



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

**Ανάπτυξη Αναλογικού-Ολοκληρωτικού-Διαφορικού
Αλγορίθμου για τον Έλεγχο της Συγκέντρωσης της Γλυκόζης
σε Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

ΘΕΟΔΩΡΑΣ Α. ΓΑΛΑΝΗ

Επιβλέπουσα : Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2010



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

**Ανάπτυξη Αναλογικού-Ολοκληρωτικού-Διαφορικού
Αλγορίθμου για τον Έλεγχο της Συγκέντρωσης της Γλυκόζης
σε Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

ΘΕΟΔΩΡΑΣ Α. ΓΑΛΑΝΗ

Επιβλέπουσα : Κωνσταντίνα Σ. Νικήτα

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 29^η Σεπτεμβρίου 2010.

.....

Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

.....

Γεώργιος Ματσόπουλος
Επ. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....

Νικόλαος Ουζούνογλου
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2010

.....
Θεοδώρα Α. Γαλάνη
Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Θεοδώρα Α. Γαλάνη, 2010.

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

Οι εξελίξεις στον τομέα των Συστημάτων Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης και αντλιών έγχυσης ινσουλίνης καθιστούν ρεαλιστική την ανάπτυξη εξωτερικού “Τεχνητού Παγκρέατος”. Το “Τεχνητό Πάγκρεας” είναι ένα σύστημα γλυκαιμικού ελέγχου κλειστού βρόχου και βρίσκει εφαρμογή κυρίως σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔ Τύπου 1), που χαρακτηρίζονται από ελλιπή παραγωγή ινσουλίνης. Αποτελείται από: i) τον αισθητήρα συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης, ii) την αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης και iii) κατάλληλο αλγόριθμο ελέγχου.

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η σχεδίαση, η ανάπτυξη και η σύγκριση δύο αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης, οι οποίοι βασίζονται σε Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό (ΑΟΔ) ελεγκτή. Συγκεκριμένα, αναπτύχθηκε ΑΟΔ ελεγκτής με σταθερές παραμέτρους και αυτοσυντονιζόμενος ΑΟΔ ελεγκτής, ο οποίος συνδυάζεται με κατάλληλο αλγόριθμο ενημέρωσης των παραμέτρων σε πραγματικό χρόνο. Οι ελεγκτές γλυκόζης χρησιμοποιούν την υποδόρια οδό (υποδόριες καταγραφές γλυκόζης-υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης). Για την αξιολόγηση των αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης χρησιμοποιήθηκε κατάλληλο υπολογιστικό μοντέλο (UVA simulator), το οποίο έχει λάβει έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ για προκλινικές δοκιμές σε ζώα, ενώ διατίθεται προς ερευνητική χρήση προσομοιώνοντας 10 παιδιά, 10 έφηβους και 10 ενήλικες με ΣΔ Τύπου 1. Εξετάστηκαν ως προς την ικανότητα τους να διαχειρίζονται διαταραχές γευμάτων, καθυστερήσεις και ανακρίβειες κατά τη μέτρηση της γλυκόζης, καθυστερήσεις κατά την επίδραση της υποδόριας ινσουλίνης, διαφορετικές συμπεριφορές του μεταβολισμού γλυκόζης που υφίστανται μεταξύ των ατόμων με ΣΔ Τύπου 1 (inter-patient variability) καθώς και στο ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας (intra-patient variability). Συμπερασματικά, καλύτερη απόδοση παρουσίασε ο αυτοσυντονιζόμενος ΑΟΔ ελεγκτής, επιτυγχάνοντας τις λιγότερες υπογλυκαιμίες.

Λέξεις Κλειδιά:

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1, Τεχνητό Πάγκρεας, Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός ελεγκτής, αυτοσυντονιζόμενος Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός ελεγκτής.

Abstract

Advances in the development of Continuous Glucose Monitoring Systems and insulin pumps make feasible the development of external artificial pancreas. The artificial pancreas is a closed loop glucose regulatory system and is mainly applied in subjects with Type 1 Diabetes Mellitus, who encounter severe lack of insulin production. The artificial pancreas consists of: i) a continuous glucose sensor, ii) a continuous insulin pump and iii) a control algorithm to adjust the insulin delivery rate based on the glucose signal.

The present diploma thesis aims to design, develop and compare two control algorithms for a closed loop glucose control system, which are based on a Proportional-Integral-Derivative (PID) controller. More specifically, a conventional PID controller and an adaptive PID controller, which is combined with an appropriate algorithm for on-line parameters' update, have been developed. Both controllers use the subcutaneous route (subcutaneous glucose monitoring-subcutaneous insulin delivery). For the *in silico* evaluation of control algorithms, an appropriate computational model (UVa simulator) has been used, simulating 10 children, 10 adolescent and 10 adults with Type 1 Diabetes Mellitus. The simulator has been accepted by Food and Drug Administration (FDA) as a substitute to animal trials for the preclinical testing of control strategies in artificial pancreas studies. The controllers are tested for their ability to handle meal disturbances, time lags and uncertainties during glucose measuring, time lags during subcutaneous insulin action, inter-patient and intra-patient variability. The adaptive PID controller has proven to be more efficient in preventing hypoglycemic events, thus providing superior performance.

Keywords:

Type 1 Diabetes Mellitus, Artificial Pancreas, Proportional-Integral-Derivative (PID) controller, adaptive Proportional-Integral-Derivative controller.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην καθηγήτριά μου κα. Κωνσταντίνα Νικήτα για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο σημαντικό ερευνητικό θέμα.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω την υποψήφια διδάκτορα κα. Κωνσταντία Ζαρκογιάννη για την καθοδήγησή της κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας, καθώς και για την άψογη συνεργασία μας.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου για τη στήριξη που μου παρείχαν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περιεχόμενα

Περίληψη	1
Abstract.....	3
Ευχαριστίες.....	5
Περιεχόμενα.....	7
Κατάλογος Σχημάτων.....	9
Κατάλογος Πινάκων	13
1. Σακχαρώδης Διαβήτης	15
1.1 Ομοιόσταση της γλυκόζης.....	15
1.2 Τύποι ΣΔ.....	18
1.3 Επιπλοκές ΣΔ	20
1.3.1 Βραχυπρόθεσμες επιπλοκές.....	20
1.3.2 Μακροπρόθεσμες επιπλοκές	21
1.4 Διάγνωση.....	23
1.5 Αντιμετώπιση	23
1.6 Στατιστικά για το ΣΔ	25
2. Γλυκαιμικός Έλεγχος.....	31
2.1 Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης	31
2.1.1 Συμβατικές διατάξεις.....	31
2.1.2 Συστήματα Συνεχούς Μέτρησης (Continuous Glucose Monitoring Systems, CGMS).....	32
2.1.3 Εμπορικά Συστήματα Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης.....	37
2.1.4 Αξιολόγηση των συστημάτων συνεχούς μέτρησης γλυκόζης.....	41
2.2 Χορήγηση ινσουλίνης.....	42
2.2.1 Πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης.....	42
2.2.2 Αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης	44
3. Τεχνητό Πάγκρεας	49
3.1 Το Τεχνητό Πάγκρεας	49
3.2 Αλγόριθμοι ελέγχου της γλυκόζης	51
3.2.1 Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής (ΑΟΔ, Proportional-Integral-Derivative Controller, PID)	51
3.2.2 Έλεγχος βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης (Model Predictive Control, MPC).....	55

3.2.3	Βέλτιστος Έλεγχος (Optimal Control)	59
3.2.4	Στρατηγική Ανάθεσης Πόλων (Pole-Assignment Strategy).....	60
3.2.5	Αυτοσυντονιζόμενος Έλεγχος (Self-Tuning Adaptive Control)	61
3.2.6	H_{∞} Ελεγκτής.....	62
3.2.7	Ελεγκτής βασισμένος στην Ασαφή Λογική (Fuzzy Logic).....	64
3.3	Αρχιτεκτονική στρωμάτων του τεχνητού παγκρέατος	68
3.4	Μοντέλα αξιολόγησης αλγορίθμων ελέγχου της γλυκόζης.....	72
3.4.1	Μοντέλο Hovorka.....	74
3.4.2	Εικονικό Μοντέλο Ασθενούς της Medtronic	75
3.4.3	Μοντέλο Sorensen	75
3.4.4	Μοντέλο Fabietti	76
3.4.5	Μοντέλο Dalla Man.....	77
3.4.6	UVa simulator	79
4.	Σχεδίαση & Ανάπτυξη Ελεγκτών Γλυκόζης.....	83
4.1	Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής (ΑΟΔ, Proportional-Integral-Derivative, PID controller).....	83
4.2	Αυτοσυντονιζόμενος Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής	85
5.	In silico Αξιολόγηση Ελεγκτών Γλυκόζης	89
5.1	Συνθήκες in silico πειράματος.....	89
5.2	Αποτελέσματα	89
5.2.1	Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής.....	89
5.2.2	Αυτοσυντονιζόμενος Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής	95
5.2.3	Συγκριτική παρουσίαση αποτελεσμάτων για τους δύο ελεγκτές	100
6.	Συμπεράσματα.....	107
6.1	Συγκριτική αξιολόγηση ελεγκτών	107
6.2	Μελλοντικές ενέργειες για τη βελτιστοποίηση των ελεγκτών	109
6.3	Ανοικτά ζητήματα στην ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος	110
	Βιβλιογραφία	111

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1.1: Νησίδια του Langerhans [3].....	16
Σχήμα 1.2: Τα κύτταρα που περιέχονται στα νησίδια του Langerhans [2].	16
Σχήμα 1.3: Ομοιόσταση της γλυκόζης. Η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη έχουν αντίθετη δράση στο ήπαρ και στους άλλους ιστούς [2].	18
Σχήμα 1.4: Μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ [7].	22
Σχήμα 1.5: Η εξάπλωση του ΣΔ για άτομα 20-79 ετών ανά περιοχή, 2010 και 2030 [7].	25
Σχήμα 1.6: Εξάπλωση ΣΔ (% του πληθυσμού κάθε χώρας για άτομα ηλικίας 20-79), 2010 [7].	26
Σχήμα 1.7: Εξάπλωση ΣΔ (% του πληθυσμού κάθε χώρας για άτομα ηλικίας 20-79), 2030 [7].	26
Σχήμα 1.8: Νέα περιστατικά ΣΔ Τύπου 1 σε παιδιά 0-14 ετών (περιστατικά ανά 100 χιλιάδες πληθυσμού, ανά έτος), 2010 [7].	27
Σχήμα 1.9: Αριθμός θανάτων που σχετίζονται με ΣΔ (άτομα ηλικίας 20-79), 2010 [7].	28
Σχήμα 1.10: Μέση δαπάνη ανά άτομο για την αντιμετώπιση του ΣΔ (σε \$), 2010 [7].	29
Σχήμα 2.1: Συμβατική διάταξη μέτρησης γλυκόζης με λήψη αίματος από το ακροδάχτυλο [10].	32
Σχήμα 2.2: Αισθητήρες συνεχούς μέτρησης γλυκόζης: (a) εμφυτεύσιμος αισθητήρας με βελόνα, (b) ελάχιστα επεμβατικός αισθητήρας βασισμένος στη μέθοδο της μικροδιάλυσης, (c) μη επεμβατικός οπτικός αισθητήρας βασισμένος στη μέθοδο της φασματοσκοπίας [19].	32
Σχήμα 2.3: GlucoWatch G2 Biographer (Cygnum, Redwood City, CA) [20].	37
Σχήμα 2.4: Το σημερινό Guardian REAL-Time της Medtronic Minimed. Αριστερά: συσκευή παρακολούθησης των επιπέδων της γλυκόζης, Δεξιά: πομπός & αισθητήρας συνεχούς μέτρησης [21].	39
Σχήμα 2.5: DexCom STS-7 [22].	40
Σχήμα 2.6: FreeStyle Navigator [23].	40
Σχήμα 2.7: Δύο τύποι σύγχρονων προ-γενισμένων στυλό ινσουλίνης [27].	44
Σχήμα 2.8: Η ιστορία των αντλιών. Αριστερά: πρώτη αντλία, σε σχεδιασμό του Arnold Kadish. Δεξιά: πάνω πρώτη φορητή αντλία ινσουλίνης, κάτω σύγχρονο μοντέλο αντλίας ινσουλίνης [28].	45

Σχήμα 3.1: Σχηματικό διάγραμμα εξωτερικού τεχνητού παγκρέατος. Ο ελεγκτής συγκρίνει το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης με τη μέτρηση που δίνει ο αισθητήρας συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης. Η έξοδος του ελεγκτή ρυθμίζει το ρυθμό έγχυσης της ινσουλίνης από την αντλία. Η ινσουλίνη επηρεάζει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, τα οποία μετρώνται από τον αισθητήρα και τροφοδοτούνται ξανά στον ελεγκτή (feedback) [31].	49
Σχήμα 3.2: Σχηματική αναπαράσταση της εμφύτευσης του Long-Term Sensor System (LTSS, Minimed-Medtronic), ένα εμφυτεύσιμο τεχνητό β-κύτταρο [15].	51
Σχήμα 3.3: Σχηματικό διάγραμμα ενός PID ελεγκτή [32].	52
Σχήμα 3.4: Βηματική Απόκριση. Η χρονική υστέρηση ή “νεκρός χρόνος” του συστήματος (τ_{dead}), η σταθερά χρόνου (τ) και η μέγιστη τιμή της απόκρισης στη μόνιμη κατάσταση (Mu) για δεδομένη βηματική μεταβολή (Xo) στην είσοδο [33].	54
Σχήμα 3.5: Έλεγχος βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης (MPC). Κατά τη χρονική στιγμή t_k μια ακολουθία M βημάτων ελέγχου επιλέγεται για να ελαχιστοποιηθεί ένα κριτήριο επίδοσης, που αφορά την προβλεπόμενη έξοδο (y) για έναν ορίζοντα πρόβλεψης P , με δεδομένους περιορισμούς στη μεταβλητή ελέγχου (u). Ένα μοντέλο χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη της επίδρασης των τρεχόντων και μελλοντικών κινήσεων ελέγχου (ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης) στα μελλοντικά αποτελέσματα (συγκέντρωση γλυκόζης). Ένας βελτιστοποιητής καθορίζει το καλύτερο σύνολο βημάτων ελέγχου για τη διατήρηση των επιθυμητών επιπέδων της γλυκόζης, για τον ορίζοντα πρόβλεψης [31].	56
Σχήμα 3.6: Βασική Δομή του MPC [49].	57
Σχήμα 3.7: Διαμερισματικό μοντέλο της απορρόφησης της υποδόριας ινσουλίνης [55].	60
Σχήμα 3.8: Αρχιτεκτονική αυτοσυντονιζόμενου ελέγχου [55].	61
Σχήμα 3.9: Σύνθεση ενός H_∞ προβλήματος [59].	62
Σχήμα 3.10: Σύνθεση H_∞ προβλήματος [60].	63
Σχήμα 3.11: Σχηματικό διάγραμμα ενός Fuzzy Ελεγκτή [64].	64
Σχήμα 3.12: Παραδείγματα συναρτήσεων συμμετοχής. (a) s-function, (b) π-function, (c) z-function, (d-f) τριγωνικές versions, (g-i) τραπεζοειδείς versions, (j) επίπεδη π-function, (k) ορθογώνιο, (l) singleton [64].	66
Σχήμα 3.13: Σχήματα ελέγχου. (a) Άμεσος έλεγχος του συστήματος, (b) Έλεγχος με πρόσθια τροφοδότηση (στο σχήμα αυτό παραλείπεται το βέλος που υποδεικνύει τον κλειστό βρόχο για μεγαλύτερη ευκρίνεια), (c) Προσαρμοστικός έλεγχος με χρήση ασαφούς λογικής [64].	67
Σχήμα 3.14: Αρχιτεκτονική στρωμάτων του τεχνητού παγκρέατος. Τα διάφορα στρώματα λειτουργούν σε διαφορετικές χρονικές βαθμίδες: το κατώτερο στρώμα έχει να κάνει με τη διατήρηση της ασφάλειας, το μεσαίο με έλεγχο κλειστού-βρόχου σε πραγματικό χρόνο και το ανώτερο με το συντονισμό και την επίβλεψη σε καθημερινή	

βάση ή και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Τρεις βασικές λειτουργίες περιλαμβάνονται σε κάθε στρώμα: ο έλεγχος, η εκτίμηση και η διαχείριση δεδομένων. Η ροή των αποφάσεων είναι από πάνω προς τα κάτω και η ροή της πληροφορίας γίνεται από κάτω προς τα πάνω. Ένα στρώμα μπορεί να υπερκεράσει αποφάσεις που έχουν προταθεί από ανώτερο στρώμα, πχ για λόγους ασφαλείας [30].

.....69

Σχήμα 3.15: Control Variability Grid Analysis. Κάθε σημείο αναπαριστά τις ακραίες τιμές γλυκόζης ενός ατόμου, σε μία προκαθορισμένη χρονική περίοδο [70].70

Σχήμα 3.16: Ένας εικονικός πληθυσμός ατόμων με ΣΔ Τύπου 1 αποτελείται από ένα μοντέλο προσομοίωσης της ρύθμισης της γλυκόζης, συνοδευόμενο από “n” σύνολα παραμέτρων που αντιστοιχούν σε “n” εικονικούς ασθενείς. Ένας εικονικός πληθυσμός μπορεί να υποδιαιρεθεί σε ενήλικες με ΣΔ Τύπου 1, παιδιά με ΣΔ Τύπου 1, εγκύους με ΣΔ Τύπου 1, κλπ [71]......74

Σχήμα 3.17: Διάγραμμα ροής που αναπαριστά το μοντέλο γλυκόζης του Sorensen, με τα έξι φυσιολογικά διαμερίσματα από τα οποία αποτελείται [71].76

Σχήμα 3.18: Το μοντέλο του συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης κατά Dalla Man [73].77

Σχήμα 3.19: Το διαμερισματικό μοντέλο για το σύστημα της γλυκόζης (αριστερά) και της ινσουλίνης (δεξιά). Συμβολισμοί: G η συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος, G_p και G_i οι μάζες της γλυκόζης σε ταχέως και βραδέως εξισορροπούμενους ιστούς αντίστοιχα, V_g ο όγκος κατανομής της γλυκόζης, I η συγκέντρωση της ινσουλίνης πλάσματος, I_p και I_i οι μάζες της ινσουλίνης στο πλάσμα και στο ήπαρ αντίστοιχα, V_i ο όγκος κατανομής της ινσουλίνης [73].78

Σχήμα 3.20: Μοντέλα διεργασιών και στρατηγική συνάρτησης επιβολής: ενδογενής παραγωγή γλυκόζης (πάνω αριστερά), ρυθμός εμφάνισης γλυκόζης (πάνω δεξιά), χρησιμοποίηση της γλυκόζης (κάτω αριστερά), έκκριση ινσουλίνης (κάτω δεξιά). Τα εισερχόμενα βέλη συμβολίζουν τις μεταβλητές της συνάρτησης επιβολής, τα εξερχόμενα βέλη την έξοδο του κάθε μοντέλου [73].78

Σχήμα 3.21: Τα κύρια δομικά στοιχεία του UVA simulator: το μοντέλο γλυκόζης-ινσουλίνης, το μοντέλο προσομοίωσης του αισθητήρα γλυκόζης, ο προς αξιολόγηση ελεγκτής και το μοντέλο της αντλίας ινσουλίνης και της υποδόριας κινητικής της γλυκόζης [75]......79

Σχήμα 4.1: Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής με σταθερούς συντελεστές. Υλοποίηση στο περιβάλλον Simulink της Matlab.....85

Σχήμα 4.2: Σχηματικό διάγραμμα του αυτοσυντονιζόμενου ελέγχου που υλοποιήθηκε.....86

Σχήμα 4.3: Σχηματικό διάγραμμα μη γραμμικού αναλογικού νευρωνικού δικτύου, που βασίζεται στη δομή του PID ελεγκτή.86

- Σχήμα 4.4:** Αυτοσυντονιζόμενος Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Παραγωγικός Ελεγκτής, με κατάλληλο αλγόριθμο ενημέρωσης των παραμέτρων σε πραγματικό χρόνο. Υλοποίηση στο περιβάλλον Simulink της Matlab.88
- Σχήμα 5.1:** Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε καμπύλη) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη καμπύλη) για τους 10 ενήλικες, κατά τον έλεγχο με Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή. Τα σχήματα (a)-(j) αναφέρονται στους ενήλικους 1-10 αντίστοιχα.91
- Σχήμα 5.2:** Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε καμπύλη) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη καμπύλη) για τους 10 εφήβους, κατά τον έλεγχο με Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή. Τα σχήματα (a)-(j) αναφέρονται στους εφήβους 1-10 αντίστοιχα.93
- Σχήμα 5.3:** Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε καμπύλη) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη καμπύλη) για τα 10 παιδιά, κατά τον έλεγχο με Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή. Τα σχήματα (a)-(j) αναφέρονται στα παιδιά 1-10 αντίστοιχα.94
- Σχήμα 5.4:** Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε καμπύλη) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη καμπύλη) για τους 10 ενήλικες, κατά τον έλεγχο με αυτοσυντονιζόμενο Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή. Τα σχήματα (a)-(j) αναφέρονται στους ενήλικους 1-10 αντίστοιχα.96
- Σχήμα 5.5:** Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε καμπύλη) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη καμπύλη) για τους 10 εφήβους, κατά τον έλεγχο με αυτοσυντονιζόμενο Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή. Τα σχήματα (a)-(j) αναφέρονται στους εφήβους 1-10 αντίστοιχα.98
- Σχήμα 5.6:** Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε καμπύλη) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη καμπύλη) για τα 10 παιδιά, κατά τον έλεγχο με αυτοσυντονιζόμενο Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή. Τα σχήματα (a)-(j) αναφέρονται στα παιδιά 1-10 αντίστοιχα.99
- Σχήμα 5.7:** Πάνω: CVGA για τους 10 ενήλικες του UVa simulator, κατά τον έλεγχο με Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό Ελεγκτή. Κάτω: CVGA για τους 10 ενήλικες, κατά τον έλεγχο με Αυτοσυντονιζόμενο Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό Ελεγκτή. 104
- Σχήμα 5.8:** Πάνω: CVGA για τους 10 εφήβους του UVa simulator, κατά τον έλεγχο με Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό Ελεγκτή. Κάτω: CVGA για τους 10 εφήβους, κατά τον έλεγχο με Αυτοσυντονιζόμενο Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό Ελεγκτή. 105
- Σχήμα 5.9:** Πάνω: CVGA για τα 10 παιδιά του UVa simulator, κατά τον έλεγχο με Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό Ελεγκτή. Κάτω: CVGA για τα 10 παιδιά, κατά τον έλεγχο με Αυτοσυντονιζόμενο Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό Ελεγκτή. 106

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 3.1: Γραμμικό και Μη Γραμμικό MPC, τα χαρακτηριστικά τους [49].....	57
Πίνακας 3.2: Οι εννέα ζώνες του Control Variability Grid Analysis [70].	71
Πίνακας 4.1: Οι συντελεστές <i>K_p</i> , <i>K_i</i> και <i>K_d</i> του PID ελεγκτή για τους in silico ασθενείς του υπολογιστικού μοντέλου UVa.....	84
Πίνακας 4.1: Η σταθερά <i>a</i> , η πόλωση και οι ρυθμοί μάθησης <i>η_p</i> , <i>η_i</i> , <i>η_d</i> του αυτοσυντονιζόμενου PID ελεγκτή, για τους in silico ασθενείς του υπολογιστικού μοντέλου UVa.	88
Πίνακας 5.1: Το προφίλ γευμάτων που χρησιμοποιήθηκε.	89
Πίνακας 5.2: Μέση τιμή της γλυκόζης, τιμή της προγευματικής γλυκόζης, τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, ποσοστό φυσιολογικών τιμών (70-180 mg/dl), ποσοστό σε υπογλυκαιμία (<70 mg/dl), ποσοστό σε υπεργλυκαιμία (>180 mg/dl), Low Blood Glucose Index (LBGI), High Blood Glucose Index (HBGI), Risk Index και η τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης για τους δύο ελεγκτές που υλοποιήθηκαν, για τους 10 ενήλικες.....	101
Πίνακας 5.3: Μέση τιμή της γλυκόζης, τιμή της προγευματικής γλυκόζης, τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, ποσοστό φυσιολογικών τιμών (70-180 mg/dl), ποσοστό σε υπογλυκαιμία (<70 mg/dl), ποσοστό σε υπεργλυκαιμία (>180 mg/dl), Low Blood Glucose Index (LBGI), High Blood Glucose Index (HBGI), Risk Index και η τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης για τους δύο ελεγκτές που υλοποιήθηκαν, για τους 10 εφήβους.....	102
Πίνακας 5.4: Μέση τιμή της γλυκόζης, τιμή της προγευματικής γλυκόζης, τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, ποσοστό φυσιολογικών τιμών (70-180 mg/dl), ποσοστό σε υπογλυκαιμία (<70 mg/dl), ποσοστό σε υπεργλυκαιμία (>180 mg/dl), Low Blood Glucose Index (LBGI), High Blood Glucose Index (HBGI), Risk Index και η τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης για τους δύο ελεγκτές που υλοποιήθηκαν, για τα 10 παιδιά.....	103

Κεφάλαιο 1

Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μία μεταβολική ασθένεια, η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης του σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) και από διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών, είτε ως αποτέλεσμα ελαττωμένης έκκρισης ινσουλίνης, είτε λόγω ελάττωσης της ευαισθησίας των κυττάρων του σώματος στην ινσουλίνη, είτε λόγω και των δύο. Η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη που εκκρίνεται από το πάγκρεας και είναι απαραίτητη για τη μεταφορά της γλυκόζης στα κύτταρα. Όταν το πάγκρεας δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη ή η ινσουλίνη που παράγει δεν δρα σωστά, τότε η γλυκόζη δεν εισέρχεται στα κύτταρα και παραμένει στο αίμα, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της και την εκδήλωση της νόσου [1].

1.1 Ομοιόσταση της γλυκόζης

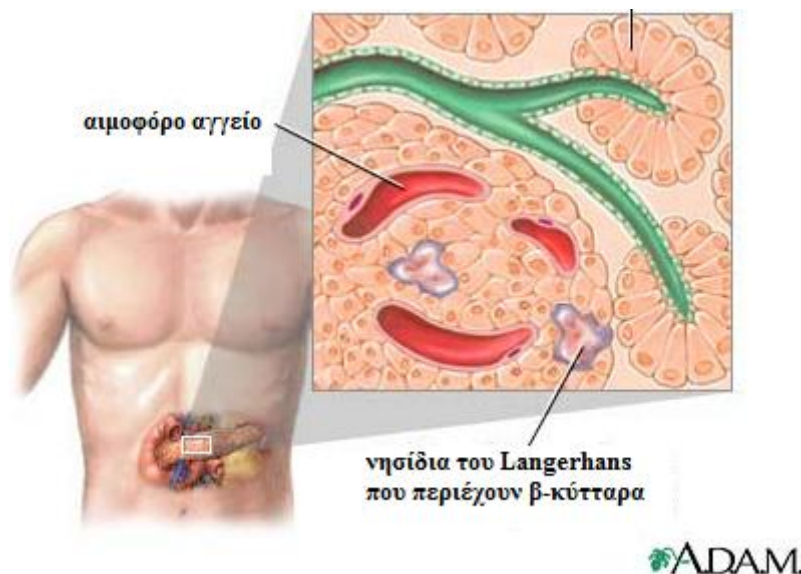
Η κύρια πηγή ενέργειας για τον ανθρώπινο οργανισμό είναι η γλυκόζη. Σχεδόν όλες οι τροφές μετατρέπονται από τον ανθρώπινο οργανισμό σε γλυκόζη, η οποία απορροφάται από το έντερο και διανέμεται σε όλα τα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, όπου χρησιμοποιείται για την παραγωγή ενέργειας [2].

Ο οργανισμός προσπαθεί να κρατήσει σταθερή την ποσότητα γλυκόζης που παρέχεται στα κύτταρα, διατηρώντας σταθερή την ποσότητα γλυκόζης στο αίμα. Συνεπώς, στην περίπτωση που υπάρξει περίσσεια γλυκόζης, η περίσσεια αυτή αποθηκεύεται στο ήπαρ και στους μύες με μορφή γλυκογόνου (μακριές “αλυσίδες” γλυκόζης). Όταν η γλυκόζη στο αίμα είναι σε χαμηλά επίπεδα, ο οργανισμός ενεργοποιεί γλυκόζη από το αποθηκευμένο γλυκογόνο ή/και διεγείρει το άτομο να καταναλώσει τροφή. Για να διατηρηθεί το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα σταθερό, το ανθρώπινο σώμα βασίζεται σε δύο ορμόνες που παράγονται από το πάγκρεας και έχουν αντίθετη δράση: την ινσουλίνη και τη γλυκαγόνη. Η ινσουλίνη συμβάλλει στη μείωση του επιπέδου της γλυκόζης στο αίμα και η γλυκαγόνη στην αύξηση [2].

Το πάγκρεας είναι ένας αδένας, ο οποίος βρίσκεται πίσω από το στομάχι και εκκρίνει ορμόνες και ένζυμα. Αποτελείται από δύο είδη ιστών: την εξωκρινή και την ενδοκρινή μοίρα [3].

Τα κύτταρα της εξωκρινούς μοίρας παράγουν χημικές ουσίες που ονομάζονται ένζυμα. Πρόκειται για πρωτεΐνες που εκκρίνονται στον δωδεκαδάκτυλο (το αρχικό τμήμα του λεπτού εντέρου) και βοηθούν στην πέψη της τροφής [3].

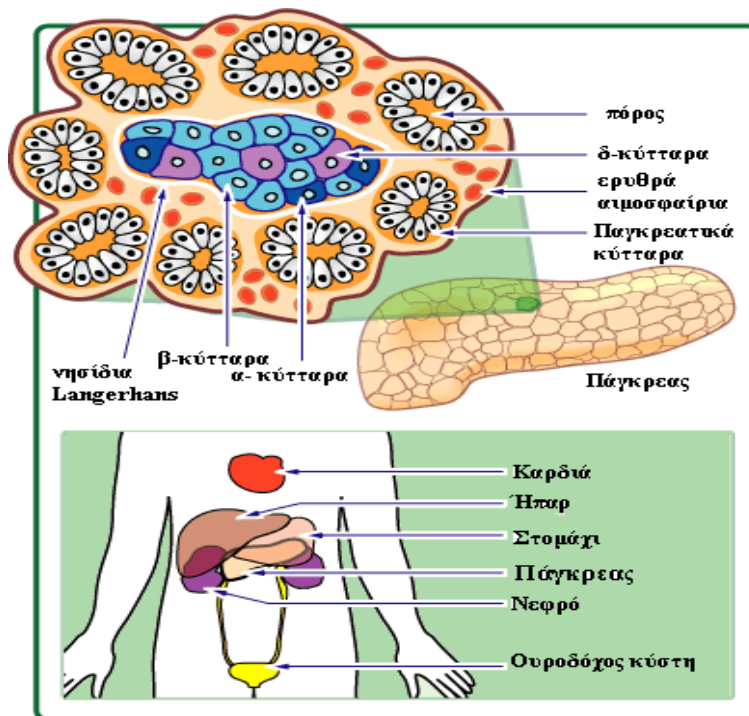
Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος αποτελείται από ομάδες κυττάρων που είναι γνωστές ως “νησίδια του Langerhans” (Σχήμα 1.1). Τα κύτταρα αυτά παράγουν και εκκρίνουν ορμόνες στην κυκλοφορία του αίματος [3].



Σχήμα 1.1: Νησίδια του Langerhans [3].

Τα νησίδια του Langerhans περιλαμβάνουν τρία κύρια είδη κυττάρων που παράγουν ορμόνες (Σχήμα 1.2):

- i. τα α-κύτταρα που παράγουν την ορμόνη γλυκαγόνη,
- ii. τα β-κύτταρα που παράγουν την ορμόνη ινσουλίνη,
- iii. τα δ-κύτταρα που παράγουν την ορμόνη σωματοστατίνη [3].



Σχήμα 1.2: Τα κύτταρα που περιέχονται στα νησίδια του Langerhans [2].

Πιο αναλυτικά, για τις ορμόνες που εκκρίνει το πάγκρεας σημειώνονται τα ακόλουθα:

- Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω παράγεται και εκκρίνεται από τα β-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων, στην ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος.

Πρόκειται για μία πρωτεΐνη-ορμόνη που περιλαμβάνει 51 αμινοξέα. Είναι απαραίτητη σχεδόν για όλα τα κύτταρα του οργανισμού, αλλά οι κύριοι στόχοι της είναι τα ηπατικά κύτταρα, τα λιπώδη κύτταρα και τα μυϊκά κύτταρα. Για αυτές τις τρεις κατηγορίες κυττάρων η ινσουλίνη έχει την εξής δράση:

- i. Διεγείρει το ήπαρ και τα μυϊκά κύτταρα για την αποθήκευση της γλυκόζης σε μορφή γλυκογόνου.
- ii. Διεγείρει τα λιπώδη κύτταρα προς την εναποθήκευση λίπους, από λιπαρά οξέα και γλυκερόλη.
- iii. Διεγείρει το ήπαρ και τα μυϊκά κύτταρα προς το σχηματισμό πρωτεϊνών από αμινοξέα.
- iv. Αναστέλλει τη σύνθεση γλυκόζης από τα ηπατικά κύτταρα και τα κύτταρα των νεφρών, από ενδιάμεσες ενώσεις μεταβολικών οδών (γλυκονεογένεση).

Συνεπώς, η ινσουλίνη βοηθά στην αποθήκευση των θρεπτικών συστατικών μετά από κάθε γεύμα, οδηγώντας σε μείωση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης, των λιπαρών οξέων και των αμινοξέων στο αίμα [2].

- Γλυκαγόνη

Η γλυκαγόνη, είναι μία άλλη πρωτεΐνη-ορμόνη, η οποία παράγεται και εκκρίνεται από τα α-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων. Η ορμόνη αυτή ελευθερώνεται από το πάγκρεας σε περιόδους νηστείας (fasting), ώστε ο οργανισμός να παράγει γλυκόζη. Η γλυκαγόνη δρα στα ίδια κύτταρα με την ινσουλίνη, αλλά έχει τα αντίθετα αποτελέσματα:

- i. Διεγείρει το ήπαρ και τους μύες να διασπάσουν αποθηκευμένο γλυκογόνο (γλυκογονόλυση) και την απελευθέρωση γλυκόζης.
- ii. Διεγείρει τη γλυκονεογένεση στο ήπαρ και στους νεφρούς.

Σε αντίθεση, λοιπόν, με την ινσουλίνη, η γλυκαγόνη διεγείρει την απελευθέρωση γλυκόζης από τις φυσικές αποθήκες του οργανισμού και αυξάνει τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα. Σε αντίθετη περίπτωση, τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος θα έπεφταν σε επικίνδυνα χαμηλά επίπεδα [2].

- Σωματοστατίνη

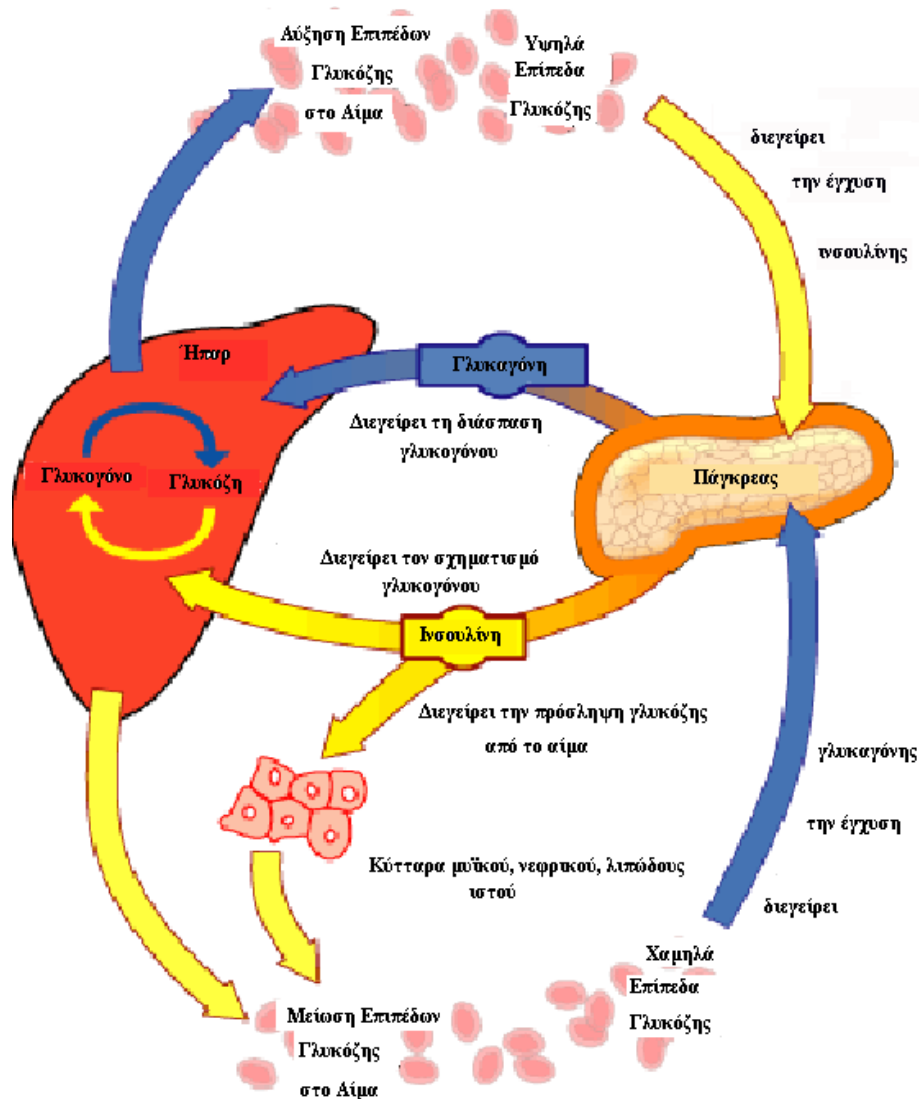
Η σωματοστατίνη ρυθμίζει την έκκριση και δράση άλλων ορμονών, όπως και την έκκριση ινσουλίνης και γλυκαγόνης [3].

Ως αποτέλεσμα των παραπάνω, γεννιέται το ερώτημα: πώς ο ανθρώπινος οργανισμός καταλαβαίνει πότε πρέπει να εκκρίνει γλυκαγόνη ή ινσουλίνη; Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκαγόνης αντισταθμίζονται στην κυκλοφορία του αίματος. Για παράδειγμα, αμέσως μετά από ένα γεύμα, το σώμα είναι έτοιμο να απορροφήσει γλυκόζη, λιπαρά οξέα και αμινοξέα από την τροφή. Η παρουσία αυτών των ουσιών στο έντερο διεγείρει τα β-κύτταρα του παγκρέατος να αποδεσμεύσουν ινσουλίνη στο αίμα και εμποδίζει τα α-κύτταρα του παγκρέατος να εκκρίνουν γλυκαγόνη. Τα επίπεδα της ινσουλίνης στο αίμα αρχίζουν να αυξάνουν και επιδρούν σε κύτταρα (κυρίως στα ηπατικά, λιπώδη και μυϊκά κύτταρα), ώστε να απορροφούν τα εισερχόμενα μόρια της γλυκόζης, των λιπαρών οξέων και των αμινοξέων. Αυτή η δράση της ινσουλίνης εμποδίζει τη συνεχώς αυξανόμενη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα (καθώς και των λιπαρών οξέων και αμινοξέων) και τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα διατηρούνται σταθερά [2].

Αντίθετα, όταν το άτομο βρίσκεται σε κατάσταση νηστείας, τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι πιο χαμηλά. Τα κύτταρα, όμως, έχουν ανάγκη από γλυκόζη για να συνεχίσουν τις λειτουργίες τους. Σε αυτή την περίπτωση, η πτώση στα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα διεγείρει την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος και εμποδίζει την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα. Τα επίπεδα της

γλυκαγόνης στο αίμα αυξάνουν. Η γλυκαγόνη επιδρά στο ήπαρ, στους μύες και στους νεφρούς για να ενεργοποιήσει τη μετατροπή του γλυκογόνου σε γλυκόζη (γλυκογονόλυση) και για να εκκριθεί η γλυκόζη στο αίμα. Με αυτό τον τρόπο, εμποδίζεται η δραστική μείωση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα [2].

Η αλληλεπίδραση των εκκρίσεων ινσουλίνης και γλυκαγόνης κατά τη διάρκεια της ημέρας, συμβάλλουν στη διατήρηση της γλυκόζης στο αίμα σε σταθερή συγκέντρωση, περίπου 90 mg ανά 100ml αίματος. Στο Σχήμα 1.3 παρατίθεται σχηματικά η επίδραση της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης στην ομοιόσταση της γλυκόζης στο αίμα [2].



Σχήμα 1.3: Ομοιόσταση της γλυκόζης. Η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη έχουν αντίθετη δράση στο ήπαρ και στους άλλους ιστούς [2].

1.2 Τύποι ΣΔ

Οι κυριότεροι τύποι ΣΔ είναι: ο ΣΔ Τύπου 1, ο ΣΔ Τύπου 2 και ο ΣΔ κίνησης. Η διάκριση αυτή γίνεται με βάση την αιτιολογία και την κλινική εικόνα της διαταραχής.

ΣΔ Τύπου 1

Ο ΣΔ Τύπου 1 συχνά ονομάζεται και ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης. Είναι αυτοάνοσο νόσημα και οφείλεται στην καταστροφή των κυττάρων του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη, δηλαδή των β-κυττάρων του παγκρέατος. Συνεπώς, τα β-κύτταρα παράγουν λίγη ή καθόλου ινσουλίνη, με αποτέλεσμα τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα να αυξάνονται. Η ακριβής αιτία εμφάνισης της νόσου δεν είναι απόλυτα κατανοητή. Πιθανώς γενετικοί ή περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στη καταστροφή των β-κυττάρων [1][2][7].

Ο ΣΔ Τύπου 1 μπορεί να προσβάλλει άτομα κάθε ηλικίας, αλλά συνήθως εμφανίζεται σε παιδιά ή σε εφήβους, σε ποσοστό 5-10% του συνόλου των ατόμων που πάσχουν από ΣΔ. Τα άτομα με ΣΔ Τύπου 1 χρησιμοποιούν ενέσεις ινσουλίνης σε ημερήσια βάση για τον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα [2].

Η εμφάνιση του ΣΔ Τύπου 1 είναι συχνά αιφνίδια και μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα όπως: πολυδιψία, συχνουρία, κούραση και έλλειψη ενέργειας, διαρκή πείνα, αιφνίδια απώλεια βάρους, αργή επούλωση πληγών, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις και θολή όραση [7].

ΣΔ Τύπου 2

Ο ΣΔ Τύπου 2 ονομάζεται επίσης και μη-ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης. Χαρακτηρίζεται από μειωμένη έκκριση και δράση της ινσουλίνης. Εμφανίζεται όταν το σώμα δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει την ινσουλίνη που παράγει το πάγκρεας, δηλαδή τα κύτταρα εμφανίζουν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Τα άτομα με αυτό τον τύπο του ΣΔ έχουν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα από τα φυσιολογικά. Ο ΣΔ Τύπου 2 μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματικός, και άρα να μη διαγνωστεί για πολλά χρόνια. Η διάγνωση συχνά γίνεται από επιπλοκές ή τυχαία, με βάση κάποιο τεστ γλυκόζης (αίματος ή ούρων) [1][2][7].

Ο ΣΔ Τύπου 2 εμφανίζεται στο 90-95% του συνόλου των διαβητικών και συνήθως σε ενήλικες άνω των 40 ετών, συχνότερα μεταξύ των 50 και 60 ετών [2]. Συνήθως, σχετίζεται με την παχυσαρκία (τη διατροφή και την έλλειψη σωματικής άσκησης), την αύξηση της ηλικίας και το οικογενειακό ιστορικό. Σε αντίθεση με τον ΣΔ Τύπου 1, τα άτομα που πάσχουν από ΣΔ Τύπου 2 δεν εξαρτώνται από εξωγενή παροχή ινσουλίνης, αλλά ίσως χρειαστούν ινσουλίνη για να ελέγξουν πιθανές υπεργλυκαιμίες, σε περίπτωση που αυτό δεν επιτευχθεί μέσω δίαιτας ή λήψης υπογλυκαιμικών παραγόντων από του στόματος [7].

ΣΔ κύησης

Εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο τύπος αυτός μοιάζει με τον ΣΔ Τύπου 2, καθώς χαρακτηρίζεται από μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και ελαττωμένη ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αρκετές ορμόνες εμποδίζουν σε ένα βαθμό τη δράση της ινσουλίνης και έτσι κάνουν τα κύτταρα λιγότερο ευαίσθητα στην ινσουλίνη που το ίδιο το άτομο παράγει. Ο τύπος αυτός μπορεί να αντιμετωπιστεί με ειδικές δίαιτες ή/και με πρόσθετες ενέσεις ινσουλίνης. Συνήθως, υποχωρεί μετά τον τοκετό, είναι δηλαδή αντιστρέψιμη νόσος [1][2].

Σήμερα, είναι γνωστό ότι ο ΣΔ κύησης εμφανίζεται στο 3-5% των κυήσεων και σχετίζεται με την παχυσαρκία, δηλαδή η παχύσαρκη γυναίκα έχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ κύησης. Επίσης, οι γυναίκες με ΣΔ κύησης έχουν

περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ΣΔ Τύπου 2 αργότερα στη ζωή τους. Ο ΣΔ κήσης σχετίζεται με περιγεννητικές επιπλοκές και προβλήματα στην υγεία της μητέρας και του νεογνού. Τα νεογνά από μητέρες με ΣΔ κήσης κινδυνεύουν στη μετέπειτα ζωή τους να αναπτύξουν παχυσαρκία και δυνητικά διαταραχή ανοχής γλυκόζης ή και ΣΔ [7].

1.3 Επιπλοκές ΣΔ

Οι επιπλοκές του ΣΔ διακρίνονται σε βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες. Η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών μειώνεται όσο καλύτερα ρυθμίζονται οι τιμές του σακχάρου στο αίμα [1].

1.3.1 Βραχυπρόθεσμες επιπλοκές

Διαβητική κετοξέωση ή διαβητικό κώμα

Η διαβητική κετοξέωση είναι μία επικίνδυνη επιπλοκή, θεωρείται επείγον περιστατικό και απαιτεί την άμεση διακομιδή του ασθενούς στο νοσοκομείο [1]. Πρόκειται για σοβαρή διαταραχή του μεταβολισμού και είναι αποτέλεσμα ενός σύνθετου μηχανισμού στον οποίο συμμετέχουν η ανεπάρκεια της ινσουλίνης, η αυξημένη έκκριση ορμονών του stress (αυξητική ορμόνη, γλυκογόνη, κατεχολαμίνες, κορτιζόλη) και η υποογκαιμία. Κλινικά χαρακτηρίζεται από πολουρία, νυκτουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους, ανορεξία, εμέτους, κοιλιακά άλγη, αφυδάτωση, ταχυκαρδία, απόπνοια οξόνης, δύσπνοια, συγχυτική κατάσταση ή κώμα και εργαστηριακά από υπεργλυκαιμία (γλυκόζη αίματος πάνω από 250 mg/dl), γλυκοζουρία, κετοναίμία, κετονουρία και οξέωση. Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε γλυκοζουρία, οσμωτική διούρηση και απώλεια μεγάλης ποσότητας νερού και ηλεκτρολυτών. Στη διαβητική κετοξέωση συνυπάρχει αφυδάτωση 5-15% [4]. Με κατάλληλη και έγκαιρη θεραπεία αποτελεί πλήρως αναστρέψιμη κατάσταση. Συνήθως, εμφανίζεται σε άτομα με ΣΔ Τύπου 1 [1].

Υπογλυκαιμία

Όταν το επίπεδο του σακχάρου στο αίμα πέσει κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο, δηλαδή κάτω από 45-50 mg/dl, προκαλείται υπογλυκαιμία. Πρόκειται για μία από τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της ινσουλινοθεραπείας και των αντιδιαβητικών δισκίων. Συνήθως οφείλεται σε μη τήρηση της συνιστώμενης διαίτας, σε έντονη σωματική άσκηση ή σε αύξηση της δόσης της ινσουλίνης ή αντιδιαβητικών δισκίων. Τα πρώτα προειδοποιητικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας είναι ο ιδρώτας, ο τρόμος και το αίσθημα των παλμών, η ζάλη, η πείνα και οι διαταραχές της διάθεσης (εκνευρισμός και κεφαλαλγία). Τα πρόδρομα συμπτώματα είναι σημαντικά, καθώς εφόσον τα αντιληφθεί έγκαιρα ο ασθενής μπορεί να αντιμετωπίσει την υπογλυκαιμία με κατανάλωση τροφής που εμπεριέχει ζάχαρη ή γλυκόζη [1].

1.3.2 Μακροπρόθεσμες επιπλοκές

Διαβητική μικροαγγειοπάθεια

Στην περίπτωση αυτή, προσβάλλονται τα τριχοειδή και προτριχοειδή αγγεία και εμφανίζεται διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια [1].

- Αμφιβληστροειδοπάθεια

Ο ΣΔ μπορεί να βλάψει την όραση και να προκαλέσει τύφλωση με διάφορους τρόπους. Η πιο κοινή αιτία τύφλωσης στο ΣΔ είναι το οίδημα της ωχράς κηλίδας, που προκαλείται από τη συσσώρευση υγρού πίσω από τον αμφιβληστροειδή χιτώνα του ματιού. Μια πιο συχνή επιπλοκή είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια υποστρώματος και η υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια, η οποία μπορεί να προκαλέσει τύφλωση σαν αποτέλεσμα των επανειλημμένων αιμορραγιών στο πίσω μέρος του ματιού. Ο ΣΔ, επίσης, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καταρράκτη και γλαυκώματος [7]. Να σημειωθεί, τέλος, ότι περίπου το 2% των ατόμων που πάσχουν για πάνω από 15 χρόνια από ΣΔ αναπτύσσει κάποια σοβαρή αναπηρία σχετική με την όραση ή ακόμη και τύφλωση [6].

- Νεφροπάθεια

Ο ΣΔ είναι μια σημαντική αιτία νεφρικής ανεπάρκειας και μάλιστα την πιο συχνή αιτία τελικού σταδίου νεφρικής νόσου στις ΗΠΑ και σε άλλες χώρες (δηλαδή, απαιτείται είτε υποβολή των ασθενών σε αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού) [7]. Η έκθεση των νεφρών σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης οδηγεί στη δραματική μείωση της ικανότητας των νεφρών να φιλτράρουν. Έτσι, 10-20% των ατόμων με ΣΔ πεθαίνουν από νεφρική ανεπάρκεια [6].

Οι νεφροί έχουν την ιδιότητα να φιλτράρουν πολύ μικρά άχρηστα σωματίδια, ώστε να συγκρατούν μόνο πρωτεΐνες και άλλα μεγαλύτερα μόρια, τα οποία επαναφέρουν στην κυκλοφορία του αίματος. Ωστόσο, τα υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα επηρεάζουν αυτή τη διαδικασία. Η γλυκόζη αντιδρά με τις πρωτεΐνες και παράγονται τα AGEs (advanced glycosylation end products). Με την πάροδο του χρόνου και εφόσον τα επίπεδα της γλυκόζης δεν είναι ελεγχόμενα, τα AGEs συσσωρεύονται στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων στους νεφρούς και αυτοί γίνονται πιο πορώδεις. Έτσι, οι πρωτεΐνες “γλιστρούν” μέσα από τα “φίλτρα” των νεφρών στα ούρα. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται πρωτεϊνουρία (ή μικροαλβουμινουρία). Η ικανότητα φιλτραρίσματος των νεφρών φθίνει συνεχώς και έτσι το σώμα όχι απλά χάνει πρωτεΐνες, αλλά όλο και περισσότερα άχρηστα προϊόντα μένουν στο αίμα, ιδίως οι ουσίες κρεατινίνη και ουρία. Να σημειωθεί, τέλος, ότι το 80% των ατόμων με ΣΔ Τύπου 1 που αναπτύσσουν πρωτεϊνουρία και δε λαμβάνουν επαρκή ιατρική φροντίδα, θα εμφανίσουν πλήρη νεφρική ανεπάρκεια σε 10 έως 15 χρόνια [5].

- Νευροπάθεια

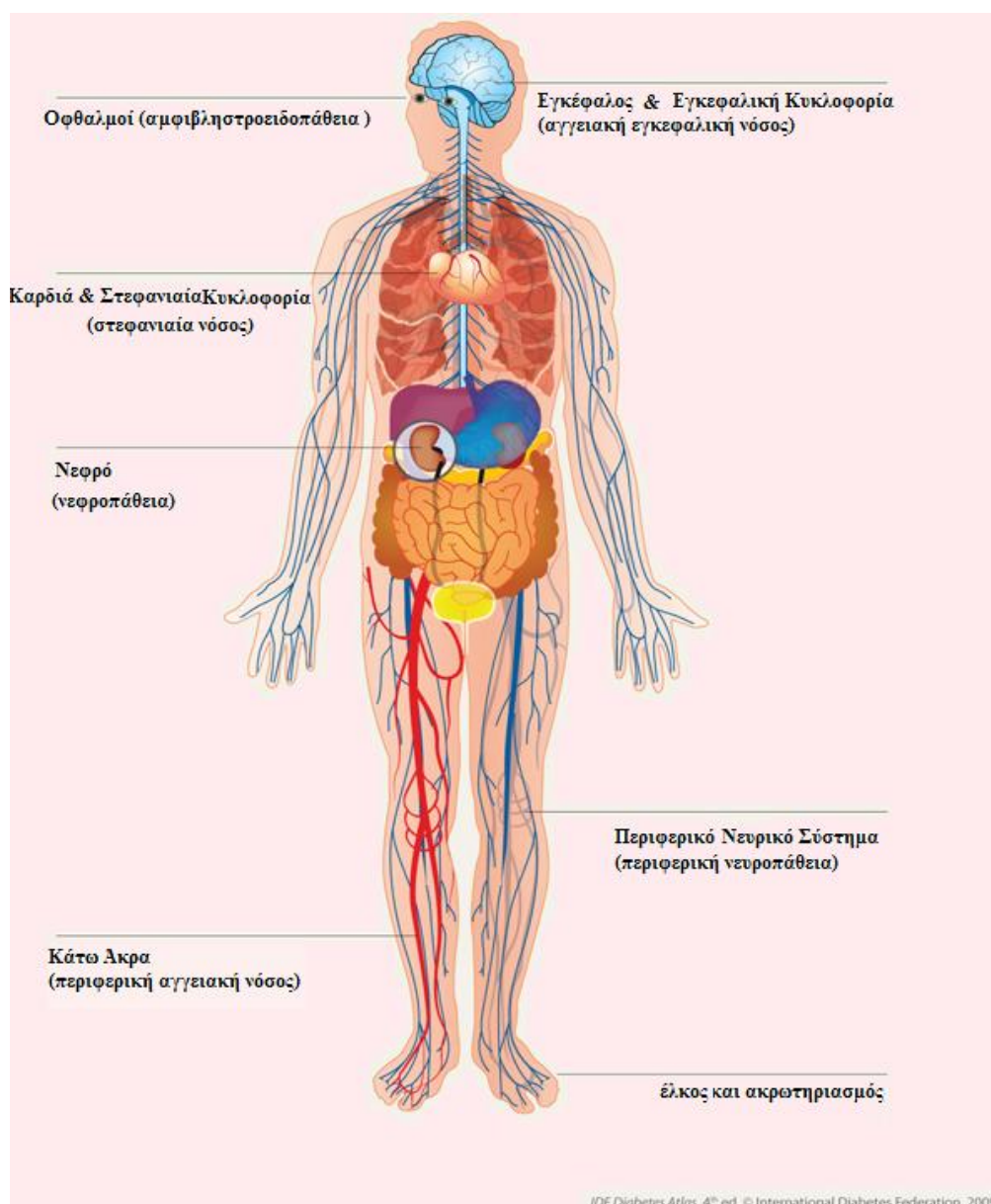
Όταν η γλυκόζη του αίματος και η πίεση του αίματος δεν είναι υπό έλεγχο, ο ΣΔ μπορεί να βλάψει τα νευρικά κύτταρα. Προβλήματα στην πέψη, την ούρηση και πολλές άλλες λειτουργίες μπορεί να προκύψουν, αλλά η συνηθέστερα προσβληθείσα περιοχή είναι τα κάτω άκρα και τα πόδια. Η νευρική βλάβη σε αυτά τα σημεία του σώματος ονομάζεται περιφερική νευροπάθεια και μπορεί να εκδηλωθεί με πολλούς τρόπους, όπως με απώλεια αίσθησης στα πόδια και τα δάκτυλα των ποδιών. Η απώλεια αίσθησης αποτελεί κίνδυνο, καθώς συμβάλλει στο να μη γίνει αντιληπτός πιθανός τραυματισμός και κατά συνέπεια η απουσία θεραπευτικής αγωγής να οδηγήσει σε σημαντικές λοιμώξεις, έλκος και ακρωτηριασμό. Τα άτομα που πάσχουν

από ΣΔ παρουσιάζουν κίνδυνο ακρωτηριασμού που μπορεί να είναι πάνω από 25 φορές μεγαλύτερος από τα άτομα που δεν εμφάνισαν ποτέ ΣΔ [7]. Τέλος, περίπου το 50% των ατόμων που πάσχουν από ΣΔ προσβάλλονται από νευροπάθεια [6].

Διαβητική μακροαγγειοπάθεια

Χαρακτηρίζεται από πρόωμη εμφάνιση αθηροσκλήρυνσης σοβαρότερης μορφής από εκείνης των μη διαβητικών ασθενών και σχετίζεται με αυξημένη εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αρτηριακή νόσο) [1]. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η κύρια αιτία θανάτου σε άτομα με ΣΔ, καθώς το 50% των ατόμων που πάσχουν από ΣΔ πεθαίνουν από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα [6].

Στο ακόλουθο σχήμα φαίνονται οι κυριότερες μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ.



Σχήμα 1.4: Μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ [7].

1.4 Διάγνωση

Τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν θεσπιστεί για τη διάγνωση του ΣΔ είναι η μέτρηση του επιπέδου της γλυκόζης στο αίμα και η καμπύλη σακχάρου.

i. Μέτρηση του επιπέδου της γλυκόζης:

Με δεδομένη την παρουσία κλασικών συμπτωμάτων του ΣΔ, μπορούν να πραγματοποιηθούν μετρήσεις της τιμής της γλυκόζης. Αν οποιαδήποτε στιγμή οι μετρούμενες τιμές είναι πάνω από 200 mg/dl, τότε πρόκειται για παθολογική κατάσταση. Επίσης, αν η τιμή του σακχάρου (γλυκόζης) κατά τη διάρκεια νηστείας (λαμβάνεται δείγμα μετά από 8 τουλάχιστον ώρες αποχής από την πρόσληψη τροφής) είναι μεγαλύτερη από 126 mg/dl, τότε και πάλι πρόκειται για παθολογική κατάσταση [1].

ii. Καμπύλη σακχάρου:

Η εξέταση αυτή ονομάζεται και τεστ ανοχής στη γλυκόζη. Απαιτεί τριήμερη προετοιμασία, με διαιτολόγιο πλούσιο σε υδατάνθρακες. Στη συνέχεια, το άτομο λαμβάνει 75g γλυκόζης από του στόματος και μετά λαμβάνονται μετρήσεις των επιπέδων σακχάρου διαδοχικά ανά 30 λεπτά, τις επόμενες δύο ή τρεις ώρες. Αν η τιμή σακχάρου δύο ώρες μετά τη φόρτιση με 75g γλυκόζης είναι πάνω από 200 mg/dl, πρόκειται για παθολογική κατάσταση [1].

Ένας άλλος χρήσιμος δείκτης είναι η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Ο δείκτης αυτός δε χρησιμοποιείται για τη διάγνωση του ΣΔ, αλλά για την παρακολούθηση της ρύθμισης του σακχάρου στο αίμα. Αντικατοπτρίζει τη μέση τιμή σακχάρου αίματος τους τελευταίους τρεις μήνες πριν την εξέταση. Τιμές HbA1c < 6% θεωρούνται ενδεικτικές καλού γλυκαιμικού ελέγχου [1].

1.5 Αντιμετώπιση

Σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του ΣΔ παίζουν η έγκαιρη διάγνωση της νόσου, η εκπαίδευση του ατόμου με ΣΔ σε σχέση με τις διαιτητικές του συνήθειες και στον αυτοέλεγχο του σακχάρου, δηλαδή την μέτρηση των επιπέδων της γλυκόζης και τη χορήγηση ινσουλίνης. Η στρατηγική αντιμετώπισης που υιοθετείται πρέπει να ικανοποιεί τρεις βασικούς στόχους:

- i. τον μακροχρόνιο γλυκαιμικό έλεγχο του ατόμου με ΣΔ,
- ii. την αύξηση της σωματικής άσκησης και την υιοθέτηση από το άτομο με ΣΔ ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής,
- iii. την εξάλειψη των παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης των χρόνιων επιπλοκών του ΣΔ (πχ τη διακοπή του καπνίσματος, έλεγχος αρτηριακής πίεσης και επιπέδων χοληστερόλης).

Η κάλυψη των παραπάνω στόχων βασίζεται στην τήρηση συγκεκριμένου προγράμματος διατροφής, την αύξηση της σωματικής άσκησης και τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής [1][6].

Δίαιτα

Η δίαιτα είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση όλων των ατόμων με ΣΔ. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου συνδυάζεται με υπογλυκαιμικά χάπια ή ινσουλίνη. Το διαιτολόγιο του ατόμου με ΣΔ πρέπει να είναι απόλυτα εξατομικευμένο και

ουσιαστικά δε διαφέρει από τη σωστή δίαιτα ενός υγιούς ατόμου. Πρέπει να έχει ποικιλία τροφών, να είναι χαμηλή σε ζωικά λίπη, χοληστερόλη, αλάτι και οινόπνευμα και να περιέχει άφθονες φυτικές ίνες. Οι υδατάνθρακες πρέπει να προέρχονται κατά κύριο λόγο από τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες (όπως φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ψωμί ολικής άλεσης, δημητριακά). Οι τροφές αυτές απελευθερώνονται αργά στο αίμα και το άτομο με ΣΔ αισθάνεται χορτάτο για περισσότερο χρόνο. Αντίθετα, θα πρέπει να αποφεύγονται η ζάχαρη, το μέλι, η γλυκόζη και γενικότερα τροφές πλούσιες σε ζάχαρη, αναψυκτικά και οι χυμοί με ζάχαρη, καθώς και τα γλυκά οινόπνευματώδη ποτά [1].

Φυσική Άσκηση

Με τη σωματική άσκηση το άτομο με ΣΔ καταναλώνει γλυκόζη, ρυθμίζοντας έμμεσα τα επίπεδα της στο αίμα, ενώ από την άλλη πλευρά, διευκολύνει την πρόσληψη της από τους σκελετικούς μύες. Επιπλέον, η μυϊκή άσκηση συντελεί στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ο τύπος και η ένταση της μυϊκής άσκησης για κάθε το άτομο καθορίζεται βάσει της ηλικίας, της γενικής κατάστασής του και από την ύπαρξη τυχόν επιπλοκών. Ένας πολύ καλός τρόπος άσκησης για τα άτομα με ΣΔ είναι το περπάτημα διάρκειας μισής με μίας ώρας ημερησίως. Είναι προτιμότερο η άσκηση να γίνεται μετά από τα γεύματα, παρά πριν, γιατί το σάκχαρο αίματος πριν είναι συνήθως χαμηλό [1].

Φαρμακευτική αγωγή

Οι ενδείξεις χορήγησης των αντιδιαβητικών δισκίων αφορούν κυρίως τα άτομα με ΣΔ Τύπου 2, οι οποίοι δε ρυθμίζονται με τη δίαιτα και την άσκηση. Οι βασικότερες κατηγορίες αντιδιαβητικών δισκίων που κυκλοφορούν σήμερα είναι :

- i. Τα ινσουλινοεκκριταγωγά δισκία, με τα οποία επάγεται η έκκριση μεγαλύτερης ποσότητας ινσουλίνης από το πάγκρεας. Τέτοια δισκία είναι οι σουλφονουλορίες και οι μεγλιτινίδες.
- ii. Τα φάρμακα που μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και έτσι έμμεσα διευκολύνουν τη δράση της στους ιστούς. Τέτοια δισκία είναι οι διγουανίδες- (μεθορμίνη) και οι γλιταζόνες.
- iii. Πρόσφατα κυκλοφόρησαν οι γλυπτινές και τα ινκρετινομιμητικά (εξανετίδη). Τα πρώτα δίνουν σήμα στα β-κύτταρα του παγκρέατος να αυξήσουν την έκκριση της ινσουλίνης ειδικά μετά την λήψη της τροφής, και στα α-κύτταρα του παγκρέατος να μειώσουν την έκκριση της γλυκαγόνης [1].

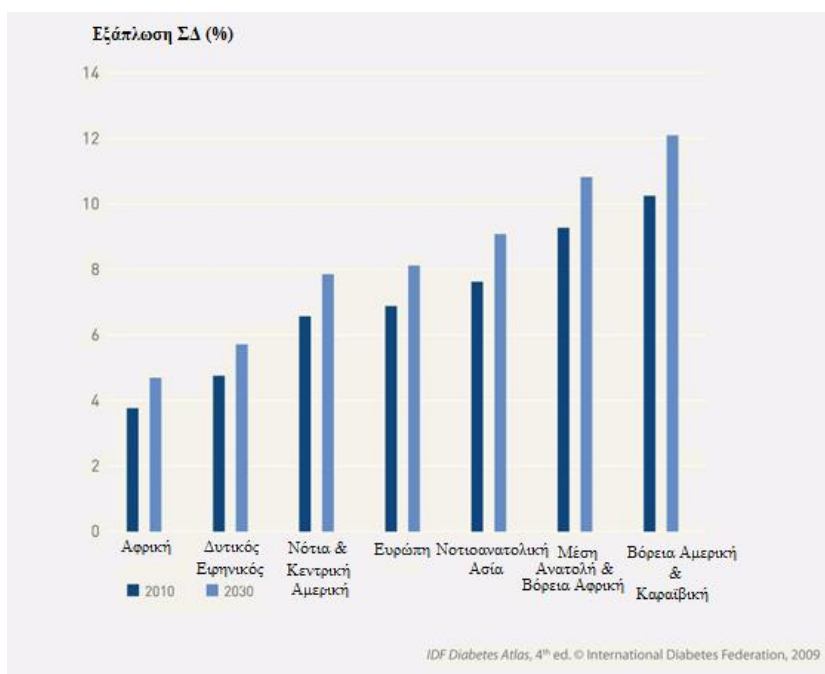
Ινσουλinoθεραπεία

Η θεραπεία με ινσουλίνη ενδείκνυται στο ΣΔ Τύπου 1, στο διαβήτη κύησης και τη διαβητική κετοξέωση. Στο ΣΔ Τύπου 1, η χορήγηση ινσουλίνης γίνεται εφ' όρου ζωής και είναι απαραίτητη για την εξασφάλιση των επιθυμητών επιπέδων γλυκόζης. Στις άλλες περιπτώσεις χορηγείται για όσο διάστημα είναι απαραίτητη. Έτσι, σε κάποια λοίμωξη ή σε μια χειρουργική επέμβαση, το άτομο με ΣΔ μπορεί να λάβει εξωγενώς ινσουλίνη για κάποιο διάστημα και μετά να επανέλθει στην προηγούμενη του θεραπεία [1]. Αναλυτική παρουσίαση των μεθόδων πρόσληψης ινσουλίνης γίνεται στο Κεφάλαιο 2.

1.6 Στατιστικά για το ΣΔ

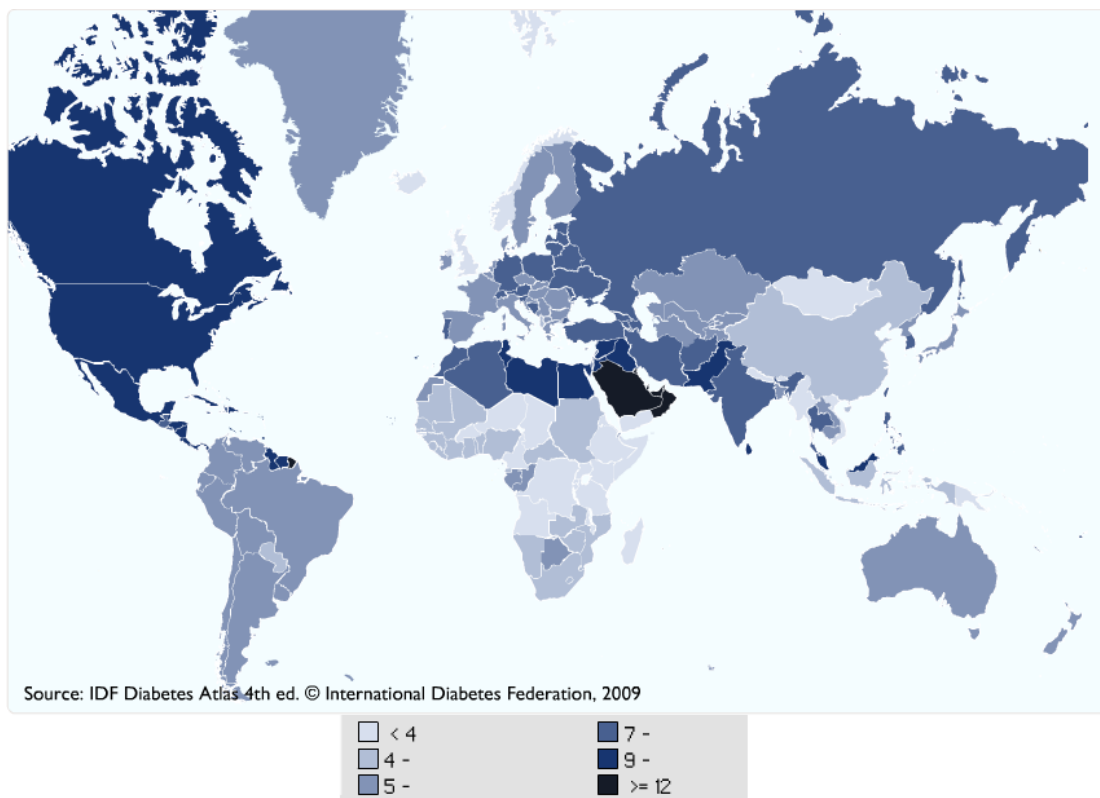
Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) πάνω από 220 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως πάσχουν από ΣΔ. Το 2005 περίπου 1.1 εκατομμύρια άτομα πέθαναν από ΣΔ. Περίπου το 80% των θανάτων από ΣΔ συμβαίνουν σε χώρες με μικρές ή μεσαίες οικονομίες (αναπτυσσόμενες χώρες). Σχεδόν οι μισοί θάνατοι από ΣΔ αφορούν άτομα κάτω των 70 ετών, ενώ το 55% των ασθενών που πεθαίνουν από ΣΔ είναι γυναίκες [6]. Ο ΣΔ είναι η τέταρτη ή πέμπτη κατά σειρά αιτία θανάτου στις περισσότερες πλούσιες χώρες του πλανήτη και υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις που τον καθιστούν επιδημία σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες [7]. Ο ΠΟΥ προβλέπει ότι οι θάνατοι από ΣΔ θα διπλασιαστούν μέχρι το 2030. Ωστόσο, η υγιεινή διατροφή, η τακτική σωματική άσκηση, η διατήρηση ενός φυσιολογικού βάρους σώματος και η αποφυγή χρήσης καπνού μπορούν να αποτρέψουν ή να καθυστερήσουν την εμφάνιση του ΣΔ [6].

Ο εκτιμώμενος αριθμός ατόμων που πάσχουν από ΣΔ για το 2010 είναι 285 εκατομμύρια παγκοσμίως. Ο αριθμός αυτός αντιπροσωπεύει το 6.6% του ενήλικου πληθυσμού στον πλανήτη (άτομα με ηλικία 20-79 έτη). Το 70% αυτών των ατόμων ζουν σε χώρες με μικρές ή μεσαίες οικονομίες. Ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί κατά 50% στην επόμενη εικοσαετία, εάν προγράμματα πρόληψης δεν τεθούν σε εφαρμογή. Η πρόβλεψη για το 2030 είναι ότι ο αριθμός των ατόμων με διαβήτη θα ανέλθει στα 438 εκατομμύρια, ήτοι το 7.8% του ενήλικου πληθυσμού στον πλανήτη. Η μεγαλύτερη αύξηση αναμένεται σε περιοχές με αναπτυσσόμενες οικονομίες (Σχήμα 1.5). Να σημειωθεί, ότι ο διαβήτης είναι μία ασθένεια που σε μεγάλο βαθμό συνδέεται με τη φτώχεια και δυσανάλογα επηρεάζει χαμηλότερα κοινωνικοοικονομικές ομάδες και τις μειονότητες στις πλουσιότερες χώρες [7].

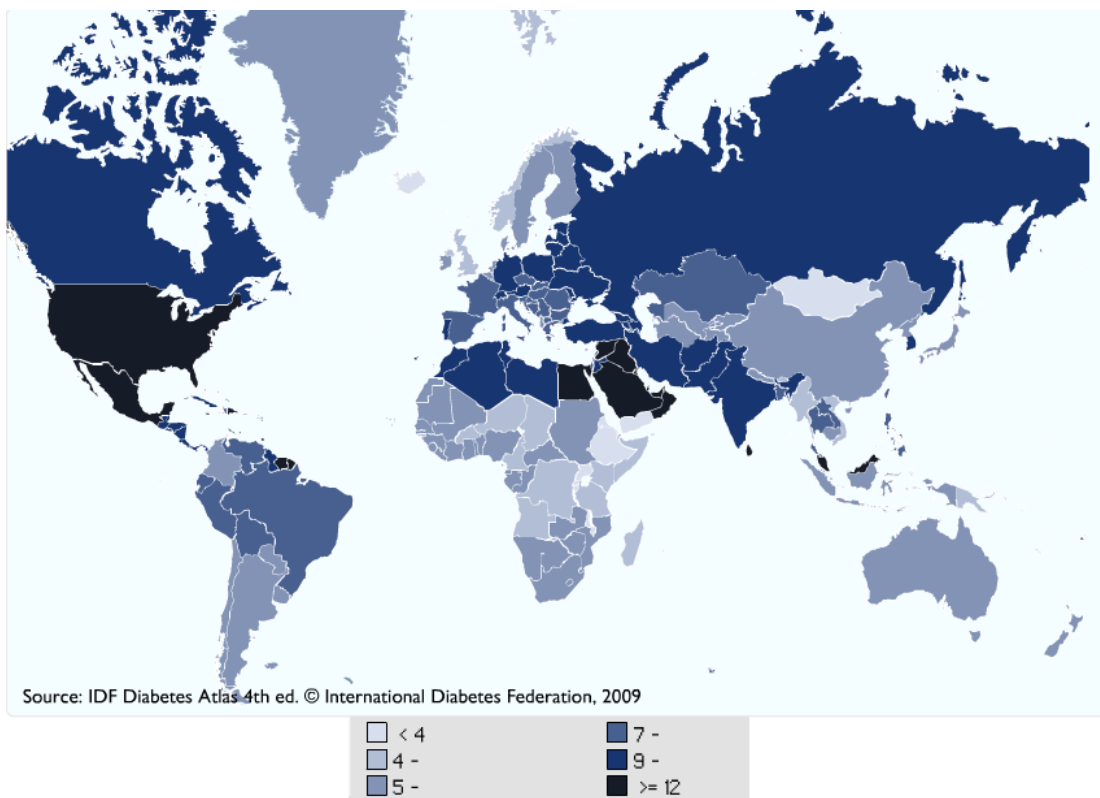


Σχήμα 1.5: Η εξέλιξη του ΣΔ για άτομα 20-79 ετών ανά περιοχή, 2010 και 2030 [7].

Στους ακόλουθους χάρτες, Σχήμα 1.5 και Σχήμα 1.6, φαίνονται τα ποσοστά ατόμων που πάσχουν από ΣΔ σε κάθε χώρα για το 2010 και η πρόβλεψη για το 2030 αντίστοιχα.



Σχήμα 1.6: Εξάπλωση ΣΔ (% του πληθυσμού κάθε χώρας για άτομα ηλικίας 20-79), 2010 [7].



Σχήμα 1.7: Εξάπλωση ΣΔ (% του πληθυσμού κάθε χώρας για άτομα ηλικίας 20-79), 2030 [7].

Όσον αφορά τα ποσοστά του ΣΔ ανά ηλικία, η ηλικιακή ομάδα 40-59 έτη είναι η πιο πολυπληθής, καθώς απαριθμεί 132 εκατομμύρια ασθενών το 2010. Περισσότερο από το 75% αυτών ζει σε χώρες με μικρές ή μεσαίες οικονομίες. Το

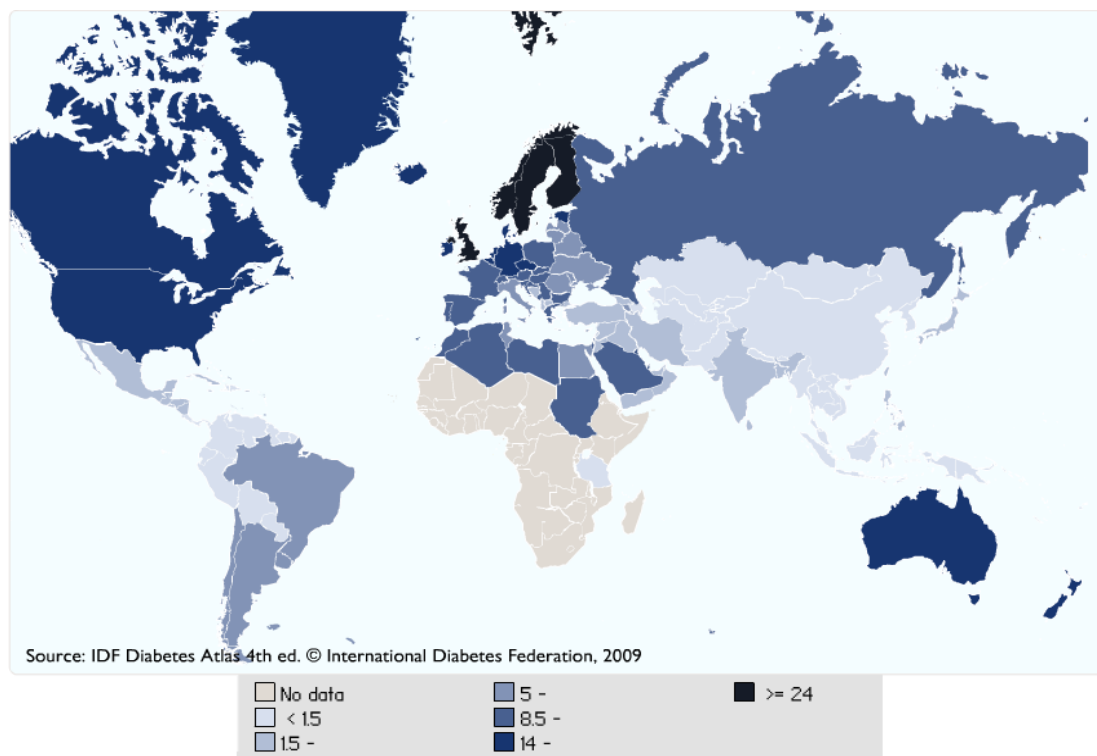
2030, προβλέπεται ότι θα υπάρχουν 188 εκατομμύρια άτομα με ΣΔ μεταξύ των ηλικιών 40-59. Πάνω από 80% αυτών θα βρίσκεται σε πρόσφατα ανεπτυγμένες ή αναπτυσσόμενες χώρες. Θα υπάρξουν, ακόμη, περισσότερα άτομα ηλικίας 60-79 ετών με ΣΔ και θα αγγίξουν τα 196 εκατομμύρια [7].

Για την κατανομή του ΣΔ ανά φύλο, το 2010 αναμένεται να είναι περίπου 1 εκατομμύριο περισσότερες γυναίκες με ΣΔ από άνδρες (143 εκατομμύρια γυναίκες έναντι 142 εκατομμύρια άνδρες). Ωστόσο, η διαφορά αυτή αναμένεται να αυξηθεί σε 6 εκατομμύρια μέχρι το 2030 (222 εκατομμύρια γυναίκες έναντι 216 εκατομμύρια άνδρες) [7].

Για την κατανομή του ΣΔ σε αστικές και αγροτικές περιοχές ισχύει ότι περίπου 113 εκατομμύρια άτομα με ΣΔ ζουν σε αστικές περιοχές, ενώ 78 εκατομμύρια σε αγροτικές περιοχές, για το 2010. Μέχρι το 2030 αναμένεται ότι αυτή η διαφορά θα αυξηθεί σε 228 εκατομμύρια άτομα με ΣΔ σε αστικές περιοχές, έναντι 99 εκατομμύρια σε αγροτικές περιοχές [7].

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο για το ΣΔ είναι τα ποσοστά εμφάνισής του σε παιδιά 0-14 ετών. Ο ΣΔ Τύπου 1 εμφανίζεται με όλο και μεγαλύτερη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους σε πολλές χώρες και στοιχεία υποδεικνύουν ότι σε αυξανόμενο αριθμό χωρών (φτωχών και πλούσιων) ο ΣΔ Τύπου 2 διαγιγνώσκεται σε παιδιά. Ο αριθμός των παιδιών 0-14 ετών με ΣΔ Τύπου 1 ανέρχεται στις 479.6 χιλιάδες παγκοσμίως, ενώ ο αριθμός των νέων διαγνώσεων κάθε χρόνο ανέρχεται στις 75.8 χιλιάδες. Η συνολική ετήσια αύξηση των περιστατικών εκτιμάται ότι είναι περίπου 3% [7].

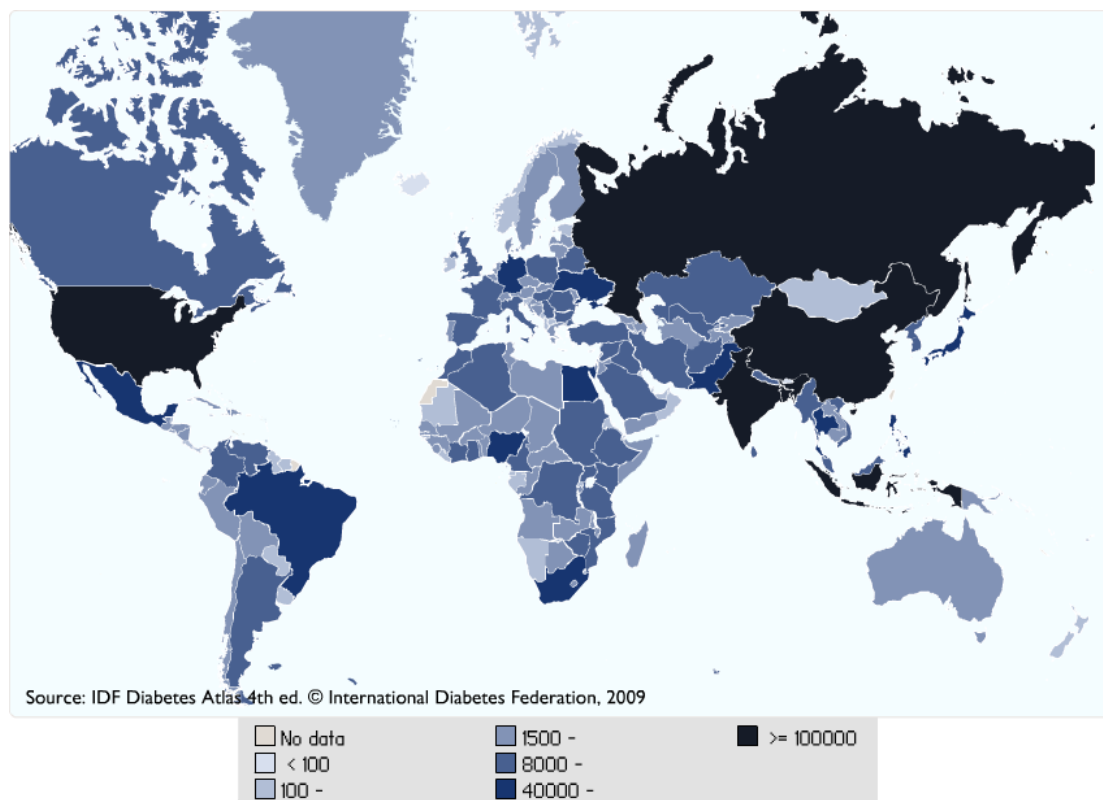
Πιο αναλυτικά, εκτιμάται ότι σε ετήσια βάση περίπου 76 χιλιάδες παιδιά κάτω των 15 ετών αναπτύσσουν ΣΔ Τύπου 1 παγκοσμίως. Από τις 479.6 χιλιάδες παιδιών με ΣΔ Τύπου 1, το 24% ζει στην περιοχή της Νοτιοανατολικής Ασίας, ενώ η Ευρώπη έρχεται για λίγο δεύτερη με ποσοστό 23% [7]. Στο Σχήμα 1.7 φαίνονται το πλήθος νέων περιστατικών ΣΔ Τύπου 1 σε παιδιά για το 2010 σε κάθε χώρα.



Σχήμα 1.8: Νέα περιστατικά ΣΔ Τύπου 1 σε παιδιά 0-14 ετών (περιστατικά ανά 100 χιλιάδες πληθυσμού, ανά έτος), 2010 [7].

Όπως αναφέρθηκε και στην ενότητα 1.4, οι επιπλοκές του ΣΔ είναι συχνή αιτία θανάτου. Η εκτίμηση της θνησιμότητας έχει σημαντική αξία, επειδή το ένα τρίτο των χωρών του κόσμου δεν έχουν κανένα στοιχείο για τη θνησιμότητα λόγω του ΣΔ, ενώ οι περισσότερες υπάρχουσες στατιστικές μελέτες για την υγεία υποτιμούν αυτή την αιτία θανάτου [7].

Περίπου 4 εκατομμύρια θάνατοι ατόμων 20-79 ετών μπορούν να αποδοθούν στο ΣΔ για το 2010. Ο αριθμός αυτός αντιστοιχεί στο 6.8% του συνόλου των θανάτων παγκοσμίως, από όλες τις πιθανές αιτίες για τις συγκεκριμένες ηλικίες. Ο υψηλότερος αριθμός θανάτων από ΣΔ αναμένεται σε χώρες με μεγάλο πληθυσμό, καθώς απαριθμούν πολλά άτομα με ΣΔ. Τέτοιες χώρες είναι η Ινδία, η Κίνα, οι ΗΠΑ και η Ρωσία. Επίσης, αναμένεται μεγαλύτερος αριθμός γυναικών απ' ότι ανδρών να αποβιώσουν εξαιτίας του ΣΔ. Γενικά, ο αριθμός των θανάτων που οφείλονται στο ΣΔ το 2010 δείχνει αύξηση 5.5% πάνω από τις εκτιμήσεις για το έτος 2007. Η αύξηση αυτή οφείλεται σε αύξηση κατά 29% των θανάτων από ΣΔ στην περιοχή της Βόρειας Αμερικής και Καραϊβικής, κατά 12% στην περιοχή της Νοτιοανατολικής Ασίας και κατά 11% στην περιοχή του Δυτικού Ειρηνικού. Στο Σχήμα 1.8 φαίνεται ο αριθμός των θανάτων που σχετίζονται με το ΣΔ σε κάθε χώρα για το 2010 [7].



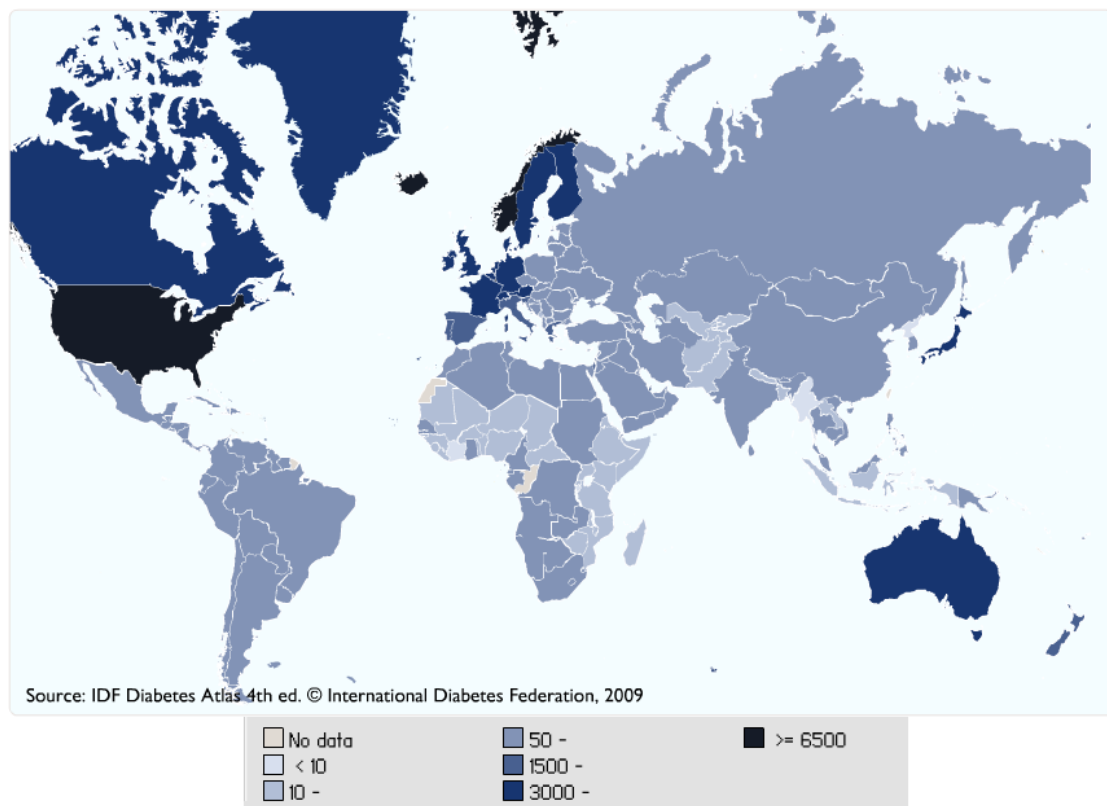
Σχήμα 1.9: Αριθμός θανάτων που σχετίζονται με ΣΔ (άτομα ηλικίας 20-79), 2010 [7].

Η καταπολέμηση του ΣΔ συνεπάγεται μεγάλη οικονομική επιβάρυνση στον ασθενή, το εκάστοτε εθνικό σύστημα υγείας και την οικονομία. Οι δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης που αφορούν το ΣΔ για το 2010 αντιστοιχούν στο 11.6% του συνόλου των δαπανών υγειονομικής περίθαλψης στον κόσμο. Η εκτιμώμενη παγκόσμια δαπάνη για τη θεραπεία και την πρόληψη του ΣΔ και των επιπλοκών του για το 2010 αναμένεται να ανέλθει σε τουλάχιστον 376 δις \$. Το 2030, αυτός ο αριθμός προβλέπεται ότι θα υπερβεί τα 490 δις \$. Περισσότερα από τα τρία τέταρτα της συνολικής παγκόσμιας δαπάνης για το 2010 θα χρησιμοποιηθούν για άτομα 50-80

ετών, ενώ επίσης, αναμένεται μεγαλύτερη δαπάνη για τη θεραπεία γυναικών παρά ανδρών [7].

Αξιοσημείωτο είναι ότι πάνω από 80% της συνολικής παγκόσμιας δαπάνης για το ΣΔ γίνεται σε οικονομικά πλουσιότερες χώρες και όχι στις χώρες με μικρή ή μεσαία οικονομία, όπου κατοικούν, ωστόσο, πάνω από το 70% των ατόμων που πάσχουν παγκοσμίως από ΣΔ. Στις ΗΠΑ προβλέπεται να δαπανηθούν 198 δις \$, ήτοι το 52.7% της παγκόσμιας δαπάνης για το 2010, ενώ στην Ινδία, τη χώρα με το μεγαλύτερο αριθμό ατόμων με ΣΔ, αναμένεται να δαπανηθούν 2.8 δις \$, ήτοι λιγότερο από το 1% του παγκόσμιου συνόλου. Επίσης, σε χώρες με μη ανεπτυγμένη οικονομία, φτωχότερα συστήματα υγείας και ασφάλισης τα άτομα με ΣΔ και οι οικογένειές τους επιβαρύνονται σχεδόν με το σύνολο του κόστους της ιατρικής περίθαλψης που μπορούν να αντέξουν οικονομικά [7].

Στο Σχήμα 1.9 παρατίθεται η αναμενόμενη μέση δαπάνη για την αντιμετώπιση του ΣΔ και των επιπλοκών του, ανά άτομο για το έτος 2010.



Σχήμα 1.10: Μέση δαπάνη ανά άτομο για την αντιμετώπιση του ΣΔ (σε \$), 2010 [7].

Όσον αφορά την Ελλάδα, το 6% του γενικού πληθυσμού πάσχει από ΣΔ για το 2010 (ηλικίες 20-79), ήτοι 754 χιλιάδες άτομα. Για το 2030 προβλέπεται ότι το ποσοστό αυτό θα ανέλθει στο 7.4%. Για το 2010, τα νέα περιστατικά ΣΔ Τύπου 1 σε παιδιά έως 14 ετών είναι 9.9 περιστατικά ανά 100 χιλιάδες του πληθυσμού, ανά έτος. Ο αριθμός των θανάτων που σχετίζονται με το ΣΔ είναι 6542 θάνατοι το 2010, ενώ η μέση κατά κεφαλήν δαπάνη για την αντιμετώπιση του ΣΔ είναι 2742\$. Να σημειωθεί, τέλος, ότι εθνικό πρόγραμμα για το ΣΔ δεν έχει υλοποιηθεί [7].

Κεφάλαιο 2

Γλυκαιμικός Έλεγχος

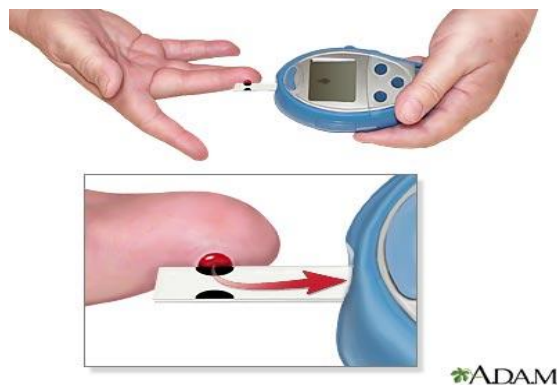
Ο γλυκαιμικός έλεγχος συνίσταται στην τακτική μέτρηση των επιπέδων της γλυκόζης και την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης, για την αντιμετώπιση του ΣΔ. Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί ραγδαία ανάπτυξη στις διατάξεις μέτρησης της γλυκόζης και συγκεκριμένα στην ανάπτυξη αισθητήρων συνεχούς μέτρησης. Όσον αφορά την έγχυση ινσουλίνης, εκτός από τα συμβατικά σχήματα χορήγησης ινσουλίνης με ενέσεις, έχουν αναπτυχθεί αντλίες συνεχούς έγχυσης. Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται οι εξελίξεις σε αυτούς τους τομείς.

2.1 Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης

Η παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης είναι ο ακρογωνιαίος λίθος για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας του ΣΔ. Ο κάθε ασθενής ελέγχει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, συνήθως με 2-5 δείγματα τριχοειδικού αίματος ανά ημέρα, τα οποία αναλύονται από φορητές συσκευές μέτρησης της γλυκόζης. Την τελευταία, όμως, δεκαετία έχουν εμφανιστεί νέα συστήματα συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης. Τα συστήματα αυτά μπορούν να καταγράφουν τα επίπεδα της γλυκόζης με μεγάλη συχνότητα (π.χ. ανά 5 λεπτά ή και λιγότερο) για αρκετές ημέρες. Τα περισσότερα από αυτά τα συστήματα χρησιμοποιούν ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους μέτρησης και μετρούν την υποδόρια γλυκόζη. Αν και ορισμένα θέματα σχετικά με την ακρίβεια αυτών των συστημάτων είναι ακόμη άλυτα, παρουσιάζονται θετικά αποτελέσματα στη διαχείριση του ΣΔ και δυνατότητες πρόβλεψης υπογλυκαιμιών και υπεργλυκαιμιών σε πραγματικό χρόνο [30].

2.1.1 Συμβατικές διατάξεις

Ο συμβατικός τρόπος μέτρησης της γλυκόζης είναι με λήψη αίματος από το ακροδάχτυλο (finger stick testing). Μια τέτοια διάταξη μέτρησης της γλυκόζης φαίνεται στο Σχήμα 2.1. Το άτομο τρυπά ελαφρά το ακροδάχτυλό του με μία βελόνα και εισάγει το αίμα στην ειδική ταινία της συσκευής, η οποία είναι χημικά ενεργή και μιας χρήσης. Ο κάθε κατασκευαστής χρησιμοποιεί διαφορετική τεχνολογία, αλλά τα περισσότερα συστήματα μετρούν κάποιο ηλεκτρικό χαρακτηριστικό, το οποίο και χρησιμοποιούν για να προσδιοριστεί το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα [9].



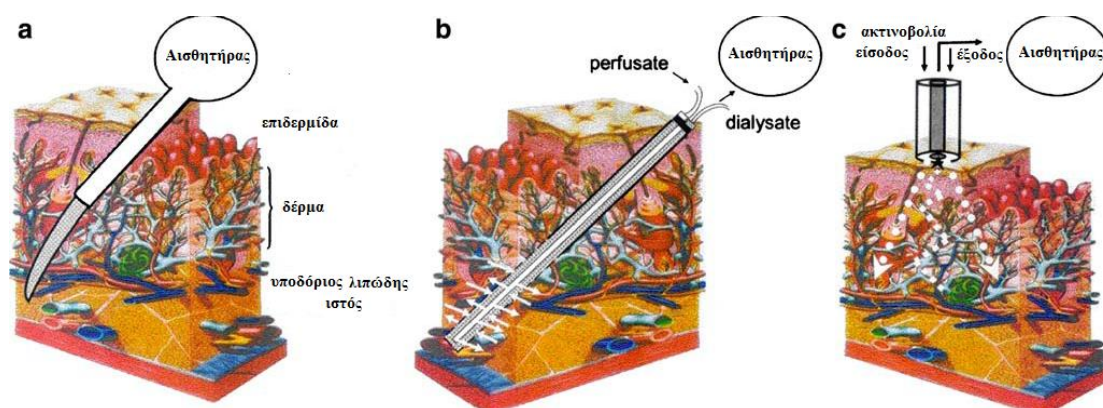
Σχήμα 2.1: Συμβατική διάταξη μέτρησης γλυκόζης με λήψη αίματος από το ακροδάχτυλο [10].

2.1.2 Συστήματα Συνεχούς Μέτρησης (Continuous Glucose Monitoring Systems, CGMS)

Ένα σύστημα συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης πρέπει να είναι ακριβές, ικανό για συχνή ή συνεχή δειγματοληψία, βιοσυμβατό και εύκολο στη βαθμονόμηση [11]. Έχουν αναπτυχθεί διάφοροι τύποι αισθητήρων συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης, είτε υποδόρια είτε ενδοφλέβια.

Αισθητήρες υποδόριας μέτρησης γλυκόζης

Υπάρχουν δύο είδη αισθητήρων μέτρησης υποδόριας γλυκόζης: οι ελάχιστα επεμβατικοί αισθητήρες και οι μη επεμβατικοί. Με ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους μετράται η συγκέντρωση της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό ή στον υποδόριο χώρο. Ο αισθητήρας πρέπει να τοποθετηθεί στον ιστό για να εκτίθεται σε μεσοκυττάριο υγρό, ή το υγρό πρέπει να μεταφερθεί έξω από το σώμα. Το πλεονέκτημα αυτής της προσέγγισης είναι ότι η γλυκόζη μπορεί να μετρηθεί σε απόλυτη συγκέντρωση. Οι περισσότερες μη επεμβατικές προσεγγίσεις πραγματοποιούνται με χρήση οπτικών αισθητήρων γλυκόζης. Όμως, το πρόβλημα των οπτικών αισθητήρων είναι η πραγματοποίηση μετρήσεων με μη επαρκή ακρίβεια [12].



Σχήμα 2.2: Αισθητήρες συνεχούς μέτρησης γλυκόζης: (a) εμφυτεύσιμος αισθητήρας με βελόνα, (b) ελάχιστα επεμβατικός αισθητήρας βασισμένος στη μέθοδο της μικροδιάλυσης, (c) μη επεμβατικός οπτικός αισθητήρας βασισμένος στη μέθοδο της φασματοσκοπίας [19].

Ενζυματικοί αισθητήρες

Οι ενζυματικοί αισθητήρες άρχισαν να αναπτύσσονται από το 1960. Ένας ενζυματικός αισθητήρας αποτελείται από ένα ακινητοποιημένο ένζυμο και μία διεπαφή σε έναν ηλεκτροχημικό μετατροπέα. Οι ενζυματικοί αισθητήρες γλυκόζης έχουν αναπτυχθεί με τη μορφή βελονοειδών καθετήρων (probes) που διαπερνούν το δέρμα στον υποδόριο χώρο με τον αισθητήρα στην άκρη, ή ως συσκευές πλήρως εμφυτεύσιμες υποδόρια, που δεν απαιτούν επικοινωνία δια μέσω του δέρματος [11].

Ένα συχνά χρησιμοποιούμενο ένζυμο είναι η οξειδάση της γλυκόζης (glucose oxidase), το οποίο βρίσκεται επικαλυμμένο στη μεμβράνη του αισθητήρα και λειτουργεί σαν καταλύτης στην ακόλουθη χημική αντίδραση: $\text{glucose} + \text{O}_2 \rightarrow \text{gluconic acid} + \text{H}_2\text{O}_2$. Η παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) είναι ανάλογη της συγκέντρωσης γλυκόζης. Οι πρώτοι ενζυματικοί αισθητήρες εκτιμούσαν την ποσότητα του υπεροξειδίου του υδρογόνου άμεσα, με τη μέτρηση του ηλεκτρικού ρεύματος που παράγεται από τη μετατροπή του σε νερό. Ωστόσο, το υπεροξείδιο του υδρογόνου οδηγεί στην ταχεία διάσπαση της οξειδάσης της γλυκόζης. Για να αποφευχθεί αυτό, εναλλακτικά, οι αισθητήρες μετρούν έμμεσα την κατανάλωση οξυγόνου στο αίμα, λόγω της παραπάνω αντίδρασης, σε σχέση με έναν αισθητήρα αναφοράς. Επίσης, έχουν αναπτυχθεί αισθητήρες που απομακρύνουν το υπεροξείδιο του υδρογόνου και άλλα μόρια αυτόματα, ώστε να μην επηρεάζεται η αδρανοποίηση του ενζύμου και άρα η ακρίβεια του συστήματος [11].

Πολλά χρόνια μελετών έχουν οδηγήσει στην επίλυση πολλών προβλημάτων των ενζυματικών αισθητήρων. Παρόλα αυτά, η βιοσυμβατότητα αυτών των αισθητήρων παραμένει πρόβλημα. Οι μετρήσεις του αισθητήρα μπορεί να μειωθούν σημαντικά αμέσως μετά την εμφύτευσή του, πράγμα που απαιτεί εκ νέου βαθμονόμηση του συστήματος. Επίσης, κατά την εμφύτευση του αισθητήρα μία πιθανή ξένη στο σώμα φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί να επηρεάσει άμεσα τη λειτουργία του, να οδηγήσει σε μείωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό ή να μεταβάλλει το χρόνο διέλευσης της γλυκόζης από τα αιμοφόρα αγγεία μέσω του μεσοκυττάριου υγρού. Η απόκριση του αισθητήρα μέτρησης της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο παρουσιάζει καθυστερήσεις ως προς τις μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Σύμφωνα με μελέτες η καθυστέρηση μεταξύ μεταβολών της γλυκόζης στο αίμα και σε υποδόριους ιστούς είναι περίπου 12 λεπτά. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να ξεπεραστεί με απευθείας ενδοφλέβια είσοδο του ενζυματικού αισθητήρα (η μέθοδος αυτή έχει εφαρμοστεί με επιτυχία σε σκύλους). Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση πιθανώς δεν είναι εφαρμόσιμη στον άνθρωπο, εξαιτίας του κινδύνου ανάπτυξης μολύνσεων, θρομβώσεων και αιμορραγιών [11].

Μικροδιάλυση

Η μικροδιάλυση είναι ελάχιστα επεμβατική μέθοδος μέτρησης της γλυκόζης. Η μέθοδος αυτή μιμείται τη λειτουργία των τριχοειδών αγγείων. Στον υποδόριο χώρο εισάγεται μία ημιπερατή ίνα (μεμβράνη), η οποία έχει διαποτιστεί με ισοτονικό υγρό που δεν περιέχει γλυκόζη (perfusate). Λόγω της κλίσης (gradient) της συγκέντρωσης του ισοτονικού υγρού και του υγρού στον υποδόριο χώρο, η γλυκόζη διαχέεται από το μεσοκυττάριο υγρό μέσω της μεμβράνης διάλυσης στο υγρό της ίνας. Το ισοτονικό υγρό εμπλουτισμένο με τη γλυκόζη (dialysate) αντλείται σε έναν αισθητήρα γλυκόζης που βρίσκεται έξω από το σώμα, όπου η συγκέντρωση της γλυκόζης μετράται συνεχώς [12].

Ένα πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι αποφεύγονται πιθανές αντιδράσεις με ξένα υλικά, το οποίο επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση χωρίς ριζική μετατόπιση του σήματος. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι η χρονική καθυστέρηση, η οποία ποικίλλει μεταξύ 5-45 λεπτών και οφείλεται στο μήκος και την εσωτερική διάμετρο των ινών και στο ρυθμό ροής του ισοτονικού υγρού που επιλέγεται (συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 0.1 και 10 ml/min). Επίσης, σε αυτή τη μέθοδο απαιτείται συχνή βαθμονόμηση, τουλάχιστον μια φορά την ημέρα [12].

Οι αρχές της μικροδιάλυσης έχουν εφαρμοστεί σε κλινικές μελέτες, ενώ οι εταιρίες Roche Diagnostics και Menarini έχουν αναπτύξει συστήματα μικροδιάλυσης που μπορούν να λειτουργήσουν σε πραγματικές συνθήκες για 72 και 23 ώρες αντίστοιχα [12].

Οπτικοί αισθητήρες

Οι οπτικοί αισθητήρες μέτρησης της γλυκόζης ανήκουν στους μη επεμβατικούς αισθητήρες μέτρησης. Το βασικό πρόβλημα που αντιμετωπίζεται σε αυτήν την κατηγορία είναι το γεγονός ότι το ανθρώπινο δέρμα επιτρέπει τη διείσδυση του φωτός μέχρι μερικά εκατοστά μέσα στο δέρμα μόνο σε συγκεκριμένα μήκη κύματος (600-1300 nm, εγγύς υπέρυθρη ακτινοβολία). Φως με μήκος κύματος μεγαλύτερο ή μικρότερο από αυτό το “οπτικό παράθυρο” απορροφάται από το νερό, χρωστικές ουσίες ή το αίμα που βρίσκεται στα εξωτερικά στρώματα του δέρματος. Συνεπώς, μόνο το φως της εγγύς υπέρυθρης περιοχής μπορεί να διεισδύσει στο αίμα των κατώτερων στρωμάτων του δέρματος, επιτρέποντας την καταγραφή της γλυκόζης. Άλλες τεχνολογίες, όπως πολωμέτρηση, φασματοσκοπία μακρινής υπέρυθρης ακτινοβολίας, αντίσταση ραδιοκύματος, παλμική φωτοακουστική φασματοσκοπία και φασματοσκοπία φθορισμού, επιτρέπουν επίσης τη μη επεμβατική παρακολούθηση της γλυκόζης. Ωστόσο, οι περισσότερες από αυτές τις προσεγγίσεις είναι σε προ-κλινικό στάδιο και δεν είναι γνωστό κατά πόσο μπορούν να επιτύχουν in vivo καταγραφή της γλυκόζης με επαρκή ακρίβεια [12].

- Φασματοσκοπική προσέγγιση

Η γλυκόζη, όπως κάθε άλλο μόριο, παρουσιάζει ένα τυπικό φάσμα απορρόφησης όταν μια φωτεινή δέσμη κατευθυνθεί μέσα σε μία κυψελίδα με καθαρό διάλυμα γλυκόζης σε νερό. Η φασματοσκοπία χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση διαλυμένων ουσιών σε υγρά, βασιζόμενη στο συγκεκριμένο φάσμα απορρόφησης που έχει κάθε διαλυμένη ουσία στο ορατό, το εγγύς υπέρυθρο και το μεσαίο υπέρυθρο. Σήμερα, η ex vivo ποσοτικοποίηση της γλυκόζης σε σύνθετες μήτρες όπως το πλάσμα, ο ορός ή το αίμα (με όλα του τα συστατικά) είναι εφικτή με βάση αυτή την προσέγγιση [12].

Η μέτρηση της απορρόφησης του φωτός από δέρμα είναι το αντικείμενο με την περισσότερη έρευνα στην περιοχή των μη-επεμβατικών οπτικών αισθητήρων μέτρησης της γλυκόζης. Ωστόσο, δεν υπάρχει ακόμη αξιόπιστο σύστημα σε λειτουργία. Η μεγαλύτερη πρόκληση είναι να επιτευχθεί επαρκής ακρίβεια για μεγάλη χρονική περίοδο λειτουργίας [12].

Αρκετά προβλήματα σχετίζονται με την οπτική φασματοσκοπία και συγκεκριμένα: 1. η γλυκόζη δεν έχει συγκεκριμένο πρότυπο απορρόφησης στην εγγύς υπέρυθρη περιοχή, 2. η συγκέντρωση της γλυκόζης στους ιστούς είναι χαμηλή, 3. το σήμα απορρόφησης μειώνεται μαζικά εξαιτίας της σκέδασης του φωτός, 4. ουσίες που απορροφούν το φως σε παρόμοια μήκη κύματος (όπως το νερό) επικρατούν σε μεγάλες συγκεντρώσεις, 5. η απορρόφηση του φωτός έχει σημαντική εξάρτηση από τη θερμοκρασία, 6. δομές που απορροφούν φως είναι ετερογενώς διασκορπισμένες

στο δέρμα, 7. η συγκέντρωση της γλυκόζης αλλάζει σε διαφορετικά τμήματα ιστού [12][14]. Η χρήση νέων τεχνικών, όπως η παλμική φασματοσκοπία πιθανώς να βοηθήσουν στην επίλυση των προβλημάτων που περιγράφηκαν [12].

- Σκέδαση

Εκτός από την απορρόφηση του φωτός, ένας άλλος μηχανισμός αλληλεπίδρασης του φωτός με τον ανθρώπινο ιστό είναι η σκέδαση. Η σκέδαση αποτελεί το σημαντικότερο μειονέκτημα των φασματοσκοπικών προσεγγίσεων ανάπτυξης οπτικών αισθητήρων. Υπάρχουν πολλές δομές στους ιστούς του δέρματος που σκεδάζουν φως, όπως οι μεμβράνες των κυττάρων, τα κυτταρικά οργανίδια, οι ίνες κολλαγόνου. Επίσης, είναι περισσότερο πιθανό ένα φωτόνιο που ανήκει στο εγγύς υπέρυθρο φάσμα να σκεδαστεί παρά να απορροφηθεί από έναν ιστό [12].

Σε αδιαφανή εναιωρήματα (όπως το ανθρώπινο δέρμα) η σκέδαση του φωτός εξαρτάται από το λόγο των δεικτών διάθλασης των σωματιδίων και του διαλύματος. Κάθε μεταβολή στο λόγο των δεικτών διάθλασης των σωματιδίων σκέδασης και του διαλύματος οδηγείται σε μεταβολή της “διαφάνειας” του ιστού. Η αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα οδηγεί σε μια μεταγενέστερη αύξηση του δείκτη διάθλασης του αίματος και του μεσοκυττάριου υγρού (το διάλυμα), ενώ ο δείκτης διάθλασης των σωματιδίων σκέδασης στο δέρμα παραμένει αμετάβλητος. Έτσι, ο λόγος των δεικτών διάθλασης μειώνεται, όπως και η σκέδαση. Το ποσοστό του φωτός που σκεδάζεται από το δέρμα είναι λίγο χαμηλότερο και συνεπώς η ένταση του φωτός που αντανακλάται πίσω από το δέρμα μειώνεται. Ο κυρίαρχος μηχανισμός σκέδασης στους ιστούς είναι η σκέδαση Mie (Mie scattering), η οποία λαμβάνει χώρα όταν το μέγεθος των σωμάτων που προκαλούν την σκέδαση και το μήκος κύματος του φωτός, που προσπίπτει σε αυτά, είναι της ίδιας τάξης μεγέθους [12].

Σε αντίθεση με τη φασματοσκοπική τεχνική, η μέθοδος μέτρησης που βασίζεται στη σκέδαση δε μετρά άμεσα τη γλυκόζη, αλλά έμμεσα με βάση τις μεταβολές στους δείκτες διάθλασης, λόγω της μεταβολής των επιπέδων της γλυκόζης. Ωστόσο, η συμφωνία της *in vivo* επίδρασης της γλυκόζης στους δείκτες διάθλασης με τις θεωρητικές εκτιμήσεις και τα πειραματικά *in vitro* αποτελέσματα, αποδεικνύει ότι οι διακυμάνσεις του δείκτη διάθλασης των υγρών του σώματος είναι κυρίαρχος παράγοντας στις μεταβολές της σκέδασης των ιστών του δέρματος που σχετίζονται με αλλαγές στα επίπεδα της γλυκόζης [12].

Ένα πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι δεν απαιτούνται συγκεκριμένες ζώνες απορρόφησης ακτινοβολίας, κάτι που είναι σημαντικό για την τεχνική υλοποίηση. Με αυτή την προσέγγιση ο “απόλυτος” συντελεστής σκέδασης δεν μπορεί να μετρηθεί, αλλά οι σχετικές μεταβολές μπορούν. Καθώς η βασική τιμή του συντελεστή σκέδασης δέχεται αξιοσημείωτες μεταβολές, η *in vivo* βαθμονόμηση του σήματος σκέδασης είναι απαραίτητη [12].

Διαδερμικές προσεγγίσεις

Πολλές τεχνικές αναπτύσσονται με στόχο να αποφευχθεί η επεμβατική διεύθυνση στο δέρμα για τη λήψη μεσοκυττάριου υγρού. Αυτές οι μέθοδοι ανήκουν στις ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους μέτρησης γλυκόζης [12].

Η βασική αρχή του συστήματος GlucoWatch Biographer (Cygnum, ΗΠΑ) είναι η εφαρμογή ενός ασθενούς ρεύματος στο δέρμα, ώστε να μεταφερθούν ιόντα μέσω αυτού (αντίστροφη ιοντοφόρηση). Με αυτό τον τρόπο, μεσοκυττάριο υγρό εξάγεται από το δέρμα, μαζί με μικρές ποσότητες γλυκόζης. Η αντίδραση της γλυκόζης με την οξειδάση της γλυκόζης χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της

γλυκόζης, η οποία πραγματοποιείται έξω από το σώμα. Η συσκευή μπορεί να πραγματοποιεί τρεις μετρήσεις ανά ώρα, για 12 ώρες μετά από βαθμονόμηση. Το ρεύμα που εφαρμόζεται στο δέρμα μπορεί να προκαλέσει ήπιο τοπικό ερεθισμό [12].

Άλλες εταιρίες έχουν, επίσης, αναπτύξει διαδερμικές συσκευές παρακολούθησης της γλυκόζης. Η SpectRx (ΗΠΑ) έχει αναπτύξει ένα σύστημα που αντλεί μεσοκυττάρια υγρό μέσω μικρών οπών (μικροπόρων) που δημιουργούνται στα εξωτερικά στρώματα του δέρματος με τη βοήθεια ακτίνας λέιζερ. Η TCPI (ΗΠΑ) έχει αναπτύξει μια αυτοκόλλητη ταινία με έναν διαδερμικό ενισχυτή διάχυσης, ο οποίος τοποθετείται αρχικά στον πήχη για 5 λεπτά και στη συνέχεια τοποθετείται στην ταινία, όπου λαμβάνει μετρήσεις γλυκόζης. Άλλες νέες διαδερμικές τεχνικές χρησιμοποιούν μόρια φθορισμού ή υπερήχους χαμηλής συχνότητας. Η ομοιοπολική δέσμευση μιας φθορίζουσας χρωστικής ουσίας με τη γλυκόζη μειώνει την ένταση του φθορισμού όταν διεγερθεί κατάλληλα και έτσι μπορούν να εντοπιστούν τα επίπεδα της γλυκόζης. Η εφαρμογή υπερήχων στο δέρμα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας του δέρματος και άρα της διαδερμικής ροής της γλυκόζης [12].

Αισθητήρες ενδοφλέβιας μέτρησης γλυκόζης

Η χρήση ενδοφλέβιων αισθητήρων συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης έχει θεωρηθεί δυνητικά επιβλαβής μέθοδος και μη πρακτική για μακροχρόνια χρήση, λόγω του κινδύνου ανάπτυξης μολύνσεων και θρομβώσεων. Ωστόσο, οι Armour et al. στις αρχές του 1990 ανέπτυξαν έναν ενδοφλέβια εμφυτεύσιμο ενζυματικό αισθητήρα, ο οποίος δοκιμάστηκε σε σκύλους και είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με την ασφάλεια και την ακρίβεια της μεθόδου. Οι αισθητήρες που τοποθετήθηκαν στην άνω κοίλη φλέβα ήταν σε θέση να παρέχουν ακριβείς μετρήσεις γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο, για αρκετούς μήνες χωρίς να προκαλέσουν φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή [15].

Μια άλλη προσπάθεια για την ανάπτυξη ενός πλήρως εμφυτεύσιμου συστήματος πραγματοποιήθηκε από την εταιρία Minimed-Medtronic. Το σύστημα LTGS (Long Term Glucose Sensor) σχεδιάστηκε και αρχικά εφαρμόστηκε σε διαβητικούς σκύλους. Ο αισθητήρας αυτός εμφυτεύεται στη συμβολή της άνω κοίλης φλέβας και του δεξιού κόλπου. Πρόκειται για ενζυματικό αισθητήρα που χρησιμοποιεί την οξειδάση της γλυκόζης. Το σήμα που καταγράφεται παράγεται από την κατανάλωση οξυγόνου, η οποία σχετίζεται με την ενζυμική δραστηριότητα και είναι σε αναλογία με τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Η πίεση του οξυγόνου σε γειτονικό σημείο, που δεν περιέχει οξειδάση της γλυκόζης, χρησιμοποιείται σαν αναφορά για να εκτιμηθεί η κατανάλωση οξυγόνου. Το προκύπτον σήμα έχει ένταση ανάλογη με τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και μπορεί να οδηγηθεί υποδόρια στην αντλία. Η αρχική βαθμονόμηση του συστήματος, πριν την εμφύτευση, γίνεται με βάση το ιστορικό μετρήσεων γλυκόζης του εκάστοτε ατόμου και μετά την εμφύτευση η ακρίβεια του αισθητήρα ελέγχεται μία φορά την εβδομάδα, ώστε να διαπιστωθεί αν απαιτείται νέα βαθμονόμηση. Ο μέσος όρος λειτουργίας του αισθητήρα είναι περίπου 9 μήνες, με ανώτατο όριο τους 14 μήνες [15].

Οι Rooyackers et al. [16] δοκίμασαν έναν ενδοφλέβιο αισθητήρα μέτρησης των επιπέδων της γλυκόζης, που βασίζεται στην τεχνική της μικροδιάλυσης, σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας για πέντε ημέρες και σε υγιή άτομα-εθελοντές. Παρότι το σύστημα τεχνικά δεν παρουσίασε προβλήματα, η ακρίβεια των μετρήσεων ήταν μικρή. Επίσης, μία αξιοσημείωτη παρατήρηση ήταν ο σχετικά μεγάλος αριθμός ασθενών της ΜΕΘ χωρίς κατάλληλες περιφερικές φλέβες για την εμφύτευση του αισθητήρα.

2.1.3 Εμπορικά Συστήματα Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης

GlucoWatch G2 Biographer (Cygnus, Redwood City, CA)

Η τεχνολογία του GlucoWatch αναπτύχθηκε από τη Cygnus. Το προϊόν αυτό εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) το 2001, σαν επιπρόσθετη μέθοδος ελέγχου της γλυκόζης σε συνδυασμό με τη λήψη αίματος από το ακροδάχτυλο. Στόχος ήταν η υποστήριξη ιατρικών αποφάσεων. Το σύστημα περιλαμβάνει ένα “pad” από hydrogel που τοποθετείται πάνω στο δέρμα και καλύπτεται από ένα μετρητή που έχει τη μορφή ρολογιού (Σχήμα 2.2). Μετά από 3 ώρες συντονισμού και βαθμονόμηση με βάση την τιμή μέτρησης της γλυκόζης από το ακροδάχτυλο του ασθενούς, το σύστημα GlucoWatch Biographer δίνει μετρήσεις γλυκόζης που ενημερώνονται κάθε 20 λεπτά για 13 ώρες (μετά το pad από hydrogel πρέπει να αλλάξει). Η δεύτερη γενιά αυτού του προϊόντος, GlucoWatch G2 Biographer, απαιτεί 2 ώρες συντονισμού και δίνει μετρήσεις γλυκόζης κάθε 20 λεπτά [17].

Το GlucoWatch χρησιμοποιεί αντίστροφη ιοντοφόρηση. Πιο συγκεκριμένα, ένα μικρό ρεύμα εφαρμόζεται στο δέρμα, με αποτέλεσμα υποδόριο υγρό να μεταφερθεί μέσω του δέρματος, εξαιτίας της έλξης ιόντων από ένα ζεύγος ηλεκτροδίων Ag/AgCl. Το υγρό συλλέγεται στο pad από hydrogel, που βρίσκεται μεταξύ του δέρματος και του ηλεκτροδίου ιοντοφόρησης. Η γλυκόζη εντοπίζεται ηλεκτροχημικά, μέσω καταλυτικής οξειδωσης με το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης (GOx), που έχει ενσωματωθεί στο pad. Η οξειδωση της γλυκόζης περιγράφεται από τη χημική αντίδραση: $\text{FAD-GOx} + \text{glucose} \rightarrow \text{FADH}_2\text{-GOx} + \text{gluconolactone}$. Η απευθείας οξειδωση του FADH_2 στο ηλεκτρόδιο της ανόδου, για να παραχθεί ένα μετρήσιμο ρεύμα είναι πολύ αργή. Εναλλακτικά, το GlucoWatch χρησιμοποιεί ατμοσφαιρικό οξυγόνο/υπεροξειδίου του υδρογόνου ($\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}_2$) ως οξειδοαναγωγικό ζεύγος για τη μεταφορά ηλεκτρονίων στην άνοδο. Το οξειδοαναγωγικό ζεύγος χαρακτηρίζεται ως “μεσολαβητής” [17].



Σχήμα 2.3: GlucoWatch G2 Biographer (Cygnus, Redwood City, CA) [20].

Το ρεύμα ιοντοφόρησης διαταράσσει την επιφάνεια του δέρματος και αυτό είναι το κυριότερο μειονέκτημα αυτού του προϊόντος. Το GlucoWatch έχει πλέον αποσυρθεί από την αγορά [17][18].

PENDRA (Pendragon Medical Ltd., Zurich, Switzerland)

Το PENDRA είχε πιστοποιηθεί ότι πληροί τα Ευρωπαϊκά πρότυπα ασφάλειας, υγείας και προστασίας του περιβάλλοντος (CE approved). Κυκλοφόρησε στις ευρωπαϊκές αγορές το 2004, σαν επιπρόσθετη μέθοδος ελέγχου της γλυκόζης σε

συνδυασμό με τη λήψη αίματος από το ακροδάχτυλο. Ένα μικρό ηλεκτρομαγνητικό πεδίο, που παράγεται από εναλλασσόμενο ρεύμα στην περιοχή 1-200MHz επιφέρει μεταβολές στην αντίσταση του δέρματος και των ιστών. Οι αλλαγές στην αντίσταση σχετίζονται με την κλίση καλίου και νατρίου, που σχετίζονται με τη συγκέντρωση γλυκόζης. Παρότι οι αρχικές αξιολογήσεις της συσκευής ήταν θετικές, αξιολογήσεις που έγιναν μετά την εμφάνιση του προϊόντος στις αγορές έδειξαν χαμηλή ακρίβεια και η συσκευή αποσύρθηκε. Προφανώς, η συσκευή δεν είχε αξιολογηθεί επαρκώς πριν την εισαγωγή της στην αγορά και αποδείχθηκε ότι η φασματοσκοπία αντίστασης δεν είναι αξιόπιστη μη επεμβατική μέθοδος μέτρησης της γλυκόζης [17].

Guardian REAL-Time (Medtronic Minimed, Sylmar, CA)

Η Minimed παρουσίασε τον πρώτο εμπορικό αισθητήρα συνεχούς μέτρησης γλυκόζης CGMS με έγκριση του Αμερικανικού Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) το 1999, ο οποίος τέθηκε στην αγορά το 2000. Το σύστημα αυτό περιελάμβανε τον αισθητήρα μέτρησης και έδινε τη δυνατότητα να φορτωθούν οι μετρήσεις αναδρομικά σε υπολογιστή [17].

Το 2005 το σύστημα Guardian RT, που παρέχει μετρήσεις γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο, εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων σαν συμπληρωματική μέθοδος ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης. Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει έναν αισθητήρα μέτρησης, που δίνει αποτελέσματα ανά διάστημα 5 λεπτών με μέγιστο χρόνο λειτουργίας τις 3 μέρες και δυνατότητα αποθήκευσης των δεδομένων για αναδρομική ανάλυση. Τουλάχιστον δύο μετρήσεις της γλυκόζης αίματος ανά ημέρα απαιτούνται για βαθμονόμηση. Το σύστημα αυτό προειδοποιεί τους ασθενείς για επικίνδυνα υψηλά ή χαμηλά επίπεδα γλυκόζης, με ένα άκουσμα “συναγερμού”. Το πιο πρόσφατο προϊόν συνεχούς μέτρησης γλυκόζης είναι το Guardian REAL-Time, που βγήκε στην παραγωγή το 2007. Αυτό το σύστημα ενσωματώθηκε με αντλία έγχυσης ινσουλίνης, με την εμπορική ονομασία Paradigm REAL-Time, ενώ εγκρίθηκε από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων το 2006 [17][18].

Ο αισθητήρας του Guardian είναι μια συσκευή τριών ηλεκτροδίων, που χρησιμοποιεί μη ενεργή οξειδάση της γλυκόζης (GOx) με O_2/H_2O_2 σαν “μεσολαβητή”. Η γλυκόζη οξειδώνεται σύμφωνα με τη χημική αντίδραση: $FAD-GOx + glucose \rightarrow FADH_2-GOx + gluconolactone$. Στη συνέχεια, O_2/H_2O_2 δρουν σαν οξειδοαναγωγικό ζεύγος για τη μεταφορά ηλεκτρονίων στην άνοδο. Η βασική τεχνολογία του αισθητήρα είναι μια μεμβράνη από πολυμερές, που περιορίζει τη ροή της γλυκόζης προς το ένζυμο, ενώ μεγιστοποιεί τη διαθεσιμότητα σε οξυγόνο. Η υδρόφοβη οργανική ένωση siloxane έχει υψηλή διαπερατότητα στο οξυγόνο και αμελητέα διαπερατότητα στο νερό και άρα στη γλυκόζη, ενώ η υδρόφιλη diol έχει μεγάλη διαπερατότητα στη γλυκόζη. Μεταβάλλοντας την αναλογία των δύο ενώσεων στη σύνθεση της μεμβράνης, η μεμβράνη μπορεί να συντονιστεί για να δώσει βέλτιστη μεταφορά οξυγόνου και γλυκόζης. Αυτό το εκλεπτυσμένο πολυμερές δίνει λύση στην έλλειψη οξυγόνου στον υποδόριο χώρο [17].



Σχήμα 2.4: Το σημερινό Guardian REAL-Time της Medtronic Minimed. Αριστερά: συσκευή παρακολούθησης των επιπέδων της γλυκόζης, Δεξιά: πομπός & αισθητήρας συνεχούς μέτρησης [21].

DexCom STS-7 (DexCom, Inc., San Diego, CA)

Το DexCom STS εγκρίθηκε το 2006 σαν υποδόριος αισθητήρας, 3 ημερών, για την παροχή μετρήσεων πραγματικού χρόνου σαν επιπρόσθετη μέθοδος ελέγχου της γλυκόζης σε συνδυασμό με τη λήψη αίματος από το ακροδάχτυλο. Το 2007 ο χρόνος ζωής του αισθητήρα αυξήθηκε σε 7 ημέρες, οπότε και παρουσιάστηκε το STS-7 σύστημα συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης. Η γλυκόζη καταγράφεται κάθε 5 λεπτά ενώ απαιτείται βαθμονόμηση με αίμα από το ακροδάχτυλο κάθε 12 ώρες. Οι τιμές της γλυκόζης που μετρώνται μπορούν να αποθηκευτούν για περαιτέρω ανάλυση. Το σύστημα, επίσης, έχει προγραμματιστεί να παράγει ήχο συναγερμού όταν οι μετρήσεις της γλυκόζης είναι μικρότερες από το κατώτατο αποδεκτό όριο που έχει επιλεγεί ή πάνω από το ανώτατο όριο [17][22]. Αρχικός στόχος της εταιρίας ήταν η ανάπτυξη ενός εμφυτεύσιμου ηλεκτροδίου για τη μακροπρόθεσμη μέτρηση της γλυκόζης. Ωστόσο, πολλά στοιχεία της τεχνολογίας που αναπτύχθηκε με βάση αυτόν το στόχο, τελικά εφαρμόστηκαν στην κατασκευή ενός υποδόριου αισθητήρα μέτρησης με μικρότερο χρόνο ζωής [17].

Ο αισθητήρας STS αποτελείται από δύο ηλεκτρόδια, όπου το ένα λειτουργεί σαν αναφορά. Το ηλεκτρόδιο που είναι σε λειτουργία χρησιμοποιεί μη ενεργή οξειδάση της γλυκόζης (GOx) με O_2/H_2O_2 σαν “μεσολαβητή”. Μια μεμβράνη, που αποτελείται από υδρόφοβη πολουρεθάνη και υδρόφιλο μείγμα πολουρεθάνης, διαχειρίζεται την υποδόρια έλλειψη σε οξυγόνο. Το υδρόφοβο πολυμερές επιτρέπει τη ροή οξυγόνου και εμποδίζει τη γλυκόζη, ενώ το υδρόφιλο πολυμερές ευνοεί τη ροή της γλυκόζης. Είναι, λοιπόν, δυνατή η ρύθμιση της αναλογίας γλυκόζης-οξυγόνου με βάση τη σύσταση της μεμβράνης και συγκεκριμένα η μεμβράνη “ρυθμίζεται” ώστε η διαπερατότητα της γλυκόζης να συνεπάγεται το ελάχιστο δυνατό ρεύμα, που μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια. Με αυτόν τον τρόπο, το απαιτούμενο οξυγόνο και το υπεροξείδιο του υδρογόνου που παράγεται ελαχιστοποιούνται. Να σημειωθεί ότι το υπεροξείδιο του υδρογόνου είναι ισχυρό οξειδωτικό και μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο ένζυμο και τη μεμβράνη. Η τήρηση της εξάρτησης από οξυγόνο και των επιπέδων σχηματισμού υπεροξειδίου του υδρογόνου σε χαμηλά επίπεδα είναι αναγκαία για τη λειτουργία μιας εμφυτεύσιμης συσκευής μακροχρόνιας λειτουργίας, αλλά ταυτόχρονα συνεπάγεται ανθεκτικότητα σε ένα βραχύβιο αισθητήρα με λιγότερες αυστηρές παραμέτρους σχεδιασμού [17].



Σχήμα 2.5: DexCom STS-7 [22].

Τον Ιανουάριο του 2009, μία νέα έκδοση, το SEVEN Plus, εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων. Το σύστημα αυτό, εκτός από μεγαλύτερη ακρίβεια και καλύτερη απόδοση, παρέχει και επιπλέον χαρακτηριστικά, όπως περισσότερες γραφικές οθόνες, δυνατότητα παρακολούθησης των γευμάτων και της ινσουλίνης [18].

FreeStyle Navigator (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA)

Το FreeStyle Navigator εγκρίθηκε το 2008 σαν συμπληρωματική μέθοδος συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης. Ο αισθητήρας τριών ηλεκτροδίων εισάγεται για 5 ημέρες, αλλά η γλυκόζη δεν καταγράφεται για τις 10 πρώτες ώρες λειτουργίας της συσκευής. Βαθμονόμηση με λήψη αίματος από το ακροδάχτυλο απαιτείται μετά από 10, 12, 24 και 72 ώρες λειτουργίας του αισθητήρα. Η συγκέντρωση της γλυκόζης υπολογίζεται κάθε λεπτό και αποθηκεύεται κάθε 10 λεπτά για περαιτέρω ανάλυση [17].

Το σύστημα αυτό βασίζεται στην τεχνολογία “Wired Enzyme”, στην οποία χρησιμοποιείται ως μόριο μεσολαβητή ένα μόριο με βάση το στοιχείο όσμιο, αντί υπεροξειδίου του υδρογόνου, που χρησιμοποιείται στα περισσότερα συστήματα [18]. Το πλεονέκτημα αυτού του ενζύμου είναι ότι αντιδρά σε σχετικά χαμηλό δυναμικό, συγκεκριμένα $-0.2V$, και ότι δεν επηρεάζεται από την έλλειψη οξυγόνου στον υποδόριο χώρο [17].



Σχήμα 2.6: FreeStyle Navigator [23].

Σε πρόσφατη μελέτη, έγινε σύγκριση των συστημάτων FreeStyle Navigator και DexCom 7. Η συνολική επίδοση των συσκευών ήταν παρόμοια, αν και το σύστημα της DexCom είχε καλύτερη επίδοση κοντά στο όριο υπογλυκαιμίας. Το DexCom 7 είχε λιγότερες δερματικές αντιδράσεις και μικρότερη ανάγκη αντικατάστασης του αισθητήρα [18].

GlucoDay (A. Menarini I.F.R. S.r.l., Florence, Italy)

Αν και έχει πραγματοποιηθεί σημαντική έρευνα σχετικά με τη μέθοδο της μικροδιάλυσης, το GlucoDay είναι το μόνο εμπορικό προϊόν που βασίζεται στη συγκεκριμένη μέθοδο, μέχρι σήμερα. Το GlucoDay έχει πιστοποιηθεί ότι πληροί τα Ευρωπαϊκά πρότυπα ασφάλειας, υγείας και προστασίας του περιβάλλοντος (CE approved) το 2002. Επίσης, είναι εγκεκριμένο για επαγγελματική χρήση με στόχο την αναδρομική ανάλυση των επιπέδων της γλυκόζης, ενώ παρέχει στον χρήστη μετρήσεις γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο. Η ίνα μικροδιάλυσης εισάγεται από τον ιατρό και βαθμονομείται με μέτρηση των επιπέδων της ενδοφλέβιας γλυκόζης. Οι μετρήσεις γλυκόζης που δίνει το σύστημα μπορούν να αποθηκευτούν για 48 ώρες, ενώ μετά το πέρας αυτού του διαστήματος η ίνα πρέπει να αφαιρεθεί [17]. Με δεδομένο ότι πρόκειται για ημι-επεμβατικό σύστημα, υπήρξαν ορισμένες ανησυχίες σχετικά με τον ερεθισμό του δέρματος στο σημείο εφαρμογής, παρότι κατά την εφαρμογή του αισθητήρα δεν προκαλείται καθόλου πόνος. Τέλος, η δυσφορία των ατόμων που φορούσαν τη συσκευή είναι αξιοσημείωτη [18].

Να σημειωθεί, τέλος, ότι άλλη μία συσκευή που χρησιμοποιεί την τεχνική της μικροδιάλυσης έχει κατασκευαστεί. Η συσκευή SCGM της Roche Diagnostics (Manheim, Germany) έχει αναφερθεί ότι προσφέρει επαρκή ακρίβεια, ώστε να απαιτείται ελάχιστη βαθμονόμηση. Ωστόσο, το συνολικά διαμορφωμένο σύστημα είναι πολύ ογκώδες για να φορεθεί με άνεση, ενώ οι μετρήσεις παρουσιάζουν χρονική υστέρηση 35 λεπτών. Το σύστημα αυτό δεν έχει λάβει κάποια έγκριση [18].

2.1.4 Αξιολόγηση των συστημάτων συνεχούς μέτρησης γλυκόζης

Τα συστήματα συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης κερδίζουν όλο και ευρύτερη αποδοχή στην κλινική πρακτική. Η χρήση τους σε ειδικές περιπτώσεις, όπως η εγκυμοσύνη και τα παιδιά, έχει ιδιαίτερη αξία και καλύτερα κλινικά αποτελέσματα [24].

Σε μελέτη του Ιδρύματος Ερευνών για τον Νεανικό Διαβήτη (Juvenile Diabetes Research Foundation, JDRF), ορίστηκαν τρεις ομάδες ατόμων με βάση την ηλικία (άτομα άνω των 25 ετών, 15-24 ετών και άτομα 8-14 ετών). Στα άτομα άνω των 25 ετών υπήρξε σημαντική βελτίωση κατά τη χρήση συστήματος συνεχούς μέτρησης, ενώ στις άλλες δύο ομάδες η μεταβολή στην αιμοσφαιρίνη A1c δεν ήταν σημαντική. Υπήρξε, επίσης, στατιστικά σημαντική βελτίωση στην αιμοσφαιρίνη A1c στις δύο ομάδες ατόμων με μικρότερες ηλικίες, που χρησιμοποιούσαν σύστημα συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης για τουλάχιστον 6 ημέρες ανά εβδομάδα. Επίσης, στη μελέτη αυτή υπήρξε χαμηλό ποσοστό υπογλυκαιμιών, παρά τη μείωση της A1c [18].

Επίσης, σε παρουσίαση στο συνέδριο “Advanced Technologies and Treatments for Diabetes” που πραγματοποιήθηκε το Φεβρουάριο του 2009 στην Αθήνα, η ομάδα μελετών του JDRF ανέφερε τα αποτελέσματα μιας ομάδας ασθενών που είχε αρχικά επίπεδα A1c κάτω από 7%. Βρέθηκε ότι τα άτομα που χρησιμοποιούσαν σύστημα συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης αντιμετώπισαν λιγότερες υπογλυκαιμίες. Ωστόσο, δεν έχει αναπτυχθεί ακόμη κάποιο καθολικά αποδεκτό πρότυπο για την αξιολόγηση των συστημάτων συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης [18].

Τα συστήματα συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης αποτελούν το “επόμενο βήμα” στις διατάξεις μέτρησης. Η ευρεία, όμως, αποδοχή και υιοθέτηση από ένα μεγαλύτερο φάσμα χρηστών απαιτεί την επίτευξη πέντε στόχων: 1. Βελτίωση της αξιοπιστίας, 2. Ευκολία χρήσης, 3. Άνεση, 4. Ενοποίηση με άλλα προϊόντα (πχ αντλίες έγχυσης ινσουλίνης), 5. Προσιτή τιμή. Επίσης, για την ανάπτυξη της συγκεκριμένης τεχνολογίας απαιτείται προβληματισμός στο τι ακριβώς καλείται να προσθέσει στις ήδη υπάρχουσες τεχνολογίες, ποια είναι η τρέχουσα κατάσταση (υπάρχουν ασφαλείς και αποτελεσματικοί αισθητήρες συνεχούς μέτρησης, που μπορούν να λειτουργήσουν σαν stand-alone συσκευές;), ποιοι είναι οι περιορισμοί της υπάρχουσας τεχνολογίας [25].

2.2 Χορήγηση ινσουλίνης

Η χορήγηση ινσουλίνης ενδείκνυται για τη θεραπεία του ΣΔ Τύπου 1, στο διαβήτη κύησης και τη διαβητική κετοξέωση. Στην περίπτωση του ΣΔ Τύπου 1 η χορήγηση της ινσουλίνης είναι απαραίτητη για τη διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων, αλλά και για την ίδια την επιβίωση του ατόμου [1].

Σήμερα, στο εμπόριο κυκλοφορούν πολλά είδη ινσουλίνης. Τα ανάλογα ινσουλίνης προκύπτουν από τροποποιήσεις του μορίου της ανθρώπινης ινσουλίνης και διακρίνονται σε βραχείας (Insulin Lispro, Insulin Aspart) και παρατεταμένης δράσης (Insulin Glargin, Insulin Detemir). Η διάκριση αυτή γίνεται ανάλογα με την ταχύτητα με την οποία η ινσουλίνη που χορηγείται απορροφάται στο αίμα μέσω του υποδόριου ιστού (έναρξη δράσης) και από το χρόνο που χρειάζεται η συνολική ποσότητα της χορηγούμενης ινσουλίνης να απορροφηθεί (διάρκεια δράσης) [1].

2.2.1 Πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης

Η φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας, χαρακτηρίζεται από μία σταθερή χαμηλή έκκριση ινσουλίνης σχεδόν καθ’ όλη τη διάρκεια του εικοσιτετράωρου, για την κάλυψη των βασικών αναγκών του οργανισμού και από μεγαλύτερη έκκριση ινσουλίνης μετά τη λήψη γευμάτων, διατηρώντας έτσι τα επίπεδα σακχάρου σε φυσιολογικά επίπεδα κατά τη διάρκεια της ημέρας. Το σχήμα ινσουλinoθεραπείας που θα εφαρμοστεί σε ένα διαβητικό ασθενή, πρέπει να μιμείται όσο το δυνατόν περισσότερο τη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης, κατά τη διάρκεια της ημέρας, ώστε να διατηρούνται φυσιολογικά τα επίπεδα του σακχάρου. Το σχήμα της ινσουλinoθεραπείας, ο τύπος της ινσουλίνης, η δόση και η συχνότητα χορήγησης εξαρτάται αποκλειστικά από τις ανάγκες του κάθε ασθενή, οπότε η εξατομίκευση κρίνεται απαραίτητη [1].

Τα σχήματα ινσουλinoθεραπείας διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: τα συμβατικά σχήματα και τα εντατικοποιημένα.

- Συμβατικά σχήματα ινσουλinoθεραπείας (1-2 ενέσεις/ημέρα)

Τα συμβατικά σχήματα ινσουλinoθεραπείας δεν είναι ευέλικτα και απαιτούν σταθερότητα στις ώρες των γευμάτων, στις ποσότητες αυτών και προγραμματισμό στο χρόνο άσκησης, για την επίτευξη καλού γλυκαιμικού ελέγχου. Επίσης, είναι κατάλληλα για ασθενείς με ΣΔ Τύπου 2 και όχι για ασθενείς με ΣΔ Τύπου 1 [1].

- Εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλinoθεραπείας(3-4 ενέσεις/ημέρα)

Βελτιωμένη ρύθμιση του σακχάρου επιτυγχάνεται με την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία, η οποία με το συνδυασμό βασικής (basal) - γευματικής (bolus) ινσουλίνης μιμείται τη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης. Αυτό το σχήμα εξασφαλίζει τη βασική ινσουλιναίμια του οργανισμού (βασική ινσουλίνη) και καλύπτει τα γεύματα (γευματική ινσουλίνη), παρέχοντας ευελιξία στο χρόνο λήψης γευμάτων, στην ποσότητα αυτών, στο χρόνο της άσκησης και στη διόρθωση τυχαίων αυξημένων τιμών σακχάρου (διορθωτική ινσουλίνη). Ο υπολογισμός της γευματικής (bolus) ινσουλίνης γίνεται με βάση το γεύμα που πρόκειται να καταναλωθεί και προϋποθέτει εκπαίδευση του ασθενούς πάνω στις ομάδες τροφίμων και κυρίως στα ισοδύναμα υδατανθράκων. Υπάρχει συγκεκριμένη αναλογία για τον υπολογισμό των μονάδων της ινσουλίνης, ανάλογα την κατανάλωση υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπιδίων. Για τον υπολογισμό της γευματικής και της διορθωτικής ινσουλίνης ισχύουν συγκεκριμένοι κανόνες [1].

Κατά την πρόσληψη ινσουλίνης με ενέσεις, ο ασθενής έχει δύο επιλογές: τη χρήση συριγγών και τη χρήση στυλό ινσουλίνης (insulin pen).

Σύριγγες Ινσουλίνης

Μέχρι πριν από 30 χρόνια, η χρήση συριγγών ήταν η μόνη μέθοδος πρόσληψης ινσουλίνης. Εξακολουθεί, ακόμη και σήμερα, να αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο, επειδή δίνεται η δυνατότητα οπτικού ελέγχου της δοσολογίας. Επίσης, επιτρέπει την ανάμειξη μακράς και βραχείας δράσης ινσουλίνη σε μία δόση. Από την άλλη μεριά, άτομα με φόβο των βελόνων βρίσκουν αυτή τη μέθοδο τρομακτική και άβολη [26].

Στυλό Ινσουλίνης (Insulin Pens)

Το στυλό ινσουλίνης έχει πιο διακριτική εμφάνιση από μια σύριγγα, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται σε δημόσιο χώρο [26]. Αποτελείται από μια “αμπούλα” ινσουλίνης (ενσωματωμένη ή αγοράζεται χωριστά) και ένα καντράν για την επιλογή της ποσότητας της χορηγούμενης δόσης. Επίσης, χρησιμοποιεί κατάλληλες βελόνες μιας χρήσης, για την παροχή της δόσης. Πατώντας το κουμπί που βρίσκεται στο άκρο της συσκευής χορηγείται η επιλεγμένη δόση [27]. Νεότερες εκδόσεις αυτών των συσκευών διαθέτουν μνήμη για την καταγραφή του χρόνου και της ποσότητας της τελευταίας δόσης που χορηγήθηκε [26].

Πολλές εταιρίες παράγουν στυλό ινσουλίνης, συμπεριλαμβανομένων των Novo Nordisk, Aventis και Eli Lilly. Υπάρχουν δύο είδη στυλό ινσουλίνης: το στυλό διαρκείας και το προγεμισμένο. Το στυλό διαρκείας χρησιμοποιεί μια “αμπούλα” ινσουλίνης που μπορεί να αντικατασταθεί, όταν η ινσουλίνη καταναλωθεί. Το προγεμισμένο στυλό είναι εξολοκλήρου μιας χρήσης. Αγοράζεται προγεμισμένο με ινσουλίνη και όταν αυτή καταναλωθεί, ολόκληρη η συσκευή αχρηστεύεται [27].



Σχήμα 2.7: Δύο τύποι σύγχρονων προ-γεμισμένων στυλό ινσουλίνης [27].

Τα στυλό ινσουλίνης πλεονεκτούν σε σχέση με τις σύριγγες στο ότι παρέχουν άνεση και ευκολία στη μεταφορά και χρήση. Επιπλέον, παρέχουν ακριβέστερες δόσεις και διευκολύνουν τη χρήση από άτομα με μειωμένες κινητικές και οπτικές ικανότητες. Επίσης, προκαλούν λιγότερο πόνο [27]. Ωστόσο, τα στυλό ινσουλίνης κοστίζουν περισσότερο από τις σύριγγες, μπορούν να παρέχουν μόνο ένα τύπο ινσουλίνης κάθε φορά και ενίοτε είναι επιρρεπείς σε δυσλειτουργία [26].

2.2.2 Αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης

Οι σημερινοί στόχοι στη θεραπεία του ΣΔ (Τύπου 1 και 2) είναι να επιτευχθεί σχεδόν κανονική γλυκαιμία, να ελαχιστοποιηθεί το ρίσκο σοβαρής υπογλυκαιμίας, να περιοριστεί η υπερβολική λήψη βάρους, να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής και να αποφευχθούν πιθανές μακροχρόνιες επιπλοκές (πχ καρδιαγγειακές επιπλοκές). Οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης, σε συνδυασμό με ένα σύστημα συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης, μπορούν να συμβάλλουν στην επίτευξη αυτών των στόχων [28].

Αντλίες υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης

Οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης έχουν εξελιχθεί σε μεγάλο βαθμό σε σχέση με τα πρώτα φορητά συστήματα που αναπτύχθηκαν στο Guy's Hospital (1978) του Λονδίνου και λίγο αργότερα στο Yale (1979). Από τότε, οι αντλίες έχουν αλλάξει και βελτιωθεί δραματικά, έχουν γίνει μικρότερες σε μέγεθος, ευκολότερες στη χρήση, πιο ασφαλείς και με μεγαλύτερη διάρκεια λειτουργίας. Η ανάπτυξη της ηλεκτρονικής μνήμης, πολλαπλών προφίλ βασικών ρυθμών έγχυσης, διαφόρων επιλογών bolus έγχυσης, μιας επιλογής ταχείας έγχυσης ινσουλίνης και συναγερμών ασφαλείας έχουν οδηγήσει σε ραγδαία βελτίωση της καθημερινής θεραπείας με χρήση αντλίας ινσουλίνης [28].



Σχήμα 2.8: Η ιστορία των αντλιών. Αριστερά: πρώτη αντλία, σε σχεδιασμό του Arnold Kadish. Δεξιά: πάνω πρώτη φορητή αντλία ινσουλίνης, κάτω σύγχρονο μοντέλο αντλίας ινσουλίνης [28].

Η θεραπεία με αντλία ινσουλίνης άλλαξε δραματικά τα τελευταία δεκαπέντε χρόνια την φιλοσοφία αντιμετώπισης του ΣΔ. Από μια σπάνια θεραπεία για άτομα με ΣΔ με σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη, έγινε θεραπεία εκλογής για τη βελτιστοποίηση της αντιμετώπισης του ΣΔ Τύπου 1. Η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία επηρεάζει τον τρόπο ζωής των ατόμων με ΣΔ και ειδικότερα των εγκύων με ΣΔ Τύπου 1. Οι πολλές ενέσεις ινσουλίνης την ημέρα απαιτούν χρόνο και πρέπει να προγραμματίζονται και να ενσωματώνονται στην καθημερινή ζωή. Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερα τα άτομα με ΣΔ αποφασίζουν να χρησιμοποιήσουν αντλία ινσουλίνης για την αντιμετώπιση της νόσου, κάνοντας τη ζωή τους πιο ευέλικτη και πιο άνετη, βελτιώνοντας πραγματικά την ποιότητα ζωής τους [1].

Οι σύγχρονες αντλίες εγχύουν συνεχώς ινσουλίνη ταχείας δράσης υποδόρια, μέσω ενός λεπτού καθετήρα που μπαίνει κάτω από το δέρμα. Η αντλία έχει μικρό μέγεθος και μπορεί να εφαρμοστεί στη ζώνη του ασθενούς. Εκτός από την παροχή βασικού (basal) ρυθμού ινσουλίνης, μπορεί να ρυθμιστεί να παρέχει μεγαλύτερες ή μικρότερες δόσεις (bolus) δίνοντας ευελιξία στα γεύματα, τις περιόδους ύπνου και την άσκηση [26]. Μία σύγχρονη εμπορική αντλία έγχυσης ινσουλίνης είναι το Paradigm Real-Time Revel System της Minimed. Το σύστημα αυτό, επιπλέον, περιλαμβάνει ενσωματωμένο σύστημα συνεχούς μέτρησης γλυκόζης. Άλλες εμπορικές αντλίες είναι η OneTouch Ping της Animas corporation και το Omnipod Insulin Management System [29].

Συνοψίζοντας, τα πλεονεκτήματα της χρήσης αντλίας συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης είναι τα εξής:

- Επιτυγχάνεται πιο σταθερός έλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης, με καλύτερες τιμές HbA1c και λιγότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας.
- Το άτομο μπορεί να είναι πιο αποδοτικό στη ζωή, ακόμη και όταν το άγχος ή ένα άτακτο πρόγραμμα εργασίας διαταράσσει την καθημερινότητα.
- Οι αντλίες ινσουλίνης χρησιμοποιούνται ήδη στα παιδιά, τους εφήβους και τις εγκύους ή τις γυναίκες που θέλουν να αποκτήσουν παιδί [1][28].

Το μειονέκτημα των αντλιών είναι ότι έχουν υψηλό κόστος σε σχέση με άλλες μεθόδους πρόσληψης ινσουλίνης. Επίσης, υπάρχει ο κίνδυνος δυσλειτουργίας, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε επιπλοκές, όπως η κετοξέωση, γι' αυτό συνιστάται η συχνή παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα [26]. Τέλος, η αντλία σε ένα βαθμό περιορίζει τη σωματική δραστηριότητα του ατόμου, λόγω του κινδύνου να αποσπαστεί από το σημείο εφαρμογής της, ενώ ταυτόχρονα υπάρχει πιθανότητα δημιουργίας δερματικής μόλυνσης [11].

Εμφυτεύσιμες αντλίες έγχυσης ινσουλίνης

Τη δεκαετία του 1970 κατασκευάστηκαν οι πρώτες μεγάλου μεγέθους συσκευές ενδοφλέβιας έγχυσης ινσουλίνης, που το 1978 χρησιμοποιήθηκαν ευρύτερα σε κλινικές εφαρμογές. Η μείωση του μεγέθους αυτών των συσκευών, οδήγησε στη δημιουργία φορητών εξωτερικών συσκευών έγχυσης ινσουλίνης, οι οποίες λόγω της αποτελεσματικότητάς τους έχουν εγκριθεί από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία (American Diabetes Association, ADA). Ωστόσο, οι φορητές αντλίες, όπως αναφέρθηκε και στην προηγούμενη ενότητα, περιορίζουν τη σωματική δραστηριότητα, ενώ υπάρχει η πιθανότητα δημιουργίας δερματικής μόλυνσης. Οι εμφυτεύσιμες αντλίες ινσουλίνης πλεονεκτούν στο ότι είναι λιγότερο ορατές και επηρεάζουν ελάχιστα τις καθημερινές δραστηριότητες [11].

Η έρευνα για τις εμφυτεύσιμες αντλίες ήταν για αρκετά χρόνια απογοητευτική, καθώς η έγχυση της ινσουλίνης μειωνόταν γρήγορα λόγω της θερμοκρασίας του σώματος. Ωστόσο, το 1984 η Hoechst AG ανέπτυξε ένα πιο ευσταθές σύστημα έγχυσης ινσουλίνης, με χρήση του υλικού polyethylene-polypropylene glycol. Αναπτύχθηκαν, επίσης, εμφυτεύσιμες αντλίες που εγχύουν ινσουλίνη μέσω καθετήρων που τοποθετούνται ενδοφλέβια ή στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Οι Nathan et al. απέδειξαν ότι η περιτοναϊκή ή ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης με εμφυτεύσιμη αντλία προσεγγίζει περισσότερο τη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας σε σχέση με την υποδόρια έγχυση ινσουλίνης. Η περιτοναϊκή έγχυση ινσουλίνης συμβάλει στην ταχεία δράση της ινσουλίνης μειώνοντας τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε σχέση με την υποδόρια έγχυση. Επίσης, οι περιτοναϊκοί καθετήρες έχουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής και χαμηλότερο δείκτη νοσηρότητας σε σχέση με τους ενδοφλέβιους καθετήρες. Πιο πρόσφατες αντλίες ινσουλίνης προσεγγίζουν σε μεγάλο βαθμό το φυσιολογικό ρυθμό έγχυσης από το πάγκρεας. Συγκεκριμένα, συνδυάζουν πολλούς βασικούς ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης (χαμηλοί ρυθμοί κατά τη διάρκεια της νύχτας, ταχύτεροι κατά τη διάρκεια της ημέρας) και γευματικές (bolus) δόσεις, τις οποίες μπορεί να επιλέξει ο ασθενής με χρήση τηλεχειριστηρίου [11].

Οι πρώτες εμφυτεύσιμες αντλίες μεταβαλλόμενου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης, με δυνατότητα τηλεχειριστηρίου δοκιμάστηκαν το 1980. Δύο ευρέως χρησιμοποιημένα μοντέλα ήταν το Infusaid (Shiley, Norwood, MA) και το Minimed (Minimed Technologies Sylmar, CA) [11]. Τα συστήματα αυτά τοποθετούνται σε ένα υποδόριο θυλάκιο στο κάτω μέρος της κοιλίας με τοπική ή ολική αναισθησία. Ένας

καθετήρας, 20-30cm από σιλικόνη και πολυαιθυλένιο, τοποθετείται ώστε το άκρο του να είναι ελεύθερο στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η ινσουλίνη συμπληρώνεται στο σύστημα με ένεση, με μία συνολική διαδικασία που διαρκεί 30 λεπτά κάθε 1 ή 2 μήνες. Η μπαταρία 3 volt της αντλίας λειτουργεί για περίπου 3 χρόνια. Το τηλεχειριστήριο υπερύθρων του Infusaid, διαθέτει κωδικό πρόσβασης, επιτρέποντας μόνο στον ιατρό να ρυθμίσει τις παραμέτρους του βασικού ρυθμού έγχυσης και τα μέγιστα επίπεδα bolus έγχυσης. Ο ασθενής μπορεί να ρυθμίζει την παροχή ινσουλίνης μέσα σε όρια ασφαλείας που έχει θέσει ο ιατρός. Τέλος, για την προστασία του ασθενούς από υπο- ή υπεργλυκαιμία, κάθε αντλία ινσουλίνης πρέπει να έχει μηχανισμούς ασφαλείας. Το Infusaid έχει τέτοιες δυνατότητες, όπως αυτόματο κλείσιμο των βαλβίδων της αντλίας σε περίπτωση δυσλειτουργίας και συναγερμό χαμηλής μπαταρίας [11].

Η μακροπρόθεσμη χρήση εμφυτεύσιμων αντλιών για έγχυση ινσουλίνης στην περιτοναϊκή κοιλότητα έχει μελετηθεί και από το γαλλικό όμιλο EVADIAC. Η βελτίωση της διαδικασίας εμφύτευσης και της σύστασης του καθετήρα επέτρεψαν τη δραματική μείωση των επιπλοκών στο σημείο της εμφύτευσης και των εμφράξεων του καθετήρα, που παρατηρούνταν συχνά κατά τις πρώτες μελέτες. Ωστόσο, η σταδιακή επιβράδυνση της έγχυσης της ινσουλίνης παραμένει ένα συχνό, αλλά αναστρέψιμο, πρόβλημα που ανακύπτει σε αυτές τις συσκευές. Η περιορισμένη φυσική σταθερότητα του παρασκευάσματος ινσουλίνης που χρησιμοποιείται σε αυτές τις αντλίες επηρεάζει αποφασιστικά αυτήν την επιβράδυνση, μέσω σταδιακής συνάθροισης της ινσουλίνης στο μηχανισμό άντλησής της. Η περιοδική (συνήθως σε διάστημα 9 μηνών) πλύση με NaOH της οδού από την οποία διέρχεται η ινσουλίνη στο εσωτερικό της αντλίας συμβάλλει στην πρόληψη και επίλυση αυτού του προβλήματος [15].

Παρά το πρόβλημα της σταδιακής επιβράδυνσης της ινσουλίνης, η έγχυση ινσουλίνης στην περιτοναϊκή κοιλότητα από εμφυτεύσιμες αντλίες δίνει χαμηλότερα επίπεδα HbA1c, σαφώς βελτιωμένη εικόνα επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και δραματική μείωση των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων, σε σχέση με την υποδόρια έγχυση ινσουλίνης. Εμφυτεύσιμες αντλίες ινσουλίνης έχουν εγκριθεί για κλινικές εφαρμογές από την Ευρωπαϊκή Ένωση από το 1995 [15].

Κεφάλαιο 3

Τεχνητό Πάγκρεας

3.1 Το Τεχνητό Πάγκρεας

Λόγω της μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης, τα άτομα με ΣΔ Τύπου 1 αντιμετωπίζουν το χρόνιο πρόβλημα ελέγχου των επιπέδων της γλυκόζης με εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης. Η διαχείριση του συγκεκριμένου προβλήματος ενέχει τον κίνδυνο υπογλυκαιμιών και υπεργλυκαιμιών, που δεν μπορούν να προληφθούν στη θεραπεία με πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης.

Από το 1960 γίνονται προσπάθειες για την ανάπτυξη ενός συστήματος κλειστού βρόχου για τον έλεγχο της γλυκόζης. Το τεχνητό πάγκρεας είναι ένα σύστημα γλυκαιμικού ελέγχου κλειστού βρόχου. Η ανάπτυξη αντλιών υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης και συστημάτων συνεχούς μέτρησης της υποδόριας γλυκόζης καθιστά ρεαλιστική την ανάπτυξη του εξωτερικού τεχνητού παγκρέατος [30]. Το τεχνητό πάγκρεας αποτελείται από τρία βασικά μέρη:

- έναν αισθητήρα συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης,
- μια αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης,
- έναν αλγόριθμο ελέγχου του ρυθμού χορήγησης ινσουλίνης, με βάση το μετρούμενο σήμα της γλυκόζης [31].



Σχήμα 3.1: Σχηματικό διάγραμμα εξωτερικού τεχνητού παγκρέατος. Ο ελεγκτής συγκρίνει το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης με τη μέτρηση που δίνει ο αισθητήρας συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης. Η έξοδος του ελεγκτή ρυθμίζει το ρυθμό έγχυσης της ινσουλίνης από την αντλία. Η ινσουλίνη επηρεάζει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, τα οποία μετρούνται από τον αισθητήρα και τροφοδοτούνται ξανά στον ελεγκτή (feedback) [31].

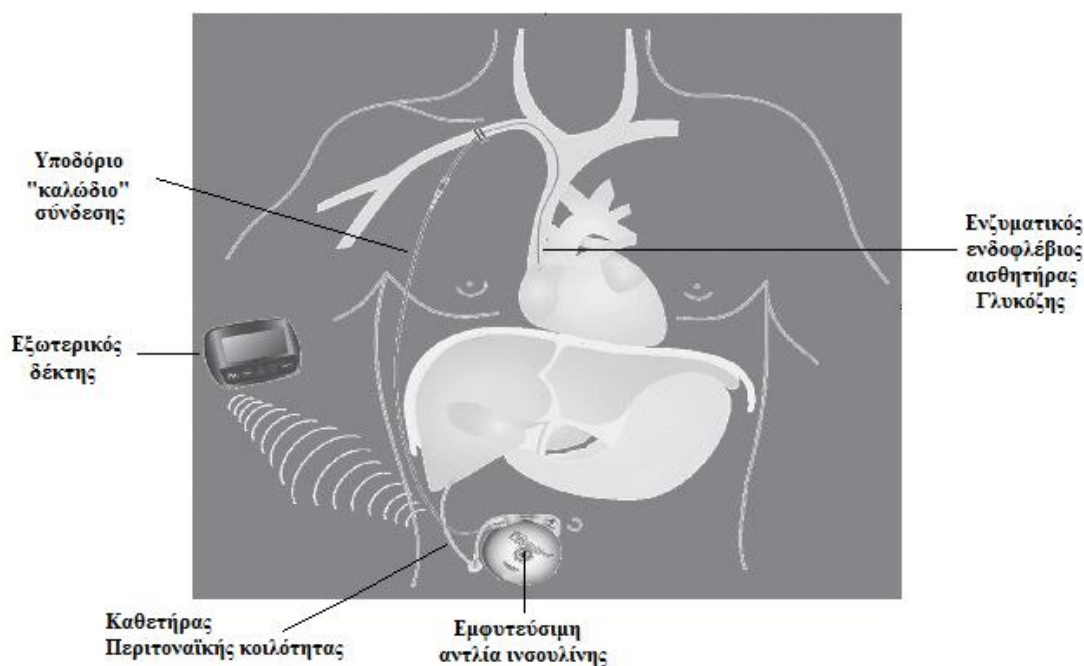
Το πρόβλημα διατήρησης των επιπέδων της γλυκόζης εντός ενός προκαθορισμένου εύρους αποτελεί ένα πρόβλημα αυτόματου ελέγχου. Από αυτή τη σκοπιά, η προς έλεγχο μεταβλητή (controlled variable) είναι η γλυκόζη αίματος, η μετρούμενη έξοδος του συστήματος είναι η υποδόρια γλυκόζη που μετράται από μια διάταξη συνεχούς μέτρησης και το κλινικό κριτήριο για την αξιολόγηση του ελέγχου

είναι η γλυκόζη πλάσματος. Η υποδόρια ινσουλίνη που χορηγείται από την αντλία υποδόριας έγχυσης για να ρυθμίσει τη γλυκόζη πλάσματος αποτελεί τη μεταβλητή ελέγχου (manipulated input). Το σύστημα υπόκειται σε διαταραχές, η πιο σημαντική από τις οποίες είναι τα γεύματα. Η εν λόγω διαταραχή μπορεί να γίνει γνωστή στο σύστημα, να είναι περίπου γνωστή ή ακόμη και να προβλεφθεί. Τέτοιου τύπου πληροφορίες εξετάζονται στις συμβατικές θεραπείες με ινσουλίνη για τον υπολογισμό των δόσεων ινσουλίνης (bolus). Άλλη εξωτερική διαταραχή είναι η σωματική άσκηση, που οδηγεί σε αύξηση της κατανάλωσης της γλυκόζης και επηρεάζει την ευαισθησία στην ινσουλίνη [30].

Η υποδόρια οδός (υποδόριες μετρήσεις γλυκόζης και υποδόρια έγχυση ινσουλίνης) χαρακτηρίζεται από σημαντικές καθυστερήσεις, κυρίως κατά την απορρόφηση και δράση της ινσουλίνης. Οι καθυστερήσεις αυτές σε περιόδους νηστείας (fasting) δεν έχουν αξία, αλλά έχουν σημαντικές επιπτώσεις κατά την εφαρμογή διαταραχών στο σύστημα (πχ γεύματα, άσκηση). Με την εμφάνιση νέων ταχείας δράσης αναλόγων ινσουλίνης, οι καθυστερήσεις που εμφανίζονται μικραίνουν, αλλά εξακολουθούν να απέχουν από την απόκριση της ινσουλίνης σε υγιή άτομα. Σημαντικές καθυστερήσεις εισάγονται και κατά τη μέτρηση των επιπέδων της γλυκόζης [30].

Γενικότερα, η δυναμική των φυσιολογικών συστημάτων είναι μη γραμμική. Επιπλέον, ο αλγόριθμος ελέγχου πρέπει να αντιμετωπίζει τις διαφοροποιήσεις που εμφανίζονται ανάμεσα στα άτομα με ΣΔ Τύπου 1 (inter-patient variability) και στο ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας (intra-patient variability). Ένα άλλο στοιχείο είναι η παρουσία περιορισμών. Περιορισμοί υπάρχουν στη μεταβλητή ελέγχου (πχ η ινσουλίνη πρέπει να είναι μη αρνητική) και στην υπό έλεγχο μεταβλητή (πχ η γλυκόζη πλάσματος δεν πρέπει να πέφτει κάτω από το όριο της υπογλυκαιμίας, έστω τα 60 ή 70 mg/dl, ενώ δεν θα πρέπει να υπερβαίνει το όριο της υπεργλυκαιμίας). Είναι, επίσης, σημαντικό να ειπωθεί ότι ο έλεγχος κλειστού βρόχου δε συνεπάγεται εξάλειψη των κινδύνων για το άτομο. Για παράδειγμα, παρουσία υπογλυκαιμίας, αν το άτομο λάβει ένα γεύμα ο ελεγκτής είναι πιθανό να αντιδράσει παρέχοντας περισσότερη ινσουλίνη (αντιλαμβανόμενος άνοδο στην τιμή της γλυκόζης). Λόγω εγγενών καθυστερήσεων, η ινσουλίνη πιθανώς να ενεργήσει όταν η επίδραση του γεύματος έχει σταματήσει, οπότε η ακόμη μεγαλύτερη μείωση της τιμής της γλυκόζης γίνεται αναπόφευκτη, ακόμη και αν η παροχή από την αντλία ινσουλίνης σταματήσει πλήρως [30].

Να σημειωθεί, ότι έχουν γίνει προσπάθειες για την ανάπτυξη εμφυτεύσιμου τεχνητού παγκρέατος, με το σχεδιασμό του Long-Term Sensor System (LTSS) της Medical Research Group (συγγενής εταιρία της Minimed Technologies, οι οποίες συγχωνεύτηκαν πλέον στην Minimed-Medtronic). Το σύστημα αυτό συνδυάζει μια εμφυτεύσιμη αντλία έγχυσης ινσουλίνης στην περιτοναϊκή κοιλότητα και έναν κεντρικό ενδοφλέβιο ενζυματικό αισθητήρα, που συνδέονται μέσω της υποδόριας οδού που επιτρέπει τη μεταφορά μηνυμάτων από τον αισθητήρα στην αντλία. Το λογισμικό που διαχειρίζεται τους αλγορίθμους ελέγχου, φορτώνεται στην αντλία, επιτρέποντας την αυτοματοποιημένη έγχυση ινσουλίνης ανάλογα με τις μετρήσεις της γλυκόζης [15].



Σχήμα 3.2: Σχηματική αναπαράσταση της εμφύτευσης του Long-Term Sensor System (LTSS, Minimed-Medtronic), ένα εμφυτεύσιμο τεχνητό β-κύτταρο [15].

Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στην ανάπτυξη του εξωτερικού τεχνητού παγκρέατος, το οποίο εφαρμόζει την υποδόρια οδό (υποδόριες μετρήσεις γλυκόζης και υποδόρια έγχυση ινσουλίνης).

3.2 Αλγόριθμοι ελέγχου της γλυκόζης

3.2.1 Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής (ΑΟΔ, Proportional-Integral-Derivative Controller, PID)

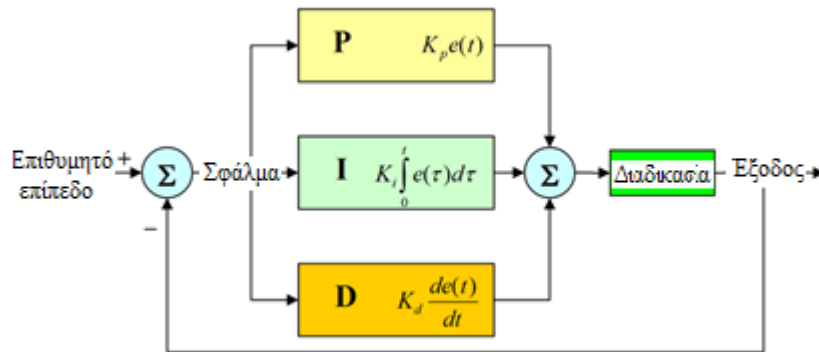
Ο Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός ελεγκτής (Proportional-Integral-Derivative controller, PID) απαντάται πολύ συχνά στα βιομηχανικά συστήματα ελέγχου. Ο PID ελεγκτής υπολογίζει τη διαφορά της μετρούμενης μεταβλητής της προς έλεγχο διαδικασίας από το επιθυμητό επίπεδο και επιτυγχάνει την ελαχιστοποίηση του σφάλματος, ρυθμίζοντας το σήμα ελέγχου. Ο PID ελεγκτής χαρακτηρίζεται από απλότητα στη δομή και την υλοποίηση, καθώς και από ευστάθεια. Για την καλύτερη απόδοση του ελεγκτή απαιτείται κατάλληλη επιλογή των παραμέτρων του ανάλογα με τη φύση του συστήματος. Ενώ ο σχεδιασμός του ελεγκτή είναι κοινός, οι παράμετροι εξαρτώνται από το εκάστοτε σύστημα. Να σημειωθεί ότι ο PID αλγόριθμος ελέγχου δεν εξασφαλίζει βέλτιστο έλεγχο [32].

Ο PID ελεγκτής αποτελείται από έναν αναλογικό (Proportional), έναν ολοκληρωτικό (Integral) και ένα διαφορικό (Derivative) όρο (βλέπε Σχήμα 5). Ο αναλογικός όρος σχετίζεται με το τρέχον σφάλμα, ο ολοκληρωτικός όρος με το άθροισμα των πρόσφατων σφαλμάτων και ο διαφορικός όρος με το ρυθμό μεταβολής του σφάλματος. Το σταθμισμένο άθροισμα αυτών των τριών όρων αποτελεί την έξοδο του PID ελεγκτή. Η έξοδος ενός PID ελεγκτή στο πεδίο του χρόνου δίνεται στη σχέση (1) και η συνάρτηση μεταφοράς στη σχέση (2), όπου K_p το αναλογικό κέρδος,

K_i το ολοκληρωτικό κέρδος και K_d το διαφορικό κέρδος. Με $e(t)$ συμβολίζεται το σφάλμα, που ορίζεται ως διαφορά της τρέχουσας τιμής από το επιθυμητό επίπεδο [32].

$$u(t) = K_p e(t) + K_i \int_0^t e(\tau) d\tau + K_d \frac{d}{dt} e(t) \quad (1)$$

$$G(s) = K_p + \frac{K_i}{s} + K_d s \quad (2)$$



Σχήμα 3.3: Σχηματικό διάγραμμα ενός PID ελεγκτή [32].

Ο PID ελεγκτής, στη βασική του μορφή, είναι ένας γραμμικός ελεγκτής, ο οποίος χαρακτηρίζεται αποκλειστικά από τις τρεις παραπάνω παραμέτρους (K_p , K_i , K_d). Κάθε μία από αυτές διαμορφώνει με διαφορετικό τρόπο την απόκριση του συστήματος [32].

Αναλογικός όρος

Ο αναλογικός όρος δίνει μία απόκριση ανάλογη του τρέχοντος σφάλματος. Η απόκριση αυτή ρυθμίζεται μέσω του αναλογικού κέρδους K_p . Γενικά, ο αναλογικός όρος τείνει να σταθεροποιεί το σύστημα στην επιθυμητή κατάσταση. Παρόλα αυτά, το σύστημα διατηρεί ένα σφάλμα μόνιμης κατάστασης, το οποίο δεν μπορεί να εξαλειφθεί πλήρως [32].

Μεγαλύτερες τιμές αναλογικού κέρδους συνεπάγονται ταχύτητα στην απόκριση του συστήματος. Ωστόσο, μία πολύ υψηλή τιμή αναλογικού κέρδους πιθανώς να οδηγήσει το σύστημα σε αστάθεια, ενώ μία μικρή τιμή σε ένα λιγότερο ευαίσθητο σχήμα ελέγχου σε διαταραχές [32].

Ολοκληρωτικός όρος

Η συνεισφορά του ολοκληρωτικού όρου είναι ανάλογη με το μέγεθος του σφάλματος και με τη διάρκειά του. Αθροίζοντας τα σφάλματα προηγούμενων χρονικών στιγμών, συσσωρεύεται ένα offset το οποίο θα έπρεπε να είχε διορθωθεί στο παρελθόν. Το μέγεθος της συνεισφοράς του ολοκληρωτικού όρου στην έξοδο του PID ελεγκτή προσδιορίζεται από τη σταθερά K_i [32].

Ο ολοκληρωτικός όρος, όταν προστίθεται στον αναλογικό όρο επιταχύνει τη σύγκλιση του συστήματος στο επιθυμητό σημείο λειτουργίας, ελαχιστοποιώντας το σφάλμα μόνιμης κατάστασης. Από την άλλη μεριά, μπορεί να προκαλέσει ταλαντώσεις στο σύστημα [32].

Διαφορικός όρος

Ο ρυθμός μεταβολής του σφάλματος υπολογίζεται ορίζοντας την κλίση του σφάλματος ως προς το χρόνο, δηλαδή την πρώτη παράγωγο ως προς το χρόνο. Ο διαφορικός όρος δείχνει την τάση του σφάλματος να μειώνεται ή να αυξάνεται, δηλαδή προβλέπει το μελλοντικό σφάλμα του συστήματος. Το μέγεθος της συνεισφοράς του διαφορικού όρου στο συνολικό έλεγχο καθορίζεται από το διαφορικό κέρδος K_d [32].

Ο διαφορικός όρος συνεισφέρει στην μείωση των ταλαντώσεων, στη βελτίωση της μεταβατικής απόκρισης και έτσι αυξάνει την ευστάθεια του συστήματος. Ωστόσο, η διαφορίση ενός σήματος ενισχύει τον θόρυβο. Έτσι, ο όρος αυτός είναι πολύ ευαίσθητος στον θόρυβο που μπορεί να περιέχει το εκάστοτε μετρούμενο σφάλμα, με αποτέλεσμα το σύστημα να πέσει σε αστάθεια αν ο θόρυβος και το διαφορικό κέρδος είναι αρκετά μεγάλο [32].

Εύρεση των παραμέτρων

Όπως φαίνεται από την προηγούμενη ενότητα, για να επιτευχθεί ικανοποιητική απόκριση στο σύστημα απαιτείται η εύρεση του βέλτιστου συνδυασμού των παραμέτρων K_p , K_i , K_d (tuning). Στην περίπτωση αυτή, το προς έλεγχο σύστημα θα είναι ευσταθές και θα έχει βέλτιστη απόκριση [32].

Για την επιλογή βέλτιστου συνδυασμού παραμέτρων του PID ελεγκτή έχουν αναπτυχθεί αρκετές μέθοδοι. Τη δεκαετία του 1940 οι Ziegler και Nichols επινόησαν δύο εμπειρικές μεθόδους για τον προσδιορισμό των παραμέτρων ενός PID ελεγκτή: την μέθοδο συντονισμού κλειστού βρόχου και τη μέθοδο ανοικτού βρόχου [33].

Ziegler-Nichols κλειστού βρόχου

Τα βήματα αυτής της μεθόδου είναι τα ακόλουθα:

- i. Τα κέρδη K_i και K_d αρχικοποιούνται στο μηδέν, αφήνοντας “ενεργό” μόνο τον αναλογικό όρο.
- ii. Το αναλογικό κέρδος K_p αυξάνεται μέχρι να φτάσει στο ανώτατο κέρδος K_u , κατά το οποίο η έξοδος του συστήματος αρχίζει να ταλαντώνεται με σταθερό πλάτος. Η αντίστοιχη περίοδος ταλάντωσης συμβολίζεται με P_u .
- iii. Οι τιμές κέρδους του PID ελεγκτή ορίζονται ως εξής: $K_p = 0.60K_u$, $K_i = 2 K_p/P_u$ και $K_d = K_p P_u/8$ [32].

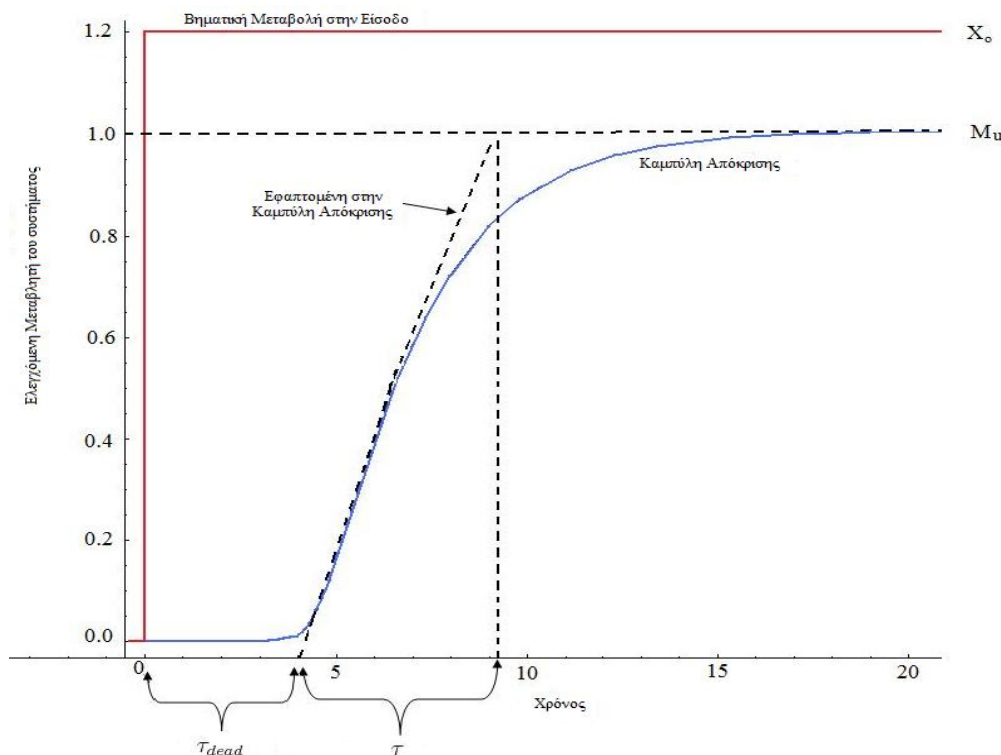
Τα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι ότι απαιτείται η εκτέλεση ενός απλού πειράματος (χρειάζεται η μεταβολή μόνο του αναλογικού όρου του ελεγκτή) για το συντονισμό των παραμέτρων και οι δοκιμές που γίνονται περιλαμβάνουν τη δυναμική του συνόλου του προς έλεγχο συστήματος, παρέχοντας έτσι μια ακριβή εικόνα της συμπεριφοράς του. Αντίθετα, μειονεκτήματα της μεθόδου είναι το ότι τα πειράματα μπορεί να είναι χρονοβόρα, ενώ κατά τη μεταβολή του αναλογικού όρου υπάρχει πιθανότητα το σύστημα να πέσει σε ασταθή περιοχή [33].

Ziegler-Nichols ανοικτού βρόχου ή Μέθοδος βασισμένη στη Βηματική Απόκριση

Τα βήματα αυτής της μεθόδου είναι τα ακόλουθα:

- i. Πραγματοποίηση τεστ ανοικτού βρόχου.

- ii. Από την καμπύλη απόκρισης του συστήματος (process reaction curve) ορίζεται η χρονική υστέρηση ή “νεκρός χρόνος” του συστήματος (τ_{dead}), η σταθερά χρόνου (τ) και η τιμή της απόκρισης του συστήματος καθώς αυτό επιστρέφει στη μόνιμη κατάσταση (M_u) για δεδομένη βηματική μεταβολή στην είσοδο (X_o), όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.4. Με βάση τις τιμές αυτές ορίζεται ο συντελεστής $K_0 = \frac{X_o}{M_u} \frac{\tau}{\tau_{dead}}$.



Σχήμα 3.4: Βηματική Απόκριση. Η χρονική υστέρηση ή “νεκρός χρόνος” του συστήματος (τ_{dead}), η σταθερά χρόνου (τ) και η μέγιστη τιμή της απόκρισης στη μόνιμη κατάσταση (M_u) για δεδομένη βηματική μεταβολή (X_o) στην είσοδο [33].

- iii. Οι τιμές κέρδους του PID ελεγκτή ορίζονται ως εξής: $K_p = 1.2K_0$, $K_i = K_p/2\tau_{dead}$ και $K_d = 0.5K_p\tau_{dead}$ [33].

Η μέθοδος αυτή πλεονεκτεί ως προς την ταχύτητα και την ευκολία σε σχέση με άλλες μεθόδους. Μειονέκτημα είναι ότι οι προσεγγίσεις των συντελεστών του PID ελεγκτή μπορεί να μην είναι απόλυτα ακριβείς για όλες τις περιπτώσεις συστημάτων [33].

Άλλες μέθοδοι συντονισμού των παραμέτρων ενός PID ελεγκτή είναι η μέθοδος Hermite-Biehler [34] και η Cohen-Coon [35].

Οι PID ελεγκτές στην ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος

Κατά την εφαρμογή ενός PID αλγορίθμου για την ανάπτυξη του εξωτερικού τεχνητού παγκρέατος, η μετρούμενη έξοδος του συστήματος είναι η τρέχουσα μέτρηση γλυκόζης, ενώ το επιθυμητό επίπεδο της εξόδου του συστήματος είναι το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης. Η έξοδος του PID ελεγκτή είναι ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης.

Ο G. Steil και οι συνεργάτες του έχουν συμβάλει κατά πολύ στην κατανόηση και την ανάπτυξη δοκιμών για το γλυκαιμικό έλεγχο εφαρμόζοντας PID αλγόριθμους [38]. Οι Steil et al. [36] ανέπτυξαν τη θεωρία ότι τα β-κύτταρα συμπεριφέρονται όπως ο PID ελεγκτής, εφόσον η γλυκόζη έχει διασπαστική απόκριση στην ινσουλίνη. Αυτό, βέβαια, δεν είναι απόλυτο, καθώς κάθε ελεγκτής με ολοκληρωτικό όρο έχει διασπαστική απόκριση. Όσον αφορά τη θεραπεία του διαβήτη με συστήματα κλειστού βρόχου, οι PID έχουν μεγάλη επιτυχία, ειδικά όταν τμήμα της εκτιμώμενης ποσότητας ινσουλίνης για ένα γεύμα δίνεται πριν από αυτό [38].

Ο PD ελεγκτής είναι παρακλάδι του PID ελεγκτή, ο οποίος έχει μόνο αναλογικό και διαφορικό όρο. Ένα σύστημα PD ελεγκτή της εταιρίας Nikkiso χρησιμοποιήθηκε στην Ιαπωνία σε νοσοκομείο για τον έλεγχο της γλυκόζης [38]. Ο ολοκληρωτικός όρος μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλες τιμές ινσουλίνης, έχοντας ως αποτέλεσμα υπογλυκαιμίες. Έτσι, αρκετοί ελεγκτές που έχουν υλοποιηθεί είναι PD ελεγκτές. Οι Simoda et al. [37] έχουν εφαρμόσει έναν PD ελεγκτή σε ασθενείς με ΣΔ Τύπου 1. Ένας άλλος αλγόριθμος ο οποίος βασίζεται στον PID και σε αυτόν παραλείπεται ο ολοκληρωτικός όρος είναι ο Fading Memory PD αλγόριθμος. Ο αλγόριθμος αυτός λαμβάνει υπόψη τις πιο πρόσφατες μετρήσεις της γλυκόζης με μεγαλύτερη βαρύτητα. Έτσι, αντιμετωπίζονται καλύτερα παρατεταμένες υπεργλυκαιμίες, καθώς για τον υπολογισμό της ποσότητας έγχυσης ινσουλίνης αγνοούνται παλαιότερες διαταραχές που έχουν ήδη αντιμετωπιστεί [38].

Αξιολόγηση των PID ελεγκτών

Ένα πλεονέκτημα των PID ελεγκτών είναι η απλότητα της υλοποίησής τους. Βέβαια, αν λάβει κανείς υπόψη πιθανές τροποποιήσεις-βελτιώσεις του κλασικού PID αλγόριθμου, αυτό μπορεί να αλλάξει [31].

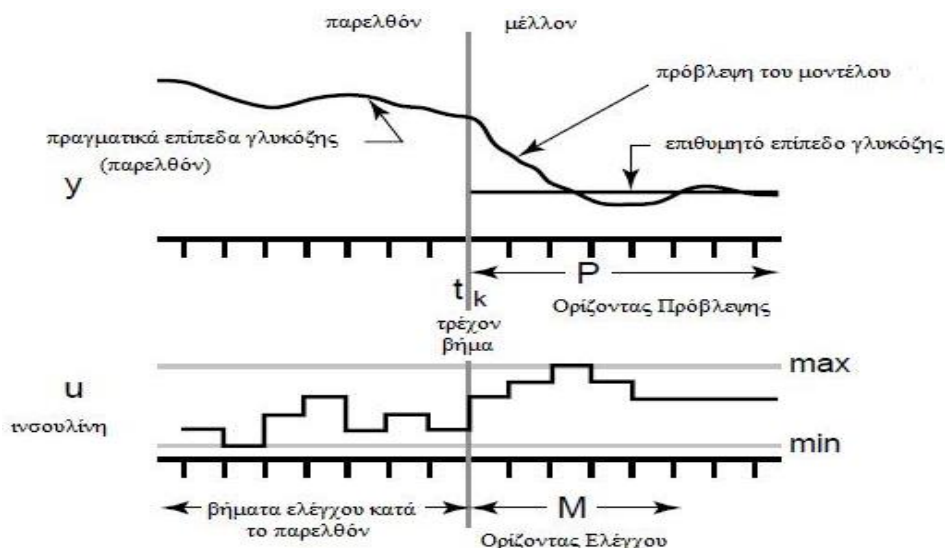
Για να ενισχυθεί η απόδοση του προς έλεγχο συστήματος, εισάγονται πολλές βελτιώσεις στο βασικό PID αλγόριθμο. Ένας τρόπος βελτίωσης της απόδοσης του συστήματος είναι η πρόσθια τροφοδότηση (feed-forward), κατά την οποία γνώση σχετική με το σύστημα μπορεί να συνδυαστεί με την έξοδο του PID [32]. Επίσης, ένας PID ελεγκτής μπορεί να συνδυαστεί με άλλες μεθόδους, όπως με νευρωνικά δίκτυα [39], ασαφή λογική ή και H_∞ έλεγχο, με στόχο τον καλύτερο προσδιορισμό των παραμέτρων του. Άλλες παράμετροι που επηρεάζουν την απόδοση ενός PID ελεγκτή είναι ο ρυθμός δειγματοληψίας της γλυκόζης (ο ρυθμός λήψης μετρήσεων) και ακρίβεια των μετρήσεων που λαμβάνονται [32].

Τέλος, ένα βασικό πλεονέκτημα των PID ελεγκτών είναι η δυνατότητα συνδυασμού δύο PID ελεγκτών, για την επίτευξη καλύτερη επίδοση. Αυτή η λογική ονομάζεται Cascaded PID control. Στην περίπτωση αυτή, ο ένας PID ελεγκτής ελέγχει το σημείο ρύθμισης του άλλου [32].

3.2.2 Έλεγχος βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης (Model Predictive Control, MPC)

Ο έλεγχος βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης (MPC) είναι μία προηγμένη μέθοδος ελέγχου που εφαρμόζεται στη βιομηχανία από το 1980. Η μέθοδος αυτή βρήκε μεγάλη εφαρμογή κυρίως λόγω της ικανότητας ελέγχου μη γραμμικών πολυμεταβλητών συστημάτων που υπόκεινται σε χρονικές καθυστερήσεις, μεγάλα επίπεδα θορύβου και αβεβαιότητες ως προς τις παραμέτρους [31][40].

Ο έλεγχος που εφαρμόζεται κάθε χρονική στιγμή στο σύστημα, υπολογίζεται με την περιοδική σε πραγματικό χρόνο επίλυση ενός προβλήματος βέλτιστου ελέγχου ανοικτού βρόχου σε πεπερασμένο χρονικό ορίζοντα, χρησιμοποιώντας την τρέχουσα κατάσταση του συστήματος σαν αρχική κατάσταση. Συγκεκριμένα, έστω η χρονική στιγμή t κατά την οποία γίνεται δειγματοληψία της τρέχουσας κατάστασης του συστήματος. Με βάση αυτήν, υπολογίζεται μία στρατηγική ελέγχου ελαχίστου κόστους (μέσω ενός αριθμητικού αλγορίθμου ελαχιστοποίησης) για ένα μικρό χρονικό ορίζοντα $[t, t+T]$. Πρακτικά, πραγματοποιείται ένας υπολογισμός σε πραγματικό χρόνο για να προβλεφθεί η πορεία της κατάστασης του συστήματος και για να βρεθεί μία στρατηγική ελέγχου ελαχίστου κόστους μέχρι τη χρονική στιγμή $t+T$. Μόνο το πρώτο βήμα της στρατηγικής ελέγχου υλοποιείται. Στη συνέχεια, γίνεται ξανά δειγματοληψία της κατάστασης του συστήματος και επαναλαμβάνονται οι υπολογισμοί, λαμβάνοντας υπόψη τη νέα τρέχουσα κατάσταση. Αποτέλεσμα είναι μία νέα στρατηγική ελέγχου και ένα νέο μονοπάτι πρόβλεψης της κατάστασης του συστήματος. Ο ορίζοντας πρόβλεψης συνεχίζει να μετατοπίζεται προς τα εμπρός. Παρά το γεγονός ότι αυτή η προσέγγιση δεν είναι βέλτιστη, στην πράξη έχει πολύ καλά αποτελέσματα [40]. Στο Σχήμα 3.5 παρατίθεται ένα παράδειγμα εκτέλεσης MPC αλγορίθμου σε σύστημα ινσουλίνης-γλυκόζης.



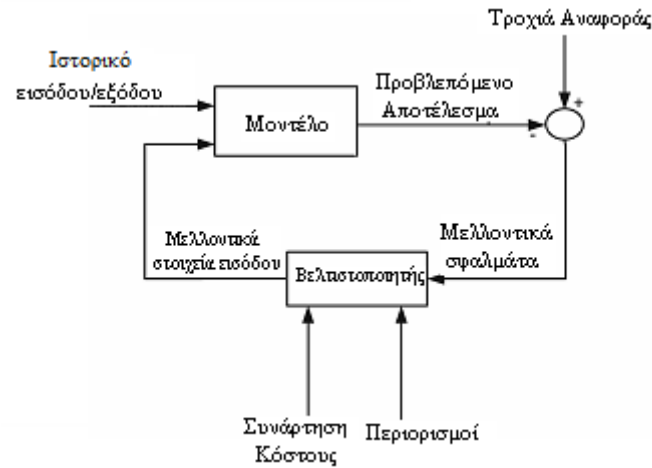
Σχήμα 3.5: Έλεγχος βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης (MPC). Κατά τη χρονική στιγμή t_k μια ακολουθία M βημάτων ελέγχου επιλέγεται για να ελαχιστοποιηθεί ένα κριτήριο επίδοσης, που αφορά την προβλεπόμενη έξοδο (y) για έναν ορίζοντα πρόβλεψης P , με δεδομένους περιορισμούς στη μεταβλητή έλεγχο (u). Ένα μοντέλο χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη της επίδρασης των τρεχόντων και μελλοντικών κινήσεων έλεγχο (ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης) στα μελλοντικά αποτελέσματα (συγκέντρωση γλυκόζης). Ένας βελτιστοποιητής καθορίζει το καλύτερο σύνολο βημάτων ελέγχου για τη διατήρηση των επιθυμητών επιπέδων της γλυκόζης, για τον ορίζοντα πρόβλεψης [31].

Ο MPC είναι ένας αλγόριθμος ελέγχου πολυμεταβλητών συστημάτων που χρησιμοποιεί τρία στοιχεία:

- i. ένα εσωτερικό μοντέλο πρόβλεψης της προς έλεγχο διεργασίας,
- ii. το ιστορικό των προηγούμενων βημάτων ελέγχου,
- iii. μία συνάρτηση βελτιστοποίησης κόστους (J) ορισμένη στον ορίζοντα πρόβλεψης, για τον υπολογισμό των βέλτιστων βημάτων ελέγχου [40].

Το βασικό χαρακτηριστικό αυτής της τεχνικής ελέγχου είναι η χρήση ενός μοντέλου πρόβλεψης της εξόδου του συστήματος. Στόχος είναι η παραγωγή

προβλέψεων για έναν προκαθορισμένο χρονικό ορίζοντα. Στη συνέχεια, ελαχιστοποιείται κατάλληλη συνάρτηση κόστους, η οποία λαμβάνει υπόψη τις διαφορές των προβλέψεων από το επιθυμητό επίπεδο εξόδου, καθώς και τις μεταβολές των μελλοντικών σημάτων ελέγχου [49].



Σχήμα 3.6: Βασική Δομή του MPC [49].

Ο έλεγχος βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης μπορεί να είναι γραμμικός ή μη γραμμικός. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα γενικά χαρακτηριστικά για το γραμμικό και μη γραμμικό MPC.

Πίνακας 3.1: Γραμμικό και Μη Γραμμικό MPC, τα χαρακτηριστικά τους [49].

Γραμμικό MPC	Μη Γραμμικό MPC
1. Χρήση γραμμικού μοντέλου: $\dot{x} = Ax + Bu$	1. Χρήση μη γραμμικού μοντέλου $\dot{x} = f(x, u)$
2. Τετραγωνική (Quadratic) συνάρτηση κόστους: $F = x^T Qx + u^T Ru$	2. Η συνάρτηση κόστους μπορεί να είναι μη τετραγωνική: $F(x, u)$
3. Γραμμικοί περιορισμοί: $Hx + Gu < 0$	3. Μη γραμμικοί περιορισμοί: $h(x, u) < 0$
4. Τετραγωνικό πρόγραμμα	4. Μη γραμμικό πρόγραμμα

Να σημειωθεί, επιπρόσθετα, ότι ελεγκτές που βασίζονται στην ανατροφοδότηση (feedback) της τρέχουσας κατάστασης του συστήματος, απαιτούν πλήρη γνώση του διανύσματος κατάστασης του συστήματος ινσουλίνης-γλυκόζης. Αυτό, πολλές φορές, δεν είναι εφικτό μέσω μετρήσεων, ακόμη και για απλά μοντέλα, οπότε αλγόριθμοι για την καταγραφή της κατάστασης του συστήματος σε πραγματικό χρόνο (state observation) είναι χρήσιμοι [30]. Η πιο γνωστή τεχνική εκτίμησης είναι το φίλτρο Kalman. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη λήψη εκτιμήσεων πραγματικού χρόνου της γλυκόζης αίματος και της υποδόριας γλυκόζης, καθώς και άλλων μεταβλητών, όπως ο ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης αίματος από θορυβώδη σήματα υποδόριας μέτρησης [31].

Έλεγχος βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης και τεχνητό πάγκρεας

Ο έλεγχος βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης κρίνεται κατάλληλος για την ανάπτυξη του εξωτερικού τεχνητού παγκρέατος, που εκτιμά υποδόριους ρυθμούς

έγχυσης ινσουλίνης και λαμβάνει υποδόριες μετρήσεις γλυκόζης, καθώς το εν λόγω σύστημα υπόκειται σε καθυστερήσεις, θόρυβο στις μετρήσεις και έχει στοιχεία ανοικτού βρόχου. Οι καθυστερήσεις παρουσιάζονται κατά: i) την έγχυση της ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο στο πλάσμα, ii) την έγχυση γλυκόζης πλάσματος στον υποδόριο χώρο, iii) τη μέτρηση της υποδόριας γλυκόζης (κυρίως όταν για τη μέτρηση χρησιμοποιούνται τεχνικές μικροδιάλυσης). Το μοντέλο πρόβλεψης προβλέπει τα επίπεδα γλυκόζης σε ένα χρονικό παράθυρο, οι προβλέψεις συγκρίνονται με το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και οι διαφορές εισέρχονται σε ένα βελτιστοποιητή, στον οποίο ελαχιστοποιείται κατάλληλη συνάρτηση κόστους για τον προσδιορισμό των ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης. Η μορφή της συνάρτησης κόστους περιγράφεται στον Πίνακα 3.1 και περιλαμβάνει τις διαφορές των προβλέψεων από το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης (x) καθώς και τις μεταβολές των μελλοντικών ρυθμών ελέγχου (u) [31].

Οι Hovorka et al. [41] υλοποίησαν ένα μη γραμμικό διαμερισματικό μοντέλο για την πρόβλεψη της γλυκόζης, το οποίο αξιολογήθηκε με δεδομένα από 15 κλινικά πειράματα σε άτομα με ΣΔ Τύπου 1, τα οποία περιλάμβαναν ενδοφλέβιες μετρήσεις γλυκόζης κάθε 15 λεπτά και υποδόρια έγχυση ινσουλίνης Lispro, με δόση ρυθμιζόμενη επίσης κάθε 15 λεπτά. Οι Lee & Bequette [42] ακολούθησαν μία στρατηγική ελέγχου βασισμένη σε Μοντέλο Πρόβλεψης με περιορισμούς για τη μείωση των υπογλυκαιμικών και υπεργλυκαιμικών επεισοδίων, συνδυάζοντας αλγόριθμους για την ανίχνευση γευμάτων και του μεγέθους αυτών. Οι Magni et al. [43] σχεδίασαν ένα γραμμικό MPC με ανάδραση εξόδου, η οποία δίνει σημαντικό πλεονέκτημα όταν συνδυαστεί με πληροφορίες σχετικά με τα γεύματα του ασθενή. Αντίστοιχα, ανέπτυξαν και ένα μη γραμμικό MPC, το οποίο επιτυγχάνει αποτελεσματικό γλυκαιμικό έλεγχο.

Οι Wang, Dassau και Doyle [44] παρουσίασαν ένα συνδυασμό επαναληπτικού ελέγχου μάθησης (Iterative Learning Control, ILC) και ελέγχου βασισμένο σε Μοντέλο Πρόβλεψης για το γλυκαιμικό έλεγχο ατόμων με ΣΔ Τύπου 1. Η τεχνική αυτή εκμεταλλεύεται δύο βασικούς παράγοντες: τη δυνατότητα λήψης συχνών μετρήσεων γλυκόζης με ένα σύστημα συνεχούς μέτρησης και τον περιοδικό χαρακτήρα της δυναμικής της γλυκόζης και της ινσουλίνης σε κύκλο 24 ωρών. Ο αλγόριθμος αυτός έχει δυνατότητα εκμάθησης από τον τρόπο ζωής του ατόμου, επιτρέποντας έτσι τη βελτίωση του ελέγχου μέρα με τη μέρα. Μετά από λιγότερο από 10 μέρες, οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης μπορούν να διατηρηθούν σε εύρος τιμών 90-170 mg/dl. Επίσης, μπορεί να αντιμετωπίσει με επάρκεια διακυμάνσεις στο χρόνο και στην ποσότητα των γευμάτων, ενώ διαθέτει αυτόματο σχήμα ενημέρωσης του επιθυμητού επιπέδου της γλυκόζης, εξασφαλίζοντας ασφάλεια στη σύγκλιση της απόκρισης. Σημαντικό χαρακτηριστικό της μεθόδου είναι ότι δεν απαιτεί παρέμβαση από το χρήστη και άρα η εφαρμογή του αλγορίθμου παρουσιάζει ενδιαφέρον σε παιδιά και εφήβους.

Οι Abu-Rmileh, Garcia-Gabin και Zambrano [45] ανέπτυξαν έναν ελεγκτή που συνδυάζει τη χρήση ενός εσωτερικού μοντέλου, “sliding mode” τεχνικής ελέγχου και πρόσθια τροφοδότηση (feedforward) για τη βελτίωση της απόκρισης στα γεύματα. Η “sliding mode” τεχνική ελέγχου είναι μια μη γραμμική μεταβλητή δομή ελέγχου (variable structure control). Η σχεδίαση “sliding mode” ελεγκτών αποτελείται από δύο βήματα: i) την επιλογή μιας περιοχής στην οποία το σύστημα έχει τα επιθυμητά χαρακτηριστικά, ii) τη χρήση κατάλληλου νόμου ελέγχου για να οδηγηθεί στο σύστημα σε αυτήν την περιοχή (reaching phase) και στη συνέχεια να παραμείνει εκεί (sliding phase). Η απόδοση του ελεγκτή είναι ικανοποιητική, καθώς ούτε υπογλυκαιμικά επεισόδια, ούτε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης παρατηρήθηκαν.

Επίσης, ο ελεγκτής έχει καλή απόδοση σε σχέση με τις μεταβολές που παρατηρούνται μεταξύ των ασθενών και σε αναντιστοιχίες του μοντέλου σε σχέση με τον κάθε ασθενή.

Με δεδομένο ότι το προς έλεγχο σύστημα παρουσιάζει υψηλά επίπεδα μη γραμμικότητας, ο έλεγχος με κάποιο γραμμικό μοντέλο πρόβλεψης μπορεί να αποδειχθεί κακή επιλογή. Αρκετές τεχνικές μη γραμμικού MPC (Nonlinear Model Predictive Control, NMPC) έχουν προταθεί και αποδεικνύεται ότι η χρήση μη γραμμικών μοντέλων στα πλαίσια του MPC παρουσιάζουν ανώτερη απόδοση. Για την ανάπτυξη μη γραμμικών μοντέλων έχουν χρησιμοποιηθεί Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (Artificial Neural Networks, ANNs) [46].

Τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα εφαρμόζονται ευρέως, δεδομένης της ικανότητας προσαρμογής και αυτοεκπαίδευσης που παρουσιάζουν. Συγκεκριμένα, έχουν βρει εφαρμογή στην ανάπτυξη αλγορίθμων ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης από τους A. K. El-Jabali [47] και Schlotthauer et al. [48]. Οι Trajanoski & Wach [46] πρότειναν μία στρατηγική ελέγχου στην οποία συγχωνεύουν ένα νευρωνικό δίκτυο ακτινικής βάσης με μη γραμμικό έλεγχο βασισμένο σε μοντέλο πρόβλεψης (NMPC). Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην off-line αναγνώριση του συστήματος ρύθμισης της γλυκόζης μέσω νευρωνικού δικτύου και ενός μη γραμμικού μοντέλου πρόβλεψης, το οποίο λαμβάνει υπόψη προβλέψεις προηγούμενων χρόνων.

3.2.3 Βέλτιστος Έλεγχος (Optimal Control)

Ο βέλτιστος έλεγχος είναι μία μέθοδος εύρεσης ενός νόμου ελέγχου για ένα σύστημα, μέσω του οποίου επιτυγχάνεται κάποιο κριτήριο βελτιστοποίησης. Συνήθως, στόχος είναι η ελαχιστοποίηση κάποιου κριτηρίου κόστους. Ο νόμος ελέγχου είναι ένα σύνολο διαφορικών εξισώσεων που περιγράφουν τη δυναμική εξέλιξη των μεταβλητών ελέγχου [50].

Ο βέλτιστος γραμμικός έλεγχος είναι μία ειδική περίπτωση του γενικού μη γραμμικού βέλτιστου ελέγχου. Χαρακτηρίζεται από πολυμεταβλητότητα, συνεπώς, με αυτή την μέθοδο μπορούμε να αντιμετωπίσουμε συστήματα πολλαπλών εισόδων-εξόδων [50].

Έστω, ένα γραμμικό σύστημα που περιγράφεται από τις εξής εξισώσεις κατάστασης (3) και (4):

$$\dot{x} = Ax + Bu \quad (3)$$

$$y = Cx \quad (4)$$

όπου x το διάνυσμα μεταβλητών κατάστασης, y το διάνυσμα μεταβλητών εξόδου και u το διάνυσμα μεταβλητών εισόδου, ενώ A , B , C είναι πίνακες με σταθερούς συντελεστές. Μία συνηθισμένη συνάρτηση κόστους για το εν λόγω γραμμικό σύστημα δίνεται στην εξίσωση (5).

$$J = \int ((x^T(t)Qx(t)) + (u^T(t)Ru(t)))dt \quad (5)$$

όπου οι πίνακες Q και R είναι θετικά ημιορισμένοι και θετικά ορισμένοι αντίστοιχα. Ο πίνακας Q είναι θετικά ημιορισμένος αν ισχύει $q(x) = xQx^T > 0$ για κάθε x , ενώ ο R είναι θετικά ορισμένος αν ισχύει $q(x) = xQx^T \geq 0$ για κάθε x [50].

Το πρόβλημα που περιγράφεται με τις παραπάνω εξισώσεις ονομάζεται Γραμμικό Τετραγωνικό πρόβλημα Βέλτιστου Ελέγχου (Linear Quadratic Optimal Control problem) και επιλύεται μέσω του τετραπλού γραμμικού ρυθμιστή (Linear Quadratic Regulator-LQR) που δίνεται στη εξίσωση (6):

$$u(t) = -K(t)x(t) \quad (6)$$

όπου $K(t) = R^{-1}B^T S$ το κέρδος και S η λύση της εξίσωσης Riccati $\dot{S} = -SA - A^T S + SBR^{-1}B^T S - Q$ [50].

Κατά την εφαρμογή του βέλτιστου γραμμικού ελέγχου για την ανάπτυξη τεχνητού παγκρέατος, οι μεταβλητές κατάστασης που συνήθως επιλέγουμε είναι η γλυκόζη και η ινσουλίνη. Σε κάποιες περιπτώσεις, όμως, επιλέγουμε τις διαφορές της γλυκόζης και της ινσουλίνης από τις αντίστοιχες τιμές τους στη μόνιμη κατάσταση ισορροπίας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα εφαρμογής του βέλτιστου ελέγχου στη θεραπεία του διαβήτη παρουσιάζεται στη μελέτη [51].

3.2.4 Στρατηγική Ανάθεσης Πόλων (Pole-Assignment Strategy)

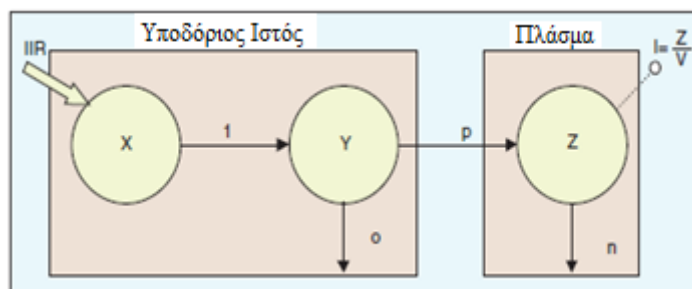
Οι Shimoda et al. [53][54] παρουσίασαν μία μέθοδο ελέγχου της γλυκόζης που βασίζεται στη στρατηγική ανάθεσης πόλων και συνοψίζεται στα ακόλουθα βήματα:

- Η σχέση μεταξύ της ινσουλίνης πλάσματος και της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα σε ένα υγιές άτομο, ύστερα από την κατανάλωση γλυκόζης, περιγράφεται από τον αναλογικό-διαφορικό νόμο ελέγχου:

$$I(t) = aG(t) + b \frac{dG(t)}{dt} + c \quad (7)$$

όπου με I συμβολίζεται η ινσουλίνη πλάσματος, με G η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και a , b , c είναι παράμετροι που καθορίζουν την έκκριση ινσουλίνης. Οι παράμετροι μπορούν να εκτιμηθούν με τη μη γραμμική μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων.

- Για να περιγραφεί η κίνηση και η απορρόφηση της υποδόριας ινσουλίνης χρησιμοποιείται το διαμερισματικό μοντέλο του Σχήματος 3.7.



Σχήμα 3.7: Διαμερισματικό μοντέλο της απορρόφησης της υποδόριας ινσουλίνης [55].

Από αυτό προκύπτουν οι εξής διαφορικές εξισώσεις:

$$\begin{aligned} \frac{dX(t)}{dt} &= IIR(t) - IX(t) \\ \frac{dY(t)}{dt} &= IX(t) - (p + o)Y(t) \\ \frac{dZ(t)}{dt} &= pY(t) - nZ(t) \\ I(t) &= \frac{Z(t)}{V} \end{aligned} \quad (8)$$

όπου IIR είναι ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης, X , Y , Z οι μάζες ινσουλίνης στα διαμερίσματα του μοντέλου (βλέπε Σχήμα 3.7) και V ο όγκος του πλάσματος. Οι

παράμετροι μπορούν να εκτιμηθούν με τη μη γραμμική μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων.

- Η στρατηγική ανάθεσης πόλων βασίζεται στην απαίτηση ότι η συγκέντρωση ινσουλίνης πλάσματος του διαβητικού ατόμου έχει την ίδια δυναμική με αυτή του υγιούς ατόμου. Έτσι, ο νόμος ελέγχου καθορίζεται από την αντικατάσταση της εξίσωσης (7) στην (8), αγνοώντας τις παραγώγους ανώτερης τάξης. Οπότε προκύπτει:

$$IIR(t) = K_p G(t) + K_d \frac{dG(t)}{dt} + K_c$$

όπου

$$K_p = \frac{amnV}{P},$$

$$\frac{K_d}{K_p} = \frac{1}{l} + \frac{1}{m} + \frac{1}{n} + \frac{b}{a},$$

$$K_c = d + \frac{c}{a} K_p,$$

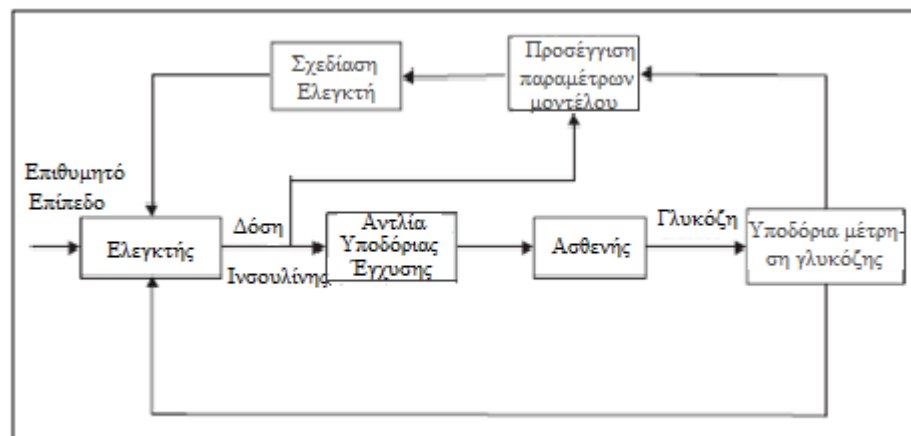
$$m = p + o.$$

Η μέθοδος αυτή έχει δοκιμαστεί in vivo σε δέκα ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που νοσηλεύονται σε νοσοκομείο. Συγκεκριμένα, έχουν γίνει δοκιμές με υποδόρια χορήγηση απλής ινσουλίνης, με υποδόρια χορήγηση Lispro ινσουλίνης και ενδοφλέβια χορήγηση απλής ινσουλίνης.

3.2.5 Αυτοσυντονιζόμενος Έλεγχος (Self-Tuning Adaptive Control)

Ο αυτοσυντονιζόμενος έλεγχος είναι κατάλληλος σε περιπτώσεις ελέγχου συστημάτων που περιέχουν μεταβλητές ή αβέβαιες παραμέτρους. Σε αντιδιαστολή με τη μέθοδο ανάθεσης πόλων, αυτή η στρατηγική δεν απαιτεί περιοδική επανεκτίμηση των παραμέτρων του ασθενή, έχοντας όμως τουλάχιστον την ίδια απόδοση [55].

Στη συγκεκριμένη στρατηγική ελέγχου χρησιμοποιείται ένας αλγόριθμος εκτίμησης των μεταβαλλόμενων ή άγνωστων παραμέτρων του συστήματος. Το block διάγραμμα ενός συστήματος αυτοσυντονιζόμενου ελέγχου δίνεται στο Σχήμα 3.8. Ο ελεγκτής μπορεί να είναι PID ή κάποια συνάρτηση κόστους. Οι παράμετροι του ελεγκτή εκτιμώνται σε πραγματικό χρόνο παράλληλα με τον έλεγχο του συστήματος, μέσω κάποιου αλγορίθμου προσαρμογής των παραμέτρων από τις εκτιμούμενες παραμέτρους του συστήματος [55].



Σχήμα 3.8: Αρχιτεκτονική αυτοσυντονιζόμενου ελέγχου [55].

Έστω ότι το μοντέλο μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης δίνεται από την εξίσωση (9), που περιγράφει ένα μοντέλο διακριτού χρόνου.

$$G_k = F(G_{k-1}, \dots, G_{k-h}, ID_{k-1}, \dots, ID_{k-p}, \theta) \quad (9)$$

όπου G_k είναι η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα τη χρονική στιγμή k , ID_k είναι η δόση ινσουλίνης τη χρονική στιγμή k , θ είναι ένα σύνολο άγνωστων παραμέτρων και h και p γνωστές χρονικές καθυστερήσεις. Κάθε χρονική στιγμή k το σύνολο των παραμέτρων θ ενημερώνεται, με βάση την τρέχουσα μέτρηση γλυκόζης G_k . Ταυτόχρονα, υπολογίζεται η πρόβλεψη γλυκόζης για την επόμενη χρονική στιγμή (G_{k+1}), η οποία χρησιμοποιείται on-line από τον ελεγκτή για την εκτίμηση του επόμενου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης. Συγκεκριμένα, ο επόμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης, ID_{k+1} , υπολογίζεται από την ελαχιστοποίηση κατάλληλης συνάρτησης κόστους. Στην περίπτωση ελεγκτή με ελάχιστη διακύμανση η συνάρτηση κόστους δίνεται από τη σχέση (10).

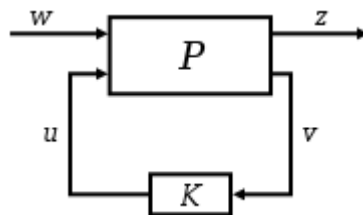
$$J_k = (G_{k+1} - G_b)^2 - rID_{k+1}^2 \quad (10)$$

όπου G_b είναι το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και r ένα συντελεστής βαρύτητας, που δίνει ρυθμίζει την έγχυση ινσουλίνης. Να σημειωθεί ότι σε περίπτωση που η F είναι γραμμική συνάρτηση, η επαναλαμβανόμενη ενημέρωση των παραμέτρων και το πρόβλημα ελαχιστοποίησης απλοποιούνται αρκετά [56][57][58].

3.2.6 H_∞ Ελεγκτής

Για να χρησιμοποιηθεί ο H_∞ ελεγκτής, προαπαιτείται η έκφραση του προβλήματος ελέγχου σαν ένα μαθηματικό πρόβλημα βελτιστοποίησης. Στόχος είναι η εύρεση του ελεγκτή που το επιλύει. Ο H_∞ ελεγκτής μπορεί να εφαρμοστεί σε περιπτώσεις πολυμεταβλητών συστημάτων. Ένα μειονέκτημα του H_∞ ελεγκτή είναι ότι απαιτεί καλή μαθηματική διατύπωση του προβλήματος, καθώς η βελτιστοποίηση ενός κακώς διατυπωμένου προβλήματος συνεπάγεται χειρότερα αποτελέσματα [59].

Για τη διατύπωση του προβλήματος βελτιστοποίησης, απαιτείται αναπαράσταση της προς έλεγχο διεργασίας σύμφωνα με το Σχήμα 3.9.



Σχήμα 3.9: Σύνθεση ενός H_∞ προβλήματος [59].

Σύμφωνα με το Σχήμα 3.9, το σύστημα P έχει δύο εισόδους: την εξωγενή είσοδο w , που περιλαμβάνει το σήμα αναφοράς και πιθανές διαταραχές, και τις μεταβλητές ελέγχου u . Αντίστοιχα, έχει δύο εξόδους, το σφάλμα z , που θέλουμε να ελαχιστοποιήσουμε, και τις μετρούμενες μεταβλητές v , που χρησιμοποιούμε για να ελέγξουμε το σύστημα. Το v χρησιμοποιείται από το σύστημα K για τον προσδιορισμό του u . Στη γενική περίπτωση οι εισοδοί και οι εξοδοί είναι διανύσματα, ενώ το P και K είναι πίνακες [59].

Με τύπους το παραπάνω σύστημα μπορεί να δοθεί από τις εξισώσεις (11) και (12).

$$\begin{bmatrix} z \\ v \end{bmatrix} = \mathbf{P}(s) \begin{bmatrix} w \\ u \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} P_{11}(s) & P_{12}(s) \\ P_{21}(s) & P_{22}(s) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} w \\ u \end{bmatrix} \quad (11)$$

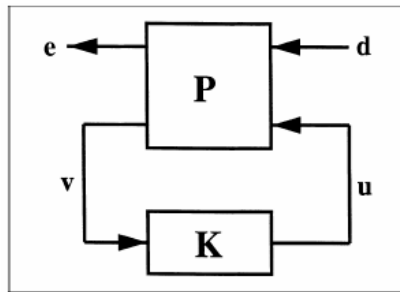
$$u = \mathbf{K}(s)v \quad (12)$$

Άρα, είναι δυνατό να εκφράσουμε την εξάρτηση του z από το w με τη σχέση (13):

$$z = F_l(\mathbf{P}, \mathbf{K})w \quad (13)$$

όπου $F_l(\mathbf{P}, \mathbf{K}) = P_{11} + P_{12}\mathbf{K}(I - P_{22}\mathbf{K})^{-1}P_{21}$. Ο στόχος του H_∞ ελέγχου είναι η εύρεση ενός ελεγκτή \mathbf{K} , ώστε να ελαχιστοποιείται το $F_l(\mathbf{P}, \mathbf{K})$ σύμφωνα με την H_∞ νόρμα, η οποία ορίζεται ως εξής: $\|F_l(\mathbf{P}, \mathbf{K})\|_\infty = \sup_\omega \bar{\sigma}(F_l(\mathbf{P}, \mathbf{K})(j\omega))$ (14) (σ: singular value του πίνακα $F_l(\mathbf{P}, \mathbf{K})(j\omega)$) [59].

Στην περίπτωση του ατόμου με ΣΔ Τύπου 1, η σύνθεση του H_∞ προβλήματος δίνεται από το Σχήμα 3.10 και από την εξίσωση (15).



$$\begin{bmatrix} r - y \\ u_w \\ v \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e_1 \\ e_2 \\ v \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} P_{11}(s) & P_{12}(s) \\ P_{21}(s) & P_{22}(s) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} d_1 \\ d_2 \\ u \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_p & B_d & B_u \\ C_e & D_{ed} & D_{eu} \\ C_v & D_{vd} & D_{vu} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} m_d \\ n \\ u \end{bmatrix} \quad (15)$$

Σχήμα 3.10: Σύνθεση H_∞ προβλήματος [60].

Οι είσοδοι είναι η διαταραχή λόγω γεύματος, m_d , ο θόρυβος μέτρησης, n , και η μεταβλητή ελέγχου η έγχυση ινσουλίνης, u . Οι έξοδοι του συστήματος είναι το σήμα σφάλματος, $r - y$, το σταθμισμένο σήμα εισόδου, u_w , και η μέτρηση του συστήματος (plant measurement) v . Και πάλι, για την εύρεση του H_∞ ελεγκτή απαιτείται ελαχιστοποίηση της σχέσης (14), όπως αυτή ορίστηκε στην προηγούμενη ενότητα [60][61].

Για να υπάρχει, όμως, ο H_∞ ελεγκτής, αρκεί να ισχύουν οι ακόλουθες συνθήκες:

- (A_p, B_u) ελέγξιμο και (A_p, C_v)
- $\text{rank}(D_{eu}) = \dim(u)$ και $\text{rank}(D_{vd}) = \dim(v)$
- Οι ακόλουθοι πίνακες πρέπει να είναι πλήρους βαθμού $\forall \omega$

$$\begin{bmatrix} A_p - j\omega I & B_u \\ C_e & D_{eu} \end{bmatrix} \text{ και } \begin{bmatrix} A_p - j\omega I & B_d \\ C_v & D_{vd} \end{bmatrix} \quad [60].$$

Ο H_∞ έλεγχος είναι κατάλληλος για τη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης, λόγω της ανθεκτικότητάς του στην αβεβαιότητα των παραμέτρων του συστήματος, ενώ παράλληλα εγγυάται έναν ορισμένο βαθμό απόδοσης. Στην περίπτωση του ΣΔ, είναι σημαντικό για έναν ελεγκτή κλειστού βρόχου να αντέχει πιθανές μεταβολές ανάλογα τον ασθενή (που συνεπάγονται αβεβαιότητα), παράλληλα να επιτυγχάνει γρήγορη μείωση σε διαταραχές (πχ λήψη κάποιου γεύματος) και να επιτυγχάνει επίπεδα γλυκόζης κοντά στα επιθυμητά [60].

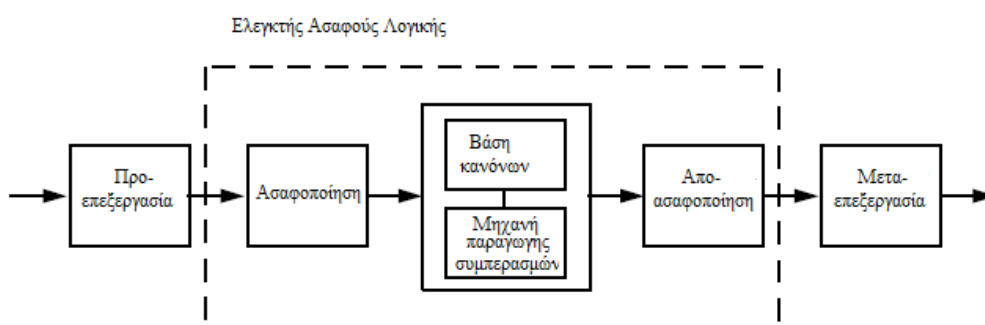
Οι E. Ruiz-Velazquez et al. [62] σχεδίασαν δύο ελεγκτές με βάση την H_∞ θεωρία και i) την κλασική εξίσωση Riccati και ii) τη γραμμική μήτρα ανισοτήτων

(Linear Matrix Inequalities, LMIs). Στόχος είναι η ανάπτυξη ενός ελεγκτή που υπολογίζει την ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης από τις υποδόριες μετρήσεις συγκέντρωσης γλυκόζης, ώστε τα επίπεδα γλυκόζης ενός ατόμου με ΣΔ Τύπου 1 να ακολουθούν αυτά ενός υγιούς ατόμου.

3.2.7 Ελεγκτής βασισμένος στην Ασαφή Λογική (Fuzzy Logic)

Η ασαφής λογική προέκυψε από τη θεωρία ασαφών συνόλων (Fuzzy Set Theory), που πρωτοπαρουσιάστηκε το 1965 από τον Lotfi Zadeh. Ο Zadeh πρότεινε ένα “βαθμό συμμετοχής”, τέτοιος ώστε η μετάβαση από τη συμμετοχή στη μη-συμμετοχή σε ένα σύνολο να είναι σταδιακή και όχι απότομη. Έτσι, η ασαφής λογική χρησιμοποιεί όλο το διάστημα μεταξύ 0 (False) και 1 (True). Κάθε στοιχείο του “κόσμου” είναι μέλος ενός ασαφούς συνόλου σε ένα βαθμό. Η συνάρτηση που αντιστοιχεί έναν αριθμό, που εκφράζει το βαθμό συμμετοχής ενός στοιχείου σε ένα σύνολο, σε κάθε στοιχείο του “κόσμου” ονομάζεται “συνάρτηση συμμετοχής” $\mu(x)$. Μία άλλη έννοια που εισάγεται από τη θεωρία ασαφών συνόλων είναι οι λεκτικές μεταβλητές (linguistic variables). Οι λεκτικές μεταβλητές λαμβάνουν σαν τιμή λέξεις ή φράσεις. Το σύνολο των τιμών που μπορεί να λάβει μια λεκτική μεταβλητή ονομάζεται σύνολο όρων (term set). Κάθε τιμή στο σύνολο αυτό είναι μία ασαφής μεταβλητή (fuzzy variable), που ορίζεται πάνω σε μία μεταβλητή βάσης (base variable). Η μεταβλητή βάσης ορίζει τον “κόσμο” για όλες τις ασαφείς μεταβλητές στο σύνολο όρων, δηλαδή ορίζει μία κλίμακα επιτρεπτών τιμών. Ιεραρχικά ισχύει: λεκτική μεταβλητή \rightarrow ασαφής μεταβλητή \rightarrow μεταβλητή βάσης [63].

Το διάγραμμα του Σχήματος 3.11 περιγράφει την εσωτερική δομή ενός ελεγκτή βασισμένου σε ασαφή λογική. Τα τρία στάδια από τα οποία αποτελείται: ασαφοποίηση (fuzzification), παραγωγή συμπερασμάτων, αποασαφοποίηση (defuzzification).



Σχήμα 3.11: Σχηματικό διάγραμμα ενός Fuzzy Ελεγκτή [64].

Η προ-επεξεργασία της εισόδου συνήθως περιλαμβάνει κβαντοποίηση, κανονικοποίηση τιμών, φιλτράρισμα. Όσον αφορά την μετα-επεξεργασία (postprocessing), η κανονικοποίηση της εξόδου είναι επίσης σημαντική, για να εκφραστεί η έξοδος σε μονάδες που χρησιμοποιούν οι μηχανικοί [64].

Ασαφοποίηση (Fuzzification)

Ασαφοποίηση είναι η διαδικασία μέσω της οποίας κάθε τμήμα δεδομένων εισόδου μετατρέπεται σε βαθμό συμμετοχής, με βάση μία ή περισσότερες

συναρτήσεις συμμετοχής. Η ασαφοποίηση, δηλαδή, ταιριάζει τα δεδομένα εισόδου με τις συνθήκες των κανόνων (που βρίσκονται στη Βάση Κανόνων του fuzzy ελεγκτή, όπως θα αναφερθεί παρακάτω), για να ορίσει πόσο καλά η συνθήκη κάθε κανόνα ταιριάζει με κάθε συγκεκριμένο στιγμιότυπο εισόδου [64].

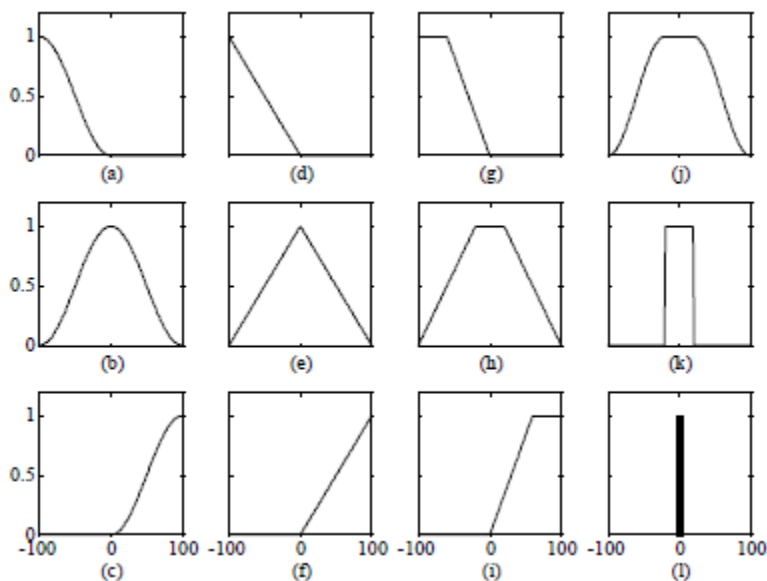
Παραγωγή Συμπερασμάτων

Για την παραγωγή συμπερασμάτων ένας fuzzy ελεγκτής χρησιμοποιεί μία βάση κανόνων και μία μηχανή παραγωγής συμπερασμάτων:

- Βάση Κανόνων (Rule Base): Είναι ένα σύνολο κανόνων, με βάση τους οποίους οι πιθανές εισοδοί του συστήματος αντιστοιχίζονται σε εξόδους. Η μορφή κανόνων που χρησιμοποιεί ένας ελεγκτής ασαφούς λογικής είναι της μορφής: *if (συνθήκη) then (συμπέρασμα)*. Επίσης, χρησιμοποιούνται connectives, δηλαδή λέξεις όπως and, or, if-then, if and only if, ή τροποποιήσεις αυτών με τη λέξη not. Ένας modifier, αντιστοιχεί σε μία πράξη που δρα πάνω σε ένα ασαφές σύνολο και οδηγεί στην τροποποίηση της έννοιας ενός όρου (για παράδειγμα ο modifier very μπορεί να οριστεί ως εξής: $very\ a = a^2$). Τα στοιχεία ενός ασαφούς συνόλου ανήκουν σε έναν “κόσμο”, στον οποίον περιλαμβάνονται όλα τα στοιχεία που μπορούν να ληφθούν υπόψη. Η έξοδος και είσοδος του συστήματος αντιστοιχούν σε “κόσμους”, που πρέπει να ληφθούν υπόψη για το σχεδιασμό συναρτήσεων συμμετοχής. Κάθε στοιχείο του “κόσμου” αντιμετωπίζεται σαν λεκτική μεταβλητή, της οποίας οι τιμές χωρίζονται σε σύνολα όρων (term sets) που καλύπτουν όλο τον “κόσμο”. Κάθε ένα από αυτά χαρακτηρίζεται από μία συνάρτηση συμμετοχής. Πιθανές συναρτήσεις συμμετοχής δίνονται στο Σχήμα 3.12 [64].

- Μηχανή Παραγωγής Συμπερασμάτων (Inference Engine): Η μηχανή παραγωγής συμπερασμάτων ελέγχει τις τιμές συμμετοχής στη συνθήκη κάθε κανόνα, με στόχο την παραγωγή της εξόδου. Η διαδικασία αυτή χωρίζεται σε τρία βήματα: συνάθροιση (aggregation), ενεργοποίηση (activation) και συσσώρευση (accumulation).

- Συνάθροιση (Aggregation): Η πράξη της συνάθροισης χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του βαθμού εκπλήρωσης (degree of fulfillment) ή της δύναμης πυροδότησης (firing strength) a_k της συνθήκης ενός κανόνα k . Από κάθε κανόνα προκύπτει ένας βαθμός συμμετοχής για κάθε είσοδο που λαμβάνεται υπόψη στη συνθήκη του. Η συνάθροιση αυτών των βαθμών συμμετοχής είναι ο συνδυασμός τους με κάποιο connective (and/or). Η συνάθροιση είναι ισοδύναμη με την ασαφοποίηση (fuzzification), στην περίπτωση που υπάρχει μόνο μία είσοδος στον ελεγκτή.
- Ενεργοποίηση (Activation): Η ενεργοποίηση ενός κανόνα συνίσταται στην εξαγωγή του συμπεράσματος. Για να είναι ένας κανόνας ενεργός απαιτείται η δύναμη πυροδότησης αυτού να είναι μη μηδενική. Ο τελεστής ενεργοποίησης είναι το \min ή το γινόμενο (*). Να σημειωθεί, εδώ, ότι ένας κανόνας k μπορεί να είναι σταθμισμένος, με βάρος $\omega_k \in [0, 1]$ που ονομάζεται βαθμός εμπιστοσύνης. Στην περίπτωση αυτή, η αντίστοιχη δύναμη πυροδότησης τροποποιείται ως εξής: $a_k^* = \omega_k * a_k$.
- Συσσώρευση (Accumulation): Όλα τα ενεργοποιημένα συμπεράσματα συσσωρεύονται, με χρήση της πράξης \max ή του αθροίσματος sum [64].



Σχήμα 3.12: Παραδείγματα συναρτήσεων συμμετοχής. (a) s-function, (b) π-function, (c) z-function, (d-f) τριγωνικές versions, (g-i) τραπεζοειδείς versions, (j) επίπεδη π-function, (k) ορθογώνιο, (l) singleton [64].

Αποασαφοποίηση (Defuzzification)

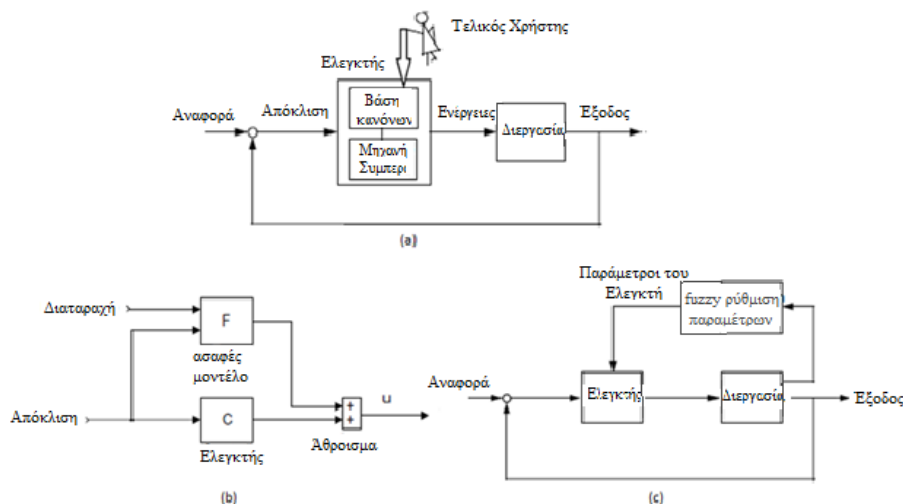
Το τελευταίο στάδιο λειτουργίας ενός ασαφούς ελεγκτή είναι η αποασαφοποίηση (defuzzification). Στόχος είναι η μετατροπή του ασαφούς συνόλου που προκύπτει σαν αποτέλεσμα σε έναν αριθμό, που αντιπροσωπεύει ένα σήμα ελέγχου. Παρακάτω παρουσιάζονται κάποιες μέθοδοι αποασαφοποίησης:

- i. **Μέθοδος Κέντρου Βάρους (Center of Gravity, COG):** Η τιμή εξόδου είναι η τετμημένη του κέντρου βάρους του ασαφούς συνόλου $u = \frac{\sum_i \mu(x_i)x_i}{\sum_i \mu(x_i)}$, όπου, x_i είναι το τρέχον σημείο σε έναν διακριτό “κόσμο” και $\mu(x_i)$ η τιμή συμμετοχής. Στη συνεχή περίπτωση, τα αθροίσματα αντικαθίστανται από ολοκληρώματα.
- ii. **Μέθοδος Διχοτόμησης (Bisector of Area, BOA):** Αυτή η μέθοδος επιλέγει την τετμημένη της κάθετης γραμμής που χωρίζει την περιοχή κάτω από την επιφάνεια της καμπύλης σε δύο ίσα τμήματα. Στη συνεχή περίπτωση έχουμε: $u = \{x \mid \int_{Min}^x \mu(x) dx = \int_x^{Max} \mu(x) dx\}$, όπου, x το τρέχον σημείο, $\mu(x)$ η αντίστοιχη τιμή συμμετοχής, Min το σημείο του “κόσμου” που βρίσκεται πιο αριστερά και Max αυτό που βρίσκεται πιο δεξιά.
- iii. **Μέθοδος Μέσου των Μεγίστων (Mean of Maxima, MOM):** Είναι μία διαισθητική μέθοδος, κατά την οποία δίνεται σαν έξοδος ο μέσος όρος των σημείων με τον μεγαλύτερο βαθμό συμμετοχής.
- iv. **Μέθοδος επιλογής του Αριστερότερου Μεγίστου (Leftmost Maximum, LM)** και του **Δεξιότερου Μεγίστου (Rightmost Maximum, RM):** Σαν έξοδος δίνεται η τιμή του αριστερότερου μεγίστου ή του δεξιότερου μεγίστου, αντίστοιχα [64].

Οι Fuzzy Ελεγκτές στην ανάπτυξη του τεχνητού Παγκρέατος

Οι Otto et al. [67] κατάφεραν να αναπτύξουν ένα σύστημα τεχνητής νοημοσύνης χρησιμοποιώντας ασαφή λογική, το οποίο λάμβανε δεδομένα από έναν εμφυτευμένο αισθητήρα γλυκόζης, για την προσαρμογή του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης. Αν και τα προβλεπόμενα επίπεδα γλυκόζης απείχαν αρκετά από τα πραγματικά, το συγκεκριμένο πρωτότυπο έχει αποδειχθεί πολύτιμο εργαλείο μάθησης [66]. Οι Ibbini et al. [68] ανέπτυξαν ένα σύστημα ελέγχου κλειστού βρόχου βασισμένοι στον ασαφή έλεγχο. Στην μελέτη αυτή φαίνεται η ευστάθεια του συστήματος σε περίπτωση διαταραχής των επιπέδων της γλυκόζης, λόγω λήψης γεύματος ή λόγω εισαγωγής σφαλμάτων στον αισθητήρα μέτρησης της γλυκόζης. Ο ελεγκτής αυτός απεδείχθη ανώτερος σε σχέση με συμβατικές θεραπείες ελέγχου της γλυκόζης [66]. Ο Ibbini [69], σε άλλη μελέτη του, πρότεινε έναν fuzzy PI ελεγκτή. Για την αξιολόγηση της μεθόδου, έγιναν προσομοιώσεις διαταραχής των επιπέδων της γλυκόζης, που περιλάμβαναν την περίπτωση γεύματος (εξωτερική πρόσληψη γλυκόζης) και την περίπτωση μεταβολής των παραμέτρων του συστήματος (μεταβολικό στρες). Οι προσομοιώσεις που έγιναν έδειξαν ότι ο fuzzy PI ελεγκτής ήταν πιο αποτελεσματικός σε σχέση με τους συμβατικούς PID ελεγκτές [66].

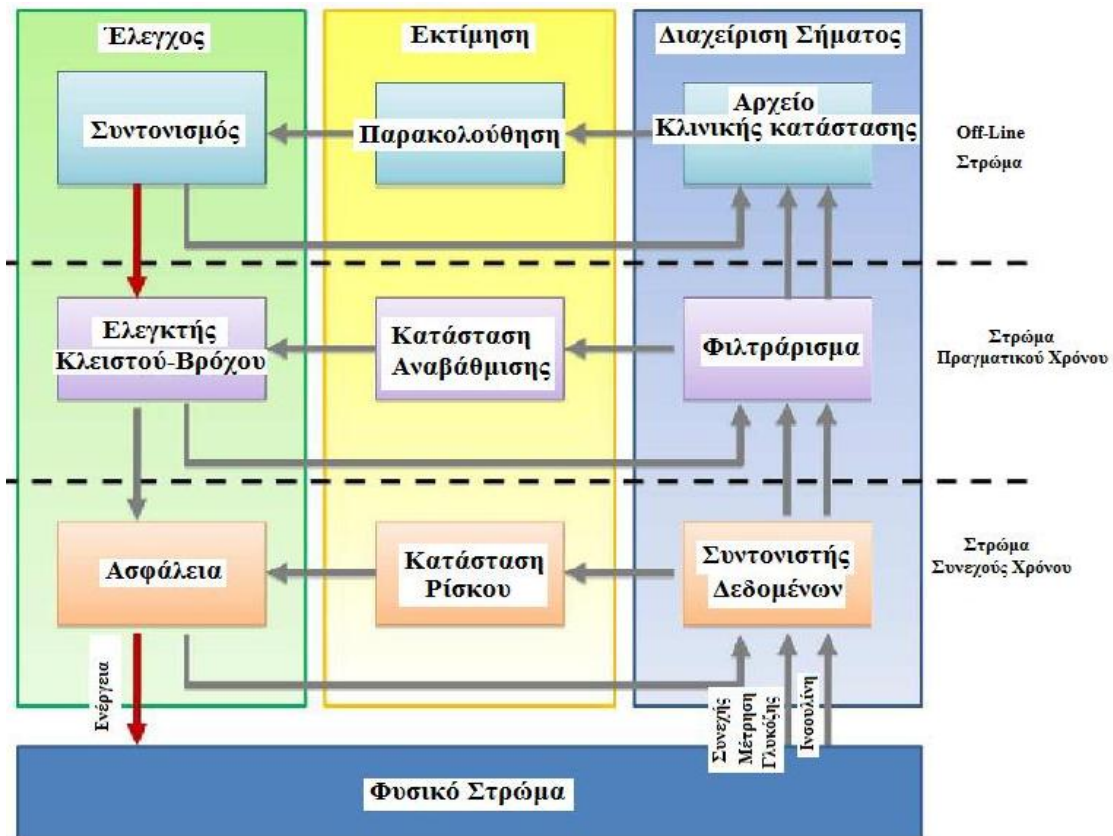
Να σημειωθεί, ότι οι ελεγκτές ασαφούς λογικής μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε αρκετά σχήματα ελέγχου. Το πιο προφανές είναι ο απευθείας έλεγχος της διεργασίας (Σχήμα 3.13 (a)). Στο Σχήμα 3.13 (b) φαίνεται η περίπτωση πρόσθιας τροφοδότησης (feedforward), όπου αντισταθμίζονται διαταραχές του συστήματος με χρήση κάποιου μοντέλου F . Το μοντέλο αυτό είναι ένα ασαφές μοντέλο, ενώ ο ελεγκτής (C) μπορεί να είναι ένας γραμμικός PID ελεγκτής, οπότε επιτυγχάνεται συνεργασία γραμμικού και μη-γραμμικού ελέγχου. Στο Σχήμα 3.13 (c), φαίνεται ότι ασαφείς κανόνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επιλογή των παραμέτρων ενός ελεγκτή, σε ένα σχήμα προσαρμοστικού ελέγχου (parameter adaptive control). Να σημειωθεί ότι μία διαδεδομένη εφαρμογή των fuzzy ελεγκτών είναι ο συνδυασμός τους με τους PID ελεγκτές [64].



Σχήμα 3.13: Σχήματα ελέγχου. (a) Άμεσος έλεγχος του συστήματος, (b) Έλεγχος με πρόσθια τροφοδότηση (στο σχήμα αυτό παραλείπεται το βέλος που υποδεικνύει τον κλειστό βρόχο για μεγαλύτερη ευκρίνεια), (c) Προσαρμοστικός έλεγχος με χρήση ασαφούς λογικής [64].

3.3 Αρχιτεκτονική στρωμάτων του τεχνητού παγκρέατος

Για την περιγραφή της δομής του τεχνητού παγκρέατος έχει προταθεί η αρχιτεκτονική στρωμάτων που φαίνεται στο Σχήμα 3.14 (Cobelli et al. [30]). Τα στρώματα που εμφανίζονται, χαρακτηρίζονται από τη χρονική βαθμίδα των λειτουργιών τους. Στη βάση αυτού του μοντέλου περιγραφής, το ταχύτερο στρώμα είναι υπεύθυνο για την τήρηση των απαιτήσεων ασφαλείας. Πιθανοί αλγόριθμοι για τον έλεγχο της ασφάλειας είναι το κλείσιμο της αντλίας παροχής ινσουλίνης, ινσουλίνη “on board” (IOB) και τα λεγόμενα “brakes”. Ακριβώς πάνω από το στρώμα αυτό, υπάρχει το στρώμα ελέγχου πραγματικού χρόνου, στο οποίο καθορίζεται η ποσότητα ινσουλίνης που θα χορηγηθεί την επόμενη χρονική στιγμή, με βάση την πιο πρόσφατη μέτρηση γλυκόζης, τον προηγούμενο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και πληροφορίες σχετικά με τη λήψη γευμάτων. Τυπικοί αλγόριθμοι ελέγχου είναι ο Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός ελεγκτής (Proportional-Integral-Derivative, PID) και ο ελεγκτής βασισμένος σε μοντέλο πρόβλεψης (Model Predictive Control, MPC). Το ανώτερο στρώμα, που ονομάζεται off-line στρώμα ελέγχου, χρησιμοποιεί κλινικές παραμέτρους και δεδομένα από το ιστορικό του ασθενούς για να συντονίσει το στρώμα ελέγχου πραγματικού χρόνου. Σε αυτό το στρώμα, οι μέθοδοι περιλαμβάνουν στρατηγικές βαθμονόμησης, run-to-run αλγόριθμους ελέγχου και ανάλυση του τρόπου ζωής του εκάστοτε ασθενούς. Κάθε στρώμα επεξεργάζεται τις διαθέσιμες πληροφορίες (πειραματικές μετρήσεις και εισόδους σχετικές με τον ασθενή) για να καταλήξει σε αποφάσεις-ενέργειες που θα δοθούν σε κατώτερο στρώμα ιεραρχικά. Κάθε στρώμα μπορεί να παρακάμψει εντολές από ένα ανώτερο στρώμα αν αυτό είναι απαραίτητο ή χρήσιμο. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι όταν το κατώτερο στρώμα, που ελέγχει την ασφάλεια, μηδενίσει τη χορήγηση ινσουλίνης, που έχει υπολογιστεί από το στρώμα ελέγχου πραγματικού χρόνου. Επίσης, η ενεργοποίηση όλων των στρωμάτων δεν είναι απολύτως απαραίτητη [30].



Σχήμα 3.14: Αρχιτεκτονική στρωμάτων του τεχνητού παγκρέατος. Τα διάφορα στρώματα λειτουργούν σε διαφορετικές χρονικές βαθμίδες: το κατώτερο στρώμα έχει να κάνει με τη διατήρηση της ασφάλειας, το μεσαίο με έλεγχο κλειστού-βρόχου σε πραγματικό χρόνο και το ανώτερο με το συντονισμό και την επίβλεψη σε καθημερινή βάση ή και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Τρεις βασικές λειτουργίες περιλαμβάνονται σε κάθε στρώμα: ο έλεγχος, η εκτίμηση και η διαχείριση δεδομένων. Η ροή των αποφάσεων είναι από πάνω προς τα κάτω και η ροή της πληροφορίας γίνεται από κάτω προς τα πάνω. Ένα στρώμα μπορεί να υπερκεράσει αποφάσεις που έχουν προταθεί από ανώτερο στρώμα, πχ για λόγους ασφαλείας [30].

Αλγόριθμοι για τον έλεγχο της ασφάλειας του ασθενούς (κατώτερο στρώμα)

Η ιδέα πίσω από την ανάπτυξη αλγορίθμων ελέγχου που σχετίζονται με το στρώμα ασφάλειας είναι να αξιοποιηθούν οι μετρήσεις του συστήματος συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης για τη βελτίωση της ασφάλειας του ασθενούς. Με δεδομένο ότι ο βασικός κίνδυνος είναι η υπογλυκαιμία, οι αλγόριθμοι ασφάλειας διακόπτουν ή περιορίζουν το ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης για να αποτρέψουν επικίνδυνες μειώσεις του επιπέδου της γλυκόζης στο αίμα [30].

Η πιο απλή στρατηγική είναι η διακοπή της παροχής ινσουλίνης από την αντλία, όταν προβλέπεται κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Η προσέγγιση αυτή έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της νύκτας. Ένα πιθανό μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι διακοπή και στη συνέχεια έναρξη της παροχής του βασικού ρυθμού ινσουλίνης μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ταλαντώσεις στη γλυκόζη πλάσματος [30].

Μια εναλλακτική προσέγγιση στηρίζεται στον υπολογισμό της ινσουλίνης “on board” (IOB). Η IOB έχει να κάνει με παροχή bolus δόσεων και θα πρέπει να είναι τέτοια, ώστε να μην οδηγεί σε μελλοντική υπογλυκαιμία. Επίσης, ο υπολογισμός αυτής της ινσουλίνης είναι απλός, ώστε να μπορεί να συμπεριληφθεί με ευκολία σε

ένα μηχανισμό ασφαλείας που θα ενεργεί όταν ο ελεγκτής του συστήματος αποτύχει [30].

Η τρίτη προσέγγιση (τα λεγόμενα “brakes”) αξιολογεί τον κίνδυνο που σχετίζεται με τις τιμές της γλυκόζης και μειώνει την παρεχόμενη ινσουλίνη ανάλογα. Το βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου, σε σχέση με την on-off στρατηγική, είναι η ικανότητα προσαρμογής ανάλογα με την εκτίμηση κινδύνου. Μια πιθανή βελτίωση θα ήταν η εκτίμηση κινδύνου λαμβάνοντας υπόψη προηγούμενες μετρήσεις γλυκόζης και το ιστορικό της παρεχόμενης ινσουλίνης [30].

Έλεγχος πραγματικού χρόνου (μεσαίο στρώμα)

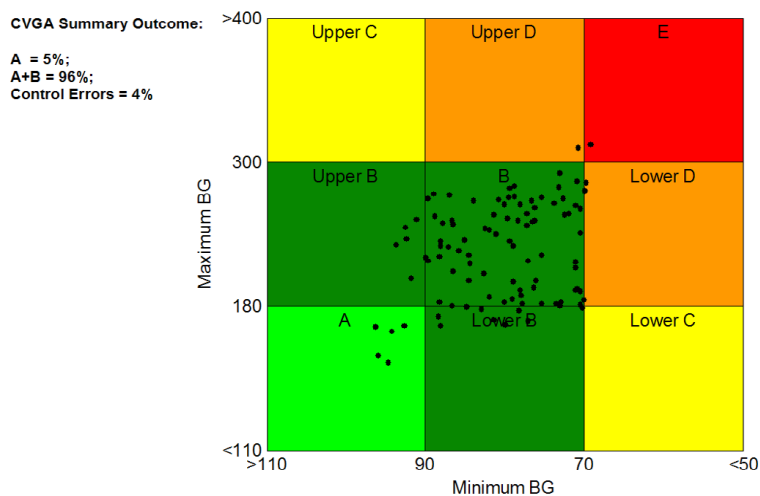
Στο συγκεκριμένο επίπεδο αναπτύσσεται ο αλγόριθμος ελέγχου πραγματικού χρόνου της γλυκόζης. Αναλυτικά οι βασικοί αλγόριθμοι ελέγχου που βρίσκουν εφαρμογή στο τεχνητό πάγκρεας αναπτύχθηκαν στην ενότητα 3.2. Συνήθως, ο Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός ελεγκτής και ο ελεγκτής βασισμένος σε Μοντέλο Πρόβλεψης είναι αυτοί που χρησιμοποιούνται στην πράξη.

Στρατηγικές για το συντονισμό του ελέγχου (ανώτερο στρώμα)

Μέτρηση της απόδοσης ενός αλγορίθμου ελέγχου στον πληθυσμό

Η ανάπτυξη ενός αλγορίθμου που έχει ικανοποιητική απόδοση σε ένα μόνο άτομο δεν αρκεί. Με δεδομένες τις πολλές διαφοροποιήσεις μεταξύ των ατόμων, είναι υψίστης σημασίας να εγγυηθεί η ικανοποιητική απόδοση ενός αλγορίθμου στο σύνολο του πληθυσμού. Η ανάγκη αυτή αποτέλεσε κίνητρο για την ανάπτυξη του Control Variability Grid Analysis (CVGA) [30].

Το Control Variability Grid Analysis είναι ένα εργαλείο ελέγχου της απόδοσης ενός αλγορίθμου για τον έλεγχο της γλυκόζης σε ένα σύνολο ατόμων. Το CVGA απεικονίζει τις ακραίες μεταβολές στην απόδοση ενός αλγορίθμου σε ένα σύνολο ατόμων, με ένα διάγραμμα της μορφής του Σχήματος 3.15. Κάθε άτομο αναπαρίσταται με ένα σημείο, για κάθε περίοδο παρατήρησης. Μία αριθμητική αξιολόγηση της συνολικής ρύθμισης της γλυκόζης στον πληθυσμό, δίνεται στην περίληψη εξόδου του CVGA (summary outcome) [70].



Σχήμα 3.15: Control Variability Grid Analysis. Κάθε σημείο αναπαριστά τις ακραίες τιμές γλυκόζης ενός ατόμου, σε μία προκαθορισμένη χρονική περίοδο [70].

Αν υποθέσουμε ότι για κάθε άτομο είναι διαθέσιμη μια χρονοσειρά μετρήσεων της τιμής της γλυκόζης αίματος, το CVGA πραγματοποιείται ως εξής: Κάθε άτομο αναπαρίσταται με ένα σημείο στο διάγραμμα, όπου η X συνιστώσα αποτελεί την ελάχιστη τιμή γλυκόζης αίματος και η Y συνιστώσα τη μέγιστη τιμή, κατά το σύνολο της χρονοσειράς. Ο άξονας x του διαγράμματος είναι ανεστραμμένος καθώς ξεκινά από τα 110 mg/dl στα αριστερά και καταλήγει στα 50 mg/dl στα δεξιά, ώστε η βέλτιστη ρύθμιση να αναπαριστάται στο κάτω αριστερό άκρο του διαγράμματος. Για να ταξινομηθούν τα άτομα σε κατηγορίες, ανάλογα την απόδοση του ελέγχου που επιτυγχάνεται, εννέα ορθογώνιες ζώνες έχουν οριστεί, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.1 [70].

Πίνακας 3.2: Οι εννέα ζώνες του Control Variability Grid Analysis [70].

A	Ακριβής έλεγχος: Εύρος X: 110-90 mg/dl και Εύρος Y: 110-80 mg/dl.
Lower B	Καλοήθεις αποκλίσεις σε υπογλυκαιμία: X = 90-70 mg/dl, Y = 110-180 mg/dl.
B	Καλοήθεις αποκλίσεις ελέγχου: X = 90-70 mg/dl, Y = 180-300 mg/dl.
Upper B	Καλοήθεις αποκλίσεις σε υπεργλυκαιμία: X = 110-90 mg/dl, Y = 180-300 mg/dl.
Lower C	Υπερ-διόρθωση της υπεργλυκαιμίας: X < 70 mg/dl, Y = 110-180 mg/dl.
Upper C	Υπερ-διόρθωση της υπογλυκαιμίας: X = 110-90 mg/dl, Y > 300 mg/dl.
Lower D	Αποτυχία αντιμετώπισης υπογλυκαιμίας: X < 70 mg/dl, Y = 180-300 mg/dl.
Upper D	Αποτυχία αντιμετώπισης υπεργλυκαιμίας: X = 90-70 mg/dl, Y > 300 mg/dl.
E	Εσφαλμένος έλεγχος: X < 70 mg/dl, Y > 300 mg/dl.

Η ζώνη A υποδεικνύει τον ιδανικό γλυκαιμικό έλεγχο, ενώ η E τον χειρότερο. Ένας ελεγκτής με καλή απόδοση φέρνει όσο δυνατόν περισσότερους ασθενείς στις περιοχές A και B. Κατά τη διάρκεια προκλινικών μελετών, ο ελεγκτής μπορεί να δοκιμαστεί σε *in silico* πληθυσμό (υπολογιστικά μοντέλα που προσομοιώνουν περιπτώσεις ασθενών με ΣΔ Τύπου 1, βλέπε ενότητα 3.4), αντιπροσωπευτικό του πραγματικού πληθυσμού, και στη συνέχεια να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα με βάση το CVGA. Αν δεν είναι ικανοποιητικά, ο ελεγκτής μπορεί να τροποποιηθεί και να αξιολογηθεί ξανά *in silico*. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται μέχρι ο γλυκαιμικός έλεγχος να δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα για όλους τους *in silico* ασθενείς [30].

Ευρωστία ελέγχου και Εξατομίκευση των παραμέτρων του ελεγκτή

Στην ιδανική περίπτωση, το τεχνητό πάγκρεας πρέπει να λειτουργεί με ασφάλεια και ικανοποιητική απόδοση στο σύνολο των ασθενών. Για να επιτευχθεί αυτό ο ελεγκτής πρέπει να είναι ανθεκτικός σε αβεβαιότητες του συστήματος, αλλά και σε διαφοροποιήσεις είτε στο ίδιο το άτομο, είτε μεταξύ διαφορετικών ατόμων (*interindividual* και *intraindividual variability*). Ένας ελεγκτής είναι πιθανό να εμφανίσει διαφορετική απόδοση κατά την εφαρμογή του σε διαφορετικούς ασθενείς.

Συνεπώς, απαιτείται εξατομίκευση του συντονισμού των παραμέτρων του αλγορίθμου ελέγχου, με βάση τα χαρακτηριστικά και το ιστορικό του κάθε ασθενούς. Η ρύθμιση των παραμέτρων μπορεί να βασίζεται σε βιομετρικές και κλινικές παραμέτρους (βάρος, ημερήσια πρόσληψη ινσουλίνης, βασικός ρυθμός χορήγησης ινσουλίνης, αναλογία υδατανθράκων, κλπ) που χαρακτηρίζουν τη φυσιολογία κάθε ατόμου. Αυτό μπορεί να εφαρμοστεί και σε Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή και σε ελεγκτή βασισμένο σε μοντέλο πρόβλεψης [30].

Run-to-Run έλεγχος και ανάλυση της συμπεριφοράς του ασθενούς

Ένα off-line στοιχείο μπορεί να είναι υπεύθυνο για την επιλογή της στρατηγικής ελέγχου σε καθημερινή ή εβδομαδιαία βάση, ελέγχοντας τα αποτελέσματα που επιτυγχάνονται με τον εκάστοτε αλγόριθμο ελέγχου πραγματικού χρόνου που χρησιμοποιείται. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται run-to-run (R2R) έλεγχος. Ο run-to-run έλεγχος χρησιμοποιείται και για το προσδιορισμό των παραμέτρων του ελεγκτή που εφαρμόζεται, ρυθμίζοντας έτσι την απόδοσή του. Με βάση το τελευταίο 24ωρο του ασθενούς, μπορεί να επιτευχθεί επιλογή των παραμέτρων, μέσω επαναληπτικών τεχνικών εκμάθησης [30].

Επιπρόσθετα, στοχαστικά μοντέλα της συμπεριφοράς του ασθενούς μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το σχεδιασμό και την αναδρομική ενημέρωση της βασικής και bolus δόσης ινσουλίνης της συμβατικής θεραπείας. Ένα τυπικό στοχαστικό μοντέλο της διαδικασίας αυτορρύθμισης του ΣΔ (πχ γεύματα, άσκηση, καθώς και τυχαίες αποκλίσεις από τη θεραπεία), καθώς και της πιθανότητας εμφάνισης υπογλυκαιμιών και υπεργλυκαιμιών μπορεί να δώσει μια πιθανοθεωρητική ερμηνεία του παρατηρούμενου προφίλ του ασθενούς. Συγκεκριμένα, η αυτορρύθμιση του ΣΔ με βάση τη συμπεριφορά του ασθενούς, μπορεί να προσεγγιστεί από μια περιοδική διαδικασία με τυχαίες παραμέτρους, που οδηγεί σε αυξομειώσεις στην τιμή της γλυκόζης αίματος. Με συγκεκριμένη πιθανότητα αυτές οι αυξομειώσεις ενδέχεται να εξελιχθούν σε ακραία περιστατικά (υπογλυκαιμίες και υπεργλυκαιμίες). Έχει αποδειχθεί ότι τέτοιες προσεγγίσεις συμβάλλουν στην ποσοτικοποίηση του προφίλ αυτορρύθμισης του ασθενούς, αλλά και στην κατανόηση των αιτιών που οδηγούν σε οξείες υπογλυκαιμίες [30].

3.4 Μοντέλα αξιολόγησης αλγορίθμων ελέγχου της γλυκόζης

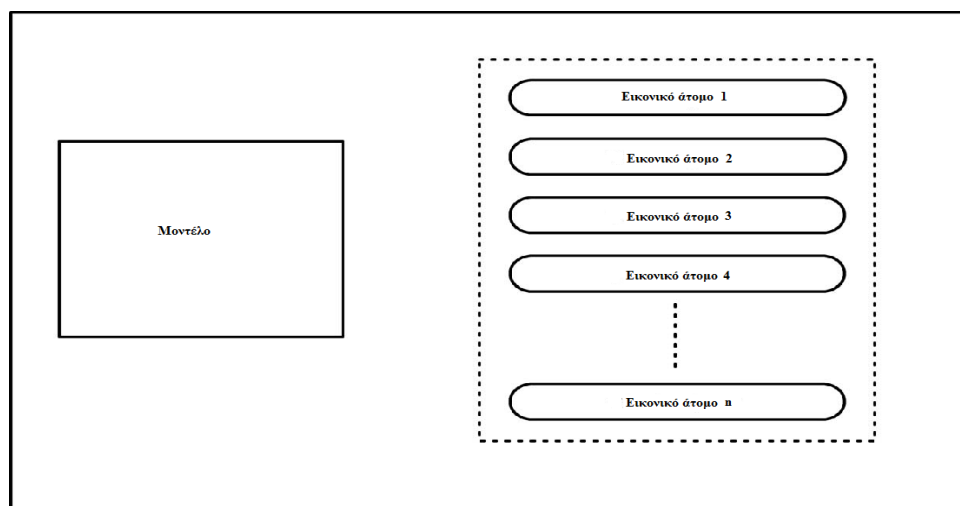
Μαθηματικά μοντέλα που περιγράφουν τη ρύθμιση της γλυκόζης έχουν αναπτυχθεί από το 1960. Η περίπλοκη δυναμική συμπεριφορά των β-κυττάρων του παγκρέατος και η περίπλοκη, αλλά αποτελεσματική, ανατροφοδότηση της ινσουλίνης και της γλυκόζης ενέπνευσαν τους μαθηματικούς να περιγράψουν με μαθηματικό formalισμό τις παθο-φυσιολογικές οδούς και τις αλληλεπιδράσεις ινσουλίνης-γλυκόζης και να προσομοιώσουν τις αποκρίσεις του ρυθμιστικού αυτού συστήματος σε ποικίλα ερεθίσματα. Το 1980, μία σειρά από μοντέλα είχαν αναπτυχθεί, τα οποία βελτίωσαν την κατανόηση της ομοιόστασης της γλυκόζης και ενίσχυσαν τη διάγνωση και τη διαχείριση του ΣΔ [71].

Τα μαθηματικά μοντέλα του ΣΔ έχουν ποικίλες εφαρμογές. Χρησιμοποιούνται για εκπαιδευτικούς σκοπούς από κλινικούς επιστήμονες, αλλά και από άτομα με ΣΔ, για την ποσοτική κατανόηση της ρύθμισης της γλυκόζης. Δύο γνωστά μοντέλα που χρησιμοποιούνται για εκπαιδευτικούς σκοπούς είναι το AIDA και το KADIS. Επίσης, έχουν αναπτυχθεί συμβουλευτικά συστήματα για την υποστήριξη αποφάσεων σχετικά

με τη θεραπεία που θα ακολουθηθεί και συγκεκριμένα των δόσεων ινσουλίνης, όπως είναι το Diabetes Advisory System (DIAS), ή μοντέλα για τη μακροπρόθεσμη εκτίμηση των αποτελεσμάτων μιας θεραπείας, όπως το Archimedes Model. Επιπρόσθετα, έχουν αναπτυχθεί μοντέλα για την εκτίμηση της ευαισθησίας της ινσουλίνης, όπως το minimal μοντέλο του Bergman, που αξιολογεί την ευαισθησία της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια ενός ενδοφλέβιου τεστ ανοχής της γλυκόζης (Intravenous Glucose Tolerance Test, IVGTT). Τέλος, μοντέλα χρησιμοποιούνται κατά το σχεδιασμό νέων φαρμάκων για την αντιμετώπιση του ΣΔ [71].

Υπάρχουν δύο βασικές κατηγορίες μοντέλων: τα minimal μοντέλα και τα maximal μοντέλα. Τα minimal μοντέλα περιγράφουν τα βασικά χαρακτηριστικά της λειτουργικότητας του συστήματος. Σε αυτά δεν απαιτείται η αναπαράσταση κάθε ορμόνης ή ουσίας, ενώ επειδή είναι αδύνατο να εκτιμηθούν όλες οι παράμετροι από *in vivo* δεδομένα, πολλές διεργασίες πρέπει να αξιολογηθούν από κοινού. Συνεπώς, τα επιθυμητά χαρακτηριστικά για τα minimal μοντέλα είναι: i) να βασίζονται στη φυσιολογία, ii) οι παράμετροι του μοντέλου να μπορούν να εκτιμηθούν, με εύλογη ακρίβεια, με βάση τη δυναμική απόκριση του συστήματος, iii) οι παράμετροι να κινούνται σε φυσιολογικό εύρος, iv) να έχουν την ικανότητα περιγραφής της δυναμικής του συστήματος με το μικρότερο αριθμό παραμέτρων. Αντίθετα, τα maximal μοντέλα επιχειρούν να περιγράψουν πλήρως το σώμα και τη γνώση σχετικά με τη μεταβολική ρύθμιση, σε ένα μεγάλο μη γραμμικό μοντέλο υψηλής τάξης, με μεγάλο αριθμό παραμέτρων. Τα μοντέλα αυτά, γενικά, δε μπορούν να οριστούν χωρίς πειραματική διερεύνηση σε κάποιο συγκεκριμένο άτομο, για να συσχετιστούν με βεβαιότητα η δυναμική των ουσιών που μεταφέρονται μέσω του αίματος, με μεταβολές των παραμέτρων του μοντέλου. Τα maximal μοντέλα δε χρησιμεύουν στον ποσοτικό προσδιορισμό συγκεκριμένων μεταβολικών σχέσεων, αλλά στην προσομοίωση του συστήματος [30].

Η προσομοίωση έχει ως στόχο την πραγματοποίηση *in silico* πειραμάτων, τα οποία δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν σε ασθενείς, καθώς κάτι τέτοιο πολλές φορές δεν είναι δυνατόν ή μπορεί να είναι επικίνδυνο. Μοντέλα προσομοίωσης έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση διαφόρων αλγορίθμων ελέγχου των επιπέδων της γλυκόζης και διαφορετικών οδών έγχυσης ινσουλίνης (υποδόρια, ενδοφλέβια). Τα μοντέλα που χρησιμοποιούνται για πραγματοποίηση *in silico* πειραμάτων προσομοιώνοντας ένα μέσο ασθενή, με βάση τα στοιχεία του πληθυσμού, έχουν δυνατότητες που περιορίζονται στην πρόβλεψη των πληθυσμιακών μέσων αποκρίσεων που θα παρατηρηθούν κατά τις κλινικές δοκιμές. Ένα μοντέλο του μέσου πληθυσμού δεν είναι ρεαλιστική προσέγγιση για *in silico* πειράματα. Απαιτείται μία διαφορετική προσέγγιση, με στόχο την αξιόπιστη αξιολόγηση της ασφάλειας και των περιορισμών των αλγορίθμων ελέγχου, πριν από ανθρώπινη χρήση. Είναι απαραίτητο να αναπτυχθεί ένας προσομοιωτής ατόμων με ΣΔ, που αποτελείται από μία κλάση *in silico* ατόμων, η οποία καλύπτει επαρκώς τις υπάρχουσες μεταβολές των βασικών μεταβολικών παραμέτρων στο γενικό πληθυσμό ασθενών με ΣΔ Τύπου 1 (interperson variability) [30].



Drug Discovery Today

Σχήμα 3.16: Ένας εικονικός πληθυσμός ατόμων με ΣΔ Τύπου 1 αποτελείται από ένα μοντέλο προσομοίωσης της ρύθμισης της γλυκόζης, συνοδευόμενο από “ n ” σύνολα παραμέτρων που αντιστοιχούν σε “ n ” εικονικούς ασθενείς. Ένας εικονικός πληθυσμός μπορεί να υποδιαιρεθεί σε ενήλικες με ΣΔ Τύπου 1, παιδιά με ΣΔ Τύπου 1, εγκύους με ΣΔ Τύπου 1, κλπ [71].

Η χρήση ενός έγκυρου μοντέλου προσομοίωσης ατόμων με ΣΔ Τύπου 1 επιταχύνει τη σχεδίαση και τη διαδικασία αξιολόγησης των αλγορίθμων ελέγχου της γλυκόζης σε κλειστό βρόχο. Χωρίς τη χρήση μοντέλων οι αλγόριθμοι αυτοί θα πρέπει σχεδιαστούν και να συντονιστούν εμπειρικά, ενώ στη συνέχεια να αξιολογηθούν σε κλινικές δοκιμές. Πρόσφατες προσπάθειες εστιάζουν στο σχεδιασμό *in silico* (εικονικού) ασθενούς με ΣΔ Τύπου 1 και έχουν σχεδιαστεί ειδικά για τη δοκιμή και αξιολόγηση ελεγκτών γλυκόζης. Στη συνέχεια, παρατίθενται τέτοια μοντέλα προσομοίωσης [71].

3.4.1 Μοντέλο Hovorka

Το μοντέλο αυτό βασίζεται σε διαμερισματικό μοντέλο της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης που προτάθηκε από τους Hovorka et al. Αποτελείται από μοντέλα δύο διαμερισμάτων της υποδόριας ινσουλίνης και της κινητικής της υποδόριας γλυκόζης, καθώς και ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων της απορρόφησης της γλυκόζης από το γαστρεντερικό σωλήνα. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό αυτού του περιβάλλοντος προσομοίωσης είναι η ικανότητά του να αναπαριστά διαφοροποιήσεις είτε μεταξύ διαφορετικών ατόμων, είτε στο ίδιο το άτομο (intraindividual και interindividual variability). Οι διακυμάνσεις που εμφανίζονται μεταξύ διαφορετικών ατόμων αναπαρίστανται από έναν πληθυσμό 18 εικονικών ασθενών με ΣΔ Τύπου 1. Οι παράμετροι του μοντέλου έχουν ληφθεί είτε από κλινικές μελέτες σε άτομα με ΣΔ Τύπου 1, είτε από κατανομές πιθανότητας. Η διακυμάνσεις του ρυθμιστικού συστήματος της γλυκόζης που εμφανίζονται στο ίδιο το άτομο υλοποιούνται με την υπέρθεση ημιτονοειδών ταλαντώσεων σε μερικές από τις παραμέτρους του μοντέλου [71].

Μια πιθανή αδυναμία των εικονικών ασθενών του Hovorka είναι η απλή αναπαράσταση της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο, η οποία ενδέχεται να χρειάζεται βελτίωση. Επιπρόσθετα, οι διακυμάνσεις που προσομοιώνονται στον κάθε ασθενή πιθανώς να απαιτούν περαιτέρω βελτίωση [71].

Το συγκεκριμένο μοντέλο χρησιμοποιήθηκε από την ομάδα του Honorka για την ανάπτυξη ενός πρωτότυπου συστήματος παροχής ινσουλίνης κλειστού βρόχου για παιδιά και εφήβους με ΣΔ Τύπου 1, σαν μέρος της Κοινοπραξίας Τεχνητού Πάγκρεατος (Artificial Pancreas Consortium) που υποστηρίζεται από το Ίδρυμα Ερευνών Νεανικού Διαβήτη (Juvenile Diabetes Research Foundation) [71].

3.4.2 Εικονικό Μοντέλο Ασθενούς της Medtronic

Η Medtronic έχει υιοθετήσει τον Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή για την ανάπτυξη ενός εξωτερικού συστήματος υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης, βασισμένο στο Guardian Real-Time σύστημα μέτρησης της υποδόριας γλυκόζης και στην υποδόρια έγχυση ταχείας δράσης αναλόγου ινσουλίνης. Χρησιμοποιώντας δεδομένα από υπάρχουσες μελέτες στα συστήματα κλειστού βρόχου για τη διαχείριση του ΣΔ Τύπου 1, η ομάδα της Medtronic δημιούργησε ένα μοντέλο προσομοίωσης, ώστε οι αρχικές μελέτες να μπορούν να αναπαραχθούν χρησιμοποιώντας μόνο την προσομοίωση σε υπολογιστή. Το μοντέλο βασίζεται στο minimal μοντέλο του Bergman, σε συνδυασμό με μοντέλο δύο διαμερισμάτων της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης και της απορρόφησης της γλυκόζης μετά τα γεύματα. Οι διακυμάνσεις που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της ημέρας σε παραμέτρους του minimal μοντέλου, όπως η ευαισθησία της ινσουλίνης, η αποτελεσματικότητα της γλυκόζης σε μηδενική συγκέντρωση της ινσουλίνης και η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης, εισάγονται κάθε φορά που το μέσο τετραγωνικό σφάλμα μεταξύ της προβλεπόμενης από το μοντέλο γλυκόζης και της μετρούμενης γλυκόζης ξεπερνά τα 22^2 mg/dl. Για τη δημιουργία ενός *in silico* πληθυσμού, δέκα προφίλ γλυκόζης ενσωματώθηκαν σε αυτή τη μελέτη. Η Medtronic σχεδιάζει να χρησιμοποιήσει αυτόν τον πληθυσμό για την αξιολόγηση και βελτιστοποίηση νέων αλγορίθμων κλειστού βρόχου για την έγχυση ινσουλίνης [71].

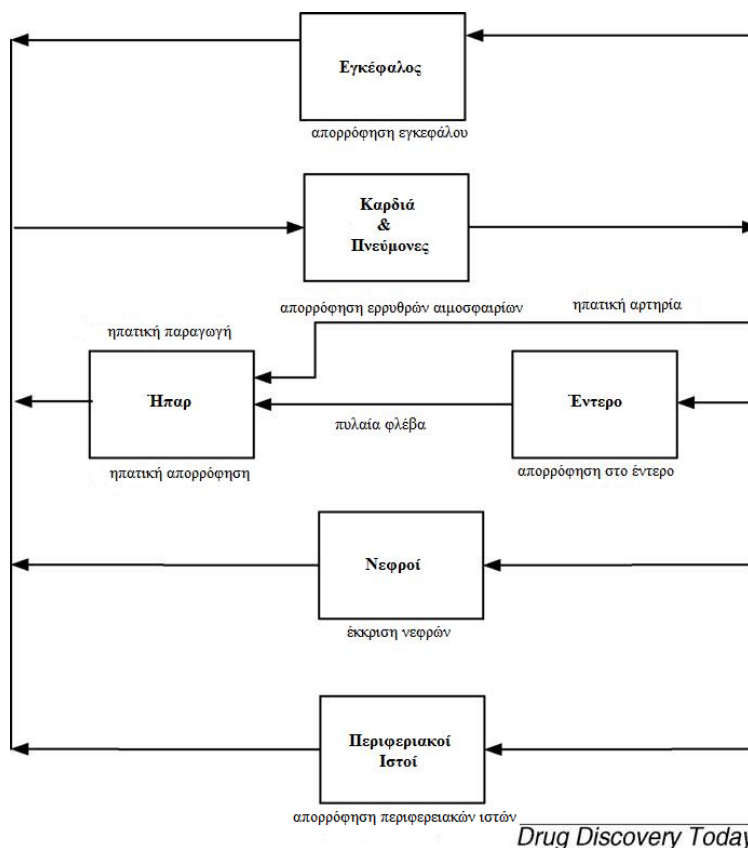
Το πλεονέκτημα αυτού του μοντέλου είναι ότι οι παράμετροί του μεταβάλλονται με το χρόνο. Ωστόσο, το μοντέλο περιορίζεται από την απλοϊκή αναπαράσταση της κινητικής της γλυκόζης με το μοντέλο του Bergman, την μικρής διάρκειας δράση ινσουλίνης και την υπερεκτίμηση της δράσης της γλυκόζης [71].

3.4.3 Μοντέλο Sorensen

Το μοντέλο του Sorensen ανήκει στην κατηγορία των σύνθετων διαμερισματικών μοντέλων, που έχουν ως βάση την ανθρώπινη φυσιολογία. Το μοντέλο αυτό βασίζεται στο έργο των Guyton et al. και διαιρεί το σώμα σε έξι φυσιολογικά διαμερίσματα: 1) το διαμέρισμα του εγκεφάλου που αντιπροσωπεύει το κεντρικό νευρικό σύστημα, 2) το διαμέρισμα της καρδιάς και των πνευμόνων που αντιπροσωπεύει την καρδιά, του πνεύμονες και τις αρτηρίες, 3) το διαμέρισμα των περιφερειακών ιστών που περιλαμβάνει τους σκελετικούς μύες και το λιπώδη ιστό, 4) το διαμέρισμα του εντέρου, 5) το διαμέρισμα του ήπατος και 6) το διαμέρισμα των νεφρών (βλέπε Σχήμα 3.17). Τα υποσυστήματα της γλυκόζης και της ινσουλίνης θεωρούνται χωριστά, ενώ έρχονται σε σύζευξη μέσω μεταβολικών ενεργειών [71].

Το μοντέλο αναπτύχθηκε αρχικά για να αναπαραστήσει υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας 22 μη γραμμικές διαφορικές εξισώσεις, συμπεριλαμβανομένων 3 εξισώσεων για την περιγραφή της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης. Για να προσομοιωθεί ένα άτομο με ΣΔ Τύπου 1, ο όρος που αφορά την έκκριση της

ινσουλίνης παραλείπεται, με αποτέλεσμα το μοντέλο να αποτελείται από 19 διαφορετικές εξισώσεις και 44 παραμέτρους. Οι τιμές των παραμέτρων προκύπτουν από βιβλιογραφία και ως εκ τούτου μπορούν να αναπαραστήσουν έναν ονομαστικό μέσο εικονικού ασθενούς με ΣΔ Τύπου 1. Καθώς οι παράμετροι αυτού του μοντέλου δε μεταβάλλονται με το χρόνο, το μοντέλο αποτυγχάνει να αναπαραστήσει πιθανές μεταβολές που παρατηρούνται στον ασθενή κατά τη διάρκεια της ημέρας. Να σημειωθεί, επίσης, ότι το μοντέλο του Sorensen αναπτύχθηκε περεταίρω από τους Parker et al. για τον έλεγχο ελεγκτών της γλυκόζης [71].



Σχήμα 3.17: Διάγραμμα ροής που αναπαριστά το μοντέλο γλυκόζης του Sorensen, με τα έξι φυσιολογικά διαμερίσματα από τα οποία αποτελείται [71].

3.4.4 Μοντέλο Fabietti

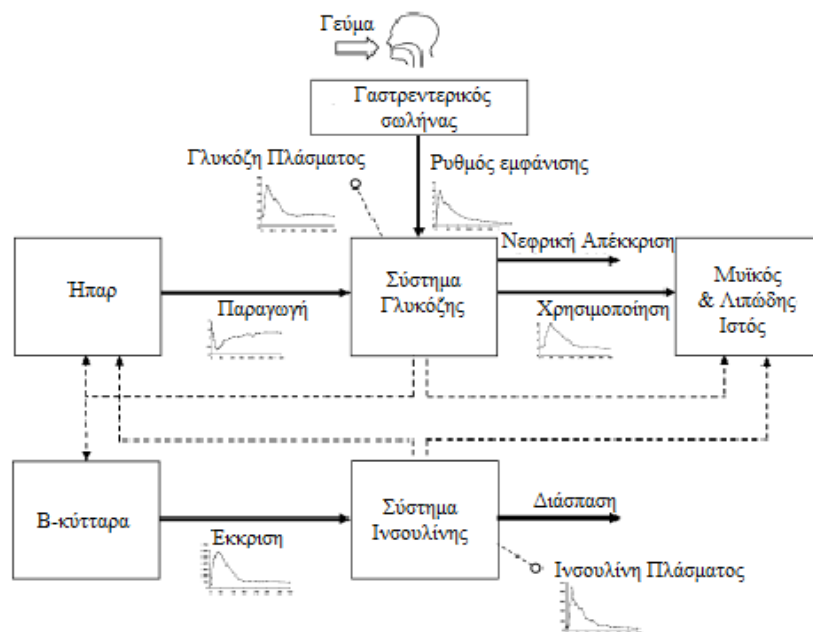
Μία ομάδα ιταλών ερευνητών στο πανεπιστήμιο της Perugia ανέπτυξε ένα μοντέλο της δυναμικής της ινσουλίνης και της γλυκόζης σε άτομα με ΣΔ Τύπου 1, με στόχο τη διευκόλυνση του σχεδιασμού και της αξιολόγησης αλγορίθμων ελέγχου για το εξωτερικό τεχνητό πάγκρεας που ακολουθεί την υποδόρια οδό. Το μοντέλο βασίζεται σε τροποποίηση του minimal μοντέλου του Bergman. Η ενδογενής έκκριση ινσουλίνης αναπληρώνεται μέσω υποδόριας παροχής εξωγενούς ινσουλίνης και η κινητική της γλυκόζης αναπαριστάται από δύο, αντί για ένα, διαμερίσματα. Οι εξωτερικοί είσοδοι του μοντέλου, όπως τα γεύματα και οι ενδοφλέβιες bolus δόσεις γλυκόζης, έχουν προστεθεί στο υπομοντέλο της απορρόφησης της γλυκόζης από το γαστρεντερικό σωλήνα [71].

Ένα ενδιαφέρον χαρακτηριστικό αυτού του μοντέλου είναι η ημιτονοειδής αναπαράσταση του κερκαδικού ρυθμού μεταβολής της ευαισθησίας της ινσουλίνης.

Το πλάτος και η φάση του κίρκαδικού ρυθμού εκτιμώνται off-line και χαρακτηρίζουν κάθε άτομο ξεχωριστά. Οι μεταβολές του κίρκαδικού ρυθμού δε λαμβάνονται υπόψη, αν το μοντέλο χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση ενός αυτοσυντονιζόμενου ελεγκτή. Επίσης, 4 από τις 14 παραμέτρους του μοντέλου εκτιμώνται από κλινικά δεδομένα. Σε αυτές περιλαμβάνεται η ευαισθησία της ινσουλίνης, μια σταθερά που σχετίζεται με τον όγκο κατανομής της ινσουλίνης πλάσματος και με τη σταθερά χρόνου της διάχυσης της ινσουλίνης από τα απομακρυσμένα διαμερίσματα στο πλάσμα. Οι περισσότερες από τις παραμέτρους που απομένουν ορίζονται με βάση τη βιβλιογραφία ή ταιριάζοντας δημοσιευμένα δεδομένα. Αν και ο κίρκαδικός ρυθμός μεταβολής της ευαισθησίας της ινσουλίνης μπορεί να θεωρηθεί το ισχυρό στοιχείο του μοντέλου, το μοντέλο αυτό είναι ακόμη ένα παράδειγμα εικονικού ασθενούς του ονομαστικού μέσου του πληθυσμού με ΣΔ Τύπου 1 [71].

3.4.5 Μοντέλο Dalla Man

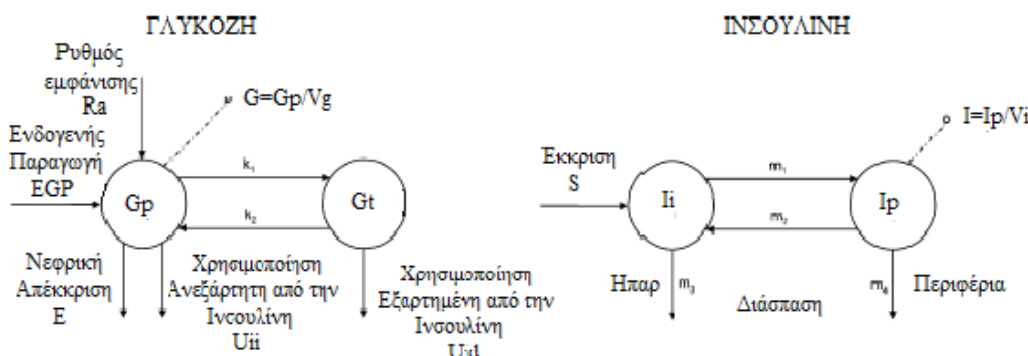
Η ομάδα του Cobelli, στο πανεπιστήμιο της Padova στην Ιταλία, ανέπτυξε ένα μοντέλο για την προσομοίωση του συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης μετά από την κατανάλωση γεύματος. Το μοντέλο αυτό είναι χρήσιμο για την αξιολόγηση αισθητήρων γλυκόζης, αλγορίθμων έγχυσης ινσουλίνης και συστημάτων λήψης αποφάσεων για το ΣΔ. Προσομοιώνει υγιή άτομα, περιγράφοντας τις φυσικές διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα μετά τη λήψη ενός γεύματος. Οι παράμετροι του μοντέλου ορίστηκαν ώστε να ταιριάζουν στο μέσο όρο μιας βάσης δεδομένων 204 υγιών ατόμων, που υποβλήθηκαν σε ένα πρωτόκολλο τριών γευμάτων με ιχνηθέτη (triple tracer meal protocol), μέσω του οποίου παρήχθησαν ανεξάρτητες από το μοντέλο εκτιμήσεις για την επίδραση του γεύματος στην τιμή της γλυκόζης (meal rate of appearance), την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης, τη χρήση της γλυκόζης και την έκκριση της ινσουλίνης [71][73].



Σχήμα 3.18: Το μοντέλο του συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης κατά Dalla Man [73].

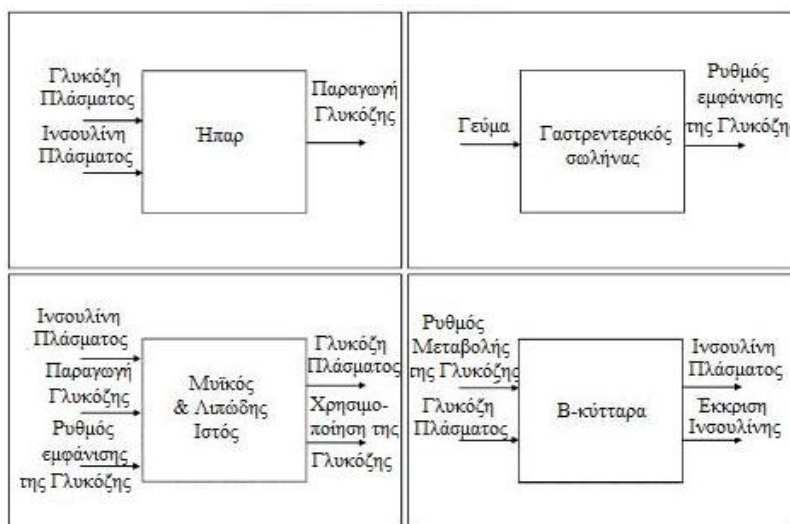
Στο Σχήμα 3.18 φαίνεται μια σχηματική αναπαράσταση του μοντέλου, το οποίο συσχετίζει τις μετρούμενες συγκεντρώσεις πλάσματος (δηλαδή τη γλυκόζη G

και η ινσουλίνη D), τις ροές της γλυκόζης (όπως ο ρυθμός εμφάνισης R_a , την παραγωγή EGP, τη χρησιμοποίηση U, τη νεφρική απέκκριση E) και τις ροές της ινσουλίνης (την έκκριση S και τη διάσπαση της ινσουλίνης D). Στο μοντέλο αυτό υπάρχουν δύο βασικά συστήματα: το σύστημα της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Το κάθε ένα από αυτά περιγράφεται από ένα διαμερισματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων, που παρατίθενται στο Σχήμα 3.19 [73].



Σχήμα 3.19: Το διαμερισματικό μοντέλο για το σύστημα της γλυκόζης (αριστερά) και της ινσουλίνης (δεξιά). Συμβολισμοί: G η συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος, G_p και G_t οι μάζες της γλυκόζης σε ταχέως και βραδέως εξισορροπούμενους ιστούς αντίστοιχα, V_g ο όγκος κατανομής της γλυκόζης, I η συγκέντρωση της ινσουλίνης πλάσματος, I_p και I_i οι μάζες της ινσουλίνης στο πλάσμα και στο ήπαρ αντίστοιχα, V_i ο όγκος κατανομής της ινσουλίνης [73].

Όπως φαίνεται από το Σχήμα 3.18, το μοντέλο περιλαμβάνει υπο-μοντέλα που περιγράφουν διεργασίες (unit process), οι οποίες έχουν προσδιοριστεί με βάση μια συνάρτηση επιβολής (forcing function strategy) και το μέσο όρο μιας βάσης δεδομένων 204 υγιών ατόμων (όπως αναφέρθηκε παραπάνω). Συγκεκριμένα, ορίστηκαν 35 παράμετροι που χρησιμοποιούνται στη μοντελοποίηση ενός υγιούς ατόμου. Οι διεργασίες των συστημάτων της γλυκόζης και της ινσουλίνης φαίνονται στο Σχήμα 3.20. Η ίδια στρατηγική εφαρμόστηκε και σε μια μικρότερη βάση 14 ατόμων με ΣΔ Τύπου 2 [71][73].



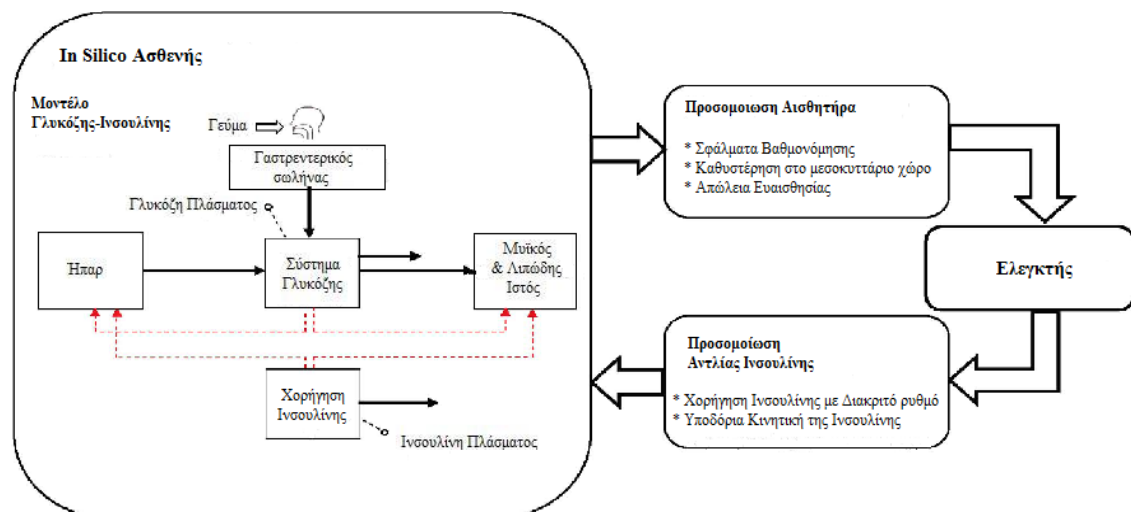
Σχήμα 3.20: Μοντέλα διεργασιών και στρατηγική συνάρτησης επιβολής: ενδογενής παραγωγή γλυκόζης (πάνω αριστερά), ρυθμός εμφάνισης γλυκόζης (πάνω δεξιά), χρησιμοποίηση της γλυκόζης (κάτω αριστερά), έκκριση ινσουλίνης (κάτω δεξιά). Τα εισερχόμενα βέλη συμβολίζουν τις μεταβλητές της συνάρτησης επιβολής, τα εξερχόμενα βέλη την έξοδο του κάθε μοντέλου [73].

Το μοντέλο αυτό χρησιμοποιήθηκε για την προσομοίωση μιας τυπικής ημέρας ενός υγιούς ατόμου με τρία γεύματα. Για να ληφθούν υπόψη οι ημερήσιες διακυμάνσεις που εμφανίζονται στην ευαισθησία της ινσουλίνης και της απόκρισης των β-κυττάρων, θεωρήθηκε ότι η ευαισθησία της ινσουλίνης είναι 25% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια του απογευματινού γεύματος σε σύγκριση με το πρωινό και το μεσημεριανό, ενώ η απόκριση των β-κυττάρων είναι 25% χαμηλότερη κατά τη διάρκεια του μεσημεριανού και του απογευματινού γεύματος σε σχέση με το πρωινό. Η κυριότερη καινοτομία αυτού του μοντέλου προσομοίωσης είναι η πιο λεπτομερής αναπαράσταση της διέλευσης της γλυκόζης μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα. Η κυριότερη αδυναμία, ωστόσο, είναι ότι οι ημερήσιες διακυμάνσεις ορισμένων παραμέτρων δεν έχουν μοντελοποιηθεί [71].

Αν και οι παράμετροι του αρχικού μοντέλου ορίζονται με βάση δεδομένα για υγιή άτομα, το μοντέλο χρησιμοποιήθηκε και για την προσομοίωση ατόμων με ΣΔ Τύπου 1. Στην περίπτωση αυτή, το μοντέλο έγχυσης ινσουλίνης αντικαταστάθηκε από ένα μοντέλο της κινητικής της ινσουλίνης. Για να ληφθεί υπόψη το υψηλότερο βασικό επίπεδο γλυκόζης που παρατηρείται στο ΣΔ Τύπου 1, η ενδογενής παραγωγή της γλυκόζης αυξήθηκε. Οι υπόλοιπες παράμετροι παρέμειναν ίδιες [71]. Να σημειωθεί, ότι αυτό το τροποποιημένο μοντέλο είναι ο πυρήνας του GIM (glucose insulin model) simulator, που αναπτύχθηκε από την ομάδα του Cobelli [74].

3.4.6 UVa simulator

Η βάση του συγκεκριμένου περιβάλλοντος προσομοίωσης είναι το μοντέλο της Dalla Man [73] και το GIM simulator [74], που παρουσιάστηκαν στην προηγούμενη ενότητα. Ένα block διάγραμμα του προσομοιωτή δίνεται στο Σχήμα 3.21.



Σχήμα 3.21: Τα κύρια δομικά στοιχεία του UVa simulator: το μοντέλο γλυκόζης-ινσουλίνης, το μοντέλο προσομοίωσης του αισθητήρα γλυκόζης, ο προς αξιολόγηση ελεγκτής και το μοντέλο της αντλίας ινσουλίνης και της υποδόριας κινητικής της γλυκόζης [75].

Για την προσομοίωση ασθενών με ΣΔ Τύπου 1 το μοντέλο έγχυσης ινσουλίνης στο μοντέλο Dalla Man (που χρησιμοποιείται για τα υγιή άτομα) αντικαταστάθηκε από ένα εξωγενές σύστημα έγχυσης ινσουλίνης, όπως είναι μια αντλία υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης συνδεδεμένη με ένα μοντέλο της κινητικής της

ινσουλίνης και της απορρόφησής της. Μια πιο δύσκολη εργασία ήταν η ενσωμάτωση των διακυμάνσεων του μεταβολισμού της γλυκόζης που παρατηρούνται μεταξύ ατόμων με ΣΔ Τύπου 1. Για να υπάρξει συσχετισμός με τις διακυμάνσεις των παραμέτρων των υγιών ατόμων, θεωρήθηκε ότι οι διακυμάνσεις μεταξύ των ασθενών είναι ίδιες (ίδιος πίνακας συνδιακύμανσης) με αυτές των υγιών ατόμων, αλλά προστέθηκαν ορισμένες τροποποιήσεις στη μέση τιμή κάθε παραμέτρου. Το τελικό μοντέλο αποτελείται από 13 διαφορετικές εξισώσεις και 35 παραμέτρους (26 από τις οποίες είναι ελεύθερες και 9 προκύπτουν από περιορισμούς σταθεράς κατάστασης). Ο προσομοιωτής έχει δοκιμαστεί σε πολλά πειράματα σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά για την αξιολόγηση της εγκυρότητας της κλάσης των *in silico* ασθενών που προσομοιώνει [30].

Ο *in silico* αισθητήρας του προσομοιωτή έχει αναπτυχθεί με βάση την ανάλυση των σφαλμάτων που καταγράφονται σε αυτόν. Γενικά, ένα σύστημα συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης καταγράφει μια λεπτομερή χρονοσειρά μετρήσεων των διακυμάνσεων της γλυκόζης. Ωστόσο, σύγχρονες μελέτες αποδεικνύουν ότι η τεχνολογία αυτών των συστημάτων συνεχίζει να αντιμετωπίζει προκλήσεις όσον αφορά στην ευαισθησία, την ευστάθεια, τη βαθμονόμηση και τις χρονικές καθυστερήσεις που υφίστανται μεταξύ της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα και στις υποδόριες τιμές της. Τα σφάλματα των αισθητήρων χωρίζονται σε αυτά που οφείλονται στη βαθμονόμηση, στις καθυστερήσεις μεταξύ της γλυκόζης αίματος και του υποδόριου χώρου και στον τυχαίο θόρυβο. Παράγοντας τυχαία σφάλματα βαθμονόμησης, οι συνιστώσες των σφαλμάτων ενός αισθητήρα μπορούν να μοντελοποιηθούν σαν συνδυασμός χρονικής καθυστέρησης της γλυκόζης συν μη-λευκό θόρυβο. Αυτός ο τρόπος προσομοίωσης δίνει τη χειρότερη περίπτωση σφαλμάτων που μπορούν να παρουσιαστούν σε έναν αισθητήρα, με δεδομένο ότι σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές τα σφάλματα μέτρησης είναι μικρότερα [75].

Η *in silico* αντλία έγχυσης ινσουλίνης χρησιμοποιείται για να προσεγγισθεί η υποδόρια παροχή ινσουλίνης, λαμβάνοντας υπόψη i) το χρόνο και τη δυναμική της μετακίνησης της ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο στο αίμα και ii) το διακριτό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης, που αντιστοιχεί σε ένα βασικό βηματικό ρυθμό και σε bolus δόσεις ινσουλίνης. Για την προσομοίωση της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης έχουν προταθεί αρκετά μοντέλα. Το μοντέλο δύο διαμερισμάτων που προτάθηκε από τους Dalla Man et al. [74] χρησιμοποιείται στον εν λόγω προσομοιωτή [75].

Το UVa simulator προσομοιώνει 100 ενήλικους, 100 εφήβους και 100 παιδιά, που καλύπτουν τις μεταβολές των βασικών παραμέτρων του μοντέλου, όπως παρατηρήθηκαν *in vivo* σε πληθυσμό ασθενών με ΣΔ Τύπου 1. Επίσης, έχει τη δυνατότητα να προσομοιώσει συγκεκριμένους αισθητήρες και τα σφάλματά τους (χρονικές καθυστερήσεις, bias των συστημάτων μέτρησης και της βαθμονόμησης, και τυχαίο θόρυβο λόγω της υποδόριας οδού). Συγκεκριμένα, έχουν υλοποιηθεί τα χαρακτηριστικά τριών συσκευών: Freestyle Navigator (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA), Guardian RT (Medtronic, Northridge, CA) και Dexcom STS 7 (Dexcom, Inc., San Diego, CA). Αντίστοιχα, έχουν προσομοιωθεί τα χαρακτηριστικά δύο αντλιών ινσουλίνης: OmniPod Insulin Management System (Insulet Corp., Bedford, MA) και Deltec Cozmo (Smiths Medical MD, Inc., St. Paul, MN) [75].

Για την εκτέλεση μίας προσομοίωσης, ο χρήστης πρέπει να εισάγει έναν αλγόριθμο ελέγχου, να ορίσει ένα σενάριο προσομοίωσης, να επιλέξει τα άτομα που θα προσομοιωθούν, την αντλία, τον αισθητήρα, τις εξόδους και τα γραφήματα που θα υπολογίσει το σύστημα. Ο χρήστης έχει δυνατότητα να επιλέξει την προσομοίωση ενός γεύματος, μίας ημέρας και μίας εβδομάδας (με προκαθορισμένα γεύματα), αλλά

μπορεί να ορίσει και δικό του σενάριο εκτέλεσης. Ο προσομοιωτής μπορεί να υπολογίσει τα ακόλουθα μεγέθη: τη μέση τιμή γλυκόζης αίματος (συνολικά, πριν το γεύμα, μετά το γεύμα), το ποσοστό μετρήσεων γλυκόζης εντός των επιθυμητών επιπέδων (<50, <70 mg/dl, >180, >300 mg/dl), τη μεταγευματική AUC (area under the curve) ανά γραμμάριο CHO, το δείκτη χαμηλής/υψηλής γλυκόζης αίματος (Low/High Blood Glucose Index), το ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης αίματος. Επίσης, έχει τη δυνατότητα παραγωγής διαγραμμάτων, όπως το Control Variability Grid Analysis για όλο τον πληθυσμό [75].

Τον Ιανουάριο του 2008, ο εν λόγω προσομοιωτής έλαβε έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA) για προκλινικές δοκιμές ελεγκτών της γλυκόζης σε ζώα. Επίσης, έχει υιοθετηθεί από την Κοινοπραξία για το Τεχνητό Πάγκρεας του Ιδρύματος Ερευνών Νεανικού Διαβήτη (Juvenile Diabetes Research Foundation, Artificial Pancreas Consortium) ως το πρώτο στάδιο ελέγχου για τους νέους αλγορίθμους κλειστού βρόχου. Ο προσομοιωτής διατίθεται για ερευνητική χρήση προσομοιώνοντας 10 ενήλικες, 10 εφήβους και 10 παιδιά [30].

Κεφάλαιο 4

Σχεδίαση & Ανάπτυξη Ελεγκτών Γλυκόζης

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η σχεδίαση, η ανάπτυξη και η συγκριτική αξιολόγηση δύο ελεγκτών γλυκόζης. Αναπτύχθηκε ένας Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός ελεγκτής με σταθερούς συντελεστές και ένας αυτοσυντονιζόμενος Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός ελεγκτής, ο οποίος συνδυάζεται με κατάλληλο αλγόριθμο ενημέρωσης των παραμέτρων σε πραγματικό χρόνο. Οι ελεγκτές αυτοί ακολουθούν την υποδόρια οδό, δηλαδή λαμβάνουν υπόψη υποδόριες μετρήσεις γλυκόζης και υπολογίζουν το ρυθμό έγχυσης της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο. Για την αξιολόγηση των ελεγκτών χρησιμοποιήθηκε το υπολογιστικό μοντέλο UVa simulator, το οποίο έχει λάβει έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) για προκλινικές δοκιμές ελεγκτών γλυκόζης σε ζώα και διατίθεται για ερευνητική χρήση προσομοιώνοντας 10 ενήλικες, 10 εφήβους και 10 παιδιά με ΣΔ Τύπου 1. Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται οι αλγόριθμοι ελέγχου που αναπτύχθηκαν.

4.1 Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής (ΑΟΔ, Proportional-Integral-Derivative, PID controller)

Στην ενότητα 3.2.1 παρουσιάστηκε η βασική δομή ενός PID ελεγκτή με σταθερές παραμέτρους K_p , K_i και K_d . Για να προσδιοριστούν οι παράμετροι K_p , K_i και K_d για κάθε *in silico* ασθενή που προσομοιώνεται στο υπολογιστικό μοντέλο UVa, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Ziegler-Nichols ανοικτού βρόχου ή Μέθοδος βασισμένη στη Βηματική Απόκριση, που παρουσιάστηκε στην ενότητα 3.2.1.

Πιο συγκεκριμένα, για την εύρεση των παραμέτρων για κάθε *in silico* ασθενή πραγματοποιούνται τα εξής βήματα:

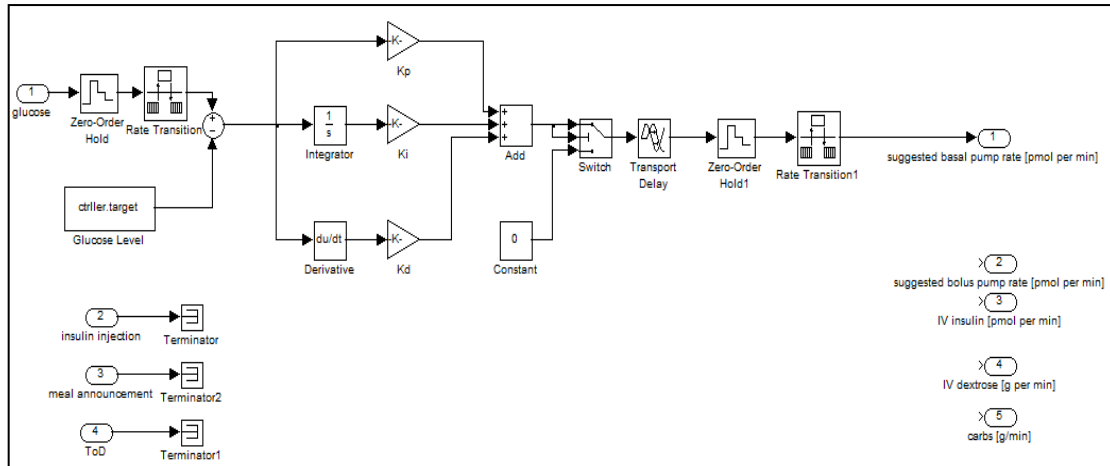
- 1) Έχοντας το σύστημα (κάθε έναν από τους *in silico* ασθενείς) σε λειτουργία ανοικτού βρόχου, με μηδενική είσοδο (μηδενική χορήγηση ινσουλίνης) και χωρίς να επιβάλλονται διαταραχές (γεύματα) αναμένουμε ώστε να φτάσει σε κατάσταση ισορροπίας (σταθερή τιμή γλυκόζης πλάσματος).
- 2) Κατά τη χρονική στιγμή όπου η γλυκόζη σταθεροποιείται, εισάγεται μια βηματική ώση με πλάτος X_0 , το οποίο επιλέχθηκε να ισούται με το βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης.
- 3) Από την καμπύλη απόκρισης της γλυκόζης πλάσματος υπολογίζονται η χρονική υστέρηση ή “νεκρός χρόνος” του συστήματος (τ_{dead}), η σταθερά χρόνου (τ) και η απόκριση στη μόνιμη κατάσταση (M_u). Ορίζοντας το συντελεστή $K_0 = \frac{X_0}{M_u} \frac{\tau}{\tau_{dead}}$, οι παράμετροι του PID ελεγκτή υπολογίζονται ως εξής: $K_p = 1.2K_0$, $K_i = K_p/2\tau_{dead}$ και $K_d = 0.5K_p\tau_{dead}$ [32][33].

Η παραπάνω διαδικασία εφαρμόστηκε σε κάθε έναν από τους *in silico* ασθενείς του UVa. Ο Πίνακας 4.1 συνοψίζει τις τιμές των παραμέτρων του PID ελεγκτή για κάθε *in silico* ασθενή.

Πίνακας 4.1: Οι συντελεστές K_p , K_i και K_d του PID ελεγκτή για τους *in silico* ασθενείς του υπολογιστικού μοντέλου UVa.

in silico ασθενής	K_p	K_i	K_d
adult #001	3,769872	0,015079	235,617
adult #002	3,399871	0,016999	169,9936
adult #003	1,583439	0,010556	59,37897
adult #004	0,476101	0,002381	23,80506
adult #005	6,147209	0,030736	307,3605
adult #006	1,692475	0,008462	84,62375
adult #007	0,454966	0,00182	28,43535
adult #008	3,940848	0,02463	157,6339
adult #009	9,305991	0,058162	372,2396
adult #010	3,291837	0,016459	164,5919
adolescent #001	3,771767	0,025145	141,4413
adolescent #002	3,737605	0,019672	177,5362
adolescent #003	0,78806	0,00394	39,40299
adolescent #004	1,178041	0,00589	58,90207
adolescent #005	1,781181	0,011875	66,79428
adolescent #006	3,194747	0,024575	103,8293
adolescent #007	3,890052	0,025934	145,877
adolescent #008	4,48506	0,024917	201,8277
adolescent #009	1,721201	0,009562	77,454056
adolescent #010	0,557041	0,002785	27,85205
child #001	0,114226	0,000672	4,854612
child #002	0,377608	0,001716	20,76843
child #003	0,791526	0,008795	17,80933
child #004	0,185729	0,000929	9,286434
child #005	0,159798	0,000799	7,989913
child #006	0,304548	0,001903	12,18192
child #007	0,85824	0,005722	32,18401
child #008	0,571636	0,002858	28,58179
child #009	0,463368	0,004634	11,58421
child #010	0,289012	0,001806	11,56049

Το επιθυμητό επίπεδο της γλυκόζης (controller target) ορίστηκε στα 120 mg/dl. Η είσοδος του ελεγκτή είναι η διαφορά του επιθυμητού επιπέδου της γλυκόζης από την τρέχουσα μέτρηση. Ο χρόνος δειγματοληψίας των μετρήσεων της γλυκόζης είναι 1 min και αντίστοιχα ανά 1 min εκτιμάται ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης. Να σημειωθεί ότι οι μονάδες μέτρησης της γλυκόζης και της ινσουλίνης είναι mg/dl και $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}$ αντίστοιχα. Στο Σχήμα 4.1 φαίνεται ο PID ελεγκτής που υλοποιήθηκε στο περιβάλλον Simulink της Matlab.



Σχήμα 4.1: Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής με σταθερούς συντελεστές. Υλοποίηση στο περιβάλλον Simulink της Matlab.

4.2 Αυτοσυντονιζόμενος Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής

Ο αυτοσυντονιζόμενος PID ελεγκτής που υλοποιήθηκε [76][77] αποτελείται από έναν κλασικό PID ελεγκτή κατάλληλα συνδυασμένο με αναλογικό νευρωνικό δίκτυο, για την ενημέρωση των παραμέτρων του PID ελεγκτή σε πραγματικό χρόνο. Ο ελεγκτής συνδυάζει την απλότητα της δομής ενός PID ελεγκτή και την ισχυρή ικανότητα προσαρμογής και αντιμετώπισης μη γραμμικοτήτων, που χαρακτηρίζει τα νευρωνικά δίκτυα. Είναι κατάλληλος για τον έλεγχο μη γραμμικών συστημάτων, με αβεβαιότητες και διαταραχές, όπως είναι το σύστημα γλυκόζης-ινσουλίνης.

Η ιδιότητα του συγκεκριμένου ελεγκτή να ενημερώνει τις παραμέτρους του σε πραγματικό χρόνο, δίνει τη δυνατότητα να προσαρμόζεται σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς και τις ημερήσιες ανάγκες σε ινσουλίνη. Συνεπώς, ο ελεγκτής μπορεί να αντιμετωπίσει με επάρκεια τις διακυμάνσεις που παρατηρούνται μεταξύ των ατόμων με ΣΔ Τύπου 1 (inter-patient variability), καθώς και στο ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας (intra-patient variability).

Η δομή του ελέγχου που ακολουθήθηκε φαίνεται στο Σχήμα 4.2. Η δομή του νευρωνικού δικτύου φαίνεται στο Σχήμα 4.3. Με K_p , K_i και K_d συμβολίζονται το αναλογικό, ολοκληρωτικό και διαφορικό κέρδος του PID ελεγκτή αντίστοιχα. Τα e_p , e_i και e_d είναι οι τρεις είσοδοι του νευρωνικού δικτύου και ορίζονται ως το σφάλμα μεταξύ της μέτρησης της γλυκόζης και του επιθυμητού επιπέδου, το ολοκλήρωμά του και η διαφορά των σφαλμάτων διαδοχικών χρονικών στιγμών, αντίστοιχα. Η έξοδος του ελεγκτή προκύπτει από την ακόλουθη εξίσωση:

$$u = f(x) \tag{1}$$

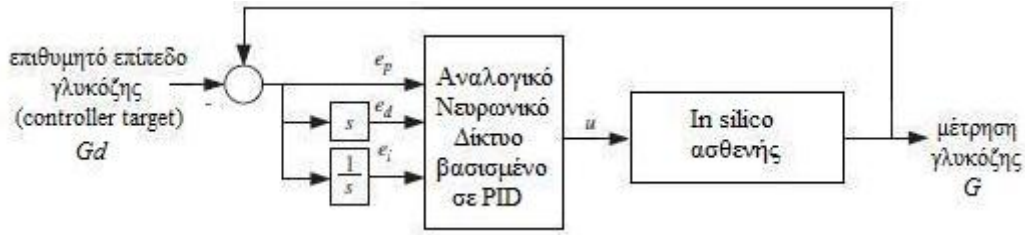
όπου x είναι η είσοδος της σιγμοειδούς συνάρτησης $f(\cdot)$, που ορίζεται από τη μη γραμμική σχέση

$$f(x) = \frac{2(1-e^{-ax})}{\alpha(1+e^{-ax})} + \text{πόλωση}, \tag{2}$$

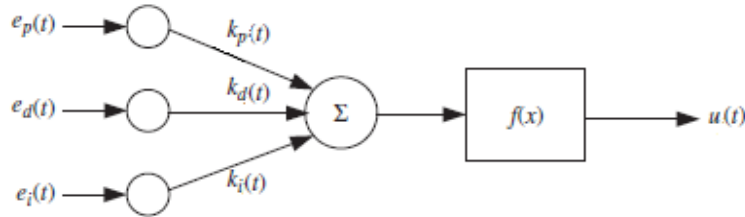
όπου α είναι η παράμετρος που καθορίζει το σχήμα της σιγμοειδούς συνάρτησης και η πόλωση μία σταθερά, που εξασφαλίζει ότι η $f(\cdot)$ είναι θετικά ορισμένη για κάθε είσοδο x . Το σήμα εισόδου της σιγμοειδούς συνάρτησης είναι:

$$x(t) = K_p(t)e_p(t) + K_i(t)e_i(t) + K_d(t)e_d(t) \tag{3}$$

όπου $e_p(t) = \text{μέτρηση γλυκόζης} - \text{επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης} = G - G_d$,
 $e_i(t) = \int_0^t e_p(t)dt$, $e_d(t) = \frac{de_p(t)}{dt}$.



Σχήμα 4.2: Σχηματικό διάγραμμα του αυτοσυντονιζόμενου ελέγχου που υλοποιήθηκε.



Σχήμα 4.3: Σχηματικό διάγραμμα μη γραμμικού αναλογικού νευρωνικού δικτύου, που βασίζεται στη δομή του PID ελεγκτή.

Το νευρωνικό δίκτυο εκπαιδεύεται με βάση τον αλγόριθμο ανάστροφης μετάδοσης (back propagation), για την ελαχιστοποίηση του σφάλματος μεταξύ της μετρούμενης γλυκόζης και του επιθυμητού επιπέδου, που ορίζεται από την ακόλουθη εξίσωση:

$$E(t) = \frac{1}{2} \left(e_p(t) \right)^2 = \frac{1}{2} (G(t) - G_d)^2 \quad (4)$$

Τα κέρδη του PID ελεγκτή υπολογίζονται με βάση την μέθοδο μέγιστης μείωσης (steepest descend):

$$\begin{aligned} K_p(t) &= K_p(0) - \eta_p \int_0^t \frac{\partial E(t)}{\partial K_p} dt, \\ K_i(t) &= K_i(0) - \eta_i \int_0^t \frac{\partial E(t)}{\partial K_i} dt, \\ K_d(t) &= K_d(0) - \eta_d \int_0^t \frac{\partial E(t)}{\partial K_d} dt, \end{aligned} \quad (5)$$

όπου οι σταθερές η_p , η_i και η_d καθορίζουν το ρυθμό μάθησης και άρα την ταχύτητα σύγκλισης του συστήματος. Από τις εξισώσεις (4) και (5), χρησιμοποιώντας τον κανόνα της αλυσίδας προκύπτουν οι ακόλουθες εξισώσεις:

$$\begin{aligned} \frac{\partial E(t)}{\partial K_p} &= \frac{\partial E(t)}{\partial G} \frac{\partial G}{\partial u} \frac{\partial u(t)}{\partial x} \frac{\partial x(t)}{\partial K_p} = e_p(t) \frac{\partial G}{\partial u} f'(x) e_p(t), \\ \frac{\partial E(t)}{\partial K_i} &= \frac{\partial E(t)}{\partial G} \frac{\partial G}{\partial u} \frac{\partial u(t)}{\partial x} \frac{\partial x(t)}{\partial K_i} = e_p(t) \frac{\partial G}{\partial u} f'(x) e_i(t), \\ \frac{\partial E(t)}{\partial K_d} &= \frac{\partial E(t)}{\partial G} \frac{\partial G}{\partial u} \frac{\partial u(t)}{\partial x} \frac{\partial x(t)}{\partial K_d} = e_p(t) \frac{\partial G}{\partial u} f'(x) e_d(t). \end{aligned}$$

Από τη σχέση (2) ισχύει $f'(x) = 4 \frac{e^{-ax}}{(1+e^{-ax})^2}$. Επίσης, θεωρώντας $\frac{\partial G}{\partial u} = 1$, οι εξισώσεις (5) μπορούν να γραφούν ως εξής:

$$\begin{aligned} K_p(t) &= K_p(0) - \eta_p \int_0^t e_p(t) e_p(t) \frac{4e^{-ax}}{(1+e^{-ax})^2} dt, \\ K_i(t) &= K_i(0) - \eta_i \int_0^t e_p(t) e_i(t) \frac{4e^{-ax}}{(1+e^{-ax})^2} dt, \\ K_d(t) &= K_d(0) - \eta_d \int_0^t e_p(t) e_d(t) \frac{4e^{-ax}}{(1+e^{-ax})^2} dt. \end{aligned} \quad (6)$$

Οι εξισώσεις (6) περιγράφουν τον τρόπο με τον οποίο ενημερώνονται οι παράμετροι του PID ελεγκτή σε πραγματικό χρόνο. Κατά το πρώτο βήμα εκτέλεσης του αλγορίθμου, χρησιμοποιούνται οι τιμές $K_p(0)$, $K_i(0)$ και $K_d(0)$. Στη συνέχεια, υπολογίζεται το τρέχον σφάλμα της τιμής μέτρησης από το επιθυμητό επίπεδο της γλυκόζης $e_p(t)$, το ολοκλήρωμα των σφαλμάτων μέχρι εκείνη τη χρονική στιγμή $e_i(t)$ και η μεταβολή του σφάλματος ως προς το χρόνο $e_d(t)$. Με βάση τις τιμές αυτές και τις εξισώσεις (6), υπολογίζονται οι νέες παράμετροι K_p , K_i και K_d για την επόμενη χρονική στιγμή. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται κάθε χρονική στιγμή, με βάση το χρόνο δειγματοληψίας του συστήματος. Έτσι, οι παράμετροι του ελεγκτή ενημερώνονται σε πραγματικό χρόνο, δίνοντας τη δυνατότητα προσαρμογής στις διακυμάνσεις που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της ημέρας (intra-patient variability). Να σημειωθεί ότι δεν απαιτείται εκπαίδευση του νευρωνικού δικτύου, πριν την έναρξη της λειτουργίας του συστήματος.

Η επιλογή της παραμέτρου a , της πόλωσης, των αρχικών τιμών $K_p(0)$, $K_i(0)$, $K_d(0)$ και των ρυθμών μάθησης η_p , η_i και η_d επηρεάζει σημαντικά την απόδοση του ελεγκτή. Ο κατάλληλος υπολογισμός αυτών των παραμέτρων δίνει τη δυνατότητα προσαρμογής του ελεγκτή στις ανάγκες του κάθε ασθενή, ώστε να αντιμετωπίζονται οι διακυμάνσεις που παρατηρούνται μεταξύ των ατόμων με ΣΔ Τύπου 1 (inter-patient variability).

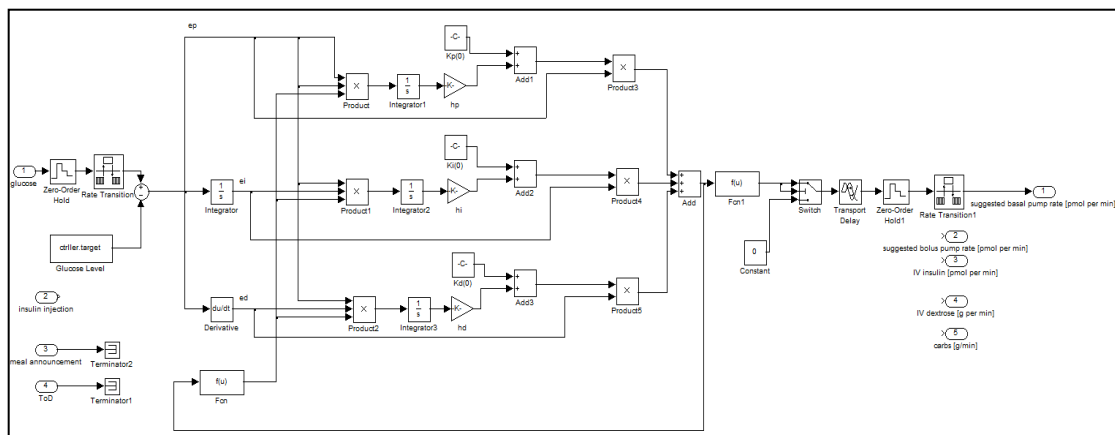
Αν στην εξίσωση (2) δε ληφθεί υπόψη η πόλωση, τότε αυτή ορίζεται στο $\left[-\frac{2}{a}, \frac{2}{a}\right]$ για $x \in (-\infty, +\infty)$, δηλαδή είναι συμμετρική περί το μηδέν. Για να είναι θετικά ορισμένη, αρκεί η πόλωση να ισούται με $\frac{2}{a}$, δηλαδή ισχύει η σχέση $\frac{2}{a} = \text{πόλωση}$. Ορίζοντας το a καθορίζουμε το ανώτατο όριο ινσουλίνης που μπορεί να χορηγήσει ο ελεγκτής. Το a , άρα και η πόλωση, ορίστηκε ξεχωριστά για κάθε έναν από τους *in silico* ασθενείς.

Οι αρχικές τιμές των παραμέτρων του PID ελεγκτή ($K_p(0)$, $K_i(0)$, $K_d(0)$) τέθηκαν ίσες με τις τιμές που προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο Ziegler-Nichols ανοικτού βρόχου για τον PID με σταθερούς συντελεστές και παρουσιάστηκαν στον Πίνακα 4.1 στην ενότητα 4.2. Οι τιμές των ρυθμών μάθησης η_p , η_i και η_d υπολογίστηκαν με δοκιμή-και-σφάλμα (trial-and-error) για κάθε *in silico* ασθενή ξεχωριστά.

Στον Πίνακα 4.2, που ακολουθεί, παρατίθενται οι τιμές των παραμέτρων a , $bias$, η_p , η_i , η_d του ελεγκτή για κάθε ασθενή. Επίσης, και σε αυτόν τον ελεγκτή, το επιθυμητό επίπεδο της γλυκόζης (controller target) ορίστηκε στα 120 mg/dl, ο χρόνος δειγματοληψίας των μετρήσεων της γλυκόζης είναι 1 min και αντίστοιχα ανά 1 min εκτιμάται ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης. Στο Σχήμα 4.4 φαίνεται η υλοποίηση του αυτοσυντονιζόμενου PID ελεγκτή στο περιβάλλον Simulink της Matlab.

Πίνακας 4.1: Η σταθερά α , η πόλωση και οι ρυθμοί μάθησης η_p , η_i , η_d του αυτοσυντονιζόμενου PID ελεγκτή, για τους *in silico* ασθενείς του υπολογιστικού μοντέλου UVa.

in silico ασθενής	α	πόλωση	η_p	η_i	η_d
adult #001	0,012	170	5×10^{-8}	1×10^{-12}	2
adult #002	0,013	150	5×10^{-8}	1×10^{-12}	1
adult #003	0,013	150	5×10^{-8}	1×10^{-12}	1
adult #004	0,017	120	5×10^{-8}	1×10^{-12}	0,1
adult #005	0,008	250	1×10^{-6}	1×10^{-10}	1
adult #006	0,009	220	5×10^{-8}	5×10^{-11}	0,1
adult #007	0,0114	175	1×10^{-7}	1×10^{-12}	1
adult #008	0,02	100	1×10^{-6}	1×10^{-12}	10
adult #009	0,01	200	1×10^{-6}	1×10^{-12}	5
adult #010	0,008	250	1×10^{-6}	1×10^{-12}	8
adolescent #001	0,013	150	1×10^{-5}	5×10^{-10}	60
adolescent #002	0,0108	185	1×10^{-6}	3×10^{-9}	50
adolescent #003	0,022	90	5×10^{-7}	1×10^{-11}	0,05
adolescent #004	0,02	100	1×10^{-6}	1×10^{-12}	1
adolescent #005	0,013	150	2×10^{-6}	1×10^{-12}	0,1
adolescent #006	0,01	200	1×10^{-8}	1×10^{-10}	1,5
adolescent #007	0,008	250	$3,5 \times 10^{-6}$	5×10^{-11}	0,001
adolescent #008	0,008	250	$3,8 \times 10^{-6}$	1×10^{-12}	0,01
adolescent #009	0,014	140	1×10^{-5}	2×10^{-10}	10
adolescent #010	0,021	95	5×10^{-8}	3×10^{-12}	0,01
child #001	0,04	50	1×10^{-8}	1×10^{-13}	0,009
child #002	0,04	50	1×10^{-8}	7×10^{-13}	0,08
child #003	0,027	75	$3,68 \times 10^{-8}$	7×10^{-10}	40
child #004	0,033	60	1×10^{-8}	1×10^{-12}	0,05
child #005	0,029	70	1×10^{-9}	1×10^{-14}	0,1
child #006	0,04	50	$1,5 \times 10^{-7}$	$2,5 \times 10^{-13}$	0,01
child #007	0,033	60	$1,5 \times 10^{-7}$	$2,5 \times 10^{-13}$	0,01
child #008	0,029	70	$2,25 \times 10^{-7}$	4×10^{-12}	0,0001
child #009	0,04	50	$7,35 \times 10^{-7}$	8×10^{-12}	0,005
child #010	0,025	80	$1,2 \times 10^{-7}$	2×10^{-14}	0,01



Σχήμα 4.4: Αυτοσυντονιζόμενος Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Παραγωγικός Ελεγκτής, με κατάλληλο αλγόριθμο ενημέρωσης των παραμέτρων σε πραγματικό χρόνο. Υλοποίηση στο περιβάλλον Simulink της Matlab.

Κεφάλαιο 5

In silico Αξιολόγηση Ελεγκτών Γλυκόζης

5.1 Συνθήκες in silico πειράματος

Για την αξιολόγηση των ελεγκτών που υλοποιήθηκαν χρησιμοποιήθηκε το υπολογιστικό μοντέλο UVa. Οι ελεγκτές αξιολογήθηκαν ως προς την ικανότητά τους να διαχειρίζονται διαταραχές γευμάτων, καθυστερήσεις και ανακρίβειες κατά τη μέτρηση της γλυκόζης, καθυστερήσεις κατά την επίδραση της υποδόριας ινσουλίνης, διαφορετικές συμπεριφορές του μεταβολισμού γλυκόζης που υφίστανται μεταξύ των ατόμων με ΣΔ Τύπου 1 (inter-patient variability), καθώς και στο ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας (intra-patient variability). Στόχος είναι η διατήρηση της τιμής της συγκέντρωσης της γλυκόζης εντός των ορίων 70-180 mg/dl.

Το σενάριο προσομοίωσης που χρησιμοποιήθηκε αφορά μια ημέρα, κατά την οποία ο *in silico* ασθενής λαμβάνει γεύματα με συγκεκριμένη ποσότητα υδατανθράκων σε προκαθορισμένες χρονικές στιγμές. Η χρονική στιγμή κατά την οποία λαμβάνεται κάθε γεύμα και οι αντίστοιχες ποσότητες υδατάνθρακα δίνονται στον Πίνακα 5.1. Για την προσομοίωση των καθυστερήσεων και ανακρίβειών κατά τη μέτρηση της γλυκόζης χρησιμοποιήθηκε ο αισθητήρας navigator.scs, ενώ όσον αφορά την αντλία έγχυσης ινσουλίνης χρησιμοποιήθηκε η cozmo.pmp, όπως προσομοιώνονται από το UVa simulator.

Πίνακας 5.1: Το προφίλ γευμάτων που χρησιμοποιήθηκε.

Ωρα	7 πμ	12 πμ	4 μμ	6 μμ	11 μμ
Ποσότητα Υδατανθράκων (g)	45	70	5	80	5

Για την αξιολόγηση των ελεγκτών ως προς τις μεταβολές της συμπεριφοράς του μεταβολισμού της γλυκόζης μεταξύ ατόμων με ΣΔ Τύπου 1 (inter-patient variability) πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις στον εικονικό πληθυσμό που παρέχει το υπολογιστικό μοντέλο UVa: 10 ενήλικες, 10 εφήβους και 10 παιδιά.

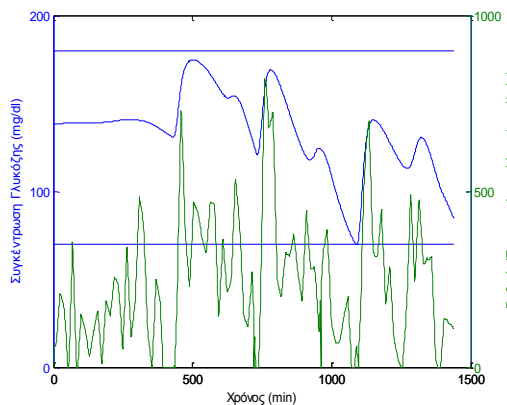
5.2 Αποτελέσματα

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την εφαρμογή των δύο ελεγκτών που υλοποιήθηκαν στους 30 *in silico* ασθενείς του UVa simulator, με βάση το σενάριο προσομοίωσης που παρουσιάστηκε στην ενότητα 5.1.

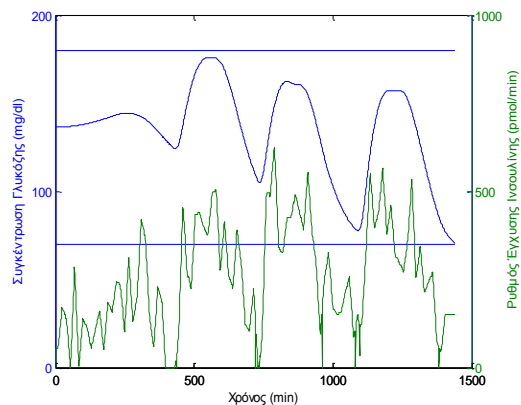
5.2.1 Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής

Στο Σχήμα 5.1 φαίνονται τα διαγράμματα της συγκέντρωσης της γλυκόζης και του αντίστοιχου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης για τους 10 ενήλικες. Στα Σχήματα 5.2

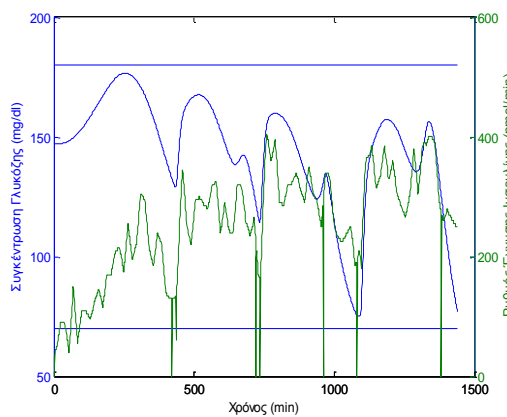
και 5.3, που ακολουθούν, δίνονται τα ίδια διαγράμματα για τους εφήβους και τα παιδιά, αντίστοιχα.



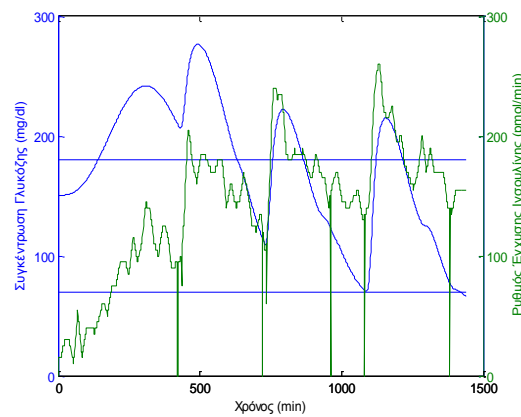
(a)



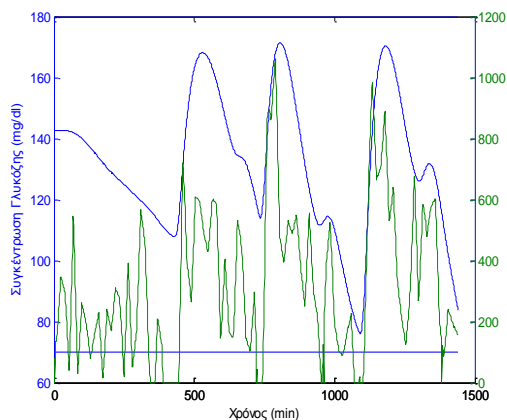
(b)



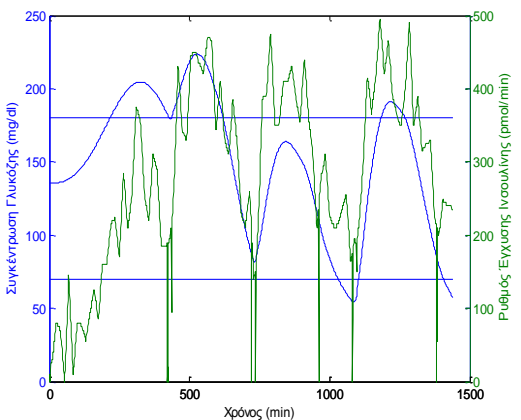
(c)



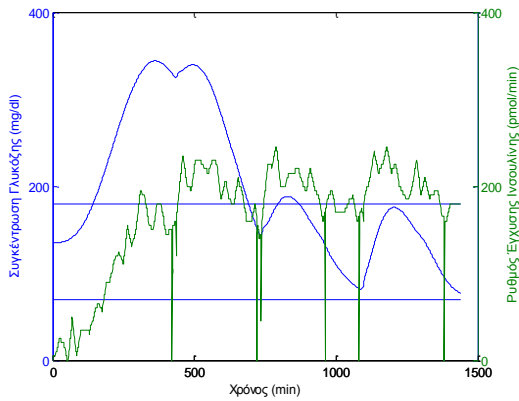
(d)



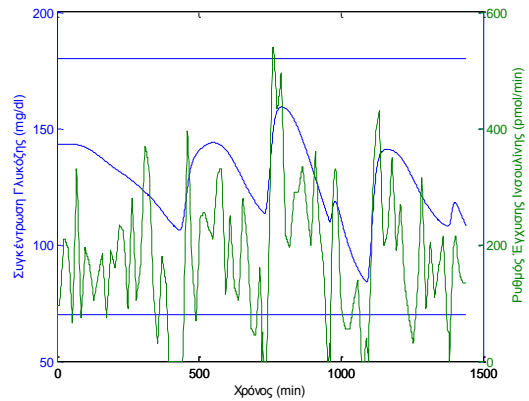
(e)



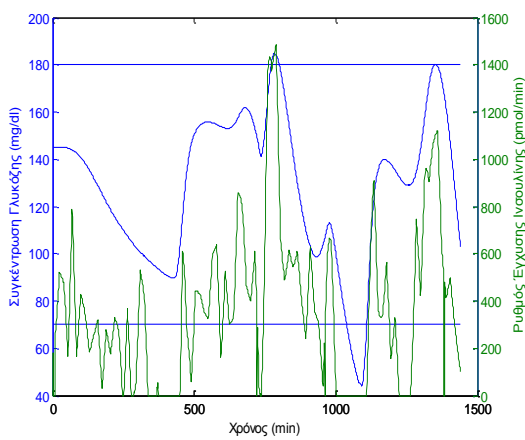
(f)



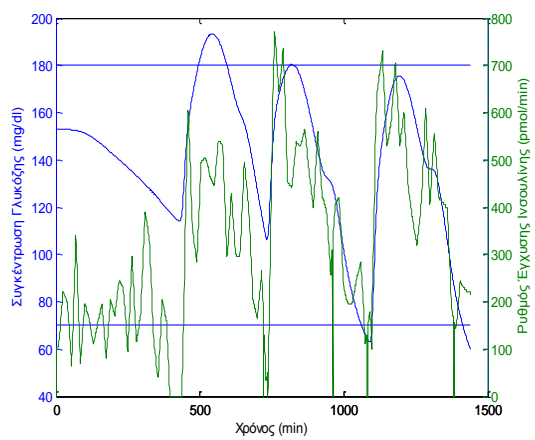
(g)



(h)

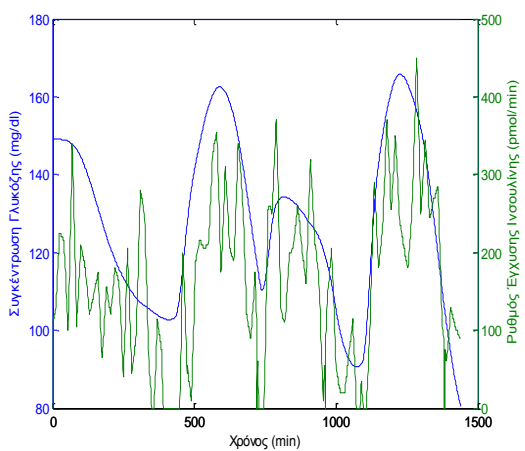


(i)

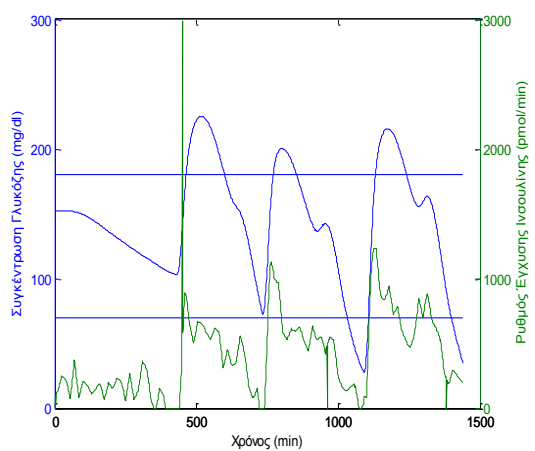


(j)

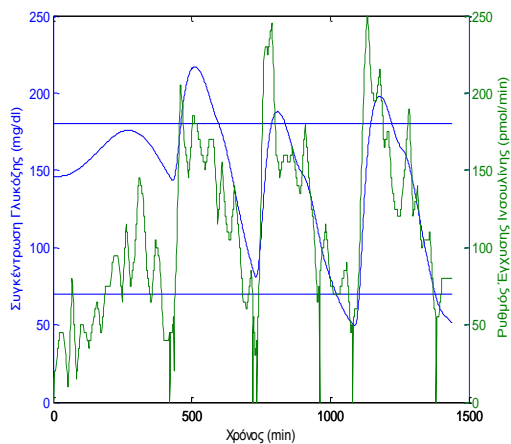
Σχήμα 5.1: Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε καμπύλη) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη καμπύλη) για τους 10 ενήλικες, κατά τον έλεγχο με Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή. Τα σχήματα (a)-(j) αναφέρονται στους ενήλικους 1-10 αντίστοιχα.



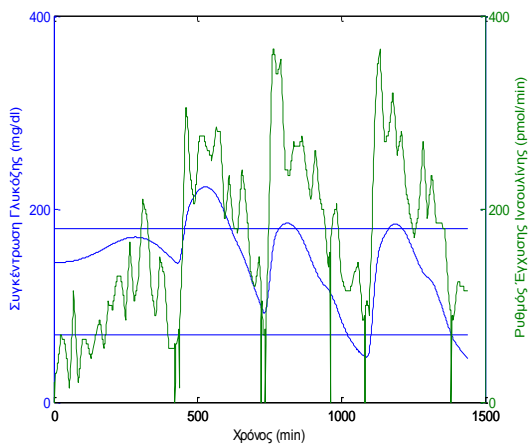
(a)



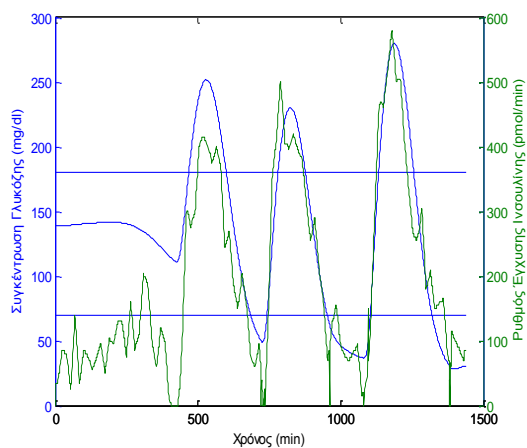
(b)



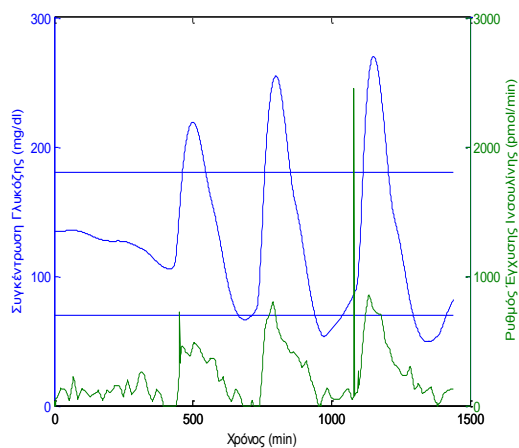
(c)



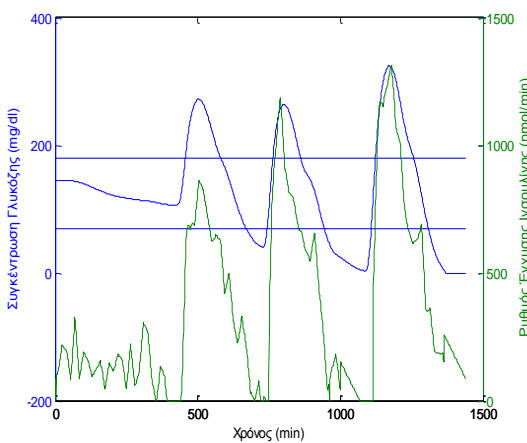
(d)



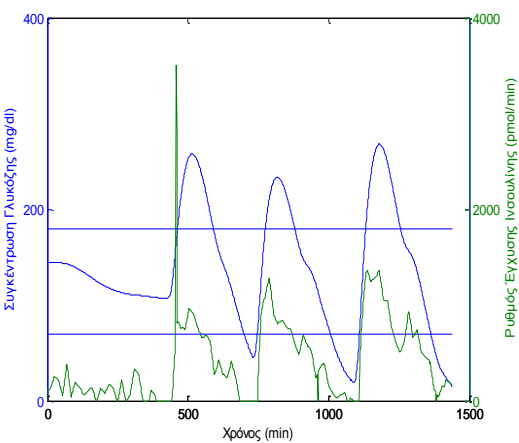
(e)



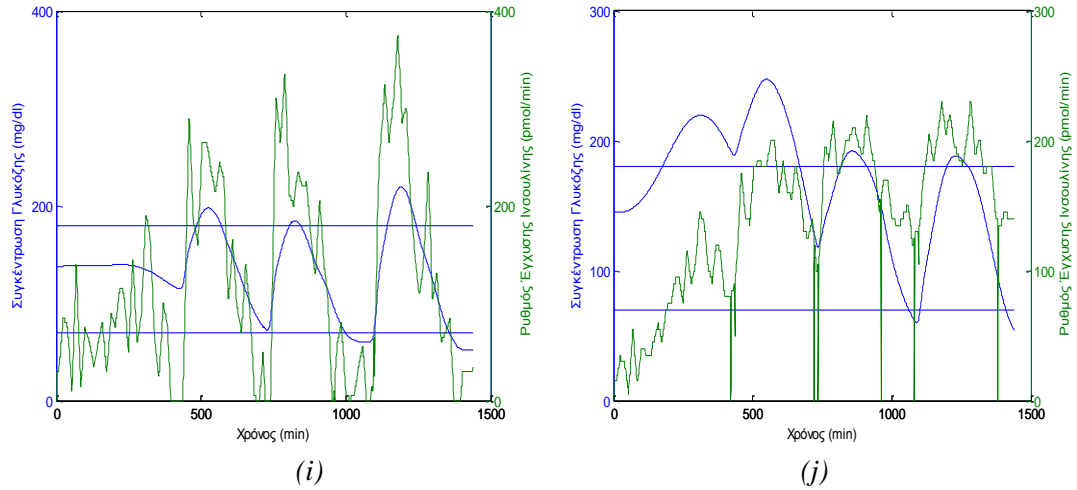
(f)



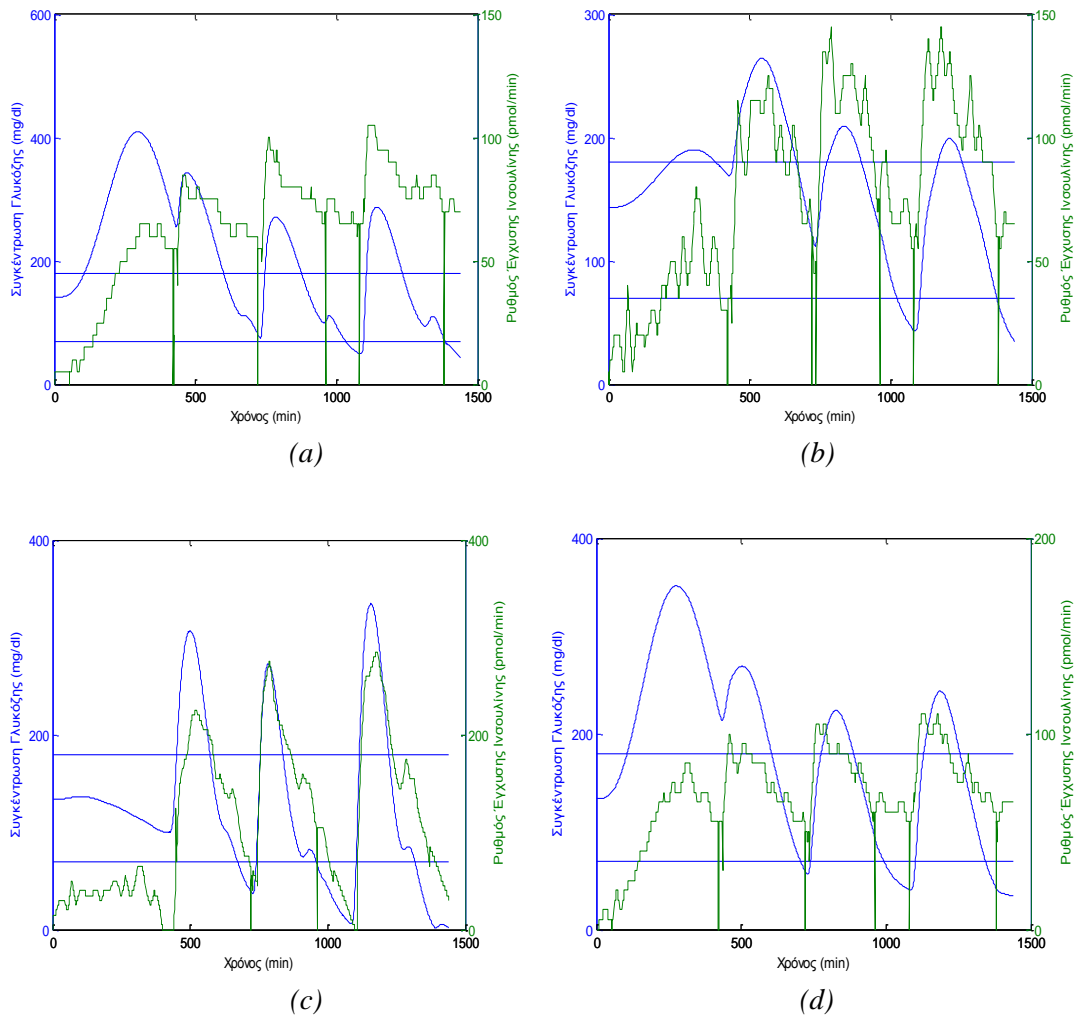
(g)

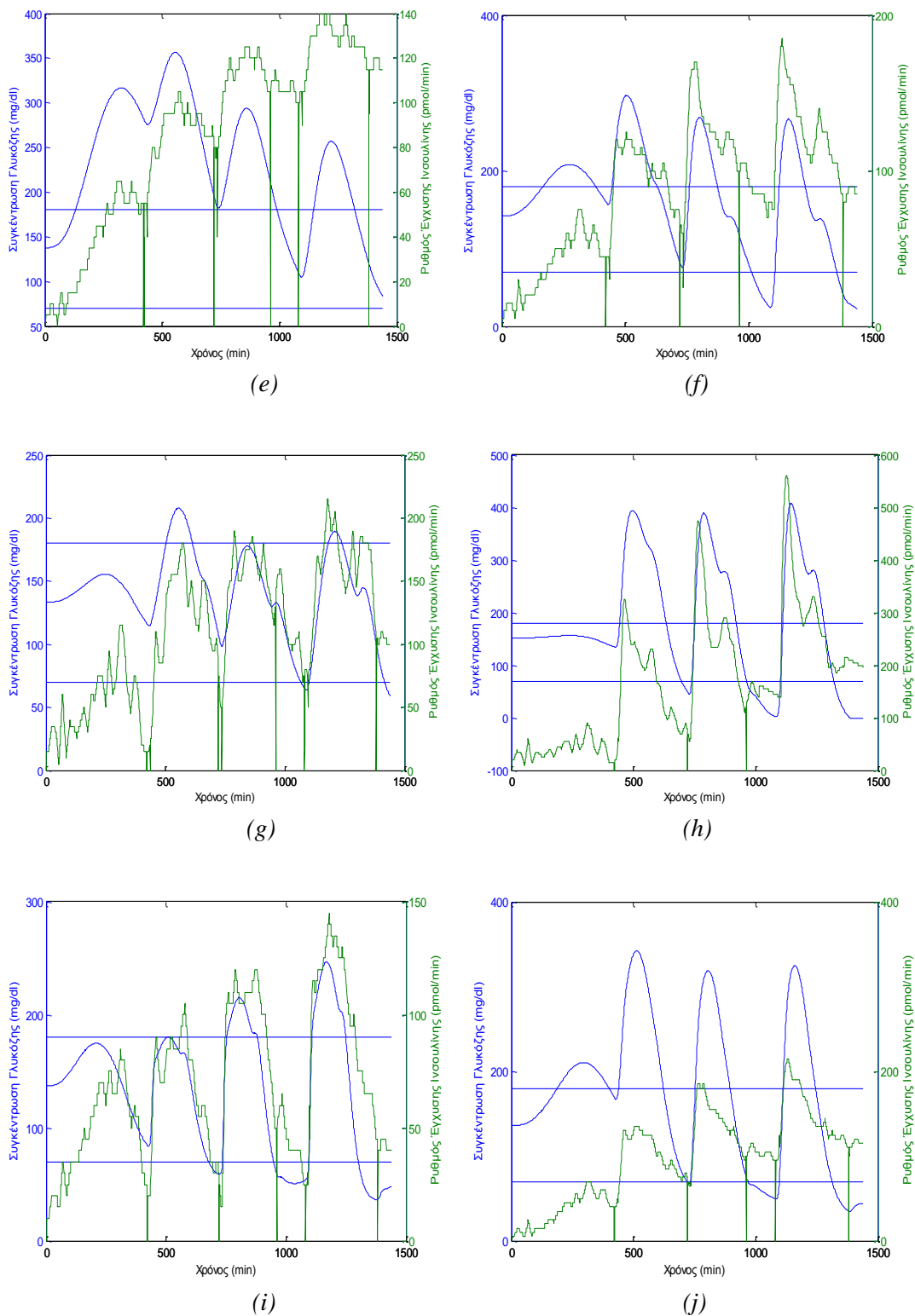


(h)



Σχήμα 5.2: Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε καμπύλη) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη καμπύλη) για τους 10 εφήβους, κατά τον έλεγχο με Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή. Τα σχήματα (a)-(j) αναφέρονται στους εφήβους 1-10 αντίστοιχα.

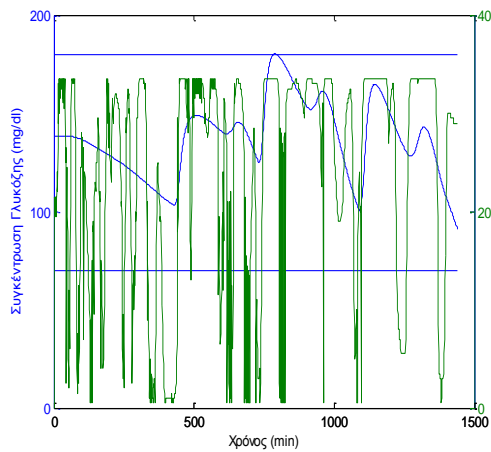




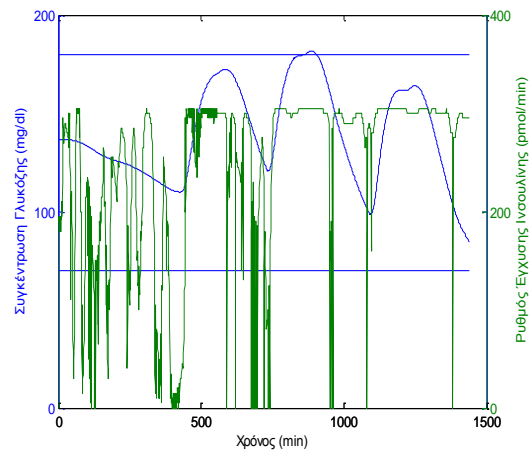
Σχήμα 5.3: Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε καμπύλη) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (bpm/min, πράσινη καμπύλη) για τα 10 παιδιά, κατά τον έλεγχο με Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή. Τα σχήματα (a)-(j) αναφέρονται στα παιδιά 1-10 αντίστοιχα.

5.2.2 Αυτοσυντονιζόμενος Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός Ελεγκτής

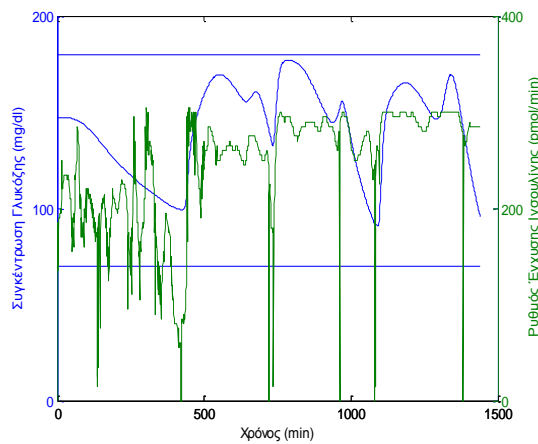
Στο Σχήμα 5.4 φαίνονται τα διαγράμματα της συγκέντρωσης της γλυκόζης και του αντίστοιχου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης για τους 10 ενήλικες. Στα Σχήματα 5.5 και 5.6, που ακολουθούν, δίνονται τα ίδια διαγράμματα για τους εφήβους και τα παιδιά, αντίστοιχα.



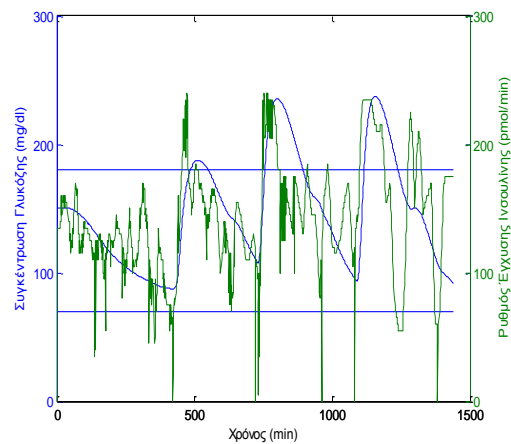
(a)



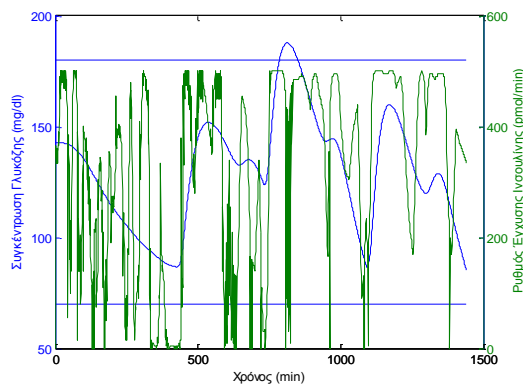
(b)



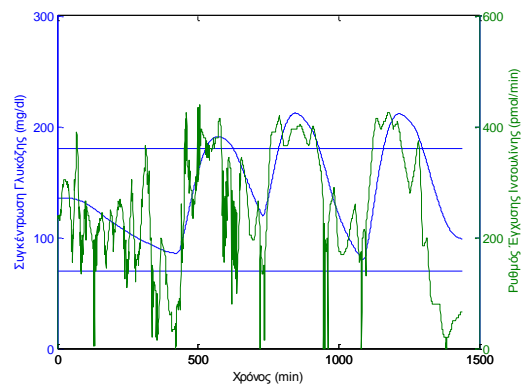
(c)



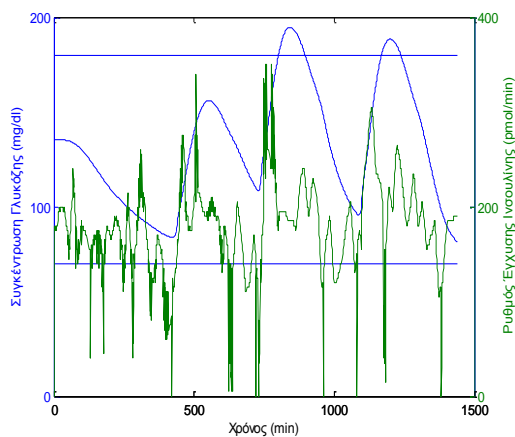
(d)



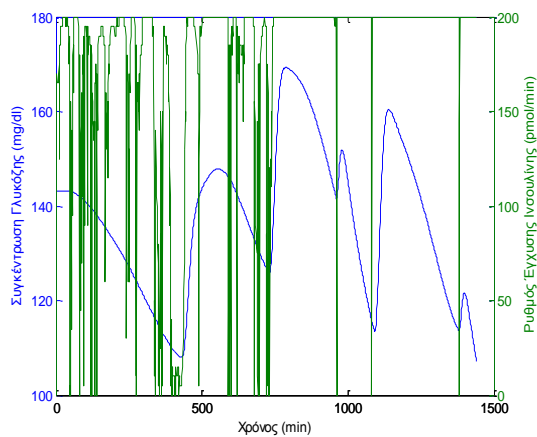
(e)



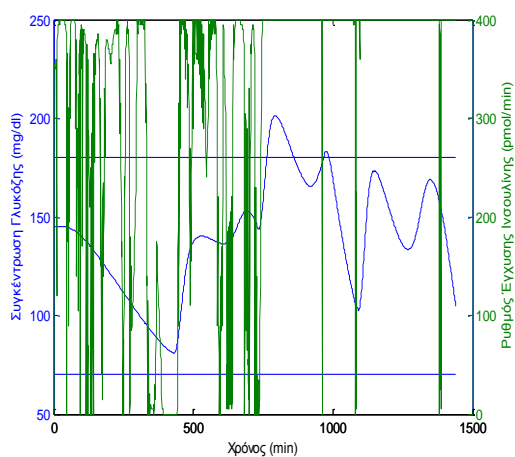
(f)



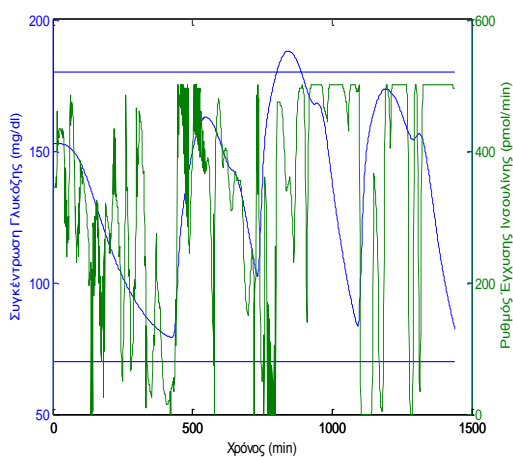
(g)



(h)

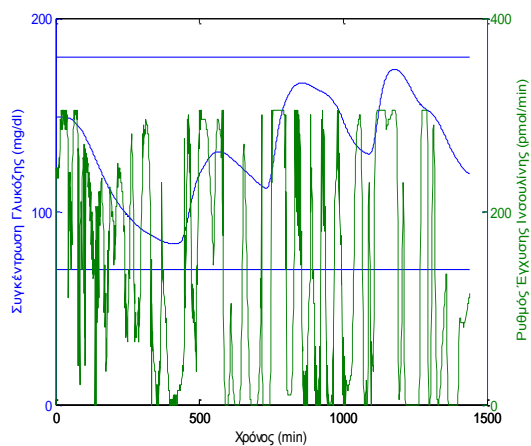


(i)

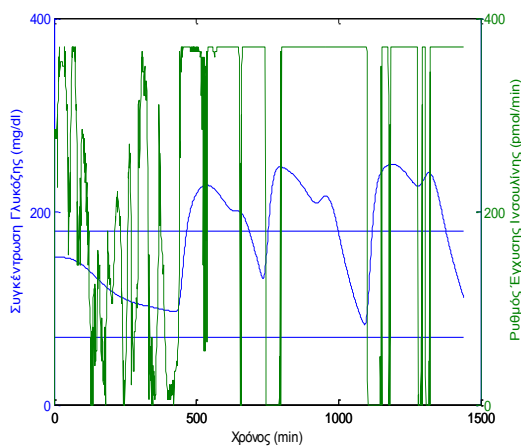


(j)

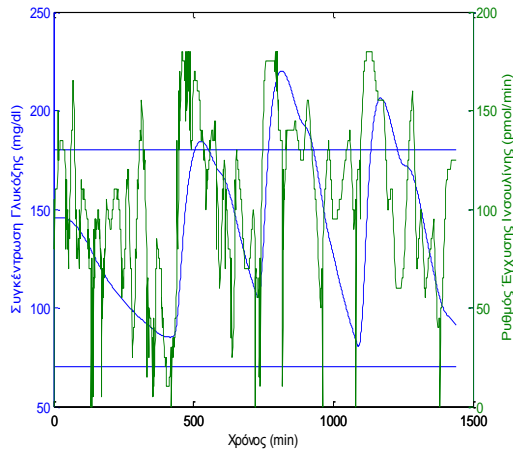
Σχήμα 5.4: Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε καμπύλη) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη καμπύλη) για τους 10 ενήλικες, κατά τον έλεγχο με αυτοσυντονιζόμενο Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή. Τα σχήματα (a)-(j) αναφέρονται στους ενήλικους 1-10 αντίστοιχα.



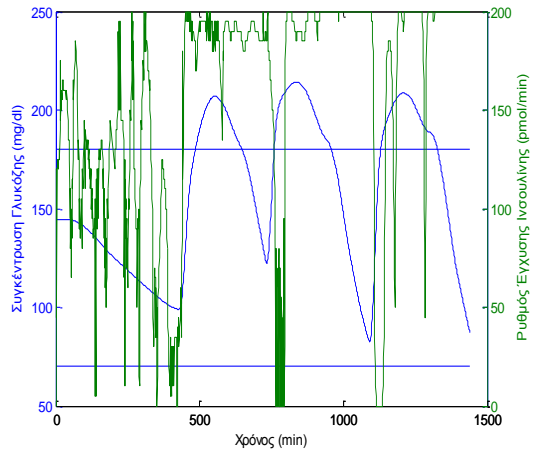
(a)



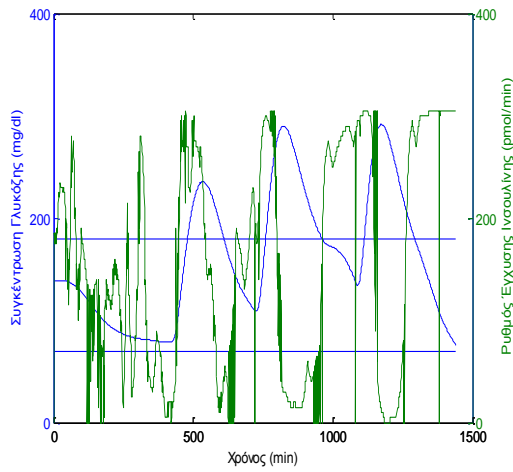
(b)



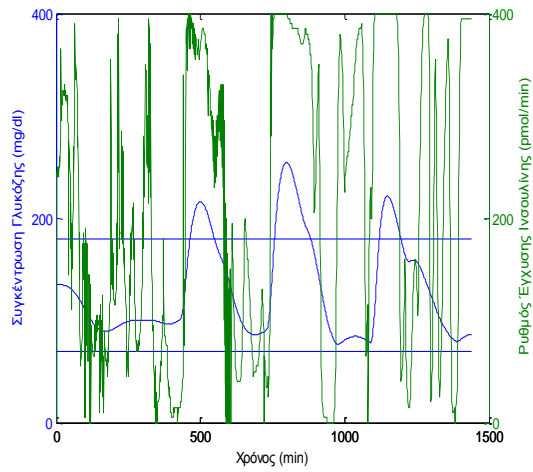
(c)



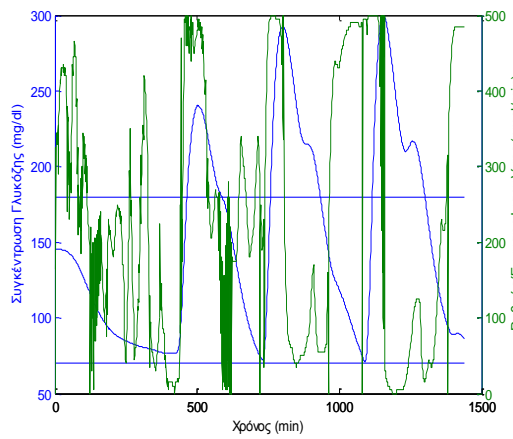
(d)



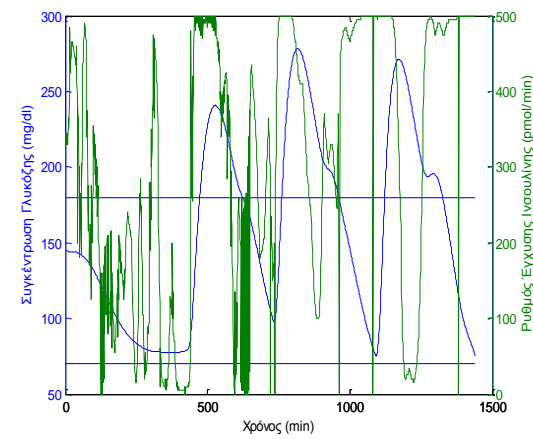
(e)



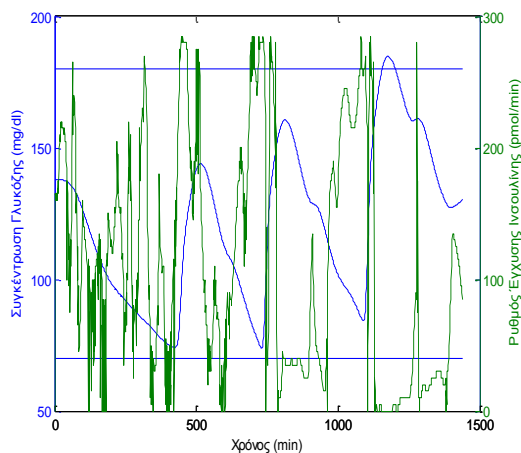
(f)



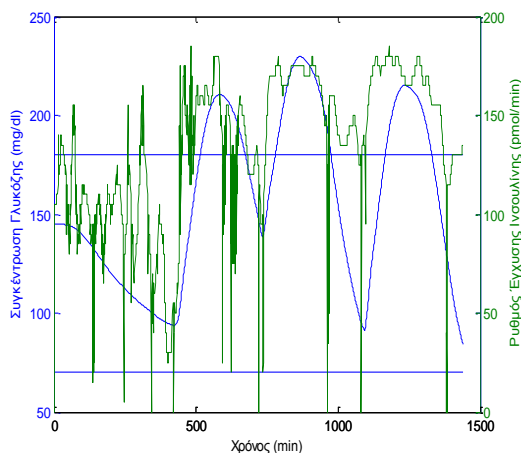
(g)



(h)

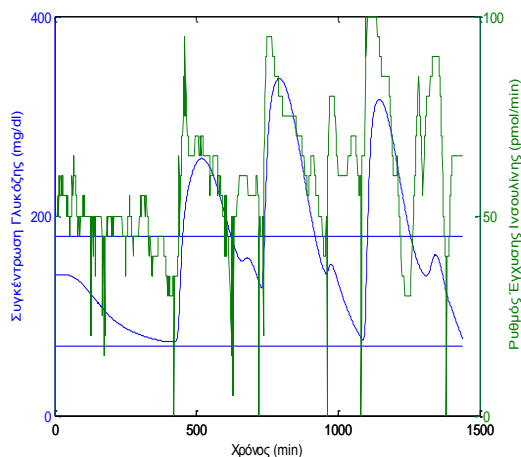


(i)

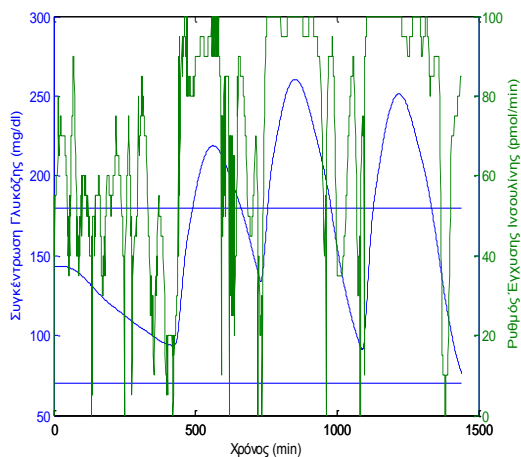


(j)

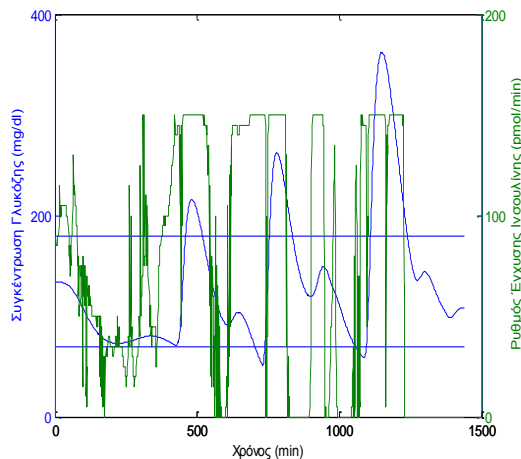
Σχήμα 5.5: Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε καμπύλη) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη καμπύλη) για τους 10 εφήβους, κατά τον έλεγχο με αυτοσυντονιζόμενο Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή. Τα σχήματα (a)-(j) αναφέρονται στους εφήβους 1-10 αντίστοιχα.



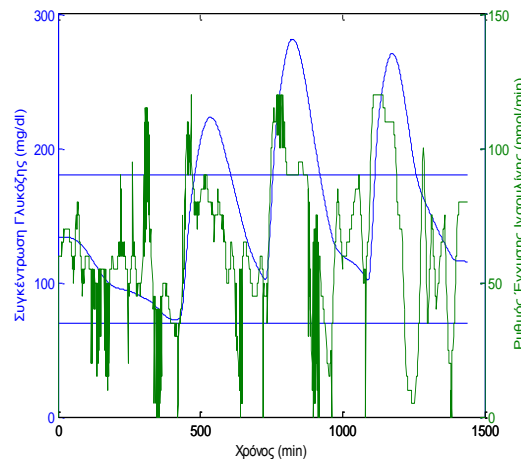
(a)



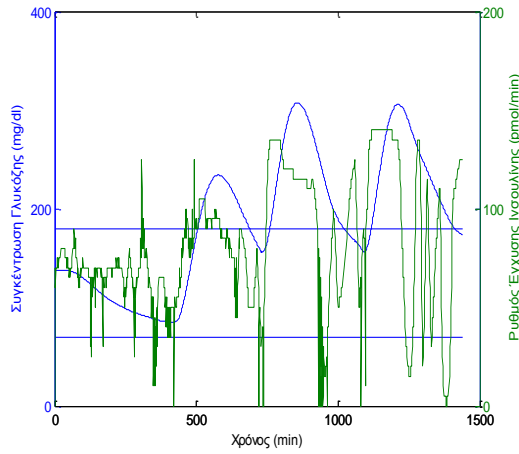
(b)



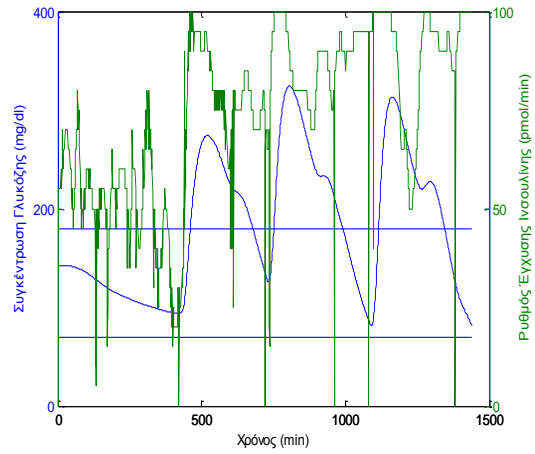
(c)



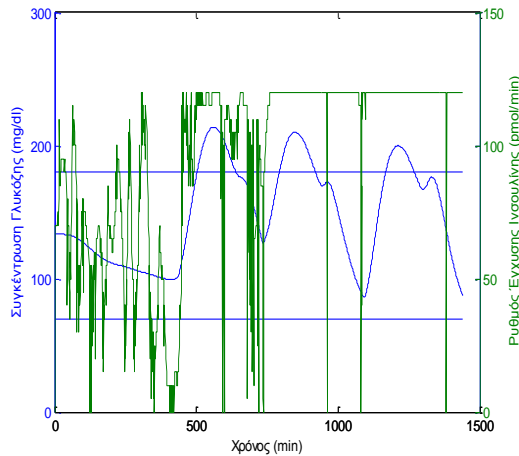
(d)



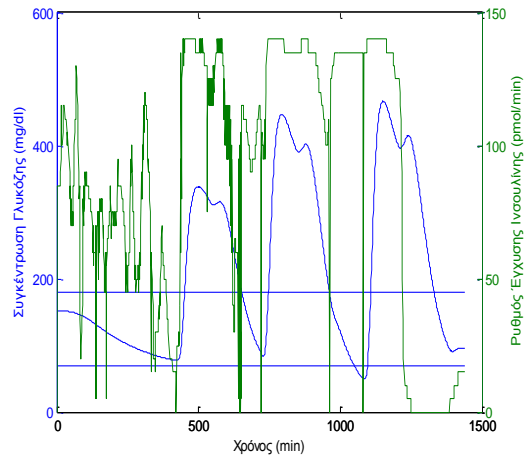
(e)



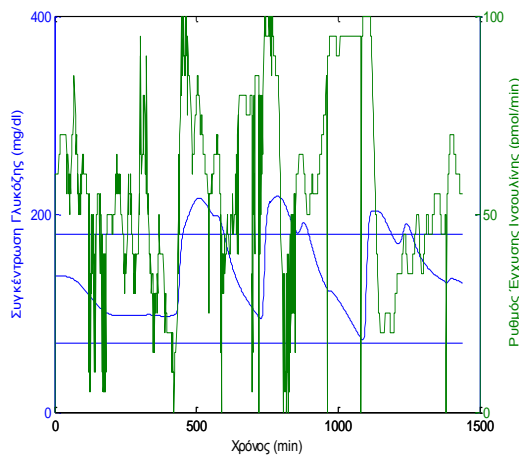
(f)



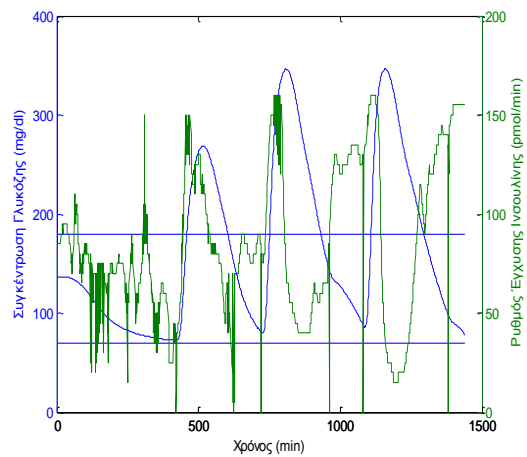
(g)



(h)



(i)



(j)

Σχήμα 5.6: Συγκέντρωση της γλυκόζης (mg/dl, μπλε καμπύλη) και αντίστοιχος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης (pmol/min, πράσινη καμπύλη) για τα 10 παιδιά, κατά τον έλεγχο με αυτοσυντονιζόμενο Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή. Τα σχήματα (a)-(j) αναφέρονται στα παιδιά 1-10 αντίστοιχα.

5.2.3 Συγκριτική παρουσίαση αποτελεσμάτων για τους δύο ελεγκτές

Στον Πίνακα 5.2 παρουσιάζεται η μέση τιμή της γλυκόζης, η τιμή της προγευματικής γλυκόζης, η τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, το ποσοστό (%) των φυσιολογικών τιμών γλυκόζης (70-180 mg/dl), το ποσοστό (%) των τιμών σε υπογλυκαιμία (<70 mg/dl), το ποσοστό (%) σε υπεργλυκαιμία (>180 mg/dl), ο δείκτης χαμηλών επιπέδων γλυκόζης (Low Blood Glucose Index, LBG1), ο δείκτης υψηλών επιπέδων γλυκόζης (High Blood Glucose Index, HBG1), ο δείκτης κινδύνου (Risk Index) και η τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης για τους δύο ελεγκτές που υλοποιήθηκαν, για τους 10 ενήλικες του UVa simulator. Στους Πίνακες 5.3 και 5.4 παρατίθενται οι ίδιες τιμές για τους εφήβους και τα παιδιά, αντίστοιχα. Να σημειωθεί, εδώ, ότι ο δείκτης χαμηλών επιπέδων γλυκόζης αποτελεί μέτρο της συχνότητας εμφάνισης και της έκτασης μετρήσεων χαμηλών τιμών γλυκόζης (κοντά στην υπογλυκαιμία). Αντίστοιχα ισχύουν για το δείκτη υψηλών επιπέδων γλυκόζης. Ο δείκτης κινδύνου και η τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης αποτελούν μέτρο της ευστάθειας του ελέγχου. Όσο πιο μικρές οι τιμές αυτών των δεικτών, τόσο καλύτερος έλεγχος επιτυγχάνεται.

Στους Πίνακες 5.3 και 5.4 παρατίθενται οι ίδιες τιμές για τους εφήβους και τα παιδιά, αντίστοιχα.

Ακολουθώς παρουσιάζονται τα διαγράμματα που απεικονίζουν την Control Variability Grid Analysis (CVGA). Στο Σχήμα 5.7 παρατίθενται δύο CVGA διαγράμματα του πληθυσμού των ενηλίκων, ένα για κάθε ελεγκτή που υλοποιήθηκε. Αντίστοιχα, τα Σχήματα 5.8 και 5.9 παραθέτουν τα CVGA διαγράμματα του πληθυσμού των εφήβων και των παιδιών αντίστοιχα, για τους δύο ελεγκτές που υλοποιήθηκαν.

Πίνακας 5.2: Μέση τιμή της γλυκόζης, τιμή της προγευματικής γλυκόζης, τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, ποσοστό φυσιολογικών τιμών (70-180 mg/dl), ποσοστό σε υπογλυκαιμία (<70 mg/dl), ποσοστό σε υπεργλυκαιμία (>180 mg/dl), Low Blood Glucose Index (LBGI), High Blood Glucose Index (HBGI), Risk Index και η τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης για τους δύο ελεγκτές που υλοποιήθηκαν, για τους 10 ενήλικες.

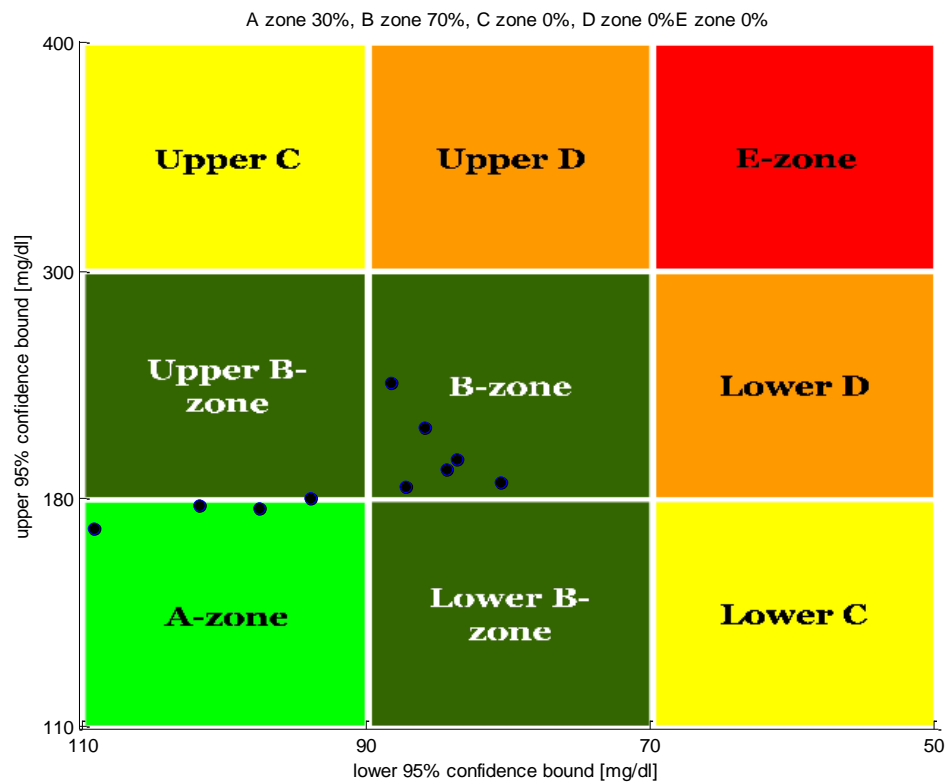
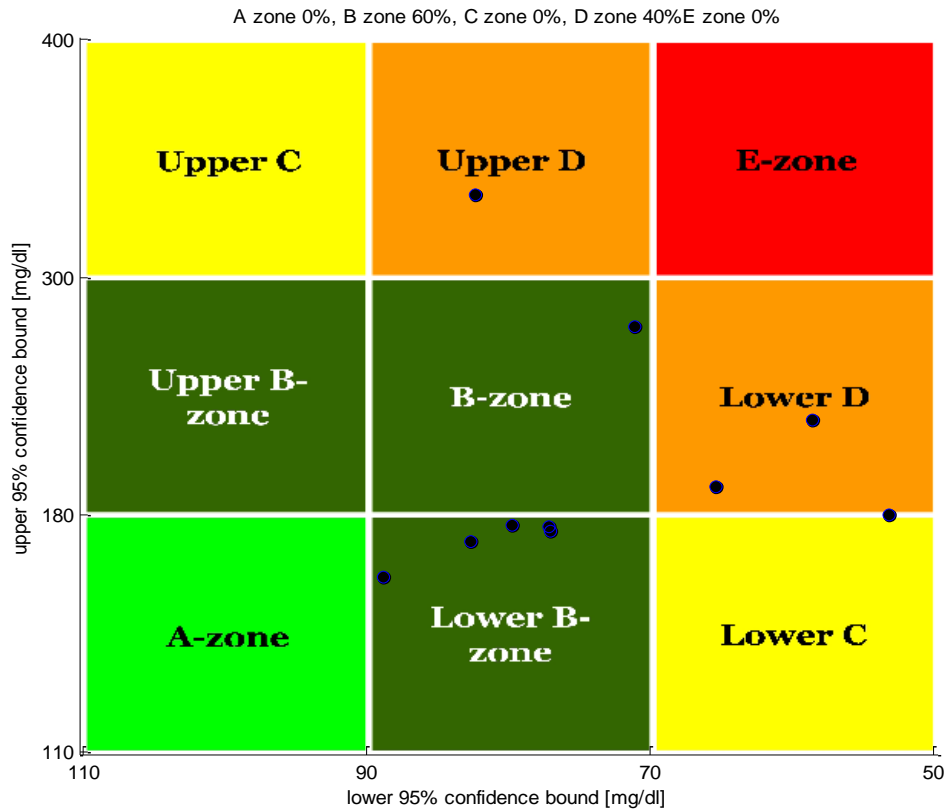
In Silico Ασθενής	Ελεγκτής	Μέση Τιμή Γλυκόζης	Προγευματική Τιμή Γλυκόζης	Μεταγευματική Τιμή Γλυκόζης	Ποσοστό % Φυσιολογικών Τιμών	Ποσοστό % σε Υπογλυκαιμία	Ποσοστό % σε Υπεργλυκαιμία	LBGI	HBGI	Risk Index	Τυπική Απόκλιση Ρυθμού Μεταβολής Γλυκόζης
adult #001	ΑΟΔ	133,65	120,69	128,16	99,58	0,42	0	0,17	1,74	1,91	0,56
	Auto ΑΟΔ	136,89	130,77	138,92	99,24	0	0,76	0,00	1,84	1,84	0,47
adult #002	ΑΟΔ	134,26	117,97	125,43	100	0	0	0,18	2,05	2,23	0,64
	Auto ΑΟΔ	138,87	131,06	136,60	97,22	0	2,78	0,00	2,38	2,38	0,59
adult #003	ΑΟΔ	143,91	128,80	128,67	100	0	0	0,11	2,85	2,95	0,57
	Auto ΑΟΔ	141,91	134,39	140,36	100	0	0	0,03	2,63	2,66	0,58
adult #004	ΑΟΔ	173,30	135,66	168,96	50,24	1,46	48,30	0,19	9,05	9,24	1,40
	Auto ΑΟΔ	146,71	122,23	169,25	77,31	0	22,69	0,15	4,16	4,31	1,05
adult #005	ΑΟΔ	131,67	115,01	134,09	100	0	0	0,10	1,60	1,70	0,56
	Auto ΑΟΔ	130,06	120,94	136,41	95,49	0	4,51	0,16	1,67	1,83	0,63
adult #006	ΑΟΔ	149,68	123,74	131,47	59,33	7,36	33,31	0,77	5,24	6,00	1,14
	Auto ΑΟΔ	143,53	128,39	148,57	73,35	0	26,65	0,22	4,02	4,24	1,00
adult #007	ΑΟΔ	197,75	175,45	169,99	56,90	0	43,10	0,08	14,62	14,70	2,09
	Auto ΑΟΔ	131,92	118,66	137,67	88,55	0	11,45	0,23	2,26	2,49	0,79
adult #008	ΑΟΔ	127,47	111,33	128,02	100	0	0	0,06	0,96	1,02	0,40
	Auto ΑΟΔ	137,17	127,29	140,50	100	0	0	0,00	1,75	1,75	0,39
adult #009	ΑΟΔ	128,69	118,34	125,63	92,51	4,86	2,64	0,94	1,78	2,72	0,77
	Auto ΑΟΔ	140,75	139,51	146,89	91,88	0	8,12	0,19	2,73	2,92	0,70
adult #010	ΑΟΔ	139,55	115,87	133,27	87,72	4,37	7,91	0,28	2,83	3,11	0,78
	Auto ΑΟΔ	136,33	124,10	138,13	93,89	0	6,11	0,30	2,58	2,88	0,78
Μέσος Όρος	ΑΟΔ	145,99±22,66	126,29±18,68	137,37±17,17	84,63±20,63	1,85±2,69	13,53±19,83	0,29±0,31	4,27±4,35	4,56±4,32	0,89±0,52
	Auto ΑΟΔ	138,41±5,09	127,73±6,4	143,33±10,00	91,69±9,42	0±0,00	8,31±9,42	0,13±0,11	2,60±0,87	2,73±0,92	0,70±0,21

Πίνακας 5.3: Μέση τιμή της γλυκόζης, τιμή της προγευματικής γλυκόζης, τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, ποσοστό φυσιολογικών τιμών (70-180 mg/dl), ποσοστό σε υπογλυκαιμία (<70 mg/dl), ποσοστό σε υπεργλυκαιμία (>180 mg/dl), Low Blood Glucose Index (LBGI), High Blood Glucose Index (HBGI), Risk Index και η τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης για τους δύο ελεγκτές που υλοποιήθηκαν, για τους 10 εφήβους.

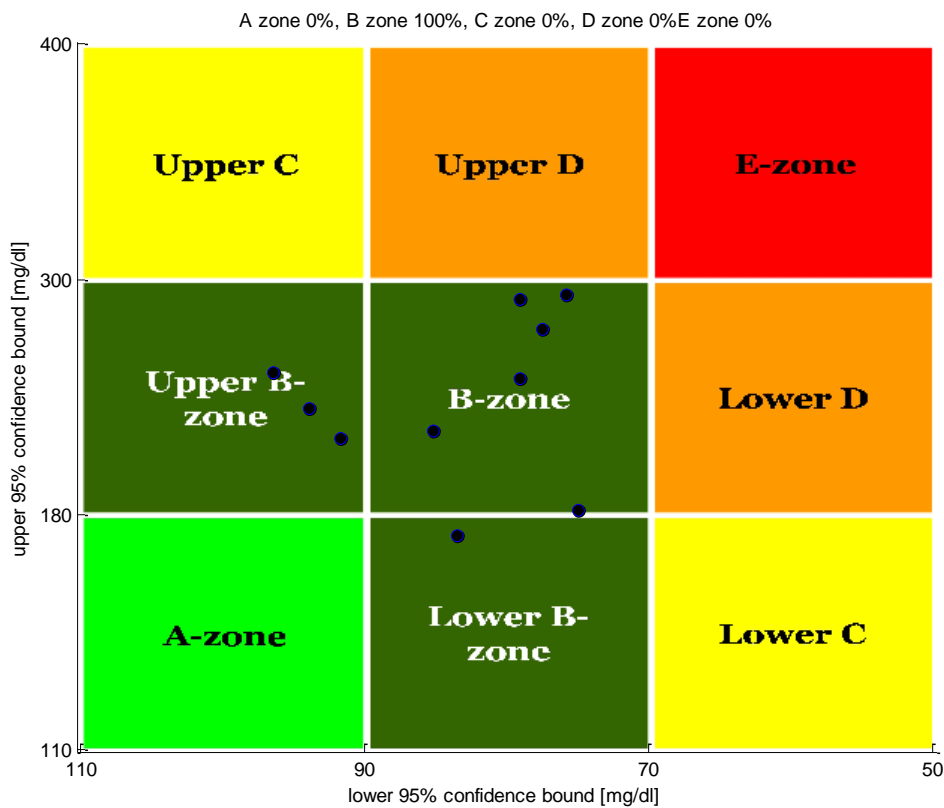
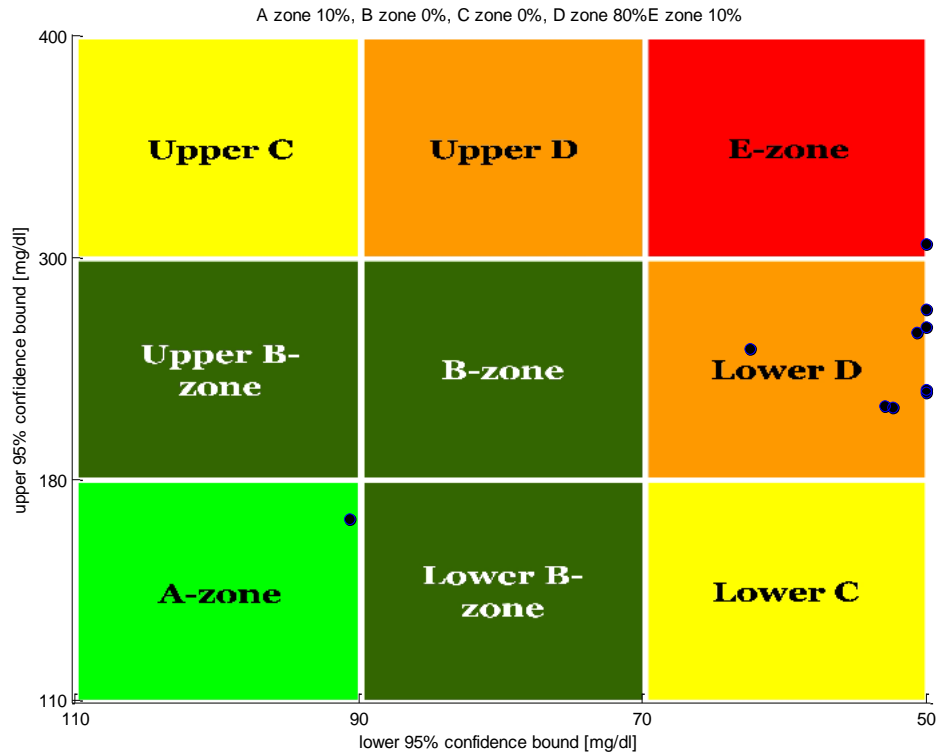
In Silico Ασθενής	Ελεγκτής	Μέση Τιμή Γλυκόζης	Προγευματική Τιμή Γλυκόζης	Μεταγευματική Τιμή Γλυκόζης	Ποσοστό % Φυσιολογικών Τιμών	Ποσοστό % σε Υπογλυκαιμία	Ποσοστό % σε Υπεργλυκαιμία	LBGI	HBGI	Risk Index	Τυπική Απόκλιση Ρυθμού Μεταβολής Γλυκόζης
adolescent #001	ΑΟΔ	128,27	116,02	120,41	100	0	0	0,08	1,38	1,46	0,54
	Auto ΑΟΔ	131,76	127,41	141,07	100	0	0	0,33	1,85	2,18	0,64
adolescent #002	ΑΟΔ	142,65	111,29	143,91	69,05	8,12	22,83	1,07	3,94	5,01	1,14
	Auto ΑΟΔ	174,78	163,63	187,52	49,69	0	50,31	0,05	8,76	8,81	1,30
adolescent #003	ΑΟΔ	144,51	109,93	139,93	71,76	10,06	18,18	0,88	4,32	5,20	1,08
	Auto ΑΟΔ	141,94	122,62	157,18	78,76	0	21,24	0,21	3,66	3,87	0,98
adolescent #004	ΑΟΔ	145,32	112,70	136,73	72,24	9,72	18,04	0,87	4,27	5,13	1,07
	Auto ΑΟΔ	156,84	142,64	159,85	61,14	0	38,86	0,02	5,38	5,40	0,97
adolescent #005	ΑΟΔ	134,64	74,62	156,42	52,67	22,90	24,43	4,44	4,95	9,39	1,67
	Auto ΑΟΔ	162,35	138,97	201,91	64,47	0	35,53	0,52	7,95	8,47	1,59
adolescent #006	ΑΟΔ	127,73	77,00	170,93	62,60	18,74	18,67	2,74	3,28	6,02	1,42
	Auto ΑΟΔ	130,04	95,41	165,32	80,22	0	19,78	0,66	3,11	3,77	1,22
adolescent #007	ΑΟΔ	129,51	57,43	166,53	49,55	25,82	24,64	24,66	5,48	30,14	2,07
	Auto ΑΟΔ	150,65	113,06	194,90	66,27	0	33,73	0,75	6,34	7,09	1,66
adolescent #008	ΑΟΔ	137,31	90,68	155,59	59,61	15,75	24,64	3,02	4,91	7,94	1,58
	Auto ΑΟΔ	157,30	132,74	188,17	61,55	0	38,45	0,64	7,12	7,76	1,55
adolescent #009	ΑΟΔ	131,33	93,24	137,36	71,96	12,70	15,34	1,15	2,77	3,92	1,06
	Auto ΑΟΔ	121,40	103,92	140,45	96,74	0	3,26	0,69	1,31	2,00	0,74
adolescent #010	ΑΟΔ	167,17	147,63	139,02	48,79	4,93	46,29	0,37	7,69	8,07	1,17
	Auto ΑΟΔ	157,07	151,04	151,93	63,98	0	36,02	0,05	5,84	5,89	1,07
Μέσος Όρος	ΑΟΔ	138,84±11,97	99,05±25,87	146,68±15,44	65,82±15,16	12,87±8,03	21,30±11,43	3,93±7,41	4,30±1,69	8,23±8,03	1,28±0,42
	Auto ΑΟΔ	148,41±16,69	129,14±21,18	168,83±22,58	72,28±16,29	0±0,00	27,72±16,24	0,39±0,29	5,13±2,55	5,52±2,51	1,17±0,35

Πίνακας 5.4: Μέση τιμή της γλυκόζης, τιμή της προγευματικής γλυκόζης, τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης, ποσοστό φυσιολογικών τιμών (70-180 mg/dl), ποσοστό σε υπογλυκαιμία (<70 mg/dl), ποσοστό σε υπεργλυκαιμία (>180 mg/dl), Low Blood Glucose Index (LBGI), High Blood Glucose Index (HBGI), Risk Index και η τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης για τους δύο ελεγκτές που υλοποιήθηκαν, για τα 10 παιδιά.

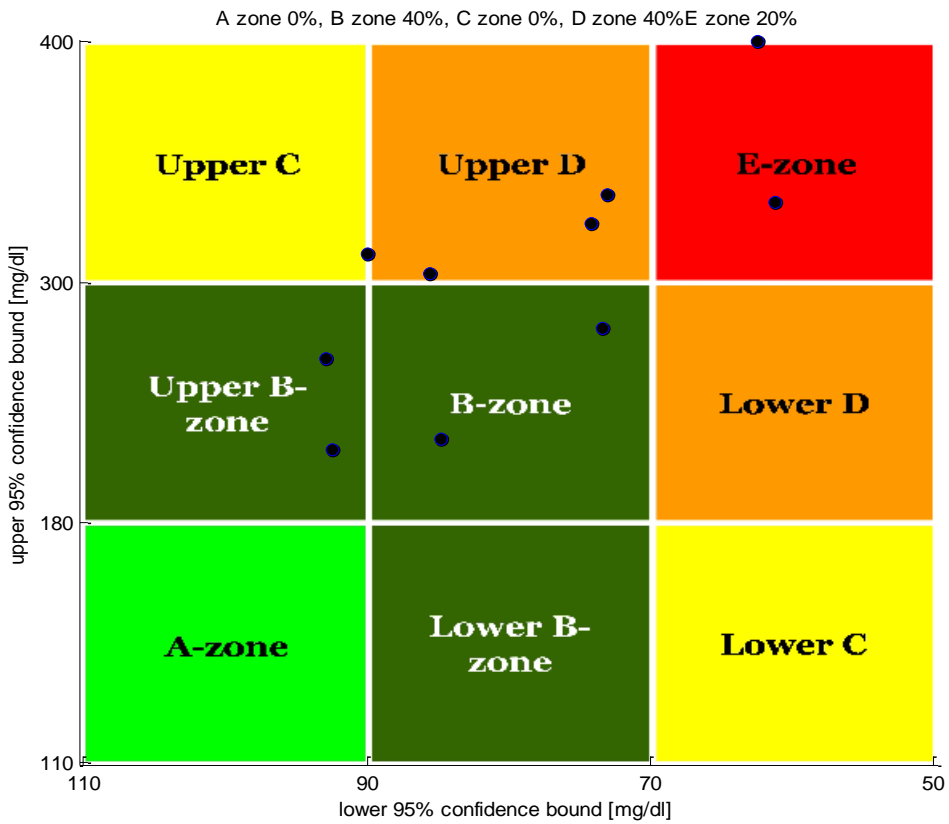
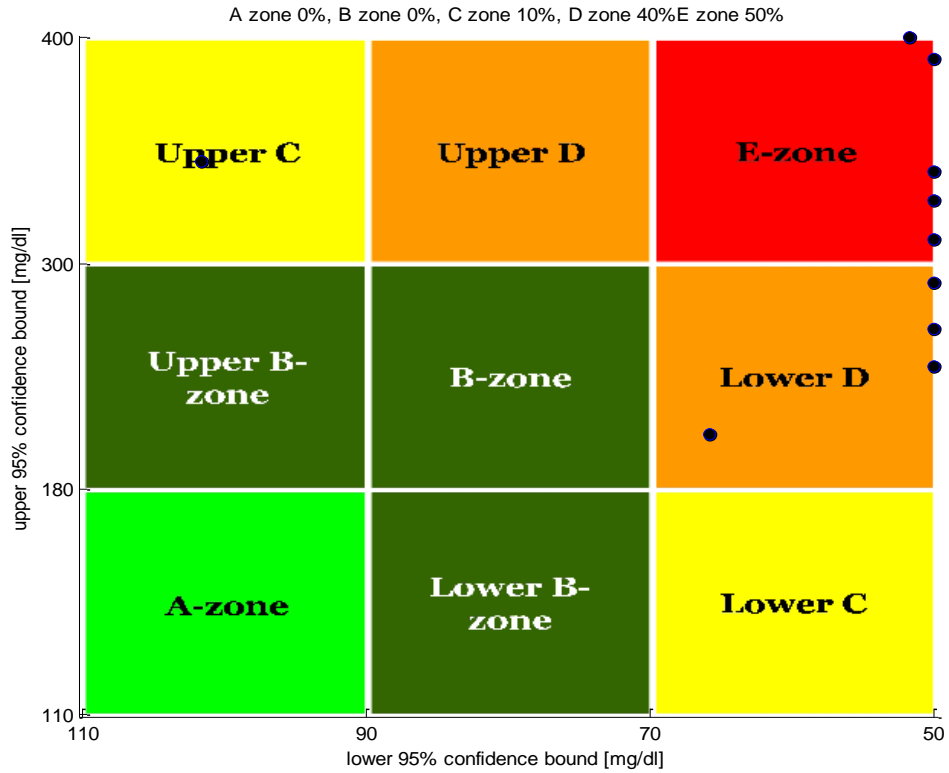
In Silico Ασθενής	Ελεγκτής	Μέση Τιμή Γλυκόζης	Προγευματική Τιμή Γλυκόζης	Μεταγευματική Τιμή Γλυκόζης	Ποσοστό % Φυσιολογικών Τιμών	Ποσοστό % σε Υπογλυκαιμία	Ποσοστό % σε Υπεργλυκαιμία	LBGI	HBGI	Risk Index	Τυπική Απόκλιση Ρυθμού Μεταβολής Γλυκόζης
child #001	ΑΟΔ	204,28	141,48	189,73	39,49	8,33	52,19	0,61	16,83	17,44	2,59
	Auto ΑΟΔ	168,27	128,25	210,76	65,23	0	34,77	0,65	8,92	9,57	1,90
child #002	ΑΟΔ	161,05	127,79	144,59	48,72	10,06	41,22	0,96	7,21	8,18	1,34
	Auto ΑΟΔ	166,11	151,15	170,47	58,43	0	41,57	0,05	7,64	7,69	1,31
child #003	ΑΟΔ	127,61	57,88	172,47	55,03	23,39	21,58	10,84	4,76	15,61	2,08
	Auto ΑΟΔ	132,77	121,83	193,96	76,13	5,20	18,67	0,48	6,12	6,60	1,47
child #004	ΑΟΔ	179,53	118,98	158,10	32,13	16,86	51,01	2,11	12,86	14,97	2,24
	Auto ΑΟΔ	153,02	121,83	193,96	69,47	0	30,53	0,48	6,12	6,60	1,47
child #005	ΑΟΔ	230,16	212,58	204,32	28,24	0	71,76	0,00	20,31	20,31	1,79
	Auto ΑΟΔ	185,23	181,35	213,29	48,72	0	51,28	0,24	11,1	11,75	1,69
child #006	ΑΟΔ	162,96	110,64	173,37	45,18	12,35	42,47	2,00	8,26	10,26	1,70
	Auto ΑΟΔ	182,26	156,58	216,58	52,26	0	47,74	0,07	10,99	11,05	1,76
child #007	ΑΟΔ	140,80	121,64	130,10	84,39	4,09	11,52	0,33	3,06	3,39	0,81
	Auto ΑΟΔ	149,03	142,97	150,49	74,53	0	25,47	0,04	4,46	4,50	0,94
child #008	ΑΟΔ	179,49	84,56	223,01	42,19	21,03	36,78	12,95	12,85	25,80	2,87
	Auto ΑΟΔ	213,94	141,38	274,94	52,19	3,33	44,48	0,63	18,69	19,33	3,19
child #009	ΑΟΔ	132,13	70,93	145,63	23,87	19,57	56,56	3,80	3,86	7,66	1,45
	Auto ΑΟΔ	144,13	116,39	166,43	71,48	0	28,52	0,20	3,75	3,96	1,04
child #010	ΑΟΔ	173,20	99,21	211,06	34,77	18,67	46,56	2,54	10,97	13,50	2,21
	Auto ΑΟΔ	164,91	116,80	223,16	64,47	0	35,53	0,82	9,21	10,03	2,11
Μέσος Όρος	ΑΟΔ	169,12±31,96	114,57±43,26	175,24±31,23	43,40±17,24	13,44±7,75	43,16±17,20	3,61±4,54	10,10±5,72	13,71±6,62	1,91±0,62
	Auto ΑΟΔ	165,97±23,52	137,85±21,00	201,40±35,31	63,29±9,90	0,85±1,85	35,86±10,40	0,37±0,28	8,43±4,49	9,11±4,46	1,69±0,64



Σχήμα 5.7: Πάνω: CVGA για τους 10 ενήλικες του UVA simulator, κατά τον έλεγχο με Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό Ελεγκτή. Κάτω: CVGA για τους 10 ενήλικες, κατά τον έλεγχο με Αυτοσυντονιζόμενο Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό Ελεγκτή.



Σχήμα 5.8: Πάνω: CVGA για τους 10 εφήβους του UVA simulator, κατά τον έλεγχο με Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό Ελεγκτή. Κάτω: CVGA για τους 10 εφήβους, κατά τον έλεγχο με Αυτοσυντονιζόμενο Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό Ελεγκτή.



Σχήμα 5.9: Πάνω: CVGA για τα 10 παιδιά του UVa simulator, κατά τον έλεγχο με Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό Ελεγκτή. Κάτω: CVGA για τα 10 παιδιά, κατά τον έλεγχο με Αυτοσυντονιζόμενο Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό Ελεγκτή.

Κεφάλαιο 6

Συμπεράσματα

6.1 Συγκριτική αξιολόγηση ελεγκτών

Ο Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός ελεγκτής επιτυγχάνει καλύτερο έλεγχο στους *in silico* ενήλικους. Αντίθετα, στους περισσότερους εφήβους και ειδικά στα παιδιά δεν κατορθώνει να ελέγξει τις υπογλυκαιμίες και υπεργλυκαιμίες, παρά το συντονισμό των παραμέτρων με τη μέθοδο Ziegler-Nichols ανοικτού βρόχου. Γενικά, η καμπύλη της ινσουλίνης ακολουθεί τη γλυκόζη, αλλά πολλές φορές η παρεχόμενη ποσότητα ινσουλίνης οδηγεί σε υπογλυκαιμίες μετά τα γεύματα. Το φαινόμενο αυτό είναι ιδιαίτερα έντονο στους εφήβους και στα παιδιά, όπως φαίνεται στα αντίστοιχα CVGA διαγράμματα (Σχήματα 5.8 και 5.9). Αντίθετα, το 50% των ενηλίκων έχει τιμές γλυκόζης στην επιθυμητή περιοχή 70-180 mg/dl, 10% εντός των κλινικά αποδεκτών ορίων 70-300 mg/dl, ενώ για το 30% ο ελεγκτής αποτυγχάνει να ελέγξει τις υπογλυκαιμίες και για το 10% τις υπεργλυκαιμίες (Σχήμα 5.7).

Βασικό πλεονέκτημα του αυτοσυντονιζόμενου Αναλογικού-Ολοκληρωτικού-Διαφορικού ελεγκτή είναι η ικανότητα μάθησης και προσαρμογής του νευρωνικού δικτύου, που ενημερώνει τις παραμέτρους του PID ελεγκτή. Οι υπογλυκαιμίες περιορίζονται σημαντικά, ενώ και οι υπεργλυκαιμίες περιορίζονται αρκετά. Η εξάλειψη των υπογλυκαιμιών και ο περιορισμός των υπεργλυκαιμιών φαίνεται στα αποτελέσματα της προσομοίωσης των ενηλίκων. Όσον αφορά τους εφήβους, οι υπογλυκαιμίες αντιμετωπίζονται, αλλά υπάρχει μικρή άνοδος των υπεργλυκαιμιών σε σχέση με τον απλό Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή. Τα αποτελέσματα των παιδιών έχουν περισσότερες διακυμάνσεις, καθώς τέσσερα από αυτά βρίσκονται εντός των κλινικά αποδεκτών ορίων, ενώ τα υπόλοιπα εμφανίζουν έντονες υπεργλυκαιμίες, αλλά πιο συγκρατημένες υπογλυκαιμίες σε σχέση με τον απλό PID ελεγκτή.

Ο αυτοσυντονιζόμενος Αναλογικός-Ολοκληρωτικός-Διαφορικός ελεγκτής επιτυγχάνει καλύτερη επίδοση στους ενήλικους, όπου το 40% των ασθενών βρίσκεται εντός των ορίων 90-180 mg/dl και το υπόλοιπο 60% εντός των κλινικά αποδεκτών ορίων 70-300 mg/dl, χωρίς όμως οι τιμές της γλυκόζης να πέφτουν κάτω από τα 80 mg/dl για κάποιο ασθενή και να ξεπερνούν οριακά τα 200 mg/dl μόνο σε 2 ενήλικους (Σχήμα 5.7). Παράλληλα, όλοι οι *in silico* έφηβοι βρίσκονται εντός των κλινικά αποδεκτών ορίων γλυκόζης 70-300 mg/dl. Όσον αφορά τα παιδιά, ο ελεγκτής επιτυγχάνει χαμηλότερης ποιότητας έλεγχο, καθώς μόνο το 40% των παιδιών βρίσκεται εντός των κλινικά αποδεκτών ορίων γλυκόζης. Για το υπόλοιπο 40% παρατηρούνται έντονες υπεργλυκαιμίες και για το 20% έντονες υπεργλυκαιμίες και υπογλυκαιμίες. Γενικά τα παιδιά αποτελούν δύσκολες περιπτώσεις ασθενών, καθώς σε αυτά παρατηρούνται οι περισσότερες υπογλυκαιμίες και υπεργλυκαιμίες.

Να σημειωθεί, ότι στον αυτοσυντονιζόμενο Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή η μέγιστη ποσότητα ινσουλίνης που παρέχεται σε κάθε άτομο υπολογίζεται για κάθε ασθενή ξεχωριστά, επιτρέποντας έτσι την καλύτερη διαχείριση

των υπογλυκαιμιών και των υπεργλυκαιμιών. Επίσης, δεδομένου ότι η συνάρτηση ενεργοποίησης στην έξοδο του ελεγκτή είναι θετικά ορισμένη (βλέπε ενότητα 4.3) και συμμετρική περί την τιμή πόλωσης, με κατάλληλη ενημέρωση των παραμέτρων από το νευρωνικό δίκτυο η ινσουλίνη αυξομειώνεται γύρω από την τιμή πόλωσης ανάλογα με την αύξηση ή μείωση που παρατηρείται στις μετρήσεις της γλυκόζης.

Όσον αφορά τις μέσες τιμές γλυκόζης στον απλό PID ελεγκτή, οι περισσότεροι *in silico* ασθενείς εμφανίζουν μέσες τιμές πάνω από το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης. Οι κυριότερες αποκλίσεις εμφανίζονται στους εφήβους και στα παιδιά. Είναι χαρακτηριστικό ότι η πλειοψηφία των παιδιών έχει μεταγευματική γλυκόζη με αρκετά υψηλή τιμή, ενώ η προγευματική γλυκόζη είτε είναι κοντά στο επιθυμητό επίπεδο ή πολύ κάτω από αυτό, σε υπογλυκαιμία. Αυτές οι παρατηρήσεις αποτυπώνονται και στις τιμές των δεικτών LBG1, HBG1 (ο οποίος έχει αρκετά μεγάλες τιμές για πολλά παιδιά), Risk Index και στην τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης. Σε σχέση με τα παιδιά, οι τιμές των δεικτών βελτιώνονται (δηλαδή μικραίνουν) στους εφήβους και ακόμη περισσότερο στους ενηλίκους, όπου έχουμε τα καλύτερα αποτελέσματα.

Στον αυτοσυντονιζόμενο Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή, όσον αφορά τους ενηλίκους, οι μέσες τιμές της γλυκόζης γενικά βρίσκονται πιο κοντά στο επιθυμητό επίπεδο. Αντίστοιχα, οι προγευματικές και οι μεταγευματικές τιμές δεν παρουσιάζουν μεγάλες αποκλίσεις από το επιθυμητό επίπεδο. Όλοι οι δείκτες LBG1, HBG1, Risk Index και η τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση σε σχέση με τον απλό PID ελεγκτή (Πίνακας 5.2). Όσον αφορά τους εφήβους, ο ελεγκτής βελτιώνει τις υπογλυκαιμίες, πράγμα που φαίνεται στη μείωση του δείκτη LBG1. Από την άλλη μεριά, παρουσιάζεται μικρή αύξηση των υπεργλυκαιμιών, όπως φαίνεται στη μικρή άνοδο των ποσοστών της γλυκόζης σε υπεργλυκαιμία, των προγευματικών και των μεταγευματικών τιμών της γλυκόζης, αλλά και στη μικρή αύξηση του HBG1 (Πίνακας 5.3). Να σημειωθεί, επίσης, ότι ο δείκτης κινδύνου κατά μέσο όρο μειώθηκε. Τέλος, όσον αφορά τα παιδιά, οι μέσες τιμές της γλυκόζης είναι αυξημένες σε σχέση με το επιθυμητό επίπεδο, καθώς γενικά οι υπεργλυκαιμίες κατά τα γεύματα σε μεγάλο βαθμό δεν αντιμετωπίζονται. Οι υπογλυκαιμίες μειώθηκαν σε σχέση με τον απλό PID ελεγκτή, πράγμα που συνεπάγεται μείωση στο δείκτη LBG1. Αντίθετα στον δείκτη HBG1 παρατηρούνται αυξομειώσεις ανάλογα τον *in silico* ασθενή, αλλά συνολικά παρατηρείται βελτίωση του δείκτη υπεργλυκαιμιών. Αντίστοιχα, ο δείκτης κινδύνου (Risk Index) βελτιώνεται σε σχέση με τον απλό PID ελεγκτή, όπως και η τυπική απόκλιση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης, υποδεικνύοντας βελτιωμένη ευστάθεια.

Συνοψίζοντας, με βάση τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στο κεφάλαιο 5, είναι προφανές ότι καλύτερο έλεγχο της γλυκόζης επιτυγχάνει ο αυτοσυντονιζόμενος PID ελεγκτής. Αντιμετωπίζει τις υπογλυκαιμίες, ενώ βελτιώνει στους περισσότερους ασθενείς τις υπεργλυκαιμίες, μειώνοντας έτσι τις διακυμάνσεις της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας (*intra-patient variability*), με βέλτιστα αποτελέσματα στους ενήλικες, αλλά και στους εφήβους όπου έχουμε σημαντική βελτίωση. Όσον αφορά τα παιδιά, και οι δύο ελεγκτές έχουν χαμηλή απόδοση, αλλά συγκριτικά ο αυτοσυντονιζόμενος PID βελτιώνει σημαντικά τις υπογλυκαιμίες, επιτυγχάνοντας σε τέσσερα παιδιά τιμές γλυκόζης εντός των κλινικά αποδεκτών ορίων (70-300 mg/dl). Ο αυτοσυντονιζόμενος PID αντιμετωπίζει τις διαφορετικές συμπεριφορές του μεταβολισμού της γλυκόζης που υφίστανται μεταξύ των ατόμων με ΣΔ Τύπου 1 (*inter-patient variability*), καθώς επιτυγχάνει καλύτερο έλεγχο σε μεγαλύτερο εύρος *in silico* ασθενών.

Τέλος, είναι αξιοσημείωτο ότι σε δύο δημοσιεύσεις στις οποίες χρησιμοποιείται ο ίδιος προσομοιωτής [44][45] παρουσιάζονται αποτελέσματα μόνο για τους ενήλικους, ενώ οι προσομοιώσεις αφορούν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (πενήντα και τρεις ημέρες αντίστοιχα) και ο έλεγχος βασίζεται σε μοντέλο πρόβλεψης (MPC). Για τους *in silico* ενήλικες στη μελέτη [44] επιτυγχάνονται τιμές γλυκόζης μεταξύ των ορίων 90-170 mg/dl, μέσα στις πρώτες 10 ημέρες της προσομοίωσης, ενώ στη μελέτη [45] μεταξύ των ορίων 70-180 mg/dl για το μεγαλύτερο διάστημα της προσομοίωσης. Τα αποτελέσματα του αυτοσυντονιζόμενου Αναλογικού-Ολοκληρωτικού-Διαφορικού ελεγκτή, που υλοποιήθηκε στην παρούσα διπλωματική, προσεγγίζουν τα αποτελέσματα των δημοσιεύσεων αυτών ως προς τα όρια γλυκόζης, καθώς 4 ενήλικες βρίσκονται εντός των ορίων 90-180 mg/dl, 4 εντός των ορίων 80-200 mg/dl και 2 εντός των ορίων 80-215 mg/dl για διάρκεια προσομοίωσης μίας ημέρας.

6.2 Μελλοντικές ενέργειες για τη βελτιστοποίηση των ελεγκτών

Οι ελεγκτές που υλοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία έχουν πολλά περιθώρια βελτίωσης της απόδοσής τους, ώστε να ανταποκρίνονται πιο αποτελεσματικά στον έλεγχο της γλυκόζης.

Ένας τρόπος βελτίωσης είναι η χρήση ενός μεταβλητού επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης, αντί μιας σταθερής τιμής. Με αυτό τον τρόπο μειώνονται τα σφάλματα που υπολογίζουν οι ελεγκτές κάθε χρονική στιγμή, και κυρίως κατά τη διάρκεια γευμάτων (διαταραχών), οπότε ο ελεγκτής θα παρέχει την απαραίτητη ινσουλίνη, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμιών. Η ενημέρωση του επιθυμητού επιπέδου της γλυκόζης γίνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα, με στόχο να προσεγγιστεί η φυσιολογική πορεία των επιπέδων της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Όσον αφορά τον Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή, για τη μείωση των υπογλυκαιμιών, αλλά και για την καλύτερη διαχείριση των υπεργλυκαιμιών, θα πρέπει να βρεθεί τρόπος μείωσης της επιρροής του ολοκληρωτικού όρου στον υπολογισμό της ινσουλίνης. Συγκεκριμένα, το άθροισμα όλων των σφαλμάτων από το χρόνο έναρξης της προσομοίωσης με ισότιμο τρόπο, οδηγεί στην υπερβολική αύξηση της τιμής αυτού του όρου, με αποτέλεσμα την αύξηση της δόσης της ινσουλίνης. Η χρήση ενός Fading Memory PID αλγορίθμου, θα αποτελούσε λύση, καθώς ο αλγόριθμος αυτός λαμβάνει υπόψη τις πιο πρόσφατες μετρήσεις της γλυκόζης με μεγαλύτερη βαρύτητα. Έτσι, αντιμετωπίζονται καλύτερα παρατεταμένες υπεργλυκαιμίες, αλλά αποφεύγονται και οι υπογλυκαιμίες, καθώς για τον υπολογισμό της ποσότητας έγχυσης ινσουλίνης αγνοούνται παλαιότερες διαταραχές που έχουν ήδη αντιμετωπιστεί.

Όσον αφορά τον αυτοσυντονιζόμενο Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή, θα πρέπει να δοθεί βάρος στη βελτίωση των παραμέτρων με τρόπο που να καλύπτει όσο το δυνατόν μεγαλύτερο εύρος ασθενών. Συγκεκριμένα, ο καθορισμός κάποιων από τις παραμέτρους του ελεγκτή να έχουν “global” εμβέλεια για όλους τους ασθενείς, ή ανά κατηγορία ασθενών (δηλαδή για τους ενήλικους, τους εφήβους, τα παιδιά) θα ωφελούσε την αντιμετώπιση περισσότερων διαφορετικών συμπεριφορών του μεταβολισμού γλυκόζης, που υφίστανται μεταξύ των ατόμων με ΣΔ Τύπου 1 (inter-patient variability).

6.3 Ανοικτά ζητήματα στην ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος

Παρά τα 40 χρόνια ερευνών για την ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος, είμαστε ακόμη μακριά από την ανάπτυξη ενός πλήρως αυτοματοποιημένου συστήματος κλειστού βρόχου για τη ρύθμιση της γλυκόζης. Πολλές προκλήσεις και ανοικτά ζητήματα παραμένουν για τη διαχείριση του ΣΔ.

Όσον αφορά την ανάπτυξη ελεγκτών γλυκόζης, έχουν εφαρμοστεί διάφορες τεχνικές ελέγχου με κυριότερες τον έλεγχο βασισμένο σε Μοντέλο Πρόβλεψης και τον Αναλογικό-Ολοκληρωτικό-Διαφορικό ελεγκτή. Οι αλγόριθμοι αυτοί, για να επιτευχθεί βέλτιστος έλεγχος των τιμών της γλυκόζης, πολλές φορές συνδυάζονται με τεχνικές, όπως η πρόσθια τροφοδότηση (feedforward). Συνήθως, η πρόσθια τροφοδότηση αφορά πληροφορίες σχετικά με το χρόνο λήψης κάποιου γεύματος και την ποσότητα υδατάνθρακα που θα καταναλωθεί, και τυπικά έχει τη μορφή μιας bolus δόσης ινσουλίνης πριν το γεύμα. Σε αυτή την περίπτωση, η δόση ινσουλίνης που χορηγείται κάθε χρονική στιγμή υπολογίζεται ως το άθροισμα της δόσης που προκύπτει από την πρόσθια τροφοδότηση και την έξοδο του ελεγκτή, η οποία υπολογίζεται με βάση την ανάδραση του συστήματος (feedback). Επίσης, για τη βελτίωση της απόδοσης του ελέγχου της γλυκόζης, αλλά και για την εξασφάλιση της ασφάλειας του ασθενούς από υπογλυκαιμίες, συχνά χρησιμοποιείται το φίλτρο Kalman για την εκτίμηση της κατάστασης του συστήματος, με απώτερο στόχο την πρόβλεψη υπογλυκαιμιών και πιθανώς την ενεργοποίηση μηχανισμών ασφαλείας, όπως είναι το κλείσιμο της αντλίας ινσουλίνης [30]. Τέλος, μια άλλη τεχνική είναι η χρήση ενός μεταβλητού επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης, το οποίο θα υπολογίζεται με συγκεκριμένο αλγόριθμο και θα ενημερώνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα [44].

Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα για την ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος είναι η ανάπτυξη αξιόπιστων συστημάτων συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης. Το βασικό πλεονέκτημα αυτών των συστημάτων είναι ότι παρέχουν μια πλήρη εικόνα των μεταβολών της γλυκόζης σε συνάρτηση με το χρόνο, με αποτέλεσμα ο ασθενής να μπορεί να προβλέψει τη μελλοντική πορεία της γλυκόζης. Από την άλλη μεριά, ενέχουν περιορισμούς στην ακρίβεια των μετρήσεων, όπως καθυστερήσεις που οφείλονται στη δυναμική της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο. Οι αισθητήρες μέτρησης γλυκόζης του μέλλοντος θα περιλαμβάνουν βελτιωμένες τεχνικές βαθμονόμησης, με στόχο την ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων μέτρησης. Μια άλλη οδός που εξασφαλίζει αξιοπιστία, ακρίβεια και άνεση είναι η ανάπτυξη ενδοφλέβιων ή υποδόριων εμφυτεύσιμων αισθητήρων μέτρησης, που θα μπορούν να λειτουργούν για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς βαθμονόμηση [25].

Τέλος, η ανάπτυξη αξιόπιστων *in silico* μοντέλων προσομοίωσης του συστήματος ινσουλίνης-γλυκόζης συμβάλλει στη βαθύτερη κατανόηση αυτού του ομοιοστατικού μηχανισμού, καθώς και στην ανάπτυξη και αξιολόγηση ελεγκτών πριν την εφαρμογή τους σε κλινικές μελέτες. Ένα σημαντικό βήμα προς αυτή την κατεύθυνση έχει γίνει με την ανάπτυξη του UVa simulator.

Βιβλιογραφία

- [1] <http://www.endo.gr/portal/index.php?option=content&task=view&id=137#top>
Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία. Ανακτήθηκε: 10 Αυγούστου 2010.
- [2] <http://health.howstuffworks.com/diseases-conditions/diabetes/diabetes.htm>.
Ανακτήθηκε: 10 Αυγούστου 2010.
- [3] http://www.isletsofhope.com/medical/pancreas_1.html#tissues. Ανακτήθηκε:
10 Αυγούστου 2010.
- [4] http://www.med.auth.gr/depts/bpedclin/gr/downloads/guide/chapter_6/01-Rouso-diaiv.ket.pdf. Ανακτήθηκε: 10 Αυγούστου 2010.
- [5] <http://health.howstuffworks.com/diseases-conditions/diabetes/how-diabetes-affects-the-kidneys.htm>. Ανακτήθηκε: 10 Αυγούστου 2010.
- [6] http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ). Ανακτήθηκε: 10 Αυγούστου 2010.
- [7] <http://www.diabetesatlas.org/>, IDF Diabetes Atlas. Ανακτήθηκε: 10 Αυγούστου 2010.
- [8] <http://www.idf.org/>. Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη. Ανακτήθηκε: 10 Αυγούστου 2010.
- [9] Blood glucose monitoring. Wikipedia: The Free Encyclopedia. July 16, 2010, at 21:06 UTC. Διαθέσιμο: http://en.wikipedia.org/wiki/Blood_glucose_monitoring. Ανακτήθηκε: 17 Αυγούστου 2010.
- [10] <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003438.htm>, Ανακτήθηκε: 17 Αυγούστου 2010.
- [11] Jacob Jaremkov, Otto Rorstad: Advances Toward the Implantable Artificial Pancreas for Treatment of Diabetes. Diabetes Care, Volume 21, Number 3, 1998.
- [12] T. Koschinsky, L. Heinemann: Sensors for glucose monitoring: technical and clinical aspects. Diabetes Metab Res Rev 2001; 17: 113–123.
- [13] Motoaki Shichiri, Michiharu Sakakida, Kenro Nishida, and Seiya Shimoda: Enhanced, Simplified Glucose Sensors: Long-Term Clinical Application of Wearable Artificial Endocrine Pancreas. Artificial Organs 22(1):32–42, 1998.
- [14] L. Heinemann, G. Schmelzeisen-Redeker: Non-invasive continuous glucose monitoring in Type I diabetic patients with optical glucose sensors. Diabetologia (1998) 41: 848-854.
- [15] Eric Renard: Clinical Experience with an Implanted Closed-Loop Insulin Delivery System. Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52/2.
- [16] O. Rooyackers, C. Blixt, P. Mattsson and J. Wernerman: Continuous glucose monitoring by intravenous microdialysis. Acta Anaesthesiol Scand 2010; 54: 841–847.
- [17] Geoffrey McGarraugh: The Chemistry of Commercial Continuous Glucose Monitors. Diabetes Technology & Therapeutics Volume 11, Supplement 1, 2009.
- [18] Jay S. Skyler: Continuous Glucose Monitoring: An Overview of Its Development. Diabetes Technology & Therapeutics Volume 11, Supplement 1, 2009.
- [19] Venkata Radhakrishna Kondepati & H. Michael Heise: Recent progress in analytical instrumentation for glycemic control in diabetic and critically ill patients. Anal Bioanal Chem (2007) 388:545–563.
- [20] http://medgadget.com/archives/2005/04/gluowatch_g2_b.html. Ανακτήθηκε: 17 Αυγούστου 2010.
- [21] <http://www.minimed.com/products/guardian/index.html>. Ανακτήθηκε: 17 Αυγούστου 2010.

- [22] <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm076983.htm>. Ανακτήθηκε: 17 Αυγούστου 2010.
- [23] <http://www.freestylenavigator.com/>. Ανακτήθηκε: 17 Αυγούστου 2010.
- [24] Satish K. Garg: The Future of Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Technology & Therapeutics Volume 11, Supplement 1, 2009.
- [25] Jim Brauker: Continuous Glucose Sensing: Future Technology Developments. Diabetes Technology & Therapeutics Volume 11, Supplement 1, 2009.
- [26] <http://www.diabetesmonitor.com/supplies-and-how-to/insulin/insulin-delivery-methods-for-type-1-diabetes.htm>. Ανακτήθηκε: 17 Αυγούστου 2010.
- [27] Insulin pen. Wikipedia, The Free Encyclopedia. June 19, 2010, at 16:26 UTC. Διαθέσιμο: http://en.wikipedia.org/wiki/Insulin_pen. Ανακτήθηκε: 17 Αυγούστου 2010.
- [28] Bruce W. Bode, Hassan T. Sabbah, Todd M. Gross, Linda P. Fredrickson, Paul C. Davidson: Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18 (Suppl 1): S14–S20.
- [29] <http://www.minimed.com/products/insulinpumps/compare/index.html>. Ανακτήθηκε: 17 Αυγούστου 2010.
- [30] Claudio Cobelli, Chiara Dalla Man, Giovanni Sparacino, Lalo Magni, Giuseppe De Nicolao, Boris P. Kovatchev: Diabetes: Models, Signals, and Control. IEEE Reviews in Biomedical Engineering, Vol. 2, 2009.
- [31] B. Wayne Bequette: A Critical Assessment of Algorithms and Challenges in the Development of a Closed-Loop Artificial Pancreas. Diabetes Technology & Therapeutics, Volume 7, Number 1, 2005.
- [32] Pid Controller. Wikipedia, The Free Encyclopedia. May 13, 2010 at 19:37 UTC. Διαθέσιμο: http://en.wikipedia.org/wiki/PID_controller. Ανακτήθηκε: 14 Μαΐου 2010.
- [33] http://controls.engin.umich.edu/wiki/index.php/PIDTuningClassical#Ziegler-Nichols_Method. Ανακτήθηκε: 14 Μαΐου 2010.
- [34] PID Controllers for Time-Delay Systems, Chapter 2, “The Hermite-Biehler Theorem and its Generalization”, p. 21-37, 2005, Εκδότης Birkhäuser Boston.
- [35] M.J. Willis: Proportional-Integral-Derivative Control. Dept. Of Chemical and Process Engineering, University of Newcastle.
- [36] Steil GM, Panteleon AE, Rebrin K: Closed-loop insulin delivery-the path to physiological glucose control. Adv Drug Deliv Rev 2004; 56:125–144.
- [37] Shimoda S, Nishida K, Sakakida M, Konno Y, Ichinose K, Uehara M, Nowak T, Shichiri M: Closed-loop subcutaneous insulin infusion algorithm with a short-acting insulin analog for long-term clinical application of a wearable artificial endocrine pancreas. Front Med Biol Eng 1997; 8:197–211.
- [38] Joseph El Youssef, Jessica Castle, W. Kenneth Ward: A Review of Closed-Loop Algorithms for Glycemic Control in the Treatment of Type 1 Diabetes. Algorithms 2009, 2, 518-532.
- [39] Wei-Der Chang, Rey-Chue Hwang, Jer-Guang Hsieh: A multivariable on-line adaptive PID controller using auto-tuning neurons. Engineering Applications of Artificial Intelligence 16 (2003) 57–63.
- [40] Model predictive control. Wikipedia, The Free Encyclopedia. March 26, 2010 at 08:15 UTC. Διαθέσιμο: http://en.wikipedia.org/wiki/Model_predictive_control. Ανακτήθηκε: 14 Μαΐου 2010.
- [41] Roman Hovorka, Valentina Canonico, Ludovic J Chassin, Ulrich Haueter, Massimo Massi-Benedetti, Marco Orsini Federici, Thomas R Pieber, Helga C Schaller, Lukas Schaupp, Thomas Vering, Malgorzata E Wilinska: Nonlinear model

predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological Measurement* 25 (2004) 905–920.

[42] H. Lee, B.W. Bequette: A closed-loop artificial pancreas based on model predictive control: Human friendly identification and automatic meal disturbance rejection. *Biomed. Signal Process. Control*, 2009, doi:10.1016/j.bspc.2009.03.002.

[43] L. Magni, et al.: Model predictive control of glucose concentration in type I diabetic patients: An in silico trial. *Biomed. Signal Process. Control* (2009), doi:10.1016/j.bspc.2009.04.003.

[44] Youqing Wang, Eyal Dassau and Francis J. Doyle: Closed-Loop Control of Artificial Pancreatic β -Cell in Type 1 Diabetes Mellitus Using Model Predictive Iterative Learning Control. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 57, No. 2, February 2010.

[45] Amjad Abu-Rmileh, Winston Garcia-Gabin, Darine Zambrano: Internal model sliding mode control approach for glucose regulation in type 1 diabetes. *Biomedical Signal Processing and Control*, 5, 94–102, 2010.

[46] Zlatko Trajanoski, Paul Wach: Neural Predictive Controller for Insulin Delivery Using the Subcutaneous Route. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 45, No. 9, September 1998.

[47] A. Karim El-Jabali: Neural network modeling and control of type 1 diabetes mellitus. *Bioprocess Biosyst Eng* 27: 75–79, 2005.

[48] Gast'ón Schlotthauer, Lucas G. Gamero, María E. Torres, Guido A. Nicolini: Modeling, identification and nonlinear model predictive control of type I diabetic patient. *Medical Engineering & Physics* 28, 240–250, 2005.

[49] <http://www3.imperial.ac.uk/portal/pls/portallive/docs/1/50918.PDF>. Basics of Model Predictive Control. P.E. Orukpe, Supervisor: Dr Imad Jaimuokha.

[50] Optimal control. Wikipedia, The Free Encyclopedia. May 13, 2010 at 09:02 UTC. Διαθέσιμο: http://en.wikipedia.org/wiki/Optimal_control. Ανακτήθηκε: 14 Μαΐου 2010.

[51] Irma Y. Sanchez Chavez, Ruben Morales-Menendez, Sergio O. Martinez Chapa: Glucose optimal control system in diabetes treatment. *Applied Mathematics and Computation* 209, 19–30, 2009.

[52] Dena Springer, James Dziura, William V. Tamborlane, Amy T. Steffen, Joann H. Ahern, Miranda Vincent, Stuart A. Weinzimer: Optimal Control of Type 1 Diabetes Mellitus in youth receiving intensive treatment. *The Journal of Pediatrics*, August 2006.

[53] Shimoda S, Nishida K, Sakakida M, Konno Y, Ichinoshi K, Urkhara M, Nowak T, Shichiri M: Closed-loop subcutaneous insulin infusion algorithm with a short acting insulin analog for long-term clinical application of a wearable artificial endocrine pancreas. *Frontiers Med Biol Eng*. 8: 197-211, 1997.

[54] Shichiri M, Sakakida M, Nishida K, Shimoda S: Enhanced, simplified glucose sensors: Long-term clinical application of wearable artificial pancreas. *Artif Organs* 22: 32-42, 1998.

[55] Riccardo Bellazzi, Gianluca Nucci, Claudio Cobelli: The subcutaneous route to Insulin-Dependent Diabetes Therapy. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, January/February 2001.

[56] Fisher U, Schenk W, Salzsieder E, Albrecht G, Abel P, and Freyse EJ: Does physiological blood glucose control require an adaptive strategy? *IEEE Trans Biomed Eng* 34: 575-582, 1987.

- [57] Fabietti PG, Massi Benedetti M, Bronzo F, Reboldi GP, Sarti E, and Brunetti P: Wearable system for acquisition, processing and storage of the signal from amperometric glucose sensors. *Int J Artif Organs* 14: 175-178, 1991.
- [58] Brunetti P, Cobelli C, Cruciani P, Fabietti PG, Filipucci F, Santeusano F, and Sarti E: A simulation study on a self-tuning portable controller of blood glucose. *Int J Artif Organs* 16: 51-57, 1993.
- [59] H infinity. Wikipedia, The Free Encyclopedia. April 14, 2010 at 13:25 UTC. Διαθέσιμο: http://en.wikipedia.org/wiki/H_infinity. Ανακτήθηκε: 14 Μαΐου 2010.
- [60] Surekha Kamath, V. I. George, Sudha Vidyasagar: A Review of Control Algorithms for Non Invasive Monitoring. *ACSE Journal*, Volume (6), Issue (4), Nov. 2006.
- [61] Robert S. Parker and Francis J. Doyle III, Jennifer H. Ward and Nicholas A. Peppas: Robust H_∞ Glucose Control in Diabetes Using a Physiological Model. *AIChE Journal*, Vol. 46, No. 12, December 2000.
- [62] E. Ruiz-Velazquez, R. Femat, and D.U. Campos-Delgado: Blood glucose control for type I diabetes mellitus: A robust tracking H_∞ problem. *Control Engineering Practice* 12, 1179–1195, 2004.
- [63] Jan Jantzen: Tutorial On Fuzzy Logic. Tech. report no 98-E 868, 19 Aug 1998.
- [64] Jan Jantzen: Design Of Fuzzy Controllers. Tech. report no 98-E 864 (design), 19 Aug 1998.
- [65] Jan Jantzen: Tuning Of Fuzzy PID Controllers. Tech. report no 98-H 871 (fpid), 30 Sep 1998.
- [66] Paul Grant: A new approach to diabetic control: Fuzzy logic and insulin pump technology. *Medical Engineering & Physics*, 29, 824–827, 2007.
- [67] Otto E, Semotok C, Andrysek J, Basir O: An intelligent diabetes software prototype: predicting blood glucose levels and recommending regimen changes. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2(4): 569–76.
- [68] Ibbini MS, Masadeh MA: A fuzzy logic based closed-loop control system for blood glucose level regulation in diabetics. *J Med Eng Technol* 2005; 29(2):64–9.
- [69] Ibbini M: A PI-fuzzy, logic controller for the regulation of blood glucose level in diabetic patients. *J Med Eng Technol* 2006; 30(2):83–92.
- [70] Lalo Magni, Davide M. Raimondo, Chiara Dalla Man, Marc Breton, Stephen Patek, Giuseppe De Nicolao, Claudio Cobelli, Boris P. Kovatchev: Evaluating the Efficacy of Closed-Loop Glucose Regulation via Control-Variability Grid Analysis. *Journal of Diabetes Science and Technology*, Volume 2, Issue 4, July 2008.
- [71] Malgorzata E. Wilinska, Roman Hovorka: Simulation models for in silico testing of closed-loop glucose controllers in type 1 diabetes. *Drug Discovery Today: Disease Models*, Vol. 5, No. 4, 2008.
- [72] Chiara Dalla Man, Michael Camilleri, and Claudio Cobelli: A System Model of Oral Glucose Absorption: Validation on Gold Standard Data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 53, No. 12, December 2006.
- [73] Chiara Dalla Man, Robert A. Rizza, and Claudio Cobelli: Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 54, No. 10, October 2007.
- [74] Chiara Dalla Man, Davide M. Raimondo, Robert A. Rizza and Claudio Cobelli: GIM, Simulation Software of Meal Glucose-Insulin Model. *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 1, Issue 3, May 2007.
- [75] Boris P. Kovatchev, Marc Breton, Chiara Dalla Man and Claudio Cobelli: In Silico Preclinical Trials: A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 3, Issue 1, January 2009.

- [76] Jun Ye: Adaptive control of nonlinear PID-based analog neural networks for a nonholonomic mobile robot. *Neurocomputing* 71 (2008) 1561–1565.
- [77] TU Diep Cong Thanh, Kyoung Kwan Ahn: Nonlinear PID control to improve the control performance of 2 axes pneumatic artificial muscle manipulator using neural network. *Mechatronics* 16 (2006) 577–587.
- [78] Σπύρος Τζαφέστας: Υπολογιστική Νοημοσύνη, Τόμος Α: Μεθοδολογίες. Αθήνα 2002.
- [79] UVa T1DM simulator user guide.