτών, υπολογίζονται οι μεταβολές της συγκέντρωσης της γλυκόζης. Σε αυτή την περίπτωση όμως, όπως και στην απορρόφηση του φωτός, η μαθηματική ανάλυση που απαιτείται είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη.

Οι παραπάνω δύο τεχνικές παρουσιάζουν πολύ μεγάλη εξάρτηση από τη θερμοκρασία γεγονός που καθιστά την εφαρμογή τους σε κλινικό επίπεδο ακόμα πιο δύσκολη.

Ανάστροφη ιοντοφόρηση

Ένας άλλος τρόπος μέτρησης της συγκέντρωσης της γλυκόζης μη επεμβατικά είναι μέσω της δειγματοληψίας του υποδόριου υγρού, μέσω της ανάστροφης ιοντοφόρησης και τον προσδιορισμό της γλυκόζης έξω από το σώμα. Κατά τη μέθοδο αυτή, εφαρμόζεται στην επιφάνεια του δέρματος ασθενές ηλεκτρικό ρεύμα για τη μεταφορά ορισμένων συστατικών μέσω του δέρματος έξω από το σώμα αντί για μέσα στο σώμα, όπως στην κλασική ιοντοφόρηση. Μια συσκευή που βασίζεται σε αυτή την τεχνική και φοριέται ως ρολόι στον καρπό του χεριού είναι εμπορικά διαθέσιμη από το 2001. Από το 2002 κυκλοφορεί ένα αντίστοιχο σύστημα, το Cygnus GlucoWatch G2 Biographer (**Εικόνα 2.3**), το οποίο, όμως, σύμφωνα με τον κατασκευαστή του μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σε συνδυασμό με μια συσκευή μέτρησης της γλυκόζης στο αίμα καθότι χρειάζεται βαθμονόμηση κάθε 13 ώρες περίπου. Επιπλέον, ο ιδρώτας ή η πτώση της θερμοκρασίας του δέρματος μπορεί να σταματήσουν τις μετρήσεις, ενώ η παροχή του ηλεκτρικού ρεύματος μπορεί να προκαλεί ενόχληση στο διαβητικό.



Εικόνα 2.3. Σύστημα ανάστροφης ιοντοφόρησης, Cygnus GlucoWatch G2 Biographer

Εμφυτεύσιμοι ενζυματικοί αισθητήρες

Αποτελούν την πιο εξελιγμένη μορφή αισθητήρων υποδόριας μέτρησης. Ο ενζυματικός αισθητήρας που παρουσιάστηκε από τους Urdike et al. διαθέτει βιοπροστατευτικό κάλυμμα για την εξάλειψη των προβλημάτων βιοσυμβατότητας και την δημιουργία ευσταθούς περιβάλλοντος στο σημείο επαφής του αισθητήρα με το ανθρώπινο σώμα. Επιπλέον, πειράματα που έγιναν αρχικά σε σκυλιά και στη συνέχεια σε ανθρώπους έδειξαν ικανοποιητικούς χρόνους ζωής και ανάγκη για βαθμονόμηση ανά μεγάλα χρονικά διαστήματα. Παρόλα τα πλεονεκτήματά του, η διαφοροποίηση των τιμών της γλυκόζης μεταξύ του υποδόριου χώρου και του πλάσματος του αίματος παραμένει ένα πρόβλημα που χρειάζεται ακόμα διερεύνηση.

Μέτρηση της γλυκόζης στο μάτι

Μια νέα μέθοδο μέτρησης της συγκέντρωσης γλυκόζης αποτελεί η συσκευή Eyesense η οποία μετράει τη γλυκόζη στο διάμεσο χώρο-υγρό κάτω από τον επιπεφυκότα του ματιού. Ένας ειδικός χημικός αισθητήρας αλληλεπιδρά με τη γλυκόζη και στέλνει φθορίζουσα ακτινοβολία που σχετίζεται με τη συγκέντρωσή της. Ο αισθητήρας τοποθετείται στην εξωτερική ζώνη του ματιού από οφθαλμίατρο κι έχει διάρκεια ζωής έως και ένα χρόνο. Ο διαβητικός μπορεί να μετράει τη συγκέντρωση της γλυκόζης μέσω μιας συσκευής που αναλύει το σήμα φθορισμού και μετά από μια απλή βαθμονόμηση εμφανίζει το αποτέλεσμα της μέτρησης.

2.1.2 Αισθητήρες ενδοφλέβιας μέτρησης γλυκόζης

Η μέτρηση της γλυκόζης ενδοφλεβίως, αν και πιο άμεση, ενέχει κινδύνους έμφραξης των αγγείων και είναι δύσκολο να εφαρμοστεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Παρόλα αυτά, ο αισθητήρας που παρουσιάστηκε το 1990 από τους Armour et al. και εφαρμόστηκε σε σκυλιά έδειξε πολύ αισιόδοξα αποτελέσματα ως προς την ακρίβεια και τη διάρκεια ζωής. Ένα νέο μοντέλο αισθητήρα από τη Medronic MiniMed εφαρμόζεται τώρα σε ερευνητικό επίπεδο σε διαβητικούς ανθρώπους ως μέρος του συστήματος μέτρησης μακράς διάρκειας (LTSS – long

term sensor system). Ο αισθητήρας εμφυτεύεται με γενική αναισθησία και επικοινωνεί σε πραγματικό χρόνο με την αντλία έγχυσης ινσουλίνης. Το LTSS που συνδυάζει τα παραπάνω χαρακτηριστικά μπορεί να εφαρμοστεί είτε σε σύστημα ανοικτού βρόχου, είτε σε σύστημα κλειστού βρόχου. Σε πρόσφατες ερευνητικές μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως σε ανοικτό βρόχο και τα αποτελέσματα έδειξαν εξαιρετική αποδοχή του εμφυτεύματος, σταθερότητα και ακρίβεια. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η μέτρηση της γλυκόζης μέσω εμφυτεύσιμων ενδοφλέβιων αισθητήρων μπορεί να είναι ασφαλής και αξιόπιστη ακόμα και για περισσότερο από ένα χρόνο. Το βασικότερο πλεονέκτημα είναι η άμεση μέτρηση της τιμής της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος και η αυτόματη βαθμονόμηση της συσκευής. Πρόσθετα συγκεντρωτικά δεδομένα συλλέγονται, ώστε να πιστοποιηθεί η μακρόχρονη ακρίβεια του αισθητήρα.

2.2 Μέθοδοι συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης

2.2.1 Αντλίες υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης

Έναντι της κλασικής μεθόδου χορήγησης ινσουλίνης ενέσιμα σε διακριτές χρονικές στιγμές, οι αντλίες υποδόριας έγχυσης παρέχουν συνεχώς ινσουλίνη προσπαθώντας να προσομοιώσουν τη λειτουργία του φυσιολογικού συστήματος του παγκρέατος. Η τοποθέτησή τους γίνεται σε κάποιο σημείο του σώματος του διαβητικού και η έγχυση της ινσουλίνης γίνεται μέσω μιας βελόνας που εισέρχεται στον υποδόριο χώρο (κάτω από το δέρμα). Από μελέτες έχει παρατηρηθεί αισθητή μείωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε διαβητικούς που χρησιμοποιούν αυτού του τύπου τις αντλίες έναντι των διακριτών ενέσεων. Το πρόβλημα της κετοξείδωσης που εμφανίστηκε αρχικά αυξημένο στις αντλίες αυτές φάνηκε ότι συνδέεται με την εκπαίδευση και την εμπειρία του διαβητικού και στα εκπαιδευμένα άτομα παρουσιάζεται σε αντίστοιχα ποσοστά όπως και στην κλασική μέθοδο χορήγησης ενέσιμης ινσουλίνης.

Παρόλα αυτά, οι αντλίες υποδόριας έγχυσης παρουσιάζουν μεγάλες καθυστερήσεις κατά την απορρόφηση της ινσουλίνης. Οι καθυστερήσεις αυτές μπορούν να μειωθούν με τη χρήση διαφορετικών τύπων ινσουλίνης, όπως η Lispro, άλλα παραμένουν αρκετά μεγάλες ώστε η λειτουργία των αντλιών αυτών, σε συνδυασμό και με τη μη ελεγχόμενη δράση τους πολλές φορές, να μη μπορεί να θεωρηθεί φυσιολογική και κοντινή στην πραγματική λειτουργία του παγκρέατος.

2.2.2 Εμφυτεύσιμες αντλίες έγχυσης ινσουλίνης

Στις αρχές της δεκαετίας του '70 κατασκευάστηκαν οι πρώτες μεγάλου μεγέθους συσκευές ενδοφλέβιας έγχυσης ινσουλίνης οι οποίες μετά το 1978 άρχισαν να χρησιμοποιούνται ευρέως στις κλινικές εφαρμογές. Η μείωση του μεγέθους τους οδήγησε στην παραγωγή

εξωτερικών φορετών αντλιών αρκετά αποτελεσματικών, ώστε να εγκριθούν από την American Diabetes Association (ADA) ως μια επιλογή για την αντιμετώπιση του ΣΔ. Ωστόσο, οι εξωτερικές αντλίες περιορίζουν τις δραστηριότητες του διαβητικού και μπορούν να προκαλέσουν πληγές στο δέρμα. Αντίθετα, οι εμφυτεύσιμες αντλίες έχουν το πλεονέκτημα ότι είναι λιγότερο ορατές και διευκολύνουν τις καθημερινές δραστηριότητες. Η έρευνα πάνω στις εμφυτεύσιμες αντλίες ινσουλίνης έμεινε πίσω για χρόνια λόγω του ότι η εγχέομενη ινσουλίνη μειωνόταν πολύ γρήγορα εξαιτίας της θερμοκρασίας του σώματος. Το 1984 η εταιρεία Hoechst AG ανέπτυξε μια πιο ευσταθή συσκευή έγχυσης ινσουλίνης με τη χρήση polyethylene – polypropylene glycol για τη μείωση της καθίζησης της διαλυτής ινσουλίνης. Σήμερα έχουν αναπτυχθεί εμφυτεύσιμες αντλίες που εγχύουν ινσουλίνη μέσω καθετήρων τοποθετημένων είτε ενδοφλέβια, είτε στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Οι Nathan et al. έδειξαν ότι η έγχυση ινσουλίνης μέσω εμφυτευμένων αντλιών προσομοιώνει καλύτερα τη φυσιολογική λειτουργία του παγκρέατος σε σύγκριση με τις αντλίες υποδόριας έγχυσης. Οι αντλίες αυτές εμφυτεύονται στον κοιλιακό υποδόριο ιστό. Εγχύουν 400IU/ml κανονικής ινσουλίνης (regular insulin) μέσω ελεύθερων περιτοναϊκών καθετήρων. Η ινσουλίνη αποθηκεύεται στο χώρο της αντλίας και διαρκεί για δύο με τρεις μήνες χρήσης. Ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης καθορίζεται από το διαβητικό σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων της γλυκόζης που λαμβάνει.

Το μοντέλο εμφυτεύσιμης αντλίας έγχυσης ινσουλίνης που είναι διαθέσιμο στο εμπόριο στην Ευρώπη είναι αυτό της Medtronic- MiniMed model 2007, το οποίο όμως ακόμα δεν έχει λάβει πιστοποίηση από την ΑΕΦΤ.

Μέχρι σήμερα έχουν χρησιμοποιηθεί παγκοσμίως περί τις 1200 εμφυτευμένες αντλίες από διαβητικούς. Αυτές οι συσκευές παρέχουν ινσουλίνη με ακρίβεια και ασφάλεια χωρίς να έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερβολικής δόσης ή διαρροής. Ωστόσο, μπορούν να δημιουργηθούν επιπλοκές στο μέρος της εμφύτευσης, όπως οίδημα που οδηγεί σε φλεγμονή του δέρματος και απαιτεί την απομάκρυνση της αντλίας.

Το κυριότερο πρόβλημα με την έγχυση ινσουλίνης στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω εμφυτεύσιμων αντλιών είναι η παροχή μικρότερης ποσότητας από την απαιτούμενη.

Παρόλα τα προβλήματά τους οι εμφυτεύσιμες αντλίες είναι μέχρι στιγμής ο πιο αποτελεσματικός τρόπος χορήγησης ινσουλίνης και ο πιο κατάλληλος να χρησιμοποιηθεί στην κατασκευή του ΤΠ.

2.3. Βασικοί αλγόριθμοι ελέγχου της συγκέντρωσης γλυκόζης

Προσπάθειες ανάπτυξης αλγορίθμων για τον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης και τον προσδιορισμό της απαιτούμενης ινσουλίνης έχουν ξεκινήσει εδώ και πενήντα περίπου χρόνια. Πολλοί από αυτούς έχουν δοκιμαστεί σε κλινικές εφαρμογές τόσο σε ζώα, όσο και

σε ανθρώπους, ενώ άλλοι έχουν αξιολογηθεί μόνο *in silico*. Στις κλινικές έρευνες έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι συνδυασμοί αισθητήρων καταγραφής γλυκόζης και αντλιών έγχυσης ινσουλίνης και αρκετοί από τους αλγόριθμους έχουν εξεταστεί σε περισσότερα από ένα σχήματα αισθητήρων-αντλιών από όπου έχουν προκύψει και συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα των σχημάτων αυτών.

2.3.1 Biostator και αντίστοιχες συσκευές

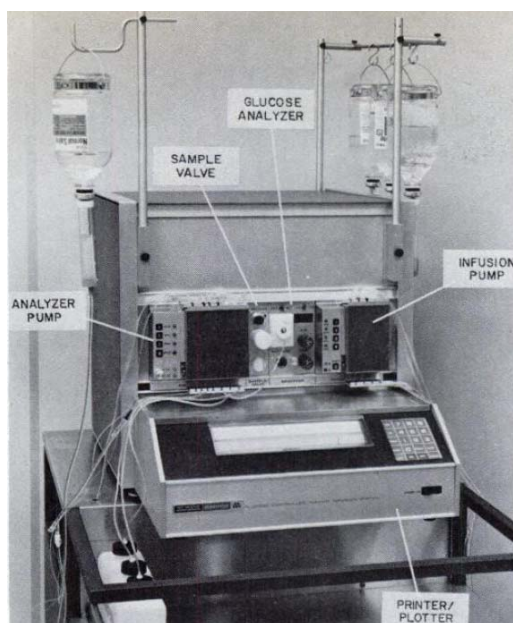
Το 1964 ο Kadish ανέπτυξε μια on-off στρατηγική για τον έλεγχο της γλυκόζης. Συνεχείς μετρήσεις λαμβάνονταν ενδοφλέβια μέσω καθετήρα και η παροχή ινσουλίνης και γλυκόζης ή γλυκογόνου γινόταν μέσω σύριγγας. Η χορήγηση της ινσουλίνης γινόταν όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα ήταν μεγαλύτερη από 150 mg/dl, ενώ η χορήγηση της γλυκόζης ή του γλυκογόνου γινόταν όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης ήταν μικρότερη από 50 mg/dl. Το σύστημα λειτουργούσε με περίοδο δειγματοληψίας 15 sec. Υπάρχουν προφανείς περιορισμοί στην on-off προσέγγιση του Kadish και η επόμενη γενιά συσκευών υιοθέτησε μια πιο ήπια μεταβαλλόμενη έγχυση της ινσουλίνης και της γλυκόζης ως συνάρτηση των μετρούμενων συγκεντρώσεων γλυκόζης.

Το 1974 οι Albisser et al. χρησιμοποίησαν καθετήρα (double lumen) που εξήγαγε συνεχώς φλεβικό αίμα, το οποίο έστελνε σε έναν αναλυτή γλυκόζης (standard glucose analyzer). Η καθυστέρηση μεταξύ του δείγματος αίματος και της μεταβολής της οπτικής πυκνότητας που κατέγραφε ο αναλυτής (και την καθιστούσε διαθέσιμη στον ελεγκτή) ήταν 3.5 min στις κλινικές έρευνες. Η αλγόριθμος ελέγχου ήταν μη γραμμικός (υπερβολική εφαπτομένη της μετρούμενης γλυκόζης) για την έγχυση τόσο της ινσουλίνης, όσο και της γλυκόζης, οι τιμές έγχυσης των οποίων μεταβάλλονταν σε διαστήματα δειγματοληψίας (sample intervals) 1 min. Η έγχυση της ινσουλίνης ήταν συνάρτηση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης, ο οποίος υπολογίζεται ως ο μέσος όρος των τελευταίων 4 min.

Ο Botz, το 1976 πρότεινε μια βελτίωση του αλγορίθμου (αλλάζοντας τον παράγοντα παραγωγού σε κυβική συνάρτηση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης) γεγονός που εξάλειψε την ανάγκη για έγχυση γλυκόζης.

Η πρώτη έκδοση του Biostator, το 1977 (που αρχικά ονομάστηκε Glucose Controlled Insulin Infusion System) (**Εικόνα 2.5**), χρησιμοποίησε την ίδια ακριβώς προσέγγιση με αυτή των Albisser et al. Ο Clemens παρατήρησε ότι οι πρώτοι αλγόριθμοι αντιμετώπιζαν πρόβλημα με την καθυστερημένη αύξηση της γλυκόζης μετά το φαγητό και την άμεση μετάβαση στην περιοχή της υπογλυκαιμίας. Οι αλγόριθμοι τροποποιήθηκαν έτσι ώστε να συμπεριλαμβάνουν μια τετραγωνική συνάρτηση της παραγωγού της γλυκόζης έτσι ώστε να παρέχουν άμεση αύξηση της ινσουλίνης μόλις η γλυκόζη παρουσίαζε αύξηση και να διακόπτουν την έγχυσή της μετά την κορύφωση της γλυκόζης, όπου και άρχιζε να

ελαττώνεται (αρνητική παράγωγος). Το πρόβλημα με τον υπολογισμό των παραγώγων χρησιμοποιώντας την προσέγγιση των πεπερασμένων διαφορών είναι ότι ο μετρούμενος θόρυβος ενισχύεται. Ο Biostator χρησιμοποίησε προσαρμογή στις τιμές της γλυκόζης που λαμβάνονταν τα τελευταία 4 min με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων προκειμένου να υπολογίζει την τιμή της παραγώγου. Αυτό όμως προσέθεσε μια επιπλέον υπολογιστική καθυστέρηση στον αλγόριθμο.



Εικόνα 2.4. Σύστημα λειτουργίας Biostator

2.3.2 Ελεγκτής βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης

Ο Ελεγκτής βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης – ΕΜΠ (Model Predictive Controller – MPC) χρησιμοποιεί δεδομένα από τον αισθητήρα μέτρησης της γλυκόζης για την πρόβλεψη της απαιτούμενης δόσης ινσουλίνης. Στη συνέχεια χρησιμοποιεί μοντέλα μεταβολισμού της γλυκόζης για να εκτιμήσει την επίδραση των προβλεπόμενων δόσεων ινσουλίνης.

Ο ΕΜΠ είναι ένας πολυμεταβλητός αλγόριθμος ελέγχου ο οποίος χρησιμοποιεί ένα δυναμικό μοντέλο της διεργασίας, την ιστορία των προηγούμενων κινήσεων ελέγχου και μια συνάρτηση βελτιστοποίησης κόστους που εφαρμόζεται στον ορίζοντα πρόβλεψης. Ο ΕΜΠ βασίζεται σε μια επαναληπτική βελτιστοποίηση πεπερασμένου ορίζοντα του μοντέλου της διεργασίας. Σε κάθε χρονική στιγμή, η τρέχουσα κατάσταση του συστήματος δειγματοληπτείται και εφαρμόζεται η στρατηγική ελαχιστοποίησης του κόστους για ένα σύντομο χρονικό ορίζοντα στο μέλλον.

Ο ΕΜΠ επιτρέπει τη βελτιστοποίηση των παραμέτρων του κατά τη διάρκεια που ο αλγόριθμος εκτελείται και αυτό τον διαφοροποιεί από τους κλασικούς ελεγκτές, όπως ο Αναλογικός - Ολοκληρωτικός - Παραγωγικός (ΑΟΠ) ελεγκτής (Proportional – Integral – Derivative (PID)). Αυτό σημαίνει ότι ο ΕΜΠ σε εφαρμογές πραγματικού χρόνου προσδιορίζει τη λύση ενός προβλήματος ελέγχου σε κάθε μοναδιαίο χρονικό διάστημα αντί να παρέχει μία μοναδική λύση για όλο το χρονικό ορίζοντα. Τα χαρακτηριστικά αυτά επιτρέπουν στον ΕΜΠ να ελέγχει συστήματα με μεγάλες καθυστερήσεις και στοιχεία ανοιχτού βρόχου, χαρακτηριστικά που απαντώνται και στο ρυθμιστικό σύστημα γλυκόζης ινσουλίνης.

Ο ΕΜΠ έχει χρησιμοποιηθεί σε πολυάριθμες εφαρμογές στο θέμα του ΣΔ. Οι Parker et al έχουν παρουσιάσει αποτελέσματα για ενδοφλέβια (intravenous – iv) καταγραφή της γλυκόζης και ενδοφλέβια έγχυση της ινσουλίνης (iv - iv).

Η πρώτη φάση ανάπτυξης των ΕΜΠ βασίστηκε σε αποτελέσματα προσομοιώσεων. Στις πρώτες κλινικές εφαρμογές χρησιμοποιήθηκε ενδοφλέβιος αισθητήρας με περίοδο δειγματοληψίας 15 λεπτά και αντλία υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης. Σε περαιτέρω έρευνες, για να μιμηθούν την καθυστέρηση που εισάγεται από έναν αισθητήρα υποδόριας μέτρησης οι υπολογισμοί του ελεγκτή βασίστηκαν σε ενδοφλέβιες μετρήσεις καθυστερημένες κατά 30 λεπτά. Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε για την πρόβλεψη της γλυκόζης ήταν το διαμερισματικό μοντέλο των Honorka et al. Οι ΕΜΠ συνήθως χρησιμοποιούν Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ΤΝΔ) για την πρόβλεψη και την ελαχιστοποίηση του σφάλματος.

Τεχνητά νευρωνικά δίκτυα

Τα ΤΝΔ είναι δημοφιλή και χρησιμοποιούνται τις τελευταίες δεκαετίες χάρη στην ικανότητα προσαρμογής, αυτοεκπαίδευσης και αυτοβελτίωσης που παρουσιάζουν. Συνήθως χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλες μορφές ελέγχου. Τα νευρωνικά δίκτυα έχουν βρει εφαρμογή τόσο στα μοντέλα προσομοίωσης του συστήματος γλυκόζης ινσουλίνης (τεχνητός ασθενής) όσο και στον καθεαυτό αλγόριθμο ελέγχου της ινσουλίνης (G.Gogou et al. 2001, El-Jabali et al. 2005). Από τις εφαρμογές έχει φανεί ότι ο συνδυασμός τους με ελεγκτές ασαφούς λογικής οδηγεί σε εμφάνιση υπογλυκαιμικών επεισοδίων με συχνότητα περίπου μισή σε σχέση με τις κλασικές μεθόδους ελέγχου (Dazzi et al. 2001). Σε μια άλλη προσέγγιση υλοποιήθηκε ελεγκτής βασισμένος σε νευρωνικό δίκτυο ο οποίος εφαρμόστηκε σε 5 παιδιά με διαβήτη (Mougiakakou et al. 2006). Ο ελεγκτής αποτελούνταν από ένα μαθηματικό τμήμα κοινό για όλα τα παιδιά και ένα νευρωνικό δίκτυο που εκπαιδευόταν διαφορετικά για το κάθε παιδί.

2.3.3 Εμπειρικές μέθοδοι

Οι Gerber et al. παρουσίασαν μια εμπειρική μέθοδο ελέγχου της συγκέντρωσης γλυκόζης. Ο αλγόριθμος έχει δύο σκέλη, ένα βασικό σκέλος (ανατροφοδότηση) και ένα σκέλος που

λαμβάνει υπόψη τα γεύματα (προσοτροφοδότηση). Η έγχυση ινσουλίνης (bolus) κατά το γεύμα προσδιορίζεται από την αναμενόμενη ποσότητα υδατανθράκων που καταναλώνονται. Η προσαρμογή των παραμέτρων γίνεται σε ημερήσια βάση (day to day basis).

2.3.4 Μέθοδοι Βέλτιστου Ελέγχου

Οι μέθοδοι βέλτιστου ελέγχου έχουν βρει αρκετά μεγάλη εφαρμογή στο θέμα του Διαβήτη εδώ και περίπου δύο δεκαετίες - R.L. Ollerton (1989), M. Fisher (1991), K.H. Kjenitz, T. Yoneyama (1993) - . Μεγάλο πλεονέκτημά τους είναι η εφαρμογή σθεναρού ελέγχου, που παραμένει ανεπηρέαστος στις μεταβολές των παραμέτρων του συστήματος. Στόχος είναι εύρεση ελέγχου για την ελαχιστοποίηση μιας τετραγωνικής συνάρτησης κόστους. Το 2008 οι I. Sanchez Chavez, R. Morales-Menendez και S. Martinez Chara εφάρμοσαν βέλτιστο έλεγχο χρησιμοποιώντας τετραγωνική συνάρτηση κόστους που περιελάμβανε τόσο την απόκλιση (σφάλμα) της συγκέντρωσης γλυκόζης όσο και τη χορηγούμενη ποσότητα ινσουλίνης.

2.3.5 Αναλογικοί – Ολοκληρωτικοί – Παραγωγικοί Ελεγκτές (ΑΟΠ) και Ελεγκτές Ασαφούς Λογικής (ΕΑΛ)

Και οι δύο τύποι ελεγκτών έχουν βρει ευρεία εφαρμογή στο θέμα του διαβήτη. Ο ΑΟΠ χαρακτηρίζεται για την απλότητα της υλοποίησής του και την ευστάθειά του, ενώ ο ΕΑΛ για τη δυνατότητα ενσωμάτωσης της εμπειρικής πρακτικής στον έλεγχο της γλυκόζης. Οι ελεγκτές αυτοί καθώς και οι υβριδικές αρχιτεκτονικές τους αποτελούν το κύριο ζήτημα της παρούσας διπλωματικής και θα συζητηθούν αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο.

Βιβλιογραφία

- E. Renard, "Clinical Experience with an Implanted Closed-Loop Insulin Delivery System", *Arch Bras Endocrinol Metab*, Vol. 52/2, 349-354, 2008
- B. Wayne Bequette, "A Critical Assessment of Algorithms and Challenges in the Development of a Closed-Loop Artificial Pancreas", *Diabetes Technology & Therapeutics*, Vol. 7/1, 2005
- A. Poscia, M. Mascini, D. Moscone, M. Luzzana, G. Carament, P. Cremonesi, F. Valgimigli, C. Bongiovanni, M. Varalli, "A microdialysis technique for continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients (part 1)", *Biosensors & Bioelectronics*, Vol. 18, 891-898, 2003
- G. Gogou, M. Maglaveras, B. V. Ambrosiadou, B. Goulis, C. Pappas, "A Neural Network Approach in Diabetes Management by Insulin Administration", *Journal of Medical Systems*, Vol. 25/2, 2001
- J. Youssef, J. Castle, W. K. Ward, "A Review of Closed-Loop Algorithms for Glycaemic Control in the Treatment of Type I Diabetes", *Algorithms*, Vol. 2, 518-532, 2009
- D. Takahashi, Y. Xiao, F. Hu, "A Survey of Insulin-Dependent Diabetes –Part II: Control Methods", *International Journal of Telemedicine and Applications*, 2008

- J. Jaremko, O. Rorstad, "Advances Toward the Implantable Artificial Pancreas for the Treatment of Diabetes", *Diabetes Care*, Vol. 21/3, March 1998
- H. Broekhuysse, J. Nelson, B. Zinman, A. M. Albisser, "Comparison of Algorithms for the Closed-Loop Control of Blood Glucose Using the Artificial Beta Cell", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. BME-28/10, October 1981
- E. Renard, "Implantable closed-loop glucose-sensing and insulin delivery: the future for insulin pump therapy", *Current Opinion in Pharmacology*, Vol. 2, 708-716, 2002
- Emily S. Berger, "Modeling Diabetes to Achieve Closed-loop Control of Glucose Levels: A Literature Review", Penn State Great Valley, School of Graduate Professional Studies
- R. Hovorka, M. Wilinska, L. Chassin, D. Dunger, "Roadmap to the artificial pancreas", *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol. 74, 178-182, 2006
- Z.-H. Lam, K.-S. Hwang, J.-Y. Lee, J.G. Chase, G.C. Waki, "Active insulin infusion using optimal and derivative-weighted control", *Medical Engineering & Physics*, Vol. 24, 663-672, 2002
- C. Doran, J. Geoffrey Chase, Geoffrey M. Shaw, K. Moorhead, N. Hudson, "Derivative weighted active insulin control algorithms and intensive care unit trials", *Control Engineering Practice*, Vol. 13, 1129-1137, 2005
- I. Sanchez Chavez, R. Morales-Menendez, S. Matrinez Chapa, "Glucose optimal control system in diabetes treatment", *Applied Mathematics and Computation*, 2008
- R.L. Ollerton, "Application of optimal control theory to diabetes mellitus", *International Journal of Control*, Vol. 50/6, 2503-2522, 1989
- M. Fisher, "A semiclosed-Loop Algorithm for the Control of Blood Glucose Levels in Diabetics", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 38/1, January 1991
- K. Heinz Kienitz, T. Yoneyama, "A Robust Controller for Insulin Infusion Pumps Based in H-Infinity Theory", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 40/11, November 1993
- S. Mougiakakou, A. Prountzou, D. Iliopoulou, K. Nikita, A. Vazeou, C. Bartsocas, "Neural Network based Glucose - Insulin Metabolism Models for Children with Type 1 Diabetes," *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS '06. 28th Annual International Conference of the IEEE*, vol., no.pp.3545-3548, Aug. 2006
- A. Karim El-Jabali, "Neural network modeling and control of type 1 diabetes mellitus", *Bioprocess and Biosystems Engineering*, Vol. 27/2, April 2005
- D. Dazzi, F. Taddei, A. Gavarini, E. Uggen, R. Negro, A. Pezzaroza, "The control of blood glucose in the critical diabetic patient: a neuro-fuzzy method", *Journal of Diabetes and Its Complications*, Vol. 15/2, 80-87, 2001
- M. Gerber, P. Galley, W. Weinert, R. Wagner, A. Thukral, S. Bousamra, J. Maxwell, H. Buck, S. Chittajallu, B. Pfeiffer, "An empirical algorithm for glycemic control: a progress report", *Diabetes Technol. Ther.* 2002, 4:219

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

**Συστήματα Αυτομάτου Ελέγχου: ΑΟΠ
Ελεγκτές και Ελεγκτές Ασαφούς Λογικής**

3. Συστήματα Αυτομάτου Ελέγχου: ΑΟΠ Ελεγκτές και Ελεγκτές Ασαφούς Λογικής

Στο παρόν κεφάλαιο εξετάζεται η δομή και η λειτουργία των ΑΟΠ ελεγκτών και των Ελεγκτών Ασαφούς Λογικής (ΕΑΛ). Προηγείται μια σύντομη εισαγωγή στα συστήματα αυτομάτου ελέγχου. Τέλος παρουσιάζονται διάφοροι τρόποι συνδυασμού των δύο ελεγκτών.

3.1 Συστήματα Αυτομάτου Ελέγχου

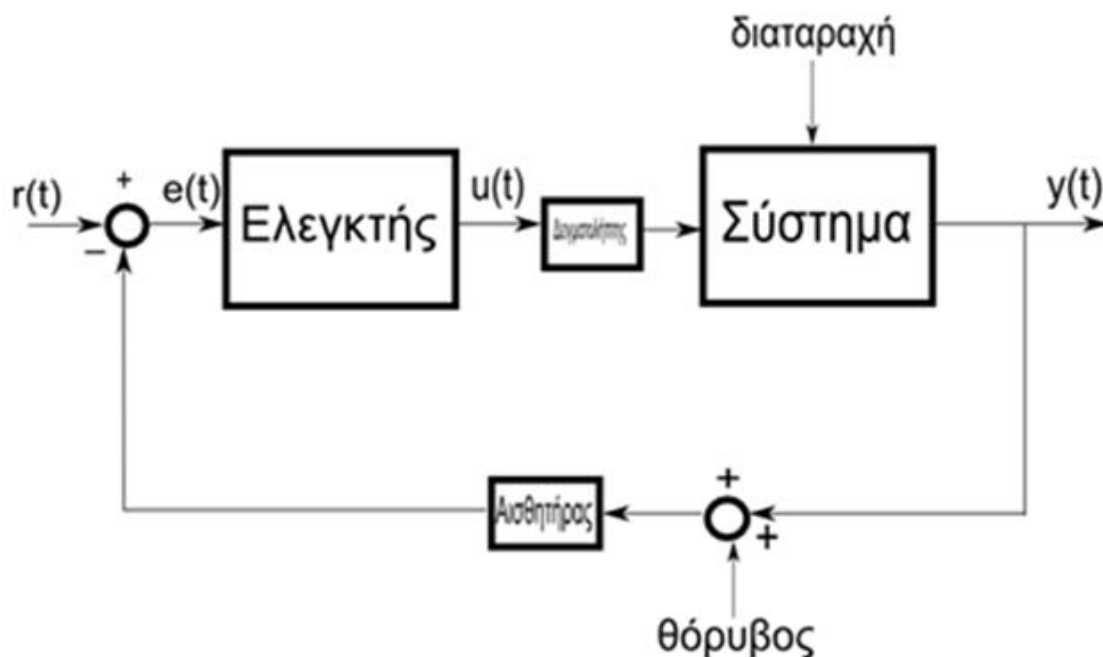
Στη γενική του μορφή ένα σύστημα αυτομάτου ελέγχου περιγράφεται στο **Σχήμα 3.1**. όπου:

$r(t)$: Η είσοδος αναφοράς ή επιθυμητή έξοδος του συστήματος.

$y(t)$: Η πραγματική έξοδος του συστήματος.

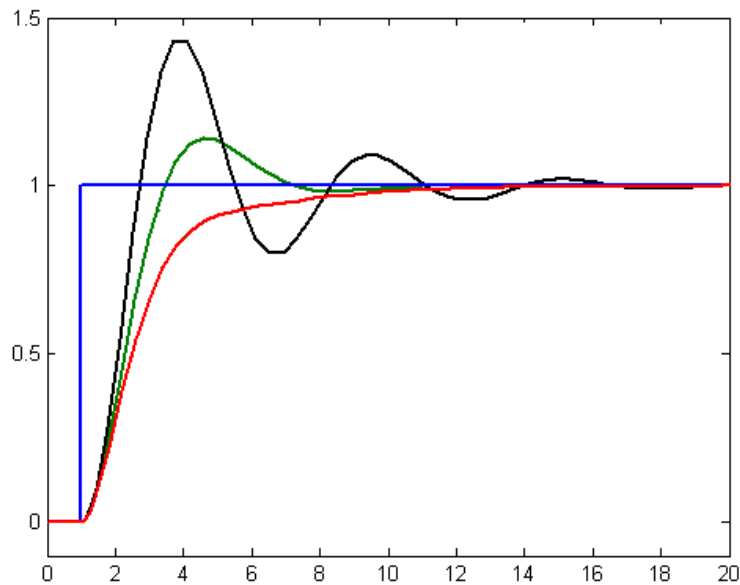
$e(t)$: Το σφάλμα μεταξύ της επιθυμητής και της μέτρησης της πραγματικής εξόδου.

$u(t)$: Η έξοδος του ελεγκτή.



Σχήμα 3.1. Η γενική μορφή ενός συστήματος αυτομάτου ελέγχου

Κατά την υλοποίηση ενός ελεγκτή για ένα σύστημα σε κλειστό βρόχο, όπως το παραπάνω υπάρχουν διάφορες παράμετροι της απόκρισης του συστήματος που μας ενδιαφέρει να βελτιώσουμε και να διαμορφώσουμε. Η γενική μορφή της απόκρισης ενός συστήματος, όταν δοθεί ως είσοδος η βηματική συνάρτηση και με μηδενικές αρχικές συνθήκες (βηματική απόκριση), φαίνεται στο **Σχήμα 3.2** για 3 διαφορετικούς τύπους ελέγχου:



Σχήμα 3.2. Βηματικές αποκρίσεις ενός συστήματος αυτομάτου ελέγχου σε κλειστό βρόχο

Η απόκριση ενός συστήματος χωρίζεται σε δύο βασικές φάσεις. Τη μεταβατική απόκριση και τη μόνιμη κατάσταση. Μετά την εφαρμογή μιας εισόδου αναφοράς ή την εμφάνιση μιας διαταραχής, το σύστημα απομακρύνεται από τη θέση ισορροπίας. Το διάστημα μέχρι να επιστρέψει σε τιμές κοντά στην τιμή αναφοράς ονομάζεται μεταβατική απόκριση του συστήματος. Η φάση ισορροπίας κοντά στην τιμή αναφοράς ονομάζεται μόνιμη κατάσταση.

Ο έλεγχος ενός συστήματος συνίσταται στην επίτευξη της ευστάθειάς του (σε περίπτωση που το σύστημα είναι ασταθές) και στη διαμόρφωση των χαρακτηριστικών τόσο της μεταβατικής, όσο και της μόνιμης συμπεριφοράς του.

Στη μόνιμη κατάσταση αυτό που μας ενδιαφέρει κυρίως είναι το λεγόμενο σφάλμα μόνιμης κατάστασης (steady state error), η διαφορά δηλαδή μεταξύ της επιθυμητής τιμής εξόδου και της τιμής στην οποία τελικά ισορροπεί το σύστημα. Κατά τη μεταβατική απόκριση τα βασικά χαρακτηριστικά ενδιαφέροντος είναι η υπερπήδηση, δηλαδή η μέγιστη τιμή που λαμβάνει η έξοδος την πρώτη φορά που ξεπερνάει την τιμή αναφοράς, ο χρόνος ανόδου, δηλαδή ο χρόνος που χρειάζεται για να φτάσει στο 90% της τιμής αναφοράς, κ.ά.

Ανάλογα με το υπό έλεγχο σύστημα η προτεραιότητα και η μορφή των παραπάνω παραμέτρων, κυρίως της μεταβατικής απόκρισης, ποικίλει. Η ανάπτυξη ενός ελεγκτή σε ένα σύστημα κλειστού βρόχου έχει στόχο την προσαρμογή της απόκρισης του συστήματος με βάση τις απαιτήσεις της εκάστοτε εφαρμογής.

3.2 ΑΟΠ ελεγκτές

Η συνάρτηση μεταφοράς ενός κλασσικού ΑΟΠ ελεγκτή είναι

$$G_{\text{ΑΟΠ}}(s) = K_p + \frac{K_i}{s} + K_d s$$

όπου τα K_p , K_i , K_d αντιστοιχούν στο αναλογικό κέρδος (gain), το κέρδος ολοκληρώματος και το κέρδος παραγώγου αντίστοιχα.

Ο ΑΟΠ είναι ένας γραμμικός ελεγκτής και ορίζεται αποκλειστικά από τις τρεις παραπάνω παραμέτρους. Κάθε μια από αυτές διαμορφώνει με διαφορετικό τρόπο την απόκριση του συστήματος.

Ο **αναλογικός έλεγχος** (κέρδος K_p) δίνει απόκριση ανάλογη με το σφάλμα που μετράται από τους αισθητήρες. Εν γένει τείνει να σταθεροποιεί το σύστημα και να μειώνει το μόνιμο σφάλμα, αλλά δεν μπορεί ποτέ να το εξαλείψει πλήρως. Ταυτόχρονα, μειώνει τις σταθερές χρόνου του συστήματος αυξάνοντας έτσι την ταχύτητά του.

Ο **έλεγχος ολοκληρώματος** (κέρδος K_i) εξαλείφει το μόνιμο σφάλμα εξόδου, αλλά μπορεί να οδηγήσει πολλές φορές σε ταλαντώσεις. Το σήμα ελέγχου $u_i(t)$ που παράγει κάθε χρονική στιγμή t ισούται με το εμβαδό της καμπύλης του σφάλματος μέχρι τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Ο έλεγχος ολοκληρώματος βασίζεται κατά μια έννοια στο «παραελθόν» του συστήματος, καθώς λαμβάνει υπόψη κάθε φορά όλη την ιστορία του.

Ο **έλεγχος παραγώγου** (κέρδος K_d) δίδει αντίδραση ανάλογη με την παράγωγο του σφάλματος, δηλαδή ανάλογη με τη τάση του σφάλματος να μειώνεται ή να αυξάνεται. Εκτελεί πρόβλεψη του σφάλματος και το διορθώνει πριν αυξηθεί πολύ αυξάνοντας έτσι την ευστάθεια του συστήματος και βελτιώνοντας κυρίως τη μεταβατική του απόκριση. Ωστόσο, μπορεί να οδηγήσει πολλές φορές στον κόρο τους ενισχυτές του συστήματος. Παρατηρούμε ότι ο έλεγχος παραγώγου βασίζεται κατά μια έννοια στο «μέλλον» του συστήματος και προλαβαίνει ανεπιθύμητες καταστάσεις.

Παρατηρείται επομένως ότι οι τρεις παράμετροι συμπληρώνουν και αναιρούν ταυτόχρονα η μία την άλλη.

Η ικανοποιητική απόκριση του συστήματος συνίσταται στην εύρεση του βέλτιστου συνδυασμού των παραπάνω παραμέτρων.

Η βέλτιστη επιλογή των παραμέτρων του ΑΟΠ ελεγκτή μπορεί να γίνει χρησιμοποιώντας ποικίλες μαθηματικές τεχνικές. Η πιο γνωστή είναι η μέθοδος Ziegler-Nichols, η οποία και χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία.

Συνοπτικά η μέθοδος Ziegler-Nichols μπορεί να περιγραφεί με τα παρακάτω βήματα:

Βήμα 1: Αποσυνδέουμε τους όρους παραγώγου και ολοκληρώματος αφήνοντας μόνο τον αναλογικό έλεγχο.

Βήμα 2: Αυξάνουμε την ενίσχυση K_p (εδώ στα ελληνικά, πριν το είχαμε K_p) του ανάλογου ελέγχου μέχρι που να φτάσουμε στο όριο ευστάθειας, οπότε και αρχίζουν να εμφανίζονται ταλαντώσεις. Έστω T_o η περίοδος των ταλαντώσεων αυτών και K_c η κρίσιμη τιμή της ενίσχυσης.

Βήμα 3: Επιλέγουμε τις παραμέτρους K_p , K_i , K_d ως εξής:

$$K_p = 0.6K_c$$

$$K_i = 2K_c/T_o$$

$$K_d = K_p T_o/8$$

3.3 Ελεγκτές ασαφούς λογικής (ΕΑΛ)

Το κίνητρο για την ανάπτυξη των ΕΑΛ ήταν η αντιμετώπιση προβλημάτων και ο έλεγχος συστημάτων που διακρίνονται από ασάφειες στον ορισμό τους ή που η γνώση πάνω στον ακριβή τρόπο λειτουργίας τους δεν είναι επαρκής. Σε πολυάριθμες περιπτώσεις τέτοιων συστημάτων η ανθρώπινη εμπειρία έχει υποδείξει πρακτικούς τρόπους ελέγχου που όμως δε μπορούν συνήθως να λάβουν μια πλήρη μαθηματικά τεκμηριωμένη μορφή. Η γενική ιδέα πίσω από την ανάπτυξη των ΕΑΛ βρίσκεται στην προσπάθεια προσομοίωσης του ανθρώπινου τρόπου σκέψης και της υπάρχουσας εμπειρικής πρακτικής ως μέσο ελέγχου ενός πολύπλοκου και ανεπαρκώς ορισμένου συστήματος.

Οι ΕΑΛ δομούνται μέσα από ένα σύνολο κανόνων και ιδιοτήτων που προέρχονται από τη θεωρία των Ασαφών Συνόλων, η οποία αποτελεί μια επέκταση (υπερσύνολο) της δυαδικής λογικής (Boolean Logic). Στις επόμενες ενότητες γίνεται μια προσπάθεια να διατυπωθεί το θεωρητικό υπόβαθρο των ΕΑΛ, η δομή και η λειτουργία τους.

3.3.1 Ασαφής γνώση και θεωρία ασαφών συνόλων

Από μια ορισμένη οπτική γωνία υπάρχουν δύο τύποι γνώσης, η αντικειμενική και η υποκειμενική.

Η **αντικειμενική** γνώση είναι αυτή που χρησιμοποιείται σχεδόν στο σύνολο των τεχνολογικών εφαρμογών και βασίζεται σε μαθηματικές σχέσεις και υπολογισμούς.

Η **υποκειμενική** γνώση βασίζεται σε ασαφείς πληροφορίες και συνήθως είναι αδύνατο να προσδιοριστεί μέσα από τις τυπικές μαθηματικές πρακτικές.

Η υποκειμενική γνώση συνήθως παραλείπεται κατά το σχεδιασμό των εφαρμογών, αλλά χρησιμοποιείται συχνά για την αξιολόγησή τους. Στόχος της εφαρμογής της ασαφούς λογικής στον τομέα των μηχανικών εφαρμογών είναι ακριβώς ο συνδυασμός των δύο διαφορετικού τύπου γνώσεων **τόσο στο σχεδιασμό των συστημάτων, όσο και στην αξιολόγησή τους.**

Η ασαφής γνώση μορφοποιείται μέσα από τον ορισμό **συνόλων** και **λεκτικών** μεταβλητών.

3.3.1.1 Σύνολα και ασαφή σύνολα

Αριθμητικά (κλασικά) σύνολα

Ένα αριθμητικό σύνολο A σε ένα σύνολο αναφοράς U μπορεί να αναπαρασταθεί με την απαρίθμηση όλων των στοιχείων του. Ένας τρόπος να γίνει αυτό είναι ο ορισμός μιας συνθήκης υπό την οποία ένα στοιχείο x ανήκει στο A . Εναλλακτικά, μπορούμε να ορίσουμε μια συνάρτηση συμμετοχής για το A , έστω $\mu_A(x)$ τέτοια ώστε

$$\mu_A(x) = \begin{cases} 1 & \text{αν } x \in A \\ 0 & \text{αν } x \notin A \end{cases}$$

Το σύνολο A είναι μαθηματικά ισοδύναμο με την συνάρτηση συμμετοχής που το χαρακτηρίζει με την έννοια ότι αν γνωρίζουμε τη $\mu_A(x)$ γνωρίζουμε πρακτικά το ίδιο το σύνολο.

Ασαφή σύνολα

Έστω X ένα σύνολο αντικειμένων (σημείων) και έστω x ένα στοιχείο του. Ένα ασαφές σύνολο A στο X ορίζεται ως ένα σύνολο διατεταγμένων ζευγών:

$$A = \{x, \mu_A(x) \mid x \in X\}$$

Η $\mu_A(x)$ ονομάζεται συνάρτηση συμμετοχής και δε παίρνει πλέον δύο διακριτές τιμές 1 ή 0, αλλά συσχετίζει κάθε στοιχείο του X με έναν πραγματικό αριθμό στο διάστημα $[0, 1]$.

$$\mu_A(x) = \begin{cases} 1 & \text{αν } x \in A \\ 0 & \text{αν } x \notin A \\ (0, 1) & \text{αν } x \text{ ανήκει μερικώς στο } A \end{cases}$$

Η τιμή της $\mu_A(x)$ στο x παριστά το «βαθμό συμμετοχής» του x στο A . Έτσι, όσο πιο κοντά είναι η τιμή της $\mu_A(x)$ στη μονάδα, τόσο μεγαλύτερη είναι η συμμετοχή του x στο A , δηλαδή τόσο περισσότερο το x ανήκει στο A .

Ένα ασαφές σύνολο μπορούμε να πούμε ότι αποτελεί μια επέκταση της έννοιας του αριθμητικού συνόλου.

Μετά την εισαγωγή της ιδέας των ασαφών συνόλων ακολουθούν οι παρακάτω ορισμοί:

Κενό σύνολο: Ένα ασαφές σύνολο λέγεται κενό όταν η συνάρτηση συμμετοχής του είναι ταυτοτικά μηδέν στο X : $\mu_A(x) = 0 \forall x \in X$.

Συμπληρωματικό σύνολο: Το συμπλήρωμα A' ενός ασαφούς συνόλου A ορίζεται από τη συνάρτηση συμμετοχής $\mu_{A'}(x) = 1 - \mu_A(x)$.

Ίσα σύνολα: Δύο ασαφή σύνολα A και B λέγονται ίσα όταν $\mu_A(x) = \mu_B(x)$.

Υποσύνολο: Ένα σύνολο A λέμε ότι είναι υποσύνολο ενός συνόλου B , ή ότι $A \in B$ όταν $\mu_A(x) \leq \mu_B(x)$.

Ένωση: Η ένωση δύο ασαφών συνόλων A και B είναι το μικρότερο δυνατό σύνολο που περιέχει ταυτόχρονα το A και το B . Είναι ένα ασαφές σύνολο $C = A \cup B$ του οποίου η συνάρτηση συμμετοχής δίνεται από τη σχέση:

$$\mu_C(x) = \max\{\mu_A(x), \mu_B(x)\} \forall x \in X$$

Τομή: Η τομή δύο ασαφών συνόλων A και B είναι το μεγαλύτερο δυνατό σύνολο που περιέχεται ταυτόχρονα στο A και στο B . Είναι ένα ασαφές σύνολο $C = A \cap B$ του οποίου η συνάρτηση συμμετοχής δίνεται από τη σχέση: $\mu_C(x) = \min\{\mu_A(x), \mu_B(x)\} \forall x \in X$.

3.3.1.2 Λεκτικές μεταβλητές

Ο **Lotfi A. Zadeh** το **1965** περιέγραψε τις λεκτικές μεταβλητές ως ακολούθως: «Απομακρυνόμενοι από την ακρίβεια στο φόντο της πολυπλοκότητας, είναι εύλογο να ερευνήσουμε τη χρήση αυτών που ονομάζουμε ασαφείς ή λεκτικές μεταβλητές. Αυτές είναι μεταβλητές που οι τιμές τους δεν είναι αριθμοί αλλά λέξεις ή προτάσεις σε μια φυσική ή τεχνητή γλώσσα.

Το κίνητρο για τη χρήση λέξεων ή προτάσεων αντί για αριθμούς είναι το γεγονός ότι οι λεκτικοί χαρακτηρισμοί είναι γενικά λιγότερο σαφείς (ακριβείς) από τους αριθμητικούς».

Μια λεκτική μεταβλητή ορίζεται στο πεδίο αναφοράς της U (universe of discourse) και χωρίζεται σε επιμέρους σύνολα που καλύπτουν το U και υποδηλώνουν με ένα λεκτικό τρόπο την τάξη μεγέθους της.

Καθένα από τα σύνολα αυτά ορίζεται – περιγράφεται από μια συνάρτηση συμμετοχής. Οι συναρτήσεις συμμετοχής μπορούν να επικαλύπτουν η μία την άλλη και από αυτήν ακριβώς την ιδιότητα προέρχεται η ασάφεια στον ορισμό της εν λόγω μεταβλητής.

3.3.2 Δομή και λειτουργία των ΕΑΛ

Η δομή και η λειτουργία των ΕΑΛ βασίζεται στη θεωρία των ασαφών συνόλων. Οι είσοδοι και οι έξοδοι αντιμετωπίζονται ως ασαφείς (λεκτικές) μεταβλητές και οι ΕΑΛ δομούνται από

μια βάση κανόνων που προσδιορίζει τον τρόπο αντιστοίχισης των εισόδων στις εξόδους τους. Ωστόσο, οι ΕΑΛ λαμβάνουν αριθμητικές τιμές εισόδων και δίνουν αριθμητικές τιμές εξόδων. Η λειτουργία τους περιλαμβάνει τη διαδικασία μετατροπής των αριθμητικών τιμών σε ασαφείς και το αντίστροφο καθώς και τον τρόπο ερμηνείας των κανόνων για την εξαγωγή του τελικού αποτελέσματος.

3.3.2.1 Δομή των ΕΑΛ

Ο ΕΑΛ αποτελείται από μια βάση κανόνων, δηλαδή ένα σύνολο προτάσεων που προσδιορίζουν τον τρόπο που οι εισοδοί αντιστοιχίζονται στις εξόδους. Οι κανόνες είναι της γενικής μορφής:

IF (συνθήκες) THEN (συμπέρασμα)

Στα επόμενα γίνεται μια σύντομη αναφορά στα επί μέρους στοιχεία αυτής της δομής.

Συνδεδετικά

Οι συνθήκες στο αριστερό μέρος των κανόνων συνδέονται μεταξύ τους με λέξεις, όπως *AND*, *OR*, *NOT* κλπ. Οι λέξεις αυτές ονομάζονται συνδεδετικά και μπορούν να υλοποιηθούν με διάφορους τρόπους.

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα συνδεδετικά, *AND* και *OR*, ορίζονται πάντα σε ζευγάρια ως εξής:

$a \text{ AND } b = \min(a, b)$ (μικρότερο)

$a \text{ OR } b = \max(a, b)$ (μεγαλύτερο)

ή

$a \text{ AND } b = a * b$ (αλγεβρικό γινόμενο)

$a \text{ OR } b = a + b - a * b$ (αλγεβρικό ή πιθανοτικό άθροισμα)

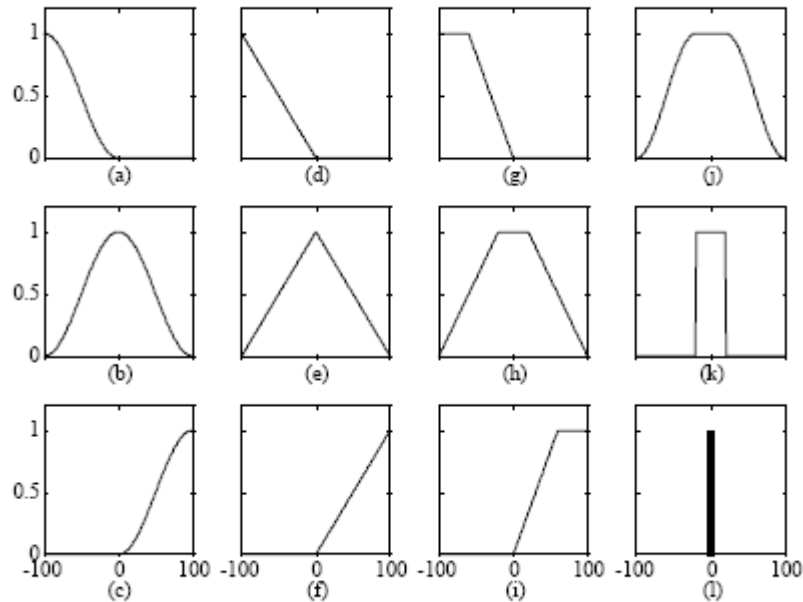
Σύνολο αναφοράς

Κάθε είσοδος και έξοδος του ΕΑΛ παίρνει τιμές μέσα σε ένα ορισμένο πεδίο τιμών που ονομάζεται σύνολο αναφοράς. Το πεδίο τιμών κάθε μεταβλητής εισόδου/εξόδου καθορίζεται με βάση τη συγκεκριμένη εφαρμογή.

Συναρτήσεις συμμετοχής

Όπως προαναφέρθηκε, οι εισοδοί του ΕΑΛ αντιμετωπίζονται ως λεκτικές μεταβλητές. Κάθε είσοδος χωρίζεται σε ασαφή σύνολα που προσδιορίζουν πρακτικά τις τάξεις μεγέθους των τιμών που μπορεί να πάρει (π.χ. χαμηλή, κανονική, υψηλή κλπ). Καθένα από αυτά τα σύνολα αντιπροσωπεύεται από μια συνάρτηση συμμετοχής που ορίζει ποιες τιμές του πεδίου τιμών της εισόδου ανήκουν στο σύνολο και σε ποιο βαθμό. Οι συναρτήσεις

συμμετοχής μπορούν να έχουν διάφορες μορφές όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.3 .



Σχήμα 3.3. Παραδείγματα συναρτήσεων συμμετοχής

Ανάλογα με τη δομή τους οι ΕΑΛ διαχωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες:

α. ΕΑΛ τύπου Mamdani

Στον ΕΑΛ τύπου Mamdani η έξοδος αντιμετωπίζεται ως λεκτική μεταβλητή και χωρίζεται σε ασαφή σύνολα, όπως και οι εισοδοί. Οι εισοδοί συνδέονται με τις εξόδους μέσω της βάσης κανόνων και κάθε κανόνας δίνει ως αποτέλεσμα ένα ασαφές σύνολο. Η γενική μορφή του κανόνα k της βάσης κανόνων είναι ως εξής:

IF (I_1 is A_{k1}) AND/OR (I_2 is A_{k2}) AND/OR ... (I_n is A_{kn}) THEN (E is E_k)

όπου

I_i : η είσοδος i

A_{ki} : το ασαφές σύνολο της εισόδου I_i που συμμετέχει στον κανόνα k

E : η έξοδος

E_k : το ασαφές σύνολο της εξόδου που συμμετέχει στον κανόνα k

n : ο αριθμός των εισόδων

β. ΕΑΛ τύπου Takagi-Sugeno

Στον ΕΑΛ τύπου Takagi – Sugeno, η έξοδος κάθε κανόνα είναι μια συνάρτηση των εισόδων. Η γενική μορφή του κανόνα k της βάσης κανόνων είναι ως εξής:

IF (I_1 is A_{k1}) AND/OR (I_2 is A_{k2}) AND/OR ... (I_n is A_{kn}) THEN $y = f(I_1, I_2, \dots, I_n)$

όπου

I_i : η είσοδος i

A_{ki} : το ασαφές σύνολο της εισόδου I_i που συμμετέχει στον κανόνα k

y : η έξοδος

f : συνάρτηση των εισόδων

n : ο αριθμός των εισόδων

Η επιλογή της δομής του ΕΑΛ εξαρτάται από το δεδομένο πρόβλημα που επιλύεται και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του. Υπάρχουν δύο προσεγγίσεις στην σχεδίαση ενός ΕΑΛ.

Στην **πρώτη** προσέγγιση η σχεδίαση βασίζεται στο μοντέλο που χρησιμοποιείται για την προσομοίωση του συστήματος. Η αντικειμενική γνώση που υπάρχει γύρω από το σύστημα υλοποιείται με μαθηματικές εξισώσεις, ενώ την υποκειμενική – εμπειρική γνώση τη χειρίζεται ο ελεγκτής. Με αυτόν τον τρόπο, η εμπειρία που έχει συσσωρευτεί ως προς τη λειτουργία και τη δυναμική συμπεριφορά του συστήματος ενσωματώνεται στη δομή του ΕΑΛ.

Στη **δεύτερη** προσέγγιση, ο ελεγκτής κατασκευάζεται ανεξάρτητα από το οποιοδήποτε μοντέλο χρησιμοποιώντας αριθμητικά δεδομένα που έχουν εξαχθεί από το σύστημα και συνδυάζοντάς τα με ασαφείς κανόνες.

3.3.2.2 Λειτουργία των ΕΑΛ

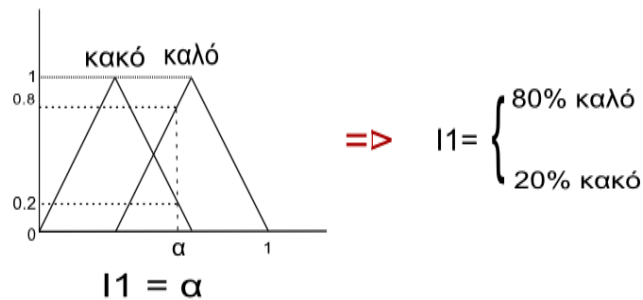
Δεδομένης της δομής ενός ΕΑΛ, η παραγωγή μιας αριθμητικής τιμής εξόδου από τις αριθμητικές τιμές των εισόδων απαιτεί μια διαδικασία που αποτελείται από τρία διακριτά βήματα: Ασαφοποίηση, Μηχανή Συμπερασμού και Αποασαφοποίηση.

1. Ασαφοποίηση

Ονομάζεται η διαδικασία κατά την οποία η αριθμητική τιμή μιας εισόδου μετατρέπεται σε ασαφή τιμή, δηλαδή σε βαθμό συμμετοχής σε όλα τα ασαφή σύνολα στα οποία έχει χωριστεί η είσοδος.

Για παράδειγμα έστω η είσοδος που εκφράζει ένα μέγεθος I_1 με σύνολο αναφοράς το διάστημα $[0,1]$. Έστω ότι η είσοδος χωρίζεται σε δύο ασαφή σύνολα που προσδιορίζονται λεκτικά από τους όρους «κακό» και «καλό» και έχουν συναρτήσεις συμμετοχής μ_k και μ_l αντίστοιχα. Αν η είσοδος έχει μια αριθμητική τιμή $\alpha \in [0,1]$ τότε η διαδικασία της ασαφοποίησης θα προσδιορίσει σε ποιο βαθμό το μέγεθος που ορίζει η I_1 είναι καλό και σε

ποιο βαθμό είναι κακό όπως φαίνεται στο **Σχήμα 3.4**.



Σχήμα 3.4. Ένα απλό παράδειγμα ασαφοποίησης

2. Μηχανή Συμπερασμού

Η μηχανή συμπερασμού καθορίζει τον τρόπο που ερμηνεύονται οι κανόνες και εξάγεται η έξοδος κάθε κανόνα. Ο συμπερασμός της εξόδου προκύπτει από μια σειρά υπολειτουργιών:

α. Σύνθεση (aggregation)

Η συνθετική λειτουργία είναι ο υπολογισμός του βαθμού εκπλήρωσης ή της δύναμης πυροδότησης α_k των συνθηκών του κανόνα k . Κάθε κανόνας θα παράξει μια ασαφή τιμή συμμετοχής μ_i για κάθε είσοδο i που αποτελεί μέρος των συνθηκών του.

Η σύνθεση είναι ο συνδυασμός των τιμών αυτών με βάση το μεταξύ τους συνδετικό (AND, OR) και τον τρόπο που αυτό υλοποιείται (min-max, αλγεβρικό γινόμενο – άθροισμα). Η σύνθεση ονομάζεται μερικές φορές και εκπλήρωση ή δύναμη πυροδότησης του κανόνα.

β. Ενεργοποίηση

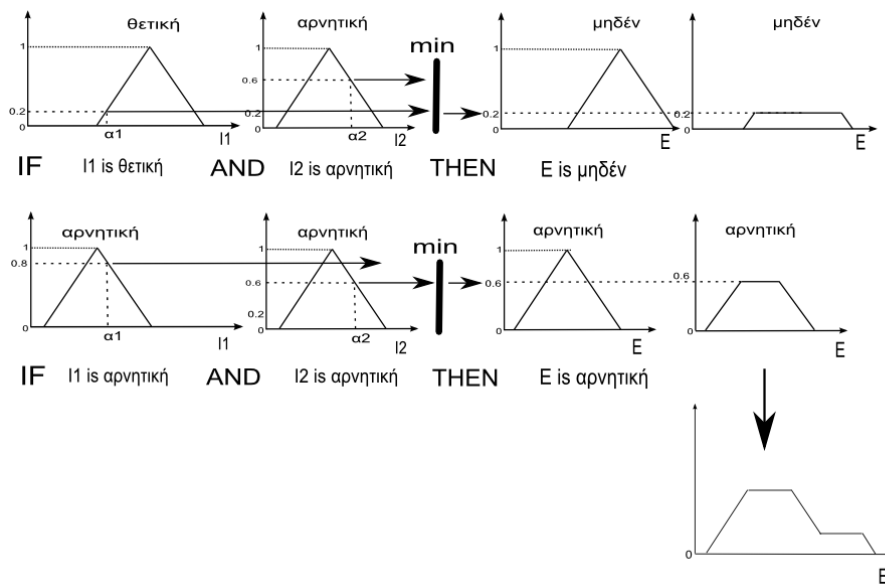
Η ενεργοποίηση ενός κανόνα είναι η εξαγωγή του συμπεράσματός του. Ένας κανόνας είναι ενεργός, όταν η δύναμη πυροδότησής του είναι μη μηδενική.

Για παράδειγμα ένας κανόνας που χρησιμοποιεί μόνο το συνδετικό AND είναι ενεργός μόνο όταν όλες οι συνθήκες του έχουν μη μηδενικές τιμές συμμετοχής, ενώ ένας κανόνας που χρησιμοποιεί μόνο το συνδετικό OR είναι ενεργός αν τουλάχιστον μία συνθήκη έχει μη μηδενική τιμή συμμετοχής. Σε ένα κανόνα k μπορεί εξ αρχής να αντιστοιχεί ένας τελεστής βαρύτητας w_k που ονομάζεται βαθμός εμπιστοσύνης. Σε αυτή την περίπτωση η δύναμη πυροδότησης του κανόνα τροποποιείται σε $\alpha_k^* = w_k \alpha_k$.

γ. Συσσώρευση

Όλα τα συμπεράσματα των ενεργών κανόνων συσσωρεύονται σε ένα είτε αθροίζοντάς τα, είτε με χρήση της λειτουργίας \max . Το αποτέλεσμα είναι μια έξοδος σε μορφή ασαφούς συνόλου ή αριθμητικής τιμής αντίστοιχα.

Ένα παράδειγμα μηχανής συμπερασμού για δύο ενεργούς κανόνες, όπου η σύνθεση γίνεται με τη μέθοδο \min (AND) και η συσσώρευση των συμπερασμάτων με τη μέθοδο της άθροισης δίδεται στο Σχήμα 3.5. Το αποτέλεσμα είναι ένα ασαφές σύνολο εξόδου.



Σχήμα 3.5. Ένα παράδειγμα μηχανής συμπερασμού

3. Αποασαφοποίηση (Defuzzification)

Η διαδικασία μετατροπής του ασαφούς συνόλου εξόδου σε αριθμητική τιμή για να σταλεί ως σήμα ελέγχου στο σύστημα. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι αποασαφοποίησης:

3.1 Μέθοδος του κέντρου βάρους

Η έξοδος είναι η τετμημένη του κέντρου βάρους του ασαφούς συνόλου.

$$u = \frac{\int \mu(x_i) x_i}{\int \mu(x_i)}$$

Όπου $\mu(x_i)$ είναι η συνολική συνάρτηση συμμετοχής της εξόδου και x_i η μεταβλητή εξόδου.

3.2 Μέθοδος διχοτόμησης της επιφάνειας

Η έξοδος είναι η τετμημένη της κάθετης γραμμής που χωρίζει την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη σε δύο ίσα τμήματα.

$$u = \left\{ x \mid \int_{Min}^x \mu(x) dx = \int_x^{Max} \mu(x) dx \right\}$$

Όπου x είναι ένα στοιχείο στο σύνολο αναφοράς της εξόδου, $\mu(x)$ η συνάρτηση συμμετοχής του, Min το αριστερότερο σημείο του συνόλου αναφοράς και Max το δεξιότερο.

3.3 Μέθοδος του μέσου των μεγίστων

Η έξοδος είναι ο μέσος όρος των σημείων με τη μεγαλύτερη τιμή συμμετοχής.

3.4 Μέθοδος επιλογής του αριστερότερου μεγίστου ή του δεξιότερου μεγίστου

Η έξοδος είναι το αριστερότερο ή το δεξιότερο μέγιστο.

3.4 Συνδυασμός ΑΟΠ ελεγκτών με ΕΑΛ

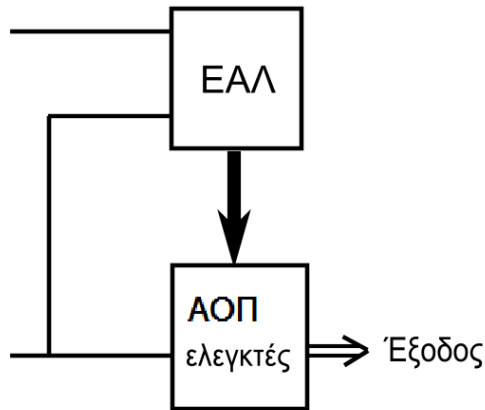
Ο συνδυασμός ΕΑΛ με ΑΟΠ ελεγκτές είναι μια εφαρμογή που έρχεται ως λογικό επακόλουθο στην έρευνα των συστημάτων αυτομάτου ελέγχου και ιδιαίτερα στις περιπτώσεις συστημάτων με μη γραμμικότητες, όπου απαιτείται ακριβής και σθεναρός έλεγχος.

Η γενική ιδέα είναι ότι ο ΑΟΠ, παρότι προσφέρει σθεναρό έλεγχο, συχνά δε μπορεί να ανταπεξέλθει ικανοποιητικά υπό την παρουσία μη γραμμικών στοιχείων ή ισχυρών και απρόβλεπτων διαταραχών και ο συνδυασμός του με ένα μη γραμμικό ελεγκτή μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την απόκριση του συστήματος.

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι συνδυασμού των δύο ελεγκτών και των επιπέδων ιεραρχίας μεταξύ τους.

Πολυεπίπεδος έλεγχος

Ο ελεγκτής υψηλού επιπέδου είναι ένας ΕΑΛ και ο ελεγκτής χαμηλού επιπέδου ένας ή περισσότεροι ΑΟΠ ελεγκτές. Σε τέτοιες εφαρμογές, ο ΕΑΛ υλοποιεί μια βάση κανόνων με στόχο την προσαρμογή των παραμέτρων των ΑΟΠ ελεγκτών. Σε άλλες περιπτώσεις, ο ΕΑΛ μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο για την αποφυγή πολύ κρίσιμων καταστάσεων.



Σχήμα 3.6. Πολυεπίπεδος συνδυασμός ΑΟΠ – ΕΑΛ

➤ **Σειριακός Έλεγχος**

Κατά τη σειριακή σύνδεση ο ΕΑΛ παράγει ένα σήμα ελέγχου που αποτελεί την είσοδο του ΑΟΠ. Ο ΑΟΠ ελεγκτής παράγει τελικά το σήμα ελέγχου του συστήματος.

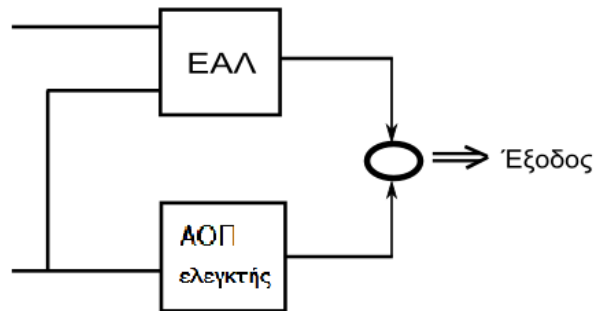


Σχήμα 3.7. Σειριακός συνδυασμός ΑΟΠ – ΕΑΛ

➤ **Παράλληλος Έλεγχος**

Οι έξοδοι των δύο ελεγκτών συνδυάζονται με κάποια επιλεγμένη μέθοδο από την οποία προκύπτει το σήμα ελέγχου (σήμα εισόδου) του συστήματος. Κατά τη μεταβατική απόκριση ο έλεγχος πρέπει να είναι πολύ ισχυρός για να εξαλειφθούν όσο το δυνατό περισσότερο οι επιπτώσεις μια διαταραχής και για να επιστρέψει το σύστημα όσο το δυνατό ταχύτερα σε τιμές κοντά στις επιθυμητές. Ταυτόχρονα, όταν η απόκριση πλησιάζει την επιθυμητή τιμή θέλουμε πιο ήπιο αλλά και σθεναρό έλεγχο προκειμένου να παραμείνει σε αυτή χωρίς μεγάλο μόνιμο σφάλμα και χωρίς πολλές ταλαντώσεις ή μεγάλη υπερπήδηση. Με βάση τη γνώση για τη λειτουργία των δύο ελεγκτών και τις ιδιότητές τους, η επιλογή μεταξύ τους γίνεται έτσι ώστε ο ΕΑΛ να ασκεί μεγαλύτερη «επιρροή» όταν το σύστημα βρίσκεται στη μεταβατική απόκριση και ο ΑΟΠ να αναλαμβάνει, όταν το σύστημα βρίσκεται κοντά στη μόνιμη κατάσταση.

Όσον αφορά στο τι σημαίνει πρακτικά «μεταβατική απόκριση» και «μόνιμη κατάσταση», είναι κάτι που πρέπει να οριστεί με βάση τα χαρακτηριστικά του μελετώμενου συστήματος.



Σχήμα 3.8. Παράλληλος συνδυασμός ΑΟΠ – ΕΑΛ

Βιβλιογραφία

- L. Dixon, “A Comparison of the Interpretation Methods for Fuzzy Inference”, School of Artificial Intelligence; Division Informatics, University of Edinburgh, AI3 Large Practical
- R. A. Brualdi, “Destabilizing Effects of Small Time Delays on Feedback-Controlled Descriptor Systems”, *Linear Algebra and its Applications*, Vol. 272, 131-153, 1998
- F. Betin, A. Sivert, A. Yazidi, G. Capolino, “Determination of Scaling Factors for Fuzzy Logic Control Using the Sliding-Mode Approach: Application to Control of a DC Machine Drive”, *IEEE Transactions on Industrial Electronics*, Vol. 54/1, February 2007
- L. Reznik, “Fuzzy Controller Design: Recommendations to the User”, *IEEE*, 1998
- T. Yamakawa, “A Fuzzy Inference Engine in Nonlinear Analog Mode and Its Application to a Fuzzy Logic Control”, *IEEE Transactions on Neural Networks*, Vol. 4/3, May 1993
- Han-Xiong Li, H. B. Gatland, “A New Methodology for Designing a Fuzzy Logic Controller”, *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*, Vol. 25/3, March 1995
- G. Mann, Bao-Gang Hu, “Analysis of Direct Action Fuzzy PID Controller Structures”, *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics-Part B: Cybernetics*, Vol. 29/3, June 1999
- J. Jantzen, “Design of Fuzzy Controllers”, ...
- J. M. Mendel, “Fuzzy Logic Systems for Engineering: A Tutorial”, *IEEE Log Number 9408047*, 1995
- B. M. Mohan, A. Sinha, “Analytical Structures for Fuzzy PID Controllers”, *IEEE Transactions on Fuzzy Systems*, Vol. 16/1, February 2008
- M. Rahtmat, M. Ghazaly, “Performance Comparison between PID and Fuzzy Logic Controller in position control system of DC servomotor”, *Jurnal Teknologi*, 45(D), 1-17, 2006
- R. Ketata, D. Geest, A. Titli, “Fuzzy Controller: design, evaluation, parallel and hierarchical combination with PID Controller”, *Fuzzy Sets and Systems*, Vol. 71, 113-129, 1995
- L. Reznik, O. Ghanayem, A. Bourmistrov, “PID plus fuzzy controller structures as a design base for industrial applications”, *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, Vol. 13, 419-430, 2000

Wu Zhi Qiao, M. Mizumoto, "PID type fuzzy controller and parameters adaptive method", *Fuzzy Sets and Systems*, Vol. 78, 23-35, 1996

J. Jantzen, "Tuning of Fuzzy PID Controllers", *Tech. report No 98-H 871*, September 1998

M. Guay, "The effect of process nonlinearity on linear controller performance in discrete-time systems", *Computers and Chemical Engineering*, Vol. 30, 381-391, 2006

Σ. Γ. Τζαφέστας, "Αυτόματος Έλεγχος Γραμμικών και Μη γραμμικών Συστημάτων Συνεχούς και Διακριτού Χρόνου", Εκδ. Σπύρου Γ. Τζαφέστα, Αθήνα 2004

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Ελεγκτές και Σακχαρώδης Διαβήτης

4. Ελεγκτές και Σακχαρώδης Διαβήτης

Στο παρόν κεφάλαιο συζητούνται οι προκλήσεις που χαρακτηρίζουν την εφαρμογή του ΤΠ και τα βασικά χαρακτηριστικά που πρέπει να πληροί ο αλγόριθμος ελέγχου. Ακολουθεί ανάλυση των ποιοτικών χαρακτηριστικών των ΑΟΠ ελεγκτών, των ΕΑΛ και του παράλληλου συνδυασμού τους, ενώ πραγματοποιείται ανασκόπηση των μέχρι σήμερα εφαρμογών τους στη διαδικασία υλοποίησης του ΤΠ.

4.1 Προκλήσεις στην εφαρμογή του ΤΠ

Η βασικότερη πρόκληση στην προσομοίωση του ρυθμιστικού συστήματος γλυκόζης ινσουλίνης είναι η πολυπλοκότητα του ίδιου του φυσιολογικού συστήματος. Η διαδικασία με την οποία το ανθρώπινο σώμα παράγει την ινσουλίνη και ο τρόπος που αυτή επηρεάζει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι μια εξαιρετικά μη-γραμμική διαδικασία που περιλαμβάνει ένα πολύ μεγάλο αριθμό παραμέτρων. Επιπλέον, υπάρχει μεγάλη διαφοροποίηση του συστήματος από άνθρωπό σε άνθρωπο που προκύπτει από ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, όπως η ευαισθησία στην ινσουλίνη, το βάρος και τα επίπεδα της φυσικής άσκησης. Δύο είναι οι βασικές συνέπειες των παραπάνω: Πρώτων, τα μοντέλα του τεχνητού διαβητικού που έχουν υλοποιηθεί απέχουν αισθητά από το πραγματικό σύστημα και δεύτερον, παρότι υπάρχει αυτή η απόσταση, τα μοντέλα είναι μη-γραμμικά συστήματα υψηλής τάξης και πολυπλοκότητας. Η εφαρμογή ικανοποιητικού ελέγχου ακόμα και στις *in silico* έρευνες, όπου χρησιμοποιείται ο τεχνητός διαβητικός είναι μια δύσκολη διαδικασία.

Ένα άλλο ενδιαφέρον χαρακτηριστικό αποτελεί το γεγονός ότι το ανθρώπινο σώμα παρουσιάζει έναν εσωτερικό αυτοέλεγχο. Αν τα β-κύτταρα του παγκρέατος παράξουν υπερβολική ποσότητα ινσουλίνης, τότε τα α-κύτταρα θα δώσουν επιπλέον γλυκογόνο προκειμένου να διατηρηθεί η ισορροπία στα επίπεδα γλυκόζης του αίματος. Το ερέθισμα για την παραγωγή γλυκογόνου είναι η αύξηση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης μέσα στο πάγκρεας. Ωστόσο, σε ένα διαβητικό, που τα β-κύτταρά του δεν παράγουν ινσουλίνη και τη λαμβάνει με εξωτερική έγχυση, τα α-κύτταρα δε μπορούν να ανιχνεύσουν αυξημένες συγκεντρώσεις μέσα στο πάγκρεας. Έτσι, σε περίπτωση χορήγησης υπερβολικής δόσης, το σώμα δε μπορεί να παρουσιάσει τον απαιτούμενο αυτοέλεγχο, έτσι ώστε ο διαβητικός να μη βρεθεί στα επίπεδα της υπογλυκαιμίας (ο μόνος τρόπος είναι η κατανάλωση φαγητού ή η εξωτερική χορήγηση γλυκόζης ή γλυκογόνου).

Μια άλλη κατηγορία προκλήσεων στην εφαρμογή του ΤΠ αφορά στην αξιοπιστία και στην ακρίβεια των αισθητήρων μέτρησης γλυκόζης και των αντλιών έγχυσης ινσουλίνης. Οι αισθητήρες μέτρησης γλυκόζης πρέπει να παρέχουν μετρήσεις πολύ κοντά στις πραγματικές και με κατά το δυνατόν μηδενική καθυστέρηση και οι αντλίες έγχυσης ινσουλίνης πρέπει να παρέχουν ακριβώς την ποσότητα ινσουλίνης που πρέπει, τη στιγμή που πρέπει. Η επίτευξη

των παραπάνω προδιαγραφών είναι ιδιαίτερα δύσκολη και οι έρευνες προς αυτήν την κατεύθυνση είναι εκτεταμένες. Ωστόσο, τις όποιες ατέλειες παρουσιάζουν οι παραπάνω συσκευές και τις όποιες επιπλοκές παρουσιάσουν κατά τη λειτουργία τους θα πρέπει ο ελεγκτής να είναι σε θέση να τις λαμβάνει υπόψη και να τις εξαλείφει.

Όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά συμπληρώνουν το προφίλ του ρυθμιστικού συστήματος της γλυκόζης και αναδεικνύουν τη μεγάλη πολυπλοκότητά του και τις δυσκολίες που παρουσιάζονται στο χειρισμό του.

4.2 Ζητούμενα ελέγχου

Ο ρόλος που πρέπει να παίξει ο ελεγκτής στο σύστημα του ΤΠ είναι πολλαπλός και δύσκολος, καθώς έχει να αντιμετωπίσει:

- την πολυπλοκότητα και τη μη γραμμικότητα του συστήματος,
- την ασάφεια που υπάρχει στον ορισμό του,
- τις διαφοροποιήσεις και την ποικιλομορφία του από άνθρωπο σε άνθρωπο,
- τις λειτουργικές αδυναμίες των αισθητήρων μέτρησης γλυκόζης και των αντλιών έγχυσης ινσουλίνης,
- τις μεγάλες και απρόσμενες διαταραχές (φαγητό, φυσική άσκηση, στρες κ.λπ.).

Αν και το πιο προφανές ζητούμενο του ελέγχου στο σύστημα γλυκόζης – ινσουλίνης είναι η διατήρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στα επιθυμητά επίπεδα, υπάρχουν και άλλες παράμετροι που θέλουμε να ελέγξουμε. Μια πολύ βασική από αυτές είναι η ποσότητα της ινσουλίνης που δίνει ο ελεγκτής σε διάστημα μιας ημέρας προκειμένου να διατηρήσει τα επίπεδα της γλυκόζης. Είναι λογικό ότι η ημερήσια ποσότητα ινσουλίνης πρέπει να κυμαίνεται σε ορισμένα επιτρεπτά όρια και ένας ελεγκτής που δε λαμβάνει υπόψη τον παράγοντα αυτό δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές εφαρμογές. Εκτός αυτού μας ενδιαφέρει η συμπεριφορά της συγκέντρωσης της γλυκόζης κατά την επιστροφή της από μια διαταραχή, πόσο γρήγορα επιστρέφει, πόσο κατεβαίνει κάτω από το επίπεδο αναφοράς και πόσες ταλαντώσεις πραγματοποιεί μέχρι να σταθεροποιηθεί ξανά. Με άλλα λόγια, τα ζητούμενα του ελέγχου αφορούν τόσο στη μόνιμη απόκριση του συστήματος, όσο και στη μεταβατική του συμπεριφορά.

4.3 Χαρακτηριστικά ελεγκτών

4.3.1 Ελεγκτές ΑΟΠ

Οι ΑΟΠ ελεγκτές είναι γραμμικοί ελεγκτές. Παρέχουν σθεναρό έλεγχο και διακρίνονται για

την ευστάθειά τους. Είναι πλήρως τεκμηριωμένοι μαθηματικά και πολύ απλοί στην υλοποίησή τους για αυτό και έχουν βρει ευρεία χρήση στις τεχνολογικές εφαρμογές. Παρόλα αυτά, παρουσιάζουν μειωμένη επίδοση στις περιπτώσεις μη γραμμικών συστημάτων υψηλής τάξης ή ασαφών συστημάτων.

Ανασκόπηση

Οι ΑΟΠ ελεγκτές έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως και στο θέμα του ΣΔ σε συνδυασμό με διάφορους τρόπους μέτρησης γλυκόζης, υποδόρια ή ενδοφλέβια, καθώς και με διαφορετικούς τρόπους και τύπους εγχεόμενης ινσουλίνης.

Το 2003 οι Steil, Panteleon και Rebrin βάσισαν τη χρήση του ΑΟΠ ελεγκτή στο γεγονός ότι μπορεί να προσομοιώσει τη διφασική συμπεριφορά των β-κυττάρων του παγκρέατος. Κατά την πρώτη φάση απόκρισης τα β-κύτταρα εκκρίνουν ταχύτατα μεγάλη ποσότητα ινσουλίνης όταν ανιχνεύουν αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος. Κατά τη δεύτερη φάση, συνεχίζουν να εκκρίνουν ινσουλίνη αλλά με αργότερους ρυθμούς, έως ότου τα επίπεδα της γλυκόζης επιστρέψουν σε επιθυμητές τιμές. Η απόκριση του ΑΟΠ ελεγκτή παρουσιάζει διφασική συμπεριφορά και απόκριση αντίστοιχης μορφής με αυτή των β-κυττάρων. Ο όρος παραγώγου είναι ανάλογος με την πρώτη φάση απόκρισης της ινσουλίνης, ενώ ο όρος ολοκληρώματος με τη δεύτερη φάση απόκρισης.

Μια σειρά ελεγκτών έχουν υλοποιηθεί παραλείποντας τον όρο ολοκληρώματος (integral), γιατί θεωρείται υπεύθυνος για τη χορήγηση μεγάλης ποσότητας ινσουλίνης που οδηγεί σε υπογλυκαιμία. ΑΠ (PD) ελεγκτές υλοποιήθηκαν από τους Shimoda et al. και Matsuo et al χρησιμοποιώντας διαφορετικές μεθόδους χορήγησης ινσουλίνης, υποδόρια έγχυση ταχέως απορροφούμενης ινσουλίνης (Lispro) και έγχυση στην ενδοπεριτοναϊκή κοιλότητα αντίστοιχα. Σε μια άλλη εκδοχή ο ΑΠ ελεγκτής υλοποιείται με πολύ αυξημένο κέρδος παραγώγου σε σχέση με το ανάλογο κέρδος. Η λογική πίσω από αυτή την επιλογή είναι ότι η έμφαση στον έλεγχο της τάσης της γλυκόζης έναντι της τιμής της οδηγεί σε πιο αποδοτικό και πιο ταχύ έλεγχο. Ο ελεγκτής περιλαμβάνει επιπλέον μια σταθερή έγχυση ινσουλίνης στα βασικά επίπεδα, περίπου 1U/h.

Το 2003, από τους Frederick Chee, Tyrone L. Fernando, Andrey V. Savkin, και Vernon van Heedeno, ο ΑΟΠ ελεγκτής σε συνδυασμό με ένα ευφυές σύστημα εφαρμόστηκε για να βελτιστοποιήσει μια προηγούμενη τεχνική προσδιορισμού της ινσουλίνης που βασίζεται σε χωρισμό των τιμών της συγκέντρωσης της γλυκόζης σε διακριτά επίπεδα και ανάθεση ενός ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης για κάθε επίπεδο (sliding scale method).

Το 2005 οι B. Gopakumaran, H.M. Duman, D.P. Overholser, I.F. Federiuk, M.J. Quinn, M.D. Wood, και W.K. Ward εφάρμοσαν μια παραλλαγή του ΑΟΠ ελεγκτή που ονομάζεται μέθοδος ανάλογου – παραγώγου μειούμενης μνήμης (fading memory proportional derivative method). Ο όρος ολοκληρώματος που παριστά τη μνήμη του ελεγκτή

αντικαθίσταται από έναν νέο όρο μνήμης που όμως δίνει μεγαλύτερη βαρύτητα στην πιο πρόσφατη πληροφορία. Ο ελεγκτής εφαρμόστηκε με επιτυχία σε ποντίκια.

Το 2006 προτάθηκε από τους Gianni Marchetti, Massimiliano Barolo, Lois Jovanovic, Howard Zisser και Dale E. Seborg ένας πιο εξελιγμένος ΑΟΠ ελεγκτής ο οποίος ενσωματώνει τρία επιπλέον χαρακτηριστικά: Μία bolus δόση ινσουλίνης μετά το γεύμα, μια στρατηγική απενεργοποίησης του ελεγκτή κατά τη διάρκεια του γεύματος και ενεργοποίησής του μετά το γεύμα και μια στρατηγική κατάλληλης επιλογής του όρου ολοκληρώματος, έτσι ώστε να αποφεύγεται η υπερβολική δόση ινσουλίνης, για την οποία είναι υπεύθυνος, αλλά ταυτόχρονα να λαμβάνεται υπόψη η επίδρασή του στην προσομοίωση της ευαισθησίας της ινσουλίνης.

Σε εξέλιξη του προηγούμενου ελεγκτή το 2007 προτάθηκε από τους ίδιους ερευνητές η βελτίωσή του με την προσθήκη ενός βρόχου προσοτροφοδότησης (feedforward). Ο βρόχος αυτός προλαμβάνει την πτώση της συγκέντρωσης της γλυκόζης σε επίπεδα υπογλυκαιμίας, όταν οι προβλέψεις για την ώρα του γεύματος και την περιεκτικότητά του σε υδατάνθρακες απέχουν από τις πραγματικές συνθήκες.

4.3.2 ΕΑΛ

Οι ΕΑΛ έχουν αποτελέσει και αποτελούν αντικείμενο έρευνας για πολυάριθμες βιομηχανικές και τεχνολογικές εφαρμογές. Η απήχησή τους οφείλεται στο γεγονός ότι παρουσιάζουν ευκολίες και δυνατότητες, που άλλοι ελεγκτές δε μπορούν να παρέχουν, ακριβώς λόγω του συνδυασμού τους με τη θεωρία της ασαφούς λογικής.

Η εφαρμογή των ΕΑΛ στο ΣΔ έχει λάβει τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερη απήχηση και έκταση κυρίως γιατί παρέχει τη δυνατότητα στους ερευνητές να ενσωματώσουν την κλινική εμπειρία που έχει συσσωρευτεί μέχρι σήμερα ως προς τη λειτουργία και τη συμπεριφορά τόσο του φυσιολογικού ρυθμιστικού συστήματος γλυκόζης - ινσουλίνης, όσο και του συστήματος ενός διαβητικού. Το γεγονός αυτό μειώνει σε ένα βαθμό την επίδραση των ασαφειών και των απλοποιήσεων που χαρακτηρίζουν τα μοντέλα που χρησιμοποιούνται στις in silico εφαρμογές και επιτρέπουν την ανάπτυξη πιο αξιόπιστων ελεγκτών για περαιτέρω εφαρμογή στις κλινικές έρευνες.

Οι ΕΑΛ είναι μη γραμμικοί ελεγκτές. Ανάλογα με τον τρόπο επιλογής των παραμέτρων τους, τόσο των δομικών, όσο και των λειτουργικών, μπορούν να κινηθούν σε διαφορετικά επίπεδα μη γραμμικότητας και να επιτύχουν λιγότερο ή περισσότερο ισχυρό έλεγχο (coarse control). Το γεγονός αυτό οδηγεί σε καλύτερη αντιμετώπιση της πολυπλοκότητας, της μη γραμμικότητας και των ισχυρών και απρόσμενων διαταραχών που χαρακτηρίζουν το ρυθμιστικό σύστημα γλυκόζης - ινσουλίνης σε σχέση με ένα γραμμικό ελεγκτή.

Από την άλλη πλευρά, λόγω της πληθώρας των παραμέτρων τους και της συσχέτισής τους

με τους όρους της ασαφούς λογικής η μαθηματική ανάλυση και αναπαράστασή τους είναι ιδιαίτερα δύσκολη και σε πολλές περιπτώσεις αδύνατη. Η σχεδίαση των ΕΑΛ βασίζεται κατά κύριο λόγο στην εμπειρία του μηχανικού-σχεδιαστή γεγονός που εισάγει υποκειμενικότητα στο σύστημα και δυσχεραίνει την τεκμηρίωση της ευστάθειάς τους. Αν και έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι βελτιστοποίησης των παραμέτρων τους, κάποιες από τις οποίες έχουν εφαρμοστεί και στο θέμα του διαβήτη, το πρόβλημα της υποκειμενικότητας και της έλλειψης της συνολικής μαθηματικής εικόνας των ΕΑΛ παραμένει.

Ανασκόπηση

Στις περισσότερες εφαρμογές του διαβήτη οι ΕΑΛ χρησιμοποιούνται είτε μόνοι τους, είτε σε συνδυασμό με μεθόδους ελέγχου και βελτιστοποίησης παραμέτρων κυρίως, με ΤΝΔ και έμπειρα συστήματα.

Το 2000 οι E. Otto, C. Semotok, J. Andrysek, O. Basir χρησιμοποίησαν έναν ΕΑΛ σε συνδυασμό με ΤΝΔ και έμπειρα συστήματα για την πρόβλεψη της συγκέντρωσης γλυκόζης και τον προσδιορισμό της απαραίτητης ποσότητας ινσουλίνης. Ωστόσο, τα αποτελέσματά τους έδειξαν μεγάλη απόκλιση των προβλεπόμενων τιμών από τις πραγματικές λόγω περιορισμένης βάσης δεδομένων από άτομα με ΣΔΤ1. Αντίστοιχη έρευνα πραγματοποίησαν το 2001 οι D. Dazzi, F. Taddei, A. Gavarini, E. Ugger, R. Negro και A. Pezzarossa οι οποίοι συνδύασαν ΕΑΛ με ΤΝΔ για τη βελτιστοποίηση της απόδοσής του και τον εφάρμοσαν σε ένα σύνολο 40 διαβητικών.

Το 2005 οι M. S. Ibbini και M. A. Masadeh και το 2008 οι J. Chen, K. Cao, Y. Sun, Y. Xiao, and X. Su υλοποίησαν έναν ΕΑΛ χρησιμοποιώντας ως εισόδους τη συγκέντρωση της γλυκόζης και την παράγωγή της. Μέσα από προσομοιώσεις έδειξαν την υπεροχή του ΕΑΛ έναντι άλλων τύπων ελέγχου, όπως ο ΑΟΠ ελεγκτής και τεχνικές βέλτιστου ελέγχου σε ημι-κλειστό βρόχο σε σχέση με την αντιμετώπιση διαταραχών φαγητού, ασαφειών του μοντέλου και θόρυβο.

Το 2008 οι Sh. Yasini, M. B. Naghibi-Sistani και A. Karimpour υλοποίησαν έναν ΕΑΛ, αντίστοιχο με τον παραπάνω, για τον οποίο απέδειξαν επίσης ότι ανταποκρίνεται ικανοποιητικά σε διαφορετικούς *in silico* διαβητικούς (προσομοίωση με διαφοροποίηση των παραμέτρων του μοντέλου) και σε διαταραχές που προέρχονται από την κατανάλωση φαγητού.

4.3.3 Συνδυασμός ΑΟΠ ελεγκτών με ΕΑΛ

Οι ΕΑΛ δεν αποτελούν πανάκεια για κάθε τύπου πρόβλημα ελέγχου και κάθε τύπου σύστημα. Αντίστοιχα, οι ΑΟΠ ελεγκτές αποδεικνύονται ανεπαρκείς στην παρουσία μη γραμμικών στοιχείων και ασαφειών. Η υπεροχή των ΕΑΛ έναντι των ΑΟΠ ελεγκτών δεν είναι αυτονόητη, καθώς οι δεύτεροι χαρακτηρίζονται για τη δυναμική τους συμπεριφορά και τη μαθηματική τεκμηρίωση της ευστάθειάς τους. Επιπλέον, η ευρεία χρήση τους στις

τεχνολογικές εφαρμογές έχει ωριμάσει και βελτιώσει την τεχνογνωσία γύρω από την ανάπτυξή τους. Οι δύο ελεγκτές παρουσιάζουν αλληλοσυμπληρούμενες ιδιότητες και δυνατότητες.

Όπως προαναφέρθηκε, τα ζητούμενα στην περίπτωση του ΣΔ είναι πολλά. Η γενική ιδέα πίσω από το συνδυασμό των δύο ελεγκτών είναι ότι ο καθένας μπορεί να καλύψει και ένα διαφορετικό τμήμα των ζητούμενων αυτών. Ο παράλληλος συνδυασμός είναι ο πιο προσφιλής προς αυτήν την κατεύθυνση κυρίως γιατί μπορεί να αξιοποιήσει τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ελεγκτή για να διαχειριστεί τις διαφορετικές φάσεις απόκρισης του συστήματος.

Ανασκόπηση

Ο συνδυασμός των δύο ελεγκτών γενικά και ειδικά ο παράλληλος συνδυασμός στο θέμα του ΣΔ δεν είναι μέχρι στιγμής διαδεδομένος, για την ακρίβεια δεν υπάρχει κάποια σχετική δημοσίευση εκτός από την πρόσφατη δημοσίευση των Susanto-Lee, Fernando και Sreeram, “*Simulation of fuzzy-modified expert PID algorithms for blood glucose control*” που αποτελεί επέκταση του ΑΟΠ σε συνδυασμό με έμπειρο σύστημα, με την προσθήκη κανόνων ασαφούς λογικής. Παρόλα αυτά, υπάρχει εκτενής βιβλιογραφία όσον αφορά στη συγκριτική μελέτη της απόδοσης των δύο ελεγκτών, ενώ ο συνδυασμός ΑΟΠ ελεγκτών με ΕΑΛ σε άλλες εφαρμογές που παρουσιάζουν παρόμοια χαρακτηριστικά με το ρυθμιστικό σύστημα γλυκόζης - ινσουλίνης, όπως η πολυπλοκότητα, τα μη γραμμικά στοιχεία, οι ισχυρές διαταραχές και οι ασάφειες είναι ιδιαίτερα δημοφιλής.

Βιβλιογραφία

- B. Wayne Bequette, “A Critical Assessment of Algorithms and Challenges in the Development of a Closed-Loop Artificial Pancreas”, *Diabetes Technology & Therapeutics*, Vol. 7/1, 2005
- J. Youssef, J. Castle, W. K. Ward, “A Review of Closed-Loop Algorithms for Glycaemic Control in the Treatment of Type I Diabetes”, *Algorithms*, Vol. 2, 518-532, 2009
- D. Takahashi, Y. Xiao, F. Hu, “A Survey of Insulin-Dependent Diabetes –Part II: Control Methods”, *International Journal of Telemedicine and Applications*, 2008
- Z.-H. Lam, K.-S. Hwang, J.-Y. Lee, J.G. Chase, G.C. Waki, “Active insulin infusion using optimal and derivative-weighted control”, *Medical Engineering & Physics*, Vol. 24, 663-672, 2002
- G. Steil, A. Pantoleon, K. Rebrin, “Closed-loop insulin delivery – the path to physiological glucose control”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 56, 125-144, 2004
- Emily S. Berger, “Modeling Diabetes to Achieve Closed-loop Control of Glucose Levels: A Literature Review”, Penn State Great Valley, School of Graduate Professional Studies
- R. Hovorka, M. Wilinska, L. Chassin, D. Dunger, “Roadmap to the artificial pancreas”, *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol. 74, 178-182, 2006
- G. Marchetti, M. Barolo, L. Jovanovic, H. Zisser, D. Seborg, “An Improved PID Switching Control

Strategy for Type 1 Diabetes”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 55/3, March 2008

R. Susanto-Lee, T. Fernando, V. Sreeram, “Simulation of Fuzzy-Modified Expert PID Algorithms for Blood Glucose Control”, *10th Intl. Conf. on Control, Automation, Robotics and Vision, Hanoi, 17-20 December 2008*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Σχεδίαση και Ανάπτυξη Ελεγκτών Κλειστού Βρόχου

5.Σχεδίαση και Ανάπτυξη Ελεγκτών Κλειστού Βρόχου

Στην παρούσα εργασία, κατασκευάστηκαν τρεις διαφορετικοί τύποι ελεγκτών με στόχο τη συγκριτική αποτίμηση των αποκρίσεων και των αποτελεσμάτων τους σε *in silico* περιβάλλον. Συγκεκριμένα αναπτύχθηκαν ένας ΑΟΠ ελεκτης, ένας ΕΑΛ, καθώς και ο παράλληλος συνδυασμός τους. Βασικός στόχος είναι η διερεύνηση της συμπεριφοράς της γλυκόζης στη διάρκεια μιας ημέρας δεδομένης μιας ακολουθίας γευμάτων και η απαιτούμενη ημερήσια δόση ινσουλίνης. Επιπλέον, εξετάζεται η συμπεριφορά των ελεγκτών λαμβάνοντας υπόψη την καθυστέρηση που εισάγεται από τον αισθητήρα υποδόριας μέτρησης γλυκόζης.

Στο παρόν κεφάλαιο γίνεται παρουσίαση του *in silico* διαβητικού που χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της απόδοσης των τριών ελεγκτών, καθώς και περιγραφή της αρχιτεκτονικής καθενός από αυτούς.

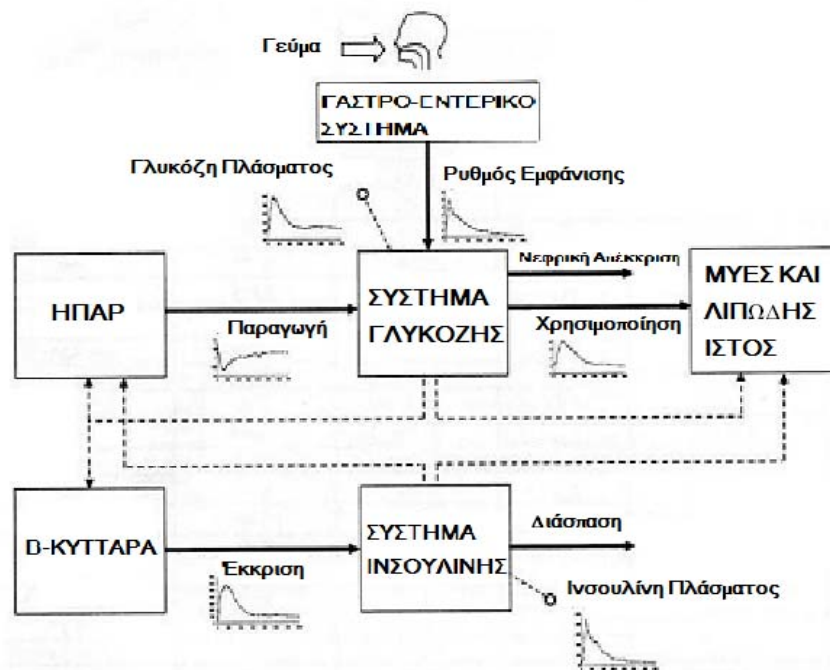
5.1 Μοντέλο *in silico* ατόμου με ΣΔΤ1

Το μοντέλο για τον *in silico* διαβητικό που χρησιμοποιείται στην παρούσα εργασία για την προσομοίωση του συστήματος γλυκόζης – ινσουλίνης βασίζεται στο **διαμερισματικό μοντέλο του Cobelli**. Το μοντέλο του Cobelli αποτελείται από ένα σύστημα μεταβολισμού γλυκόζης με υποσυστήματα γλυκόζης, ινσουλίνης και γλυκαγόνης. Τόσο η ινσουλίνη, όσο και η γλυκαγόνη λειτουργούν ως ελεγκτές σε αυτή τη διάταξη. Η δομή του φαίνεται στο **Σχήμα 5.1**.

Το υποσύστημα της γλυκόζης περιγράφεται από ένα διαμέρισμα που παριστά τα εξωκυττάρια υγρά (extracellular fluids). Οι διαδικασίες του υποσυστήματος της γλυκόζης που λαμβάνονται υπόψη είναι το ηπατικό ισοζύγιο γλυκόζης (μεταξύ της παραγωγής και της κατανάλωσης γλυκόζης από το ήπαρ), η νεφρική απέκκριση γλυκόζης, η ινσουλινο-εξαρτώμενη χρήση γλυκόζης (insulin-dependent glucose utilization), κυρίως από τους μύες και από το λιπώδη ιστό και η ινσουλινο-ανεξάρτητη χρήση γλυκόζης, κυρίως από το κεντρικό νευρικό σύστημα και από τα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Το υποσύστημα της ινσουλίνης περιγράφεται από ένα μοντέλο πέντε διαμερισμάτων. Οι διαμερισματικές μεταβλητές που περιγράφονται είναι η αποθηκευμένη και η άμεσα απελευθερώσιμη (promptly releasable) παγκρεατική ινσουλίνη, η ηπατική και η στην πυλαία φλέβα ινσουλίνη, η ινσουλίνη πλάσματος και η ινσουλίνη στο διάμεσο χώρο-υγρό των ιστών (interstitial fluids).

Το υποσύστημα της γλυκαγόνης περιγράφεται από ένα διαμέρισμα. Τα τρία υποσυστήματα αλληλεπιδρούν μέσω σημάτων ελέγχου που κατευθύνονται τόσο από το υποσύστημα της γλυκόζης προς τους δύο ορμονικούς ελεγκτές (ινσουλίνη, γλυκαγόνη), όσο και αντίστροφα.



Σχήμα 5.1. Το διαμερισματικό μοντέλο του Cobelli

Εξισώσεις του μοντέλου:

Ηπατική παραγωγή γλυκόζης F_1 (g/min)

$$G_1(u_2) = 0.5\{1 + \tanh[b_{11}(e_{21} + c_{11})]\}$$

$$H_1(u_{12}) = 0.5\{[1 - \tanh[b_{12}(e_{12} + c_{12})]] + [1 - \tanh[b_{13}(e_{12} + c_{13})]]\}$$

$$M_1(x_1) = 0.5\{1 - \tanh[b_{14}(e_x + c_{14})]\}$$

$$F_1(x_1, u_{12}, u_2) = a_{11} \times G_1 \times H_1 \times M_1$$

Ηπατική πρόσληψη γλυκόζης F_2 (g/min)

$$H_2(u_{12}) = 0.5 \times a_{21} \{1 + \tanh[b_{21}(e_{12} + c_{21})]\}$$

$$M_2(x_1) = 0.5 \times a_{22} \{1 + \tanh[b_{22}(e_x + c_{22})]\}$$

$$F_1(x_1, u_{12}) = H_2 + M_2$$

Νεφρική απέκκριση γλυκόζης F_3 (g/min)

$$M_{31}(x_1) = 0.5\{1 + \tanh[b_{31}(x_1 + c_{31})]\}$$

$$M_{32}(x_1) = a_{31} \times x_1 + a_{32}$$

$$F_3(x_1) = M_{31} \times M_{32} \text{ αν } x_1 > -c_{31}, \text{ αλλιώς } F_3=0$$

Ινσουλινο-εξαρτώμενη περιφερειακή χρήση γλυκόζης F4 (g/min)

$$H_4(u_{13}) = 0.5\{1 + \tanh[b_{41}(e_{13} + c_{41})]\}$$

$$M_4(x_1) = 0.5\{1 + \tanh[b_{42}(e_x + c_{42})]\}$$

$$F_4(x_1, u_{13}) = a_{41} \times H_4 \times M_4$$

Ινσουλινο-ανεξάρτητη περιφερειακή χρήση γλυκόζης F5 (g/min)

$$M_{51}(x_1) = 0.5 \times \tanh[b_{51}(e_x + c_{51})]$$

$$M_{52}(x_1) = a_{52} \times e_x + a_{53}$$

$$F_5(x_1) = M_{51} + M_{52}$$

Σύνθεση Ινσουλίνης W (U/min)

$$W(x_1) = 0.5 \times a_w \{1 + \tanh[b_w(e_x + c_w)]\}$$

Έκκριση Ινσουλίνης F6 (U/min)

$$F_6(u_{p2}, x_1) = 0.5 \times a_6 \{1 + \tanh[b_6(e_x + c_6)]\} \times u_{p2}$$

Έκκριση γλυκαγόνης F7 (pg/min)

$$H_7(u_{13}) = 0.5\{1 - \tanh[b_{71}(e_{13} + c_{71})]\}$$

$$M_7(x_1) = 0.5\{1 - \tanh[b_{72}(e_x + c_{72})]\}$$

$$F_7(x_1) = a_{71} \times H_7 \times M_7$$

Δυναμικές εξισώσεις του μοντέλου

$$\frac{dx_1}{dt} = F_1 - F_2 - F_3 - F_4 - F_5 + I_x \text{ (γλυκόζη, mg)}$$

$$\frac{du_{1p}}{dt} = -k_{21} \times u_{1p} + k_{12} \times u_{2p} + W \text{ (ινσουλίνη αποθηκευμένη στο πάγκρεας, μU)}$$

$$\frac{du_{2p}}{dt} = k_{21} \times u_{1p} - k_{12} \times u_{2p} - F_6 \text{ (ινσουλίνη άμεσα απελευθερώσιμη από το πάγκρεας, μU)}$$

$$\frac{du_{11}}{dt} = -(m_{01} + m_{21} + m_{32}) \times u_{11} + m_{12} \times u_{12} + m_{13} \times u_{13} \text{ (ινσουλίνη πλάσματος, μU)}$$

$$\frac{du_{12}}{dt} = -(m_{02} + m_{12}) \times u_{12} + m_{21} \times u_{11} + F_6 \text{ (ηπατική ινσουλίνη, μU)}$$

$$\frac{du_{13}}{dt} = -m_{13} \times u_{13} + m_{31} \times u_{11} \text{ (ινσουλίνη στα ενδιάμεσα υγρά, μU)}$$

$$\frac{du_2}{dt} = -h_{02} \times u_2 + F_7 \text{ (γλυκογόνο, pg)}$$

Το παραπάνω μοντέλο περιγράφει τη λειτουργία του φυσιολογικού ρυθμιστικού συστήματος γλυκόζης – ινσουλίνης. Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε έτσι ώστε να ανταποκρίνεται στη λειτουργία του συστήματος ενός διαβητικού δεν περιέχει τη συνάρτηση F_6 που προσομοιώνει την έκκριση της ινσουλίνης από το πάγκρεας.

Η είσοδοι στο μοντέλο είναι η ποσότητα της γλυκόζης στο πλάσμα που προέρχεται από την απορρόφηση των καταναλισκομένων υδατανθράκων και η ποσότητα της εξωτερικά χορηγούμενης ινσουλίνης στο πλάσμα. Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε για την προσομοίωση της απορρόφησης των υδατανθράκων στο αίμα αποτελεί τμήμα του μοντέλου AIDA, ενός εναλλακτικού μοντέλου προσομοίωσης του ρυθμιστικού συστήματος γλυκόζης – ινσουλίνης.

Εξισώσεις του μοντέλου απορρόφησης των υδατανθράκων σε γλυκόζη πλάσματος

$$\frac{dG_{gut}}{dt} = G_{empt} - k_{gabs} G_{gut}$$

$$Ch_{crit} = \frac{(T_{ascge} + T_{desge})V_{maxge}}{2}$$

$$T_{maxge} = \frac{Ch - Ch_{crit}}{V_{maxge}}$$

$$T_{ascge} = \begin{cases} \frac{2Ch}{V_{maxge}}, & \text{αν } Ch < Ch_{crit} \\ 30 & \text{, αλλιού} \end{cases}$$

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

$$G_{in} = k_{gabs} G_{gut}$$

όπου

G_{gut} : Η ποσότητα γλυκόζης στο έντερο (mmol)

G_{empt} : Ο ρυθμός γαστρικής εκκένωσης (mmol/min)

K_{gabs} : Ο ρυθμός απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο στην κυκλοφορία (min^{-1})

Ch_{crit} : Κατώφλι κρίσιμης ποσότητας χορηγούμενων υδατανθράκων (g)

T_{ascge}, T_{desge} : Τα μήκη των πλευρών της καμπύλης γαστρικής εκκένωσης που ανεβαίνουν και κατεβαίνουν αντίστοιχα

$V_{\max ge}$: Ο μέγιστος ρυθμός γαστρικής εκκένωσης

$T_{\max ge}$: Η χρονική διάρκεια όπου η γαστρική εκκένωση είναι σταθερή

G_{in} : Η ποσότητα της γλυκόζης στη κυκλοφορία μέσω της απορρόφησης από το έντερο

Ch : Η ποσότητα των χορηγούμενων υδατανθράκων

Η διάταξη θεωρούμε ότι χρησιμοποιεί αισθητήρα υποδόριας μέτρησης γλυκόζης και αντλία υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης. Η απορρόφηση της ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο στο πλάσμα του αίματος περιγράφεται από το μοντέλο των Shimoda et al, το οποίο παρουσιάζεται στη συνέχεια.

Δυναμικές εξισώσεις του μοντέλου απορρόφησης της ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο στο πλάσμα του αίματος

Μάζα ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο στο σημείο έγχυσης (μU)

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_{21} \times x_1 + u(t)$$

Μάζα ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο κοντά στο πλάσμα (μU)

$$\frac{dx_2}{dt} = k_{21} \times x_1 - (k_d + k_a) \times x_2$$

Συγκέντρωση ινσουλίνης πλάσματος (μU/ml)

$$\frac{di}{dt} = \frac{k_a}{V_d} \times x_2 - k_e \times i$$

Οι σταθερές k_a , k_{21} , k_e εκφράζουν ρυθμούς απορρόφησης σε min^{-1} και η V_d τον όγκο του πλάσματος.

Στο βρόχο ανατροφοδότησης εισάγεται η καθυστέρηση που θεωρείται ότι εισάγει ο αισθητήρας μέτρησης γλυκόζης. Στο πλαίσιο αυτής της εργασίας δε λαμβάνονται υπόψη άλλες λειτουργικές αδυναμίες των αισθητήρων και των αντλιών.

5.2 ΑΟΠ ελεγκτής

Όπως προαναφέρθηκε, η συνάρτηση μεταφοράς ενός κλασσικού ΑΟΠ ελεγκτή είναι:

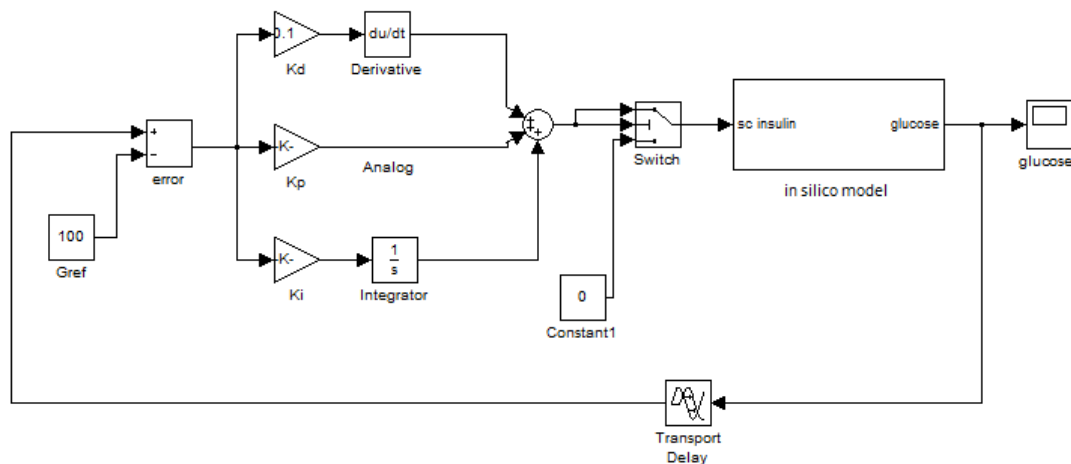
$$G_{\text{ΑΟΠ}}(s) = K_p + \frac{K_i}{s} + K_d s$$

Οι τιμές των παραμέτρων του PID ελεγκτή προσδιορίστηκαν αρχικά με τη βοήθεια της μεθόδου *Ziegler-Nichols*. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι, μετά την εμφάνιση μιας διαταραχής, ο όρος ολοκληρώματος δημιουργούσε ταλαντώσεις και οδηγούσε το μοντέλο σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης μέχρι να ισορροπήσει ξανά στην επιθυμητή θέση. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο όρος ολοκληρώματος λαμβάνει ισότιμα υπόψη όλο τον παρελθόντα χρόνο του συστήματος. Με λίγα λόγια, ένα γεύμα που καταναλώθηκε αρκετές ώρες νωρίτερα και του οποίου η επίδραση έχει περάσει θα ληφθεί υπόψη με αποτέλεσμα η ινσουλίνη που θα χορηγηθεί στο παρόν να είναι περισσότερη από αυτή που πραγματικά χρειάζεται. Για το λόγο αυτό ο όρος ολοκληρώματος μειώθηκε έτσι ώστε η επίδρασή του να είναι περιορισμένη, σχεδόν μηδενική. Οι τελικές τιμές των παραμέτρων είναι:

- $K_p = 0,001$

- $K_i = 0,0000001$
- $K_d = 0,022425$

Ο ελεγκτής δέχεται ως είσοδο το σφάλμα μεταξύ της πραγματικής – μετρούμενης τιμής της συγκέντρωσης γλυκόζης και της επιθυμητής ή τιμής αναφοράς που εδώ ορίζεται ως $G_{ref} = 100$ mg/dl.



Σχήμα 5.2. Αρχιτεκτονική του ΑΟΠ ελεγκτή στο Simulink της Matlab

Από το Σχήμα 5.2. φαίνεται ότι εκτός από τη διάταξη του ΑΟΠ υπάρχει και ένας διακόπτης (switch) ο οποίος αποτρέπει την είσοδο των πιθανών αρνητικών εξόδων του ελεγκτή στο μοντέλο. Σε περίπτωση που ο ΑΟΠ δώσει αρνητική τιμή τότε το σήμα ελέγχου που εφαρμόζεται είναι ίσο με μηδέν.

5.3 ΕΑΛ

Ο ΕΑΛ που υλοποιήθηκε δέχεται δύο είσοδους, το σφάλμα μεταξύ της πραγματικής τιμής της γλυκόζης και της τιμής αναφοράς, και την τάση του σφάλματος (trend). Η έξοδος του ελεγκτή είναι η ποσότητα της ινσουλίνης που πρέπει να χορηγηθεί σε κάθε χρονική στιγμή. Η τιμή αναφοράς της γλυκόζης είναι $G_{ref} = 100$ mg/dl. Ο ΕΑΛ, όπως προαναφέρθηκε, χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο παραμέτρων που πρέπει να επιλεγούν κατάλληλα κατά την υλοποίησή του.

Δομή του ΕΑΛ

Ο ΕΑΛ που υλοποιήθηκε είναι **τύπου Mamdani's**, το οποίο σημαίνει ότι τόσο οι είσοδοι, όσο και η έξοδος αντιμετωπίζονται ως λεκτικές μεταβλητές.

Οι είσοδοι του ελεγκτή ορίζονται ως *Σφάλμα* και *Τάση Σφάλματος* και η έξοδος ως *Δόση*

Ινσουλίνης.

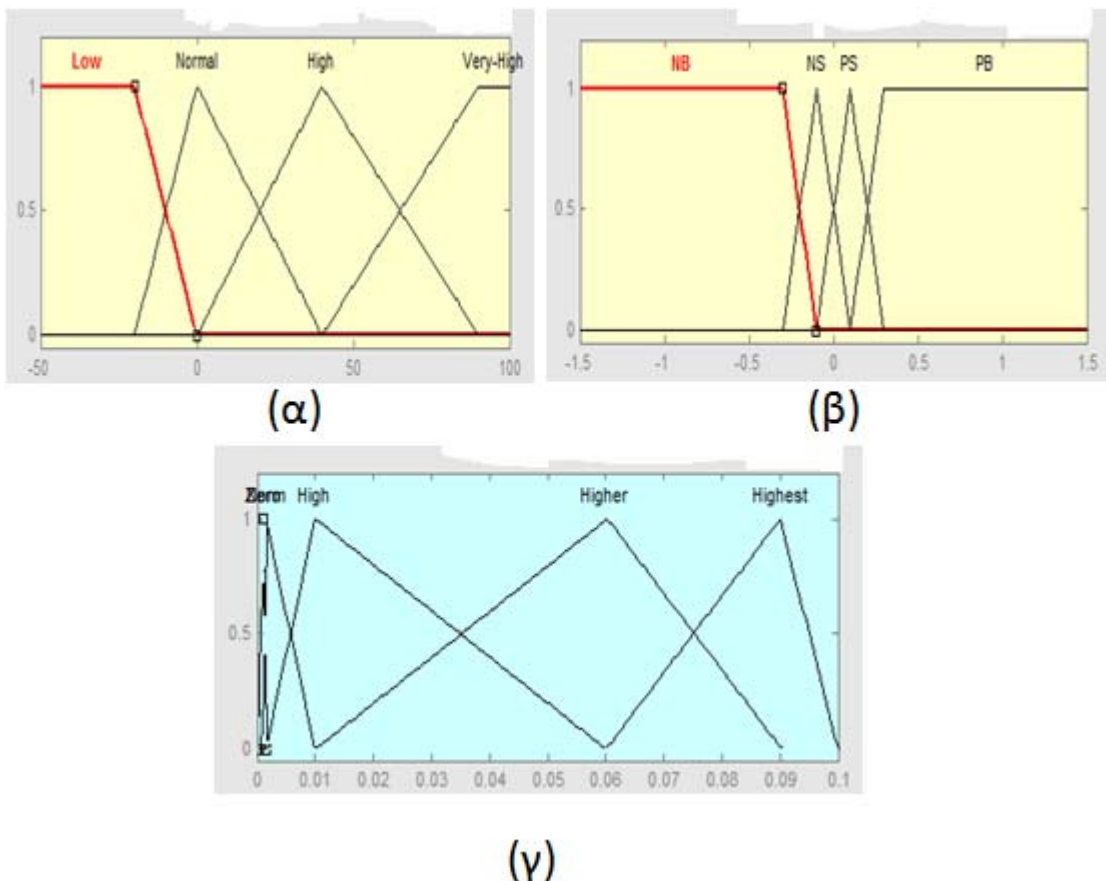
Το **σύνολο αναφοράς** κάθε μεταβλητής επιλέχθηκε ως εξής:

- ✓ Σφάλμα: [-50 100] mg/dl
- ✓ Τάση Σφάλματος: [-1.5 1.5] mg/dl/min
- ✓ Δόση Ινσουλίνης: [0 0.1] U/min

Κάθε είσοδος χωρίζεται σε τέσσερα ασαφή σύνολα, ενώ η έξοδος σε πέντε ως εξής:

- ✓ Σφάλμα: Low, Normal, High, Very High
- ✓ Τάση Σφάλματος: NB (Negative Big), NS (Negative Small), PS (Positive Small), PB (Positive Big)
- ✓ Δόση Ινσουλίνης: Zero, Normal, High Higher, Highest

Οι **συναρτήσεις συμμετοχής** των ασαφών συνόλων των εισόδων και της εξόδου επιλέχθηκαν τριγωνικές και η μορφή τους φαίνεται στο **Σχήμα 5.3**.



Σχήμα 5.3. Συναρτήσεις συμμετοχής των ασαφών συνόλων, (α) του Σφάλματος, (β) της Τάσης Σφάλματος και (γ) της Δόσης Ινσουλίνης

Η βάση κανόνων αποτελείται από 16 κανόνες καθένας από τους οποίους συνδέει ασαφείς τιμές του Σφάλματος και της Τάσης Σφάλματος με το συνδυαστικό AND. Οι κανόνες σε μορφή πίνακα παρουσιάζονται στο **Σχήμα 5.4**.

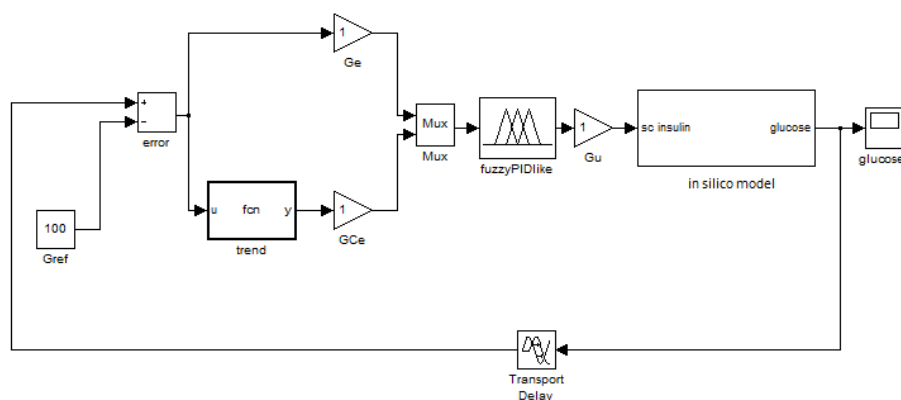
		Σφάλμα			
		Low	Normal	High	Very High
Τάση Σφάλματος	NB	Zero	Zero	Normal	Normal
	NS	Zero	Zero	Normal	High
	PS	Zero	Normal	High	Higher
	PB	Zero	High	Higher	Highest

Σχήμα 5.4. Η βάση κανόνων σε μορφή πίνακα

Το **συνδυαστικό AND** υλοποιείται από τη συνάρτηση Min. Η **μέθοδος αποασαφοποίησης** που χρησιμοποιείται είναι η κέντρου βάρους.

Τα κέρδη των εισόδων επιλέχθηκαν $G_e = G_{Ce} = 1$. Το κέρδος εξόδου επιλέχθηκε $G_u = 0.85$.

Η επιλογή των παραπάνω παραμέτρων έγινε με βάση την υπάρχουσα ιατρική εμπειρία πάνω στο θέμα του ΣΔΤ1, ύστερα από συνεντεύξεις με εξειδικευμένους διαβητολόγους, καθώς και με βάση τις παρατηρήσεις και τις προσομοιώσεις, οι οποίες υπέδειξαν τον τρόπο που η κάθε παράμετρος συνεισφέρει στην απόκριση του συνολικού συστήματος.



Σχήμα 5.5. Αρχιτεκτονική του ΕΑΚ στο Simulink της Matlab

Για τον ΕΑΛ επιλέχθηκε η χρήση της τάσης του σφάλματος αντί της παραγώγου. Η τάση μιας συνάρτησης μπορεί να είναι θετική, δηλαδή η τιμή της να τείνει να αυξηθεί, αλλά ταυτόχρονα να παρουσιάζει έντονες ταλαντώσεις που δίνουν αρνητικές τιμές της παραγώγου της. Ο υπολογισμός της τάσης είναι ένας πιο ακριβής προσδιορισμός της μελλοντικής απόκρισης του συστήματος. Η τάση υπολογίζεται μέσω μια συνάρτησης που κρατάει τις 50 τελευταίες τιμές του σφάλματος και υπολογίζει με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων την κοντινότερη ευθεία που διέρχεται από αυτά. Η τάση δίνεται από την κλίση αυτής της ευθείας και το πρόσημό της υποδεικνύει εάν το σφάλμα τείνει να αυξηθεί ή να μειωθεί. Παρακάτω παρατίθεται η συνάρτηση κωδικοποιημένη σε Matlab:

```
function y = fcn(u,t) %u=input t=time values
M=50;
persistent n
if isempty(n)
    n=0;
end

persistent x %hold the values
if isempty(x)
    x=zeros(M,1); %where memsize should be the maximum samples %number
    during the simulation.
end

persistent k %hold the times
if isempty(k)
    k=zeros(M,1);
end

if n<M
    n=n+1;
else
```

```

for i=2:M
    x(i-1)=x(i); %move left
    k(i-1)=k(i);

end
end

k(n)=t;
x(n)=u;

%find trend
if (n==M)
    p= polyfit(k,x,1);
    y=p(1);
else
    y=0;
end

```

5.4 Παράλληλος συνδυασμός ΑΟΠ ελεγκτή και ΕΑΔ

Οι δύο ελεγκτές λειτουργούν ταυτόχρονα και παράγουν από ένα σήμα ελέγχου. Όπως προαναφέρθηκε, ο παράλληλος συνδυασμός εκμεταλλεύεται τις διαφορετικές δυνατότητες των ελεγκτών για να χειριστεί τις δύο φάσεις απόκρισης του συστήματος, τη μεταβατική απόκριση και τη μόνιμη κατάσταση. Ο διαχωρισμός των δύο φάσεων ορίζεται με βάση την απόσταση της εξόδου από τη θέση αναφοράς που κι εδώ λαμβάνεται ίση με $G_{ref} = 100mg/dl$. Για την επιλογή χρησιμοποιείται μια συνάρτηση του σφάλματος $f(e)$ η οποία έχει πεδίο τιμών στο διάστημα $[0 \ 1]$.

Η συνάρτηση που επιλέχθηκε είναι η $f(e) = e^2$. Το αποτέλεσμα αυτό κανονικοποιείται και δίνει τη συνάρτηση $f_k(e)$ που έχει πεδίο τιμών στο διάστημα $[0 \ 1]$ με χρήση της σχέσης:

$$y = \frac{x - x_{\min}}{x_{\max} - x_{\min}}$$

Όπου x μια μεταβλητή στο διάστημα $[x_{\min} \ x_{\max}]$ και y η μεταβλητή κανονικοποιημένη στο διάστημα $[0 \ 1]$.

Στην προκειμένη περίπτωση:

$$f_{\min}(e^2) = f(e_{\min}^2) = f(0) = 0$$

$$f_{\max}(e^2) = f(e_{\max}^2)$$

Επειδή το σύστημα είναι δυναμικό, δεν είναι δυνατόν να γνωρίζουμε εξαρχής ποια θα είναι η μέγιστη τιμή του σφάλματος στη διάρκεια ενός πειράματος. Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιείται ένα άνω όριο $e2_{\max}$, σίγουρα μικρότερο από το μέγιστο, για το τετράγωνο του σφάλματος και τιμές $e^2 > e2_{\max}$ επιστρέφουν $f_k(e) = 1$. Επομένως η $f_k(e)$ ορίζεται ως εξής:

$$f_k(e) = \begin{cases} e^2 / e2_{\max} & \text{αν } e^2 < e2_{\max} \\ 1 & \text{αν } e^2 > e2_{\max} \end{cases}$$

Προφανώς, όσο πιο κοντά στο 1 είναι η τιμή της $f_k(e)$, τόσο πιο μακριά βρίσκεται η απόκριση του συστήματος από την επιθυμητή τιμή, τόσο πιο μακριά δηλαδή από τη μόνιμη κατάσταση.

Η έξοδος του ΕΑΛ u_{FUZ} πολλαπλασιάζεται με την $f_k(e)$ και η έξοδος του PID ελεγκτή u_{PID} με την $1 - f_k(e)$. Τα δύο αποτελέσματα αθροίζονται και προκύπτει το τελικό σήμα ελέγχου του συστήματος:

$$u_{PAR} = f_k(e)u_{FUZ} + (1 - f_k(e))u_{PID}$$

Έτσι, όσο πιο μακριά βρίσκεται η απόκριση από τη θέση αναφοράς τόσο ενισχύεται ο ρόλος του ΕΑΛ και αντίθετα όσο πλησιέστερα βρίσκεται στη θέση αναφοράς, ο ρόλος του PID ελεγκτή γίνεται πιο ισχυρός.

Βελτιστοποίηση του παράλληλου συνδυασμού

Κατά τη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας παρατηρήθηκε ότι ενώ ο ΕΑΛ αποδίδει καλύτερα σε μικρές καθυστερήσεις από τον PID ελεγκτή, στις μεγάλες καθυστερήσεις παρουσιάζει προβλήματα οδηγώντας το σύστημα τόσο στην υπεργλυκαιμία όσο και στην υπογλυκαιμία. Για το λόγο αυτό η συνάρτηση $f_k(e)$ διαμορφώθηκε περαιτέρω έτσι ώστε να λαμβάνει υπόψη της την καθυστέρηση στη μέτρηση της γλυκόζης.

Η τιμή της $e2_{\max}$ ορίστηκε έτσι ώστε όσο αυξάνει η καθυστέρηση τόσο ο παράλληλος να ακολουθεί σε μεγαλύτερο εύρος τιμών τον PID ελεγκτή:

$$e2_{\max} = 100 + 2del^2$$

Όπου del η καθυστέρηση στη μέτρηση της γλυκόζης.

Σε μια δεύτερη προσέγγιση, ορίστηκε ένα κέρδος K με το οποίο πολλαπλασιάζεται η έξοδος του ελεγκτή πριν εισέλθει στο μοντέλο του ασθενή. Το κέρδος αυτό δεν έχει σταθερή τιμή αλλά μεταβάλλεται συναρτήσει της φάσης απόκρισης του συστήματος και της καθυστέρησης. Παρατηρήθηκε ότι για μεγάλες καθυστερήσεις η ποσότητα της ινσουλίνης που έδινε ο ελεγκτής για την αποφυγή της υπεργλυκαιμίας οδηγούσε τον ασθενή σε υπογλυκαιμία όταν συνέβαιναν δύο διαδοχικές διαταραχές σε κοντινούς μεταξύ τους χρόνους. Η συνάρτηση τροποποιήθηκε έτσι ώστε να έχει δύο εισόδους, το σφάλμα και την πρώτη παράγωγο του σφάλματος και μια εσωτερική παράμετρο, τη καθυστέρηση της μέτρησης. Ο στόχος είναι ο εξής: Αν η συγκέντρωση της γλυκόζης πλησιάζει σε τοπικό μέγιστο ή επιστρέφει από μια διαταραχή τότε το κέρδος K μειώνεται για την αποφυγή υπερβολικής δόσης που θα οδηγήσει σε υπογλυκαιμία. Όσο μεγαλύτερη είναι η καθυστέρηση τόσο περισσότερο μειώνεται το K . Σε κάθε άλλη περίπτωση το κέρδος K έχει μια σταθερή τιμή που εξαρτάται και πάλι από την καθυστέρηση και αυξάνεται όσο μεγαλύτερη είναι αυτή για την αποφυγή της υπεργλυκαιμίας ο κίνδυνος της οποίας αυξάνεται όσο αυξάνεται και η καθυστέρηση στη μέτρηση της γλυκόζης.

Στο **Σχήμα 5.6** παρουσιάζεται η διάταξη του παράλληλου συνδυασμού PID-EAL.

Στη συνέχεια παρατίθεται ο κώδικας της συνάρτησης σε Matlab:

```
function [y,K] = f(e,d) %d=πρώτη παράγωγος
del=0; %τρέχουσα καθυστέρηση του αισθητήρα [0 20] λεπτά
e2max=100+2*del*del;
e2=e*e;
persistent OK
if isempty(OK)
    OK=0;
end
%κανονικοποίηση του τετραγώνου του σφάλματος στο διάστημα [0 1]
if e2>e2max
    y=1;
else
    y = e2/e2max;
```



```

end

if (e>25 && d>0) || (d<0) %πλησιάζει σε τοπικό μέγιστο

    OK=1;

else

    OK=0;

end

if OK==1

    K=0.0023*del^2-0.0694*del+0.9836;

else

    K=0.0149*del+1.02;

end
    
```

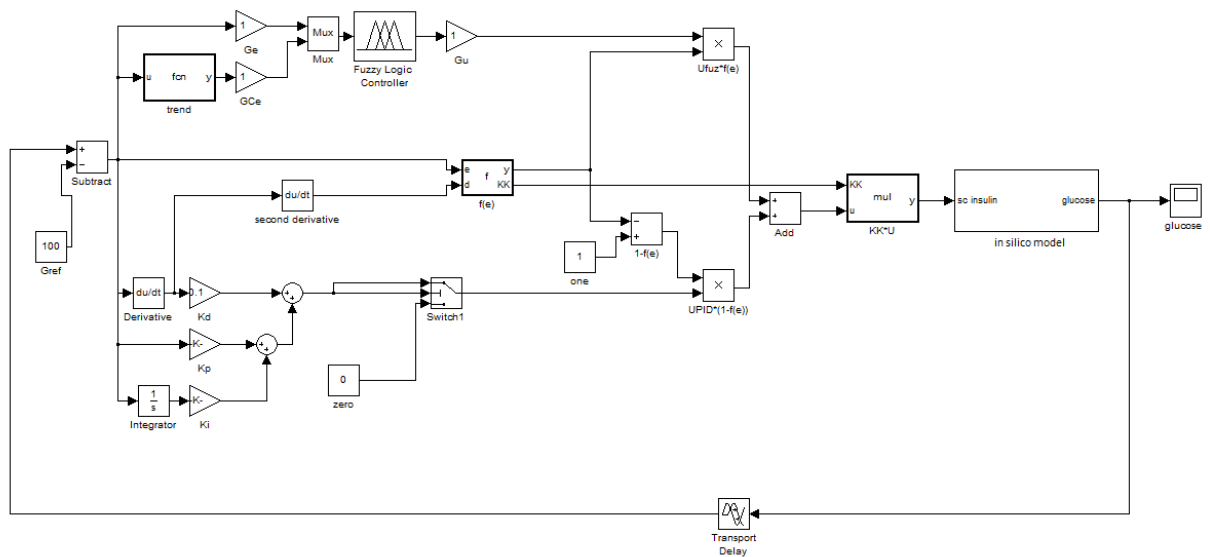
Οι μεταβολές του K συναρτήσει της καθυστέρησης προέκυψαν από την προσομοίωση και την παρατήρηση της συμπεριφοράς του ελεγκτή σε διάφορους συνδυασμούς διαταραχών και καθυστερήσεων. Η αύξηση του K περιγράφεται από ένα πρωτοβάθμιο πολυώνυμο της καθυστέρησης:

$$K = 0.0149 \times (del) + 1.02 \quad K \in [1 \ 1.3]$$

Η μείωση του K περιγράφεται καλύτερα από ένα δευτεροβάθμιο πολυώνυμο:

$$K = 0.0023 \times (del)^2 - 0.0694 \times (del) + 0.9836 \quad K \in [0.5 \ 1]$$

Στην περίπτωση που η καθυστέρηση δε λαμβάνεται υπόψη ($del = 0$) το κέρδος $K \cong 1$ και παραμένει σταθερό.



Σχήμα 5.6. Αρχιτεκτονική του παράλληλου συνδυασμού ΑΟΠ-ΕΑΛ στο Simulink της Matlab

Βιβλιογραφία

- J. Chen, K. Cao, Y. Sun, Y. Xiao, Xu Su, "Continuous Drug Infusion for Diabetes Therapy A Closed-Loop Control System Design", *EURASIP Journal on Wireless Communications and Networking*, 2008
- M. S. Ibbini, M. A. Masadeh, "A fuzzy logic based closed loop control system for blood glucose level regulation in diabetics", *Journal of Medical Engineering and Technology*, Vol. 29/2, 64-69, March/April 2005
- E. Ward, T. Martin, "A Fuzzy Model of Glucose Regulation", *J Med System*, Vol. 30, 187-203, 2006
- P. Grant, "A new approach to diabetic control: Fuzzy Logic and insulin pump technology", *Medical Engineering & Physics*, Vol. 29, 824-827, 2007
- Sh. Yasini, M. B. Naghibi-Sistani, A. Karimpour, "Active Insulin Infusion Using Fuzzy-Based Closed-loop Control", *IEEE*, 2008
- I Erenoglu, I. Eksin, E. Yesil, M. Guzelkaya, "An Intelligent Hybrid Fuzzy PID Controller", *Proceedings 20th European Conference on Modeling and Simulation*, 2006
- D. U. Campos-Delgado, "Fuzzy-Based Controller for Glucose Regulation in Type-I Diabetic Patients by Subcutaneous Route", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 53/11, November 2006
- D. U. Campos-Delgado, R. Fermat, E. Ruiz-Velazquez, A. Gordillo-Moscoco, "Knowledge-Based Controllers for Blood Glucose Regulation in Type I Diabetic Patients by Subcutaneous Route", *Proceedings of the 2003 IEEE International Symposium on Intelligent Control*, October 2003
- G. Nucci, C. Cobelli, "Models of subcutaneous insulin kinetics. A critical review", *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Vol. 62, 249-257, 2000
- M. Wilinska, L. Chassin, H. Schaller, L. Schaupp, T. Pieber, R. Hovorka, "Insulin Kinetiks in Type-1 Diabetes: Continuous and Bolus Delivery if Rapid Acting Insulin", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 52/1, January 2005

A. Lyngby Lassen, T. Schutt Svane Nielsen, "Modeling and Simulation of Glucose-Insulin Dynamics", *Kongens Lyngby 2008*

M. Shichiri, M. Sakakida, K. Nishida, S. Shimoda, "Enhanced, Simplified Glucose Sensors: Long-Term Clinical Application of Wearable Artificial Endocrine Pancreas", *Artificial Organs*, Vol. 22/1, 32-42, 1998

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

In silico Αξιολόγηση Ελεγκτών

6. In silico Αξιολόγηση Ελεγκτών

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της *in silico* αξιολόγησης των τριών ελεγκτών. Εξετάζονται οι αποκρίσεις τους για δύο διαφορετικά προφίλ γευμάτων και για μεταβλητές καθυστερήσεις του αισθητήρα υποδόριας μέτρησης γλυκόζης.

6.1 Συνθήκες πειράματος

Για την αξιολόγηση της συμπεριφοράς ενός ελεγκτή αλλά και για τη συγκριτική αξιολόγηση δύο ή περισσότερων ελεγκτών πρέπει να διαμορφωθεί ένα περιβάλλον πειράματος τέτοιο ώστε να μπορούν να αναδειχτούν τα προτερήματα και οι αδυναμίες του καθενός. Οι συνθήκες του πειράματος πρέπει να είναι κατά το δυνατόν αντιπροσωπευτικές μιας πραγματικής κατάστασης και να συμπεριλαμβάνουν τις παραμέτρους του προβλήματος που έχουν ληφθεί υπόψη στην ανάπτυξη των ελεγκτών. Στην παρούσα εργασία η πραγματικότητα απλοποιείται στην εξάρτηση της γλυκόζης από δύο παραμέτρους: Την κατανάλωση φαγητού και τις καθυστερήσεις του αισθητήρα.

6.1.1 Προφίλ γευμάτων

Στις κλινικές έρευνες σχετικά με τους αλγόριθμους ελέγχου ομοιόστασης της γλυκόζης θεωρείται δεδομένο ότι ο διαβητικός θα καταναλώσει μια σειρά από γεύματα κατά τη διάρκεια του πειράματος. Ο ακριβής αριθμός των γευμάτων, η ώρα λήψης τους και η ποσότητα των υδατανθράκων που περιέχουν συνιστούν το λεγόμενο «προφίλ γευμάτων» της έρευνας. Το γεύμα λειτουργεί ως διαταραχή, η οποία πρέπει να γίνει αντιληπτή και να αντιμετωπιστεί από τον αλγόριθμο ελέγχου που έχει υλοποιηθεί στο πλαίσιο του ΤΠ.

Στην *in silico* αξιολόγηση προσομοιώνεται η παραπάνω διαδικασία. Στον τεχνητό διαβητικό δίνεται ως είσοδος - διαταραχή ένα προφίλ γευμάτων, τα οποία θεωρείται ότι λαμβάνονται στιγμιαία σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές. Η διάρκεια του πειράματος είναι μία ημέρα (24 hrs).

6.1.2 Καθυστερήσεις του αισθητήρα συνεχούς μέτρησης γλυκόζης

Όπως προαναφέρθηκε, οι αισθητήρες συνεχούς μέτρησης γλυκόζης στο υποδόριο χώρο εισάγουν - μεταφέρουν τιμές συγκέντρωσης γλυκόζης πλάσματος με καθυστερήσεις που μπορεί να φτάσουν και τα 20 min. Το γεγονός αυτό λαμβάνεται υπόψη στην ανάπτυξη και στην αξιολόγηση των ελεγκτών. Οι ελεγκτές εξετάζονται και αποτιμώνται για ιδανικές συνθήκες μηδενικής καθυστέρησης και για καθυστερήσεις της τάξης των 5, 10 και 20 min.

6.2 Στοιχεία προς αξιολόγηση

6.2.1 Συγκέντρωση γλυκόζης

Οι ελεγκτές συγκρίνονται και αποτιμώνται με βάση τα μετρούμενα επίπεδα της γλυκόζης. Στόχος της *in silico* αξιολόγησης είναι η διατήρηση της συγκέντρωσης γλυκόζης από 90 έως 140 mg/dl. Τα πραγματικά όρια της γλυκόζης είναι πιο ελαστικά (70 – 180 mg/dl) αλλά επιλέγονται έτσι ώστε να λαμβάνονται υπόψη οι αποκλίσεις μεταξύ της *in silico* και της κλινικής αξιολόγησης των ελεγκτών.

Το άνω και το κάτω όριο της γλυκόζης δεν είναι ισοδύναμα. Η υπεργλυκαιμία δημιουργεί βραχυχρόνιες και μακροχρόνιες παθήσεις όταν συντηρείται για μεγάλο χρονικό διάστημα. Αντίθετα, η υπογλυκαιμία ακόμα και για λίγα λεπτά μπορεί να οδηγήσει το διαβητικό σε λιποθυμίες, κόμμα, κι αν δεν προληφθεί εγκαίρως, ακόμα και σε εγκεφαλικό θάνατο. Ένας ελεγκτής που δίνει στιγμιαία υψηλές τιμές γλυκόζης μετά από ένα γεύμα μπορεί να γίνει αποδεκτός, αλλά ένας ελεγκτής που οδηγεί το σύστημα στην υπογλυκαιμία μπορεί να αποδειχθεί ανεπαρκής στις κλινικές έρευνες.

6.2.2 Ποσότητα ινσουλίνης

Η ημερήσια δόση ινσουλίνης για έναν μέσο άνθρωπο γύρω στα 60 – 70 Kg θα πρέπει να είναι μέχρι και 30U. Αυτό συνεπάγεται μια μέση ωριαία δόση ινσουλίνης χαμηλότερη από 1.25 U/h. Μεγαλύτερες τιμές από αυτές δεν αντιστοιχούν στην πραγματικότητα κι ένας ελεγκτής που τις ξεπερνάει θα οδηγήσει τον πραγματικό διαβητικό σε υπογλυκαιμικό επεισόδιο ακόμα κι αν αυτό δεν προκύπτει από την *in silico* αξιολόγησή του. Η απαιτούμενη ινσουλίνη που χρειάζεται να δώσει ο αλγόριθμος ελέγχου για να διατηρήσει τη συγκέντρωση της γλυκόζης στα επιθυμητά πλαίσια είναι βασικό στοιχείο της ποιότητάς του.

6.2.3 Διακύμανση της συγκέντρωσης της γλυκόζης

Μετά τη λήψη γεύματος, η συγκέντρωση της γλυκόζης αυξάνεται και ο ελεγκτής αυξάνει την ποσότητα της χορηγούμενης ινσουλίνης με στόχο να αποτρέψει την υπεργλυκαιμία. Ωστόσο, αν δώσει ποσότητα μεγαλύτερη από την απαιτούμενη, η τιμή της γλυκόζης θα πέσει κάτω από την επιθυμητή και θα κινηθεί προς την υπογλυκαιμία. Ακόμα κι αν στις *in silico* εφαρμογές η τιμή της γλυκόζης δε φτάνει στην υπογλυκαιμία, αυτή η ταλάντωση δεν είναι επιθυμητή γιατί στις κλινικές εφαρμογές θα μεταφραζόταν πιθανά σε υπογλυκαιμικό επεισόδιο. Η εξάλειψη μιας διαταραχής φαγητού, θα πρέπει να γίνεται γρήγορα και με όσο το δυνατό λιγότερες και μικρότερου πλάτους ταλαντώσεις γύρω από τη θέση αναφοράς.

6.3 Παρουσίαση αποτελεσμάτων

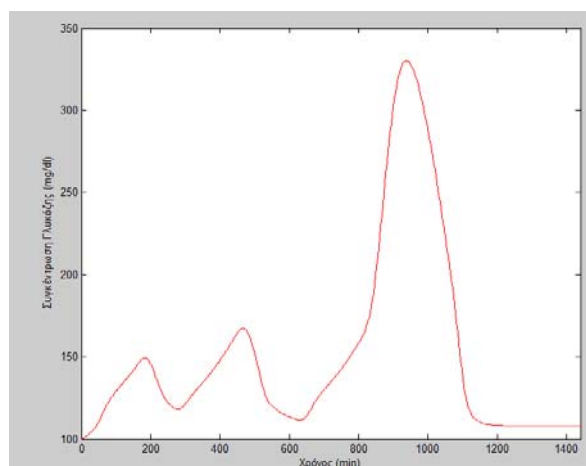
6.3.1 Κανονικό Προφίλ Γευμάτων

Ο διαβητικός θεωρείται ότι λαμβάνει σε κανονικά χρονικά διαστήματα ποσότητες υδατανθράκων που αντιστοιχούν σε πρωινό (8:00), μεσημεριανό (12:00), δείπνο (18:00) και ένα σνακ πριν τον ύπνο (21:00). Στον **Πίνακα 6.1** παρουσιάζεται αναλυτικά το κανονικό προφίλ γευμάτων στη διάρκεια της ημέρας.

Πίνακας 6.1. Κανονικό προφίλ γευμάτων

Ώρα της Ημέρας	Χρόνος [min]	Υδατάνθρακες [g]
8:00	20	50
12:00	260	65
18:00	620	85
21:00	800	30

Αν δεν εφαρμοστεί κανένας έλεγχος η συγκέντρωση της γλυκόζης υπερβαίνει τα όρια της υπεργλυκαιμίας και οδηγείται σε ανεπίτρεπτα υψηλές τιμές για την υγεία του διαβητικού. Στο **Σχήμα 6.1** παρουσιάζεται η συμπεριφορά της γλυκόζης χωρίς την παρουσία ινσουλίνης. Η ανάγκη για εφαρμογή ελέγχου είναι εμφανής.



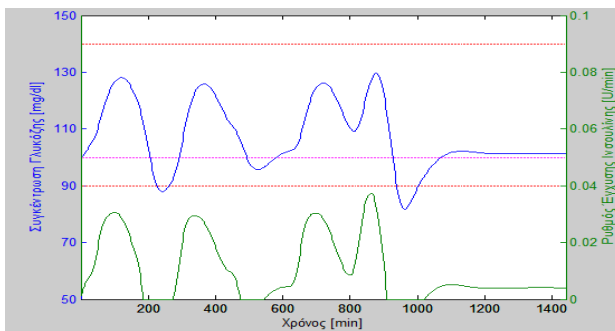
Σχήμα 6.1: Συγκέντρωση γλυκόζης απουσία ελέγχου

Ακολουθούν τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την εφαρμογή των τριών διαφορετικών ελεγκτών για τις επιλεγμένες συνθήκες καθυστέρησης του αισθητήρα μέτρησης της γλυκόζης.

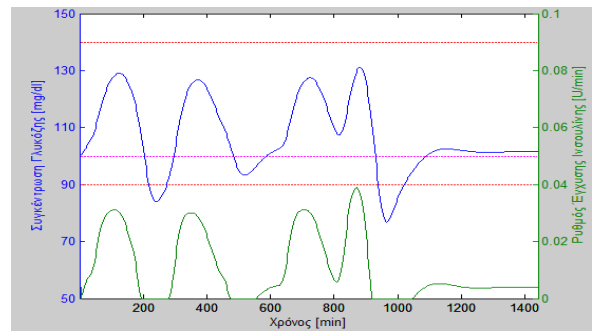
❖ **ΑΟΠ ελεγκτής**

Το **Σχήμα 6.2** παρουσιάζει σε κοινό διάγραμμα τη συγκέντρωση γλυκόζης (καμπύλη χρώματος μπλε) και τον αντίστοιχο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης (καμπύλη χρώματος πράσινο) για κάθε τιμή καθυστέρησης (0, 5, 10 και 20 min).

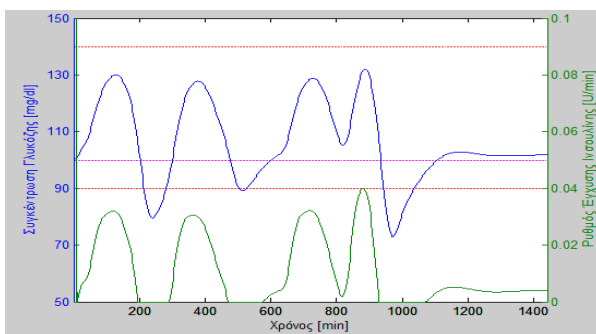
Στον **Πίνακα 6.2** δίνονται οι τιμές της συνολικής ημερήσιας και της μέσης ωριαίας δόσης ινσουλίνης για κάθε τιμή καθυστέρησης.



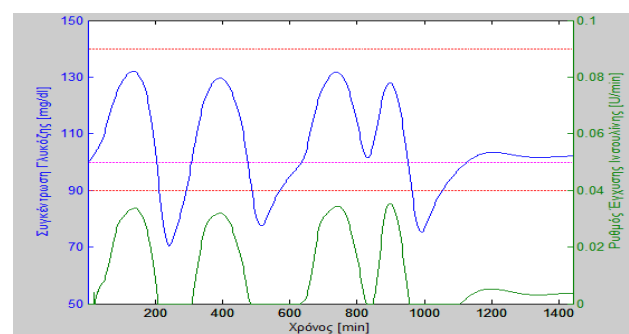
(α)



(β)



(γ)



(δ)

Σχήμα 6.2. Συγκέντρωση γλυκόζης και ο αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (α) χωρίς καθυστέρηση και για καθυστέρηση ίση με (β) 5 min, (γ) 10 min και (δ) 20 min

Πίνακας 6.2. Ημερήσια Δόση Ινσουλίνης & Μέση ωριαία δόση ινσουλίνης

Καθυστέρηση [min]	Ημερήσια Δόση Ινσουλίνης [U]	Μέση Ωριαία Δόση Ινσουλίνης [U]
0	15,3	0,64
5	15,4	0,64
10	15,4	0,64
20	15,6	0,65

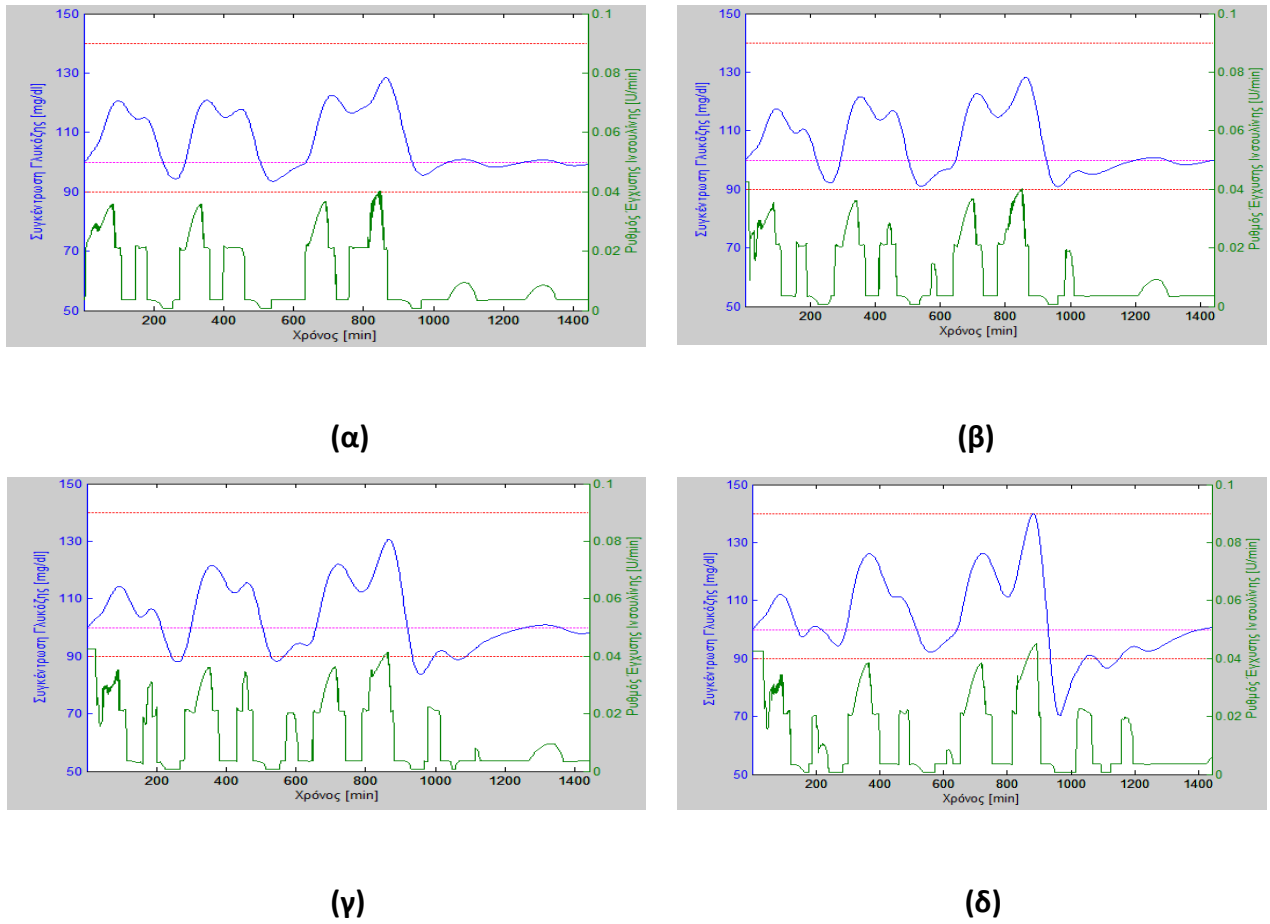
❖ **ΕΑΛ**

Το **Σχήμα 6.3** παρουσιάζει σε κοινό διάγραμμα τη συγκέντρωση γλυκόζης (καμπύλη χρώματος μπλε) και τον αντίστοιχο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης (καμπύλη χρώματος πράσινο) για κάθε τιμή καθυστέρησης (0, 5, 10 και 20 min).

Στον **Πίνακα 6.3** δίνονται οι τιμές της συνολικής ημερήσιας και της μέσης ωριαίας δόσης ινσουλίνης για κάθε τιμή καθυστέρησης.

Πίνακας 6.3. Ημερήσια Δόση Ινσουλίνης – Μέση ωριαία δόση ινσουλίνης

Καθυστέρηση [min]	Ημερήσια Δόση Ινσουλίνης [U]	Μέση Ωριαία Δόση Ινσουλίνης [U]
0	15,9	0,66
5	17	0,70
10	18	0,75
20	18	0,75

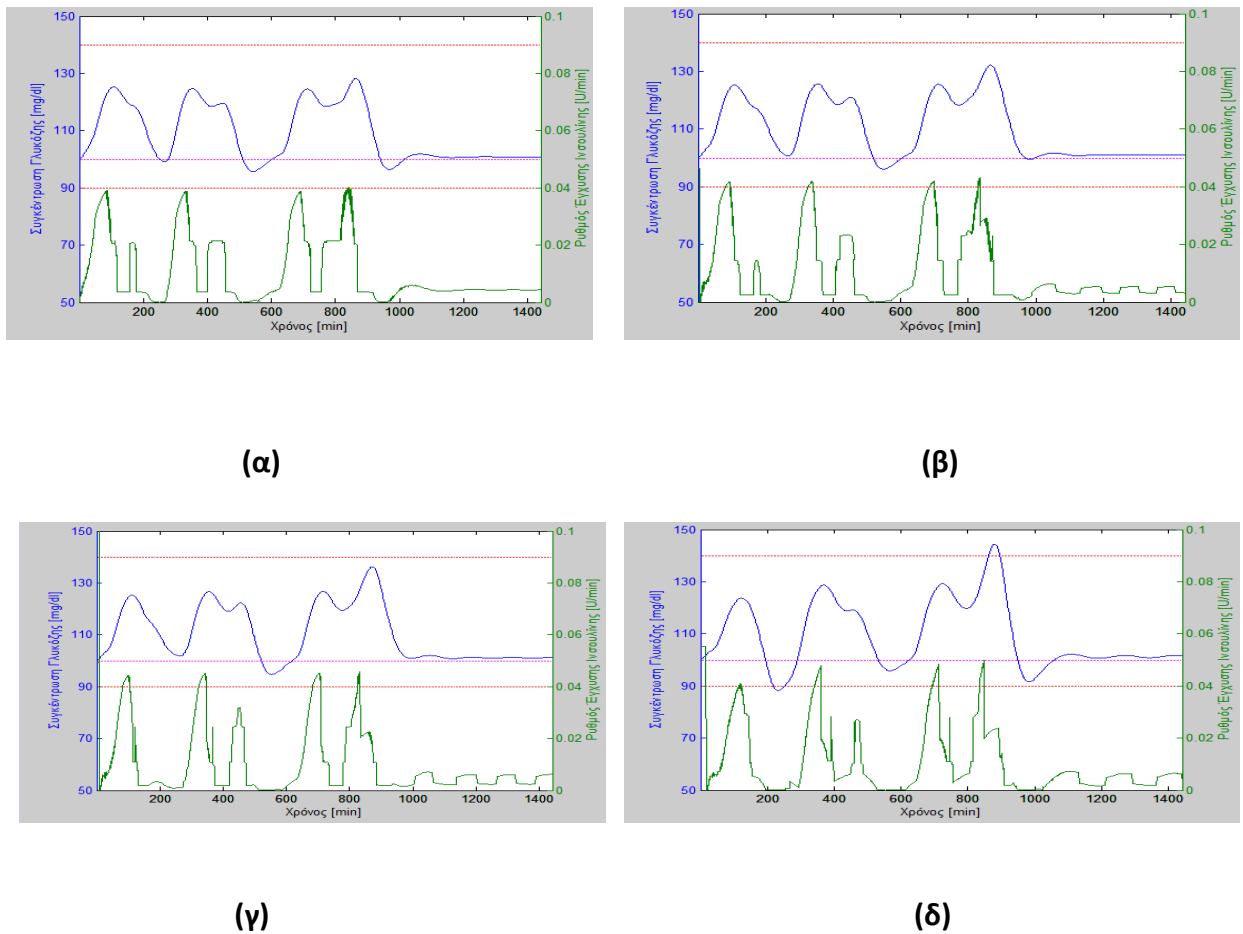


Σχήμα 6.3. Συγκέντρωση γλυκόζης και ο αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης για τον ΕΑΛ (α) χωρίς καθυστέρηση και για καθυστέρηση ίση με (β) 5 min, (γ) 10 min και (δ) 20 min

❖ Παράλληλος Συνδυασμός

Το **Σχήμα 6.4** παρουσιάζει σε κοινό διάγραμμα τη συγκέντρωση γλυκόζης (καμπύλη χρώματος μπλε) και τον αντίστοιχο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης (καμπύλη χρώματος πράσινο) για κάθε τιμή καθυστέρησης (0, 5, 10 και 20 min).

Στον **Πίνακα 6.4** δίνονται οι τιμές της συνολικής ημερήσιας και της μέσης ωριαίας δόσης ινσουλίνης για κάθε τιμή καθυστέρησης.



Σχήμα 6.4: Συγκέντρωση γλυκόζης και ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης για το συνδυασμό **AOP - EAL** (α) χωρίς καθυστέρηση και για καθυστέρηση ίση με (β) 5 min, (γ) 10 min και (δ) 20 min

Πίνακας 6.4. Ημερήσια Δόση Ινσουλίνης – Μέση ωριαία δόση ινσουλίνης

Καθυστέρηση [min]	Ημερήσια Δόση Ινσουλίνης [U]	Μέση Ωριαία Δόση Ινσουλίνης [U]
0	14,6	0,60
5	14,7	0,61
10	14,3	0,59
20	14,9	0,62

6.3.4 Συγκριτική αποτίμηση της απόκρισης του συστήματος για τους τρεις διαφορετικούς ελεγκτές

Οι Πίνακες 6.5, 6.6. και 6.7, παρουσιάζουν το ποσοστό των τιμών κάθε ελεγκτή που βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων και αυτών που ξεπερνούν το άνω ή το κάτω επιτρεπτό όριο της γλυκόζης.

Πίνακας 6.5. Ποσοστό τιμών μέσα στα φυσιολογικά όρια (90 mg/dl<G<140 mg/dl)

ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ (min)	ΠΟΣΟΣΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΤΙΜΩΝ (%)			
	0	5	10	20
ΑΟΠ	92,9	90,2	87,3	82,3
ΕΑΛ	100	100	87,9	87,5
Παράλληλος συνδυασμός ΑΟΠ-ΕΑΛ	100	100	100	95,2

Πίνακας 6.6. Ποσοστό τιμών πάνω από τα φυσιολογικά όρια (G>140 mg/dl)

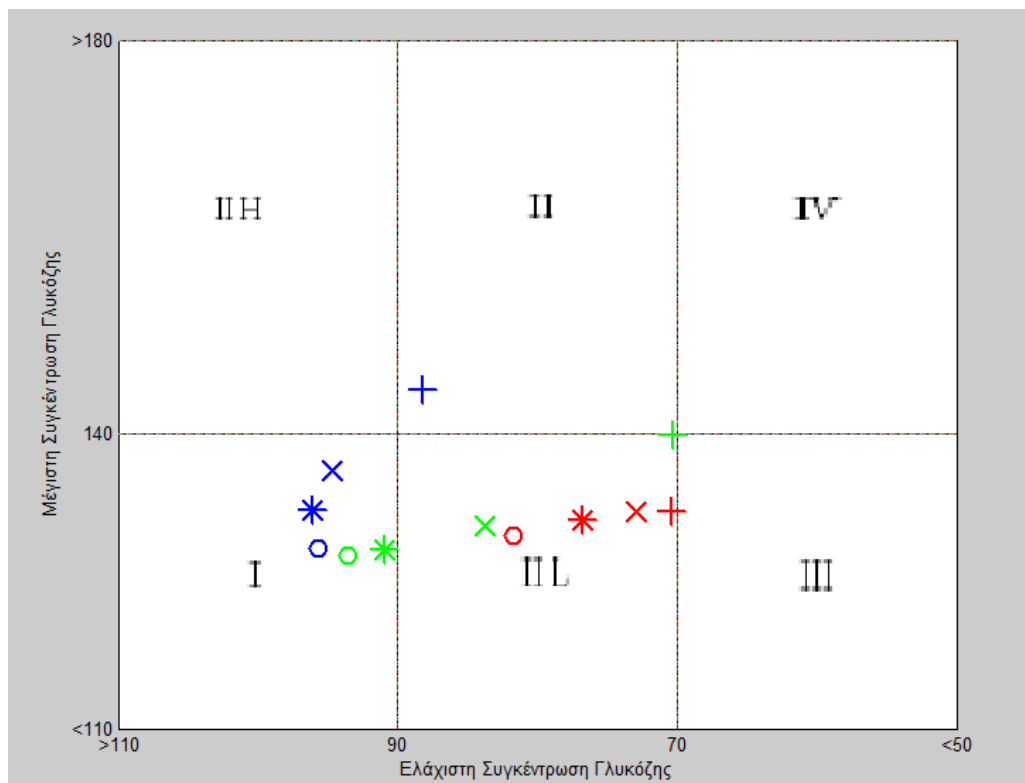
ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ (min)	ΠΟΣΟΣΤΟ ΤΙΜΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ (%)			
	0	5	10	20
ΑΟΠ	0	0	0	0
ΕΑΛ	0	0	0	0
Παράλληλος συνδυασμός ΑΟΠ-ΕΑΛ	0	0	0	2,3

Πίνακας 6.7. Ποσοστό τιμών κάτω από τα φυσιολογικά όρια (G<90 mg/dl)

ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ (min)	ΠΟΣΟΣΤΟ ΤΙΜΩΝ ΣΤΗΝ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ (%)			
	0	5	10	20
ΑΟΠ	7,1	9,8	12,7	17,7
ΕΑΛ	0	0	12,1	12,5
Παράλληλος συνδυασμός ΑΟΠ-ΕΑΛ	0	0	0	2,5

Το διάγραμμα που παρουσιάζεται στο **Σχήμα 6.5** βασίζεται στην τεχνική Control Variability Grid Analysis (CVGA) η οποία προτάθηκε το 2008 από τους L. Magni, D. Raimondo, C. Dalla Man, M. Breton, S. Patek, G. De Nicolao, C. Cobelli, B. Kovatchev για την αξιολόγηση των

ελεγκτών ομοιόστασης της γλυκόζης. Το διάγραμμα απεικονίζει την ελάχιστη και τη μέγιστη τιμή της γλυκόζης στη διάρκεια του πειράματος για κάθε ελεγκτή και για κάθε καθυστέρηση του αισθητήρα. Το διάγραμμα χωρίζεται σε περιοχές με βάση τις τιμές των μεγίστων και των ελαχίστων της γλυκόζης. Η περιοχή I εκφράζει τις τιμές που παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων ($\max < 140 \text{ mg/dl}$ και $\min > 90 \text{ mg/dl}$). Η περιοχή II εκφράζει τιμές γλυκόζης που ξεπερνούν τα φυσιολογικά όρια αλλά παραμένουν μεταξύ 70 και 180 mg/dl και υποδιαιρείται στην περιοχές II (low) ($\max < 140 \text{ mg/dl}$ και $\min < 90 \text{ mg/dl}$) και II H(igh) ($\max > 140 \text{ mg/dl}$ και $\min > 90 \text{ mg/dl}$). Οι περιοχές III και IV εκφράζουν τιμές που ξεπερνούν κατά πολύ τα φυσιολογικά όρια στην κατεύθυνση της υπεργλυκαιμίας και της υπογλυκαιμίας. Από τη δομή του διαγράμματος είναι φανερό ότι η περιοχή στην οποία επιθυμούμε να βρίσκονται οι τιμές είναι η περιοχή I (κάτω αριστερά).



Σχήμα 6.5. Συγκριτικό διάγραμμα των μεγίστων και των ελαχίστων τιμών κάθε ελεγκτή για όλες τις καθυστερήσεις του αισθητήρα. PID (κόκκινο), ΕΑΛ (πράσινο), Παράλληλος Συνδυασμός (μπλε) για καθυστέρηση 0 (○), 5 (*), 10 (×), 20 (+) λεπτά

Βιβλιογραφία

- B. Wayne Bequette, "A Critical Assessment of Algorithms and Challenges in the Development of a Closed-Loop Artificial Pancreas", *Diabetes Technology & Therapeutics*, Vol. 7/1, 2005
- L. Magni, D. Raimondo, C. Dalla Man, M. Breton, S. Patek, G. De Nicolao, C. Cobelli, B. Kovatchev, "Evaluating the Efficiency of Closed-Loop Glucose Regulation via Control-Variability Grid Analysis", *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 2/4, July 2008
- S. Patek, B. Wayne Bequette, M. Breton, B. Buckingham, E. Dassau, F. Doyle III, J. Lum, L. Magni, H. Zisser, "In silico Preclinical Trials: Methodology and Engineering Guide to Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes Mellitus", *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 3/2, March 2009

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7
Συμπεράσματα

7. Συμπεράσματα

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζεται η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από την *in silico* αξιολόγηση των ελεγκτών και τα συμπεράσματα που προκύπτουν για καθένα ξεχωριστά και η συγκριτική αποτίμηση της συμπεριφοράς τους. Το κεφάλαιο κλείνει με αναφορές σε μελλοντικές μεθόδους βελτιστοποίησης των ελεγκτών, σε εναλλακτικές μορφές ελέγχου και σε ζητήματα που ακόμα εκκρεμούν στη υλοποίηση του ΤΠ.

7.1 Αξιολόγηση της συμπεριφοράς των ελεγκτών

7.1.1 ΑΟΠ ελεγκτής

Ο ΑΟΠ ελεγκτής, λόγω της γραμμικότητάς του αντιμετωπίζει με ενιαίο τρόπο τόσο την υπεργλυκαιμία, όσο και την υπογλυκαιμία. Παρέχει ήπιο έλεγχο με την έννοια ότι οι μεταβολές της ινσουλίνης ακολουθούν μια ομαλή τροχιά και μεταβάλλονται ακολουθώντας πιστά την κίνηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης. Παρατηρούμε, όπως ήταν αναμενόμενο, ότι όσο αυξάνει η καθυστέρηση στη μέτρηση τόσο μεγαλώνει και ο χρόνος αντίδρασης του ΑΟΠ στις μεταβολές της γλυκόζης. Η απόκριση του συστήματος παρουσιάζει, όπως φαίνεται στα γραφήματα ταλαντώσεις μεγάλου πλάτους κατά την εμφάνιση μιας διαταραχής. Η χορήγηση μεγάλης ποσότητας ινσουλίνης για την αποφυγή της υπεργλυκαιμίας οδηγεί σε χαμηλές τιμές γλυκόζης, κάποιες από τις οποίες ξεπερνούν το όριο της υπογλυκαιμίας, μέχρι την επαναφορά τους κοντά στην επιθυμητή τιμή. Στην περίπτωση που λαμβάνεται υπόψη η καθυστέρηση στη μέτρηση της γλυκόζης, οι ταλαντώσεις εντείνονται με αποτέλεσμα μετά από κάθε διαταραχή ο διαβητικός να οδηγείται σε υπογλυκαιμία. Από το Σχήμα 6.5 παρατηρούμε ότι καμία τιμή του ΑΟΠ δε βρίσκεται στην επιθυμητή περιοχή. Ο ΑΟΠ σε κάθε περίπτωση καθυστέρησης, ακόμα και στη μηδενική, οδηγεί το σύστημα στην περιοχή της υπογλυκαιμίας αν και ποτέ δεν ξεπερνάει τα όρια της υπεργλυκαιμίας (περιοχή II L). Από την άλλη πλευρά όμως, ο ΑΟΠ παρουσιάζει πολύ ικανοποιητική συμπεριφορά κοντά στη μόνιμη κατάσταση οδηγώντας το σύστημα σε σύντομο χρονικό διάστημα κοντά στη θέση ισορροπίας και συντηρώντας το εκεί με τη χορήγηση μιας βασικής ποσότητας ινσουλίνης.

7.1.2 ΕΑΛ

Ο ΕΑΛ είναι μη γραμμικός ελεγκτής. Αυτό του δίνει τη δυνατότητα να αντιμετωπίζει με διαφορετική βαρύτητα τις καταστάσεις του συστήματος και να παρέχει λιγότερο ή περισσότερο ισχυρό έλεγχο. Στην προκειμένη περίπτωση ο ΕΑΛ επιλέχθηκε να δίνει μεγαλύτερο βάρος στην αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας γεγονός που μπορεί να παρατηρηθεί από τα γραφήματα της απόκρισής του. Παρατηρούμε ότι η ποσότητα της ινσουλίνης αυξάνεται απότομα με την εμφάνιση κάποιας διαταραχής, ενώ μειώνεται

απότομα μετά το πέρας της και έτσι διασφαλίζεται η αποκατάσταση της γλυκόζης χωρίς μεγάλες ταλαντώσεις γύρω από τη θέση ισορροπίας. Η καθυστέρηση στη μέτρηση αυξάνει το χρόνο αντίδρασης του στις μεταβολές της γλυκόζης, όπως ήταν αναμενόμενο. Ο ΕΑΛ παρέχει ισχυρό έλεγχο και παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στις μεταβολές της γλυκόζης με αποτέλεσμα να εμφανίζει διακυμάνσεις κατά τη μόνιμη κατάσταση με μικρές ταλαντώσεις γύρω από την επιθυμητή τιμή.

Το πρόβλημα των δύο διαταραχών

Στην περίπτωση δύο διαταραχών που συμβαίνουν σε κοντινούς χρόνους μεταξύ τους η απόκριση του ΕΑΛ παρουσιάζει μια ιδιαίτερη συμπεριφορά όταν λαμβάνεται υπόψη η καθυστέρηση στη μέτρηση της γλυκόζης. Παρατηρούμε ότι ενώ το τελευταίο γεύμα (σνακ) είναι το μικρότερο σε ποσότητα από όλα τα γεύματα το σύστημα οδηγείται στα όρια της υπεργλυκαιμίας και στη συνέχεια σε υπογλυκαιμία. Η απόκριση του ΕΑΛ σε μία διαταραχή παρουσιάζει, όπως φαίνεται στο **Σχήμα 6.3 (α)-(δ)** δύο τοπικά μέγιστα πριν την επαναφορά της στη θέση αναφοράς, σε αντίθεση με την απόκριση του ΑΟΠ ελεγκτή. Αυτό το φαινόμενο οφείλεται στο γεγονός ότι ο ΕΑΛ μειώνει απότομα την παροχή ινσουλίνης, μόλις η διαταραχή αρχίζει να φθίνει προκειμένου να αποφύγει την υπογλυκαιμία, με αποτέλεσμα η γλυκόζη να αυξάνεται για δεύτερη φορά πριν την τελική επαναφορά της. Η απόσταση των δύο τοπικών μεγίστων εξαρτάται από τη ποσότητα των υδατανθράκων του γεύματος και αυξάνεται όσο μεγαλύτερη είναι αυτή. Αν η επόμενη διαταραχή, ακόμα και μικρή, εμφανιστεί κοντά στο δεύτερο μέγιστο, όπως συμβαίνει στο προφίλ του γεύματος που χρησιμοποιείται με το δείπνο και το σνακ πριν τον ύπνο, η ινσουλίνη που πρέπει να χορηγηθεί για την αντιμετώπισή της είναι αυξημένη λόγω της ήδη υπάρχουσας τάσης της γλυκόζης να αυξηθεί. Στην περίπτωση μηδενικής ή μικρής καθυστέρησης το ζήτημα αυτό αντιμετωπίζεται επιτυχώς από τον ΕΑΛ. Ωστόσο, η ύπαρξη μεγαλύτερης καθυστέρησης (10 ή 20 min) οδηγεί στην απόκριση που φαίνεται στα γραφήματα του ΕΑΛ, όπου δεν αποτρέπεται η υπογλυκαιμία. Στο Σχήμα 6.5 μπορεί να παρατηρηθεί ότι οι τιμές του ΕΑΛ για καθυστέρηση 10 και 20 min ξεφεύγουν κατά πολύ δεξιά από την επιθυμητή περιοχή (περιοχή II L).

7.1.3 Παράλληλος Συνδυασμός ΑΟΠ – ΕΑΛ

Ο παράλληλος συνδυασμός των δύο παραπάνω ελεγκτών υιοθετεί τα προτερήματα του καθενός στις διαφορετικές φάσεις απόκρισης του συστήματος. Παρουσιάζει πολύ ικανοποιητική συμπεριφορά στη μόνιμη κατάσταση ακολουθώντας την απόκριση του ΑΟΠ ελεγκτή και ευαισθησία έναντι της υπογλυκαιμίας, όπως ο ΕΑΛ. Η αδυναμία του ΕΑΛ στην περίπτωση μεγάλης καθυστέρησης, η οποία δε θα ήταν δυνατό να αποφευχθεί μόνο με το συνδυασμό των δύο ελεγκτών αντιμετωπίζεται λόγω της κατάλληλης διαμόρφωσης του κέρδους K της ινσουλίνης. Ο παράλληλος συνδυασμός διατηρεί τη γλυκόζη μέσα στα

φυσιολογικά όρια ακόμα και για καθυστέρηση 10 min. Στην περίπτωση της καθυστέρησης των 20 min η γλυκόζη είναι εντός φυσιολογικών ορίων το 95,2% του χρόνου, ενώ οι τιμές που ξεφεύγουν παραμένουν πολύ κοντά στα όρια της υπεργλυκαιμίας και της υπογλυκαιμίας όπως φαίνεται στο Σχήμα 6.5.

7.1.4 Συγκριτική αξιολόγηση

Διατήρηση Γλυκόζης

Από την *in silico* αξιολόγηση των τριών ελεγκτών φαίνεται ότι ο παράλληλος συνδυασμός του ΑΟΠ ελεγκτή με τον ΕΑΛ με την επιπλέον βελτιστοποίηση του κέρδους *K* της ινσουλίνης συναρτήσει της καθυστέρησης παρουσιάζει την πιο αποτελεσματική συμπεριφορά. Αν και στην περίπτωση της καθυστέρησης των 20 min η συγκέντρωση της γλυκόζης ξεπερνά το όριο της υπεργλυκαιμίας, γεγονός που δε συμβαίνει στους άλλους δύο ελεγκτές, ο παράλληλος συνδυασμός είναι ο μοναδικός που ξεφεύγει κάτω από το όριο της υπογλυκαιμίας μόνο κατά 2,5%.

Χορήγηση Ινσουλίνης

Η ποσότητα της ινσουλίνης που χορηγούν οι ελεγκτές είναι αρκετά μικρή σε σχέση με αυτή που απαιτείται στην πραγματικότητα όταν ένας διαβητικός καταναλώνει τέσσερα γεύματα στη διάρκεια μιας ημέρας. Αυτό συμβαίνει γιατί η ποσότητα των υδατανθράκων του κανονικού προφίλ γευμάτων είναι μικρότερη από τη συνηθισμένη και προσαρμόζεται στις συνθήκες της κλινικής έρευνας. Επιπλέον, στην καθημερινότητα ενός διαβητικού, εκτός από την κατανάλωση φαγητού, πολλοί άλλοι παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση ή μείωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης.

Από τα αποτελέσματα μπορεί να παρατηρηθεί ότι ο παράλληλος συνδυασμός χρειάζεται να χορηγήσει τη μικρότερη ποσότητα ινσουλίνης για τη διατήρηση της γλυκόζης γεγονός που ενισχύει την ποιότητά του σε σχέση με τους δύο άλλους ελεγκτές.

Διακύμανση της Συγκέντρωσης Γλυκόζης

Από τα γραφήματα της απόκρισης των ελεγκτών φαίνεται ότι ο παράλληλος συνδυασμός περιορίζει τη διακύμανση και τις ταλαντώσεις της συγκέντρωσης της γλυκόζης μετά την εμφάνιση κάποιας διαταραχής σε σχέση με τους άλλους ελεγκτές. Ακολουθεί ο ΕΑΛ που παρουσιάζει πολύ καλή συμπεριφορά σε μικρές καθυστερήσεις, ενώ ο ΑΟΠ ακόμα και για μικρή καθυστέρηση δε μπορεί να αποφύγει τη μεγάλη ταλάντωση πριν την επαναφορά της γλυκόζης στη θέση ισορροπίας.

7.1.5 Αξιολόγηση των ελεγκτών σε κλινικό περιβάλλον

Για την εξαγωγή πιο αξιόπιστων συμπερασμάτων απαιτείται η αξιολόγηση των ελεγκτών σε

κλινικό περιβάλλον, έτσι ώστε να αναδειχθούν τα πλεονεκτήματα και οι αδυναμίες τους σε συνθήκες πολύ πιο κοντά στην πραγματικότητα. Κατά την κλινική αξιολόγηση η έξοδος των ελεγκτών που τώρα είναι συνεχής συνάρτηση του χρόνου (συνεχής έγχυση ινσουλίνης) θα τροποποιηθεί, έτσι ώστε να προσαρμοστεί στις τεχνικές προδιαγραφές της αντλίας έγχυσης που θα χρησιμοποιηθεί.

7.2 Κοιτάζοντας στο μέλλον

7.2.1 Βελτιστοποίηση ελεγκτών

Οι απαιτήσεις που πρέπει να πληροί ο αλγόριθμος ελέγχου του ΤΠ είναι, όπως είδαμε, ιδιαίτερα αυξημένες. Καθένας από τους παραπάνω ελεγκτές έχει πολλά περιθώρια βελτιστοποίησης της απόδοσής του, έτσι ώστε να ανταποκρίνεται πιο αποτελεσματικά στην πολυπλοκότητα του ρυθμιστικού συστήματος γλυκόζης - ινσουλίνης και να προσομοιώνει καλύτερα τη δυναμική συμπεριφορά της γλυκόζης αλλά και της ινσουλίνης. Πολλές τεχνικές βελτιστοποίησης έχουν ήδη εφαρμοστεί στη βιβλιογραφία και έχουν παρουσιάσει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Μια μέθοδος προς αυτήν την κατεύθυνση είναι η χρήση μεταβλητής στο χρόνο τιμής αναφοράς αντί της σταθερής τιμής $G_{ref} = 100$ mg/dl. Είναι αναμενόμενο ότι μετά την κατανάλωση γεύματος, η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα θα αυξηθεί, όπως συμβαίνει και σε κάθε υγιή άνθρωπο. Η τιμή αναφοράς μπορεί να προσομοιώνει τη φυσιολογική πορεία που θα έπρεπε να παρουσιάσει η γλυκόζη. Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται το σφάλμα μεταξύ πραγματικής και επιθυμητής τιμής κατά τη διάρκεια της διαταραχής και μπορεί ένας πιο ήπιος έλεγχος να καθοδηγήσει το σύστημα χωρίς την ανάγκη απότομων μεταβολών που κινδυνεύουν να οδηγήσουν στην υπογλυκαιμία.

Όσον αφορά τον ΑΟΠ ελεγκτή, αναφέρθηκε ότι η παρουσία του όρου ολοκληρώματος αν και μηδενίζει το μόνιμο σφάλμα, στη περίπτωση του διαβήτη χειροτερεύει την απόκριση του συστήματος επειδή λαμβάνει υπόψη τον παρελθόντα χρόνο με ισότιμο τρόπο. Προς αυτήν την κατεύθυνση εκτός της πλήρους αφαίρεσης του όρου ολοκληρώματος έχει προταθεί και η μέθοδος fading memory, όπου το πρόσφατο παρελθόν της γλυκόζης λαμβάνεται υπόψη με μεγαλύτερη βαρύτητα σε σχέση με το παλαιότερο. Με αυτόν τον τρόπο αντιμετωπίζεται καλύτερα μια διαρκής υπεργλυκαιμία χωρίς όμως να επηρεάζεται η απόκριση του συστήματος από διαταραχές που έχουν συμβεί στο μακρινό παρελθόν κι έχουν εξαλειφθεί επιτυχώς.

Οι ΕΑΛ χαρακτηρίζονται για την πολυπλοκότητα της δομής τους και τη σύνθετη λειτουργία τους. Η εμπειρική ρύθμιση των παραμέτρων τους δε μπορεί να διασφαλίσει τη βέλτιστη επιλογή τους, για το λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί μαθηματικές τεχνικές βελτιστοποίησής τους, αλλά και μέθοδοι αναπαράστασης της δομής των ΕΑΛ, έτσι ώστε διευκολύνεται η προσαρμογή των παραμέτρων της αλλά και να γίνεται πιο αποδοτική η λειτουργία τους.

Επιπλέον, η συστηματικότερη παρατήρηση του φυσιολογικού ρυθμιστικού συστήματος της γλυκόζης και η εξαγωγή λεπτομερέστερων συμπερασμάτων και αριθμητικών δεδομένων θα συμβάλλει στην ανάπτυξη πιο αποδοτικών και πιο αξιόπιστων ΕΑΛ.

Όσον αφορά το συνδυασμό των δύο ελεγκτών, οι επιλογές τόσο ως προς την αρχιτεκτονική, όσο και ως προς την επιλογή των παραμέτρων είναι πολλές. Ο παράλληλος συνδυασμός μπορεί να αξιοποιήσει τα θετικά στοιχεία κάθε ελεγκτή στις διαφορετικές φάσεις απόκρισης του συστήματος. Η ακόμα μεγαλύτερη παρατήρηση της συμπεριφοράς των δύο ελεγκτών και η αξιολόγησή τους σε περισσότερα δυνατά σενάρια (προφίλ γευμάτων, καθυστερήσεις, θόρυβος κ.λπ.) θα δώσει συμπεράσματα που μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά την απόδοσή του.

7.2.2 Νέες μορφές ελέγχου

Η θεωρία των ΕΑΛ γνωρίζει τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερη ανάπτυξη, αλλά και πολλές αρνητικές κριτικές. Η επιστημονική κοινότητα είναι διχασμένη ως προς την αποτελεσματικότητά τους, αλλά ακόμα περισσότερο ως προς την αναγκαιότητα της ύπαρξής τους. Το σίγουρο είναι πως οι ΕΑΛ παρ' όλες τις ευκολίες που παρέχουν δεν αποτελούν λύση για κάθε είδους πρόβλημα. Η επιλογή των παραμέτρων τους είναι μια περίπλοκη διαδικασία που δύσκολα θα αποκοπεί από την υποκειμενικότητα της κρίσης του σχεδιαστή και αυτό είναι από μόνο του μια απόκλιση από την επιστημονική αντιμετώπιση του προβλήματος. Ταυτόχρονα, οι ΑΟΠ ελεγκτές, ενώ παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα ως προς τη σταθερότητά τους και την ευκολία της υλοποίησής τους αποδεικνύονται ανεπαρκείς στις περιπτώσεις συστημάτων με μη γραμμικότητες και ασάφειες. Ο παράλληλος συνδυασμός τους, όπως χρησιμοποιείται στις έρευνες σήμερα και όπως χρησιμοποιήθηκε και στην παρούσα εργασία παρουσιάζει μια πιο ικανοποιητική συμπεριφορά αλλά δεν παύει να αποτελεί μια συντηρητική μορφή ελέγχου που δε μπορεί να ενσωματώσει νέους τρόπους αντιμετώπισης των προβλημάτων, διαφορετικές οπτικές του χώρου κατάστασης ενός συστήματος υψηλής τάξης και της έννοιας της επιθυμητής τροχιάς που πρέπει να προσεγγίσει και να ακολουθήσει.

Η θεωρία των συστημάτων αυτομάτου ελέγχου έχει προχωρήσει πολύ τα τελευταία χρόνια και η χρήση τους στις τεχνολογικές εφαρμογές είναι πλέον μια αυτονόητη πραγματικότητα. Νέοι αλγόριθμοι που ξεφεύγουν από την έννοια του κλασικού ελέγχου αναπτύσσονται για την αντιμετώπιση μη γραμμικών ή/και ασαφών συστημάτων που χαρακτηρίζονται από ισχυρές και απρόσμενες διαταραχές. Βασική κατεύθυνση είναι η επίτευξη σθεναρού ελέγχου, ελέγχου δηλαδή που παραμένει ανεπηρέαστος στις μεταβολές των παραμέτρων του συστήματος και διασφαλίζει την προσέγγιση της επιθυμητής συμπεριφοράς ακόμα κι αν δεν είναι πλήρως γνωστές οι μαθηματικές σχέσεις που το περιγράφουν. Τεχνικές βέλτιστου ελέγχου και τεχνικές που αντιμετωπίζουν τις επιθυμητές τροχιές ως επιφάνειες στον

πολυδιάστατο χώρο κατάστασης ενός συστήματος υψηλής τάξης (Variable Structure Control) είναι περισσότερο ικανές να διασφαλίσουν και να αποδείξουν μαθηματικά τόσο τη σθεναρότητα, όσο και την ευστάθεια ενός συστήματος.

Δεδομένου ότι το ρυθμιστικό σύστημα γλυκόζης - ινσουλίνης διαθέτει όλα εκείνα τα χαρακτηριστικά που διαμορφώνουν την ανάγκη των πιο απαιτητικών μορφών ελέγχου, οι παραπάνω τεχνικές θα μπορούσαν να υποσχεθούν πιθανά πολύ καλύτερα αποτελέσματα.

7.2.3 Τεχνητό Πάγκρεας

Οι μέχρι τώρα εξελίξεις στην εφαρμογή του Τεχνητού Παγκρέατος (ΤΠ) είναι ραγδαίες και αναμφίβολα σημαντικές, ωστόσο βρισκόμαστε ακόμη μακριά από τον τελικό στόχο, την υλοποίηση ενός πλήρως αυτόματου και αξιόπιστου συστήματος κλειστού βρόχου που θα εγγυάται τη φυσιολογική ρύθμιση της γλυκόζης χωρίς να απαιτείται η μεσολάβηση του ανθρώπινου παράγοντα.

Αν και αυτός είναι ο τελικός στόχος, θα ήταν λάθος να παραβλέψει κανείς τα ενδιάμεσα στάδια που θα μπορούσαν παρ' όλες τις ελλείψεις τους να βελτιώσουν σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό τη ζωή και τη θεραπευτική πορεία ενός ατόμου με ΣΔ. Ήδη γίνονται έρευνες πάνω σε συστήματα μερικώς κλειστού βρόχου, ακόμα και ανοιχτού στα οποία ο διαβητικός ενημερώνει το σύστημα για την ώρα και την ποσότητα του γεύματος ή έχει τη δυνατότητα να παρέμβει λαμβάνοντας επιπλέον δόσεις ινσουλίνης αν αυτό κρίνεται αναγκαίο. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί ότι και μόνο η δυνατότητα συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης και συνεχούς παροχής ινσουλίνης, παρόλα τα προβλήματα που ακόμα αντιμετωπίζουν οι αισθητήρες και οι αντλίες, μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τη ρύθμιση της γλυκόζης του και να αποτρέψει σε μεγαλύτερο ποσοστό τα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Μια πρώτη προσέγγιση προς την κατεύθυνση αυτή είναι η ανάπτυξη ενός συστήματος για χρήση από τους διαβητικούς κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ο έλεγχος τη νύχτα είναι αρκετά πιο εύκολος σε σχέση με την ημέρα όπου λόγω των πολλαπλών διαταραχών (φαγητό, άσκηση, στρες κλπ) η γλυκόζη παρουσιάζει εξαιρετικά δυναμική συμπεριφορά. Η ρύθμιση της γλυκόζης κατά τη διάρκεια του ύπνου δεν είναι ένα δευτερεύον ζήτημα καθότι βελτιώνει τη συνολική συμπεριφορά της γλυκόζης και εξασφαλίζει φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο ξεκίνημα της ημέρας.

Ανοιχτά ζητήματα

Τα ανοιχτά ζητήματα εξακολουθούν να είναι πολλά και οι απαιτήσεις αυξάνουν.

Αισθητήρες

Η ανάπτυξη αξιόπιστων και σταθερών αισθητήρων είναι κλειδί στην εξέλιξη του ΤΠ. Η μείωση ή και εξάλειψη των καθυστερήσεων θα οδηγήσουν σε πιο ευσταθή συστήματα με

δυνατότητα πιο έγκαιρου και αποτελεσματικού ελέγχου.

Έγχυση Γλυκαγόνης

Μέχρι σήμερα, οι ελεγκτές τροφοδοτούνται με το προφίλ της συγκέντρωσης της γλυκόζης και με βάση αυτή την πληροφορία αποφασίζουν για την ποσότητα της ινσουλίνης που πρέπει να χορηγηθεί. Ο ελεγκτής έχει τρόπο να μειώσει τη συγκέντρωση της γλυκόζης χορηγώντας περισσότερη ινσουλίνη, δεν έχει όμως τρόπο να αυξήσει άμεσα τη συγκέντρωση της γλυκόζης παρά μόνο διακόπτοντας την έγχυση ινσουλίνης και περιμένοντας μέχρι η γλυκόζη να αρχίσει να αυξάνεται. Σε έναν υγιή άνθρωπο, η αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας γίνεται τόσο με τη μείωση παραγωγής ινσουλίνης, όσο και με την αύξηση παραγωγής γλυκαγόνης. Αν και για πολλούς η μονομερής αυτή λειτουργία των ελεγκτών θεωρείται αρκετή, έρευνες έχουν στραφεί και προς την πιθανότητα προσθήκης υποκατάστατων της γλυκόζης ή της γλυκαγόνης ως επιπλέον μέτρο ασφάλειας.

In silico περιβάλλον

Ένα άλλο πεδίο που χρειάζεται βελτίωση είναι το *in silico* περιβάλλον, στο οποίο αξιολογούνται οι ελεγκτές. Η ανάπτυξη μοντέλων αντιπροσωπευτικότερων της λειτουργίας του πραγματικού ρυθμιστικού συστήματος γλυκόζης - ινσουλίνης θα λειτουργήσει ενισχυτικά στην αξιολόγηση των ελεγκτών πριν την εφαρμογή τους σε κλινικές έρευνες. Αντίστοιχα, στην περίπτωση επιλογής της υποδόριας οδού για τη μέτρηση της γλυκόζης και την έγχυση της ινσουλίνης, το *in silico* περιβάλλον θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη κατά το δυνατόν τις τρέχουσες αδυναμίες των αισθητήρων και των αντλιών (καθυστερήσεις, θόρυβος, αποκλίσεις στις μετρήσεις κ.λπ.), όπως και να περιλαμβάνει ένα ακόμα πιο αντιπροσωπευτικό μοντέλο προσομοίωσης της απορρόφησης της υποδόριας ινσουλίνης και των υδατανθράκων στο πλάσμα του αίματος. Μια βασική προσθήκη που λείπει συνήθως από το *in silico* περιβάλλον είναι η μοντελοποίηση της επίδρασης της πρακτικής άσκησης στην ομοιοστάση της γλυκόζης. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει έρευνες προς αυτήν την κατεύθυνση κι έχουν αναπτυχθεί μοντέλα προσομοίωσης τα οποία χρησιμοποιούνται ως επέκταση των ήδη υπαρχόντων μοντέλων του συστήματος γλυκόζης - ινσουλίνης. Στις έρευνες έχει χρησιμοποιηθεί κατά βάση το μοντέλο του Bergman (minimal model) κι έχει επεκταθεί με διαφορετικούς τρόπους από τους A. Roy, R. Parker (minimal exercise model – 2007) και τους M. Derouich, A. Boutayeb (2002). Με λίγα λόγια, το *in silico* περιβάλλον οφείλει να προσεγγίζει, όσο γίνεται περισσότερο την πραγματικότητα, έτσι ώστε να συμβάλλει και στην ανάπτυξη καλύτερων ελεγκτών, αλλά και στην ασφαλέστερη αξιολόγησή τους πριν την εφαρμογή στις κλινικές έρευνες.

Κριτήρια αξιολόγησης

Τα κριτήρια αξιολόγησης των ελεγκτών στο *in silico* περιβάλλον πρέπει να αποκτήσουν πιο συγκεκριμένα και αυστηρά χαρακτηριστικά. Οι αποκλίσεις μεταξύ της *in silico* και της

κλινικής αξιολόγησης είναι ακόμα πολύ μεγάλες με αποτέλεσμα ελεγκτές που θεωρούνται αξιόπιστοι μετά από την *in silico* προσομοίωση, να αποδεικνύονται ανεπαρκείς στην πραγματικότητα. Αν και είναι προφανές ότι όσο και να εξελιχθεί το *in silico* περιβάλλον, δε θα μπορέσει ποτέ να ταυτιστεί με το κλινικό, τα κριτήρια αξιολόγησης μπορούν να διαμορφωθούν έτσι ώστε να λαμβάνουν υπόψη τις αποκλίσεις και να αποτελούν ένα πιο αξιόπιστο φιλτράρισμα των ελεγκτών εκείνων που θα εφαρμοστούν στις κλινικές έρευνες.

Βιβλιογραφία

- R. Hovorka, M. Wilinska, L. Chassin, D. Dunger, "Roadmap to the artificial pancreas", *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol. 74, 178-182, 2006
- A. Roy, R. Parker, "Dynamic Modeling of Exercise on Plasma Glucose and Insulin Levels", *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 1/3, May 2007
- M. Derouich, A. Boutayeb, "The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin", *Journal of Biomechanics*, Vol. 35, 911-917, 2002
- B. Wayne Bequette, "A Critical Assessment of Algorithms and Challenges in the Development of a Closed-Loop Artificial Pancreas", *Diabetes Technology & Therapeutics*, Vol. 7/1, 2005

