



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Ανάπτυξη Διορμονικού Ελεγκτή Γλυκόζης για Άτομα με
Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1: Χρήση Προβλεπτικού Ελέγχου
για τη χορήγηση ινσουλίνης και Αναλογικού - Διαφορικού Ελέγχου
για τη χορήγηση γλυκαγόνης

Διπλωματική Εργασία

της

Ζιώγα Ελένης

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Οκτώβριος 2019



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Ανάπτυξη Διορμονικού Ελεγκτή Γλυκόζης για Άτομα με
Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1: Χρήση Προβλεπτικού Ελέγχου
για τη χορήγηση ινσουλίνης και Αναλογικού - Διαφορικού Ελέγχου
για τη χορήγηση γλυκαγόνης

Διπλωματική Εργασία
της
Ζιώγα Ελένης

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 5/11/2019

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

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

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

.....
Ανδρέας Γεώργιος
Σταφυλοπάτης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Οκτώβριος 2019

.....
Ελένη Ζιώγα

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

Copyright © Ελένη Ζιώγα

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

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η σχεδίαση, η ανάπτυξη και η αξιολόγηση ενός αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης για άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔΤ1). Ο ελεγκτής γλυκόζης είναι διορμονικός και υβριδικός (ημι-κλειστού βρόχου), χρησιμοποιεί την υποδόρια οδό και εκτιμά σε πραγματικό χρόνο τον απαιτούμενο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και γλυκαγόνης σε άτομα με ΣΔΤ1 που εφαρμόζουν Διάταξη Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης (ΔΣΜΓ), Αντλία Συνεχούς Έγχυσης Ινσουλίνης (ΑΣΕΙ) και Αντλία Συνεχούς Έγχυσης Γλυκαγόνης (ΑΣΕΓ). Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος, γεγονός που οφείλεται στη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, κύριο στόχο του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης αποτελεί η ρύθμιση και η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος εντός φυσιολογικών ορίων. Ο ελεγκτής γλυκόζης, η ΔΣΜΓ και οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ορμονών (ινσουλίνης και γλυκαγόνης) συνθέτουν το «Τεχνητό Πάγκρεας», ένα σύστημα ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου, που αποσκοπεί στην υποκατάσταση της λειτουργίας του φυσιολογικού παγκρέατος, η οποία είναι προβληματική στα άτομα με ΣΔ.

Ο προτεινόμενος ελεγκτής γλυκόζης βασίζεται στη συνδυασμένη χρήση ενός Προβλεπτικού Ελεγκτή (Model Predictive Control - MPC) για την εκτίμηση του βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης και ενός Αναλογικού - Διαφορικού Ελεγκτή (Proportional Derivative Control – PD Control) για τον υπολογισμό του προτεινόμενου ρυθμού έγχυσης γλυκαγόνης. Το μοντέλο προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης - ινσουλίνης που ενσωματώνεται στον MPC ελεγκτή είναι ένα αυτοπαλινδρομικό μοντέλο εξωγενούς εισόδου (Autoregressive Exogenous Input - ARX Model). Ο ελεγκτής δέχεται ως εισόδους προηγούμενες καταγραφές γλυκόζης, προηγούμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και γλυκαγόνης και πληροφορίες για τα λαμβανόμενα γεύματα, και εξάγει κατάλληλο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και γλυκαγόνης. Για την αξιολόγηση της απόδοσης του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης χρησιμοποιήθηκε ο προσομοιωτής UVa T1DM, ο οποίος περιλαμβάνει πληθυσμό 30 εικονικών ασθενών (10 Ενήλικες, 10 Έφηβοι και 10 Παιδιά). Ο ελεγκτής εξετάστηκε ως προς την ικανότητά του να διαχειρίζεται διαταραχές γευμάτων, καταστάσεις νηστείας, καθυστερήσεις λόγω της χρήσης της υποδόριας οδού, ανακρίβειες στις μετρήσεις γλυκόζης και διαφορετική συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης που παρατηρείται μεταξύ των ατόμων με ΣΔΤ1.

Λέξεις κλειδιά

Σακχαρώδης Διαβήτης, Τεχνητό Πάγκρεας, γλυκόζη, ινσουλίνη, γλυκαγόνη, υποδόρια οδός, Αναλογικός - Διαφορικός Έλεγχος, Προβλεπτικός Έλεγχος, αυτοπαλινδρομικό μοντέλο, Διαμερισματικά Μοντέλα

Abstract

The scope of the present thesis is the design, development and evaluation of a glucose control algorithm for patients with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). The hybrid (semi-closed loop) glucose controller is bihormonal, uses the subcutaneous route and provides real time estimations of the appropriate insulin and glucagon infusion rates for T1DM patients applying Continuous Glucose Monitoring Systems (CGMS), Subcutaneous Insulin Infusion Pumps (SIIP) and Subcutaneous Glucagon Infusion Pumps (SGIP). Taking into account that Diabetes Mellitus (DM) is a disease associated with the disorder of glucose metabolism, mainly characterized by elevated blood glucose levels, a glucose control algorithm aims at the regulation and maintenance of blood glucose levels within the physiological range. A glucose controller, a CGMS, a SIIP and a SGIP constitute the main components of the “Artificial Pancreas”, i.e a closed loop glucose control system which aims at the substitution of the physiological pancreas, that does not function properly in the case of DM.

The development of the proposed glucose controller is based on the combined use of Model Predictive Control (MPC) and Proportional Derivative Control (PDC), towards the estimation of the optimal infusion rate of the two control hormones, insulin and glucagon, respectively. An Autoregressive Exogenous Input (ARX) Model is incorporated in the MPC and is utilized for modelling glucose-insulin metabolism. The controller takes into consideration previous glucose records, previous insulin and glucagon infusion rates and meal information, and estimates appropriate insulin and glucagon infusion rates. In order to evaluate the controller’s performance, the UVa T1DM Simulator has been used, featuring 30 virtual patients (10 Adults, 10 Adolescents and 10 Children). Within the framework of several *in silico* experiments, the glucose controller has been tested against its ability to handle meal disturbances, fasting conditions, delays due to the use of the subcutaneous route, inaccuracies due to glucose measurement noise and interpatient variability.

Keywords

Diabetes Mellitus, Artificial Pancreas, glucose, insulin, glucagon, subcutaneous route, Proportional – Derivative (PD) Control, Model Predictive Control (MPC), autoregressive model, Compartmental Models

Ευχαριστίες

Πρώτα από όλα θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα. Κωνσταντίνα Νικήτα για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα, η διερεύνηση του οποίου ενίσχυσε τη γνώση και την αντίληψή μου γύρω από τον χώρο της Βιοϊατρικής Μηχανικής.

Εν συνεχεία, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα. Κωνσταντία Ζαρκογιάννη για τον χρόνο που μου αφιέρωσε και για την παρότρυνσή της να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο ερευνητικό θέμα. Εντούτοις, ευχαριστώ θερμά και τη διδακτορική φοιτήτρια Μαρία Αθανασίου για τη βοήθεια και καθοδήγηση που μου προσέφερε, καθώς και για την άριστη συνεργασία μας καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη στήριξη των επιλογών μου όλα αυτά τα χρόνια, καθώς και για τη βοήθεια που μου προσέφερε, έτσι ώστε να ολοκληρώσω τις σπουδές μου ομαλά και με επιτυχία.

Τέλος, δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τις φίλες και τους φίλους μου, που μαζί τους μοιράστηκα όλες αυτές τις όμορφες και δύσκολες στιγμές των φοιτητικών μου χρόνων, μέσα από μία διαδικασία συζητήσεων, αναζήτησης και αμοιβαίας δοτικότητας, καθιστώντας τα φοιτητικά χρόνια μοναδικά και ανεξίτηλα στη μνήμη μου.

Περιεχόμενα	σελ.
Περίληψη	5
Abstract	6
Ευχαριστίες	7
Περιεχόμενα	9
Υπότιτλοι Εικόνων, Σχημάτων και Χαρτών	11
Υπέρτιτλοι Πινάκων	15
Πρόλογος	17
Κεφάλαιο 1. Μεταβολισμός Γλυκόζης	19
1.1 Εισαγωγή	19
1.2 Ομοιόσταση Γλυκόζης	19
1.3 Σακχαρώδης Διαβήτης	23
1.3.1 Διάγνωση ΣΔ	24
1.3.2 Στατιστικά Στοιχεία του ΣΔ	25
1.3.3 Επιπλοκές ΣΔ	31
Κεφάλαιο 2. Γλυκαιμικός Έλεγχος	35
2.1 Εισαγωγή	35
2.2 Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης	35
2.2.1 Συμβατικές Διατάξεις	35
2.2.2 Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης	36
2.3 Εξωγενής Έγχυση Ινσουλίνης	42
2.3.1 Ημερήσιες Πολλαπλές Ενέσιμες Δόσεις Ινσουλίνης	44
2.3.2 Αντλίες Έγχυσης Ινσουλίνης	45
Κεφάλαιο 3. Τεχνητό Πάγκρεας	49
3.1 Εισαγωγή	49
3.2 Αλγόριθμοι Ελέγχου Γλυκόζης Κλειστού Βρόχου	50
3.2.1 Αναλογικός - Ολοκληρωτικός - Διαφορικός Έλεγχος	51
3.2.2 Προβλεπτικός Έλεγχος	54
3.2.3 Βέλτιστος Γραμμικός Έλεγχος	62
3.2.4 Αυτοσυντονιζόμενος Έλεγχος	64
3.2.5 Ηο Έλεγχος	66
3.2.6 Έλεγχος Βασισμένος σε Ασαφή Λογική	68
3.3 Μοντέλα Μεταβολισμού της Γλυκόζης	70
3.3.1 Μοντέλο Εικονικού Ασθενή	71
3.3.2 Προσομοιωτής UVa T1DM	75

Κεφάλαιο 4. Ανάπτυξη Διορμονικού Συστήματος Ελέγχου Γλυκόζης	77
4.1 Εισαγωγή	77
4.2 Μεθοδολογία	78
4.2.1 Προβλεπτικός Ελεγκτής για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης	78
4.2.2 Αναλογικός - Διαφορικός ελεγκτής για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης γλυκαγόνης	83
4.2.3 Διαχείριση της Διαταραχής του Γεύματος	84
4.2.4 Μέθοδος Συντονισμού Χορήγησης των Ορμονών Ελέγχου	84
Κεφάλαιο 5. Αξιολόγηση	87
5.1 Εισαγωγή	87
5.2 <i>In Silico</i> Αξιολόγηση του Συστήματος Ελέγχου Γλυκόζης	87
5.2.1 Αξιολόγηση του ARX Μοντέλου Πρόβλεψης	87
5.2.2 <i>In Silico</i> Αξιολόγηση του Αλγορίθμου Ελέγχου Γλυκόζης	111
Κεφάλαιο 6. Συμπεράσματα - Μελλοντική Έρευνα	135
6.1 Εισαγωγή	135
6.2 Συμπεράσματα	135
6.3 Μελλοντική Έρευνα	136
Βιβλιογραφία	139

Υπότιτλοι Εικόνων, Σχημάτων και Χαρτών

Εικόνες	σελ.
Εικόνα 2.1: Μέτρηση της συγκέντρωσης γλυκόζης αίματος χρησιμοποιώντας συμβατική διάταξη μέτρησης γλυκόζης (fingerstick)	36
Εικόνα 2.2: Η εξωτερική συσκευή Glucoday, στην οποία εφαρμόζεται ο βιοαισθητήρας και ο τρόπος εφαρμογής της	37
Εικόνα 2.3: Σχηματική απεικόνιση των τμημάτων της συσκευής Glucoday	38
Εικόνα 2.4: Το σύστημα Guardian REAL – Time και ο πομπός MiniLink REAL-Time	39
Εικόνα 2.5: Το σύστημα Eversense CGM	40
Εικόνα 2.6: Η συσκευή Cygnus Gluco Watch (αριστερά) και ο αισθητήρας γλυκόζης (δεξιά)	42
Εικόνα 2.7: Η συσκευή Pendra	42
Εικόνα 2.8: Στυλό ινσουλίνης (Insulin Pen)	44
Εικόνα 2.9: Συσκευή χορήγησης ινσουλίνης με τη μορφή πίδακα υψηλής πίεσης (Jet Injector)	45
Εικόνα 2.10: Αντλία ινσουλίνης	46
Εικόνα 2.11: Αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης (A,B) και αισθητήρας συνεχούς μέτρησης γλυκόζης (C,D)	47
Εικόνα 3.1: Το υβριδικό σύστημα της Medtronic	53
Εικόνα 3.2: Το διορμονικό σύστημα κλειστού βρόχου που χρησιμοποιεί τον ελεγκτή PD με εξασθένιση μνήμης	54
Σχήματα	σελ.
Σχήμα 1.1: Διάγραμμα μεταβολισμού γλυκόζης με την ινσουλίνη και τη γλυκαγόνη να καθορίζουν τα επίπεδα γλυκόζης	21
Σχήμα 1.2: Βιολογικές δράσεις των GLP-1 και GIP σε διάφορα όργανα και ιστούς. Το πεπτίδιο GLP-1 δρα κυρίως στα παγκρεατικά νησίδια αυξάνοντας την έκκριση ινσουλίνης και μειώνοντας την έκκριση γλυκαγόνης. Η αναστολή της γαστρικής κένωσης, η μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και η αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τον λιπώδη ιστό και τους μύες οδηγούν σε μείωση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα. Το πεπτίδιο GIP δρα κυρίως στα β-κύτταρα και ρυθμίζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων	22
Σχήμα 1.3: Η συχνότητα εμφάνισης ΣΔ με βάση την ηλικία και το φύλλο κατά τη διάρκεια του έτους 2017	27
Σχήμα 1.4: Συνολικός αριθμός ενηλίκων με ΣΔ ηλικίας 20-79 ετών	27
Σχήμα 1.5: Οι συνολικές δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης ατόμων με ΣΔ ηλικίας 20-79 ετών	31

Σχήμα 1.6: Εικονική αναπαράσταση των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ	33
Σχήμα 3.1: Σχηματικό διάγραμμα τεχνητού παγκρέατος	49
Σχήμα 3.2: Σχηματικό διάγραμμα ενός PID ελεγκτή	51
Σχήμα 3.3: Βασική δομή MPC ελεγκτή	55
Σχήμα 3.4: Η βασική δομή του H_{∞} προβλήματος	66
Σχήμα 4.1: Σύστημα Ελέγχου Γλυκόζης με χρήση MPC ελεγκτή για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης και PD ελεγκτή για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης γλυκαγόνης	78
Σχήμα 5.1: Κλασικές Καμπύλες Clarke	88
Σχήμα 5.2: Καμπύλες Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 10 Ενηλίκων με χρονικό ορίζοντα προβλέψεων (i) 5 λεπτά, (ii) 30 λεπτά, (iii) 60 λεπτά	89
Σχήμα 5.3: Καμπύλες Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 10 Εφήβων με χρονικό ορίζοντα προβλέψεων (i) 5 λεπτά, (ii) 30 λεπτά, (iii) 60 λεπτά	90
Σχήμα 5.4: Καμπύλες Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 10 Παιδιών με χρονικό ορίζοντα προβλέψεων (i) 5 λεπτά, (ii) 30 λεπτά, (iii) 60 λεπτά	90
Σχήμα 5.5: Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τους Ενήλικες 1 έως 3 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών	91
Σχήμα 5.6: Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τους Ενήλικες 1 έως 2 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 60 λεπτών	94
Σχήμα 5.7: Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τον Έφηβο 1 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών	97
Σχήμα 5.8: Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τους Εφήβους 1 έως 3 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 60 λεπτών	101
Σχήμα 5.9: Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τα Παιδιά 1 έως 2 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών	104
Σχήμα 5.10: Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για το Παιδί 1 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 60 λεπτών	107
Σχήμα 5.11: Control Variability Grid Analysis (CVGA)	112
Σχήμα 5.12: Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τους Ενήλικες 1 έως 2. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη), υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)	113
Σχήμα 5.13: Γραφική παράσταση της CVGA για τους 10 Ενήλικες	118
Σχήμα 5.14: Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τους Εφήβους 1 έως 2. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη),	

υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)	120
Σχήμα 5.15: Γραφική παράσταση της CVGA για τους 10 Εφήβους	125
Σχήμα 5.16: Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τα Παιδιά 1 έως 2. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη), υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)	127
Σχήμα 5.17: Γραφική παράσταση της CVGA για τα 10 Παιδιά	132
Χάρτες	σελ.
Χάρτης 1.1: Εκτιμώμενος αριθμός ανθρώπων (ηλικίας 20-79 ετών) με ΣΔ παγκοσμίως ανά περιοχή το έτος 2017 και 2045	25
Χάρτης 1.2: Εκτιμώμενος αριθμός ενηλίκων ηλικίας 20-79 ετών που ζουν με ΣΔ κατά τη διάρκεια του έτους 2017	26
Χάρτης 1.3: Άτομα ηλικίας 20-79 ετών με μη διαγνωσμένο ΣΔ ανά τον κόσμο κατά τη διάρκεια του έτους 2017	29
Χάρτης 1.4: Ποσοστό (%) ανθρώπων που πέθαναν από ΣΔ το 2017 πριν την ηλικία των 60 ετών	30

Υπέριτλοι Πινάκων

σελ.

Πίνακας 1.1: Περιπτώσεις μη διαγνωσμένου ΣΔ σε άτομα ηλικίας 20-79 ετών ανά περιοχή κατά τη διάρκεια του έτους 2017	28
Πίνακας 1.2: Περιπτώσεις μη διαγνωσμένου ΣΔ σε άτομα ηλικίας 20-79 ετών σε κατηγορίες ανάλογα με το εισόδημα κατά τη διάρκεια του έτους 2017	28
Πίνακας 1.3: Ποσοστό (%) ανθρώπων που πέθαναν από ΣΔ το 2017 πριν την ηλικία των 60 ετών	30
Πίνακας 2.1: Οι πιο συνηθισμένοι τύποι ινσουλίνης	43
Πίνακας 4.1: Οι τιμές των παραμέτρων της συνάρτησης κόστους του βελτιστοποιητή για τους Ενήλικες, τους Εφήβους και τα Παιδιά	81
Πίνακας 4.2: Οι τιμές των παραμέτρων του PD ελεγκτή για τους Ενήλικες, τους Εφήβους και τα Παιδιά	83
Πίνακας 4.3: Η αναπροσαρμογή της παραμέτρου Ge μετά τη χορήγηση γλυκαγόνης, βάσει της ευαισθησίας στη γλυκαγόνη που χαρακτηρίζει τον κάθε εικονικό ασθενή της εκάστοτε ηλικιακής ομάδας	85
Πίνακας 5.1: Προφίλ ημερήσιων γευμάτων	87
Πίνακας 5.2: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του ARX μοντέλου	89
Πίνακας 5.3: Ποσοστά στις ζώνες των καμπυλών Clarke	90
Πίνακας 5.4: Αποτελέσματα αριθμητικών δεικτών ελέγχου γλυκόζης για τους 10 Ενήλικες	119
Πίνακας 5.5: Αποτελέσματα αριθμητικών δεικτών ελέγχου γλυκόζης για τους 10 Εφήβους	126
Πίνακας 5.6: Αποτελέσματα αριθμητικών δεικτών ελέγχου γλυκόζης για τα 10 Παιδιά	133

Πρόλογος

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μία πολυπαραγοντική διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών, που το κύριο χαρακτηριστικό της είναι η αδυναμία ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης αίματος εντός των φυσιολογικών ορίων. Οφείλεται, είτε σε ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης (ΣΔ τύπου 1), είτε σε μειωμένη ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη (ΣΔ τύπου 2). Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα οδηγούν σε μία σειρά σοβαρών βραχυπρόθεσμων αλλά και μακροπρόθεσμων επιπλοκών, οι οποίες μπορούν να αποφευχθούν με τακτικό γλυκαιμικό έλεγχο, ελαχιστοποιώντας τα επεισόδια υπεργλυκαιμιών και υπογλυκαιμιών. Προς την κατεύθυνση αυτή, αναπτύχθηκαν διατάξεις συνεχούς μέτρησης γλυκόζης και αντλίες έγχυσης ινσουλίνης, η συνδυασμένη χρήση των οποίων επιτρέπει συνεχή γλυκαιμικό έλεγχο, ο οποίος εξαρτάται, τόσο από το ιατρικό προσωπικό, όσο και από τον ίδιο τον ασθενή, καθώς ο ίδιος θα πρέπει να πραγματοποιεί κατάλληλες δράσεις σε περίπτωση που τα επίπεδα γλυκόζης βρίσκονται εκτός των φυσιολογικών ορίων. Με στόχο την ανάπτυξη ενός αυτοματοποιημένου συστήματος ελέγχου γλυκόζης, που θα απαιτεί καμία ή ελάχιστη παρέμβαση από τον χρήστη, η έρευνα στρέφεται στην υλοποίηση του «Τεχνητού Παγκρέατος», το οποίο αποτελείται από μία διάταξη συνεχούς μέτρησης γλυκόζης, μία αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης, μία αντλία συνεχούς έγχυσης γλυκαγόνης εάν πρόκειται για διορμονικό σύστημα και έναν αλγόριθμο ελέγχου γλυκόζης, ο οποίος ουσιαστικά κλείνει τον βρόχο.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, σχεδιάστηκε, αναπτύχθηκε και αξιολογήθηκε ένα σύστημα ελέγχου γλυκόζης, βάσει του οποίου εκτιμώνται βέλτιστοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης και γλυκαγόνης, λαμβάνοντας υπόψη προηγούμενες μετρήσεις γλυκόζης, προηγούμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και γλυκαγόνης και πληροφορίες αναφορικά με την ποσότητα των υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα, στοχεύοντας στη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος εντός των φυσιολογικών ορίων. Η εργασία διαρθρώνεται ως εξής:

Στο **Κεφάλαιο 1** περιγράφεται ο μεταβολισμός της γλυκόζης, καθώς και η παθολογική κατάσταση του ΣΔ, ενώ παράλληλα αναφέρονται οι κύριες κατηγορίες της ασθένειας, στατιστικά και επιδημιολογικά στοιχεία όσον αφορά τον ΣΔ και τέλος, οι επιπλοκές του.

Το **Κεφάλαιο 2** αφορά στον γλυκαιμικό έλεγχο και παραθέτει μία σειρά από τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη διατάξεων μέτρησης γλυκόζης και συσκευών έγχυσης ινσουλίνης, με σκοπό να επιτευχθεί η υλοποίηση του «Τεχνητού Παγκρέατος», ενώ παράλληλα παρουσιάζονται κάποια από τα εμπορικά διαθέσιμα μοντέλα.

Το **Κεφάλαιο 3** περιγράφει το «Τεχνητό Πάγκρεας» και αποτελεί βιβλιογραφική επισκόπηση των μεθοδολογιών που έχουν προταθεί, με σκοπό την υλοποίηση αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης. Επίσης, περιγράφονται υπολογιστικά μοντέλα εικονικών ασθενών με ΣΔ τύπου 1, τα οποία χρησιμοποιούνται για την *in silico* αξιολόγηση των ελεγκτών γλυκόζης.

Στο **Κεφάλαιο 4** περιγράφεται η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε προς την ανάπτυξη του συστήματος ελέγχου γλυκόζης για άτομα με ΣΔ τύπου 1. Ο βέλτιστος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης υπολογίζεται μέσω ενός Προβλεπτικού Ελεγκτή, ενώ η εκτίμηση της χορηγούμενης γλυκαγόνης πραγματοποιείται μέσω ενός Αναλογικού - Διαφορικού ελεγκτή.

Στο **Κεφάλαιο 5** παρατίθενται τα αποτελέσματα της *in silico* αξιολόγησης του προτεινόμενου συστήματος ελέγχου γλυκόζης.

Τέλος, στο **Κεφάλαιο 6** παρουσιάζονται τα συμπεράσματα και οι κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα που προκύπτουν από την εργασία.

Κεφάλαιο 1

Μεταβολισμός Γλυκόζης

1.1 Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι μία από τις πιο κοινές χρόνιες ασθένειες και αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας στον παγκόσμιο πληθυσμό. Πρόκειται για μία μεταβολική ασθένεια η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης του σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) και διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, είτε ως αποτέλεσμα ελαττωμένης έκκρισης ινσουλίνης, είτε λόγω ελάττωσης της ευαισθησίας των κυττάρων του σώματος στην ινσουλίνη.

Συγκεκριμένα, η γλυκόζη αποτελεί τη σημαντικότερη πηγή ενέργειας για τον οργανισμό, καθώς μέσω της διάσπασής της παράγονται ενώσεις με δεσμούς υψηλής χημικής ενέργειας. Η ινσουλίνη πρόκειται για μία πεπτιδική ορμόνη, που παράγεται και εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και η οποία μαζί με άλλες ορμόνες, όπως η γλυκαγόνη διατηρούν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα εντός των φυσιολογικών ορίων και είναι απαραίτητες για τη μεταφορά γλυκόζης στα κύτταρα. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η ινσουλίνη παίζει ρόλο-κλειδί, βοηθώντας τη γλυκόζη να εισέλθει στα κύτταρα, εξασφαλίζοντάς τους ενέργεια. Στην περίπτωση, όμως, που κάποιος έχει διαβήτη, η γλυκόζη, εξαιτίας της έλλειψης ινσουλίνης, δεν καταφέρνει να εισέλθει στα κύτταρα με αποτέλεσμα να αυξάνεται το ποσοστό της στο αίμα.

1.2 Ομοίωση Γλυκόζης

Κύριες πηγές ενέργειας του ανθρώπινου οργανισμού αποτελούν τα σάκχαρα και τα λιπαρά οξέα, τα οποία εισάγονται σε αυτόν με τη μορφή τροφής ή με το οξυγόνο, ενώ σε περιόδους ασιτίας τα αμινοξέα είναι η κύρια πηγή ενέργειας. Ο ανθρώπινος οργανισμός καταναλώνει ενέργεια με κάθε κίνηση του σώματος, απλά άλλοτε περισσότερη και άλλοτε λιγότερη. Κάθε τροφή μετατρέπεται σε γλυκόζη, η οποία απορροφάται από το έντερο και μέσω της κυκλοφορίας του αίματος καταλήγει σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού από τα οποία τελικά χρησιμοποιείται για την παραγωγή ενέργειας. Η γλυκόζη είναι το μόνο θρεπτικό συστατικό που χρησιμοποιείται από τα εγκεφαλικά κύτταρα και το κεντρικό νευρικό σύστημα υπό φυσιολογικές συνθήκες. Παράγεται, είτε από τη διαδικασία της γλυκογένεσης, είτε από τη διαδικασία της γλυκογονόλυσης. Ακόμα, παράγεται από το έντερο μετά τη λήψη του γεύματος. Ο οργανισμός έχει ως στόχο να διατηρεί εντός φυσιολογικών ορίων την ποσότητα γλυκόζης που παρέχεται στα κύτταρα. Όταν υπάρχει περίσσεια γλυκόζης, η περισσευούμενη αυτή ποσότητα αποθηκεύεται στους μύες και το ήπαρ, με τη μορφή γλυκαγόνου κατά τη διαδικασία της γλυκογένεσης. Αντιθέτως, όταν παρατηρείται έλλειψη γλυκόζης, είτε ξεκινά η διάσπαση του αποθηκευμένου στο ήπαρ γλυκαγόνου σε γλυκόζη κατά τη διάρκεια της γλυκογονόλυσης, είτε παράγεται γλυκόζη και από άλλα οργανικά μόρια, όπως το πυροσταφυλικό οξύ, η γλυκερόλη, η λακτόζη και τα αμινοξέα κατά τη διάρκεια της γλυκονεογένεσης. Η διαδικασία της γλυκογονόλυσης και της γλυκονεογένεσης ελέγχονται κατά ένα βαθμό από τη γλυκαγόνη, μία ορμόνη που παράγεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος. Κατά τις 8-12 ώρες της κατάστασης νηστείας, η κύρια πηγή γλυκόζης είναι η γλυκογονόλυση. Για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα νηστείας, η γλυκόζη απελευθερώνεται από το ήπαρ μέσω της γλυκονεογένεσης.

Προκειμένου τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα να παραμείνουν σταθερά και εντός των φυσιολογικών ορίων, ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει πολλές ορμόνες για τον έλεγχο και τη

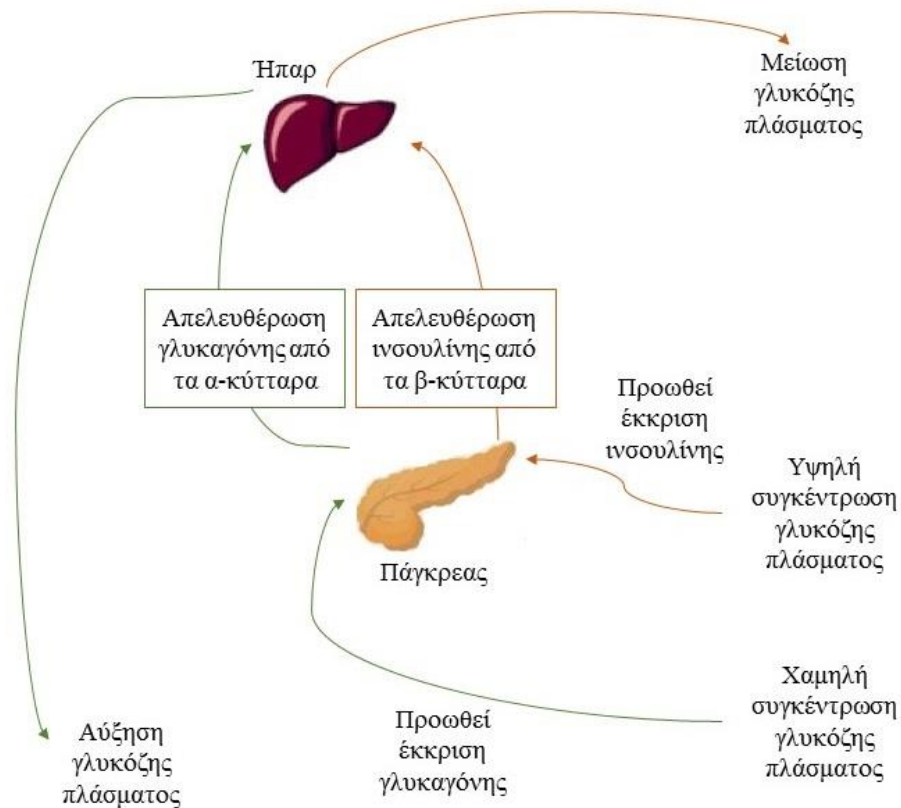
ρύθμιση των επιπέδων αυτών όπως, η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη, η αμυλίνη, η GLP-1 (παρόμοιο με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο 1) και η GIP (εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινοτρόπο πεπτίδιο). Ο ρόλος της κάθε ορμόνης στο μηχανισμό ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης αναλύεται παρακάτω.

Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη είναι μία μικρή πρωτεΐνη, η οποία αποτελείται από μία α -αλυσίδα 21 αμινοξικών καταλοίπων που είναι συνδεδεμένη με μία β -αλυσίδα 30 αμινοξικών καταλοίπων με δυο δισουλφιδικές γέφυρες [1]. Παράγεται στην ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος και συγκεκριμένα, από ομάδες κυττάρων που ονομάζονται νησίδια του Langerhans. Παίζει πρωτεύοντα ρόλο στο μεταβολισμό των υδατανθράκων (σακχάρων) του οργανισμού. Η ινσουλίνη δρα σε όλους τους ιστούς του σώματος, ιδιαίτερα όμως στο ήπαρ, στους μυς και στο λιπώδη ιστό, βοηθώντας στην πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ινσουλίνη εκκρίνεται, έτσι ώστε να επαναφέρει τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης που προκύπτουν μετά από τα γεύματα εντός των επιπέδων ευγλυκαιμίας. Απελευθερώνεται μόνο όταν η συγκέντρωση γλυκόζης ξεπερνάει τα 3.3 mmol/L. Αν και η γλυκόζη αποτελεί βασικό ερέθισμα για την απελευθέρωση της ινσουλίνης, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που προκαλούν την έκκρισή της, όπως οι GLP-1 και GIP, που εκκρίνονται από το έντερο κατά τη διάρκεια της λήψης του γεύματος.

Γλυκαγόνη

Η γλυκαγόνη είναι μία πρωτεΐνη που αποτελείται από 29 αμινοξέα [2]. Η ινσουλίνη ρυθμίζει τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα σε συνεργασία με τη γλυκαγόνη. Αυτές οι δύο ορμόνες παράγονται ενδοκρινικά στο πάγκρεας με τη διαφορά ότι η γλυκαγόνη παράγεται από τα α -κύτταρα του παγκρέατος στα νησίδια του Langerhans. Ο μηχανισμός δράσης τους είναι ακριβώς αντίστροφος, δηλαδή ο κύριος ρόλος της γλυκαγόνης είναι η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα σε καταστάσεις υπογλυκαιμίας, για αυτό μπορούμε να πούμε ότι αλληλορυθμίζονται μεταξύ τους. Η ινσουλίνη έχει αναβολική δράση και η γλυκαγόνη καταβολική. Είναι απαραίτητη η ισορροπία ανάμεσα στις δύο ορμόνες, γιατί έτσι εξασφαλίζεται η καλή λειτουργία του οργανισμού. Η γλυκαγόνη κινείται σε δύο άξονες όσον αφορά τον μεταβολισμό της γλυκόζης: αφενός διεγείρει το ήπαρ και τους μύες, έτσι ώστε να διασπάσει το αποθηκευμένο γλυκαγόνο και να απελευθερωθεί γλυκόζη και αφετέρου αυξάνει τη γλυκονεογένεση στο ήπαρ και στους νεφρούς. Και οι δύο αυτές διαδικασίες αυξάνουν τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα. Στους υγιείς οργανισμούς, τα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκαγόνης αντισταθμίζονται στην κυκλοφορία του αίματος. Ύστερα από κάθε λήψη γεύματος, ο οργανισμός απορροφά γλυκόζη, αμινοξέα και άλλες ουσίες που προκύπτουν από την κατανάλωση τροφής. Τότε, διεγείρονται τα β -κύτταρα του παγκρέατος και εκκρίνουν ινσουλίνη, ενώ τα α -κύτταρα αποτρέπουν τη χορήγηση γλυκαγόνης. Επομένως, η ποσότητα ινσουλίνης στο αίμα αυξάνεται και έτσι τα επίπεδα γλυκόζης διατηρούνται εντός των φυσιολογικών ορίων, αποφεύγοντας τις καταστάσεις υπεργλυκαιμίας. Σε κατάσταση νηστείας, η συγκέντρωση γλυκόζης είναι χαμηλή. Για τον λόγο αυτό, διεγείρονται τα α -κύτταρα του παγκρέατος και απελευθερώνουν γλυκαγόνη, ενώ τα β -κύτταρα εμποδίζουν την έκκριση ινσουλίνης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της γλυκαγόνης και κατ' επέκταση την αύξηση της συγκέντρωσης γλυκόζης, έτσι ώστε να αποφεύγονται οι καταστάσεις υπογλυκαιμίας και να διατηρείται μία ισορροπία στον οργανισμό. Στα άτομα που πάσχουν από ΣΔ, έχει παρατηρηθεί ανεπαρκής αναστολή της μεταγευματικής έκκρισης γλυκαγόνης, με συνέπεια την αύξηση παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ.



Σχήμα 1.1: Διάγραμμα μεταβολισμού γλυκόζης με την ινσουλίνη και τη γλυκαγόνη να καθορίζουν τα επίπεδα γλυκόζης

Αμυλίνη

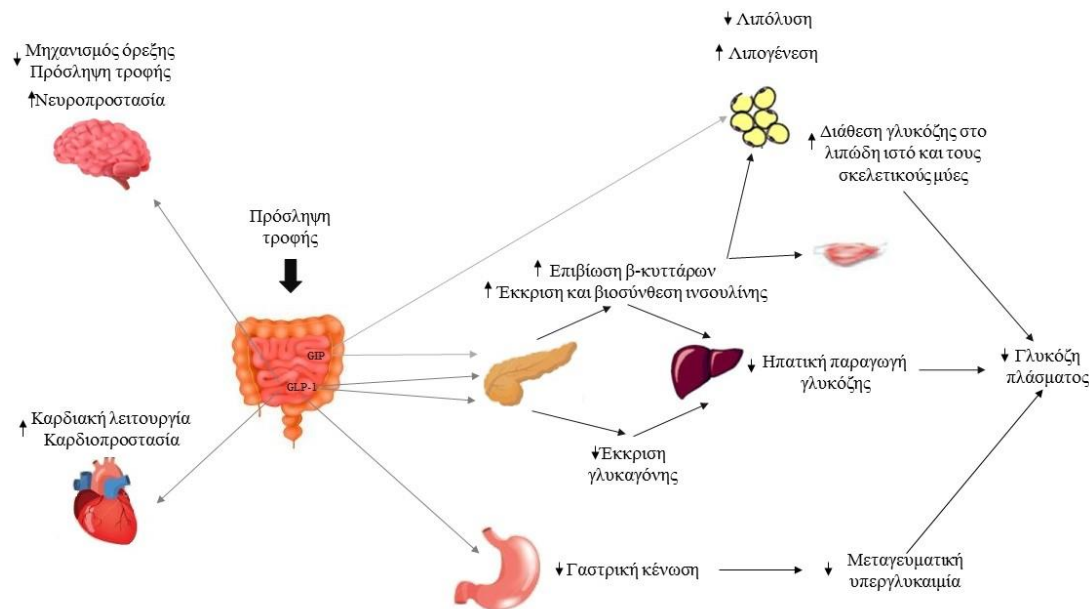
Η αμυλίνη είναι μία πεπτιδική ορμόνη που αποτελείται από 37 αμινοξέα. Ανακαλύφθηκε το 1987 και εκκρίνεται μαζί με την ινσουλίνη από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, σαν απάντηση σε γευματικά ερεθίσματα. Από διάφορες μελέτες προκύπτει ότι η αμυλίνη ρυθμίζει την είσοδο της γλυκόζης στην κυκλοφορία, καθυστερώντας την άφιξη της τροφής στο έντερο και έτσι την εμφάνιση της εξωγενούς γλυκόζης, καταστέλλοντας επίσης την έκκριση του γλυκαγόνου στη μεταγευματική περίοδο. Η αμυλίνη κυκλοφορεί σε συγκεντρώσεις μετρούμενες σε Pico mole: σε φυσιολογικούς ανθρώπους, η αμυλίνη πλάσματος νηστείας είναι 4-8 pmol/L, αυξανόμενη σε 15-25 pmol/L ακολουθώντας ένα γεύμα. Αποτελέσματα μελετών υποστηρίζουν την άποψη ότι η αμυλίνη συμπληρώνει τη δράση της ινσουλίνης στο μεταβολισμό της γλυκόζης, ρυθμίζοντας την είσοδό της μέσω δύο κυρίως μηχανισμών. Πρώτον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η αμυλίνη καθυστερεί την προώθηση των τροφών στο λεπτό έντερο και έτσι τροποποιεί την είσοδο της γλυκόζης, της προερχόμενης από το γεύμα, στην κυκλοφορία. Πιο πρόσφατα καταδείχθηκε ότι η αμυλίνη μπορεί επίσης να καταστείλει την έκκριση του μεταγευματικού γλυκαγόνου και αυτό μπορεί με τη σειρά του να βοηθάει στην ελάττωση της παραγωγής της ηπατικής γλυκόζης. Η ανεπάρκεια της αμυλίνης σε άτομα με διαβήτη, μπορεί να οδηγήσει στην επιτάχυνση της απορρόφησης της εξωγενούς γλυκόζης και στην απώλεια καταστολής της παραγωγής της ηπατικής γλυκόζης, με αποτέλεσμα τη μεγάλη είσοδό της στην κυκλοφορία. Αυτές οι διαταραχές οδηγούν μετά σε χρόνια υπεργλυκαιμία, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της

μεταγενματικής περιόδου, που παρατηρείται σε ασθενείς με διαβήτη, παρά την ινσουλinoθεραπεία [3].

GLP-1 και GIP

Οι ινκρετίνες είναι πεπτιδία που εκκρίνονται από τον εντερικό βλεννογόνο και προκαλούν την έκκριση ινσουλίνης μετά τη λήψη τροφής [4]. Οι δύο βασικές ινκρετίνες είναι το προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο-1 (GLP-1) και το εξαρτώμενο από τη γλυκόζη πολυπεπτίδιο απελευθέρωσης ινσουλίνης (GIP). Οι βασικές λειτουργίες τους είναι η γλυκοεξαρτώμενη διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης και η προστασία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Το GLP-1 καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης από το πάγκρεας, καθυστερεί τη γαστρική κένωση και επιταχύνει το αίσθημα κορεσμού. Ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα GLP-1, ενώ η εξωγενής χορήγηση της ορμόνης με συνεχή έγχυση αποκαθιστά τα επίπεδα γλυκόζης παρόμοια με εκείνα ενός μη διαβητικού ασθενούς. Το GIP, από τη μεριά του, διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα μόνο όταν τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος είναι υψηλά. Πέρα από την έκκριση ινσουλίνης, το GIP έχει ιδιαίτερη συμμετοχή στο μεταβολισμό των λιπιδίων και οι κύριες δράσεις του είναι η μετατροπή των ελεύθερων λιπαρών οξέων σε τριγλυκερίδια και η ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λίπωσης. Επίσης, προκαλεί τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων, δεν επιδρά όμως στην έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα [5].

Επομένως, συμπεραίνουμε ότι η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων αποτελεί μία πολύπλοκη διαδικασία, η οποία επηρεάζεται από πολλές ορμόνες, οι συγκεντρώσεις των οποίων πρέπει να βρίσκονται σε ισορροπία, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται ένας ομαλός γλυκαιμικός έλεγχος.



Σχήμα 1.2: Βιολογικές δράσεις των GLP-1 και GIP σε διάφορα όργανα και ιστούς. Το πεπτίδιο GLP-1 δρα κυρίως στα παγκρεατικά νησίδια αυξάνοντας την έκκριση ινσουλίνης και μειώνοντας την έκκριση γλυκαγόνης. Η αναστολή της γαστρικής κένωσης, η μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και η αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τον λιπώδη ιστό και τους μύες οδηγούν σε μείωση των μεταγενματικών επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα. Το πεπτίδιο GIP δρα κυρίως στα β-κύτταρα και ρυθμίζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων [5]

1.3 Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί ομάδα μεταβολικών παθήσεων που χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία ως συνέπεια διαταραχών στην έκκριση ινσουλίνης, στη δράση της ή και στα δύο. Η χρόνια υπεργλυκαιμία στο ΣΔ σχετίζεται με την πρόκληση μακροχρόνιων βλαβών, δυσλειτουργίας ή ανεπάρκειας διαφόρων οργάνων, και ιδιαίτερα των οφθαλμών, των νεφρών, των νεύρων, της καρδιάς και των αγγείων. Μία ποικιλία παθογενετικών μηχανισμών εμπλέκεται στην ανάπτυξη του ΣΔ, η οποία περιλαμβάνει την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, με επακόλουθο την ινσουλινοανεπάρκεια και τις διαταραχές που οδηγούν σε ινσουλινοαντίσταση. Οι διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, του λίπους και των πρωτεϊνών που παρατηρούνται στο ΣΔ προέρχονται από την ανεπαρκή δράση της ινσουλίνης στους ιστούς-στόχους, είτε λόγω ανεπαρκούς έκκρισής της, είτε λόγω ελαττωμένης ανταπόκρισης των ιστών στην κυκλοφορούσα ινσουλίνη. Συχνά οι ανωτέρω διαταραχές συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή, χωρίς να μπορεί να καθοριστεί με σαφήνεια ποια διαταραχή αποτελεί την κύρια αιτία της υπεργλυκαιμίας.

Η συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων με ΣΔ ανήκει σε 2 μεγάλες αιτιοπαθογενετικές κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία, στο ΣΔ τύπου 1, παρατηρείται πλήρης έλλειψη ινσουλίνης. Στη δεύτερη και πιο συχνή κατηγορία, στο ΣΔ τύπου 2, ως κύριο αίτιο θεωρείται ο συνδυασμός αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και ανεπαρκούς έκκρισης της ορμόνης από το πάγκρεας.

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

Αυτός ο τύπος ΣΔ που αφορά μόνο το 5-10% των ασθενών με ΣΔ και αναφέρεται, επίσης, ως ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ, ΣΔ τύπου 1 ή νεανικός ΣΔ, προκαλείται από αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος [6]. Σε αυτόν τον τύπο ΣΔ, η συχνότητα καταστροφής των β-κυττάρων ποικίλλει από ταχεία, ιδίως σε νηπιακή και παιδική ηλικία, μέχρι βραδεία, ιδίως στους ενήλικες. Σε μερικούς ασθενείς, ιδίως παιδιά και εφήβους, η κετοξέωση αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση του ΣΔ. Άλλοι ασθενείς παρουσιάζουν μέτριας βαρύτητας υπεργλυκαιμία νηστείας ή/και κετοξέωση. Αντίθετα, άλλοι ασθενείς, κυρίως ενήλικες, διατηρούν κάποια υπολειμματική λειτουργία των β-κυττάρων, ικανή να τους προφυλάξει από την εμφάνιση κετοξέωσης για αρκετά χρόνια, αν και τελικά χρειάζονται ινσουλίνη για την επιβίωσή τους. Η αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων αποδίδεται σε πολλαπλούς γενετικούς παράγοντες, ενώ επίσης επηρεάζεται και από περιβαλλοντικούς παράγοντες που δεν έχουν όμως ακόμη πλήρως διευκρινισθεί.

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Αυτός ο τύπος ΣΔ που αφορά περίπου το 90-95% των ασθενών με ΣΔ και αναφέρεται, επίσης, ως μη ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ, ΣΔ τύπου 2 ή ΣΔ των ενηλίκων, χαρακτηρίζεται κατά κύριο λόγο από αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, η οποία συνοδεύεται από ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης. Η πλειονότητα των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 είναι υπέρβαροι. Είναι γνωστό ότι η ίδια η παχυσαρκία ενοχοποιείται για πρόκληση κάποιου βαθμού ινσουλινοαντίστασης. Επίσης, ασθενείς φυσιολογικού σωματικού βάρους μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη κατανομή του λίπους στην κοιλιακή χώρα. Η κετοξέωση σπάνια εμφανίζεται αυτόματα, ενώ συνήθως προκαλείται από συνυπάρχουσα παθολογική διεργασία, όπως λοίμωξη. Η διάγνωση συχνά καθυστερεί για πολλά χρόνια, καθώς η υπεργλυκαιμία εγκαθίσταται βαθμιαία και στα αρχικά στάδια δεν είναι τόσο σοβαρή, ώστε να προκαλέσει την κλασική κλινική εικόνα του ΣΔ που θα θέσει την υπόνοια παρουσίας της νόσου. Αν και τα επίπεδα ινσουλίνης σε αυτούς τους

ασθενείς είναι φυσιολογικά ή/και αυξημένα, η σχετικά υψηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα θα έπρεπε αναλογικά να οδηγήσει σε ακόμη μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης, στην περίπτωση που ο μηχανισμός έκκρισης της ορμόνης διατηρούνταν φυσιολογικός. Επομένως, η έκκριση ινσουλίνης είναι διαταραγμένη και αδυνατεί να αντιροπήσει τις ανάγκες που προκύπτουν λόγω της ινσουλινοαντίστασης. Η τελευταία μπορεί να βελτιωθεί με την ελάττωση του σωματικού βάρους ή/και τη χορήγηση υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών παραγόντων, χωρίς όμως να προσεγγίζεται το φυσιολογικό. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας, την παρουσία παχυσαρκίας και την έλλειψη σωματικής άσκησης. Πιο συχνά προσβάλλει γυναίκες με ΣΔ κύησης και ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία, ενώ η συχνότητά του ποικίλλει στις εθνικές/φυλετικές υποομάδες. Επίσης, χαρακτηρίζεται από υψηλή γενετική προδιάθεση, μεγαλύτερη από αυτή του αυτοάνοσου ΣΔ τύπου 1, η οποία όμως είναι αρκετά σύνθετη και δεν έχει πλήρως διερευνηθεί [6].

Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης

Ο ΣΔ κύησης χαρακτηρίζεται από οποιοδήποτε βαθμό διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη που πρωτοεμφανίζεται ή πρωτοδιαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Η ταξινόμηση ισχύει ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας που θα ακολουθηθεί (χορήγηση ινσουλίνης ή δίαιτα) και από τη διατήρηση της υπεργλυκαιμίας μετά τον τοκετό. Ωστόσο, δεν αποκλείεται η πιθανότητα μη διάγνωσης γλυκόζης που προϋπήρχε της κύησης ή ξεκίνησε ταυτόχρονα με αυτή. Επιδείνωση της διαταραχής ανοχής γλυκόζης παρατηρείται φυσιολογικά κατά τη διάρκεια της κύησης, ιδίως στο τρίτο τρίμηνο [6].

1.3.1 Διάγνωση ΣΔ

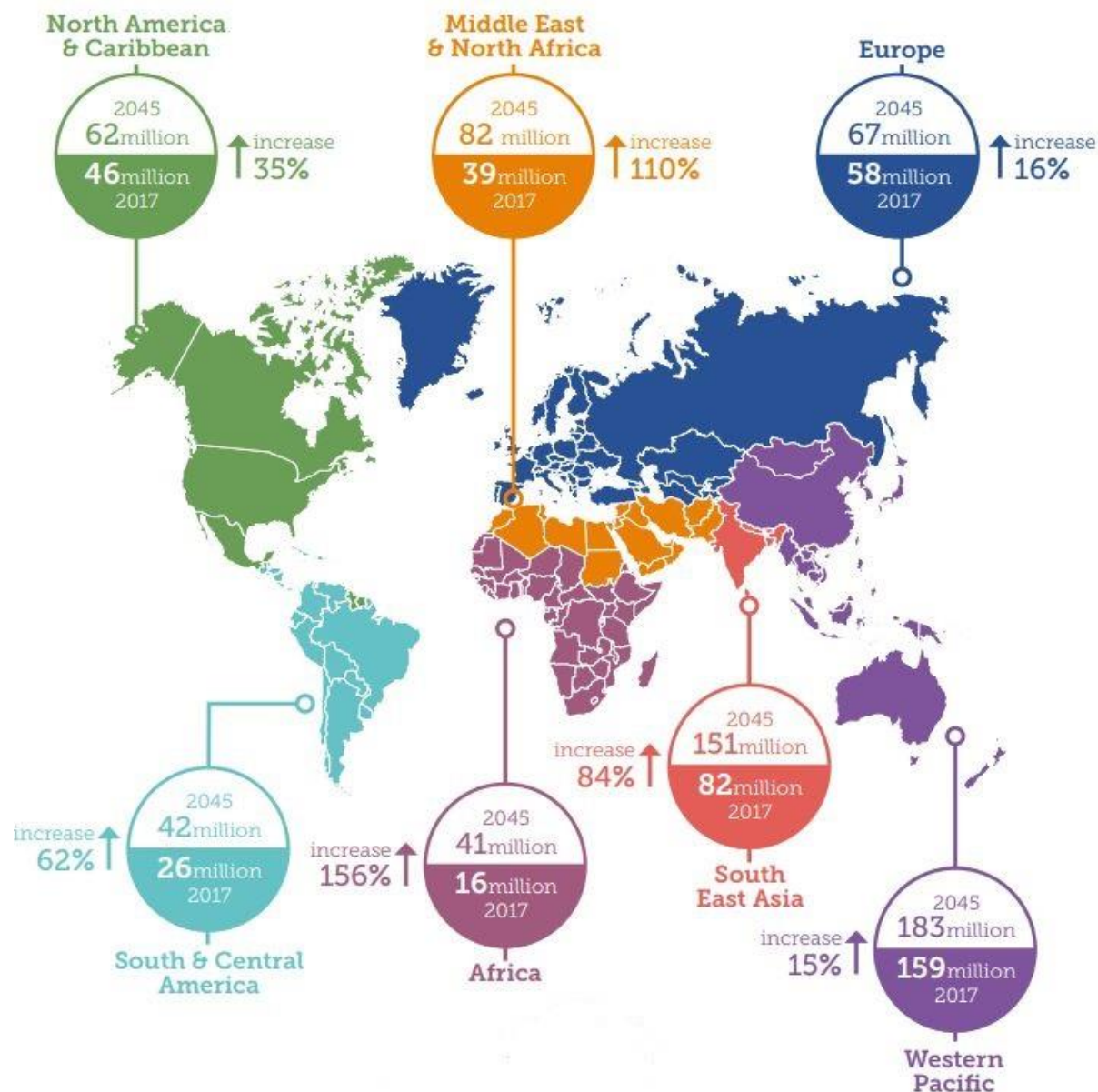
Η διάγνωση του ΣΔ τίθεται όταν ισχύει τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια [7]:

- Μετά από νηστεία 8 ωρών, η τιμή της γλυκόζης νηστείας πλάσματος είναι μεγαλύτερη ή ίση με 126 mg/dl.
- Εμφάνιση συμπτωμάτων υπεργλυκαιμίας, όπως η πολουρία, η πολυδιψία και η ανεξήγητη απώλεια σωματικού βάρους και τυχαία τιμή γλυκόζης μεγαλύτερη ή ίση με 200 mg/dl. Ως τυχαία τιμή γλυκόζης θεωρείται οποιαδήποτε στιγμή του 24-ώρου ανεξάρτητα από την ώρα που παρήλθε από τη λήψη τροφής.
- Η τιμή της γλυκόζης πλάσματος είναι μεγαλύτερη ή ίση με 200 mg/dl, αφού παρέλθουν 2 ώρες μετά από τη λήψη γλυκόζης 75 g κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη.

Ένας άλλος χρήσιμος δείκτης είναι η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c).

Δε χρησιμοποιείται για τη διάγνωση του ΣΔ, αλλά για την παρακολούθηση της ρύθμισης του σακχάρου αίματος, αφού αντικατοπτρίζει τη μέση τιμή σακχάρου αίματος τους τελευταίους 3 μήνες πριν την εξέταση. Τιμές HbA1c < 6% θεωρούνται ενδεικτικές καλού γλυκαιμικού ελέγχου.

1.3.2 Στατιστικά στοιχεία του ΣΔ



Χάρτης 1.1: Εκτιμώμενος αριθμός ανθρώπων (ηλικίας 20-79 ετών) με ΣΔ παγκοσμίως ανά περιοχή το έτος 2017 και 2045 [8]

Συχνότητα εμφάνισης ΣΔ

Στις χώρες υψηλού εισοδήματος, υπολογίζεται ότι περίπου 87-91% του συνόλου των ατόμων με διαβήτη πάσχουν από ΣΔ τύπου 2, 7-12% από ΣΔ τύπου 1 και 1-3% από άλλους τύπους διαβήτη. Στις περισσότερες χώρες υψηλού εισοδήματος, η πλειοψηφία των παιδιών και εφήβων που παρουσιάζουν διαβήτη, έχουν ΣΔ τύπου 1 [8].

Περίπου 425 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως, ή το 8.8% των ενηλίκων ηλικίας 20-79 ετών, εκτιμάται πως έχει διαβήτη. Από αυτούς γύρω στο 79% ζουν σε χώρες χαμηλού έως μεσαίου εισοδήματος. Ο αριθμός των ανθρώπων με διαβήτη ανέρχεται σε 451 εκατομμύρια, ενώ αναμένεται να φτάσει τα 693 εκατομμύρια όσον αφορά την ηλικιακή ομάδα 18-99 ετών, ή 629

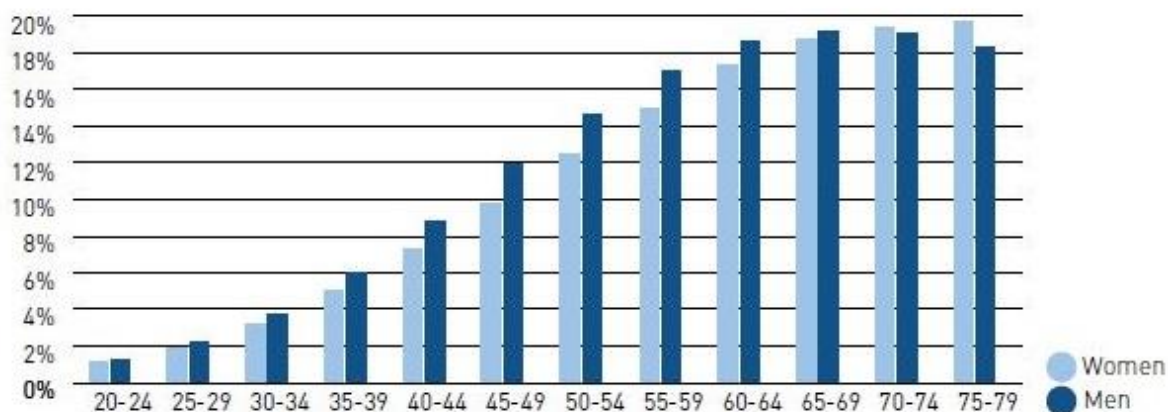
εκατομμύρια όσον αφορά την ηλικιακή ομάδα 20-79 ετών. Με απλά λόγια 1 στους 11 ενήλικες πάσχει σήμερα από διαβήτη, ενώ το 2045 αναμένεται να πάσχει από διαβήτη 1 στους 10. Οι μεγαλύτερες αυξήσεις θα πραγματοποιηθούν σε περιοχές όπου η οικονομία κυμαίνεται μεταξύ του χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Πάνω από το 1/3 των περιπτώσεων διαβήτη εκτιμάται ότι προκύπτει από την αύξηση του πληθυσμού, καθώς και τη γήρανση. Παγκοσμίως, 727 δισεκατομμύρια δολάρια δαπανώνται ετησίως από άτομα με διαβήτη για την ιατροφαρμακευτική τους περίθαλψη, το οποίο αντιστοιχεί σε 1 από τα 8 δολάρια να δαπανάται στην περίθαλψη.



Χάρτης 1.2: Εκτιμώμενος αριθμός ενηλίκων ηλικίας 20-79 ετών που ζουν με ΣΔ κατά τη διάρκεια του έτους 2017 [8]

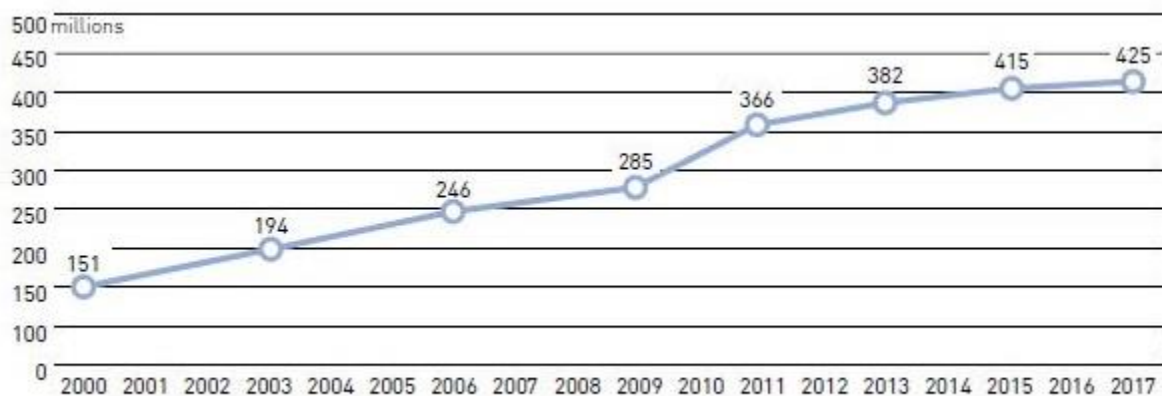
Υπάρχουν 326.5 εκατομμύρια άνθρωποι ηλικίας 20-64 ετών και 122.85 εκατομμύρια άνθρωποι ηλικίας 65-99 ετών με διαβήτη. Ο αριθμός των ανθρώπων ηλικίας 20-64 ετών προβλέπεται να αυξηθεί σε 438.2 εκατομμύρια και ο αριθμός των ανθρώπων ηλικίας 65-99 ετών προβλέπεται να αυξηθεί σε 253.4 εκατομμύρια το 2045. Παρομοίως, η οικονομική επιβάρυνση των ατόμων με διαβήτη θα αυξηθεί τις επόμενες δεκαετίες, ιδιαίτερα στις γηραιότερες ομάδες (70-99 ετών), κατά 104 δισεκατομμύρια δολάρια από το 2017 μέχρι το 2045.

Η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη για τις γυναίκες ηλικίας 20-79 ετών εκτιμάται ότι είναι 8.4%, ποσοστό ελαφρώς μικρότερο από αυτό των ανδρών (9.1%). Υπάρχουν περίπου 17.1 εκατομμύρια περισσότεροι άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες που έχουν διαβήτη (221.0 εκατομμύρια άνδρες και 203.9 εκατομμύρια γυναίκες). Η συχνότητα αυτή όσον αφορά τις γυναίκες προβλέπεται να αυξηθεί σε 9.7% και σε 10% στους άνδρες.



Σχήμα 1.3: Η συχνότητα εμφάνισης ΣΔ με βάση την ηλικία και το φύλλο κατά τη διάρκεια του έτους 2017 [8]

Όπως παρατηρείται από το παραπάνω διάγραμμα, η ηλικιακή ομάδα 65-79 ετών παρουσιάζει την υψηλότερη τιμή συχνότητας όσον αφορά τους άνδρες και τις γυναίκες.



Σχήμα 1.4: Συνολικός αριθμός ενηλίκων με ΣΔ ηλικίας 20-79 ετών [8]

Το 2017, παρατηρήθηκε ότι υπήρχαν περισσότεροι άνθρωποι ηλικίας 20-79 ετών με διαβήτη στις αστικές περιοχές (279.2 εκατομμύρια) από ότι στις αγροτικές περιοχές (145.7 εκατομμύρια), και ότι η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη ήταν υψηλότερη στις αστικές από ότι στις αγροτικές περιοχές (10.2% έναντι 6.9%).

Μη διαγνωσμένος ΣΔ

Ιδιαίτερη εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι σύμφωνα με τους τελευταίους υπολογισμούς της Διεθνούς Ομοσπονδίας για τον Διαβήτη, 1 στους 2 ενήλικες με διαβήτη παραμένει αδιάγνωστος [9]. Το γεγονός αυτό είναι υψίστης σημασίας αν αναλογιστεί κανείς ότι ο ΣΔ αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας. Έχει εκτιμηθεί ότι, παγκοσμίως, 212.4 εκατομμύρια άνθρωποι ή οι μισοί (50%) του συνολικού αριθμού ατόμων ηλικίας 20-79 ετών με διαβήτη αγνοούν ότι πάσχουν από την ασθένεια. Γνωρίζοντας ότι η έγκαιρη διάγνωση της ασθένειας μπορεί να αποτρέψει επικίνδυνες για την υγεία και δαπανηρές επιπλοκές, αντιλαμβανόμαστε ότι η άγνοια των ασθενών όσον αφορά την κατάσταση της υγείας τους μπορεί να οδηγήσει σε πολύ σοβαρές και μη αναστρέψιμες καταστάσεις. Επομένως, είναι επιτακτική ανάγκη η παρακολούθηση της κατάστασης υγείας των ατόμων, η έγκαιρη διάγνωση και η παροχή κατάλληλης περίθαλψης στα άτομα που έχουν διαγνωστεί με διαβήτη. Οι

άνθρωποι με μη διαγνωσμένο διαβήτη υπόκεινται, επίσης, σε μεγαλύτερη χρήση των υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης συγκριτικά με αυτούς που δεν έχουν διαβήτη και συνεπώς, έχουν μεγαλύτερες δαπάνες, έτσι ώστε να καλύψουν την περίθαλψή τους. Σύμφωνα με μία αμερικάνικη μελέτη, το συνολικό κόστος του μη διαγνωσμένου διαβήτη ήταν 33 δισεκατομμύρια το 2012.

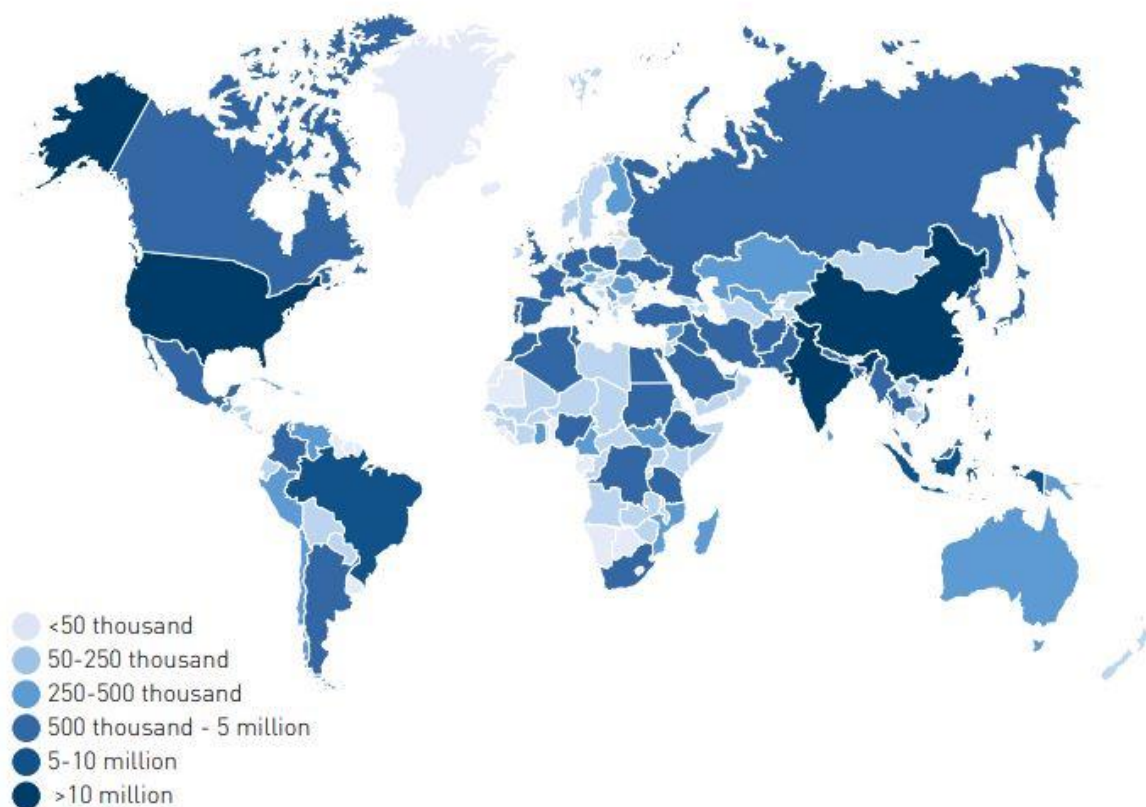
Στην Αφρική, όπου βρίσκονται πολλές χώρες χαμηλού εισοδήματος με μεγάλες αγροτικές περιοχές, το ποσοστό του μη διαγνωσμένου διαβήτη είναι 69.2%, πιθανώς εξαιτίας των περιορισμένων πόρων. Ωστόσο, και σε χώρες με υψηλό εισόδημα, το 37.3% των ανθρώπων που έχουν διαβήτη, το αγνοούν. Παγκοσμίως, το 84.5% των περιπτώσεων μη διαγνωσμένου διαβήτη συναντάται σε χώρες χαμηλού έως μεσαίου εισοδήματος. Οι μεγαλύτεροι αριθμοί ανθρώπων με μη διαγνωσμένο διαβήτη συναντώνται στις ίδιες χώρες που έχουν και τις περισσότερες περιπτώσεις διαβήτη δηλαδή, στην Κίνα, την Ινδία και στις ΗΠΑ.

Πίνακας 1.1: Περιπτώσεις μη διαγνωσμένου ΣΔ σε άτομα ηλικίας 20-79 ετών ανά περιοχή κατά τη διάρκεια του έτους 2017 [8]

Rank	IDF region	Proportion undiagnosed	Number of people with undiagnosed diabetes
1	Africa	69.2%	10.7million (6.8- 19.0)
2	South-East Asia	57.6%	47.2 million (36.0- 59.4)
3	Western Pacific	54.1%	85.9 million (76.1-108.0)
4	Middle East and North Africa	49.0%	19.0 million (13.1-25.3)
5	South and Central America	40.0%	10.4 million (8.8-12.6)
6	Europe	37.9%	22.0 million (17.6-30.3)
7	North America and Caribbean	37.6%	17.3 million (14.4-19.3)

Πίνακας 1.2: Περιπτώσεις μη διαγνωσμένου ΣΔ σε άτομα ηλικίας 20-79 ετών σε κατηγορίες ανάλογα με το εισόδημα κατά τη διάρκεια του έτους 2017 [8]

World Bank income classification	Proportion undiagnosed	Number of people with undiagnosed diabetes
High income countries	37.3%	32.9 million (28.6-40.5)
Middle income countries	52.5%	170.5 million (138.1-218.7)
Low income countries	76.5%	9.0 million (6.1-14.6)



Χάρτης 1.3: Άτομα ηλικίας 20-79 ετών με μη διαγνωσμένο ΣΔ ανά τον κόσμο κατά τη διάρκεια του έτους 2017 [8]

Θνησιμότητα

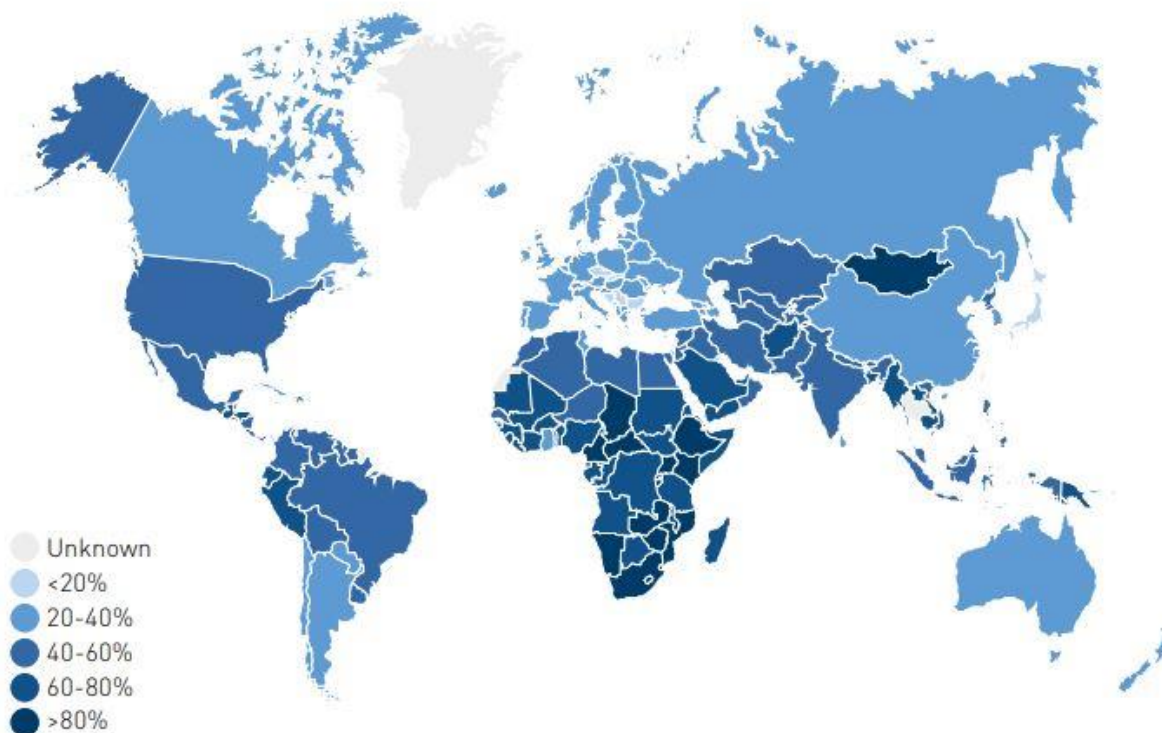
Περίπου 4 (3.2-5) εκατομμύρια άνθρωποι ηλικίας 20-79 ετών υπολογίστηκε ότι πέθαναν από διαβήτη το 2017, το οποίο ισοδυναμεί με ένα θάνατο κάθε οκτώ δευτερόλεπτα. Ο διαβήτης αναλογεί στο 10.7% των θανάτων που προκύπτουν από όλες τις αιτίες παγκοσμίως στην ηλικιακή αυτή ομάδα. Το ποσοστό αυτό είναι μεγαλύτερο από ότι ο από κοινού αριθμός των μεταδοτικών ασθενειών (1.1 εκατομμύρια θάνατοι από HIV/AIDS, 1.8 εκατομμύρια από φυματίωση και 0.4 εκατομμύρια από ελονοσία το 2015). Το 46.1% των θανάτων από διαβήτη στα άτομα ηλικίας 20-79 ετών είναι άνθρωποι νεότεροι από 60 χρονών.

Ωστόσο, η θνησιμότητα εκτιμάται ότι θα μειωθεί κατά 1 εκατομμύριο σε σύγκριση με το 2015, εξαιτίας της συνολικής μείωσης στους θανάτους από όλες τις αιτίες. Αυτή τη στιγμή, οι περιοχές της Νότιας και Κεντρικής Αμερικής παρουσιάζουν έναν αυξημένο ρυθμό θνησιμότητας σε σχέση με τις υπόλοιπες περιοχές.

Παγκοσμίως, παρατηρούνται περισσότεροι θάνατοι στις γυναίκες (2.1(1.7-2.7) εκατομμύρια) σε σύγκριση με τους άνδρες (1.8(1.5-2.3) εκατομμύρια). Ωστόσο, στις περιοχές της Νότιας Αμερικής και της Καραϊβικής, μεγαλύτερη θνησιμότητα συναντάται στους άνδρες από ότι στις γυναίκες.

Πίνακας 1.3: Ποσοστό (%) ανθρώπων που πέθαναν από ΣΔ το 2017 πριν την ηλικία των 60 ετών [8]

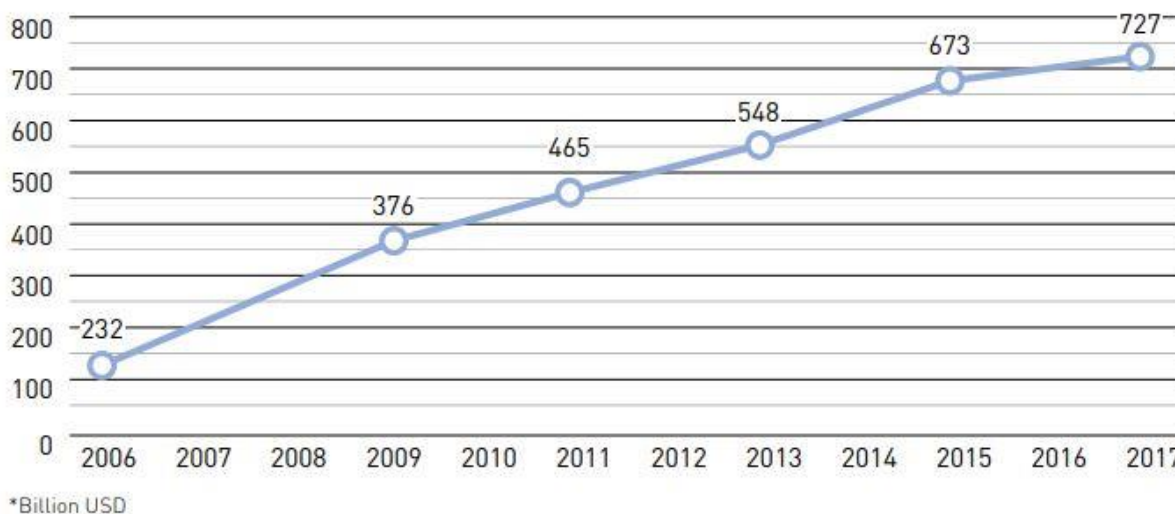
IDF region	Number of deaths due to diabetes before age 60	Proportion of all deaths due to diabetes occurring before age 60
Africa	0.23 million (0.16-0.39)	77.0%
Europe	0.16 million (0.13-0.22)	32.9%
Middle East and North Africa	0.16 million (0.12-0.21)	51.8%
North America and Caribbean	0.13 million (0.11-0.14)	45.0%
South America and Central America	0.09 million (0.08-0.11)	44.9%
South East Asia	0.58 million (0.47-0.69)	51.5%
Western Pacific	0.48 million (0.43-0.60)	38.0%



Χάρτης 1.4: Ποσοστό (%) ανθρώπων που πέθαναν από ΣΔ το 2017 πριν την ηλικία των 60 ετών [8]

Δαπάνες στην υγειονομική περίθαλψη

Παρ' όλη την επιβάρυνση λόγω των πρόωρων θανάτων και του χαμηλού επιπέδου ζωής λόγω του διαβήτη, η ασθένεια, επίσης, προκαλεί ένα σημαντικό αρνητικό αντίκτυπο στην οικονομία των χωρών, στο σύστημα υγείας και πάνω από όλα στους ίδιους τους ασθενείς και στις οικογένειές τους. Το 2007 οι δαπάνες των ατόμων με διαβήτη για την περίθαλψή τους ήταν 232 δισεκατομμύρια δολάρια σε παγκόσμια κλίμακα, ενώ το 2017 το ποσό αυτό αυξήθηκε στα 727 δισεκατομμύρια δολάρια.



Σχήμα 1.5: Οι συνολικές δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης από μόνον με ΣΔ ηλικίας 20-79 ετών [8]

Επιπλέον, εκτιμάται ότι η πλειονότητα των χωρών δαπανούν μεταξύ 5% και 20% των συνολικών δαπανών για την υγεία για τον διαβήτη. Σύμφωνα με στοιχεία της Διεθνούς Ομοσπονδίας για τον Διαβήτη, η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ στην Ελλάδα υπολογίζεται σε 7,5%, οι θάνατοι που σχετίζονται με τον διαβήτη σε 4.963 (για το έτος 2015) και το μέσο ετήσιο κόστος σχετιζόμενο με τον διαβήτη ανά άτομο με διαβήτη σε 2.562 ευρώ [9]. Με τόσο υψηλό κόστος σε χρήμα αλλά και ανθρώπινες ζωές, ο διαβήτης αποτελεί μία σημαντική πρόκληση για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και ένα εμπόδιο για τη βιώσιμη οικονομική ανάπτυξη.

1.3.3 Επιπλοκές ΣΔ

Η πιθανότητα ανάπτυξης επιπλοκών λόγω του ΣΔ μειώνεται όσο καλύτερα ρυθμίζονται οι τιμές του σακχάρου στο αίμα. Μία σειρά παραγόντων, όπως το κάπνισμα, τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση και η καθιστική ζωή, επιταχύνουν την ανάπτυξη επιπλοκών. Οι επιπλοκές του ΣΔ διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες ή αλλιώς βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες [10].

Οξείες επιπλοκές του ΣΔ

- **Διαβητική κετοξέωση και διαβητικό κόμα**

Η διαβητική κετοξέωση είναι μία επικίνδυνη επιπλοκή, θεωρείται επείγον περιστατικό και απαιτεί την άμεση διακομιδή του ασθενούς στο νοσοκομείο. Ο ασθενής εμφανίζει σημεία αφυδάτωσης, αναπνοή Kussmaul (βαθιάς, παρατεταμένες και συνοδευόμενες από αναστεναγμό αναπνοές) και απόπνοια ακετόνης. Συχνά, τα σημεία αυτά συνοδεύονται από διάχυτο κοιλιακό άλγος. Το επίπεδο συνείδησης δεν επηρεάζεται αρχικά, στη συνέχεια όμως μπορεί να εμφανιστούν σταδιακά πτώση του επιπέδου συνείδησης, υπνηλία, λήθαργος και τελικά κόμα. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις, παρατηρούνται υπόταση και κυκλοφορική καταπληξία. Με την κατάλληλη και έγκαιρη θεραπεία, η διαβητική κετοξέωση αποτελεί κατάσταση πλήρως αναστρέψιμη. Είναι πιο συχνή σε ασθενείς με πλήρη ή σχεδόν πλήρη έλλειψη ινσουλίνης, κυρίως, με ΣΔ τύπου 1 και μπορεί να αποτελέσει και την πρώτη εκδήλωση της ασθένειας.

- **Υπερωσμωτικό μη κετωτικό κόμα**

Χαρακτηρίζεται από αύξηση της οσμωτικότητας του πλάσματος (>350 mOsm/l), πολύ υψηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (>600 mg/dl) και απουσία κετοξέωσης. Προέχουν τα σημεία της αφυδάτωσης, ενώ επίσης εμφανίζονται διαταραχές του επιπέδου συνείδησης. Διάφορες αιτίες μπορούν να πυροδοτήσουν την εμφάνιση του υπερωσμωτικού μη κετωτικού κόματος, όπως η σηψαιμία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η παγκρεατίτιδα, η αιμορραγία από το γαστρεντερικό και η λήψη φαρμάκων. Εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.

- **Υπογλυκαιμία**

Αποτελεί ουσιαστικά επιπλοκή της θεραπείας του ΣΔ. Μπορεί να προκληθεί από λανθασμένη δοσολογία κατά τη χορήγηση ινσουλίνης (αυξημένη δόση), έντονη σωματική άσκηση ή μειωμένη λήψη τροφής ή υδατανθράκων. Ο ασθενής εμφανίζει ευερεθιστότητα και αυξημένη εφίδρωση, ενώ μπορεί να προκληθούν διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, απώλεια συνείδησης ή/και κόμα. Απαιτείται άμεση πρόσληψη γλυκόζης από το στόμα (γλυκά, ζαχαρούχα αναψυκτικά κλπ) ή, σε περίπτωση που ο ασθενής είναι αναίσθητος, χορηγείται γλυκόζη ενδοφλέβια.

Η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία και, γενικά, η συχνή διακύμανση των επιπέδων γλυκόζης εκτός των φυσιολογικών ορίων προκαλούν μακροπρόθεσμες επιπλοκές. Αυτό οφείλεται σε αλλοίωση της λειτουργίας των αιμοφόρων αγγείων κατά την αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης [11]. Διακρίνονται σε μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές.

Χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ

Μικροαγγειακές επιπλοκές

- **Αμφιβληστροειδοπάθεια**

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια μπορεί να επηρεάσει την όραση με την πάροδο του χρόνου όταν δεν έχουν ρυθμιστεί τα επίπεδα σακχάρου ενός ασθενούς. Η περίσσεια γλυκόζης προκαλεί βλάβη στα αγγεία στον αμφιβληστροειδή, ο οποίος βρίσκεται στο πίσω μέρος του ματιού. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν θολή όραση κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας. Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια αποτελεί τη συχνότερη μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ και σε βάθος χρόνου εμφανίζεται στην πλειονότητα των ασθενών. Μετά από 25 έτη σχεδόν όλα τα άτομα με ΣΔ τύπου 1 και πάνω από το 90% με ΣΔ τύπου 2 εμφανίζουν κάποια μορφή διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

- **Νευροπάθεια**

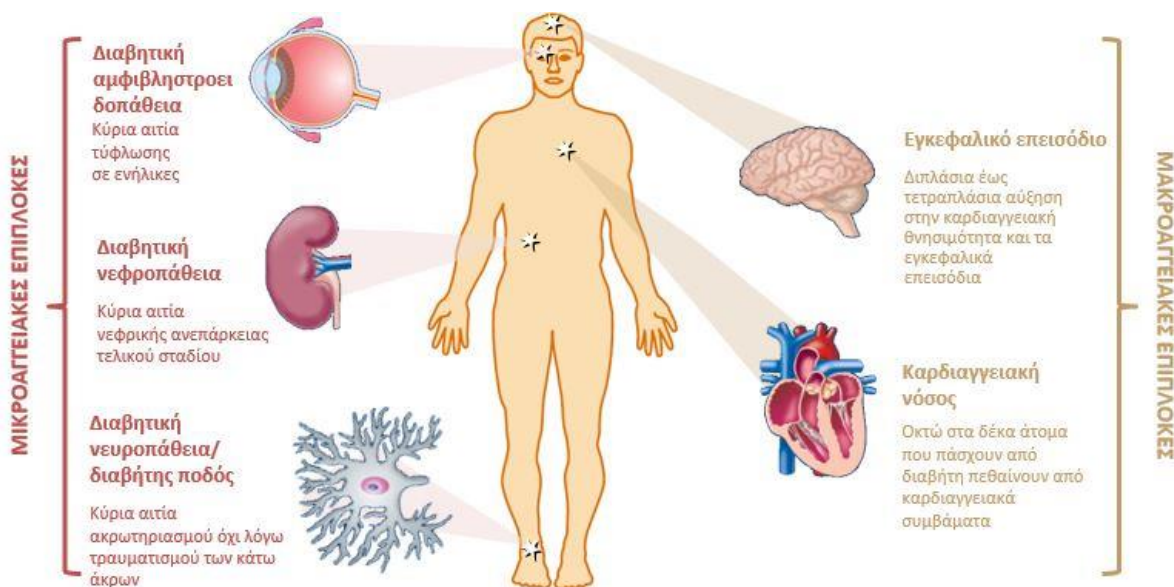
Η νευροπάθεια προκύπτει από την καταστροφή των νευρών του περιφερειακού και του αυτόνομου νευρικού συστήματος, λόγω της υπεργλυκαιμίας και εμφανίζεται μετά από κάποια χρόνια τουλάχιστον στο 50% των διαβητικών. Μπορεί να έχει ποικίλα συμπτώματα. Εκδηλώνεται, συχνά, με συμπτώματα στα πόδια και μερικές φορές στα χέρια. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μυρμήγκιασμα, αυξημένη ευαισθησία στην αφή, πόνο, μούδιασμα και αδυναμία. Στην πιο ακραία μορφή της νευροπάθειας, μπορεί να συμβεί ένας ακρωτηριασμός άκρου λόγω λοιμώξεων που δεν θεραπεύονται επειδή το αίμα δεν κυκλοφορεί καλά (Διαβητικό Πόδι). Παρόλο που υπάρχουν διάφορες αιτίες για τη νευροπάθεια, η έκθεση σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα παίζει σημαντικό ρόλο.

- **Νεφροπάθεια**

Είναι μία συνηθισμένη επιπλοκή, καθώς τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης αναγκάζουν τα νεφρά να φιλτράρουν πάρα πολύ αίμα, καθιστώντας τα ιδιαίτερα σκληρά. Στο τελικό στάδιο τα νεφρά δεν μπορούν να φιλτράρουν τα απόβλητα του οργανισμού. Οι επιπτώσεις της σοβαρής νεφροπάθειας είναι συχνά καταστροφικές και στο τελικό στάδιο απαιτείται αιμοκάθαρση τρεις φορές την εβδομάδα. Μέρος του ελέγχου του διαβήτη είναι οι εργαστηριακές εξετάσεις για τον έλεγχο των προβλημάτων νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, το μεγαλύτερο μέρος των διαβητικών δεν πάσχει από νεφροπάθεια. Αν όμως ένας διαβητικός έχει και υπέρταση (εμφανίζεται πιο συχνά στους διαβητικούς) αυξάνονται οι πιθανότητες εκδήλωσης νεφροπάθειας.

Μακροαγγειακές επιπλοκές

- **Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια**, κυρίως ισχαιμικού τύπου, που συναντώνται όταν μία περιοχή του εγκεφάλου σταματήσει να παίρνει αίμα, με αποτέλεσμα τον θάνατο των κυττάρων της συγκεκριμένης περιοχής.
- **Στεφανιαία νόσος**, που χαρακτηρίζεται από αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών και μπορεί να οδηγήσει σε στηθαγχή ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- **Περιφερική Αγγειοπάθεια**, που αποτελεί νόσο των αγγείων του κυκλοφορικού συστήματος.



Σχήμα 1.6: Εικονική αναπαράσταση των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ

Κεφάλαιο 2

Γλυκαιμικός Έλεγχος

2.1 Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές, τόσο μακροχρόνιες δημιουργώντας σημαντικά προβλήματα στους ασθενείς, όπως η νεφρική ανεπάρκεια, η μείωση της όρασης ή ο ακρωτηριασμός, όσο και βραχυπρόθεσμες. Οι επιπλοκές αυτές μπορούν να προληφθούν μέσω τακτικού γλυκαιμικού ελέγχου. Οι τακτικές μετρήσεις της συγκέντρωσης γλυκόζης αίματος κατά τη διάρκεια της ημέρας και η ρύθμισή της εντός των φυσιολογικών επιπέδων, δηλαδή μεταξύ 70-110 mg/dl συντελούν τον γλυκαιμικό έλεγχο. Ωστόσο, η σωστή ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης, καθιστώντας έναν επιτυχή γλυκαιμικό έλεγχο δεν αποτελεί μία εύκολη διαδικασία, καθώς η τιμή της γλυκόζης εξαρτάται από πάρα πολλούς παράγοντες, όπως η εξωτερικά χορηγούμενη ινσουλίνη, η διατροφή, η σωματική άσκηση, το άγχος αλλά και διάφορες ενδογενείς παράμετροι, όπως η λειτουργία του ήπατος ή των νεφρών. Ο έλεγχος όλων αυτών των παραμέτρων είναι ιδιαίτερα δύσκολος, αφού οι παράμετροι αυτές συνεχώς μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της ημέρας, τόσο στο ίδιο άτομο, όσο και μεταξύ των διαφορετικών ατόμων. Επομένως, ο σωστός γλυκαιμικός έλεγχος του ΣΔ απαιτεί μία διαρκή ενασχόληση από τη μεριά του ατόμου που πάσχει από την ασθένεια, καθώς και από την ιατρική ομάδα υποστήριξης. Για τον λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ραγδαία ανάπτυξη στις διατάξεις συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης και των αντλιών συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης, πέρα από τις συμβατικές μεθόδους ινσουλινοθεραπείας.

2.2 Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης

Οι πιο διαδεδομένες διατάξεις μέτρησης γλυκόζης είναι οι Συμβατικές Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης και οι Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης.

2.2.1 Συμβατικές Διατάξεις

Οι συμβατικές διατάξεις μέτρησης γλυκόζης βασίζονται στη μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης αίματος χρησιμοποιώντας μία μικρή ποσότητα τριχοειδικού αίματος, αφού γίνει η λήψη του μέσω μίας μικρής βελόνας από το ακροδάχτυλο του ασθενούς. Στη συνέχεια, το δείγμα αυτό τοποθετείται πάνω σε μία ειδική ταινία μίας χρήσης, η οποία είναι καλυμμένη με ειδικές χημικές ενώσεις που αντιδρούν με τη γλυκόζη και εισάγεται στη συσκευή, όπου υπολογίζεται η τιμή της συγκέντρωσης της γλυκόζης [12]. Αναφορικά με τις συσκευές, υπάρχουν δύο τρόποι υπολογισμού της γλυκόζης, είτε αυτή μετράται μέσω της ποσότητας του ηλεκτρικού ρεύματος που μπορεί να περάσει από το αίμα, είτε μετράται μέσω της ποσότητας της ανακλώμενης ακτινοβολίας από το δείγμα. Οι πιο σύγχρονες διατάξεις μέτρησης γλυκόζης, επίσης, παρέχουν τη δυνατότητα αποθήκευσης των μετρήσεων και σύνδεσης μέσω θύρας usb ή ασύρματα με τον υπολογιστή για επεξεργασία των αποτελεσμάτων, με κάποιες από αυτές να διαθέτουν λογισμικό για την εξαγωγή στατιστικών συμπερασμάτων. Το κύριο πλεονέκτημα των συμβατικών διατάξεων είναι η ευκολία, η ταχύτητα και η αξιοπιστία των μετρήσεων. Ωστόσο, η επεμβατική φύση τους αποτελεί μία επίπονη διαδικασία. Για τον λόγο αυτό, γίνεται προσπάθεια λήψης αίματος από άλλα, λιγότερο ευαίσθητα σημεία, όπως ο ανώτερος βραχίονας, ο μηρός και

η βάση του αντίχειρα. Το μειονέκτημα αυτής της εναλλακτικής είναι ότι αυτά τα σημεία παρουσιάζουν πιο αργές μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζης συγκριτικά με τα ακροδάχτυλα.



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

2.2.2 Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης

Παρ' όλο που οι συμβατικές διατάξεις μέτρησης γλυκόζης χαρακτηρίζονται από ευκολία, ταχύτητα και αξιοπιστία όσον αφορά τις μετρήσεις, επιτρέπουν την ενημέρωση των επιπέδων γλυκόζης μόνο σε συγκεκριμένες διακριτές χρονικές στιγμές, χωρίς να παρέχουν μία συνολική εικόνα των διακυμάνσεων των επιπέδων γλυκόζης κατά τη διάρκεια όλης της ημέρας, με αποτέλεσμα ο χρήστης να αγνοεί το τι συμβαίνει στο μεσοδιάστημα. Οι διατάξεις συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης (ΔΣΜΓ) έρχονται να καλύψουν αυτό το κενό, καθώς παρέχουν μετρήσεις των επιπέδων γλυκόζης σε συνεχή χρόνο και, συνήθως, κάθε ένα ή πέντε λεπτά. Αποτελούνται από:

- έναν αισθητήρα γλυκόζης μίας χρήσης, ο οποίος τοποθετείται κάτω από το δέρμα και χρησιμοποιείται για λίγες μέρες μέχρι την αντικατάστασή του,
- μία σύνδεση μεταξύ του αισθητήρα και ενός μη εμφυτεύσιμου πομπού, ο οποίος επικοινωνεί με ένα ραδιοφωνικό δέκτη και,
- έναν ηλεκτρονικό δέκτη, ο οποίος τοποθετείται πάνω στον ασθενή και απεικονίζει τα επίπεδα γλυκόζης με συνεχείς ενημερώσεις, καταγράφοντας τις ανοδικές και πτωτικές τάσεις των επιπέδων γλυκόζης [13].

Οι ΔΣΜΓ χωρίζονται σε κατηγορίες με βάση τη βιοχημική μέθοδο που εφαρμόζουν για τη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης [14]. Επίσης, διακρίνονται σε επεμβατικές και μη επεμβατικές με βάση τον τρόπο παρέμβασής τους στο σημείο λήψης της μέτρησης. Οι επεμβατικοί αισθητήρες μετρούν τα επίπεδα γλυκόζης στον υποδόριο χώρο μέσω συνεχών μετρήσεων των υγρών του διάμεσου ιστού και παρέχουν ακριβείς μετρήσεις, ενώ οι μη επεμβατικοί χρησιμοποιούν κυρίως οπτικούς ή δερματικούς αισθητήρες, χωρίς όμως οι μετρήσεις τους να είναι απόλυτα αξιόπιστες και ακριβείς.

Επεμβατικοί Αισθητήρες Γλυκόζης

- **Αισθητήρας με βάση την τεχνική μικροδιάλυσης**

Ένα σύστημα που είναι διαθέσιμο στην ελληνική αγορά και βασίζεται στην αρχή της μικροδιάλυσης είναι το Glucoday. Η συσκευή αποτελείται από:

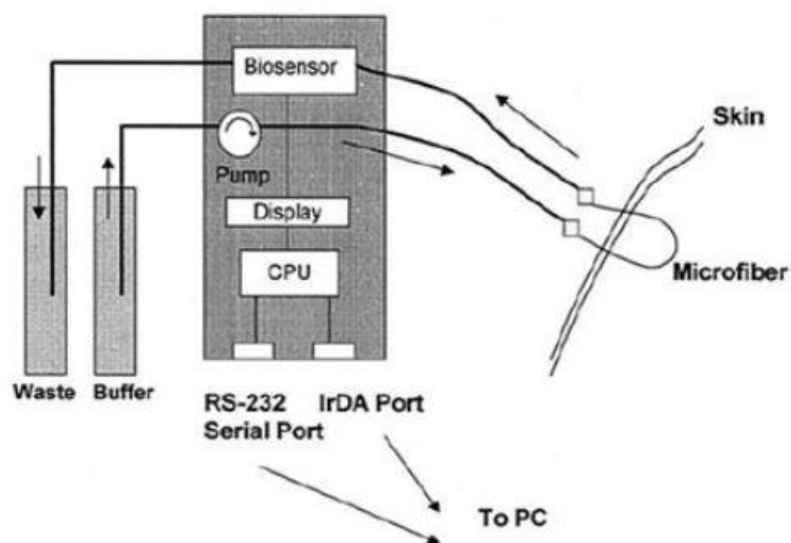
- μία περισταλτική μικροαντλία με δυνατότητα προγραμματισμού και εφαρμογής ταχύτητας ροής 15-100 $\mu\text{m}/\text{min}$,
- ένα σύστημα ροής υγρών από πλαστικό σε όλα τα τμήματά του, εκτός από την αντλία και τη μικροίνα,
- ένα βιοαισθητήρα, όπου γίνεται η μέτρηση της γλυκόζης,
- ένα ηλεκτρονικό κύκλωμα χαμηλής έντασης με μικροεπεξεργαστή,
- μία οθόνη και ένα πληκτρολόγιο ρυθμίσεων και,
- μία μπαταρία 9V για 48h συνεχόμενης καταγραφής και δύο πλαστικούς σάκους, έναν για το διάλυμα υγρών και έναν για τα άχρηστα υλικά

Η καταγραφή γίνεται δυνατή με την τοποθέτηση μίας μικροίνας μικροδιάλυσης με μήκος 2 cm και εσωτερική οπή 0.17 mm, στον υποδόριο ιστό της περιομφαλικής χώρας, με τη βοήθεια μίας βελόνας. Η μικροίνα είναι συνδεδεμένη με τον πλαστικό σωλήνα του συστήματος ροής υγρών. Από εκεί παραλαμβάνεται η γλυκόζη με διάχυση, διαμέσου του τοιχώματος κυτταρίνης της μικροίνας, και μεταφέρεται στο βιοαισθητήρα με το διάλυμα του συστήματος ροής για μέτρηση. Ο βιοαισθητήρας, που βρίσκεται στο εσωτερικό της συσκευής, αποτελείται από μία άνοδο από λευκόχρυσο, η οποία καλύπτεται από τρεις μεμβράνες. Το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης είναι τοποθετημένο σε ένα πλέγμα από πλαστικό, από το οποίο ξεκινά η οξείδωση της γλυκόζης, με τελικό προϊόν την παραγωγή ηλεκτρονίων, η οποία μεταφράζεται στην αντίστοιχη συγκέντρωση γλυκόζης [15].

Ο αισθητήρας έχει χρόνο ζωής 72 ώρες και μετρά ανά 3-5 δευτερόλεπτα την υποδόρια γλυκόζη, αποθηκεύοντας στη μνήμη του τον μέσο όρο των τιμών ανά 3 λεπτά, δηλαδή περίπου 480 μετρήσεις ανά 24 ώρες. Η συσκευή έχει τη δυνατότητα μέτρησης συγκεντρώσεων γλυκόζης από 10 - 500 mg/dl. Διαθέτει σύστημα ηχητικής προειδοποίησης και δόνησης, με βάση τα όρια που έχουν προκαθοριστεί από τον χρήστη. Απαιτείται βαθμονόμηση του συστήματος με συγκεντρώσεις γλυκόζης τριχοειδικού ή φλεβικού αίματος μία φορά, κατά την τοποθέτησή του ή αργότερα (το νωρίτερο σε 60-120 λεπτά από την τοποθέτηση). Το τελευταίο αποτελεί ένα από τα πλεονεκτήματα της μεθόδου. Στα μειονεκτήματα αναφέρονται η μεγάλη σε μέγεθος συσκευή σε σύγκριση με τις υπόλοιπες, καθώς και η μικρή διάρκεια του αισθητήρα (έως 48 ώρες) [16].



Εικόνα 2.2: Η εξωτερική συσκευή Glucoday, στην οποία εφαρμόζεται ο βιοαισθητήρας και ο τρόπος εφαρμογής της [15]



Εικόνα 2.3: Σχηματική απεικόνιση των τμημάτων της συσκευής Glucoday [15]

- **Υποδόριος Αισθητήρας που χρησιμοποιεί το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης**

Η χρήση των συγκεκριμένων αισθητήρων αποτελεί την πιο διαδεδομένη τεχνική. Οι διατάξεις αυτές αποτελούνται από έναν αισθητήρα γλυκόζης και μία φορητή συσκευή παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης. Ο αισθητήρας αποτελείται από ένα ηλεκτρόδιο που το άκρο του περιέχει το ένζυμο της οξειδάσης της γλυκόζης και τοποθετείται, είτε με τη μορφή βελονοειδούς καθετήρα στον υποδόριο ιστό με τον αισθητήρα να βρίσκεται στην άκρη, είτε είναι πλήρως εμφυτεύσιμος υποδόρια. Το ένζυμο της οξειδάσης της γλυκόζης λειτουργεί ως καταλύτης και βοηθά στην οξείδωση της γλυκόζης σε γλυκονολακτόνη και υπεροξείδιο του υδρογόνου. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου με τη σειρά του, υπό την επίδραση του ηλεκτρικού ρεύματος, διασπάται σε $2H^+ + O_2 + 2e$. Η διάσπαση τροποποιεί το ηλεκτρικό σήμα και στο ηλεκτρόδιο μετράται η ροή των ηλεκτρονίων, που είναι ανάλογη των μορίων γλυκόζης από όπου και υπολογίζεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.

Η αποστολή των πληροφοριών από τον πομπό στη φορητή συσκευή παρακολούθησης γίνεται πλέον ασύρματα. Ο αισθητήρας πρέπει να αντικαθίσταται κάθε 3-7 μέρες, καθώς οι πρωτεΐνες φράσσουν το σύστημα και εμποδίζουν τη διάχυση της γλυκόζης και έτσι αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης τοπικών φλεγμονών. Επίσης, μετά την τοποθέτηση του αισθητήρα απαιτείται ένα χρονικό διάστημα μεταξύ 2-10 ωρών, έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η λήψη αξιόπιστων μετρήσεων από τον αισθητήρα. Τέλος, μετά από κάθε αλλαγή αισθητήρα απαιτείται βαθμονόμηση του συστήματος χρησιμοποιώντας συμβατικές διατάξεις μέτρησης γλυκόζης.

Το MiniLink™ REAL-Time είναι ένας πομπός που συνδέεται με τον αισθητήρα, στέλνοντας τα αποτελέσματα της μέτρησης σε μία οθόνη (Guardian REAL-Time) αξιοποιώντας την τεχνολογία της τηλεμετρίας. Επιπλέον, υπάρχει η δυνατότητα σύνδεσης του συστήματος με την αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης MiniMed Paradigm. Ο αισθητήρας γλυκόζης είναι διακριτός, εύκολος στην τοποθέτηση και σχεδόν ανώδυνος, ενώ και αυτός και ο πομπός MiniLink REAL-Time είναι αδιάβροχοι. Ο βιοαισθητήρας έχει χρόνο ζωής 7 ημερών και η μέτρηση της γλυκόζης πραγματοποιείται στον υποδόριο ιστό με τη μέθοδο της οξειδάσης της γλυκόζης. Πραγματοποιούνται 288 μετρήσεις ανά 24 ώρες, δηλαδή μία μέτρηση ανά 5 λεπτά. Απαιτείται

βαθμονόμηση του συστήματος με συγκεντρώσεις τριχοειδικού αίματος 2-4 φορές ανά 24 ώρες. Εξαιτίας της μέτρησης στο διάμεσο υγρό, υπάρχει καθυστέρηση στο αποτέλεσμα, σε σχέση με το τριχοειδικό αίμα, περίπου 10-20 λεπτά. Για τον λόγο αυτό, το σύστημα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στην καταγραφή της τάσης του σακχάρου και όχι στην ακριβή τιμή αυτού [15].



Εικόνα 2.4: Το σύστημα Guardian REAL – Time και ο πομπός MiniLink REAL-Time

- **Εμφυτεύσιμοι Αισθητήρες**

Ο στόχος των ερευνών είναι η αντικατάσταση των επεμβατικών υποδόριων αισθητήρων, οι οποίοι απαιτούν συχνή αντικατάσταση και βαθμονόμηση και αυξάνουν τις πιθανότητες μόλυνσεων με εμφυτεύσιμους αισθητήρες. Μέσω των εμφυτεύσιμων αισθητήρων καθίσταται δυνατή η συνεχής παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης, το οποίο μπορεί να συνδέεται με μία εμφυτευμένη αντλία έγχυσης ινσουλίνης με σκοπό τη δημιουργία ενός κλειστού κυκλώματος χορήγησης ινσουλίνης.

Ένα τέτοιο σύστημα είναι το σύστημα CGM Eversense, το οποίο έχει εγκριθεί από τον FDA (U.S Food and Drug Administration) και χρησιμοποιεί ένα μικρό αισθητήρα που εμφυτεύεται ακριβώς κάτω από το δέρμα. Μετά την εμφύτευση, ο αισθητήρας αποστέλλει τακτικές μετρήσεις των επιπέδων γλυκόζης για έως και 90 ημέρες. Ο εμφυτευμένος αισθητήρας λειτουργεί με μία νέα τεχνολογία βασισμένη στο φως για τη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης και αποστέλλει πληροφορίες σε μία εφαρμογή για κινητά, ώστε να ειδοποιεί τους χρήστες εάν τα επίπεδα γλυκόζης είναι υπερβολικά υψηλά (υπεργλυκαιμία) ή πολύ χαμηλά (υπογλυκαιμία). Ο αισθητήρας επικαλύπτεται με μία φθορίζουσα χημική ουσία η οποία, όταν εκτίθεται στο σάκχαρο του αίματος, παράγει μία μικρή ποσότητα φωτός που μετράται από τον αισθητήρα. Κάθε πέντε λεπτά, οι μετρήσεις αποστέλλονται σε μία συμβατή κινητή συσκευή (π.χ. smartphone ή tablet).

Ο FDA αξιολόγησε τα δεδομένα των κλινικών μελετών από 125 άτομα ηλικίας 18 ετών και άνω με ΣΔ και εξέτασε την αποτελεσματικότητα της συσκευής συγκρίνοντας τις μετρήσεις που ελήφθησαν με το σύστημα Eversense CGM με εκείνες που λαμβάνονται από εργαστηριακό αναλυτή γλυκόζης. Η ασφάλεια του εμφυτεύσιμου αισθητήρα 90 ημερών του συστήματος Eversense CGM και η διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για την εμφύτευσή του αξιολογήθηκε, επίσης, κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Κατά τη διάρκεια αυτών των μελετών, το ποσοστό των ατόμων που βίωσαν ένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν με τον εμφυτευμένο αισθητήρα ήταν μικρότερο από 1%, ποσοστό που είναι σχεδόν αμελητέο μπροστά στα οφέλη του συστήματος, σύμφωνα με τον FDA [17].



Εικόνα 2.5: Το σύστημα Eversense CGM [17]

Μη Επεμβατικοί Αισθητήρες Γλυκόζης

- **Οπτικοί Αισθητήρες**

Η χρήση των οπτικών αισθητήρων για τη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης πρόκειται για μία μη επεμβατική μέθοδο, η οποία πραγματοποιείται με εστίαση μίας δέσμης φωτός σε κάποιο σημείο του οργανισμού. Κατά τη μετάδοσή του από την περιοχή εστίασης, το φως τροποποιείται από την αλληλεπίδρασή του με τον ιστό, ενώ η διάχυσή του δημιουργεί συγκεκριμένο αποτύπωμα της σύστασης του ιστού. Η απορρόφηση του φωτός από το δέρμα εξαρτάται από τα χημικά συστατικά του δέρματος, όπως το νερό, το λίπος και η γλυκόζη. Συνεπώς, η συγκέντρωση της γλυκόζης μπορεί να καθοριστεί από τις μεταβολές της έντασης, του μήκους κύματος και της πόλωσης του διερχόμενου οπτικού σήματος. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται οι διάφορες μεθοδολογίες μέτρησης της γλυκόζης.

Φασματοσκοπία με ακτίνες πλησίον της συχνότητας της υπέρυθρης ακτινοβολίας

Η ακτινοβολία εγγύς υπέρυθρου διεισδύει στους ιστούς 1-100 χιλιοστά, όπου γενικά το βάθος αυξάνεται με την αύξηση του μήκους κύματος. Συνεπώς, η ακτινοβολία εγγύς υπέρυθρου μπορεί να διεισδύσει σε μεγάλο βάθος και επομένως να δειγματίσει ένα μεγάλο μέρος του ιστού. Το 90-95% του φωτός καταφέρνει να διέλθει στον υποδόριο χώρο διαμέσου της κεράτινης στιβάδας και της επιδερμίδας. Για τον υπολογισμό της γλυκόζης από το φάσμα απορρόφησης, χρησιμοποιούνται τεχνικές διάδοσης και ανάκλασης της ακτινοβολίας. Πειράματα μέτρησης της διάχυτης αντανακλαστικότητας της ακτινοβολίας εγγύς υπέρυθρου στο δάχτυλο και στην απονεκρωμένη επιδερμίδα στη βάση των νυχιών έδειξαν καλή συσχέτιση με τη γλυκόζη αίματος, με το 10 % των μετρήσεων να είναι κλινικά μη αποδεκτές. Επίσης, μελέτες μέτρησης της διάχυτης αντανακλαστικότητας της ακτινοβολίας εγγύς υπέρυθρου από το εσωτερικό χείλος έδειξαν καλή συσχέτιση με τη γλυκόζη αίματος, αλλά παρουσίασαν 10 λεπτά χρονική καθυστέρηση από αυτή [18].

Υπέρυθρη φασματοσκοπία

Τα συστήματα μέτρησης γλυκόζης, που εφαρμόζουν την υπέρυθρη φασματοσκοπία έχουν μήκος κύματος που κυμαίνεται μεταξύ 700-1000 nm και το βάθος διείσδυσής τους στο δέρμα είναι 10-50 mm. Τα συστήματα αυτά δε μετρούν τη γλυκόζη που περιέχεται στους ιστούς, αλλά εφαρμόστηκαν, κυρίως, για τη μέτρηση της γλυκόζης που περιέχεται στο σίελο του στοματικού βλεννογόνου.

Φασματοσκοπία Raman

Η φασματοσκοπία Raman μετρά την ένταση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας, η οποία εξαρτάται από την ταλάντωση και την περιστροφή της σκέδασης. Κατά το φαινόμενο Raman, όταν κάποιο υλικό σύστημα (αέριο, υγρό, στερεό, άμορφο ή κρυσταλλικό) ακτινοβολείται με μονοχρωματική ακτινοβολία (συνήθως, από την περιοχή του ορατού φάσματος), τότε η διάχυτη ακτινοβολία, που σκεδάζεται, περιέχει νέες φασματικές περιοχές, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, τελικά, για τη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης. Ωστόσο, λόγω διάφορων μειονεκτημάτων της μεθόδου, όπως η αστάθεια του μήκους κύματος και της έντασης του λέιζερ και σφάλματα στις μετρήσεις που οφείλονται σε διάφορες χημικές ουσίες που υπάρχουν στον ιστό, η φασματοσκοπία Raman δεν έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε δοκιμές με ανθρώπους, παρά μόνο για ερευνητικούς σκοπούς.

Μέτρηση της διάχυσης του σκεδαζόμενου φωτός

Η μέτρηση της διάχυσης του σκεδαζόμενου φωτός καταγράφει τις μεταβολές του δείκτη διάθλασης των ιστών λόγω των μεταβολών της συγκέντρωσης της γλυκόζης στην περιοχή. Η αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης οδηγεί σε μείωση του δείκτη διάθλασης του αίματος ή του μεσοκυττάριου υγρού, ενώ ο δείκτης διάθλασης των σωματιδίων εντός του υγρού παραμένει αμετάβλητος, με αποτέλεσμα ο βαθμός σκέδασης της ακτινοβολίας να μεταβάλλεται. Επομένως, η μέτρηση της διάχυσης του σκεδαζόμενου φωτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της γλυκόζης.

Φωτοακουστική Φασματοσκοπία

Η φωτοακουστική φασματοσκοπία χρησιμοποιεί μία δέσμη φωτός που φωτίζει τον ιστό προκαλώντας απότομη αύξηση της θερμοκρασίας, με αποτέλεσμα να παράγεται ένα υπερηχητικό κύμα, το οποίο μπορεί να καταγραφεί από ένα μικρόφωνο. Η συσχέτιση μεταξύ του φωτοακουστικού σήματος και των επιπέδων της γλυκόζης αίματος έχει αποδειχθεί αρκετά καλή και ιδιαίτερα, στους δείκτες των χεριών υγιών ατόμων και ατόμων με ΣΔ.

- **Δερματικοί Αισθητήρες**

Οι συγκεκριμένοι αισθητήρες δεν παραβιάζουν το φράγμα του δέρματος, καθώς πραγματοποιούν μετρήσεις της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα ή στο μεσοκυττάριο υγρό. Παρακάτω παρουσιάζονται οι διάφορες μεθοδολογίες μέτρησης της γλυκόζης.

Αντίστροφος Ιονισμός

Μία συσκευή που εφαρμόζει την εν λόγω μεθοδολογία είναι η συσκευή Cygnus Gluco Watch [19]. Μοιάζει αρκετά με ρολόι χειρός και συνήθως τοποθετείται στο βραχίονα. Η συσκευή, λόγω των προβλημάτων που παρουσίασε δεν είναι πλέον διαθέσιμη και έχει αποσυρθεί από το 2005. Για τη μέτρηση του σακχάρου, η συσκευή χρησιμοποιούσε τη μέθοδο της ανάστροφης ιοντοφόρησης. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, ένα μικρό ρεύμα διαπερνούσε τα δύο ηλεκτρόδια που εφάπτονταν στην επιφάνεια του δέρματος του χεριού και με αυτόν τον τρόπο ιόντα προσελκύνονταν μεταξύ της ανόδου και της καθόδου παρασύροντας ταυτόχρονα γλυκόζη και νερό από τον διάμεσο χώρο προς την επιφάνεια του δέρματος με τη μέθοδο της ενδοώσμωσης. Το υγρό αυτό που περιείχε και γλυκόζη απορροφούνταν στη συνέχεια από ένα στρώμα τζελ που βρισκόταν στην επιφάνεια της συσκευής και εφάπτόταν με το χέρι. Για τη μέτρηση της γλυκόζης του υγρού χρησιμοποιούνταν ένας αισθητήρας γλυκόζης, ο οποίος λειτουργούσε με την ηλεκτροχημική μέθοδο, με αποτέλεσμα να απαιτούνται δύο στάδια διάρκειας 10 λεπτών το καθένα για τη μέτρηση της γλυκόζης (3 λεπτά για την ιοντοφόρηση και

7 λεπτά για τη μέτρηση με τον αισθητήρα), δηλαδή η συσκευή μπορούσε να πραγματοποιήσει τρεις μετρήσεις ανά ώρα.

Με την εφαρμογή της συσκευής σε ασθενείς, ωστόσο, προέκυψαν αρκετά προβλήματα. Μερικά εξ αυτών ήταν τα ακόλουθα: ερεθισμός και κνησμός στην επιφάνεια του δέρματος που ερχόταν σε επαφή με τη συσκευή. Επιπλέον, η έντονη εφίδρωση, η έντονη κίνηση και η έκθεση του χεριού στο κρύο οδηγούσε στη μη διεξαγωγή των μετρήσεων. Ένα ακόμη πρόβλημα ήταν η μη διεξαγωγή των μετρήσεων κατά τη διάρκεια του ύπνου λόγω της έντονης κίνησης του χεριού.



Εικόνα 2.6: Η συσκευή *Cygnus Gluco Watch* (αριστερά) και ο αισθητήρας γλυκόζης (δεξιά) [19]

Φασματοσκόπηση της αντίστασης των ιστών

Η φασματοσκόπηση της αντίστασης των ιστών χρησιμοποιεί εναλλασσόμενο ρεύμα μικρής έντασης, το οποίο διοχετεύεται στον ιστό. Δεν απαιτείται εξαγωγή βιολογικού υγρού από τους ιστούς, καθώς η γλυκόζη μετράται μέσω της αλληλεπίδρασής της με τα ερυθροκύτταρα. Την εν λόγω μέθοδο χρησιμοποίησε η συσκευή *Pendra*, η οποία παρείχε μετρήσεις γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο κάθε λεπτό, με μηνύματα ειδοποίησης επερχόμενων υπεργλυκαιμιών και υπογλυκαιμιών. Ωστόσο, η συσκευή αποσύρθηκε από την αγορά, διότι κατά την εφαρμογή της, δεν επιτεύχθηκαν τόσο καλά αποτελέσματα.



Εικόνα 2.7: Η συσκευή *Pendra*

2.3 Εξωγενής Έγχυση Ινσουλίνης

Προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα εντός των φυσιολογικών ορίων είναι απαραίτητη η χορήγηση ινσουλίνης, είτε σε ενέσιμη μορφή, είτε μέσω αντλιών ινσουλίνης. Η ινσουλίνη χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση όλων των τύπων ΣΔ. Ειδικότερα, οι ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι πρέπει να καταγράφουν πολλές φορές κατά τη διάρκεια της ημέρας τα επίπεδα γλυκόζης και να χορηγούν 3 με 4 φορές τη μέρα την κατάλληλη ποσότητα ινσουλίνης, ανάλογα με τη σωματική άσκηση, τη διατροφή, τις παρελθοντικές τιμές γλυκόζης, αλλά και την ανοδική ή καθοδική τάση της γλυκόζης. Ακόμη, πολλοί ασθενείς με ΣΔ τύπου ΙΙ εντάσσουν την

ινσουλίνη στο θεραπευτικό σχήμα, καθώς με την πάροδο του χρόνου η λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος φθίνει.

Τύποι ινσουλίνης

- **Ινσουλίνη Εξαιρετικά Ταχείας Δράσης:** Χρησιμοποιείται, τόσο σε σχήματα ενέσιμης ινσουλίνης, όσο και σε αντλίες. Η διάρκεια δράσης της είναι περίπου 3-4 ώρες και η μέγιστη τιμή της παρουσιάζεται μέσα στην πρώτη ώρα.
- **Ινσουλίνη Ταχείας Δράσης:** Χρησιμοποιείται σε αντλίες έγχυσης ινσουλίνης. Δρουν πολύ γρήγορα αρχίζοντας τη λειτουργία μέσα σε 15 λεπτά, κορυφώνονται περίπου μετά από μία ώρα και διαρκούν από 3-5 ώρες. Οι ινσουλίνες ταχείας δράσης που είναι διαθέσιμες σήμερα είναι οι εξής: NovoRapid, Humalog και Apidra.
- **Ινσουλίνη Βραχείας Δράσης:** Αρχίζει τη μείωση στις τιμές γλυκόζης στο αίμα μέσα σε 30 λεπτά, γι' αυτό πρέπει η ένεση πρέπει να γίνεται 30 λεπτά πριν το γεύμα. Η μέγιστη επίδραση εμφανίζεται σε 2-5 ώρες από τη χορήγησή της και διαρκεί για 6-8 ώρες. Βραχυπρόθεσμες ινσουλίνες διαθέσιμες προς το παρόν είναι: Actrapid και Humulin.
- **Ινσουλίνη Ενδιάμεσης Δράσης:** Προστίθεται, είτε πρωταμίνη, είτε ψευδάργυρος για να καθυστερήσει τη δράση της. Αρχίζει να δρα περίπου 60-90 λεπτά μετά την ένεση, κορυφώνεται σε 4-12 ώρες και διαρκεί 16-24 ώρες. Οι διαθέσιμες ινσουλίνες ενδιάμεσης δράσης είναι: Protaphane, Humulin NPH.
- **Ινσουλίνη Μακράς Δράσης:** Η Lantus είναι διαυγής ινσουλίνη μακράς δράσης, η οποία χορηγείται, συνήθως, μία φορά την ημέρα (αλλά μπορεί να χορηγηθεί και δύο φορές την ημέρα). Το Lantus δεν πρέπει να αναμειγνύεται με οποιαδήποτε άλλη ινσουλίνη σε σύριγγα. Η πένα Lantus διατίθεται για χρήση με πένες φυσιγγίων τύπου Lantus. Το Lantus διατίθεται σε πένα μίας χρήσης που ονομάζεται SoloSTAR. Το Levemir είναι μία διαυγής ινσουλίνη μακράς δράσης, που μπορεί να εγχυθεί μία ή δύο φορές την ημέρα. Το Levemir διατίθεται σε πένα μίας χρήσης που ονομάζεται Flexpen, καθώς και σε φυσίγγιο 3 ml για χρήση με ανθεκτική πένα. Τόσο το Lantus, όσο και το Levemir διαρκεί έως και 24 ώρες και παρέχει βασική ινσουλίνη. Μπορεί να χρειάζεται να συμπληρωθεί το Lantus και το Levemir με ενέσεις ινσουλίνης ταχείας δράσης κατά τη διάρκεια του γεύματος.
- **Μικτή Ινσουλίνη:** Περιλαμβάνει συνδυασμό ταχείας ή βραχείας δράσης ινσουλίνης και ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης σε διάφορες αναλογίες.

Πίνακας 2.1: Οι πιο συνηθισμένοι τύποι ινσουλίνης

Τύπος	Τεχνική Ονομασία	Εμπορική Ονομασία (στις ΗΠΑ)	Έναρξη Δράσης	Χρόνος Εντονότερης Δράσης	Διάρκεια	Μορφή Διαλύματος
Ταχείας Δράσης	Ινσουλίνη lispro	Humalog™	5-15 min	45-90 min	4 h	Διαυγές
	Ινσουλίνη aspart	NovoLog™	5-10 min	45-90 min	4 h	Διαυγές
	Ινσουλίνη glulisine	Apidra™	5-15 min	45-90 min	4 h	Διαυγές

Βραχυπρόθεσμης Δράσης		Humulin™	30 min	2-3 h	6 h	Διαυγές
		Novolin™	30 min	2-3 h	6 h	Διαυγές
		Velosulin™ BR (για χορήγηση με αντλία)	30 min	2-3 h	6 h	Διαυγές
Ενδιάμεσης Δράσης	NPH	Humulin™ N	2-4 h	4-10 h	10-16 h	Εναιώρημα
		Novolin™ N	2-4 h	4-10 h	10-16 h	Εναιώρημα
	Lente	Humulin™ L	2-4 h	4-12 h	12-18 h	Εναιώρημα
Μακράς Δράσης	Ultralente	Humulin™ U	6-10 h	σταθερή δράση	>20 h	Εναιώρημα
	Ινσουλίνη glargine	Lantus™	1 h	σταθερή δράση	24 h	Διαυγές

2.3.1 Ημερήσιες Πολλαπλές Ενέσιμες Δόσεις Ινσουλίνης

Οι ασθενείς με ΣΔ, συνήθως, ακολουθούν ένα θεραπευτικό σχήμα που περιλαμβάνει τη χορήγηση μίας ή δύο ενέσιμων δόσεων ινσουλίνης μακράς δράσης κατά τη διάρκεια της μέρας και τη χορήγηση ενέσιμων δόσεων ινσουλίνης βραχείας δράσης πριν από κάθε γεύμα. Ο συνδυασμός των χορηγούμενων ενέσιμων δόσεων, καθώς και ο χρόνος χορήγησής τους καθορίζεται από τον ιατρό και εξαρτάται από την κατάσταση υγείας του ασθενούς, τα επίπεδα γλυκόζης, τη δίαιτα, τη σωματική άσκηση, τη λαμβανόμενη ινσουλίνη, καθώς και άλλες πληροφορίες που αφορούν τον ασθενή.

Στις μέρες μας, οι κλασικές σύριγγες χορήγησης ινσουλίνης αντικαθίστανται από τα στυλό ινσουλίνης και τις συσκευές χορήγησης ινσουλίνης με τη μορφή πίδακα υψηλής πίεσης λόγω της απλούστερης και λιγότερο επίπονης χρήσης των δεύτερων.

Στυλό ινσουλίνης (*Insulin Pens*)

Η συγκεκριμένη συσκευή αποτελείται από ένα φύσιγγα και ένα όργανο ένδειξης, που βοηθάει στη μέτρηση της χορηγούμενης δόσης. Η χορήγηση της επιλεγμένης δόσης γίνεται αφού πρωτίστως ο ασθενής προσαρμόσει στη συσκευή τη βελόνα και πατήσει το έμβολο. Υπάρχουν δύο είδη στυλό: τα στυλό ινσουλίνης διάρκειας, τα οποία χρησιμοποιούν επανατοποθετούμενους φύσιγγες, οι οποίοι όταν εξαντλείται το περιεχόμενο ενός φύσιγγα, αντικαθίσταται με νέο, και τα εκ των προτέρων γεμισμένα στυλό ινσουλίνης, τα οποία όταν εξαντληθεί η ινσουλίνη ενός φύσιγγα, ολόκληρη η συσκευή αντικαθίσταται.



Εικόνα 2.8: Στυλό ινσουλίνης (*Insulin Pen*)

Πίδακες Υψηλής Πίεσης (Jet Injectors)

Η συγκεκριμένη συσκευή δε χρησιμοποιεί βελόνα για την έγχυση ινσουλίνης, αλλά ένα μηχανισμό υψηλής πίεσης, μέσω του οποίου ψεκάζει στο δέρμα μία ποσότητα ινσουλίνης με τη μορφή πίδακα. Εξαιτίας κάποιων μειονεκτημάτων που παρουσιάζει η συσκευή, όπως η πρόκληση τοπικών ερεθισμάτων στο δέρμα, ο έντονος πόνος κατά τη χρησιμοποίηση της συσκευής και το υψηλό κόστος, δεν έχει αναγνωριστεί ευρέως από το κοινό.



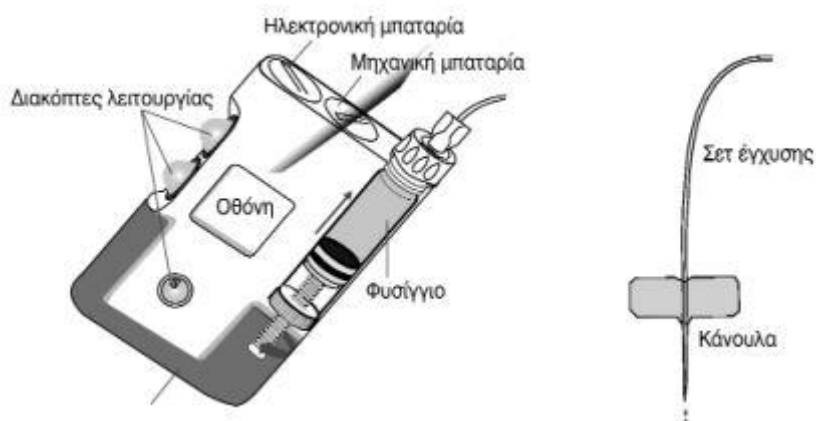
Εικόνα 2.9: Συσκευή χορήγησης ινσουλίνης με τη μορφή πίδακα υψηλής πίεσης (Jet Injector)

2.3.2 Αντλίες Έγχυσης Ινσουλίνης

Με τις αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης πραγματοποιείται μία συνεχής χορήγηση ινσουλίνης καθ' όλο το 24ώρο σε δοσολογία που έχει ρυθμιστεί εκ των προτέρων. Η χορήγηση αυτή υποκαθιστά τη βασική έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας και μπορεί να ακολουθήσει την ημερονύκτια διακύμανση, καθώς προσομοιάζει τη λειτουργία ενός φυσιολογικού παγκρέατος, εν αντιθέσει με τη χορήγηση ινσουλίνης ενέσιμης μορφής που συμβαίνει κατά διαστήματα. Κατά τα γεύματα ο ασθενής χορηγεί επιπλέον δόσεις ανάλογα με την ποσότητα του γεύματος.

Οι τύποι ινσουλινών που χρησιμοποιούνται στην αντλία είναι αυτοί των ταχείας δράσης ινσουλινών ανθρώπινου τύπου (regular) και των ταχείας δράσης αναλόγων ινσουλίνης (aspart, glulisine, lispro), με τα δεύτερα να είναι συνήθως η προτιμώμενη επιλογή. Οι φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες των αναλόγων, όπως η άμεση απορρόφηση, η ταχεία αιχμή μέγιστης δράσης και η γρήγορη απόσυρση είναι αυτές που τα καθιστούν ως την προτιμώμενη επιλογή. Επιπλέον, πλεονέκτημα των αναλόγων αποτελεί η μη κρυσταλοποίηση των διαλυμάτων τους στους πλαστικούς σωλήνες χορήγησης της ινσουλίνης. Η βασική έκκριση υποκαθίσταται με τη συνεχή προγραμματισμένη έγχυση του αναλόγου, ενώ με τις προγευματικές δόσεις υποκαθίστανται οι γευματικές αιχμές της ινσουλίνης.

Η αντλία ινσουλίνης περιλαμβάνει τα ακόλουθα μέρη: την κύρια συσκευή που αποτελείται από έναν πλαστικό χώρο αποθήκευσης ινσουλίνης, ένα μηχανισμό προώθησης της ινσουλίνης με δυνατότητα χορήγησής της με διαφορετικούς ρυθμούς, έναν μικροϋπολογιστή με μνήμη για να παρέχει την ινσουλίνη σύμφωνα με τους ρυθμούς που έχει προγραμματιστεί και μπαταρίες για την παροχή ενέργειας. Επίσης, περιλαμβάνει μία πλαστική βελόνα με μεταλλικό οδηγό για την είσοδο στον υποδόριο ιστό και έναν πλαστικό σωλήνα που συνδέει τη βελόνα με την αντλία. Η χορήγηση γίνεται με ανώδυνο τρόπο, καθώς η αντλία είναι συνδεδεμένη με ένα σωληνάκι, το οποίο έχει μία κάνουλα μέσω της οποίας χορηγείται η ινσουλίνη. Η κάνουλα αυτή βρίσκεται κάτω από το δέρμα του ατόμου με διαβήτη [20].



Εικόνα 2.10: Αντλία ινσουλίνης [20]

Ο κύριος στόχος της θεραπείας με αντλία είναι η επίτευξη άριστου γλυκαιμικού ελέγχου και η πρόληψη ή η καθυστέρηση εμφάνισης των επιπλοκών του ΣΔ, καθώς προσφέρει τις περισσότερες δυνατότητες για την καλύτερη μίμηση του φυσιολογικού τρόπου έκκρισης της ινσουλίνης. Κατά τη θεραπεία με αντλία έναντι των σχημάτων πολλαπλών ενέσεων, έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση της αιμοσφαιρίνης HbA1C και των υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Επίσης, γνωρίζοντας ότι με την ινσουλινοθεραπεία αυξάνεται το βάρος των ασθενών με ΣΔ, έχει παρατηρηθεί σε αρκετές μελέτες ότι η 24ωρη δόση ινσουλίνης μειώνεται στη θεραπεία με αντλία έναντι της συνολικής δόσης που χορηγούνταν στον ασθενή με το σχήμα των ενέσεων, γεγονός που μπορεί πιθανόν να συμβάλλει στη μη αύξηση του βάρους των ασθενών που έχει παρατηρηθεί στη θεραπεία με αντλία. Σημαντική αύξηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος παρατηρείται κατά τις πρώτες πρωινές του 24ώρου σε αρκετούς ασθενείς με ΣΔ. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό και ως "φαινόμενο της αυγής" και οφείλεται αφενός στην πρωινή έκκριση της αυξητικής ορμόνης και αφετέρου στην εξασθένηση της δράσης της μακράς διάρκειας ινσουλίνης που συμβαίνει τις ώρες πριν το δείπνο. Η αντιμετώπιση του φαινομένου, όταν ο ασθενής ακολουθεί θεραπεία με σχήματα δύο ή τριών ενέσεων, γίνεται με τη μεταφορά της ένεσης της ινσουλίνης μακράς διάρκειας πριν τον ύπνο ή με την αύξηση της δόσης της ινσουλίνης. Ωστόσο, με αυτό τον τρόπο αυξάνεται ο κίνδυνος νυχτερινής υπογλυκαιμίας και αρκετές φορές δεν επιτυγχάνεται ευγλυκαιμία κατά τις πρώτες πρωινές ώρες. Η αντλία έγχυσης δίνει τη δυνατότητα χορήγησης της ανάλογης ποσότητας ινσουλίνης ακριβώς κατά το χρονικό διάστημα που απαιτείται η χορήγησή της και συνεπώς επιτυγχάνεται καλύτερη αντιμετώπιση του φαινομένου.

Τέλος, επειδή με τις αντλίες έγχυσης συνήθως χορηγείται ταχείας δράσης ανάλογο ινσουλίνης, το οποίο αποσύρεται από την κυκλοφορία σε σύντομο χρονικό διάστημα περίπου 4 ωρών, ο κίνδυνος ανάπτυξης κετοξέωσης είναι μεγάλος, αν ο ασθενής δεν αντιληφθεί τη μη χορήγηση ινσουλίνης από την αντλία. Αντίθετα, στους ασθενείς που υποβάλλονται σε σχήματα πολλαπλών ενέσεων με συνδυασμούς ταχείας και βραδείας απορρόφησης τύπους ινσουλινών, ο κίνδυνος κετοξέωσης πιθανόν να είναι μικρότερος, επειδή προφυλάσσονται από την μακράς διάρκειας δράσης ινσουλίνη. Επίσης, υπάρχει κίνδυνος αποσύνδεσης της αντλίας, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε κετοξέωση εάν ο ασθενής δεν το αντιληφθεί άμεσα. Για το λόγο

αυτό, οι ασθενείς που χρησιμοποιούν αντλίες έγχυσης είναι σημαντικό να ελέγχουν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος προκειμένου να αποφευχθούν τέτοιου είδους καταστάσεις [20].



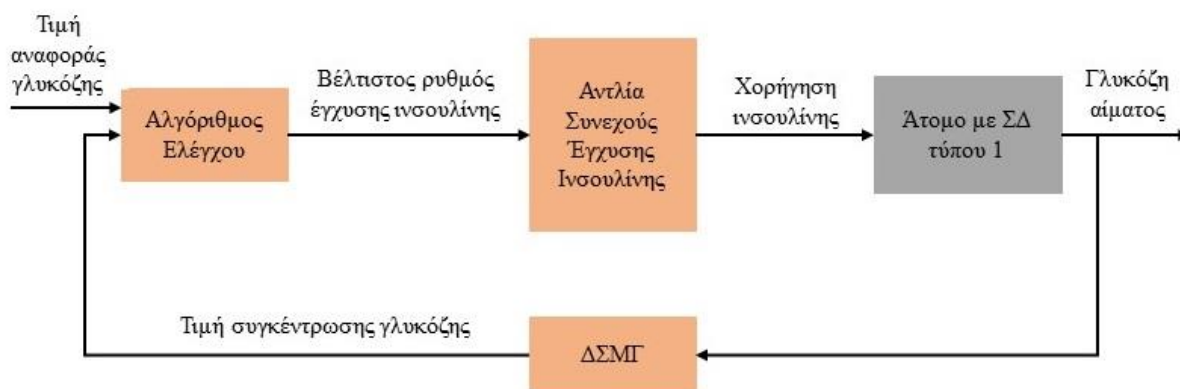
Εικόνα 2.11: Αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης (A,B) και αισθητήρας συνεχούς μέτρησης γλυκόζης (C,D)

Κεφάλαιο 3

Τεχνητό Πάγκρεας

3.1 Εισαγωγή

Η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων αποτελεί τον κύριο στόχο της αντιμετώπισης του ΣΔ. Προκειμένου να επιτευχθεί αυτός ο στόχος είναι απαραίτητη η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης μέσω αντλιών συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης, καθώς και η χρήση ΔΣΜΓ. Ο συνδυασμός των δύο αυτών τεχνολογιών βελτιώνει σημαντικά τον γλυκαιμικό έλεγχο, αλλά παρουσιάζει μειονεκτήματα αφού η συχνή παρέμβαση του ίδιου του ασθενή στη λήψη αποφάσεων που αφορούν τη χορηγούμενη ποσότητα ινσουλίνης, καθιστούν το σύστημα μη δυναμικό και οδηγούν τον ασθενή αρκετές φορές κατά τη διάρκεια της θεραπείας του σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας ή υπογλυκαιμίας λόγω λανθασμένων εκτιμήσεων του ίδιου [21]. Προς αποφυγή αυτών των καταστάσεων, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές στον ασθενή, γίνεται λόγος για την ανάπτυξη ενός συστήματος ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης κλειστού βρόχου, το οποίο θα προσαρμόζεται στις διαφορετικές ανάγκες του κάθε ατόμου και θα αποκρίνεται με αυτόματο τρόπο στα μεταβαλλόμενα επίπεδα γλυκόζης, προσομοιάζοντας όσο είναι δυνατόν τη λειτουργία του φυσιολογικού παγκρέατος. Το σύστημα αυτό ονομάζεται «τεχνητό πάγκρεας» και ουσιαστικά, κλείνει τον βρόχο μέσα από έναν αλγόριθμο υπολογισμού του ρυθμού έγχυσης της ινσουλίνης, αλλά και άλλων ορμονών, όπως η γλυκαγόνη, μεταξύ των ΔΣΜΓ και των αντλιών έγχυσης ινσουλίνης. Συχνά, ο αλγόριθμος ελέγχου υπολογίζει τον ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης λαμβάνοντας υπόψη εξωτερικές διαταραχές, όπως το γεύμα και τη φυσική δραστηριότητα. Η πληροφορία από τον αισθητήρα μέτρησης γλυκόζης μεταφέρεται, κυρίως ασύρματα, σε ένα ειδικό υπολογιστικό σύστημα, όπου με βάση κάποιον αλγόριθμο ελέγχου, προσδιορίζεται η βέλτιστη χορηγούμενη ποσότητα ινσουλίνης για το συγκεκριμένο άτομο. Η προς έλεγχο μεταβλητή είναι τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, ενώ η μετρούμενη έξοδος είναι η υποδόρια γλυκόζη που μετράται από μία διάταξη συνεχούς μέτρησης. Η αντλία έγχυσης ινσουλίνης χορηγεί τη δόση ινσουλίνης. Ο ελεγκτής συγκρίνει το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης με αυτό που καταγράφεται από τη διάταξη συνεχούς μέτρησης και ανάλογα ορίζει τον ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης.



Σχήμα 3.1: Σχηματικό διάγραμμα τεχνητού παγκρέατος

Αν και οι τελευταίας τεχνολογίας ΔΣΜΓ και οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης είναι αρκετά ακριβείς, τόσο η χρήση της υποδόριας οδού για τη λήψη μετρήσεων και την έγχυση ινσουλίνης, όσο και ο θόρυβος που δημιουργούν στις μετρήσεις οι ΔΣΜΓ εισάγουν σφάλματα. Για τον λόγο αυτό, είναι σημαντικό ο ελεγκτής να λαμβάνει υπόψη αυτές τις καθυστερήσεις, που συμβαίνουν, είτε λόγω του χρόνου που απαιτείται, έτσι ώστε να ανιχνευθούν οι μεταβολές της γλυκόζης αίματος στον υποδόριο χώρο, είτε λόγω του χρόνου που απαιτείται μέχρι να δράσει η ινσουλίνη που χορηγείται υποδόρια, έτσι ώστε να αποφευχθεί μία λανθασμένη εκτίμηση της βέλτιστης ποσότητας ινσουλίνης που πρέπει να χορηγηθεί. Προκειμένου να ξεπεραστεί αυτός ο κίνδυνος, εφαρμόζονται αλγόριθμοι ελέγχου βασισμένοι στο γεγονός ότι για να χορηγηθεί ινσουλίνη πρέπει να έχει εξαντληθεί η επιρροή της προηγούμενης ποσότητας που χορηγήθηκε (insulin on board). Επίσης, ο αλγόριθμος ελέγχου πρέπει να αποκρίνεται άμεσα, τόσο στις διαφοροποιήσεις που λαμβάνουν χώρα μεταξύ των ατόμων με ΣΔ (inter-individual variability), όσο και στις διαφοροποιήσεις που συμβαίνουν στο ίδιο άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας (intra-individual variability) [21], συντελώντας έτσι στην ανάπτυξη ενός δυναμικού συστήματος, το οποίο έχει την ικανότητα προσαρμογής στις διαφοροποιήσεις του μεταβολισμού της γλυκόζης επιτυγχάνοντας σωστό γλυκαιμικό έλεγχο με ασφαλή υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης.

3.2 Αλγόριθμοι Ελέγχου Γλυκόζης Κλειστού Βρόχου

Ο αλγόριθμος ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης πρόκειται για ένα μη γραμμικό σύστημα, όπως και όλα τα συστήματα που προσομοιάζουν φυσιολογικές λειτουργίες. Ήδη από το 1964, ο Kadish διατύπωσε για πρώτη φορά την ιδέα ενός συστήματος που αποκρίνεται στις μεταβολές των επιπέδων γλυκόζης μέσω της ρύθμισης της χορηγούμενης ποσότητας ινσουλίνης σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 [22]. Συγκεκριμένα, το σύστημα αποτελούνταν από έναν καθετήρα για την ενδοφλέβια μέτρηση της γλυκόζης και από δύο σύριγγες για χορήγηση των ορμονών, ινσουλίνης και γλυκαγόνης. Όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων (50-150 mg/dl), ανακοπτόταν η λειτουργία των δύο συριγγών. Αν τα επίπεδα γλυκόζης ήταν μεγαλύτερα από το άνω όριο των 150 mg/dl, τότε χορηγούνταν ινσουλίνη μέσω της σύριγγας, ενώ αν τα επίπεδα γλυκόζης ήταν μικρότερα από το κατώφλι των 50 mg/dl, τότε χορηγούνταν γλυκαγόνη μέσω της σύριγγας. Βασισμένο σε αυτή την ιδέα, αναπτύχθηκε το 1977 το σύστημα Biostat [23], το οποίο πρόκειται για ένα καινοτόμο σύστημα αλλά αρκετά ογκώδες, που λαμβάνει διαρκώς ενδοφλέβιες ποσότητες αίματος για τη μέτρηση της γλυκόζης. Λόγω μειονεκτημάτων, όπως η αδυναμία ρύθμισης των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης, η ανάγκη συνεχούς επίβλεψης και το μέγεθος του συστήματος που καθιστά απαγορευτική την ευρεία χρήση του, το Biostat δε γνώρισε επιτυχία.

Λόγω της ραγδαίας τεχνολογικής ανάπτυξης που οδήγησε στην περαιτέρω βελτίωση των ΔΣΜΓ και των αντλιών έγχυσης ινσουλίνης, πολλές έρευνες επικεντρώνονται στην ανάπτυξη προηγμένων αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης. Έχουν προταθεί πολλοί αλγόριθμοι ελέγχου που βασίζονται (i) στον Αναλογικό - Ολοκληρωτικό - Διαφορικό Έλεγχο (Proportional Integral Derivative - PID Control), (ii) στον Προβλεπτικό Έλεγχο (Model Predictive Control - MPC), (iii) στον Βέλτιστο Γραμμικό Έλεγχο (Linear Optimal Control), (iv) στον Αυτοσυντονιζόμενο Έλεγχο (Self-tuning Adaptive Control), (v) στον Ηο Έλεγχο και (vi) στον Έλεγχο που βασίζεται στην Ασαφή Λογική (Fuzzy Logic).

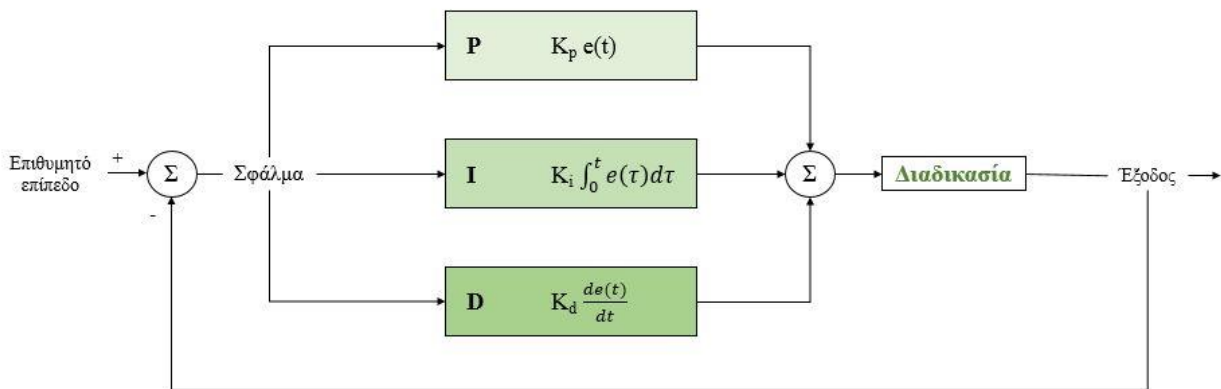
3.2.1 Αναλογικός - Ολοκληρωτικός - Διαφορικός Έλεγχος

Ο Αναλογικός - Ολοκληρωτικός - Διαφορικός Έλεγχος (Proportional Integral Derivative - PID Control) πρόκειται για τον πιο διαδεδομένο ελεγκτή, ο οποίος περιγράφεται από την εξίσωση:

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

Στην παραπάνω σχέση, με $u(t)$ συμβολίζουμε τη μεταβλητή ελέγχου, με $e(t)$ το σφάλμα που είναι ίσο με $e(t) = r(t) - y(t)$ και εκφράζει τη διαφορά της επιθυμητής εξόδου r από την τρέχουσα μέτρηση της εξόδου y και με u_0 τον σταθερό όρο. Όπως φαίνεται από την παραπάνω εξίσωση, ο PID έλεγχος αποτελείται από το άθροισμα ενός σταθερού όρου και τριών επιπλέον όρων: (i) του αναλογικού όρου, που αντιστοιχεί στο σφάλμα μεταξύ της επιθυμητής εξόδου και της τρέχουσας μέτρησης της εξόδου, (ii) του ολοκληρωτικού όρου, που αντιστοιχεί στο εμβαδό μεταξύ της πραγματικής καμπύλης εξόδου και της επιθυμητής καμπύλης και (iii) του διαφορικού όρου, που αντιστοιχεί στο ρυθμό μεταβολής του σφάλματος $e(t)$.

Οι παράμετροι K_p , K_i και K_d αντιπροσωπεύουν το αναλογικό, το ολοκληρωτικό και το διαφορικό κέρδος, αντίστοιχα. Αυτές οι παράμετροι καθορίζουν τα χαρακτηριστικά του ελεγκτή. Συγκεκριμένα, η παράμετρος K_p επηρεάζει τον χρόνο ανύψωσης και μειώνει το μόνιμο σφάλμα, δηλαδή είναι η κύρια υπεύθυνη για τη σταθεροποίηση του συστήματος στη μόνιμη κατάσταση, ενώ η παράμετρος K_i επηρεάζει τη σταθερότητα του συστήματος, μειώνοντας την υπερύψωση και βελτιώνοντας τη μεταβατική απόκριση. Τέλος, η παράμετρος K_d μπορεί να εξαλείψει το μόνιμο σφάλμα αλλά μπορεί να οδηγήσει το σύστημα σε χειρότερη μεταβατική απόκριση. Η εύρεση αυτών των παραμέτρων, γνωστή και ως διαδικασία tuning μπορεί να γίνει με πολλές μεθόδους όπως, η μέθοδος Ziegler – Nichols [24].



Σχήμα 3.2: Σχηματικό διάγραμμα ενός PID ελεγκτή

Κατά την εφαρμογή του PID ελεγκτή για την ανάπτυξη αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης, η τρέχουσα μέτρηση της εξόδου y του συστήματος αντιστοιχεί στην τρέχουσα μέτρηση της γλυκόζης, η επιθυμητή έξοδος r του συστήματος είναι το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και ο σταθερός όρος u_0 αντιστοιχεί στο βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης. Η φυσιολογική λειτουργία του παγκρέατος παρουσιάζει ομοιότητα με τη λειτουργία του PID ελεγκτή. Στην περίπτωση αύξησης των επιπέδων γλυκόζης, κατά την πρώτη φάση της απόκρισης του παγκρέατος πραγματοποιείται ταχεία αύξηση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης, που αντιστοιχεί στο διαφορικό όρο, λόγω της αρχικής ταχείας έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας. Κατά τη

δεύτερη φάση, πραγματοποιείται μία πιο συντηρητική έκκριση ινσουλίνης, η οποία διαρκεί όσο η γλυκόζη διατηρείται σε υψηλά επίπεδα και σχετίζεται με τον αναλογικό όρο. Στη δεύτερη αυτή φάση εφαρμόζεται και ο ολοκληρωτικός όρος, καθώς η διάρκεια παραμονής της τιμής της γλυκόζης σε υψηλά επίπεδα καθορίζει την ποσότητα της ινσουλίνης που εκκρίνεται από το πάγκρεας. Τέλος, ο ολοκληρωτικός όρος μαζί με τον σταθερό όρο εκφράζουν τον βασικό ρυθμό έκκρισης ινσουλίνης, ο οποίος εκκρίνεται συνεχώς, δηλαδή και σε κατάσταση νηστείας, και στοχεύει στη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων.

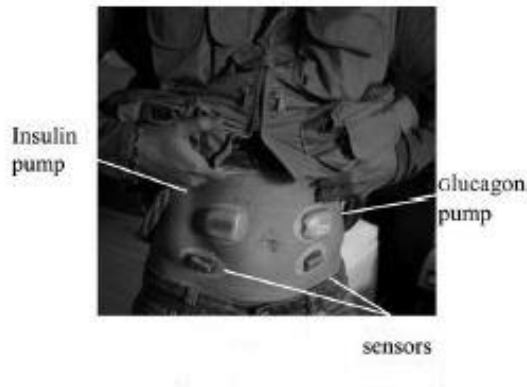
Ένα υβριδικό σύστημα κλειστού βρόχου αναπτύχθηκε από την εταιρεία Medtronic. Πρόκειται για το πρώτο πλήρως ενσωματωμένο σύστημα, σχεδιασμένο για συνεχή έλεγχο γλυκόζης. Το εν λόγω σύστημα απαιτεί ανακοίνωση γεύματος με την εκτιμώμενη ποσότητα πρόσληψης υδατανθράκων και μίας προγευματικής δόσης ινσουλίνης (bolus). Το σύστημα αποτελείται από έναν αισθητήρα γλυκόζης τέταρτης γενιάς της Medtronic και βασίζεται σε έναν PID ελεγκτή, ο οποίος ρυθμίζει τον βασικό ρυθμό χορήγησης ινσουλίνης με βάση τις τιμές συγκέντρωσης της γλυκόζης που καταγράφει ο αισθητήρας. Ο ελεγκτής γλυκόζης είναι τοποθετημένος πάνω στην αντλία και έτσι δεν υπάρχει ανάγκη μίας επιπλέον ενδιάμεσης συσκευής που να φέρει τον ελεγκτή, με αποτέλεσμα να μειώνεται ο κίνδυνος αποτυχημένης σύνδεσης ανάμεσα σε αντλία και ελεγκτή. Η χορήγηση ινσουλίνης διαμορφώθηκε με βάση την πολυφασική απόκριση ινσουλίνης των β-κυττάρων και αποτελείται από τρία κύρια συστατικά: τον αναλογικό, ολοκληρωτικό και διαφορικό έλεγχο με μία τροποποίηση που περιλαμβάνει την ανατροφοδότηση της υπολογισμένης ινσουλίνης στον ελεγκτή, η οποία στοχεύει στην πρόληψη της εμφάνισης μεγάλων τιμών συγκέντρωσης ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο και το πλάσμα. Οι χρήστες έχουν, επίσης, τη δυνατότητα να ενημερώσουν το σύστημα για επερχόμενη άσκηση. Αρχικά, οκτώ άτομα υποβλήθηκαν σε μελέτη 48 ωρών, εντός νοσοκομείου, με σκοπό να αξιολογηθεί το υβριδικό σύστημα κλειστού βρόχου για 48 ώρες στο κάθε άτομο. Ακολούθησε μία μελέτη 21 ασθενών για έξι ημέρες σε ένα ειδικά σχεδιασμένο campus για διαβητικούς. Το σύστημα αξιολογήθηκε με βάση δύο ομάδες ασθενών. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν, έτσι ώστε να χρησιμοποιήσουν, είτε ένα σύστημα που συνδυάζει μία αντλία ινσουλίνης με έναν αισθητήρα γλυκόζης (ομάδα ελέγχου), είτε το υβριδικό σύστημα κλειστού βρόχου, το οποίο βαθμονομήθηκε, αρχικά, χρησιμοποιώντας ένα Bayer μετρητή γλυκόζης (ομάδα υβριδικού συστήματος). Ο μέσος χρόνος παραμονής εντός των φυσιολογικών ορίων 70-180 mg/dl κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας ήταν παρόμοιος μεταξύ των δύο ομάδων (73.1% για την ομάδα ελέγχου έναντι 69.9% για την ομάδα του υβριδικού συστήματος, αντίστοιχα). Κατά τη διάρκεια της νύχτας, ο μέσος χρόνος παραμονής εντός των φυσιολογικών ορίων 70-180 mg/dl ήταν 68.2% για την ομάδα ελέγχου έναντι 79.9% για την ομάδα του υβριδικού συστήματος, αντίστοιχα. Επίσης, υπήρξε μία βελτίωση του υπό εξέταση συστήματος κατά τη διάρκεια των ημερών του πειράματος, σημειώνοντας απόδοση 70-77% του συνολικού χρόνου εντός των φυσιολογικών ορίων. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν και κάποιες αστοχίες του συστήματος, οι οποίες θα βελτιωθούν σε μελλοντικές εκδοχές. Το σύστημα δεν αντικατόπτριζε τις διαφοροποιήσεις που υπάρχουν μεταξύ των ασθενών με ΣΔ, καθώς η ευαισθησία στην ινσουλίνη και ο ρυθμός υδατανθράκων/ινσουλίνης καθοριζόταν από τον ελεγκτή, χωρίς να δίνεται η δυνατότητα στο χρήστη να εισάγει τις δικές του πληροφορίες, οδηγώντας με αυτό τον τρόπο σε καταστάσεις μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Επιπλέον, οι αυτόματες χορηγούμενες δόσεις ινσουλίνης που στόχευαν στην επαναφορά των επιπέδων γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων δε λειτούργησαν όσο γρήγορα περίμεναν οι χρήστες, οδηγώντας σε μεγάλες τιμές της μέσης τιμής της γλυκόζης και σε παρατεταμένες μεταγευματικές υπεργλυκαιμίες. Ο αισθητήρας γλυκόζης, Medtronic 4S, σημείωσε πολύ καλά αποτελέσματα αφού ήταν πολύ ακριβής, γεγονός που

αποτελεί έναν από τους πιο καθοριστικούς παράγοντες για την ανάπτυξη ενός επιτυχούς ελέγχου [25].



Εικόνα 3.1: Το υβριδικό σύστημα της Medtronic [25]

Ένα ακόμη σύστημα βασίστηκε σε μία παραλλαγή του PID ελέγχου για την ανάπτυξη του, αυτής του PD ελέγχου με εξασθένηση μνήμης (Fading Memory PD). Γενικά, ο ολοκληρωτικός όρος του PID ελέγχου αντιστοιχεί στην ποσότητα ινσουλίνης που έχει χορηγηθεί στο παρελθόν και συχνά οδηγεί στον υπολογισμό μεγάλων ποσοτήτων ινσουλίνης και άρα κατ'επέκταση στην εμφάνιση υπογλυκαιμιών. Για τον λόγο αυτό, γίνονται προσπάθειες ανάπτυξης αλγορίθμων ελέγχου βασισμένων σε PD ελεγκτές. Ο εν λόγω ελεγκτής σχεδιάστηκε, έτσι ώστε να χορηγεί ινσουλίνη με βάση τη διασπαστική συμπεριφορά του παγκρέατος και τη φυσιολογία των β-κυττάρων, λαμβάνοντας υπόψη τα πιο πρόσφατα σφάλματα, μειώνοντας εκθετικά με την παλαιότητά τους την επίδραση των παλαιότερων στο συνολικό μέσο σφάλμα. Η παρούσα υλοποίηση προτείνει ένα PD ελεγκτή με εξασθένηση μνήμης που χορηγεί ινσουλίνη και γλυκαγόνη για να διατηρήσει τα επίπεδα γλυκόζης εντός των επιθυμητών. Το σύστημα κλειστού βρόχου αποτελείται από δύο αισθητήρες γλυκόζης, έτσι ώστε να βελτιωθεί η ακρίβεια των μετρήσεων, δύο εξωτερικές αντλίες έγχυσης, η μία περιέχει ινσουλίνη και η άλλη γλυκαγόνη και τον αλγόριθμο ελέγχου. Ο αλγόριθμος ελέγχου καθορίζει τη χορηγούμενη ποσότητα ινσουλίνης και γλυκαγόνης με βάση τα επίπεδα γλυκόζης που καταγράφουν οι αισθητήρες, την ανακοίνωση γεύματος, τη βαθμονόμηση των αισθητήρων και τις προγευματικές δόσεις ινσουλίνης. Ο αλγόριθμος επεκτάθηκε, έτσι ώστε να προσαρμοστεί στις μεταβολές της ευαισθησίας στην ινσουλίνη που παρουσιάζουν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της ημέρας. Για να επιτευχθεί κάτι τέτοιο, χρησιμοποιήθηκε η συνολική ημερήσια ποσότητα ινσουλίνης που απαιτείται όχι σε μία σταθερή παράμετρο, αλλά αλλάζοντας δυναμικά τιμές, αποτυπώνοντας τις μεταβολές στην ευαισθησία της ινσουλίνης. Κατά την αξιολόγηση του ορμονικού συστήματος ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου, σημειώθηκε ότι το 72.5% του συνολικού χρόνου τα επίπεδα γλυκόζης ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων, με το 1.5% του συνολικού χρόνου να αντιστοιχεί σε καταστάσεις υπογλυκαιμίας [26].



Εικόνα 3.2: Το διορμονικό σύστημα κλειστού βρόχου που χρησιμοποιεί τον ελεγκτή PD με εξασθένιση μνήμης [26]

3.2.2 Προβλεπτικός Έλεγχος

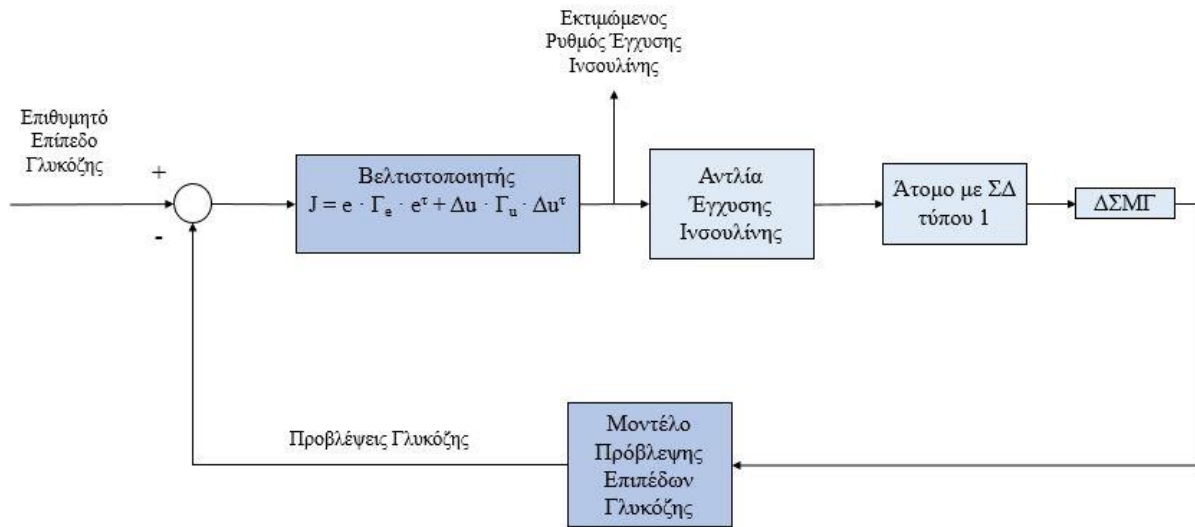
Ο Προβλεπτικός Έλεγχος (Model Predictive Control - MPC) είναι μία προηγμένη τεχνική ελέγχου, η οποία χρησιμοποιείται ευρέως στη βιομηχανία. Λόγω της ικανότητας του ελέγχου να ελέγχει μη γραμμικά συστήματα, που υπόκεινται σε καθυστερήσεις, σε μεγάλα επίπεδα θορύβου και σε αβεβαιότητα ως προς τις παραμέτρους, ο MPC γνώρισε πολύ σύντομα μεγάλη αποδοχή. Το κύριο χαρακτηριστικό του ελέγχου είναι ότι προβλέπει, για καθορισμένο ορίζοντα πρόβλεψης, τις μελλοντικές τιμές της εξόδου του συστήματος μέσω ενός μοντέλου πρόβλεψης. Στη συνέχεια, οι προβλέψεις αυτές συγκρίνονται με το επιθυμητό επίπεδο εξόδου και οι διαφορές τους εισέρχονται σε ένα βελτιστοποιητή, όπου ελαχιστοποιείται κατάλληλη συνάρτηση κόστους, η οποία περιέχει τις διαφορές των προβλέψεων από το επιθυμητό επίπεδο εξόδου και τις μεταβολές των μελλοντικών σημάτων ελέγχου, όπως ορίζεται παρακάτω.

$$J = e \cdot \Gamma_e \cdot e^T + \Delta u \cdot \Gamma_u \cdot \Delta u^T,$$

όπου e είναι το διάνυσμα των διαφορών μεταξύ των προβλέψεων της εξόδου του συστήματος από το επιθυμητό επίπεδο, Δu είναι το διάνυσμα με τις μεταβολές των μελλοντικών σημάτων ελέγχου και Γ_e , Γ_u είναι οι συντελεστές βαρύτητας.

Για την ανάπτυξη συστήματος εξωτερικού «τεχνητού παγκρέατος», που εκτιμά υποδόριους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και λαμβάνει υποδόριες μετρήσεις γλυκόζης, ο MPC είναι κατάλληλος, λόγω των καθυστερήσεων που παρουσιάζει το σύστημα και του θορύβου των μετρήσεων. Οι καθυστερήσεις αυτές παρουσιάζονται κατά την απορρόφηση της ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο στο πλάσμα, κατά τη μεταφορά της γλυκόζης από το πλάσμα στον υποδόριο χώρο και κατά τη μέτρηση της υποδόριας γλυκόζης μέσω ΔΣΜΓ. Χρησιμοποιώντας τον MPC ελεγκτή για τον έλεγχο της γλυκόζης, αρχικά προβλέπονται τα επίπεδα γλυκόζης για καθορισμένο ορίζοντα πρόβλεψης μέσω ενός μοντέλου πρόβλεψης, στη συνέχεια οι προβλέψεις αυτές συγκρίνονται με το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και οι διαφορές τους εισέρχονται σε ένα βελτιστοποιητή, όπου ελαχιστοποιείται κατάλληλη συνάρτηση κόστους και προσδιορίζεται μία ακολουθία βέλτιστων ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης. Ως βέλτιστος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης εφαρμόζεται το πρώτο σήμα της ακολουθίας. Η συνάρτηση κόστους, όπως ορίστηκε παραπάνω, περιλαμβάνει τις διαφορές των προβλέψεων από το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και τις μεταβολές των μελλοντικών ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης και υπόκειται σε περιορισμούς που

σχετίζονται με τις επιτρεπτές τιμές της ινσουλίνης. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται όταν γίνει διαθέσιμη η επόμενη μέτρηση γλυκόζης.



Σχήμα 3.3: Βασική δομή MPC ελεγκτή

Η επιλογή του μοντέλου πρόβλεψης που βρίσκεται στον κλάδο ανατροφοδότησης του MPC, παίζει σημαντικό ρόλο στην απόδοση του ελέγχου. Τα μοντέλα πρόβλεψης γλυκόζης μπορεί να είναι, είτε Μαθηματικά Μοντέλα, όπως τα διαμερισματικά μοντέλα, τα μη αναδρομικά φίλτρα, τα αυτοπαλινδρομικά μοντέλα και το φίλτρο Kalman, είτε Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα.

Διαμερισματικά Μοντέλα

Τα Διαμερισματικά Μοντέλα αποτελούν μία ειδική κατηγορία δυναμικών μοντέλων, τα οποία χρησιμοποιούνται κυρίως στη μελέτη της κινητικής των ουσιών σε ένα φυσιολογικό σύστημα. Ως διαμέρισμα ορίζεται η ποσότητα μίας ουσίας, η οποία συμπεριφέρεται σα να είναι καλά αναμεμειγμένη και κινητικά ομοιογενής. Ένα διαμερισματικό μοντέλο αποτελείται από ένα πεπερασμένο πλήθος διαμερισμάτων, τα οποία συνδέονται με καθορισμένο τρόπο μεταξύ τους. Οι συνδέσεις αυτές αντιπροσωπεύουν τη ροή της ουσίας μεταξύ των διαμερισμάτων. Τα διαμερισματικά μοντέλα περιγράφουν διαδικασίες παραγωγής, κατανομής, μεταφοράς και χρησιμοποίησης των ουσιών αυτών, καθώς και μηχανισμούς αλληλεπίδρασης και ελέγχου μεταξύ των ουσιών.

Μη αναδρομικά φίλτρα

Τα μη αναδρομικά φίλτρα ή FIR (Finite Impulse Response) φίλτρα αποτελούνται από μία γραμμή καθυστέρησης, όπου ολισθαίνουν τα δείγματα του σήματος εισόδου $x(n)$ και τους πολλαπλασιαστές a_k . Προβλέπουν την τιμή της μεταβλητής ανάλογα με τις προηγούμενες τιμές εισόδου και τελικά η έξοδος $y(n)$ είναι ένας γραμμικός συνδυασμός των δειγμάτων εισόδου $x(n)$.

$$y(n) = \sum_{m=0}^{N-1} a_k \cdot x(n-m)$$

Αυτοπαλινδρομικά μοντέλα

Η γενική μορφή ενός αυτοπαλινδρομικού μοντέλου p τάξεως, ή αλλιώς ενός AR(p) είναι:

$$Y_t = a_0 + a_1 Y_{t-1} + a_2 Y_{t-2} + \dots + a_p Y_{t-p} + \epsilon_t$$

Η τάξη p αναφέρεται στο μήκος της χρονικής υστέρησης. Η μορφή ενός αυτοπαλινδρομικού μοντέλου μας παραπέμπει ουσιαστικά σε ένα υπόδειγμα παλινδρόμησης,

όπου οι ερμηνευτικές μεταβλητές είναι οι τιμές της εξαρτημένης μεταβλητής με χρονική υστέρηση. Εξαιτίας αυτού του γεγονότος επικράτησε ο όρος αυτοπαλινδρομο. Η μεταβλητή ει θεωρείται ότι είναι λευκός θόρυβος. Υπάρχουν διάφορα μοντέλα αυτοπαλινδρόμησης (AR μοντέλα), όπως τα μοντέλα αυτοπαλινδρόμησης κινητού μέσου όρου (ARMA μοντέλα), τα μοντέλα αυτοπαλινδρόμησης με εξωγενείς εισόδους (ARX μοντέλα) και τα μοντέλα αυτοπαλινδρόμησης κινητού μέσου όρου με εξωγενείς εισόδους (ARMAX μοντέλα).

Φίλτρο Kalman

Το φίλτρο Kalman είναι ένα αναδρομικό φίλτρο, που υπολογίζει και εκτιμά τις μεταβλητές κατάστασης ενός δυναμικού συστήματος και λαμβάνει ως είσοδο προηγούμενες τιμές και θόρυβο. Ο υπολογισμός της εξόδου γίνεται σε δύο στάδια. Κατά το στάδιο της πρόβλεψης, εκτιμάται η μεταβλητή κατάστασης με βάση την εκτίμηση της μεταβλητής την προηγούμενη χρονική στιγμή. Κατά το στάδιο της ενημέρωσης, γίνεται επανεκτίμηση της τρέχουσας μεταβλητής κατάστασης με χρήση της τρέχουσας μέτρησής της και έτσι βελτιώνεται η αρχική πρόβλεψη.

Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα

Τα Μαθηματικά Μοντέλα δεν είναι αποδοτικά όταν καλούνται να προσομοιάσουν μία πολύπλοκη λειτουργία με πλήθος παραγόντων, όπως τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Αντιθέτως, τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ΤΝΔ) δίνουν τη λύση σε αυτού του είδους προβλήματα, καθώς σημειώνουν πολύ καλή απόδοση [27]. Τα ΤΝΔ αποτελούνται από τεχνητούς νευρώνες, σε αντιστοιχία με τους βιολογικούς νευρώνες που υπάρχουν σε κάθε οργανισμό και προσομοιώνουν τη λειτουργία του νευρικού συστήματος [28]. Το κύριο χαρακτηριστικό των νευρωνικών δικτύων είναι η εγγενής ικανότητα μάθησης. Ως μάθηση μπορεί να οριστεί η σταδιακή βελτίωση της ικανότητας του δικτύου να επιλύει κάποιο πρόβλημα. Η μάθηση επιτυγχάνεται μέσω της εκπαίδευσης, μίας επαναληπτικής διαδικασίας σταδιακής προσαρμογής των παραμέτρων του δικτύου σε τιμές κατάλληλες, ώστε να επιλύεται με επαρκή επιτυχία το προς εξέταση πρόβλημα [29]. Άρα, μέσω της σωστής εκπαίδευσης τα ΤΝΔ έχουν τη δυνατότητα να παράγουν εξόδους για εισόδους που δεν ανήκουν στο σύνολο εκπαίδευσης [30]. Η χρήση τους κρίνεται απαραίτητη όταν έχουμε να κάνουμε με περιπτώσεις μη γραμμικών πολυμεταβλητών στοχαστικών φαινομένων, τα οποία είναι αδύνατον να περιγραφούν με κανόνες ή μαθηματικούς τύπους [31]. Όσον αφορά την προσομοίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης, οι εισόδοι ενός ΤΝΔ, συνήθως, σχετίζονται με προηγούμενες τιμές ινσουλίνης, την κατανάλωση γεύματος, τη σωματική άσκηση, τα επίπεδα γλυκόζης αίματος, αλλά και με άλλες καταστάσεις, όπως το άγχος, ενώ η έξοδός του προβλέπει τα μελλοντικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα με ικανοποιητική ακρίβεια [32].

Η σχεδίαση των ελεγκτών γλυκόζης βασίζεται στη χρήση γραμμικών και μη γραμμικών MPC ελεγκτών. Οι γραμμικοί MPC (LMPC) ελεγκτές ενσωματώνουν μοντέλα που προέρχονται από γραμμική προσέγγιση των μη γραμμικών μοντέλων προσομοίωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης εικονικών ασθενών και αποτελούν το περιβάλλον για τη δοκιμή των ελεγκτών γλυκόζης και τη μετέπειτα αξιολόγησή τους. Γίνεται, λοιπόν, αντιληπτό ότι λόγω της ισχυρής εξάρτησης μεταξύ των μοντέλων που ενσωματώνουν οι ελεγκτές γλυκόζης και αυτών που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγησή τους, καθίσταται αναξιόπιστη η αξιολόγηση των ελεγκτών. Επίσης, η εν λόγω προσέγγιση μειώνει τις δυνατότητες εξατομίκευσης. Οι μη

γραμμικοί MPC (NMPC) ελεγκτές χρησιμοποιούν, συνήθως, διαμερισματικά μοντέλα ή ΤΝΔ, καταλήγοντας σε πιο σύνθετα μοντέλα με αποδοτικές προβλέψεις.

Η πρώτη προσπάθεια ανάπτυξης τεχνητού παγκρέατος πραγματοποιήθηκε από τον Trajanoski [33], όπου χρησιμοποιείται ο υποδόριος χώρος για την καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης και την έγχυση ινσουλίνης. Το μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης, που χρησιμοποιήθηκε από τον ελεγκτή είναι ένα ΤΝΔ ακτινικής βάσης. Κατά την *in silico* αξιολόγηση του συστήματος, ο ελεγκτής αποδείχτηκε ικανός να διαχειριστεί υπεργλυκαιμικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της νύχτας, καθώς και δεδομένα που υπόκεινται σε θόρυβο, καθυστερήσεις και ανακρίβειες. Ωστόσο, παρουσίασε αδυναμία διαχείρισης γευμάτων με ποσότητα υδατανθράκων μεγαλύτερη των 15 g, προκαλώντας έντονα επεισόδια υπογλυκαιμίας.

Ο Schlotthauer και η ομάδα του [34] ανέπτυξαν ένα σύστημα ελέγχου γλυκόζης βασισμένο σε ένα μη γραμμικό MPC ελεγκτή, που χρησιμοποιούσε ένα πολυεπίπεδο ΤΝΔ ως μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης. Η *in silico* αξιολόγηση του συστήματος πραγματοποιήθηκε στην περίπτωση επαναφοράς των επιπέδων γλυκόζης από μία αρχικά υψηλή συγκέντρωση (250 mg/dl) και στην περίπτωση ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης μετά από λήψη γεύματος ποσότητας υδατανθράκων 50 g. Η απόδοση του συστήματος ήταν ικανοποιητική, ενώ τα σενάρια αξιολόγησης υστερούσαν ως προς τις προστιθέμενες ανακρίβειες, καθυστερήσεις και θορύβους των μετρήσεων και περιοριζόνταν στη λήψη γευμάτων με μέγιστη περιεχόμενη ποσότητα υδατανθράκων αυτή των 50 g.

Η ομάδα του Hovorka [35] ανέπτυξε μη γραμμικό MPC ελεγκτή, ο οποίος βασίζει την πρόβλεψη των επιπέδων γλυκόζης σε μοντέλα προσομοίωσης που επιλέγονται σε πραγματικό χρόνο και προσαρμόζονται καλύτερα στα δεδομένα. Τα μοντέλα αυτά ενσωματώνουν ένα μη γραμμικό διαμερισματικό μοντέλο για την προσομοίωση του μηχανισμού ρύθμισης της γλυκόζης, το οποίο περιλαμβάνει μοντέλα απορρόφησης της χορηγούμενης ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο και μοντέλα απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο. Οι παράμετροι του ελεγκτή εκτιμώνται και ενημερώνονται σε πραγματικό χρόνο μέσω Bayesian τεχνικής, έτσι ώστε να διαχειρίζεται τις διαφοροποιήσεις που παρουσιάζονται μεταξύ των ασθενών με ΣΔ, καθώς και στο ίδιο άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας, αλλά και να λαμβάνει υπόψη τον απρόβλεπτο χαρακτήρα των μεταβολών των επιπέδων γλυκόζης. Επίσης, ως επίπεδο-στόχος χρησιμοποιείται ένα δυναμικά μεταβαλλόμενο επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης ανάλογα με τα τρέχοντα επίπεδα, έτσι ώστε να διατηρείται η ευγλυκαιμία. Ο ελεγκτής αξιολογήθηκε με βάση 15 κλινικές δοκιμές σε 10 άτομα με ΣΔ τύπου 1, χρησιμοποιώντας τον υποδόριο χώρο για τις μετρήσεις της συγκέντρωσης γλυκόζης και τη χορήγηση ινσουλίνης, και η απόδοση του ήταν ικανοποιητική. Σε επόμενη έρευνα [36], αναθεωρήθηκε η διαδικασία ενημέρωσης των παραμέτρων του μοντέλου του Hovorka. Στην εν λόγω υλοποίηση, δύο από τις παραμέτρους του μοντέλου, η εισαγόμενη διαταραχή της ροής της ενδογενούς γλυκόζης για τη διόρθωση των σφαλμάτων πρόβλεψης και η βιοδιαθεσιμότητα των υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα, ενημερώνονται σε πραγματικό χρόνο με χρήση του φίλτρου Kalman. Επίσης, τα διάφορα μοντέλα προσομοίωσης διαφοροποιούνται ως προς τον ρυθμό απορρόφησης της υποδόριας ινσουλίνης και το προφίλ απορρόφησης υδατανθράκων και εκτελούνται παράλληλα. Ένα γραμμικό μοντέλο χρησιμοποιήθηκε για την πρόβλεψη υπεργλυκαιμικών επεισοδίων για ορίζοντα πρόβλεψης 2.5 ωρών. Κατά την αξιολόγηση του συστήματος σε παιδιά και εφήβους [37], παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των μεταγευματικών υπεργλυκαιμικών επεισοδίων, καθώς και μείωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της νύχτας, λόγω της χορήγησης ινσουλίνης κατά τις νυχτερινές ώρες.

Ο Magni και η ομάδα του [38] ανέπτυξαν έναν MPC ελεγκτή γλυκόζης, χρησιμοποιώντας για την πρόβλεψη των επιπέδων γλυκόζης μία γραμμική προσέγγιση ενός μη γραμμικού διαμερισματικού μοντέλου. Το σύστημα χρησιμοποιεί την υποδόρια οδό για τη μέτρηση της γλυκόζης και τη χορήγηση της ινσουλίνης. Θέτοντας ως στόχο την καλύτερη διαχείριση των γευμάτων και την αντιμετώπιση των διαφοροποιήσεων μεταξύ των ασθενών, μέσω στοιχείων εξατομίκευσης, προέκυψαν δύο παραλλαγές του αρχικού ελεγκτή [39]. Το πρώτο σύστημα MPC1 εκμεταλλεύεται τη συμβατική θεραπεία, η οποία επιτυγχάνει τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης μέσω της χορήγησης ενός σταθερού βασικού ρυθμού ινσουλίνης και της χορήγησης προγευματικών δόσεων ινσουλίνης. Έτσι χρησιμοποιήθηκαν κλινικές παράμετροι, όπως το σωματικό βάρος, ο λόγος ινσουλίνης-υδατανθράκων και ο βασικός ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης για τη ρύθμιση της συνάρτησης κόστους και κατ' επέκταση των επιπέδων γλυκόζης. Το δεύτερο σύστημα MPC2 πραγματοποιεί βέλτιστη ρύθμιση της συνάρτησης κόστους βάσει πραγματικών δοκιμών πλησιάζοντας ακόμα περισσότερο στην εξατομίκευση του συστήματος. Οι δύο αυτές παραλλαγές αξιολογήθηκαν με βάση ένα πρωτότυπο *in silico* μοντέλο εικονικών ασθενών που ανέπτυξε η ίδια ομάδα πάνω σε 4 διαφορετικά σενάρια, από όπου προέκυψαν καλύτερα αποτελέσματα για τον MPC1 και ανάγκη για περαιτέρω βελτίωση για τον MPC2.

Η ομάδα της Ζαρκογιάννη [40] ανέπτυξε ένα Συμβουλευτικό Σύστημα Έγχυσης Ινσουλίνης (ΣΣΕΙ), το οποίο χρησιμοποιεί έναν προσαρμοστικό μη γραμμικό MPC ελεγκτή. Το σύστημα ενσωματώνει δύο διαμερισματικά μοντέλα προσομοίωσης της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης και της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο και ένα Νευρωνικό Δίκτυο Ανατροφοδότησης. Οι είσοδοι του συστήματος είναι μετρήσεις υποδόριας γλυκόζης μέσω ΔΣΜΓ, προηγούμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης και πληροφορίες για τα λαμβανόμενα γεύματα. Ο ορίζοντας πρόβλεψης είναι μεταβλητός, έτσι ώστε το σύστημα να διαχειρίζεται κατάλληλα τα πιθανά υπογλυκαιμικά επεισόδια και τα γεύματα. Η αξιολόγηση του ΣΣΕΙ πραγματοποιήθηκε σε *in silico* ασθενείς και απέδειξε πως το σύστημα έχει την ικανότητα να διατηρεί τα επίπεδα γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων για μεγάλο διάστημα του χρόνου προσομοίωσης.

Ο Gondhalekar και η ομάδα του [41] ανέπτυξαν έναν periodic zone MPC ελεγκτή, ο οποίος επιβάλλει ποινή στις προβλεπόμενες τιμές της συγκέντρωσης γλυκόζης με βάση την απόκλιση τους από μία ζώνη-στόχο. Το προτεινόμενο σύστημα χρησιμοποιεί μία ζώνη-στόχο που εξαρτάται από την ώρα της ημέρας. Η ζώνη-στόχος των επιπέδων γλυκόζης ορίζεται ως το διάστημα 80-140 mg/dl κατά τη διάρκεια της ημέρας και 110-170 mg/dl κατά τη διάρκεια της νύχτας. Τέτοιες ημερήσιες ζώνες βοηθούν στην ενίσχυση της αποφυγής της νυχτερινής υπογλυκαιμίας. Η εναλλαγή μεταξύ των δύο ζωνών γίνεται στιγμιαία και η στιγμή εναλλαγής βρίσκεται στην αρχή των μεταβατικών περιόδων της ζώνης-στόχου της γλυκόζης αίματος, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται με ασφαλέστερο τρόπο η παροχή ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της νύχτας και των ωρών ύπνου και να δίνεται στον ελεγκτή πρόσθετο περιθώριο ελιγμών με σκοπό τη μείωση της υπεργλυκαιμίας το πρωί, όταν πλησιάζει η ώρα του πρωινού. Η χορήγηση ινσουλίνης υπόκειται σε περαιτέρω περιορισμό, αυτόν της ενεργού ινσουλίνης (insulin on board - IOB), ένας περιορισμός που βασίζεται στο ιστορικό χορήγησης ινσουλίνης, αποτρέποντας τη χορήγησή της, όταν έχει προστεθεί πρόσφατα μεγάλη ποσότητα ινσουλίνης, π.χ. μετά από μία προγευματική δόση ινσουλίνης. Οι χρήστες του συστήματος έχουν την επιλογή να ανακοινώνουν τα γεύματα στον ελεγκτή ή να καταναλώνουν γεύματα χωρίς ανακοίνωση. Χωρίς ανακοίνωση, το σύστημα ελέγχου ανταποκρίνεται στην προκύπτουσα αύξηση γλυκόζης αίματος βασιζόμενο αποκλειστικά στις μετρήσεις γλυκόζης που καταγράφει η ΔΣΜΓ. Στην περίπτωση των ανακοινωθέντων γευμάτων, το σύστημα παρέχει μία προγευματική δόση ινσουλίνης, η

οποία είναι συνάρτηση του μεγέθους γεύματος (γραμμάρια υδατανθράκων), που παρέχεται από τον χρήστη και την τιμή της συγκέντρωσης της γλυκόζης, που παρέχεται από τις καταγραφές της ΔΣΜΓ. Το πρόβλημα ελέγχου γλυκόζης είναι μη συμμετρικό, έχει επιλεχθεί, δηλαδή, μία μη συμμετρική συνάρτηση κόστους, με σκοπό τη βελτίωση της ασφάλειας του συστήματος, καθώς με αυτό τον τρόπο ο ελεγκτής έχει τη δυνατότητα να αποκρίνεται ανεξάρτητα σε επεισόδια υπεργλυκαιμίας και υπογλυκαιμίας. Ο προτεινόμενος ελεγκτής προβλέπει αναστολή της λειτουργίας της αντλίας έναντι μίας επικείμενης υπογλυκαιμίας ακολουθούμενη από μία πρόβλεψη συνέχισης της αντλίας έγχυσης βασισμένη στις κλινικές ανάγκες και στην ανατροφοδότηση του συστήματος. Κατά την *in silico* αξιολόγηση του συστήματος, πραγματοποιήθηκαν δοκιμές με ανακοίνωση γεύματος και μη. Οι δοκιμές με τα ανακοινωθέντα γεύματα είχαν ως αποτέλεσμα χαμηλότερο κίνδυνο υπεργλυκαιμίας και χαμηλότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας, σε σύγκριση με την περίπτωση της απουσίας ανακοίνωσης γεύματος. Ωστόσο, και στις δύο περιπτώσεις η προτεινόμενη μη συμμετρική προσέγγιση του ελέγχου γλυκόζης οδήγησε σε σημαντικά μειωμένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με τη συμμετρική προσέγγιση, που παρουσίασε ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο υπεργλυκαιμίας. Ο αριθμός των αναστολών λειτουργίας της αντλίας με την προτεινόμενη υλοποίηση αυξάνεται σημαντικά, επιδεικνύοντας προσπάθειες προστασίας από την υπογλυκαιμία. Εν αντιθέσει, η συμμετρική προσέγγιση έχει πολύ λίγες αναστολές της λειτουργίας της αντλίας παρά τον υψηλό αριθμό υπογλυκαιμικών συμβάντων. Με βάση όλες τις δοκιμές, η έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μη συμμετρική επιλογή της συνάρτησης κόστους βελτιώνει σημαντικά την αποφυγή της υπογλυκαιμίας.

Σε συνέχεια της προηγούμενης υλοποίησης, αναπτύχθηκε ένας event-triggered periodic zone MPC (ET-ZMPC) ελεγκτής [42], με σκοπό τη μείωση της κατανάλωσης ενέργειας του συστήματος, ελαττώνοντας τις ενημερώσεις του ελεγκτή, δηλαδή τον αριθμό των φορών που ο αλγόριθμος ελέγχου χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της κατάλληλης δόσης ινσουλίνης. Έτσι ο υπολογισμός αυτός πραγματοποιείται μόνο, όταν συγκεκριμένα συμβάντα προκληθούν. Υλοποιήθηκαν τρεις μηχανισμοί ενεργοποίησης συμβάντων (E1, E2, E3). Το συμβάν E1 είναι η αναστολή λειτουργίας της αντλίας έγχυσης. Όταν το προβλεπόμενο επίπεδο γλυκόζης είναι επικίνδυνα χαμηλό, η λειτουργία της αντλίας αναστέλλεται έως ότου τα επίπεδα γλυκόζης επιστρέψουν στην κλινικά ασφαλή περιοχή των 70-180 mg/dl. Για την εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης χρησιμοποιήθηκε ένα γραμμικό μοντέλο πρόβλεψης για να μειωθεί, κυρίως, η υπολογιστική πολυπλοκότητα του συστήματος, αφού τα επίπεδα γλυκόζης ελέγχονται κάθε φορά που είναι διαθέσιμη μία νέα τιμή συγκέντρωσης γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ. Εισήχθη, ακόμη, μία μεταβλητή στο συγκεκριμένο συμβάν, που επιτρέπει στον κλινικό ιατρό ή τον χρήστη να προσαρμόζει το προβλεπόμενο επίπεδο γλυκόζης κάτω από το οποίο επιθυμεί να αναστέλλεται η λειτουργία της αντλίας. Αν η προβλεπόμενη τιμή δε δικαιολογεί την αναστολή λειτουργίας της αντλίας, δηλαδή τα επίπεδα γλυκόζης είναι εντός φυσιολογικών ορίων, επιλέγεται η insulin on-board (IOB) ως μεταβλητή ενεργοποίησης και έτσι ορίζεται το συμβάν E2. Ως E3 ορίζεται η ακολουθία ελέγχου, η οποία εφαρμόζεται μόνο εάν οι εκτιμώμενες τιμές της συγκέντρωσης γλυκόζης και οι πραγματικές τιμές που καταγράφει η ΔΣΜΓ βρίσκονται αρκετά κοντά μεταξύ τους. Εάν δεν πληρούνται οι συνθήκες E1, E2 και E3, ενεργοποιείται η μονάδα ελέγχου και επιλύεται το πρόβλημα βελτιστοποίησης. Η προτεραιότητα των γεγονότων συμπίπτει με τη σειρά αναφοράς τους, καθώς σε χαμηλά εκτιμώμενα επίπεδα γλυκόζης, η αναστολή της αντλίας είναι πιο χρήσιμη από τη δράση του ελέγχου, καθώς η επιλογή του ελέγχου δεν αποτελεί πάντα αποδοτική λύση, λόγω της διεξαγωγής δαπανηρών υπολογισμών. Επιπλέον, ακόμη και σε περιπτώσεις, όπου δε χρειάζεται η αναστολή της λειτουργίας της αντλίας, για παράδειγμα, όταν

τα επίπεδα γλυκόζης είναι χαμηλά και αυξάνονται με ταχύ ρυθμό, η αναστολή της αντλίας για μικρό χρονικό διάστημα είναι περισσότερο αποδοτική από το να εφαρμοστεί έλεγχος και δεν αποτελεί κίνδυνο για την υγεία των ασθενών. Στη συνέχεια, η εν λόγω μεθοδολογία ενεργοποίησης συμβάντων ενσωματώνεται σε έναν periodic zone MPC, ο οποίος χρησιμοποιεί μία μεταβλητή ζώνη ως τιμή-στόχο για τα επίπεδα γλυκόζης αντί για ένα σταθερό σημείο αναφοράς, προσφέροντας διάφορα κλινικά πλεονεκτήματα, όπως η μείωση των νυχτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Επιπλέον, ο ZMPC οδηγεί σε μειωμένη ενεργοποίηση συμβάντων, τα οποία μειώνονται ακόμα περισσότερο μέσω της μεθοδολογίας ενεργοποίησης συμβάντων. Κατά την *in silico* αξιολόγηση του συστήματος, προέκυψε ότι η προτεινόμενη μέθοδος μπορεί να επιτύχει συγκρίσιμη απόδοση με έναν τυπικό MPC, αλλά με μείωση κατά 50% στις ενημερώσεις του ελεγκτή, με λιγότερο από το ήμισυ της ενέργειας που καταναλώνεται για ολονύκτιες προσομοιώσεις συγκριτικά με τον κανονικά χρονικά ενεργοποιημένο ελεγκτή, χωρίς σημαντική αλλαγή στο χρόνο παραμονής σε επίπεδα γλυκόζης κάτω από το κατώτατο επιθυμητό όριο, υποδηλώνοντας την καταλληλότητα χρήσης του με σκοπό την εξοικονόμηση ενέργειας

Η ομάδα του El-Khatib [43] ανέπτυξε ένα διορμονικό σύστημα ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου, το οποίο δέχεται ως είσοδο μετρήσεις γλυκόζης από τον υποδόριο χώρο μέσω ΔΣΜΓ ανά 5 λεπτά, καθώς και μετρήσεις γλυκόζης αίματος και υπολογίζει τις χορηγούμενες ποσότητες ινσουλίνης και γλυκαγόνης στον υποδόριο χώρο. Το σύστημα, επίσης, ενσωματώνει ανακοίνωση γεύματος για τη χορήγηση προγευματικής δόσης ινσουλίνης, η οποία υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς. Ένας MPC ελεγκτής εκτιμά τον ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης, έχοντας ως είσοδο την ανά 5 λεπτά μέτρηση γλυκόζης που αποστέλλει η ΔΣΜΓ. Η συνάρτηση κόστους περιλαμβάνει έναν ακόμη όρο, που αφορά τη συγκέντρωση της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο και το πλάσμα, έτσι ώστε να αποφεύγονται τα υπογλυκαιμικά επεισόδια, που προκαλούνται λόγω της περίσσειας ποσότητας ινσουλίνης στον υποδόριο ιστό και στο πλάσμα. Το σύστημα ενσωματώνει ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων, που προσομοιώνει την κινητική της ινσουλίνης, έτσι ώστε να υπάρχει συσχετισμός μεταξύ της χορηγούμενης ποσότητας ινσουλίνης και της συγκέντρωσής της στον υποδόριο ιστό και το πλάσμα. Η προσθήκη, επίσης, κατάλληλης ρυθμιστικής παραμέτρου επιτρέπει στον ελεγκτή να προσαρμόζεται αποτρέποντας ή επιτρέποντας τη χορήγηση περισσότερης ινσουλίνης. Η εκτίμηση του ρυθμού έγχυσης της γλυκαγόνης γίνεται βάσει ενός PD ελεγκτή, οι παράμετροι του οποίου ενημερώνονται σε πραγματικό χρόνο με βάση τα τρέχοντα επίπεδα γλυκόζης, έτσι ώστε να χορηγείται περισσότερη ποσότητα γλυκαγόνης αν τα επίπεδα γλυκόζης πλησιάζουν το κατώτερο φυσιολογικό όριο και αντιστρόφως. Για την αποφυγή υπογλυκαιμικών επεισοδίων αυξάνεται η χορηγούμενη ποσότητα γλυκαγόνης μέσω μίας ρυθμιστικής παραμέτρου όταν παρατηρείται μείωση της συγκέντρωσης γλυκόζης ή όταν παρατηρούνται μεγάλες συγκεντρώσεις ινσουλίνης που μπορεί να οδηγήσουν σε υπογλυκαιμικά επεισόδια. Κατά την κλινική αξιολόγηση του συστήματος σε ενήλικα άτομα με ΣΔ, προέκυψε ότι για το 68% του χρόνου τα επίπεδα γλυκόζης βρίσκονταν εντός των φυσιολογικών ορίων και παρατηρήθηκαν ελάχιστα υπογλυκαιμικά επεισόδια.

Στη συγκεκριμένη υλοποίηση [44], ορίστηκε η έννοια του DH-MPC (Dual-Hormonal-MPC), ο οποίος μπορεί να εναλλάσσεται μεταξύ δύο καταστάσεων λειτουργίας, την έγχυση δύο ορμονών (DH-MPC) και την έγχυση μόνο ινσουλίνης (SH-MPC) με βάση τα επίπεδα γλυκόζης του ασθενούς. Ο DH-MPC περιλαμβάνει ένα μοντέλο σωματικής δραστηριότητας, έτσι ώστε ο αλγόριθμος να μπορεί να ανταποκριθεί κατάλληλα σε περίπτωση σωματικής άσκησης. Το μοντέλο πρόβλεψης είναι ένα μοντέλο προσομοίωσης της ρύθμισης της γλυκόζης, που ενσωματώνει ένα μοντέλο κινητικής της γλυκόζης και μοντέλα κινητικής και δυναμικής της

ινσουλίνης και της γλυκαγόνης, αντίστοιχα. Κατά την αξιολόγηση της απόδοσης του συστήματος, συγκρίθηκαν οι DH-MPC και SH-MPC ως προς τον χρόνο παραμονής σε υπογλυκαιμία/υπεργλυκαιμία και τα επίπεδα γλυκόζης. Για τον DH-MPC, θεωρήθηκαν δύο διαφορετικοί τρόποι εναλλαγής μεταξύ των δύο καταστάσεων λειτουργίας, που ορίστηκαν παραπάνω. Ο πρώτος τρόπος (DH-Thr) είναι η χρήση της SH (single hormone) λειτουργία, όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι μεγαλύτερα από ένα κατώφλι (85 mg/dl) και στη συνέχεια η χρήση της DH (dual hormone), όταν τα επίπεδα γλυκόζης πέσουν κάτω από αυτό το κατώφλι. Ο δεύτερος τρόπος (DH-Pred) είναι η χρήση της SH, όταν τα επίπεδα γλυκόζης προβλέπεται να αυξηθούν πάνω από 70 mg/dl κατά τη διάρκεια του ορίζοντα πρόβλεψης, αλλιώς να χρησιμοποιείται η DH-MPC. Συγκρίνοντας, αρχικά, τους SH-MPC και DH-MPC με μοντέλο άσκησης ενσωματωμένο και στους δύο, παρατηρείται ότι χρησιμοποιώντας τον DH ο χρόνος παραμονής στην υπογλυκαιμία είναι πολύ μικρότερος, καθώς και ότι η έγχυση γλυκαγόνης εκτός του ότι προλαμβάνει την υπογλυκαιμία, αυξάνει, επίσης, και τη μέση τιμή της γλυκόζης αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πραγματοποιήθηκαν, επίσης, έλεγχοι του συστήματος DH, χωρίς το μοντέλο άσκησης, με τον ελεγκτή να αδυνατεί να προβλέψει την επερχόμενη άσκηση, οπότε παρατηρήθηκαν συμπτώματα υπογλυκαιμίας, λόγω της απότομης πτώσης των επιπέδων γλυκόζης εξαιτίας της αυξανόμενης πρόσληψης ινσουλίνης. Ακόμη, υπήρξε μία διαφορά στην απόδοση του μοντέλου, κατά την αλλαγή από DH σε SH με βάση ένα σταθερό κατώφλι (DH-Thr) σε σύγκριση με μία προβλεπόμενη πτώση κάτω από 70 mg/dl (DH-Pred). Ο τρόπος εναλλαγής DH-Pred οδήγησε σε μερική υπεργλυκαιμία μετά την άσκηση, ενώ ο χρόνος που δαπανήθηκε στην υπογλυκαιμία με την προσέγγιση DH-Pred δεν άλλαξε σημαντικά σε σύγκριση με την προσέγγιση DH-Thr. Ο χρόνος που δαπανήθηκε στην υπεργλυκαιμία, καθώς και η μέση τιμή της γλυκόζης αίματος ήταν σημαντικά υψηλότερες για την προσέγγιση DH-Pred. Επομένως, η προσέγγιση DH-Thr θεωρήθηκε βέλτιστη για τον έλεγχο της γλυκόζης κατά τη διάρκεια άσκησης.

Στο [45], ο MPC επιλέγεται για τον έλεγχο γλυκόζης σε συνδυασμό με έναν κανόνα εναλλαγής (switching rule). Το σημαντικό πλεονέκτημα αυτού του συστήματος είναι ο συντονισμός της χορήγησης ινσουλίνης και γλυκαγόνης εναλλάξ, έτσι ώστε να μπορεί να ελαχιστοποιηθεί ή να αποφευχθεί τυχόν επεισόδιο υπογλυκαιμίας, αλλά και οι συγκεντρώσεις γλυκόζης να διατηρούνται εντός φυσιολογικών ορίων. Επιπλέον, αποφεύγεται η λειτουργία έγχυσης των δύο ορμονών ταυτόχρονα. Το μοντέλο που χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη των επιπέδων γλυκόζης πρόκειται για ένα αυτοπαλινδρομικό μοντέλο με εξωγενείς εισόδους (ARX μοντέλο). Το ολοκληρωμένο σύστημα ελέγχου αποτελείται από δύο μέρη. Το πρώτο μέρος είναι το υποσύστημα ελέγχου που αποτελείται από το υποσύστημα μηδενικής εισόδου, το υποσύστημα ινσουλίνης και το υποσύστημα γλυκαγόνης και ελέγχεται από τον MPC. Το δεύτερο μέρος είναι ο βέλτιστος νόμος εναλλαγής που αποφασίζει ποιο υποσύστημα επιλέγεται. Για την αξιολόγηση του συστήματος πραγματοποιήθηκαν *in silico* δοκιμές. Παρατηρήθηκε ότι, η συγκέντρωση της γλυκόζης αίματος διατηρήθηκε εντός των επιθυμητών ορίων (70-180 mg/dl) και ότι αποφεύχθηκε επιτυχώς η υπογλυκαιμία. Χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι δείκτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της απόδοσης του συστήματος ελέγχου, όπως η συγκέντρωση της γλυκόζης αίματος (BG), η μέση απόκλιση SD (standard deviation) και ο δείκτης BG (BGI). Τέλος, το σύστημα αξιολογήθηκε, επίσης, και ως προς την ανθεκτικότητά του όσον αφορά τις εναλλαγές στα γεύματα (μέγεθος, στιγμή κατανάλωσης), στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και γλυκαγόνη και στις διαφοροποιήσεις που παρουσιάζουν οι ασθενείς μεταξύ τους, όπου και παρουσίασε πολύ καλά αποτελέσματα.

Το προηγούμενο σύστημα εξελίχθηκε στο [46], με την προσθήκη μίας παραμέτρου R πέρα από τον κανόνα εναλλαγής. Η συγκεκριμένη υλοποίηση αποσκοπεί, τόσο στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας, όσο και στη μείωση του κόστους της, χρησιμοποιώντας τον switching R-EMPC (R-Economic MPC) για να ρυθμίσει τη μεταβίβαση των εξωγενών ορμονών (ινσουλίνη - γλυκαγόνη). Με σκοπό να μειωθεί το κόστος της θεραπείας, επιλέχθηκε ως κεντρικός αλγόριθμος ο EMPC, ο οποίος εστιάζει περισσότερο στο οικονομικό κομμάτι του προβλήματος από το συμβατικό MPC, χρησιμοποιώντας μία γενική συνάρτηση κόστους, η οποία διαφέρει από την τετραγωνική συνάρτηση κόστους του MPC. Ωστόσο, ο EMPC κληρονομεί τα θετικά χαρακτηριστικά του MPC, όπως το να διαχειρίζεται τις χρονικές καθυστερήσεις, τους περιορισμούς και τις διαφοροποιήσεις που παρουσιάζουν τα άτομα μεταξύ τους. Ο σχεδιασμός του κανόνα εναλλαγής, επίσης, εφαρμόζεται στον κεντρικό αλγόριθμο EMPC, με σκοπό να μειώσει περαιτέρω το κόστος θεραπείας. Η παράμετρος R ορίστηκε για να βελτιώσει την απόδοση του ελέγχου. Κατά την αξιολόγηση του συστήματος, ο switching R-EMPC συγκρίθηκε με άλλες δύο μεθόδους ελέγχου κλειστού βρόχου, τον switching PID και τον switching MPC. Συγκεκριμένα, ο switching R-EMPC κατάφερε να μειώσει το οικονομικό κόστος της ινσουλίνης και της γλυκόζης κατά 41.74% και 70.40%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τον switching PID. Συγκρίνοντάς τον με τον switching MPC, μείωσε το οικονομικό κόστος κατά 28.47% και 53.92%, αντίστοιχα. Για να αξιολογηθεί η απόδοση του ελέγχου, συγκρίθηκε ο switching R-EMPC με τον switching EMPC, έτσι ώστε να διευκρινιστεί ότι η παράμετρος R βοήθησε στην βελτίωση της απόδοσης, επιβεβαιώνοντας τη σημασία της παραμέτρου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο προτεινόμενος αλγόριθμος switching R-EMPC μπορεί να βελτιώσει τις επιδόσεις ελέγχου και να μειώσει το οικονομικό κόστος ταυτόχρονα, αφού χορηγεί λιγότερη ινσουλίνη και γλυκαγόνη.

3.2.3 Βέλτιστος Γραμμικός Έλεγχος

Ο Βέλτιστος Γραμμικός Έλεγχος είναι μία μαθηματική μέθοδος που λύνει το πρόβλημα του ελέγχου, ελαχιστοποιώντας μία συνάρτηση κόστους. Αποτελείται από ένα σύνολο διαφορικών εξισώσεων, οι οποίες περιγράφουν τη δυναμική εξέλιξη των μεταβλητών ελέγχου που ελαχιστοποιούν τη συνάρτηση κόστους του συστήματος. Μία συνάρτηση κόστους, που χρησιμοποιείται ευρέως, είναι αυτή του γραμμικού τετραγωνικού προβλήματος (Linear Quadratic, LQ):

$$J = \int (x^T(t)Qx(t) + u^T R u(t)) dt,$$

όπου ο πίνακας Q είναι θετικά ημιορισμένος ($x^T Q x \geq 0$ για κάθε x) και σταθερός και ο πίνακας R θετικά ορισμένος ($x^T R x > 0$ για κάθε x) και σταθερός. Οι εξισώσεις που περιγράφουν το σύστημα είναι:

$$\dot{x} = Ax + Bu$$

$$\dot{y} = Cx$$

όπου x το διάνυσμα μεταβλητών κατάστασης, y το διάνυσμα μεταβλητών εξόδου, u το διάνυσμα μεταβλητών εισόδου (μεταβλητή ελέγχου) και A , B , C πίνακες με σταθερούς συντελεστές. Το γραμμικό τετραγωνικό πρόβλημα LQ επιλύεται μέσω του γραμμικού τετραγωνικού ρυθμιστή (linear quadratic regulator, LQR), που δίνεται από την εξίσωση:

$$u(t) = -K(t)x(t),$$

όπου το κέρδος ελέγχου $K(t)$ υπολογίζεται από τη σχέση:

$$K(t) = R^{-1}B^T S(t),$$

όπου $S(t)$ η λύση της εξίσωσης Riccati:

$$\dot{S}(t) = -S(t)A - A^T S(t) + S(t)BR^{-1}B^T S(t) - Q$$

Κατά την εφαρμογή του βέλτιστου γραμμικού ελέγχου για την ανάπτυξη αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης, οι μεταβλητές κατάστασης είναι η γλυκόζη και η ινσουλίνη, ενώ κάποιες φορές είναι οι διαφορές της γλυκόζης και της ινσουλίνης από τις αντίστοιχες τιμές τους στη μόνιμη κατάσταση ισορροπίας, δηλαδή την κατάσταση νηστείας. Για την επίλυση του προβλήματος βέλτιστου γραμμικού ελέγχου της γλυκόζης, ελαχιστοποιείται μία συνάρτηση κόστους και έτσι υπολογίζεται μία ακολουθία ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης.

Ο Swan [47], ήδη από το 1982, ανέπτυξε ένα μοντέλο γραμμικού βέλτιστου ελέγχου με σκοπό τη ρύθμιση της γλυκόζης, χρησιμοποιώντας ένα γραμμικό μοντέλο για την αλληλεπίδραση γλυκόζης - ινσουλίνης. Ως μεταβλητές κατάστασης του γραμμικού μοντέλου θεωρήθηκαν η $x_1(t)$ για τη γλυκόζη και η $x_2(t)$ για την ινσουλίνη:

$$x_1(t) = G(t) - G_0 \text{ και } x_2(t) = H(t) - H_0,$$

όπου το $G(t)$ υποδηλώνει τα επίπεδα γλυκόζης αίματος τη χρονική στιγμή t , το $H(t)$ αναπαριστά τα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα την ίδια χρονική στιγμή t και G_0, H_0 είναι σταθερές τιμές κατά την κατάσταση νηστείας των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης, αντίστοιχα. Οι εξισώσεις κατάστασης του συστήματος είναι:

$$\dot{x}_1(t) = -m_1 x_1 - m_2 x_2, \quad x_1(0) = x_{10}$$

$$\dot{x}_2(t) = -m_3 x_2 - m_4 x_1 + u, \quad x_2(0) = x_{20},$$

με $m_1, m_2, m_3 > 0$ και $m_4 \geq 0$ και όπου u η μεταβλητή ελέγχου. Η συνάρτηση κόστους διαμορφώθηκε ως εξής:

$$J(u) = \int_0^{\infty} \{ [x_1(t) - x_d]^2 + \rho u^2(t) \} dt,$$

όπου x_d είναι ένα σταθερό προκαθορισμένο επίπεδο γλυκόζης, $x_1(t) - x_d$ είναι η διαφορά του επιπέδου γλυκόζης τη χρονική στιγμή t από το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης x_d και ο $\rho (>0)$ είναι ένας συντελεστής βάρους. Το πρόβλημα είναι η εύρεση θετικού, περιορισμένου σήματος ελέγχου u , το οποίο να ελαχιστοποιεί την παραπάνω συνάρτηση κόστους, λαμβάνοντας υπόψη τις εξισώσεις κατάστασης του συστήματος. Κατά την αξιολόγηση του συστήματος ελέγχου, παρατηρήθηκε ότι η απόδοσή του ήταν ικανοποιητική, καθώς αντιμετώπισε υπεργλυκαιμικά επεισόδια και σταθεροποίησε τα επίπεδα γλυκόζης αίματος εντός των φυσιολογικών ορίων.

Η ομάδα του Patek [48] διερεύνησε την εφαρμογή ενός γραμμικού τετραγωνικού γκαουσιανού (Linear Quadratic Gaussian - LQG) ελέγχου για τη ρύθμιση των επιπέδων της υποδόριας γλυκόζης. Κατά τον σχεδιασμό του συστήματος κλειστού βρόχου, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο του Dalla Man, που απευθύνεται σε άτομα με ΣΔ τύπου 1. Το συγκεκριμένο μοντέλο γραμμικοποιήθηκε και επεκτάθηκε, έτσι ώστε να λαμβάνει υπόψη τη μεταφορά της ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο στην κυκλοφορία του αίματος [49]. Ο ελεγκτής LQG αποτελείται έναν παρατηρητή κατάστασης (φίλτρο Kalman), ο οποίος εκτιμά τις καταστάσεις μεταβολισμού του ασθενούς με βάση τις μετρήσεις μίας ΔΣΜΓ. Η χορηγούμενη ποσότητα ινσουλίνης υπολογίζεται από τα γραμμικά, τετραγωνικά κέρδη ανάδρασης του ρυθμιστή που εφαρμόζονται σε αυτές τις εκτιμήσεις, τα οποία ελαχιστοποιούν μία συνάρτηση κόστους ελαχίστων τετραγώνων. Κατά την *in silico* αξιολόγηση και τη σύγκριση του LQC ελέγχου με έναν PID έλεγχο προέκυψε ότι ο LQC κατάφερε μικρότερο ποσοστό χρόνου παραμονής σε υπογλυκαιμία (0.3% για τον LQC έναντι 8.73% για τον PID), μικρότερο δείκτη γλυκόζης αίματος LBG1 (0.33 για τον LQC έναντι 2.25 για τον PID), μεγαλύτερη τιμή της ελάχιστης τιμής συγκέντρωσης γλυκόζης (81 για τον

LQC έναντι 54 για τον PID). Ωστόσο, παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό χρόνου παραμονής σε κατάσταση υπεργλυκαιμίας (17.8% για τον LQC έναντι 14.2% για τον PID).

Ο Kovacs και η ομάδα του [50] ανέπτυξαν ένα σύστημα ελέγχου γλυκόζης βασισμένο στο βέλτιστο έλεγχο. Το σύστημα κλειστού βρόχου αποτελείται από ένα μοντέλο για άτομα με ΣΔ τύπου 1, ένα μοντέλο απορρόφησης και τον ελεγκτή, ο οποίος περιλαμβάνει έναν παρατηρητή κατάστασης και ένα βρόχο ανάδρασης. Αναφορικά με το μοντέλο για άτομα με ΣΔ τύπου 1 [51], αυτό προέκυψε από τη γραμμικοποίηση ενός μη γραμμικού μοντέλου μεταβολισμού της γλυκόζης υγιών ατόμων [52]. Το μοντέλο δέχεται ως είσοδο ελέγχου τη δόση ενδοφλέβιας ινσουλίνης, δίνει ως έξοδο τη γλυκόζη πλάσματος και δέχεται ως διαταραχή τα γεύματα. Ο σχεδιασμός του ελεγκτή βασίστηκε σε δύο διαφορετικές στρατηγικές βέλτιστου ελέγχου. Η πρώτη χρησιμοποιεί τον κλασικό γραμμικό τετραγωνικό έλεγχο (LQ), κατά τον οποίο οι μήτρες Q, R προσαρμόζονται κατάλληλα, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί συγκεκριμένο κριτήριο κόστους και να υπολογιστεί ο βέλτιστος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης, αντισταθμίζοντας τη διαταραχή που προκαλεί το γεύμα. Η δεύτερη στρατηγική ελέγχου είναι ο έλεγχος Minimax, ο οποίος είναι παρόμοιος με τον έλεγχο LQ, αλλά ο πρώτος λαμβάνει υπόψη εξ' αρχής τη διαταραχή του γεύματος στις εξισώσεις κατάστασης του συστήματος. Κατά την *in silico* αξιολόγηση του συστήματος, θεωρήθηκαν 3 σενάρια πρόσληψης υδατανθράκων: ένα γεύμα μικρού μεγέθους και περιεκτικότητας 30 g σε υδατάνθρακες, ένα γεύμα κανονικού μεγέθους και περιεκτικότητας 60 g σε υδατάνθρακες και ένα γεύμα μεγάλου μεγέθους και περιεκτικότητας 100 g σε υδατάνθρακες. Η απόδοση του συστήματος ήταν ικανοποιητική, καθώς αυτό κατάφερε να διατηρήσει τα επίπεδα γλυκόζης εντός του επιθυμητού εύρους, με τη μέθοδο ελέγχου minimax να δίνει καλύτερα αποτελέσματα.

3.2.4 Αυτοσυντονιζόμενος Έλεγχος

Ο αυτοσυντονιζόμενος έλεγχος χρησιμοποιείται σε προβλήματα ελέγχου συστημάτων, τα οποία περιέχουν άγνωστες ή συνεχώς μεταβαλλόμενες παραμέτρους. Ο ελεγκτής χρησιμοποιεί έναν αλγόριθμο εκτίμησης των μεταβαλλόμενων άγνωστων παραμέτρων του συστήματος σε πραγματικό χρόνο, ο οποίος για την πραγματοποίηση της εκτίμησης λαμβάνει υπόψη δεδομένα, όπως η έξοδος του συστήματος, το σήμα ελέγχου κ.α. Ο νόμος ελέγχου μπορεί να είναι η ελαχιστοποίηση κάποιας συνάρτησης κόστους ή ένας Αναλογικός - Ολοκληρωτικός - Διαφορικός (PID) ελεγκτής.

Λόγω της δυνατότητας προσαρμογής που παρέχει ο αυτοσυντονιζόμενος έλεγχος καθίσταται ικανός να διαχειριστεί τις διαφοροποιήσεις που χαρακτηρίζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης μεταξύ των ατόμων με ΣΔ, αλλά και στο ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας ή από μέρα σε μέρα. Έτσι, επιλέγεται από αρκετούς ερευνητές για τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης. Δεδομένα όπως μετρήσεις των επιπέδων γλυκόζης που αποστέλλει η ΔΣΜΓ, προηγούμενοι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης, αλλά και άλλες πληροφορίες χρησιμοποιούνται από τον αλγόριθμο εκτίμησης για την πρόβλεψη των παραμέτρων του ελεγκτή, έτσι ώστε να υπολογιστεί ο νέος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης.

Ένας αυτοσυντονιζόμενος έλεγχος προτάθηκε στο [53], με σκοπό την on-line προσαρμογή των δόσεων ινσουλίνης σε άτομα με ΣΔ τύπου 1. Ο αλγόριθμος δε χρησιμοποιεί πληροφορία από κάποιο μοντέλο που περιγράφει τη δυναμική ινσουλίνης - γλυκαγόνης (model free). Προγραμματισμένες δόσεις ινσουλίνης χορηγούνται στον ασθενή σε καθημερινή βάση. Χρησιμοποιείται η υποδόρια οδός για την έγχυση 2 τύπων ινσουλίνης: την ινσουλίνη ταχείας δράσης (lispro) και την ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης (NPH). Οι δόσεις αυτές προσαρμόζονται, έτσι ώστε να μειώνεται το σφάλμα μεταξύ των επιπέδων γλυκόζης αίματος την τρέχουσα στιγμή

και των επιπέδων γλυκόζης στην κατάσταση ευγλυκαιμίας, το οποίο ορίζεται ως κριτήριο απόκλισης της γλυκόζης αίματος από την ευγλυκαιμία. Σύμφωνα με αυτό το κριτήριο, οι δόσεις ινσουλίνης αυξάνονται εάν αυτό προκύπτει θετικό (υπεργλυκαιμία), ενώ μειώνονται εάν αυτό είναι αρνητικό (υπογλυκαιμία). Οι συνολικές 6 δόσεις ινσουλίνης ορίζονται ως εξής: πρωινή, μεσημεριανή και βραδινή δόση ινσουλίνης ταχείας δράσης (lispro) και πρωινή και βραδινή δόση ινσουλίνης ενδιάμεσης δράσης (NPH). Ο αυτοσυντονιζόμενος έλεγχος κάθε δόσης υπολογίζεται εκτιμώντας το παραπάνω κριτήριο απόκλισης και βασίζεται στα παρακάτω:

- Η πρωινή δόση της ινσουλίνης ενδιάμεσης δράσης υπολογίζεται βάσει του κριτηρίου απόκλισης κατά τη διάρκεια της ημέρας έως τη βραδινή δόση, ενώ η βραδινή ενδιάμεσης δράσης υπολογίζεται κατά τη διάρκεια της νύχτας μέχρι το πρωινό γεύμα. Έτσι, εάν οι δόσεις έχουν επιλεγεί κατάλληλα, τα επίπεδα γλυκόζης αίματος πρέπει να διατηρούνται κοντά σε αυτά της κατάστασης ευγλυκαιμίας.
- Οι δόσεις ινσουλίνης ταχείας δράσης υπολογίζονται κατά τη διάρκεια του χρόνου που ακολουθεί τη χορήγηση δόσης, μέχρι την επόμενη δρομολόγησή της.
- Εάν τη χρονική στιγμή της έγχυσης, το επίπεδο γλυκόζης ξεπερνά τα 300 mg/dl (υπεργλυκαιμικό σενάριο), τότε στην επόμενη δόση υπάρχει μία αύξηση κατά 30% της ποσότητας της τρέχουσας δόσης.
- Εάν τη χρονική στιγμή της έγχυσης, το επίπεδο γλυκόζης δεν ξεπερνά τα 50 mg/dl (υπογλυκαιμικό σενάριο), τότε στην επόμενη δόση υπάρχει μία μείωση κατά 30% της ποσότητας της τρέχουσας δόσης.

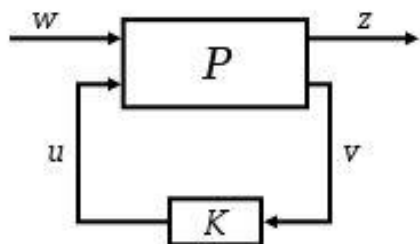
Κατά την *in silico* αξιολόγηση του συστήματος αυτοσυντονιζόμενου ελέγχου, χρησιμοποιήθηκε ένα μη γραμμικό μοντέλο της δυναμικής γλυκόζης - ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο για άτομα με ΣΔ τύπου 1 με πρόσληψη γεύματος. Το μοντέλο αυτό περιλαμβάνει: ένα διαμερισματικό μοντέλο γλυκόζης - ινσουλίνης, που περιγράφει την αλληλεπίδραση μεταξύ των διαμερισμάτων του σώματος που επηρεάζουν τη δυναμική μεταξύ γλυκόζης και ινσουλίνης, ένα μοντέλο που περιγράφει τη μοντελοποίηση της απελευθέρωσης γλυκόζης στο έντερο που ακολουθεί την κατανάλωση ενός γεύματος και ένα μοντέλο, το οποίο περιγράφει τις αλληλεπιδράσεις κατά την απορρόφηση ινσουλίνης λόγω υποδόριων χορηγήσεων και των διαφόρων τύπων ινσουλίνης. Η προσομοίωση είχε διάρκεια 12 ημερών και περιελάμβανε 3 γεύματα. Θεωρήθηκαν 2 σενάρια προσομοίωσης, στο πρώτο χορηγούνται μεγάλες δόσεις και των 2 τύπων ινσουλίνης, με αποτέλεσμα τα επίπεδα γλυκόζης αίματος να είναι, αρχικά, χαμηλά, ενώ στο δεύτερο προκύπτουν υψηλές τιμές των επιπέδων γλυκόζης λόγω της χορήγησης μικρών δόσεων ινσουλίνης. Για το πρώτο σενάριο, κατά τη χορήγηση του γεύματος και λόγω των αρχικών μεγάλων δόσεων ινσουλίνης, τα επίπεδα γλυκόζης δε ξεπερνούν τα 70 mg/dl για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, ο αλγόριθμος μείωσε την ποσότητα της χορηγούμενης ινσουλίνης, έτσι ώστε να ρυθμίζει τα επίπεδα γλυκόζης εντός των επιθυμητών ορίων. Στο αντίθετο σενάριο, τα επίπεδα γλυκόζης είναι υψηλά (≈ 220 mg/dl) λόγω των αρχικών μικρών δόσεων ινσουλίνης. Στην περίπτωση αυτή, ο αλγόριθμος κατάφερε να αυξήσει την ποσότητα της χορηγούμενης ινσουλίνης, έτσι ώστε τα επίπεδα γλυκόζης να φτάσουν εντός ενός φυσιολογικού εύρους.

Ο Oruklu και η ομάδα του [54] ανέπτυξαν έναν ελεγκτή γλυκόζης, έτσι ώστε να ανταποκρίνεται δυναμικά στις απρόβλεπτες διακυμάνσεις των επιπέδων γλυκόζης λόγω εσωτερικών και εξωτερικών διαταραχών. Η τρέχουσα συγκέντρωση γλυκόζης εκφράζεται μέσω ενός μοντέλου αυτοπαλινδρόμησης κινητού μέσου όρου με εξωγενείς εισόδους, το οποίο δέχεται ως εισόδους προηγούμενες μετρήσεις ενδοφλέβιας γλυκόζης και τους προηγούμενους ρυθμούς

έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης. Σε κάθε βήμα δειγματοληψίας, οι παράμετροι του συστήματος υπολογίζονται μέσω ενός αναδρομικού αλγορίθμου ελαχίστων τετραγώνων και έπειτα λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις παραμέτρους ελαχιστοποιείται κατάλληλη συνάρτηση κόστους και εκτιμάται ο επόμενος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης. Λόγω των απρόσμενων και μεγάλων διακυμάνσεων στα επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας, που προκαλούν η κατανάλωση γεύματος, η σωματική άσκηση ή το άγχος, ενσωματώθηκε στο σύστημα μία μέθοδος ανίχνευσης αλλαγών. Μέσω αυτής της μεθόδου, ανιχνεύονται οι έντονες μεταβολές των μεταβλητών του συστήματος, οι οποίες αντιστοιχούν σε σημαντικές μεταβολές των επιπέδων γλυκόζης. Τότε μειώνεται η τιμή της παραμέτρου λήθης λ του συστήματος, έτσι ώστε να δοθεί μεγαλύτερη βαρύτητα στις πιο πρόσφατες παρατηρήσεις και το σύστημα να προσαρμοστεί γρηγορότερα στα νέα δεδομένα. Επίσης, αντί ενός σταθερού επιπέδου αναφοράς γλυκόζης, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτιμημένους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και κατά συνέπεια σε υπογλυκαιμία, χρησιμοποιείται ένα μεταβαλλόμενο επίπεδο αναφοράς γλυκόζης, το οποίο εξαρτάται από τις τρέχουσες μετρήσεις γλυκόζης. Η αξιολόγηση του συστήματος βασίστηκε σε έναν εικονικό ασθενή με ΣΔ τύπου 1, χρησιμοποιώντας το GlucoSim [55]. Το GlucoSim είναι ένα εκπαιδευτικό πακέτο προσομοίωσης μέσω διαδικτύου για τον υπολογισμό της δυναμικής των επιπέδων γλυκόζης - ινσουλίνης στο ανθρώπινο σώμα. Το λογισμικό χρησιμοποιεί μοντέλα που αναπτύχθηκαν από τον Puckett και αφορούν στις αλληλεπιδράσεις γλυκόζης - ινσουλίνης στο σώμα. Επίσης, ενσωματώνει το μοντέλο από τον Puckett για την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο και το μοντέλο από τον Hovorka για την υποδόρια έγχυση της ινσουλίνης ταχείας δράσης. Για να απεικονιστεί ο θόρυβος που προκαλείται από τις ΔΣΜΓ, προστέθηκε ένας γκαουσιανός θόρυβος στα δεδομένα που παρέχονται από το λογισμικό GlucoSim. Κατά την *in silico* αξιολόγηση του συστήματος ελέγχου, προέκυψε ότι ο ελεγκτής είναι ικανός να ρυθμίζει και να διατηρεί τα επίπεδα γλυκόζης εντός των ορίων της ευγλυκαιμίας, χωρίς να προκαλείται κάποιο σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας.

3.2.5 Η ∞ Έλεγχος

Ο Η ∞ ελεγκτής είναι κατάλληλος για την αντιμετώπιση συστημάτων που υπόκεινται σε διαταραχές και αβεβαιότητα ως προς τις παραμέτρους. Ο Η ∞ ελεγκτής μπορεί να εφαρμοστεί εύκολα σε περιπτώσεις πολυμεταβλητών συστημάτων, αλλά παρουσιάζει το μειονέκτημα της υψηλής επιπέδου κατανόησης του μαθηματικού υποβάθρου για τον ορισμό του προβλήματος. Η αναπαράσταση του προβλήματος Η ∞ φαίνεται παρακάτω:



Σχήμα 3.4: Η βασική δομή του Η ∞ προβλήματος [56]

Όπως φαίνεται παραπάνω, το σύστημα P έχει δύο εισόδους, την εξωγενή είσοδο w , που περιλαμβάνει το σήμα αναφοράς και τυχούσες διαταραχές και την είσοδο u που είναι το σήμα ελέγχου, μέσω του οποίου ελαχιστοποιείται η επίδραση της διαταραχής w στο σήμα ελέγχου u . Υπάρχουν δύο έξοδοι, η z που περιλαμβάνει τα σήματα σφάλματος και του οποίου την εξάρτηση από το w θέλουμε να ελαχιστοποιήσουμε και η v που είναι το μετρούμενο σήμα

εξόδου, με βάση την οποία επιλέγεται το σήμα ελέγχου u . Το σύστημα περιγράφεται ως εξής [56]:

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

$$u = K(s) v$$

Η εξάρτηση της εξόδου z όσον αφορά την είσοδο w μπορεί να εκφραστεί ως:

$$z = F_l(P, K) w,$$

όπου ο F_l είναι ο γραμμικός κλασματικός μετασχηματισμός και ορίζεται ως:

$$F_l(P, K) = P_{11} + P_{12} K (I - P_{22}K)^{-1} P_{21}$$

Ο στόχος του σχεδιασμού του H_∞ είναι η εύρεση ενός ελεγκτή K , έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται ο μετασχηματισμός $F_l(P, K)$ σύμφωνα με την H_∞ νόρμα, για την οποία ισχύει ο περιορισμός:

$$\|F_l(P, K)\|_\infty \leq \gamma,$$

όπου γ προκαθορισμένη πεπερασμένη σταθερά.

Η ομάδα του Chee [57] έχει αναπτύξει έναν ελεγκτή γλυκόζης βασισμένο στη θεωρία του H_∞ ελέγχου με σκοπό την εκτίμηση του ρυθμού ινσουλίνης, χρησιμοποιώντας έναν κανόνα εναλλαγής (switching rule). Ο ελεγκτής ορίζεται από μία ομάδα δεδομένων ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης και ένα νόμο ελέγχου, ο οποίος εναλλάσσεται μεταξύ των δεδομένων αυτών ρυθμών έγχυσης. Στόχος του ελέγχου είναι να σημειώσει απόδοση παρόμοια με αυτή του κλασικού H_∞ ελέγχου. Ο νόμος ελέγχου εκτιμά τα επίπεδα γλυκόζης με βάση μετρήσεις γλυκόζης, που περιλαμβάνουν θόρυβο και ακολούθως, ελαχιστοποιείται μία συνάρτηση κόστους, που περιλαμβάνει την επίλυση μίας εξίσωσης Riccati και μίας εξίσωσης διακριτού δυναμικού προγραμματισμού και λαμβάνει υπόψη τη χειρότερη περίπτωση εξωγενούς έγχυσης γλυκόζης και την ομάδα πεπερασμένων ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης. Αυτοί οι ρυθμοί ινσουλίνης χορηγούνταν με ενδοφλέβιο τρόπο ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Με την κατάλληλη τροποποίηση του σύγχρονου H_∞ ελέγχου, ο οποίος βασίζεται στην επίλυση των εξισώσεων Riccati και διακριτού δυναμικού προγραμματισμού, το σύστημα κατάφερε να ρυθμίσει τα επίπεδα γλυκόζης ασθενών με ΣΔ. Η αξιολόγηση του συστήματος ελέγχου πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας έναν εικονικό ασθενή, ο οποίος ουσιαστικά βασιζόταν στο μη γραμμικό φαρμακοκινητικό - φαρμακοδυναμικό διαμερισματικό μοντέλο ενός ατόμου με ΣΔ τύπου 1 (μοντέλο Sorensen). Ο ελεγκτής αξιολογήθηκε και συγκρίθηκε με έναν MPC ελεγκτή με εκτίμηση κατάστασης (MPC with Estimation State, MPCSE) όσον αφορά την απόκρισή τους στα υψηλά επίπεδα γλυκόζης του ασθενούς και τη μετέπειτα εξωγενή χορήγηση γλυκόζης μέσω της φλεβικής οδού, ως μέρος της κλινικής θεραπείας. Και οι δύο ελεγκτές, αρχικά, κατάφεραν να διατηρήσουν τα επίπεδα γλυκόζης κοντά στο επίπεδο στόχου των 4.5 mmol/l. Παρομοίως, όταν χορηγήθηκε εξωγενώς η γλυκόζη και οι δύο ελεγκτές κατάφεραν να διατηρήσουν τα επίπεδα γλυκόζης κοντά στο επίπεδο στόχου παρά το ότι βασίζονταν σε μετρήσεις γλυκόζης που περιελάμβαναν θόρυβο. Ωστόσο, όταν οι μετρήσεις αυτές καθυστέρησαν για 30 λεπτά, τα επίπεδα γλυκόζης που προέκυψαν από τον MPCSE εμφάνισαν ταλαντώσεις, εν αντιθέσει με αυτά που ρυθμίζονταν από τον ελεγκτή H_∞ με χρήση του κανόνα εναλλαγής. Έτσι υποδεικνύεται η ικανότητα προσαρμογής του προτεινόμενου ελέγχου στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης κατά την καθυστέρηση των μετρήσεων γλυκόζης.

Η ομάδα του Mourad [58] [59] πρότεινε έναν έλεγχο βασισμένο σε έναν H_∞ έλεγχο, έτσι ώστε να διατηρηθούν τα επίπεδα γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων. Στη συγκεκριμένη

μελέτη, έγιναν τροποποιήσεις στο μη γραμμικό διαμερισματικό μοντέλο του Bergman, έτσι ώστε να αυξηθεί η πολυπλοκότητα του μοντέλου μεταβολισμού γλυκόζης, προσθέτοντας ένα μοντέλο άσκησης και θεωρώντας ότι όλες οι παράμετροι του μοντέλου χαρακτηρίζονται από αβεβαιότητα, γεγονός που εκμεταλλεύτηκε ο σχεδιασμός του ελεγκτή. Πρόκειται για ένα σύστημα κλειστού βρόχου, το οποίο βασίζεται στην ικανότητα του ελέγχου να ανιχνεύει το επίπεδο στόχου της ευγλυκαιμίας, δηλαδή τα 81 mg/dl παρουσία διαταραχών που οφείλονται στο γεύμα και στη σωματική άσκηση. Η αξιολόγηση του συστήματος πραγματοποιήθηκε με βάση μία προσομοίωση 3 γευμάτων (πρωινό γεύμα στις 08:00, μεσημεριανό γεύμα στις 14:00 και βραδινό γεύμα στις 20:00) περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες 60 g και χρόνο κατανάλωσης 15 λεπτών και μίας σωματικής άσκησης (στις 17:00) διάρκειας 20 λεπτών. Στην προσομοίωση εισήχθησαν 3 εικονικοί ασθενείς. Με την παρουσία των πολλαπλών γευμάτων, τα επίπεδα γλυκόζης ξεπέρασαν το επίπεδο στόχου των 81 mg/dl και στη συνέχεια, με το πέρας ενός λογικού διαστήματος επανήλθαν και διατηρήθηκαν κοντά στο στόχο. Κατά τη διαταραχή που προκαλείται από τη σωματική άσκηση, τα επίπεδα γλυκόζης μειώθηκαν στα 67 mg/dl, το οποίο βρίσκεται μέσα στα επιθυμητά όρια. Η ποσότητα έγχυσης ινσουλίνης, επίσης, ήταν ανάμεσα στα 0-36 mU/min, με αποτέλεσμα να μην εμφανιστούν υπογλυκαιμικά επεισόδια.

Η ομάδα του Femat [60] επέκτεινε την παραπάνω υλοποίηση της ομάδας του Mourad, έτσι ώστε να απευθύνεται σε άτομα με ΣΔ τύπου 2. Ο αλγόριθμος ελέγχου εκτιμά τους συνεχούς ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης που πρέπει να χορηγηθούν, ώστε να διατηρηθεί η ευγλυκαιμία σε συνδυασμό με τη χορήγηση μίας δόσης 500 mg μετφορμίνης στην αρχή του ελέγχου κλειστού βρόχου. Η προσέγγιση του προβλήματος είναι η εύρεση ενός ελεγκτή που ελαχιστοποιεί ως προς την H_∞ νόρμα: (i) τη διαφορά ανάμεσα στα επίπεδα γλυκόζης ενός ατόμου με ΣΔ τύπου 2 και ενός υγιούς ατόμου, γνωστό και ως πρόβλημα ανίχνευσης (tracking problem) και (ii) την επίδραση των διαταραχών λόγω της πρόσληψης γλυκόζης και του θορύβου των μετρήσεων γλυκόζης. Το μη γραμμικό φυσιολογικό μοντέλο της δυναμικής της γλυκόζης αναπτύχθηκε με βάση το μοντέλο που έχει προταθεί στο [61] για άτομα χωρίς ΣΔ, με μερικές διαφοροποιήσεις, έτσι ώστε να αναπαράγει τις διαταραχές της ομοιόστασης της γλυκόζης, που συμβάλλουν στα επεισόδια υπεργλυκαιμίας των ατόμων με ΣΔ τύπου 2, λόγω της αντίστασης της ινσουλίνης στο ήπαρ και στον περιφερικό ιστό, των ανωμαλιών στην πρόσληψη γλυκόζης από το ήπαρ και της μειωμένης απελευθέρωσης της γλυκόζης από το πάγκρεας. Στο μοντέλο προστέθηκε και η μετφορμίνη, έτσι ώστε να έχει την ικανότητα να μιμείται τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της ουσίας. Κατά την αξιολόγηση του συστήματος ελέγχου κλειστού βρόχου με τη χρήση του φυσιολογικού μοντέλου που περιγράφηκε παραπάνω, το σύστημα επιτυγχάνει τον στόχο, καθώς φτάνει στην κατάσταση ευγλυκαιμίας από μία κατάσταση νηστείας σε 50 λεπτά, που είναι ιδανικός χρόνος για άτομα με ΣΔ. Επίσης, τα επίπεδα γλυκόζης σταθεροποιούνται χωρίς να προκληθεί επεισόδιο υπογλυκαιμίας με ένα σταθερό σφάλμα μικρότερο των 2 mg/dl.

3.2.6 Έλεγχος Βασισμένος σε Ασαφή Λογική

Τα ασαφή συστήματα (fuzzy systems), τα οποία αποτελούν υλοποίηση των ασαφών συνόλων (fuzzy sets) και της ασαφούς λογικής, είναι μία προσπάθεια αποτελεσματικής περιγραφής της ασάφειας του πραγματικού κόσμου. Τα ασαφή σύνολα αποτελούν γενίκευση των κλασικών συνόλων: στα κλασικά σύνολα ένα στοιχείο, είτε ανήκει, είτε δεν ανήκει σε ένα σύνολο. Αντίθετα, στα ασαφή σύνολα ένα στοιχείο συμμετέχει στο σύνολο με ένα ποσοστό (βαθμό) που υπάγεται στο διάστημα $[0,1]$. Η ασαφής λογική αποτελεί γενίκευση της κλασικής λογικής και παρέχει μηχανισμούς προσεγγιστικού συλλογισμού (approximate reasoning) και

εξαγωγής συμπεράσματος (decision making). Ο προσεγγιστικός συλλογισμός είναι μία προσπάθεια να μοντελοποιηθεί ο ανθρώπινος τρόπος σκέψης και συμπερασμού, καθώς είναι γνωστό ότι ο ανθρώπινος εγκέφαλος πραγματοποιεί περισσότερο προσεγγιστικούς συλλογισμούς με βάση ποιοτικά κριτήρια αντίληψης, παρά ακριβείς συλλογισμούς βασισμένους σε πληθώρα δεδομένων. Για την αναπαράσταση του ασαφούς γεγονότος ορίζονται τα ασαφή σύνολα με την κατασκευή των συναρτήσεων συμμετοχής, οι οποίες περιγράφουν τον βαθμό συμμετοχής του κάθε στοιχείου εισόδου σε καθένα από τα ασαφή σύνολα. Οι συναρτήσεις συμμετοχής μπορούν να είναι τριγωνικές, τραπεζοειδείς ή γκαουσιανές. Η διαδικασία της μετατροπής του στοιχείου σε ένα ασαφές υποσύνολο ονομάζεται ασαφοποίηση. Η αντίθετη διαδικασία είναι αυτή της αποσαφοποίησης κατά την οποία το ασαφές σύνολο μετατρέπεται σε μία τιμή μέσω ασαφών κανόνων της μορφής IF-THEN, με αποτέλεσμα να προκύπτουν οι βαθμοί συμμετοχής σε καθένα από τα ασαφή σύνολα της εξόδου και να υπολογίζεται από την άθροιση τους το ασαφές σύνολο.

Η ασαφής λογική έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές υλοποιήσεις ελεγκτών γλυκόζης, καθώς έχουν σημειώσει ικανοποιητική απόδοση. Ο ελεγκτής γλυκόζης βασισμένος στους κανόνες ασαφούς λογικής περιλαμβάνει την εκτίμηση του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης με βάση τα τρέχοντα επίπεδα γλυκόζης και τον ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης.

Στο [62], οι ερευνητές βασίστηκαν σε κανόνες ασαφούς λογικής για την ανάπτυξη ενός συστήματος τεχνητού παγκρέατος, το οποίο χρησιμοποιεί μία εξατομικευμένη θεραπεία για τη διαχείριση της ασθένειας. Η εξατομικευμένη αυτή τεχνική ελέγχου γλυκόζης λαμβάνει υπόψη φυσικά χαρακτηριστικά του ατόμου, τον βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και τον συντελεστή διόρθωσης ινσουλίνης, τις φαρμακοδυναμικές παραμέτρους της ινσουλίνης και εξάγεται από ήδη καταγεγραμμένα δεδομένα, όπως οι συνεχείς μετρήσεις υποδόριας γλυκόζης από ΔΣΜΓ, μετρήσεις γλυκόζης αίματος, την ακολουθούμενη ινσουλινοθεραπεία και τη δραστηριότητα του ασθενούς κατά τη διάρκεια της συμβατικής θεραπείας του. Το σύστημα συνδυάζει δύο στρατηγικές ελέγχου. Η πρώτη στρατηγική ελέγχου χρησιμοποιεί κανόνες ασαφούς λογικής, οι οποίοι ορίστηκαν σε συνεργασία με το ιατρικό προσωπικό και στοχεύει στη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης του ασθενούς εντός του επιθυμητού εύρους 80-120 mg/dl. Ο ελεγκτής ασαφούς λογικής της στρατηγικής αυτής δέχεται 4 εισόδους: τους παρελθοντικούς και μελλοντικούς ρυθμούς μεταβολής της γλυκόζης και τις τρέχουσες και μελλοντικές τιμές των επιπέδων γλυκόζης, ενώ ως έξοδοι υπολογίζονται η ποσοστιαία μεταβολή του βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης και η προτεινόμενη ποσότητα της προγευματικής δόσης ινσουλίνης. Η δεύτερη στρατηγική ελέγχου προσδιορίζει τον τελικό προτεινόμενο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης, ο οποίος στοχεύει στη ρύθμιση της γλυκόζης σε συγκεκριμένο επιθυμητό επίπεδο, λαμβάνοντας υπόψη την προτεινόμενη ποσότητα ινσουλίνης από τον ελεγκτή ασαφούς λογικής, το προκαθορισμένο επίπεδο-στόχο γλυκόζης, την ποσότητα ινσουλίνης που έχει χορηγηθεί στο παρελθόν και περιορισμούς που σχετίζονται με τη φαρμακοδυναμική της ινσουλίνης. Επίσης, το σύστημα διαθέτει μία τεχνική ανίχνευσης, έτσι ώστε να εντοπίζει ενδεικτικά γεγονότα που απαιτούν διαχείριση, όπως το γεύμα. Λόγω των παραπάνω τεχνικών, το σύστημα καταφέρνει να λάβει υπόψη τις διαφοροποιήσεις μεταξύ των ατόμων αλλά και για το ίδιο άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η κλινική αξιολόγηση του συστήματος έγινε σε 7 άτομα, όπου δεν πραγματοποιήθηκε κανένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας και η μέγιστη μεταγευματική τιμή γλυκόζης ήταν κατά μέσο όρο ίση με 224 mg/dl.

Η ομάδα του Al-Fandi [63] ανέπτυξε ένα σύστημα ελέγχου γλυκόζης, στο οποίο συνδυάζονται ένας PID ελεγκτής και η ασαφής λογική (PID-FL). Το σύστημα βασίζεται στην παράλληλη λειτουργία ενός PD-FL ελεγκτή και ενός PI-FL ελεγκτή. Η ρύθμιση των

παραμέτρων του συστήματος γίνεται χρησιμοποιώντας γενετικό αλγόριθμο. Η παράλληλη αυτή δομή του συστήματος μειώνει το μέγεθος του χώρου αναζήτησης του γενετικού αλγορίθμου με σκοπό την εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων, καθώς οι παράμετροι των δύο ελεγκτών βελτιστοποιούνται ανεξάρτητα. Ο PD-FL ελεγκτής δέχεται δύο εισόδους, το αναλογικό και διαφορικό σφάλμα και υπολογίζει μέσω της ελαχιστοποίησης της συνάρτησης του μέσου απόλυτου σφάλματος την προτεινόμενη ποσότητα έγχυσης ινσουλίνης. Ομοίως, ο PI-FL ελεγκτής δέχεται ως εισόδους το αναλογικό και ολοκληρωτικό σφάλμα και προτείνει ένα ρυθμό έγχυσης. Η τελική έξοδος του PID ελεγκτή και επομένως, η τελική προτεινόμενη ποσότητα έγχυσης ινσουλίνης προκύπτει ως ο γραμμικός συνδυασμός των 2 προτεινόμενων ρυθμών από τους PD-FL και PI-FL. Η αξιολόγηση του συστήματος ελέγχου PID-FL πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ενός μη γραμμικού μαθηματικού μοντέλου, που περιγράφει τη μη γραμμικότητα και τις καθυστερήσεις στην κινητική γλυκόζης - ινσουλίνης σε υγιή άτομα. Επίσης, ο PID-FL ελεγκτής συγκρίθηκε με τους μεμονωμένους PD-FL, PI-FL ελεγκτές υπό διαφορετικές δοκιμές για την αξιολόγηση της απόδοσής τους. Όλες οι προσεγγίσεις κατάφεραν να ρυθμίσουν και να διατηρήσουν τα επίπεδα γλυκόζης εντός των επιθυμητών ορίων, με τους PI-FLC και PID-FLC ελεγκτές να παρουσίασαν καλύτερη απόδοση.

Ο Mauseth και η ομάδα του [64] ανέπτυξαν σύστημα ελέγχου γλυκόζης βασισμένο σε ασαφή λογική. Το σύστημα ενσωματώνει ένα συντελεστή εξατομίκευσης, ο οποίος ρυθμίζεται από τον ειδικό λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό του ασθενούς, τις προηγούμενες τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης, τα γεύματα που κατανάλωσε, τα επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νύχτας και τον κίνδυνο επεισοδίων υπογλυκαιμίας. Ο συντελεστής αυτός προσδίδει στο σύστημα τη δυνατότητα να προσαρμόζεται στις διαφοροποιήσεις και στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ατόμου, με αποτέλεσμα να αποφεύγονται τα επεισόδια μεταγευματικών υπογλυκαιμιών λόγω υπερεκτίμησης της χορηγούμενης ποσότητας ινσουλίνης και να διατηρούνται τα επίπεδα γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων. Κατά την 24ωρη κλινική δοκιμή του συστήματος, με σκοπό την αξιολόγηση του ελεγκτή, τα επίπεδα γλυκόζης βρίσκονταν εντός του διαστήματος 70-180 mg/dl για το 65% του χρόνου, ενώ 2 από τα 10 άτομα της κλινικής δοκιμής υπέστησαν σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια.

3.3 Μοντέλα Μεταβολισμού της Γλυκόζης

Τα μοντέλα προσομοίωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης έχουν αναπτυχθεί με σκοπό την ανάπτυξη και τη βελτίωση θεραπειών που αφορούν τον ΣΔ, καθώς έχουν την ικανότητα πρόβλεψης της απόκρισης του προφίλ γλυκόζης του ατόμου με ΣΔ σε νέα φάρμακα και τεχνολογίες. Εδώ έρχεται να προστεθεί η χρήση των εν λόγω μοντέλων στην ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος, παρέχοντας κατάλληλο υπολογιστικό περιβάλλον για τη δοκιμή και την αξιολόγηση της απόδοσης συστημάτων ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου, γνωστές και ως *in silico* δοκιμές, πριν την κλινική αξιολόγησή τους. Τα μοντέλα προσομοίωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης βασίζονται, κυρίως, σε φυσιολογικά μοντέλα, τα οποία πρόκειται για διαμερισματικά μοντέλα. Τα μοντέλα αυτά χρησιμοποιούνται για τη μοντελοποίηση πολύπλοκων δυναμικών συστημάτων, οπότε καθίστανται ικανά να αναπαραστήσουν το διαβητικό άτομο κατά τη δοκιμή και την αξιολόγηση των ελεγκτών γλυκόζης. Έως σήμερα έχουν αναπτυχθεί διάφορα φυσιολογικά μοντέλα, με σκοπό την περιγραφή του μεταβολισμού γλυκόζης σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 και, κυρίως, την αναπαράσταση των σχέσεων γλυκόζης - ινσουλίνης και γλυκόζης - γεύματος. Ανάμεσα στα πιο δημοφιλή μοντέλα, που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αναπαράσταση του ατόμου με ΣΔ τύπου 1 κατά τη διεξαγωγή μελετών

για την ανάπτυξη τεχνητού παγκρέατος, βρίσκονται το μοντέλο Honorka, το μοντέλο Dalla Man, το μοντέλο Fabietti και το μοντέλο Sorensen.

3.3.1 Μοντέλο Εικονικού Ασθενούς

Τα μοντέλα εικονικών ασθενών λαμβάνουν υπόψη τις διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται μεταξύ των ατόμων με ΣΔ τύπου 1, επιτυγχάνοντας, με αυτό τον τρόπο, ρεαλιστικά αποτελέσματα κατά τις *in silico* αξιολογήσεις της απόδοσης των συστημάτων ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου. Αυτό πραγματοποιείται μέσω της ανάπτυξης υπολογιστικών μοντέλων με κατάλληλη δομή, η οποία ορίζεται με βάση θεωρήσεις σχετικές με τη φυσιολογία του οργανισμού και ένα σύνολο παραμέτρων. Για την ανάπτυξη της δομής του μοντέλου χρησιμοποιούνται μαθηματικά μοντέλα και, κυρίως, διαμερισματικά μοντέλα, τα οποία αποτελούνται από διαμερίσματα. Ως διαμέρισμα ορίζεται κάθε ουσία (π.χ γλυκόζη, ινσουλίνη) ή ιστός (π.χ στομάχι) και περιγράφεται από ένα σύνολο εξισώσεων. Οι συνδέσεις μεταξύ των διαμερισμάτων είναι καθορισμένες και αντιπροσωπεύουν τη ροή ουσίας από το ένα διαμέρισμα στο άλλο, η οποία θεωρείται γραμμικά ή μη γραμμικά εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση της ουσίας στο διαμέρισμα - αφετηρία. Η μέθοδος με την οποία πραγματοποιείται ο προσδιορισμός των παραμέτρων του υπολογιστικού μοντέλου καθορίζει και τα χαρακτηριστικά του. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι υπολογισμού των παραμέτρων, όπως ο προσδιορισμός τους από τις μέσες τιμές ενός πληθυσμού με ΣΔ τύπου 1, οπότε το σύστημα αναπαριστά τον μέσο ασθενή ή ο υπολογισμός βάσει των δεδομένων διαφορετικών ατόμων, οπότε οι παράμετροι εξατομικεύονται και το σύστημα αναπαριστά ένα σύνολο εικονικών ασθενών.

Ένα μοντέλο προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης περιλαμβάνει υποσυστήματα που περιγράφουν την κινητική της γλυκόζης και τη δράση της ινσουλίνης, την κινητική της υποδόριας γλυκόζης και την κινητική της υποδόριας ινσουλίνης, όταν κατά την προσομοίωση οι μετρήσεις γλυκόζης λαμβάνονται από τον υποδόριο χώρο και η έγχυση ινσουλίνης λαμβάνει χώρα στον υποδόριο χώρο, την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο μετά την κατανάλωση γεύματος και την επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στην κινητική της γλυκόζης.

Μοντέλα Προσομοίωσης της Κινητικής της Γλυκόζης και της Δράσης της Ινσουλίνης

Τα μοντέλα προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης και της δράσης της ινσουλίνης περιγράφουν την παραγωγή, τη διανομή και τη χρήση της γλυκόζης, καθώς και τον έλεγχο αυτών των διαδικασιών μέσω της δράσης της ινσουλίνης. Στο μοντέλο κινητικής της γλυκόζης λαμβάνεται υπόψη η ενδογενής παραγωγή της γλυκόζης στο ήπαρ και η εξωγενής χορήγηση της γλυκόζης, καθώς, επίσης, περιγράφεται η διανομή της συνολικής ποσότητας γλυκόζης και η χρήση της από τους περιφερικούς ιστούς. Στο μοντέλο δράσης της ινσουλίνης λαμβάνεται υπόψη η καθυστέρηση της δράσης της ινσουλίνης. Ο ρόλος της ινσουλίνης καθορίζεται με βάση την εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη κατά την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, κατά τη μεταφορά/διανομή της γλυκόζης και κατά τη χρήση της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς.

Μοντέλα Κινητικής της Υποδόριας Γλυκόζης

Στα μοντέλα προσομοίωσης της κινητικής της υποδόριας γλυκόζης λαμβάνεται υπόψη η σχέση μεταξύ της γλυκόζης πλάσματος και της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό, το οποίο περιβάλλεται από τον λιπώδη ιστό. Η γλυκόζη πλάσματος διαχωρίζεται από τη γλυκόζη στο διάμεσο υγρό από έναν τριχοειδικό φραγμό. Επομένως, οι μεταβολές της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό σχετίζονται με τις μεταβολές της γλυκόζης πλάσματος, μέσω του ρυθμού διάχυσης της γλυκόζης εγκάρσια του τριχοειδικού φραγμού, καθώς και μέσω του ρυθμού απομάκρυνσης της γλυκόζης από το διάμεσο υγρό κατά τη χρήση της γλυκόζης από τον λιπώδη ιστό.

Μοντέλα Κινητικής της Υποδόριας Ινσουλίνης

Η κινητική της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο αποτελεί μία πολύπλοκη φυσιολογική διεργασία, η οποία εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως ο τύπος της ινσουλίνης και το σημείο χορήγησής της. Για την ανάπτυξη του μοντέλου προσομοίωσης της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης χρησιμοποιούνται, κυρίως, διαμερισματικά μοντέλα, αλλά και εμπειρικά μοντέλα, καθώς και μοντέλα αυξημένης πολυπλοκότητας.

Μοντέλα Απορρόφησης της Γλυκόζης από το Έντερο

Μετά την κατανάλωση γεύματος, η γλυκόζη απορροφάται από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα, μεταφέρεται στο ήπαρ και διανέμεται στους περιφερικούς ιστούς μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Για την προσομοίωση της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο έχουν χρησιμοποιηθεί διαμερισματικά μοντέλα που αποτελούνται από διαμερίσματα για την αναπαράσταση του εντέρου και του στομάχου.

Μοντέλα Κινητικής της Γλυκαγόνης Πλάσματος, Μοντέλα Δράσης της Γλυκαγόνης και Μοντέλα Κινητικής της Υποδόριας Γλυκαγόνης

Τα τελευταία χρόνια, η έρευνα εστιάζει, κυρίως, στα διορμονικά συστήματα ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου, τα οποία περιλαμβάνουν έγχυση ινσουλίνης και γλυκαγόνης. Γίνεται, λοιπόν, αντιληπτό ότι στο μοντέλο του εικονικού ασθενή πρέπει να εντάσσονται μοντέλα προσομοίωσης της κινητικής της γλυκαγόνης και της κινητικής της υποδόριας γλυκαγόνης, έτσι ώστε να είναι δυνατή η αξιολόγηση των διορμονικών ελεγκτών γλυκόζης.

Στο [65], χρησιμοποιείται ένα διαμερισματικό μοντέλο με ένα διαμέρισμα για την προσομοίωση της κινητικής της γλυκαγόνης, δύο από τις παραμέτρους του οποίου αντιπροσωπεύουν την απόκριση των α -κυττάρων στο επίπεδο γλυκόζης και στο ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης. Στο μοντέλο κινητικής της γλυκόζης και δράσης της ινσουλίνης εντάχθηκε η δράση της γλυκαγόνης, με την προσθήκη στο μοντέλο ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης της καθυστερημένης επίδρασης της γλυκαγόνης στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Η κινητική της υποδόριας γλυκαγόνης προσομοιώνεται μέσω ενός διαμερισματικού μοντέλου δύο διαμερισμάτων και τριών παραμέτρων.

Μοντέλα Προσομοίωσης της Επίδρασης της Σωματικής Δραστηριότητας στο Μεταβολισμό Γλυκόζης

Η σωματική δραστηριότητα έχει καθοριστική επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης, καθώς η παροδική αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και η χρήση της γλυκόζης από τους μύες μέσω της επαυξημένης ποσότητας των μεταφορέων γλυκόζης, που παρατηρούνται κατά τη φυσική άσκηση, οδηγούν συχνά σε υπογλυκαιμικά επεισόδια. Για τον λόγο αυτό, έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες προσπάθειες προσομοίωσης της επίδρασης της σωματικής δραστηριότητας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, έτσι ώστε να καθίσταται δυνατή η διαχείριση της διαταραχής αυτής από το σύστημα ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου και να αποφεύγονται τα υπογλυκαιμικά επεισόδια.

Στη συνέχεια, περιγράφονται τα πιο διαδεδομένα ολοκληρωμένα μοντέλα προσομοίωσης των ατόμων με ΣΔ τύπου 1, τα οποία αποτελούνται από τα μοντέλα που παρατέθηκαν παραπάνω και χρησιμοποιούνται για την *in silico* αξιολόγηση της απόδοσης των συστημάτων ελέγχου.

Μοντέλο Hovorka

Το υπολογιστικό μοντέλο που αναπτύχθηκε από τον Hovorka και την ομάδα του [66] περιλαμβάνει ένα διαμερισματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων που προσομοιώνουν την κινητική της γλυκόζης και τη δράση της ινσουλίνης. Επίσης, αποτελείται από ένα διαμερισματικό

μοντέλο δύο διαμερισμάτων για την περιγραφή της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο, καθώς και ένα διαμερισματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων για την κινητική της υποδόριας ινσουλίνης και ένα πρώτης τάξης μοντέλο για την περιγραφή της κινητικής της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο. Κύριο χαρακτηριστικό του μοντέλου αποτελεί η δυνατότητα του να προσομοιώνει τις διαφοροποιήσεις του μεταβολισμού της γλυκόζης που παρουσιάζονται μεταξύ των ατόμων με ΣΔ, αλλά και για το ίδιο άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η διαφοροποίηση μεταξύ των ατόμων αναπαρίσταται από έναν πληθυσμό 18 εικονικών ασθενών, οι παράμετροι των οποίων υπολογίστηκαν μέσω κλινικών δεδομένων ή πιθανοτικών κατανομών. Οι διακυμάνσεις των επιπέδων γλυκόζης σε ένα άτομο με ΣΔ προσομοιώνονται με υπέρθεση ημιτονοειδών ταλαντώσεων σε συγκεκριμένες παραμέτρους του μοντέλου. Ωστόσο, υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης της μεθόδου προσομοίωσης της διαρκώς μεταβαλλόμενης φύσης του μεταβολισμού γλυκόζης σε ένα άτομο με ΣΔ. Μειονέκτημα του μοντέλου, επίσης, αποτελεί η απλοϊκή αναπαράσταση της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο, που επίσης απαιτεί βελτίωση [67].

Μοντέλο Εικονικού Ασθενούς της Medtronic

Το συγκεκριμένο μοντέλο προσομοίωσης αναπτύχθηκε από την εταιρεία Medtronic [68] σε μία προσπάθεια αξιολόγησης της απόδοσης του συστήματος ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου που σχεδιάστηκε από την ίδια την εταιρεία και το οποίο χρησιμοποιούσε έναν PID ελεγκτή. Η σχεδίαση του μοντέλου βασίζεται στο απλοποιημένο μοντέλο του Bergman σε συνδυασμό με δύο διαμερισματικά μοντέλα για την προσομοίωση της κινητικής της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο και της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο. Το μοντέλο περιλαμβάνει 10 εικονικούς ασθενείς, οι παράμετροι των οποίων υπολογίστηκαν με βάση δεδομένα ατόμων με ΣΔ τύπου 1. Οι ημερήσιες διακυμάνσεις των παραμέτρων του μεταβολισμού της γλυκόζης, όπως η ευαισθησία στην ινσουλίνη, η ενεργότητα της γλυκόζης και η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης εισάγονται στο μοντέλο, όταν η τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής του σφάλματος μεταξύ της πρόβλεψης και της πραγματικής τιμής γλυκόζης είναι μεγαλύτερη από κάποια σταθερή τιμή 22² mg/dl. Επομένως, υπάρχει μία χρονική μεταβολή των παραμέτρων του μοντέλου και έτσι το μοντέλο καθίσταται ικανό να αναπαριστά με επιτυχία τις διαφοροποιήσεις που παρουσιάζονται, τόσο μεταξύ των ατόμων με ΣΔ, όσο και στον ίδιο τον ασθενή κατά τη διάρκεια της ημέρας. Μειονεκτήματα του μοντέλου αποτελούν η απλοποιημένη αναπαράσταση της κινητικής της γλυκόζης λόγω του μοντέλου του Bergman, η σύντομη διάρκεια δράσης της ινσουλίνης, καθώς και η υπερεκτιμημένη ενεργότητα της γλυκόζης.

Μοντέλο Dalla Man

Η ομάδα του Cobelli ανέπτυξε ένα μοντέλο προσομοίωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης κατά τη διάρκεια λήψης του γεύματος και κατά τη μεταγευματική περίοδο, χρησιμοποιώντας δεδομένα που συλλέχθηκαν από 204 υγιή άτομα, τα οποία υποβλήθηκαν σε πρωτόκολλο γεύματος τριπλού ιχνηθέτη. Με τη βοήθεια ιχνηθετών γλυκόζης υπολογίστηκαν οι ροές γλυκόζης και ινσουλίνης κατά τη διάρκεια κατανάλωσης γεύματος, όπως, επίσης, και η φυσιολογική συμπεριφορά της έκκρισης ινσουλίνης και η επίδραση του γεύματος στην παραγωγή γλυκόζης [69]. Το μοντέλο αποτελείται από το υποσύστημα της γλυκόζης, που περιλαμβάνει ένα διαμερισματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων για την ινσουλινο-εξαρτώμενη και ινσουλινο-ανεξάρτητη χρήση της γλυκόζης και το υποσύστημα της ινσουλίνης, που περιλαμβάνει ένα διαμερισματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων για το ήπαρ και το πλάσμα. Για την προσομοίωση της κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης χρησιμοποιείται ένα διαμερισματικό μοντέλο τριών διαμερισμάτων. Ένα διαμερισματικό μοντέλο τριών διαμερισμάτων χρησιμοποιείται, επίσης, για την περιγραφή της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο, όπου

τα τρία διαμερίσματα αναπαριστούν το στομάχι (υγρή και στερεή κατάσταση τροφής) και το έντερο.

Με βάση τον μέσο όρο των δεδομένων που προέκυψαν, προσδιορίστηκαν 35 παράμετροι του υπολογιστικού μοντέλου προσομοίωσης υγιούς ατόμου. Στη συνέχεια, η ίδια μέθοδος εφαρμόστηκε σε δεδομένα από ένα σύνολο ατόμων με ΣΔ τύπου 2 και έτσι προσδιορίστηκαν οι παράμετροι για την προσομοίωση του ατόμου με ΣΔ τύπου 2. Για να επιτευχθεί η προσομοίωση ατόμων με ΣΔ τύπου 1, το μοντέλο έκκρισης της ινσουλίνης αντικαταστάθηκε με ένα μοντέλο προσομοίωσης της κινητικής της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο. Επίσης, αυξήθηκε η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης, έτσι ώστε να προσομοιάζονται καλύτερα οι υψηλότερες τιμές βασικής συγκέντρωσης της γλυκόζης που παρατηρούνται σε άτομα με ΣΔ τύπου 1. Το βασικό πλεονέκτημα του μοντέλου είναι η λεπτομερής αναπαράσταση της απορρόφησης γλυκόζης από το έντερο, γεγονός που ενισχύει την ποιότητα της προσομοίωσης, ενώ το μοντέλο μειονεκτεί στο ότι δε μεταβάλλει τις διάφορες παραμέτρους κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Μοντέλο Sorensen

Το μοντέλο Sorensen [70] πρόκειται για διαμερισματικό μοντέλο, το οποίο ανήκει στα πολύπλοκα φυσιολογικά μοντέλα. Το μοντέλο διαιρεί το σώμα σε έξι διαμερίσματα: το κεντρικό νευρικό σύστημα, την καρδιά και τους πνεύμονες, τους σκελετικούς μύες και τον λιπώδη ιστό, το έντερο, το συκώτι και τους νεφρούς. Το υποσύστημα της γλυκόζης και το υποσύστημα της ινσουλίνης θεωρούνται ξεχωριστά και συνδέονται μέσω μεταβολικών ρυθμών και ροών ελέγχου. Αρχικά, το μοντέλο αυτό χρησιμοποιήθηκε για την αναπαράσταση υγιούς ατόμου και αποτελούνταν από 22 μη γραμμικές εξισώσεις. Για να επιτευχθεί η προσομοίωση ατόμων με ΣΔ τύπου 1, παραλείφθηκαν οι εξισώσεις που αφορούν την ενδογενή έκκριση ινσουλίνης και οι παράμετροι προσδιορίστηκαν με βάση δεδομένα από προηγούμενες μελέτες. Έτσι, προέκυψε ένα μοντέλο που αναπαριστά τον μέσο εικονικό ασθενή με ΣΔ τύπου 1, το οποίο διατηρεί σταθερές τις παραμέτρους του. Γίνεται, λοιπόν, αντιληπτό ότι το μοντέλο αποτυγχάνει να προσομοιώνει τη μεταβαλλόμενη φύση του μεταβολισμού γλυκόζης.

Μοντέλο Fabietti

Το μοντέλο αυτό χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση ελεγκτών γλυκόζης που χρησιμοποιούν την υποδόρια οδό [71]. Για τον λόγο αυτό, το μοντέλο έκκρισης της ινσουλίνης αντικαταστάθηκε από το μοντέλο χορήγησης της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο και το μοντέλο της κινητικής της γλυκόζης τροποποιήθηκε, ώστε να περιλαμβάνει δύο διαμερίσματα. Ακόμη, με την εισαγωγή ενός μοντέλου προσομοίωσης της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο, λαμβάνονται υπόψη και διάφορες άλλες σημαντικές παράμετροι, όπως τα γεύματα και οι ενδοφλέβιες δόσεις γλυκόζης. Βασικό χαρακτηριστικό του μοντέλου αποτελεί η αναπαράσταση της καρδιακής μεταβλητότητας στην ευαισθησία της ινσουλίνης μέσω ημιτονοειδούς συνάρτησης, της οποίας το πλάτος και η φάση ορίζονται εκ των προτέρων με βάση το άτομο με ΣΔ τύπου 1. Επομένως, το σύστημα υστερεί στη συνεχή ενημέρωση των παραμέτρων σε πραγματικό χρόνο, με αποτέλεσμα να αδυνατεί να προσομοιώσει τη μεταβλητότητα του μεταβολισμού της γλυκόζης μεταξύ ατόμων με ΣΔ, καθώς περιορίζεται στο μέσο εικονικό ασθενή. Οι δέκα από τις παραμέτρους του μοντέλου προσδιορίζονται με βάση τη βιβλιογραφία ή δεδομένα ατόμων με ΣΔ τύπου 1, ενώ οι υπόλοιπες τέσσερις προσδιορίζονται με βάση κλινικά δεδομένα.

3.3.2 Προσομοιωτής UVa T1DM

Ο προσομοιωτής UVa T1DM [72] αποτελεί ένα υπολογιστικό σύστημα με σκοπό την *in silico* αξιολόγηση της απόδοσης των ελεγκτών γλυκόζης για άτομα με ΣΔ τύπου 1. Το συγκεκριμένο σύστημα αποτελείται από το μοντέλο Dalla Man, το οποίο τροποποιήθηκε κατάλληλα, ώστε να προσομοιώνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης σε άτομα με ΣΔ τύπου 1, τις μετρήσεις γλυκόζης από τον υποδόριο χώρο και την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο. Το μοντέλο περιγράφει τη σχέση γλυκόζης - ινσουλίνης μετά τη λήψη γεύματος και συσχετίζει τη συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος και ινσουλίνης πλάσματος με τις ροές γλυκόζης και τις ροές ινσουλίνης.

Ένα διαμερισματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων αναπαριστά το υποσύστημα γλυκόζης, με το πρώτο διαμέρισμα να περιγράφει την ινσουλινο-ανεξάρτητη χρήση της γλυκόζης με ένα σταθερό όρο, που αντιστοιχεί στην απορρόφηση της γλυκόζης από τον εγκέφαλο και τα ερυθροκύτταρα και το δεύτερο να περιγράφει την ινσουλινο-εξαρτώμενη χρήση της γλυκόζης, που αντιστοιχεί στην απορρόφηση της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. Το υποσύστημα γλυκόζης λαμβάνει ως εισόδους τον ρυθμό εμφάνισης της γλυκόζης και την ενδογενή παραγωγή της γλυκόζης. Ο ρυθμός εμφάνισης της γλυκόζης αναπαρίσταται από ένα μη γραμμικό διαμερισματικό μοντέλο για την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο, το οποίο αποτελείται από τρία διαμερίσματα. Τα δύο διαμερίσματα περιγράφουν το στομάχι (στερεή και υγρή κατάσταση) και το τρίτο το έντερο. Η ενδογενής παραγωγή της γλυκόζης στο ήπαρ εξαρτάται γραμμικά από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα και από ένα σήμα ινσουλίνης, που υπόκειται σε καθυστέρηση. Ο ρυθμός γαστρικής κένωσης θεωρείται μη γραμμική συνάρτηση της ποσότητας των υδατανθράκων στο στομάχι. Οι έξοδοι του υποσυστήματος γλυκόζης περιγράφουν την έκκριση της γλυκόζης από τους νεφρούς, την ινσουλινο-εξαρτώμενη δράση και την ινσουλινο-ανεξάρτητη χρήση. Το υποσύστημα της ινσουλίνης αποτελείται από δύο διαμερίσματα, που αναπαριστούν το ήπαρ και το πλάσμα. Το υποσύστημα λαμβάνει ως είσοδο τον ρυθμό εμφάνισης της ινσουλίνης στο πλάσμα, ενώ οι δύο έξοδοί του περιγράφουν με γραμμικό τρόπο την εξασθένηση της ινσουλίνης. Η κινητική της υποδόριας γλυκόζης περιγράφεται από ένα μοντέλο πρώτης τάξης και η κινητική της υποδόριας ινσουλίνης από ένα διαμερισματικό μοντέλο τριών διαμερισμάτων. Επίσης, ο προσομοιωτής έχει τη δυνατότητα να προσομοιώνει την αντλία έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης και τις ανακρίβειες των μετρήσεων γλυκόζης.

Ο προσομοιωτής αποτελείται από τρία σύνολα εικονικών ασθενών, που αντιστοιχούν σε ενηλίκους, εφήβους και παιδιά και έτσι προσομοιώνει τις διαφοροποιήσεις, που παρατηρούνται μεταξύ των ατόμων με ΣΔ τύπου 1. Οι παράμετροι του μοντέλου των ατόμων με ΣΔ τύπου 1 προέκυψαν από κατάλληλες τροποποιήσεις των αντίστοιχων παραμέτρων υγιών ατόμων, έτσι ώστε να προσομοιώνουν την υψηλή βασική συγκέντρωση γλυκόζης, που χαρακτηρίζει τα άτομα με ΣΔ τύπου 1. Ο προσδιορισμός των παραμέτρων στα παιδιά και στους εφήβους βασίστηκε στις παραμέτρους των ενηλίκων με ΣΔ τύπου 1 με κατάλληλες αλλαγές, έτσι ώστε να προσεγγίζουν τις ιδιαιτερότητες της κάθε ηλικιακής ομάδας, δηλαδή η ευαισθησία στην ινσουλίνη να είναι υψηλότερη για τα παιδιά και χαμηλότερη για τους εφήβους σε σύγκριση με την ευαισθησία των ενηλίκων.

Στην τελευταία έκδοση του προσομοιωτή UVa T1DM [65], προστέθηκε μοντέλο προσομοίωσης της εξωγενούς χορήγησης της γλυκαγόνης στον υποδόριο χώρο. Η κινητική της γλυκαγόνης πλάσματος αναπαρίσταται με ένα διαμερισματικό μοντέλο ενός διαμερίσματος, δύο από τις παραμέτρους του οποίου αντιπροσωπεύουν την απόκριση των α -κυττάρων στο επίπεδο

γλυκόζης και στο ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης. Το υποσύστημα της γλυκόζης επεκτάθηκε, ώστε να περιλαμβάνει τη δράση της γλυκαγόνης με την προσθήκη στο μοντέλο ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης της καθυστερημένης επίδρασης της γλυκαγόνης στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Η κινητική της υποδόριας γλυκαγόνης προσομοιώνεται, χρησιμοποιώντας ένα διαμερισματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων και τριών παραμέτρων. Επίσης, προστέθηκε στον προσομοιωτή μοντέλο για την περιγραφή της κινητικής της γλυκόζης σε κατάσταση υπογλυκαιμίας. Τέλος, πραγματοποιήθηκε περαιτέρω ρύθμιση σημαντικών κλινικών παραμέτρων, όπως ο λόγος ινσουλίνης - υδατανθράκων και ο συντελεστής διόρθωσης, έτσι ώστε τα προφίλ των εικονικών ασθενών του προσομοιωτή να προσεγγίζουν όσο το δυνατό περισσότερο πραγματικούς ασθενείς.

Κεφάλαιο 4

Ανάπτυξη Διορμονικού Συστήματος Ελέγχου Γλυκόζης

4.1 Εισαγωγή

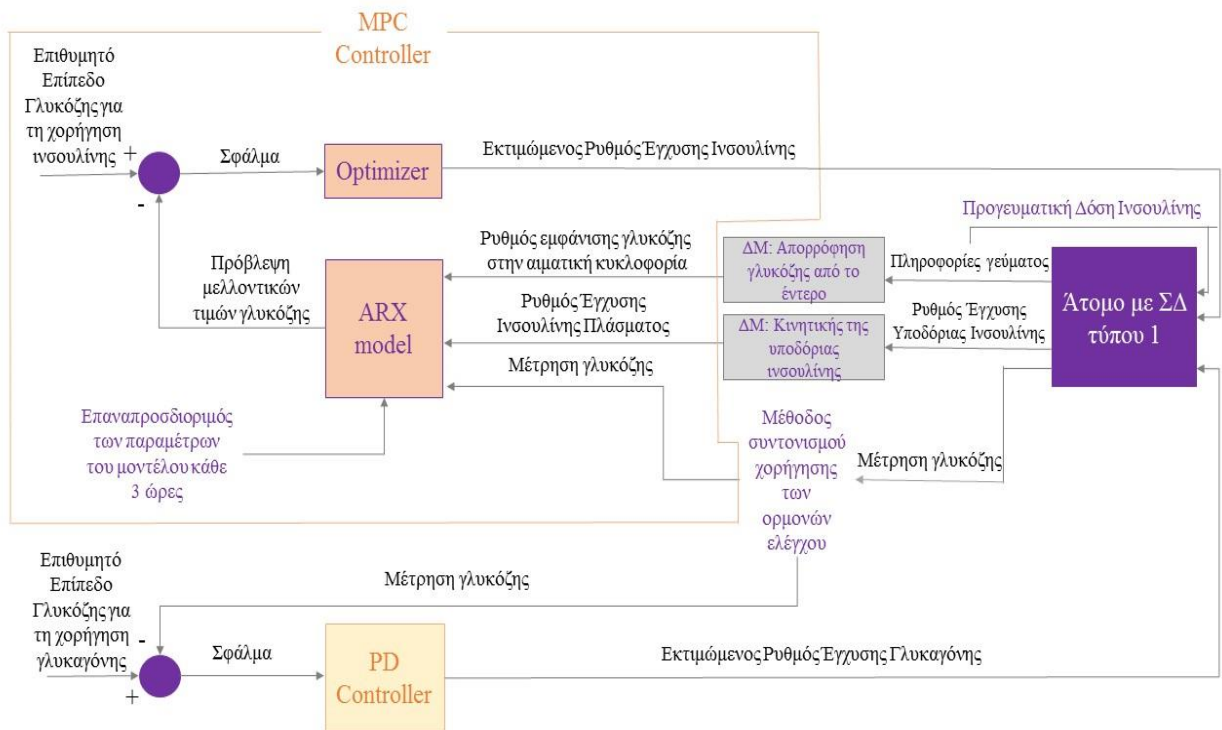
Το κύριο χαρακτηριστικό των ατόμων με ΣΔ είναι οι συνεχείς διακυμάνσεις των επιπέδων γλυκόζης, καθώς και οι εναλλασσόμενες καταστάσεις υπεργλυκαιμίας και υπογλυκαιμίας. Για την αποφυγή, τόσο των βραχυπρόθεσμων, όσο και των μακροπρόθεσμων επιπλοκών του ΣΔ απαιτείται συνεχής γλυκαιμικός έλεγχος, κάτι που επιτυγχάνεται αποτελεσματικά μέσω της σύγχρονης μεθόδου του «Τεχνητού Πανκρέατος». Το «Τεχνητό Πάγκρεας», όπως προαναφέρθηκε, αποτελείται από μία ΔΣΜΓ, μία συσκευή συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης ή και γλυκαγόνης και έναν αλγόριθμο ελέγχου, ο οποίος ουσιαστικά συμβάλλει στο να κλείσει ο βρόχος μεταξύ της ΔΣΜΓ και των συσκευών έγχυσης, έτσι ώστε να απαιτείται όσο το δυνατό λιγότερη παρέμβαση από τον χρήστη.

Η αποδοτικότητα των συστημάτων κλειστού βρόχου σε σύγκριση με τις συμβατικές θεραπείες μέσω συσκευών εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης είναι δεδομένη. Η απόδοση αυτή ενισχύεται μέσω της ενσωμάτωσης στο σύστημα κλειστού βρόχου αντλίας συνεχούς έγχυσης γλυκαγόνης, έτσι ώστε να προσεγγίζεται ακόμη περισσότερο η φυσιολογία του ανθρώπινου οργανισμού και να αποφεύγονται τα υπογλυκαιμικά επεισόδια, που αποτελούν σημαντικό ζήτημα κατά τη θεραπεία του ΣΔ. Ωστόσο, κατά τη σχεδίαση ενός συστήματος ελέγχου γλυκόζης παρουσιάζονται πολλά ζητήματα που καλείται να διαχειριστεί ο αλγόριθμος ελέγχου που αφορούν, τόσο τα χαρακτηριστικά του βιολογικού συστήματος μεταβολισμού γλυκόζης - ινσουλίνης και τις καθημερινές διαταραχές, όπως γεύματα, σωματική δραστηριότητα, όσο και τις ανακρίβειες, τον θόρυβο και τις καθυστερήσεις που προκύπτουν κατά την προσπάθεια ελέγχου αυτού του φυσιολογικού συστήματος. Συγκεκριμένα, οι καθυστερήσεις παρουσιάζονται κατά την έγχυση της ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο στο πλάσμα, την έγχυση της γλυκόζης πλάσματος στον υποδόριο χώρο και τη μέτρηση της υποδόριας γλυκόζης.

Προς αυτή την κατεύθυνση και λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω ζητήματα, στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας σχεδιάστηκε και αξιολογήθηκε αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης, ο οποίος εκτιμά τον βέλτιστο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και γλυκαγόνης, χρησιμοποιώντας την υποδόρια οδό. Πιο συγκεκριμένα, ο αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης δέχεται ανά 5 λεπτά ως είσοδο μετρήσεις γλυκόζης από μία ΔΣΜΓ, προηγούμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και γλυκαγόνης και την ποσότητα των υδατανθράκων στα λαμβανόμενα γεύματα, και εκτιμά σε πραγματικό χρόνο τον βέλτιστο ρυθμό εγχεόμενης ινσουλίνης και γλυκαγόνης αντίστοιχα, καθώς και την εφάπαξ (bolus) δόση ινσουλίνης σε περίπτωση γεύματος, αποσκοπώντας στη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος εντός των αποδεκτών ορίων 70-180 mg/dl. Για την ανάπτυξη του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης, χρησιμοποιήθηκε Προβλεπτικός Έλεγχος (Model Predictive Control-MPC) για την εκτίμηση του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης και Αναλογικός - Διαφορικός (PD) έλεγχος για τον υπολογισμό της εγχεόμενης δόσης γλυκαγόνης. Για την προσομοίωση του μεταβολισμού γλυκόζης - ινσουλίνης, ενσωματώθηκε στον MPC αυτοπαλινδρομικό μοντέλο εξωγενούς εισόδου (Autoregressive Exogenous Input - ARX Model). Σημειώνεται ότι ο ελεγκτής δέχεται ανακοίνωση γεύματος, κατά την οποία ο χρήστης εισάγει στον αλγόριθμο την ποσότητα των περιεχόμενων υδατανθράκων του επερχόμενου γεύματος και τη χρονική στιγμή κατανάλωσής τους, γεγονός που αποτελεί τη μόνη παρέμβαση από τον χρήστη.

4.2 Μεθοδολογία

Ο αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης βασίζεται σε έναν Προβλεπτικό Ελεγκτή και έναν Αναλογικό - Διαφορικό ελεγκτή σε συνδυασμό με μία σειρά μεθόδων για την ενίσχυση της απόδοσης του συστήματος ελέγχου γλυκόζης, καθώς και τον συντονισμό των δύο ελεγκτών, αποσκοπώντας στην αποφυγή των επεισοδίων υπεργλυκαιμίας και υπογλυκαιμίας και στη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων. Παρακάτω παρατίθενται αναλυτικά η σχεδίαση του συστήματος ελέγχου γλυκόζης και διάφορες στρατηγικές μέθοδοι για την περαιτέρω βελτίωση του συστήματος, όπως: (i) η ενσωμάτωση στο μοντέλο πρόβλεψης του MPC ελεγκτή ενός μοντέλου προσομοίωσης της απορρόφησης της γλυκόζης στην αιματική κυκλοφορία μέσω του εντέρου και ενός μοντέλου κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης, (ii) ο υπολογισμός της προγευματικής δόσης ινσουλίνης (bolus) μέσω της ανακοίνωσης του επερχόμενου γεύματος από τον χρήστη, (iii) ο υπολογισμός της ενεργούς ινσουλίνης (insulin on board - ινσουλίνη που έχει χορηγηθεί και παραμένει ενεργή) και, (iv) μία μέθοδος συντονισμού της χορήγησης των ορμονών ελέγχου. Η γενική αρχιτεκτονική του αλγορίθμου παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα.



Σχήμα 4.1: Σύστημα Ελέγχου Γλυκόζης με χρήση MPC ελεγκτή για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης και PD ελεγκτή για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης γλυκαγόνης

4.2.1 Προβλεπτικός Ελεγκτής για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης

Ο εν λόγω ελεγκτής αποτελείται από ένα υβριδικό μοντέλο πρόβλεψης και έναν βελτιστοποιητή. Το μοντέλο πρόβλεψης εξάγει τις προβλέψεις των επιπέδων γλυκόζης, οι οποίες συγκρίνονται με το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και η διαφορά τους εισέρχεται στον βελτιστοποιητή, όπου και υπολογίζεται ο βέλτιστος ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο, ελαχιστοποιώντας κατάλληλη συνάρτηση κόστους.

Μοντέλο Πρόβλεψης

Το μοντέλο πρόβλεψης είναι υβριδικό και ενσωματώνει ένα αυτοπαλινδρομικό μοντέλο εξωγενούς εισόδου (Autoregressive Exogenous Input - ARX Model), ένα διαμερισματικό μοντέλο κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης και ένα διαμερισματικό μοντέλο προσομοίωσης της απορρόφησης της γλυκόζης στην αιματική κυκλοφορία μέσω του εντέρου.

- *Αυτοπαλινδρομικό μοντέλο εξωγενούς εισόδου (ARX model)*

Το ARX μοντέλο ορίζεται με βάση γραμμικές εξισώσεις που περιγράφουν τη σχέση της τρέχουσας κατάστασης της μεταβλητής εξόδου και των προηγούμενων τιμών των μεταβλητών εισόδου και εξόδου και παρέχουν την πρόβλεψη της μελλοντικής τιμής της εξόδου με βάση δεδομένα του παρελθόντος και του παρόντος. Για την πρόβλεψη των μελλοντικών επιπέδων γλυκόζης, το ARX μοντέλο δέχεται ως είσοδο δεδομένα προηγούμενων καταγραφών γλυκόζης, προηγούμενων ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης πλάσματος και τον ρυθμό εμφάνισης της γλυκόζης στην αιματική κυκλοφορία μέσω του εντέρου, με αποτέλεσμα να έχει τη μορφή:

$$A(q^{-1}) G(t) = B(q^{-1}) u(t) + C(q^{-1}) d(t),$$

όπου $G(t)$ είναι η συγκέντρωση της γλυκόζης σε mg/dl και πρόκειται για τη μεταβλητή εξόδου του μοντέλου, $u(t)$ ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης όπως εμφανίζεται στο πλάσμα μετά τη χορήγησή της στον υποδόριο χώρο σε U/h, $d(t)$ ο ρυθμός εμφάνισης της γλυκόζης στην αιματική κυκλοφορία μέσω του εντέρου και t είναι ο μετρητής των στιγμών δειγματοληψίας, που ισούται με 5 λεπτά.

Οι παράμετροι του ARX μοντέλου είναι οι συντελεστές των πολυωνύμων A , B , D :

$$\begin{aligned} A(q^{-1}) &= 1 + a_1 q^{-1} + a_2 q^{-2} + \dots + a_{nA} q^{-nA} \\ B(q^{-1}) &= 1 + b_1 q^{-1} + b_2 q^{-2} + \dots + b_{nB} q^{-nB} \\ C(q^{-1}) &= 1 + c_1 q^{-1} + c_2 q^{-2} + \dots + c_{nC} q^{-nC}, \end{aligned}$$

όπου q^{-i} είναι ο τελεστής οπίσθιας μετατόπισης, a_i , b_j , c_k , $i=1 \dots nA$, $j=1 \dots nB$, $k=1 \dots nC$ είναι οι παράμετροι του μοντέλου και τα nA , nB , nC είναι οι τάξεις των πολυωνύμων, που απεικονίζουν πόσες τιμές προηγούμενων χρονικών στιγμών θα χρησιμοποιηθούν για να εκτιμηθεί η τρέχουσα τιμή της γλυκόζης. Για τη συγκεκριμένη εφαρμογή, μετά από δοκιμές, επιλέχθηκαν $nA = 6$, $nB = 1$ και $nC = 1$.

Όσον αφορά τον προσδιορισμό των παραμέτρων του ARX μοντέλου, επιλέχθηκε μία δυναμική προσαρμογή του μοντέλου στα μεταβαλλόμενα προφίλ γλυκόζης - ινσουλίνης, έτσι ώστε να λαμβάνονται υπόψη οι διαφοροποιήσεις που παρουσιάζονται στο ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας και έτσι το μοντέλο να βελτιώνει την απόδοσή του, καθώς προσαρμόζεται σε όλο και περισσότερα δεδομένα. Συνεπώς, οι παράμετροι του μοντέλου προσδιορίζονται, αρχικά, με βάση δεδομένα εκπαίδευσης πειραμάτων ανοιχτού βρόχου, ενώ στη συνέχεια προσαρμόζονται κατάλληλα κατά τη διάρκεια των πειραμάτων κλειστού βρόχου. Ουσιαστικά, ανά 3 ώρες, όποτε δηλαδή προκύπτουν 36 νέα στιγμιότυπα δεδομένων γλυκόζης, ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης πλάσματος και ρυθμών εμφάνισης της γλυκόζης στην αιματική κυκλοφορία, αυτά προστίθενται στα ήδη υπάρχοντα δεδομένα ανοιχτού βρόχου και παράγεται ένα νέο ARX μοντέλο, με χρήση της μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων. Σε κάθε βήμα, οι παράμετροι του μοντέλου υπολογίζονται με βάση τις εξής σχέσεις [73]:

$$\hat{y}(t|\theta) = \varphi(t)^T \theta$$

με

$$\varphi(t)^T = [-y(t-1), \dots, -y(t-6), u(t-1), d(t-1)]$$

$$\theta(t)^T = [a_1, \dots, a_6, b, c],$$

όπου $\varphi(t)$ το διάνυσμα των τιμών γλυκόζης, του ρυθμού ινσουλίνης πλάσματος και του ρυθμού εμφάνισης της γλυκόζης στο αίμα και θ το διάνυσμα των παραμέτρων του μοντέλου. Ο υπολογισμός του διανύσματος θ πραγματοποιείται σύμφωνα με τη σχέση [74]:

$$\theta = [\varphi(t)^T \varphi(t)]^{-1} \varphi(t)^T y(t)$$

και είναι αποτέλεσμα της ελαχιστοποίησης της εκτίμησης της διακύμανσης του σφάλματος πρόβλεψης $V(\theta)$:

$$\theta = \arg \min_{\theta} V(\theta),$$

όπου
$$V(\theta) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \| y(t) - \varphi(t)^T \theta \|^2$$

- *Μοντέλο Κινητικής της Υποδόριας Ινσουλίνης*

Το μοντέλο κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης αποτελείται από τρία διαμερίσματα: (i) της ινσουλίνης πλάσματος, (ii) της υποδόριας ινσουλίνης, που βρίσκεται κοντά στο χώρο της εξωγενούς έγχυσης ινσουλίνης, και (iii) της υποδόριας ινσουλίνης, προς την πλευρά του πλάσματος. Έτσι, προκύπτει ένα σύστημα τριών διαφορικών εξισώσεων για την προσομοίωση της κινητικής της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο. Το συγκεκριμένο μοντέλο ενσωματώθηκε στο σύστημα ελέγχου, με σκοπό να αναπαραστήσει τον ρυθμό μεταφοράς ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο, καθώς και τον ρυθμό μεταφοράς ινσουλίνης από τον υποδόριο χώρο στο πλάσμα.

- *Μοντέλο Προσομοίωσης της Απορρόφησης της Γλυκόζης στην Αιματική Κυκλοφορία μέσω του Εντέρου*

Πρόκειται για ένα μαθηματικό μοντέλο και πιο συγκεκριμένα για ένα διαμερισματικό μοντέλο, το οποίο μοντελοποιεί την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο. Το μοντέλο δέχεται ως εισόδους πληροφορίες σχετικά με την ποσότητα των περιεχόμενων υδατανθράκων στα ληφθέντα γεύματα και τη χρονική στιγμή κατανάλωσής τους και εξάγει τον ρυθμό εισαγωγής της γλυκόζης στο πλάσμα λόγω της απορρόφησής της από τα εντερικά τοιχώματα. Η χρήση του συγκεκριμένου διαμερισματικού μοντέλου ενισχύει την προσπάθεια του συστήματος να προσεγγίσει όσο το δυνατό περισσότερο τους μηχανισμούς που χαρακτηρίζουν τη φυσιολογία του ανθρώπινου οργανισμού, καθώς δε λαμβάνει υπόψη τις διακριτές τιμές των γραμμαρίων των περιεχόμενων υδατανθράκων των γευμάτων όπως τις εισάγει ο χρήστης στο σύστημα, αλλά μία καμπύλη συνεχούς χρόνου που αναπαριστά τ₇₀ ρυθμό εμφάνισης της γλυκόζης στην αιματική κυκλοφορία μέσω του εντέρου.

Βελτιστοποιητής (Optimizer)

Στην παρούσα εφαρμογή, ο βελτιστοποιητής περιλαμβάνει μία συνάρτηση κόστους η οποία ελαχιστοποιείται, ώστε να εκτιμηθεί ο βέλτιστος ρυθμός ινσουλίνης. Στόχος του ελεγκτή είναι να οδηγήσει τις εκτιμήσεις του μοντέλου $y_{nn}(t+i)$ όσο το δυνατόν πλησιέστερα στο επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης. Συγκεκριμένα, ο αλγόριθμος ελέγχου πραγματοποιεί ανά 5 λεπτά τα παρακάτω βήματα: (i) το μοντέλο πρόβλεψης εξάγει προβλέψεις για τις μελλοντικές τιμές γλυκόζης εντός ενός προκαθορισμένου χρονικού ορίζοντα, (ii) ελαχιστοποιείται κατάλληλη συνάρτηση κόστους, (iii) εφαρμόζεται μόνο το πρώτο στοιχείο της προτεινόμενης αλληλουχίας

ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης, δηλαδή η τιμή που αντιστοιχεί στο πρώτο πεντάλεπτο, και η διαδικασία επαναλαμβάνεται στο επόμενο χρονικό βήμα. Η συνάρτηση κόστους έχει την εξής μορφή:

$$J = Ge \sum_{i=N_1}^{N_p} (y_{nn}(t+i) - r)^2 + Gu \sum_{j=1}^{N_c} \Delta u(t+j-1)^2 + \sum_{i=N_1}^{N_p} G_L [\min(0, y_{nn}(t+i) - LG)]^2 + \sum_{i=N_1}^{N_p} G_H [\max(0, HG - y_{nn}(t+i))]^2,$$

όπου $\Delta u(t) = u(t) - u(t-1)$, $u(t)$ ο ρυθμός έγχυσης της ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο, N_1 και N_p η έναρξη και η λήξη του χρονικού παραθύρου των προβλέψεων γλυκόζης, N_c το χρονικό παράθυρο των μελλοντικών ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης, Ge και Gu οι συντελεστές βαρύτητας των προβλέψεων και του ελέγχου, αντίστοιχα, G_H και G_L οι συντελεστές ποινής και LG και HG το χαμηλότερο και το υψηλότερο επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης, αντίστοιχα. Η συνάρτηση κόστους ελαχιστοποιείται με βάση τον παρακάτω περιορισμό:

$$u_{\min} \leq u \leq u_{\max}$$

Παρατηρείται ότι η συνάρτηση κόστους αποτελείται από δύο σκέλη. Το πρώτο σκέλος αντιστοιχεί στην πρότυπη συνάρτηση κόστους των ελεγκτών βασισμένων σε μοντέλο πρόβλεψης, ενώ το δεύτερο αποτελεί το σκέλος ποινής. Ο πρώτος όρος, δηλαδή το $Ge \sum_{i=N_1}^{N_p} (y_{nn}(t+i) - r)^2$ αναπαριστά τις διαφορές των προβλέψεων από το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και ο δεύτερος όρος $Gu \sum_{j=1}^{N_c} \Delta u(t+j-1)^2$ αναπαριστά τις μεταβολές των μελλοντικών ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης. Το δεύτερο σκέλος αποτελείται από δύο όρους ποινής, οι οποίοι προσθέτουν «μαλακούς περιορισμούς» κατά την ελαχιστοποίηση της συνάρτησης κόστους, προσαυξάνοντας τη συνάρτηση κόστους όταν οι προβλέψεις των επιπέδων γλυκόζης βρίσκονται εκτός των προκαθορισμένων ορίων, δηλαδή όταν εμφανίζονται καταστάσεις υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας.

Όσον αφορά τη ρύθμιση των παραμέτρων της συνάρτησης κόστους του βελτιστοποιητή που περιλαμβάνει ο MPC ελεγκτής, οι παράμετροι Gu , G_H , G_L , LG , HG διατηρήθηκαν σταθερές κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης και ορίστηκαν ύστερα από δοκιμές για την κάθε ηλικιακή ομάδα, σύμφωνα με τις τιμές του πίνακα 4.1. Αναφορικά με την παράμετρο Ge , αυτή ορίζεται με βάση την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Maximum Drop in mg/dl per Unit of insulin - MD), μία παράμετρο που διαθέτει ο προσομοιωτής UVa T1DM για τον κάθε ασθενή της κάθε ηλικιακής ομάδας. Ουσιαστικά, οι ασθενείς που χαρακτηρίζονται από χαμηλή ευαισθησία στην ινσουλίνη, χρειάζονται μεγαλύτερη χορηγούμενη ποσότητα αυτής να επιδρά στα επίπεδα γλυκόζης, στοχεύοντας στην αποφυγή μίας επερχόμενης υπεργλυκαιμίας, ενώ για τους ασθενείς που χαρακτηρίζονται από υψηλή ευαισθησία στην ινσουλίνη ισχύει το αντίθετο. Έτσι, το Ge λαμβάνει μεγαλύτερες τιμές στην πρώτη περίπτωση, εν αντιθέσει με τη δεύτερη, δίνοντας τη δυνατότητα στον ελεγκτή να χορηγεί μεγαλύτερη ποσότητα ινσουλίνης για τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων. Πιο συγκεκριμένα, το Ge λαμβάνει την τιμή 500 για ενήλικες, που η τιμή της παραμέτρου MD είναι μικρότερη από 40, αλλιώς το Ge παίρνει την τιμή 100. Για τους εφήβους, το κατώφλι ορίζεται στην τιμή 50, καθώς αυτή η ηλικιακή ομάδα εμφανίζει μεγαλύτερο εύρος τιμών όσον αφορά το MD με το Ge να τίθεται 5000 για εφήβους που η τιμή της παραμέτρου MD είναι μικρότερη από 50, αλλιώς το Ge να παίρνει την τιμή 1000. Τέλος, όσον αφορά τα παιδιά, που εμφανίζουν ακόμη μεγαλύτερο εύρος τιμών όσον αφορά το MD, το Ge λαμβάνει την τιμή 500 για παιδιά, που η τιμή της παραμέτρου MD είναι μικρότερη από 120, αλλιώς αυτό γίνεται 100.

Πίνακας 4.1: Οι τιμές των παραμέτρων της συνάρτησης κόστους του βελτιστοποιητή για τους Ενήλικες, τους Εφήβους και τα Παιδιά

	Ενήλικες		Έφηβοι		Παιδιά	
	MD < 40	MD ≥ 40	MD < 50	MD ≥ 50	MD < 120	MD ≥ 120
Ge	500	100	5000	1000	500	100
G _u	0.1		0.1		0.1	
G _H	100		10		100	
G _L	1		1		1	
LG	90		90		90	
HG	140		140		140	

Επιθυμητό Επίπεδο Γλυκόζης

Στην παρούσα υλοποίηση, το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης δεν είναι μία σταθερή τιμή, αλλά μεταβάλλεται σε πραγματικό χρόνο, λαμβάνοντας υπόψη το τρέχον επίπεδο γλυκόζης. Με αυτό τον τρόπο, το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης προσαρμόζεται κάθε φορά στο εκάστοτε προφίλ γλυκόζης, έτσι ώστε η χορήγηση ινσουλίνης να είναι ελεγχόμενη και να αποφεύγονται τα επεισόδια υπογλυκαιμίας. Το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης σε κάθε χρονικό βήμα κ, δηλαδή κάθε 5 λεπτά, ορίζεται από τη σχέση [75]:

$$G_i(\kappa) = \begin{cases} x, & \text{εάν } G(\kappa) \leq x \\ ((G(\kappa) - x)e^{-5 \cdot \kappa \cdot \tau}), & \text{εάν } G(\kappa) \geq x \end{cases}$$

όπου $G_i(\kappa)$ το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης σε mg/dl, $G(\kappa)$ το τρέχον επίπεδο γλυκόζης σε mg/dl, τ (min^{-1}) η χρονική παράμετρος, που τέθηκε ίση με 0.03 και x η τιμή κατωφλίου της γλυκόζης αίματος, που ορίστηκε ως 75, 100 και 120 mg/dl για τους ενήλικες, τους εφήβους και τα παιδιά, αντίστοιχα. Οι τιμές κατωφλίου για κάθε ηλικιακή κατηγορία εικονικών ασθενών επιλέχθηκαν λαμβάνοντας υπόψη τη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων, που ήταν υψηλότερη στην περίπτωση των παιδιών, συγκριτικά με τους εφήβους και τους ενήλικες.

Υπολογισμός της Ενεργούς Ινσουλίνης

Η ενεργός ινσουλίνη (Insulin On Board - IOB) είναι η ποσότητα ινσουλίνης που έχει χορηγηθεί και παραμένει ενεργή. Κατά τον υπολογισμό του δείκτη IOB σε κάθε χρονικό βήμα υπολογίζεται το σταθμισμένο άθροισμα όλων των βασικών (basal) και προγευματικών δόσεων ινσουλίνης (bolus), που έχουν χορηγηθεί στη διάρκεια των προηγούμενων 4 ωρών. Με τη χρήση του σταθμισμένου αθροίσματος, περιγράφεται σε κάθε χρονικό βήμα ο βαθμός επίδρασης της εκάστοτε δόσης ινσουλίνης με βάση τη χρονική στιγμή που έχει χορηγηθεί. Έτσι γίνεται αντιληπτό ότι οι δόσεις που έχουν χορηγηθεί εντός των προηγούμενων 90 λεπτών λαμβάνονται υπόψη εξ ολοκλήρου στον υπολογισμό του δείκτη IOB, ενώ οι δόσεις που έχουν χορηγηθεί πριν τα 90 αυτά λεπτά σταθμίζονται, έτσι ώστε να εκφράζεται η εξασθένηση της επίδρασης των παλαιότερων δόσεων, όπως φαίνεται στην παρακάτω σχέση:

$$IOB(t) = \sum_{\kappa=0}^{\kappa=18} Ins(t - 5\kappa) + \sum_{\kappa=19}^{\kappa=48} Ins(t - 5\kappa) \cdot e^{-z_{IOB} \cdot 5 \cdot (\kappa-18)},$$

όπου Ins είναι το άθροισμα του βασικού ρυθμού ινσουλίνης, που υπολογίζεται από τον MPC ελεγκτή, και της προγευματικής δόσης ινσουλίνης (bolus), που χορηγείται σε περίπτωση γεύματος, και z_{IOB} (min^{-1}) είναι χρονική παράμετρος που ισούται με 0.012. Με σκοπό την πρόληψη υπογλυκαιμικών επεισοδίων εξαιτίας της υπερβολικής συγκέντρωσης ινσουλίνης στο πλάσμα, ορίστηκε η αναστολή της χορήγησης της βασικής και της προγευματικής δόσης

ινσουλίνης, εάν η ποσότητα της IOB αγγίζει ή ξεπερνά το 20% των συνολικών ημερήσιων απαιτήσεων σε ινσουλίνη (Total Daily Insulin - TDI) του κάθε ασθενούς.

4.2.2 Αναλογικός - Διαφορικός ελεγκτής για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης γλυκαγόνης

Ο Αναλογικός - Διαφορικός (PD) ελεγκτής, που εφαρμόστηκε στη συγκεκριμένη υλοποίηση, παρουσιάζει παρόμοια δομή με τον Αναλογικό – Ολοκληρωτικό - Διαφορικό (PID) Ελεγκτή με τη διαφορά ότι παραλείπεται ο ολοκληρωτικός όρος. Ο ελεγκτής αυτός χρησιμοποιήθηκε, στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας, για τον υπολογισμό της εγχόμενης δόσης γλυκαγόνης με βάση δεδομένα γλυκόζης. Η σχέση που περιγράφει τον νόμο ελέγχου παρουσιάζεται παρακάτω.

$$v(t) = K_p e(t) + K_d \frac{de(t)}{dt},$$

όπου με $v(t)$ συμβολίζουμε τη μεταβλητή έλεγχο, δηλαδή τον ρυθμό έγχυσης γλυκαγόνης, με $e(t)$ το σφάλμα που είναι ίσο με $e(t) = r_g - y(t)$ και εκφράζει τη διαφορά του επιθυμητού επιπέδου r_g από την τρέχουσα μέτρηση γλυκόζης. Οι παράμετροι K_p και K_d αντιπροσωπεύουν το αναλογικό και το διαφορικό κέρδος, αντίστοιχα. Είναι αναγκαίο να διευκρινιστεί ότι το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης r_g για τη χορήγηση γλυκαγόνης ορίζεται ως σταθερή τιμή και διαφέρει από το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης που έχει επιλεγεί για τη χορήγηση ινσουλίνης, το οποίο είναι μεταβλητό. Πιο συγκεκριμένα, η παράμετρος r_g ορίστηκε ύστερα από δοκιμές ίση με τις τιμές 90, 100 και 110 mg/dl για τους ενήλικες, τους εφήβους και τα παιδιά, αντίστοιχα. Λαμβάνοντας υπόψη την παραπάνω εξίσωση, ο PD έλεγχος αποτελείται από το άθροισμα δύο όρων: του αναλογικού όρου, που αντιστοιχεί στο σφάλμα μεταξύ της επιθυμητής τιμής γλυκόζης και της τρέχουσας μέτρησης της γλυκόζης, γνωστό και ως αναλογικό σφάλμα, το οποίο είναι θετικό όταν το τρέχον επίπεδο γλυκόζης ξεπερνά το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης και αρνητικό όταν το τρέχον επίπεδο γλυκόζης υπολείπεται του επιθυμητού επιπέδου γλυκόζης και του διαφορικού όρου, που αντιστοιχεί στο ρυθμό μεταβολής του σφάλματος $e(t)$, γνωστό και ως διαφορικό σφάλμα, για τον υπολογισμό του οποίου σε κάθε χρονικό βήμα χρησιμοποιούνται τα δεδομένα γλυκόζης των τελευταίων 5 λεπτών, δηλαδή οι τελευταίες δύο μετρήσεις, η τρέχουσα και η προηγούμενη της.

Για τη ρύθμιση των παραμέτρων του PD ελεγκτή, K_p και K_d , ακολουθήθηκε παρόμοιος συλλογισμός με αυτόν που εφαρμόστηκε για την παράμετρο G_e . Δηλαδή, σε ασθενείς που εμφανίζουν χαμηλή ευαισθησία στη γλυκαγόνη, ο PD ελεγκτής εκτιμά μεγαλύτερους ρυθμούς έγχυσης γλυκαγόνης για την αποφυγή των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, ενώ για ασθενείς με υψηλή ευαισθησία στη γλυκαγόνη ισχύει το αντίστροφο. Αυτή τη φορά λήφθηκε υπόψη η παράμετρος $k_{counter}$ του UVa T1DM που αντιστοιχεί στην ευαισθησία στη γλυκαγόνη του κάθε ασθενούς. Πιο συγκεκριμένα, τα K_p και K_d τέθηκαν 0.01 και 0.001 αντίστοιχα στην περίπτωση των ενηλίκων με $k_{counter}$ μικρότερο του 0.009, ενώ για $k_{counter}$ μεγαλύτερο ή ίσο του 0.009 τα K_p και K_d έλαβαν την τιμή 10^{-4} . Στην περίπτωση των εφήβων, για $k_{counter}$ μικρότερο του 0.009 τα K_p και K_d τέθηκαν 0.008 και 0.001 αντίστοιχα, ενώ για $k_{counter}$ μεγαλύτερο ή ίσο του 0.009 τα K_p και K_d έλαβαν τις τιμές 0.001 και 5×10^{-4} , αντίστοιχα. Τέλος, όσον αφορά τη ρύθμιση των παραμέτρων στα παιδιά, για τιμή του $k_{counter}$ μικρότερη του 0.009 τα K_p και K_d τέθηκαν 0.001 και 10^{-4} αντίστοιχα, ενώ για $k_{counter}$ μεγαλύτερο ή ίσο του 0.009 τα K_p και K_d έλαβαν την τιμή 10^{-4} .

Πίνακας 4.2: Οι τιμές των παραμέτρων του PD ελεγκτή για τους Ενήλικες, τους Εφήβους και τα Παιδιά

	kcounter ≥ 0.009		kcounter < 0.009	
	K_p	K_d	K_p	K_d
Ενήλικες	10^{-4}	10^{-4}	0.01	0.001
Έφηβοι	0.001	5×10^{-4}	0.008	0.001
Παιδιά	10^{-4}	10^{-4}	0.001	10^{-4}

4.2.3 Διαχείριση της Διαταραχής του Γεύματος

Ο MPC ελεγκτής εκτιμά υψηλότερους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης στην περίπτωση γεύματος. Επειδή όμως αυτό δεν είναι αρκετό για την αποφυγή των μεταγευματικών υπεργλυκαιμικών επεισοδίων υπολογίζεται, επίσης, μία προγευματική δόση ινσουλίνης (bolus) με βάση την περιεχόμενη ποσότητα υδατανθράκων στο επερχόμενο γεύμα, που γίνεται γνωστή στο σύστημα μέσω της ανακοίνωσης του γεύματος από τον χρήστη και της αναλογίας ινσουλίνης-υδατανθράκων (optimal bolus - OB), που αποτελεί μία παράμετρο διαφορετική για κάθε εικονικό ασθενή, και είναι διαθέσιμη από τον προσομοιωτή UVa T1DM. Η προγευματική δόση ινσουλίνης χορηγείται στο άτομο 40 λεπτά πριν την κατανάλωση του γεύματος, ώστε να προλάβει να εκδηλωθεί η δράση της ινσουλίνης και να αποφευχθούν υπεργλυκαιμικά επεισόδια, που επιφέρει συνήθως η διαταραχή του γεύματος. Τη χρονική στιγμή που χορηγείται η προγευματική δόση ινσουλίνης, αυτή προστίθεται στον ήδη υπολογισμένο βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης, που έχει υπολογιστεί από τον MPC ελεγκτή. Ο υπολογισμός της βασίζεται στην παρακάτω σχέση:

$$\text{Bolus} = \text{CHO (g)} / \text{OB}$$

4.2.4 Μέθοδος Συντονισμού Χορήγησης των Ορμονών Ελέγχου

Το υπό μελέτη σύστημα ελέγχου γλυκόζης βασίζεται σε δύο διαφορετικούς ελεγκτές, MPC και PDC, για τη ρύθμιση και διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων, καθένας εκ των οποίων εκτιμά ένα βέλτιστο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης και γλυκαγόνης, αντίστοιχα. Επομένως, καίριο ζήτημα αποτελεί ο συντονισμός της λειτουργίας των δύο αυτών ελεγκτών και κατ' επέκταση της χορήγησης των ορμονών ελέγχου, ώστε το σύστημα ελέγχου γλυκόζης να προσεγγίσει όσο το δυνατό καλύτερα τους φυσιολογικούς μηχανισμούς του παγκρέατος ενός υγιούς ατόμου. Για τον λόγο αυτό, δεν πραγματοποιείται ταυτόχρονη χορήγηση των δύο ορμονών, όπως δηλαδή, συμβαίνει και κατά τη λειτουργία του φυσιολογικού παγκρέατος, κατά την οποία ύστερα από κάθε λήψη γεύματος, ο οργανισμός απορροφά, μεταξύ άλλων ουσιών γλυκόζη και έτσι, διεγείρονται τα β-κύτταρα του παγκρέατος και εκκρίνουν ινσουλίνη, ενώ τα α-κύτταρα αποτρέπουν τη χορήγηση γλυκαγόνης. Από την άλλη μεριά, σε καταστάσεις νηστείας, η συγκέντρωση γλυκόζης είναι χαμηλή, με αποτέλεσμα να διεγείρονται τα α-κύτταρα του παγκρέατος και να απελευθερώνουν γλυκαγόνη, ενώ τα β-κύτταρα εμποδίζουν την έκκριση ινσουλίνης. Στη συγκεκριμένη υλοποίηση, ο βασικός ρυθμός ινσουλίνης, που υπολογίζεται από τον MPC ελεγκτή, καθώς και η προγευματική δόση ινσουλίνης σε περίπτωση γεύματος χορηγούνται σε όλη τη διάρκεια της προσομοίωσης, εκτός από το χρονικό διάστημα που τα επίπεδα γλυκόζης λαμβάνουν τιμές στο διάστημα 80-90 mg/dl για τους ενήλικες, 80-100 mg/dl για τους εφήβους και 80-120 mg/dl για τα παιδιά και ο ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης είναι αρνητικός. Τα διαστήματα αυτά για τις τρεις ηλικιακές ομάδες ορίστηκαν ύστερα από

δοκιμές, με τα παιδιά να χρειάζονται μεγαλύτερες ποσότητες γλυκαγόνης για την αποφυγή υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Σε αυτά τα διαστήματα, λοιπόν, αναστέλλεται η χορήγηση ινσουλίνης και ο PD έλεγχος εκτιμά τη χορηγούμενη ποσότητα γλυκαγόνης, στοχεύοντας στην αποφυγή της επερχόμενης υπογλυκαιμίας.

Εκτός από την αποφυγή της ταυτόχρονης χορήγησης των ορμονών, ένα άλλο καίριο ζήτημα είναι η εύρεση ενός συνδετικού κρίκου μεταξύ των δύο ελεγκτών. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η εκπαίδευση του αυτοπαλινδρομικού μοντέλου εξωγενούς εισόδου πραγματοποιήθηκε με βάση δεδομένα προηγούμενων καταγραφών γλυκόζης, προηγούμενων ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης πλάσματος και του ρυθμού εμφάνισης της γλυκόζης στην αιματική κυκλοφορία, προκύπτει ότι κατά τον υπολογισμό του βέλτιστου βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης από τον MPC ελεγκτή δε λαμβάνεται υπόψη η ποσότητα της χορηγούμενης γλυκαγόνης, η οποία προκαλεί αύξηση των επιπέδων γλυκόζης. Προκειμένου ο MPC ελεγκτής να λαμβάνει υπόψη την ποσότητα γλυκαγόνης που έχει χορηγηθεί και κατ' επέκταση την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος, ελέγχεται κάθε φορά η χορηγούμενη ποσότητα γλυκαγόνης εντός της προηγούμενης μίας ώρας και στην περίπτωση που σε αυτό το χρονικό παράθυρο των 60 λεπτών έχει χορηγηθεί γλυκαγόνη, αυξάνεται η τιμή της παραμέτρου G_e , καθιστώντας τον MPC ελεγκτή πιο «επιθετικό», δίνοντάς του δηλαδή, τη δυνατότητα να εκτιμά μεγαλύτερες ποσότητες ινσουλίνης, με σκοπό να αποφευχθούν τα υπεργλυκαιμικά επεισόδια που οφείλονται στη χορήγηση γλυκαγόνης. Η αύξηση στην τιμή της παραμέτρου G_e είναι ανάλογη της ποσότητας γλυκαγόνης που χορηγείται στον εκάστοτε ασθενή (πίνακας 4.2), δηλαδή της ευαισθησίας στη γλυκαγόνη που χαρακτηρίζει το κάθε άτομο. Με αυτόν τον τρόπο, ουσιαστικά, συνδέεται η λειτουργία των δύο ελεγκτών, του MPC και του PDC, που αποτελούν το υπό μελέτη σύστημα ελέγχου γλυκόζης.

Πίνακας 4.3: Η αναπροσαρμογή της παραμέτρου G_e μετά τη χορήγηση γλυκαγόνης, βάσει της ευαισθησίας στη γλυκαγόνη που χαρακτηρίζει τον κάθε εικονικό ασθενή της εκάστοτε ηλικιακής ομάδας

	kcounter < 0.009	kcounter ≥ 0.009
Ενήλικες	5000	8000
Έφηβοι	6000	8000
Παιδιά	5000	8000

Κεφάλαιο 5

Αξιολόγηση

5.1 Εισαγωγή

Σε αυτό το κεφάλαιο πραγματοποιείται η αξιολόγηση του συστήματος ελέγχου γλυκόζης, που παρουσιάστηκε στο κεφάλαιο 4. Η αξιολόγηση του συστήματος βασίζεται σε *in silico* δοκιμές με χρήση του προσομοιωτή UVa T1DM. Το συγκεκριμένο υπολογιστικό μοντέλο προσομοίωσης ατόμων με ΣΔ τύπου 1 αποτελείται από τρεις ομάδες των 10 ατόμων, που περιλαμβάνουν Ενήλικες, Εφήβους και Παιδιά. Μέσω του UVa T1DM Simulator μπορούν να καθοριστούν πολλαπλά σενάρια, καθορίζοντας τις ημέρες της προσομοίωσης, το πλήθος των γευμάτων, καθώς και την ποσότητα των περιεχόμενων υδατανθράκων στα γεύματα. Σκοπεύοντας στην αξιολόγηση του προτεινόμενου αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης εφαρμόστηκε σενάριο δύο ημερών, έτσι ώστε να εξαχθούν δεδομένα ικανά για τον έλεγχο της απόδοσής του.

5.2 In Silico Αξιολόγηση του Συστήματος Ελέγχου Γλυκόζης

Η αξιολόγηση της απόδοσης του συστήματος ελέγχου γλυκόζης βασίστηκε στην προσομοίωση ενός σεναρίου δύο ημερών, το οποίο περιγράφεται στον πίνακα 5.1, κατά το οποίο τα λαμβανόμενα γεύματα αποτελούν πλήρη γεύματα και σνακς. Λόγω των διαφοροποιήσεων ως προς τις παραμέτρους των 30 εικονικών ασθενών του προσομοιωτή UVa T1DM, όπως η ηλικία, το βάρος, η ευαισθησία στην ινσουλίνη, η ευαισθησία στη γλυκαγόνη, αυτοί αποτελούν ένα μικρό δείγμα πληθυσμού ικανό για την αξιολόγηση του εν λόγω αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης. Κατά την αξιολόγηση του συστήματος, το σύστημα ελέγχου γλυκόζης καλείται να διαχειριστεί καταστάσεις νηστείας, διαταραχές γευμάτων, ανακρίβειες στις μετρήσεις γλυκόζης λόγω της χρήσης της ΔΣΜΓ, καθυστερήσεις λόγω της χρήσης του υποδόριου χώρου και διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται μεταξύ των ατόμων με ΣΔ τύπου 1. Τέλος, η επιλογή σεναρίου δύο ημερών επιτρέπει τον έλεγχο της απόδοσης του συστήματος κατά τη διάρκεια της νύχτας, όπου ο κίνδυνος υπογλυκαιμικών επεισοδίων είναι αυξημένος.

Πίνακας 5.1: Προφίλ ημερήσιων γευμάτων

Ημέρα	1					2		
Ωρα Γεύματος	07:00	12:00	16:00	18:00	23:00	07:30	13:00	18:30
Ποσότητα CHO (g)	50	70	5	80	5	40	85	60

5.2.1 Αξιολόγηση του ARX Μοντέλου Πρόβλεψης

Για την αξιολόγηση του μοντέλου πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης εφαρμόστηκαν κλασικοί στατιστικοί δείκτες, όπως η Τετραγωνική Ρίζα του Μέσου Τετραγωνικού Σφάλματος (Root Mean Square Error - RMSE) και ο Συντελεστής Συσχέτισης (Correlation Coefficient – CC), καθώς και η μέθοδος αξιολόγησης των κλασικών καμπυλών Clarke.

- *Τετραγωνική Ρίζα του Μέσου Τετραγωνικού Σφάλματος (RMSE):* Ο συγκεκριμένος δείκτης υπολογίζει μία μέση τιμή της απόκλισης των εκτιμώμενων τιμών της συγκέντρωσης γλυκόζης από τις πραγματικές, με βάση τη σχέση:

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (G_{est}(i) - G(i))^2}{N}},$$

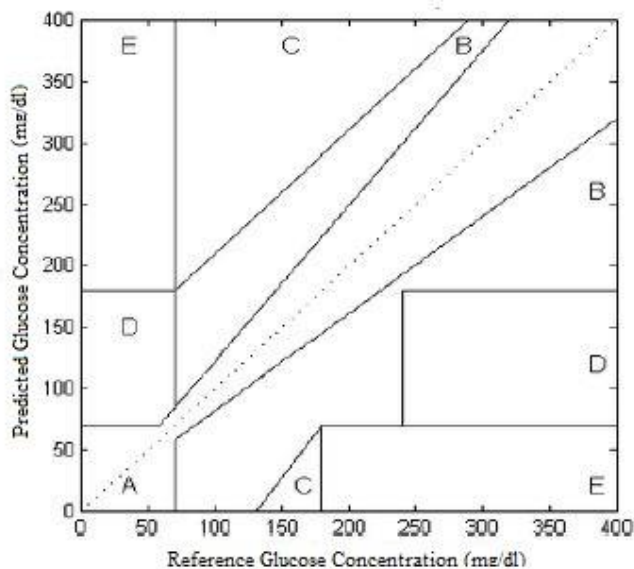
όπου $G_{est}(i)$ είναι η εκτιμώμενη τιμή της γλυκόζης, $G(i)$ η πραγματική τιμή της γλυκόζης, όπως μετράται από τον αισθητήρα γλυκόζης και N ο αριθμός των μετρήσεων.

- *Συντελεστής Συσχέτισης (CC)*: Ο δείκτης CC αποτελεί ένα αριθμητικό μέτρο του μεγέθους της συσχέτισης των εκτιμώμενων και των πραγματικών τιμών γλυκόζης και εξαρτάται από τη μεταξύ τους απόκλιση. Ορίζεται ως:

$$CC = \frac{\sum_{i=1}^N (G_{est}(i) - G_{est_m}(i)) (G(i) - G_m(i))}{\sqrt{\left(\sum_{i=1}^N (G_{est}(i) - G_{est_m}(i))^2\right) \sum_{i=1}^N (G(i) - G_m(i))^2}},$$

όπου $G_{est}(i)$ η εκτιμώμενη τιμή της γλυκόζης, $G(i)$ η μέτρηση της γλυκόζης και G_{est_m} , G_m οι μέσες τιμές, αντίστοιχα.

- *Κλασικές Καμπύλες Clarke*: Η συγκεκριμένη μέθοδος αξιολόγησης διαχωρίζει το xy επίπεδο σε πέντε ζώνες, με βάση τον βαθμό επικινδυνότητας, όπου ο άξονας x αντιστοιχεί στις μετρήσεις γλυκόζης και ο άξονας y στις εκτιμώμενες τιμές γλυκόζης. Η ζώνη A αντιπροσωπεύει τα σημεία με απόκλιση έως 20% από το σήμα αναφοράς, η ζώνη B τα σημεία με απόκλιση μεγαλύτερη του 20% από το σήμα αναφοράς που, όμως, δεν οδηγούν σε λάθος θεραπεία, η ζώνη C τα σημεία που οδηγούν σε λάθος θεραπεία με εκδήλωση υπεργλυκαιμικών ή υπογλυκαιμικών επεισοδίων, η ζώνη D τα σημεία που αντιστοιχούν σε αποτυχία ανίχνευσης της υπεργλυκαιμίας ή της υπογλυκαιμίας και τέλος, η ζώνη E που αντιστοιχεί σε σημαντικές αποκλίσεις. Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι ζώνες A και B θεωρούνται ασφαλείς, καθώς αντιστοιχούν σε κλινικά ασήμαντες αποκλίσεις, ενώ οι υπόλοιπες ζώνες αντιπροσωπεύουν μεγαλύτερες αποκλίσεις και μειωμένη απόδοση του μοντέλου, με τη ζώνη E να αντιστοιχεί στα πιο σημαντικά σφάλματα.

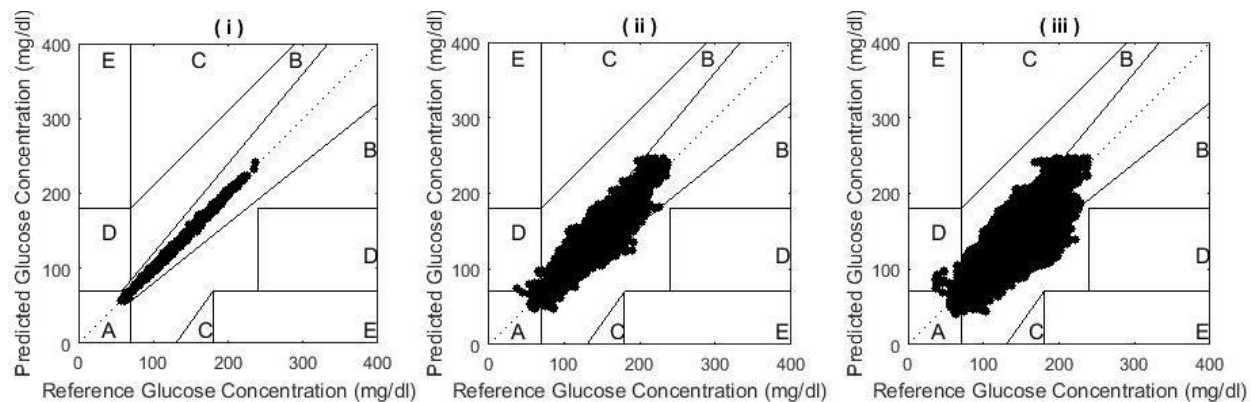


Σχήμα 5.1: Κλασικές Καμπύλες Clarke

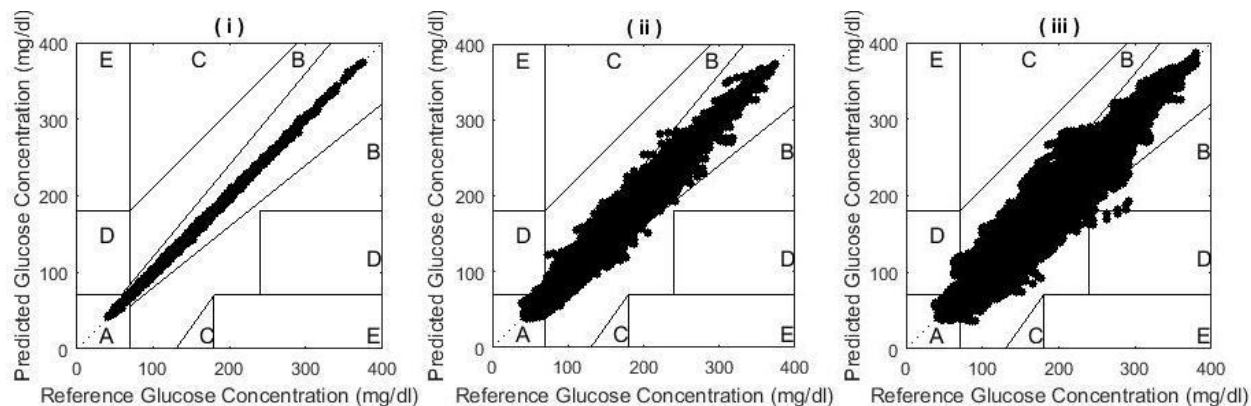
Με βάση τις αναφερόμενες μεθόδους αξιολόγησης, παρατίθενται ακολούθως τα αποτελέσματα που προέκυψαν για κάθε κατηγορία εικονικών ασθενών του προσομοιωτή UVa T1DM. Συγκεκριμένα, στον πίνακα 5.2 παρουσιάζονται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για τους δείκτες RMSE και CC, που αντιστοιχούν στους ενήλικες, τους εφήβους και τα παιδιά. Τα σχήματα 5.2, 5.3 και 5.4 απεικονίζουν την ανάλυση των καμπυλών Clarke για κάθε κατηγορία ασθενών για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 5, 30 και 60 λεπτών, ενώ στον πίνακα 5.3 καταγράφονται τα αντίστοιχα ποσοστά στις ζώνες των καμπυλών Clarke.

Πίνακας 5.2: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του ARX μοντέλου

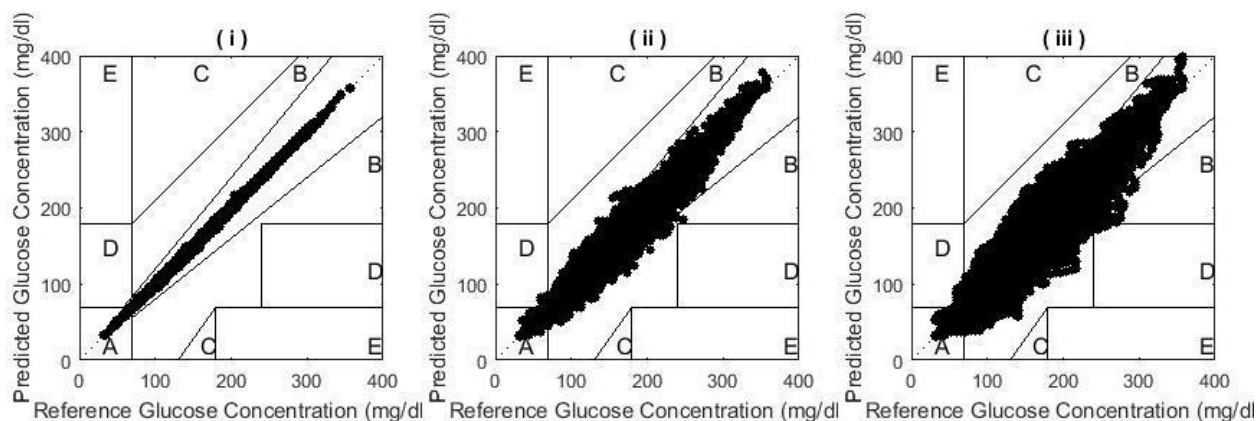
Κατηγορία Εικονικών Ασθενών	Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων					
	5 λεπτά		30 λεπτά		60 λεπτά	
	RMSE Μέση τιμή (± Τυπική απόκλιση)	CC Μέση τιμή (± Τυπική απόκλιση)	RMSE Μέση τιμή (± Τυπική απόκλιση)	CC Μέση τιμή (± Τυπική απόκλιση)	RMSE Μέση τιμή (± Τυπική απόκλιση)	CC Μέση τιμή (± Τυπική απόκλιση)
Ενήλικες	1.6358 (0.2603)	0.9978 (0.0015)	12.9925 (1.7886)	0.9556 (0.0175)	21.4449 (3.7222)	0.8969 (0.0402)
Έφηβοι	1.7854 (0.2834)	0.9991 (4.7434e-04)	12.7281 (1.2297)	0.9008 (0.0351)	21.2749 (2.9573)	0.7726 (0.0900)
Παιδιά	1.9743 (0.2966)	0.9989 (5.8901e-04)	14.5414 (1.5749)	0.9521 (0.0281)	24.6546 (3.4351)	0.8870 (0.0633)



Σχήμα 5.2: Καμπύλες Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 10 Ενηλίκων με χρονικό ορίζοντα προβλέψεων (i) 5 λεπτά, (ii) 30 λεπτά, (iii) 60 λεπτά



Σχήμα 5.3: Καμπύλες Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 10 Εφήβων με χρονικό ορίζοντα προβλέψεων (i) 5 λεπτά, (ii) 30 λεπτά, (iii) 60 λεπτά



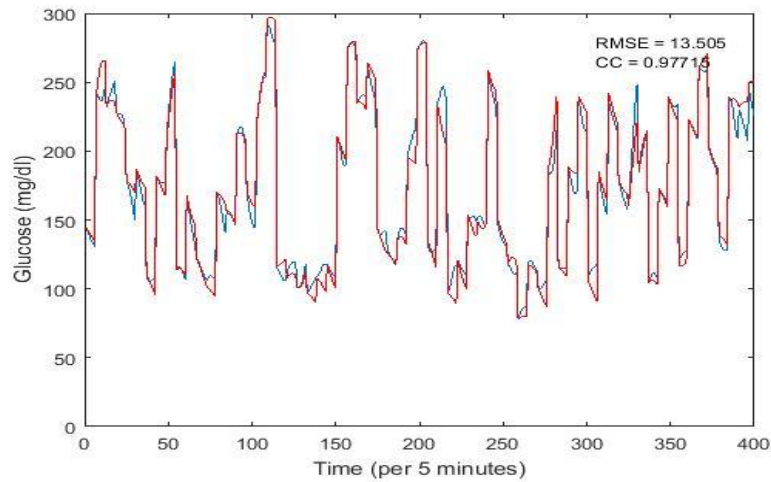
Σχήμα 5.4: Καμπύλες Clarke για το σύνολο προβλέψεων των 10 Παιδιών με χρονικό ορίζοντα προβλέψεων (i) 5 λεπτά, (ii) 30 λεπτά, (iii) 60 λεπτά

Πίνακας 5.3: Ποσοστά στις ζώνες των καμπυλών Clarke

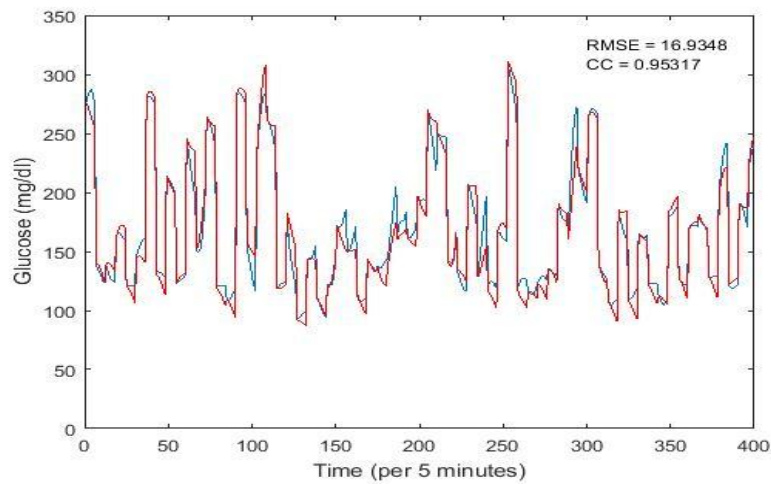
Ζώνες Καμπυλών Clarke	Χρονικός Ορίζοντας Προβλέψεων								
	5 λεπτά			30 λεπτά			60 λεπτά		
	Ενήλικες	Έφηβοι	Παιδιά	Ενήλικες	Έφηβοι	Παιδιά	Ενήλικες	Έφηβοι	Παιδιά
A	100%	100%	100%	98.80%	98.73%	98.44%	91.79%	91.97%	90.46%
B	0	0	0	1.18%	1.25%	1.53%	8.17%	7.91%	9.45%
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D	0	0	0	0.02%	0.02%	0.03%	0.04%	0.12%	0.09%
E	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Στα σχήματα 5.5 έως 5.10 παρουσιάζονται τα διαγράμματα γλυκόζης των 30 εικονικών ασθενών (Ενήλικες, Έφηβοι, Παιδιά) για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 και 60 λεπτών, όπου με κόκκινο απεικονίζονται οι προβλέψεις του ARX μοντέλου και με μπλε οι μετρήσεις γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ.

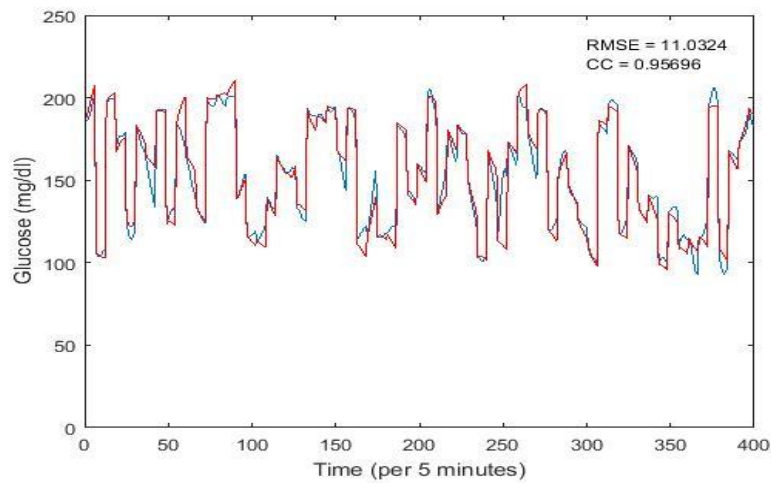
Ενήλικας 1



Ενήλικας 2

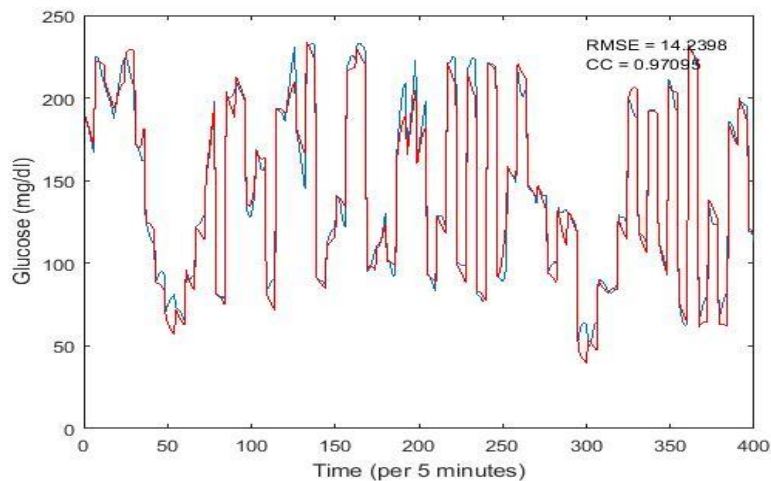


Ενήλικας 3

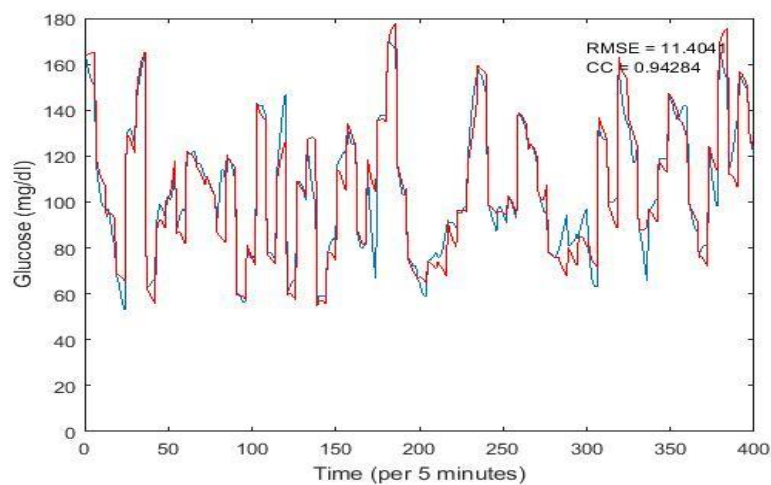


Σχήμα 5.5: Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τους Ενήλικες 1 έως 3 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών

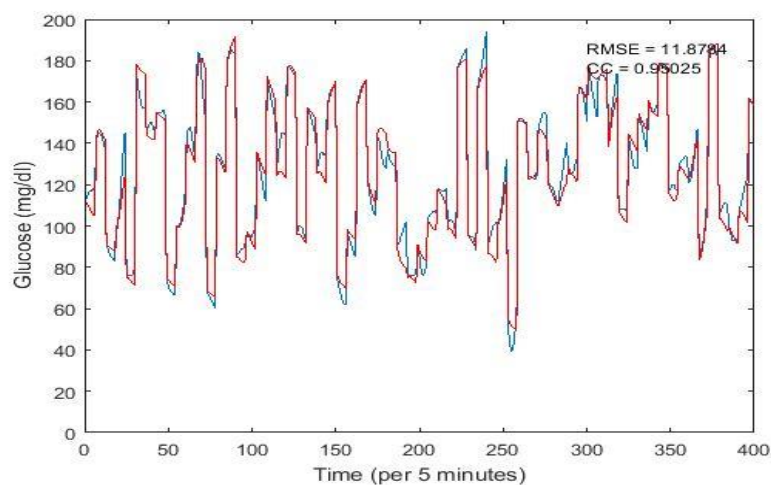
Ενήλικας 4



Ενήλικας 5

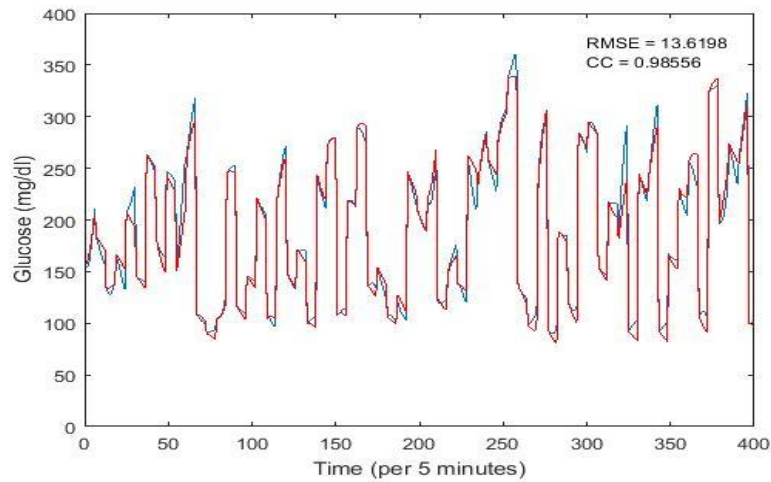


Ενήλικας 6

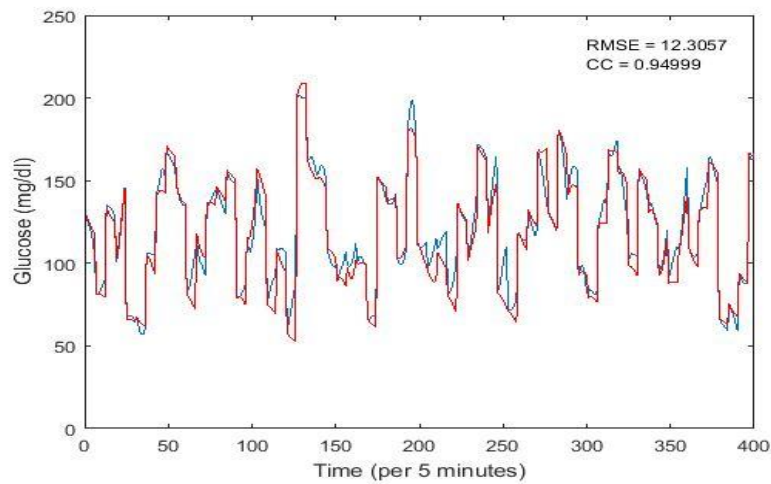


Σχήμα 5.5 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τους Ενήλικες 4 έως 6 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών

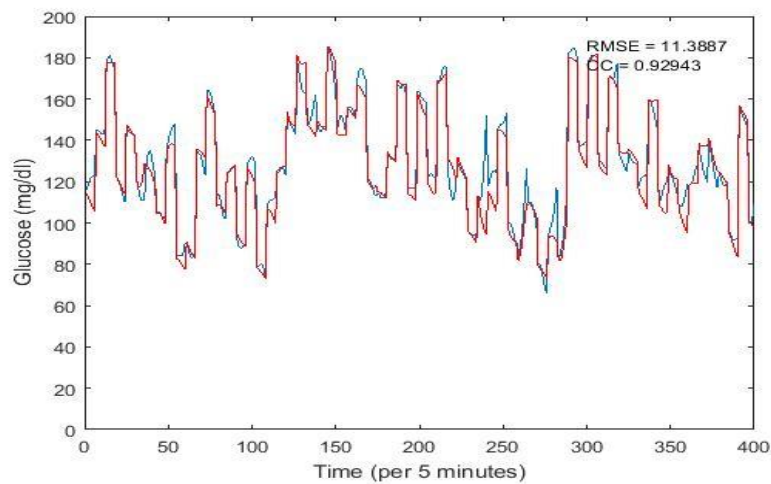
Ενήλικας 7



Ενήλικας 8

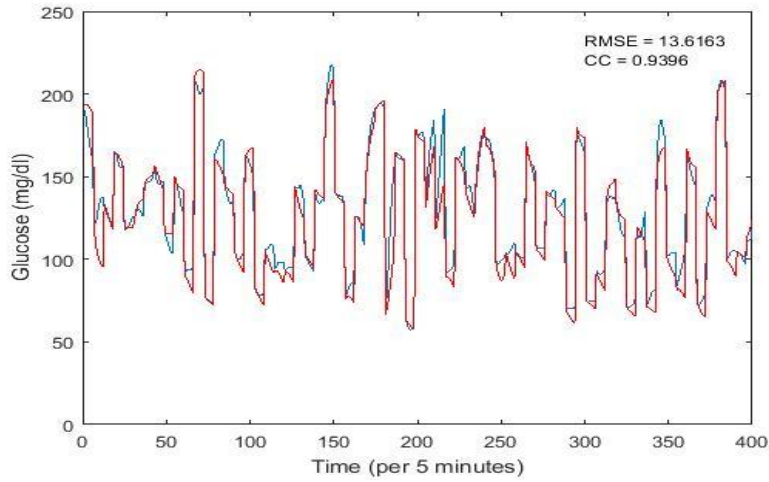


Ενήλικας 9



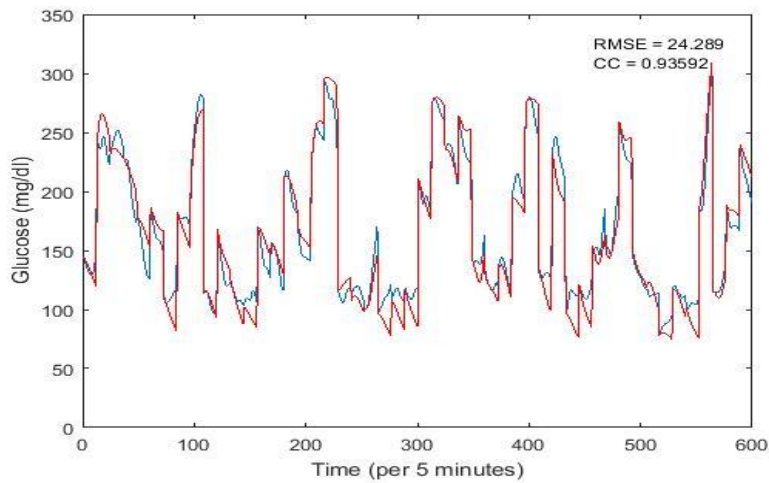
Σχήμα 5.5 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τους Ενήλικες 7 έως 9 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών

Ενήλικας 10

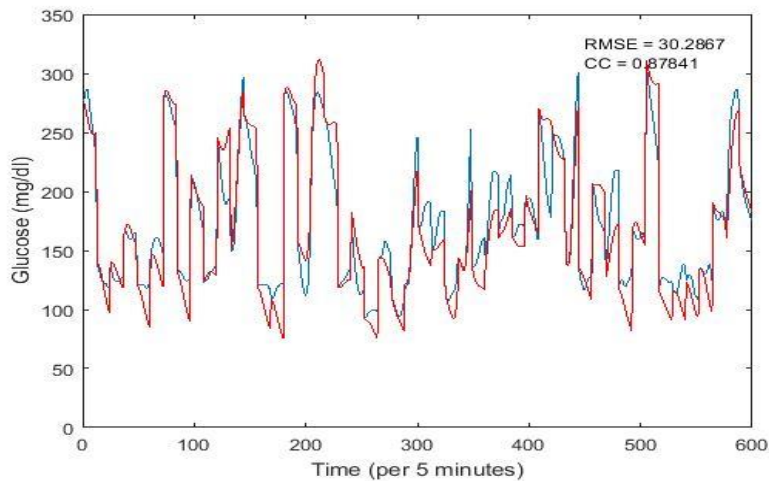


Σχήμα 5.5 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τον Ενήλικα 10 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών

Ενήλικας 1

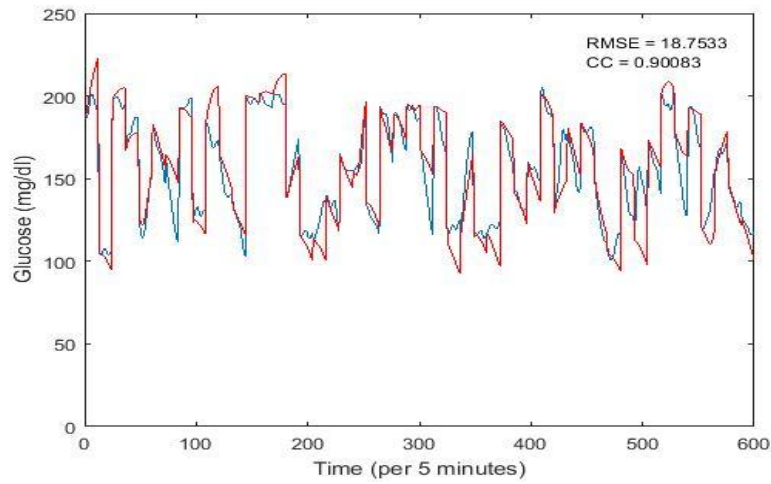


Ενήλικας 2

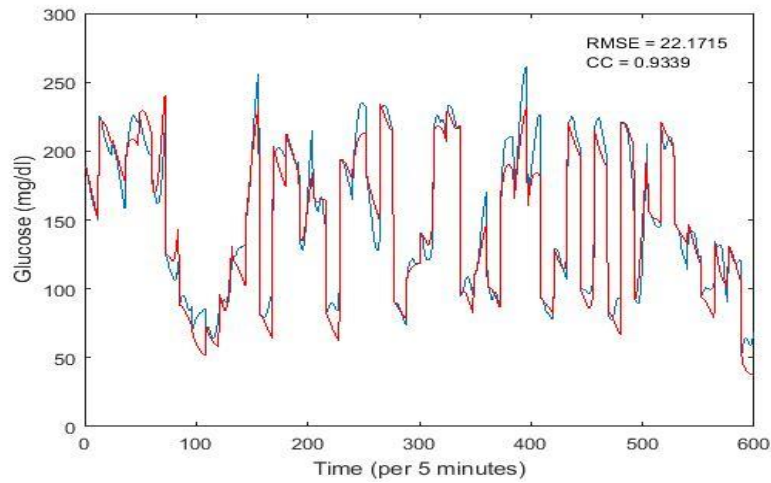


Σχήμα 5.6: Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τους Ενήλικες 1 έως 2 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 60 λεπτών

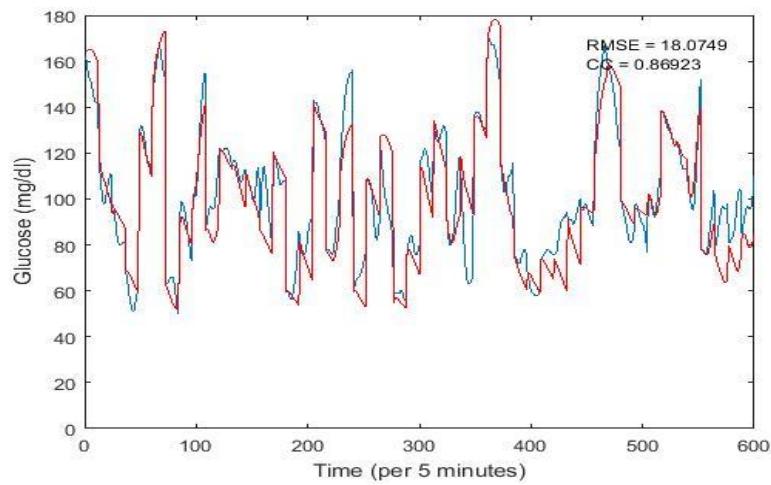
Ενήλικας 3



Ενήλικας 4

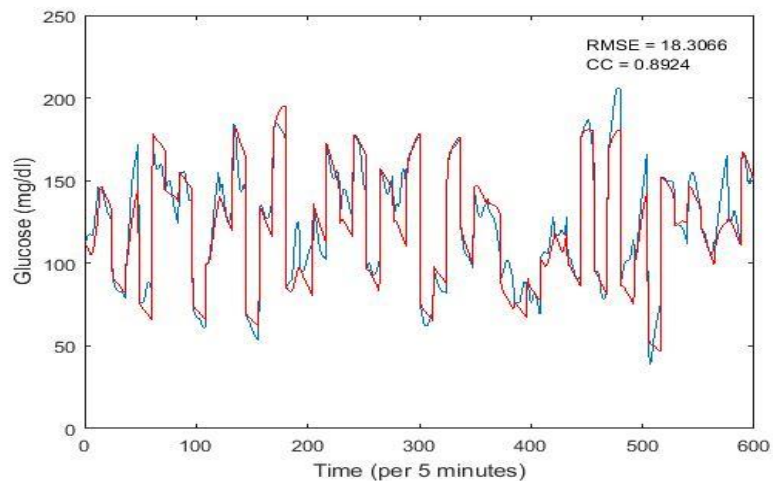


Ενήλικας 5

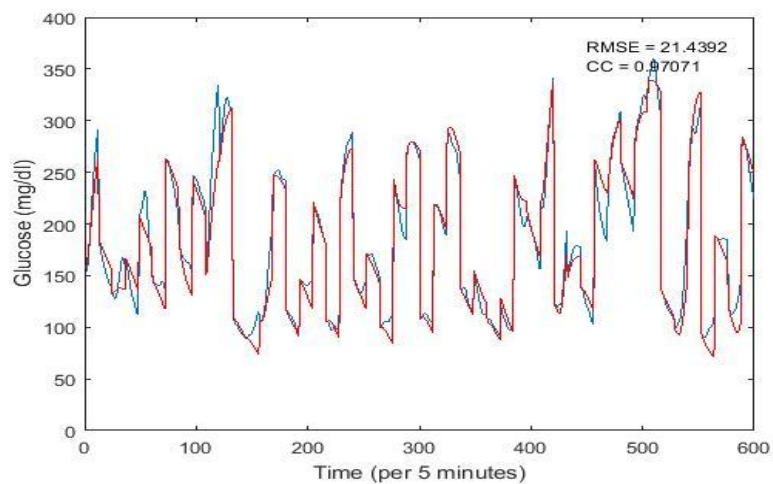


Σχήμα 5.6 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τους Ενήλικες 3 έως 5 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 60 λεπτών

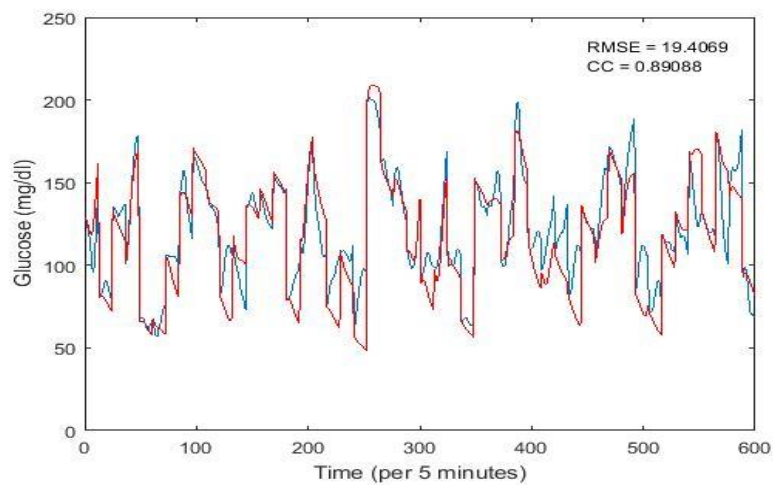
Ενήλικας 6



Ενήλικας 7

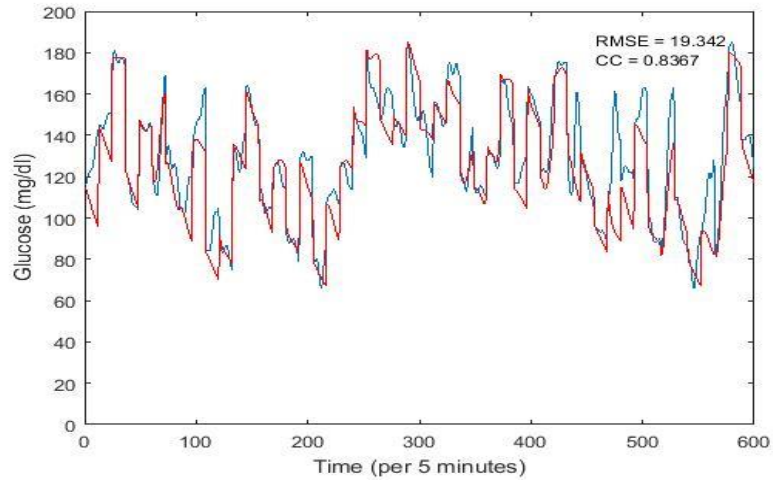


Ενήλικας 8

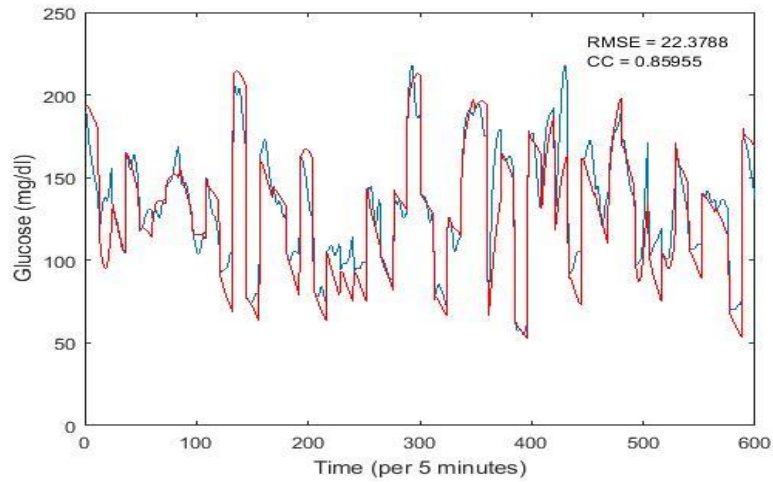


Σχήμα 5.6 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τους Ενήλικες 6 έως 8 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 60 λεπτών

Ενήλικας 9

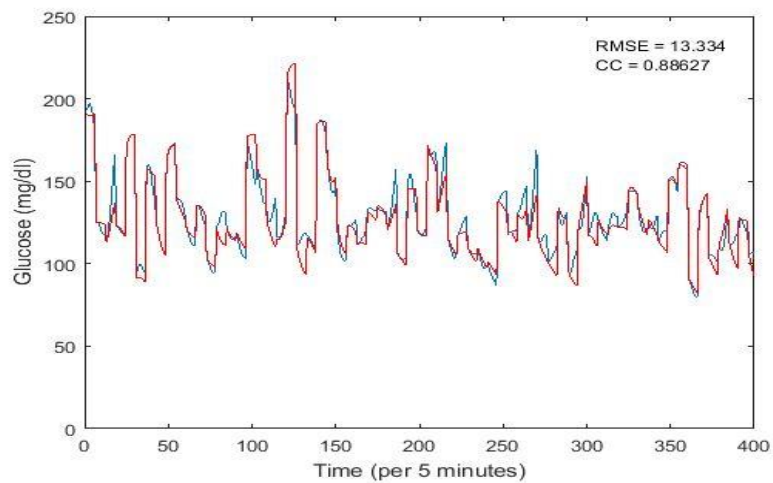


Ενήλικας 10



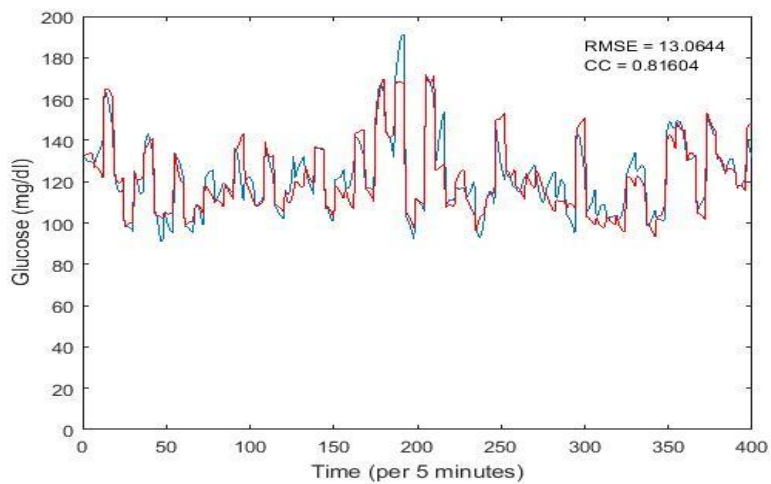
Σχήμα 5.6 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τους Ενήλικες 9 έως 10 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 60 λεπτών

Έφηβος 1

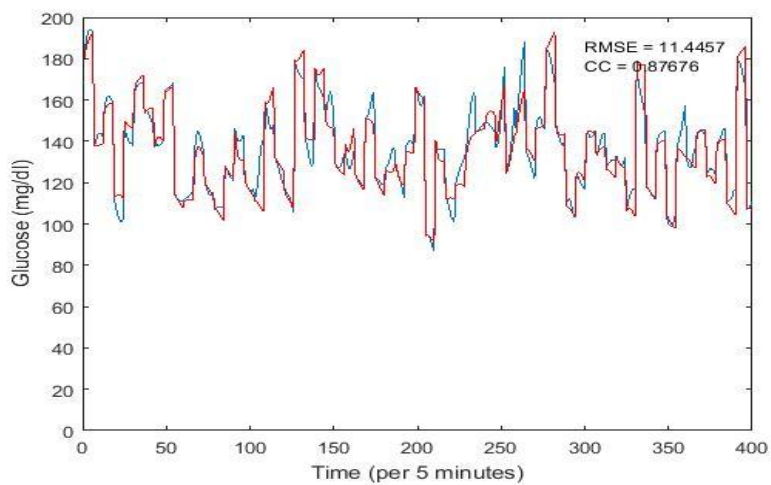


Σχήμα 5.7: Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τον Έφηβο 1 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών

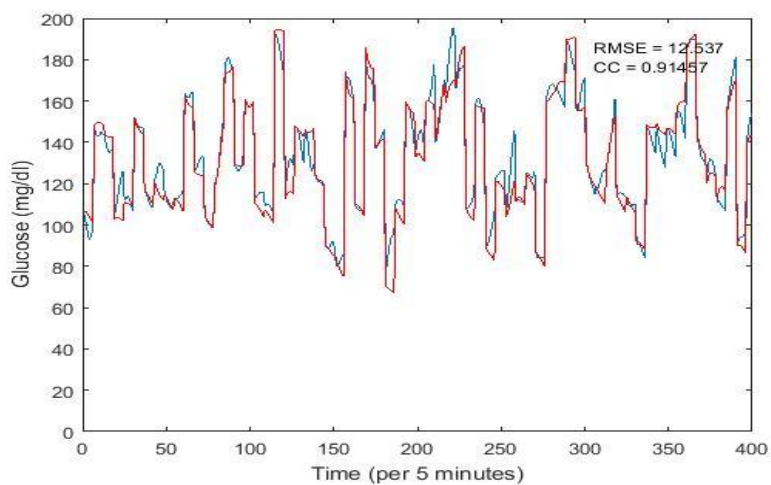
Έφηβος 2



Έφηβος 3

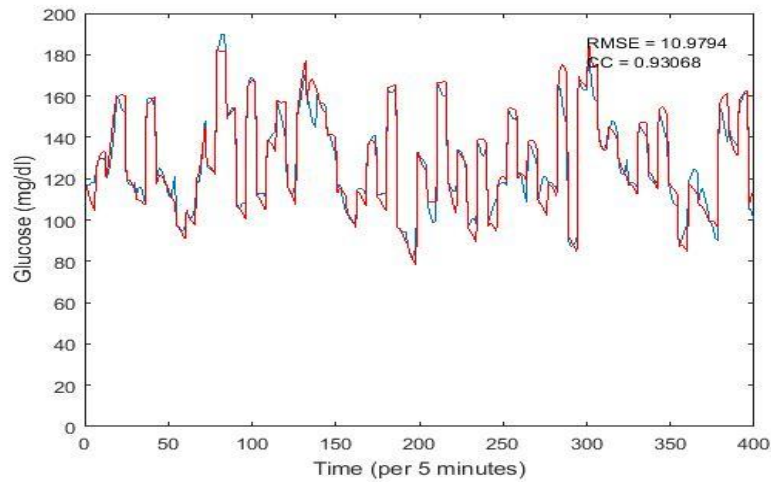


Έφηβος 4

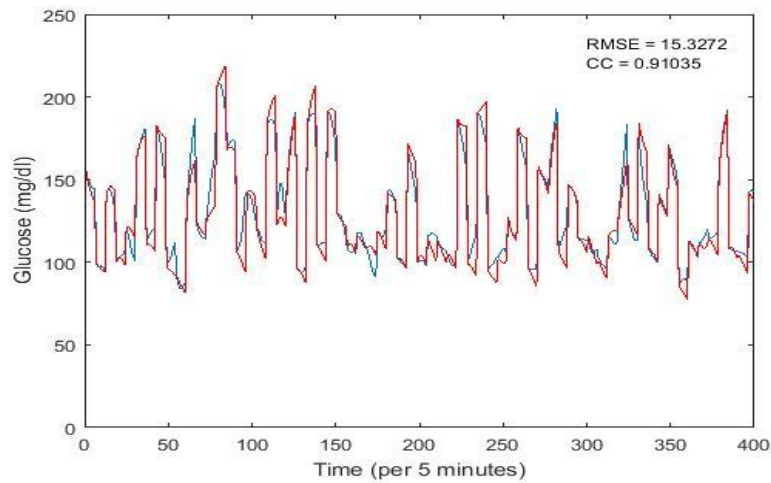


Σχήμα 5.7 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τους Έφηβους 2 έως 4 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών

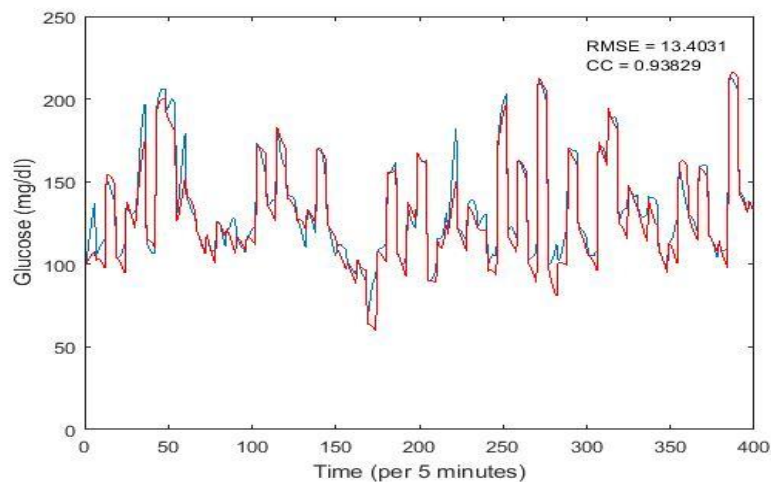
Εφηβος 5



Εφηβος 6

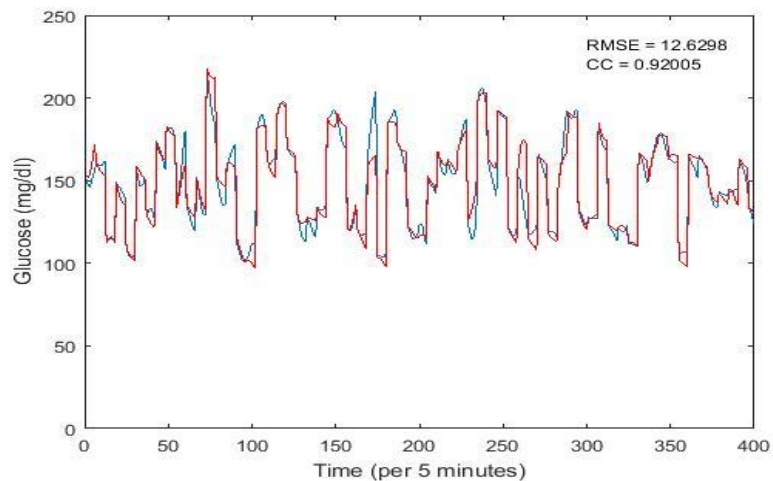


Εφηβος 7

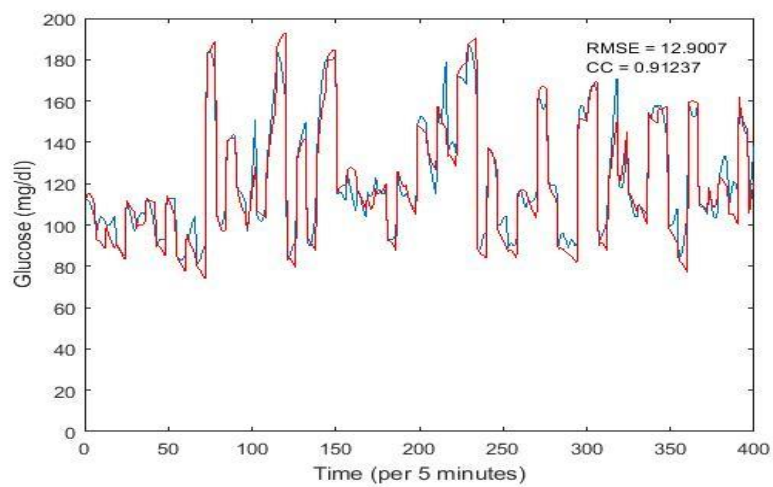


Σχήμα 5.7 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τους Εφήβους 5 έως 7 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών

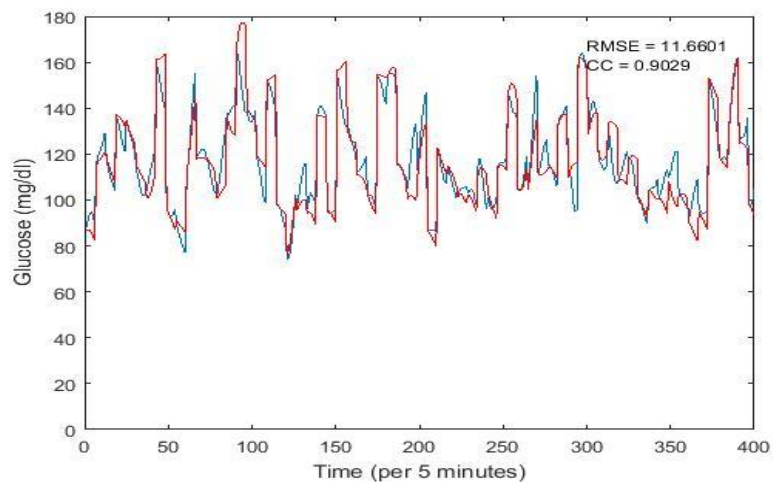
Εφηβος 8



Εφηβος 9

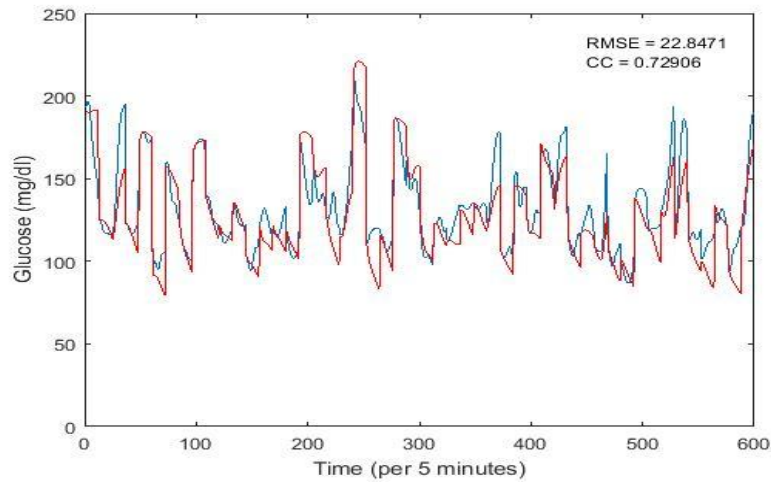


Εφηβος 10

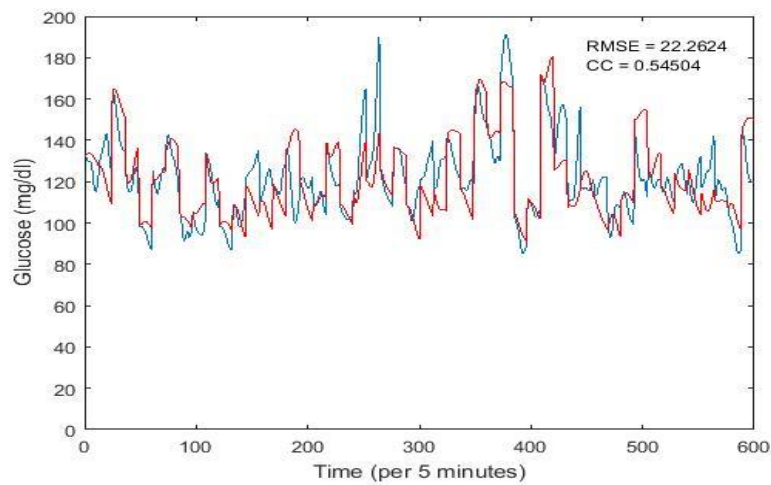


Σχήμα 5.7 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τους Εφήβους 8 έως 10 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών

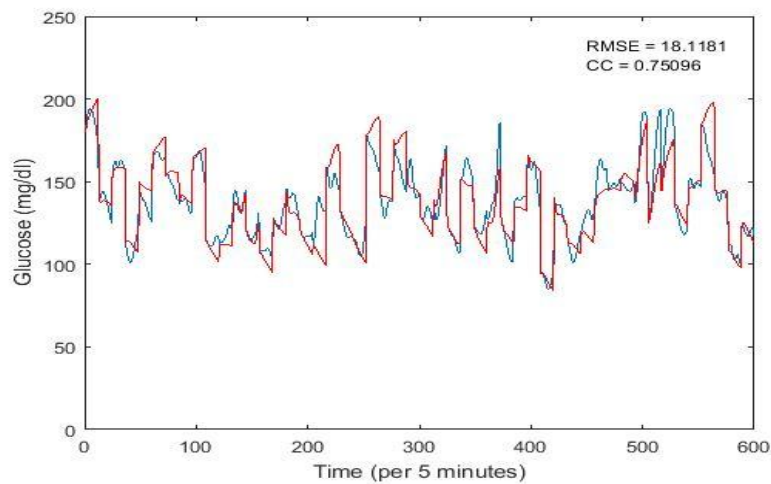
Εφηβος 1



Εφηβος 2

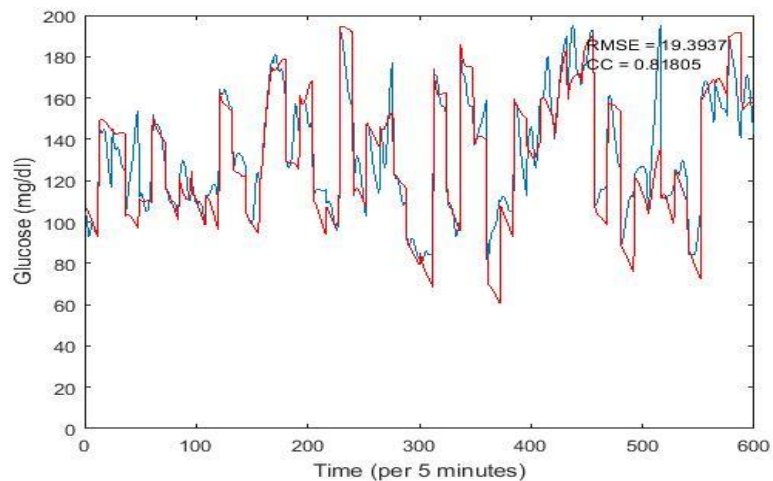


Εφηβος 3

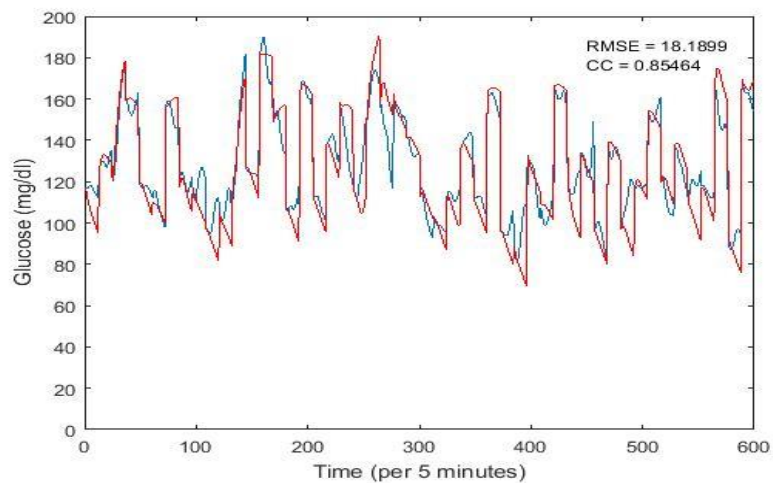


Σχήμα 5.8: Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τους Εφήβους 1 έως 3 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 60 λεπτών

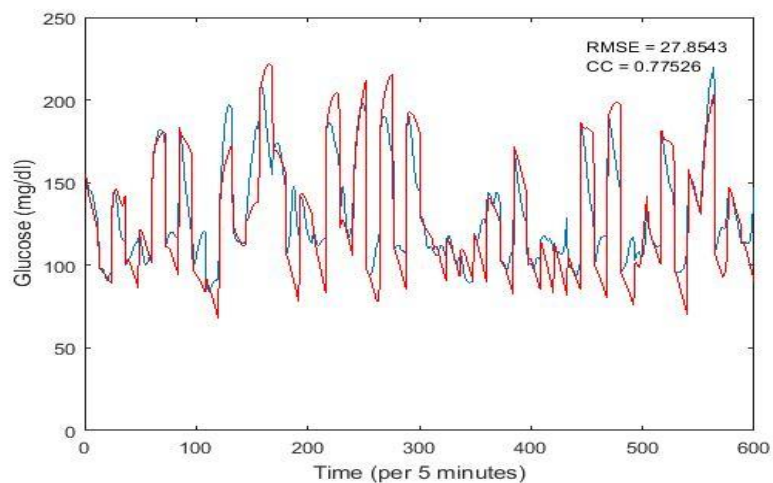
Εφηβος 4



Εφηβος 5

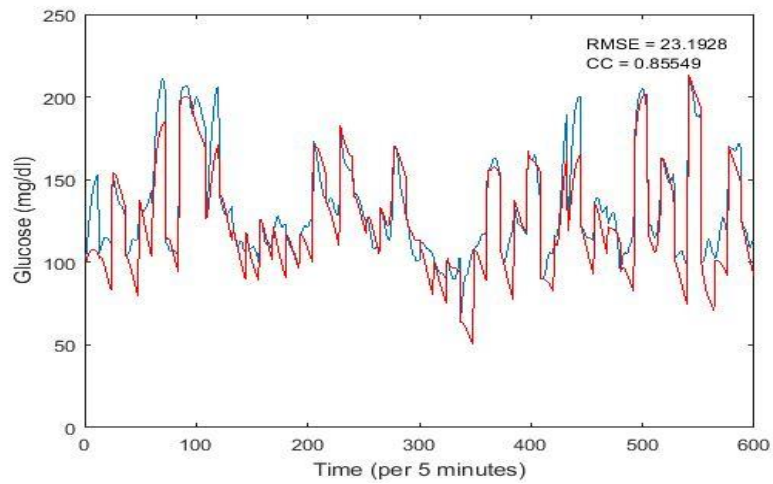


Εφηβος 6

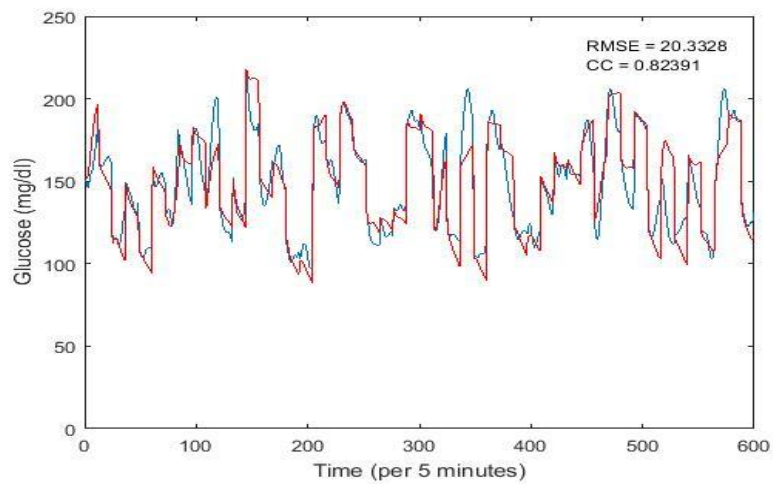


Σχήμα 5.8 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τους Εφήβους 4 έως 6 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 60 λεπτών

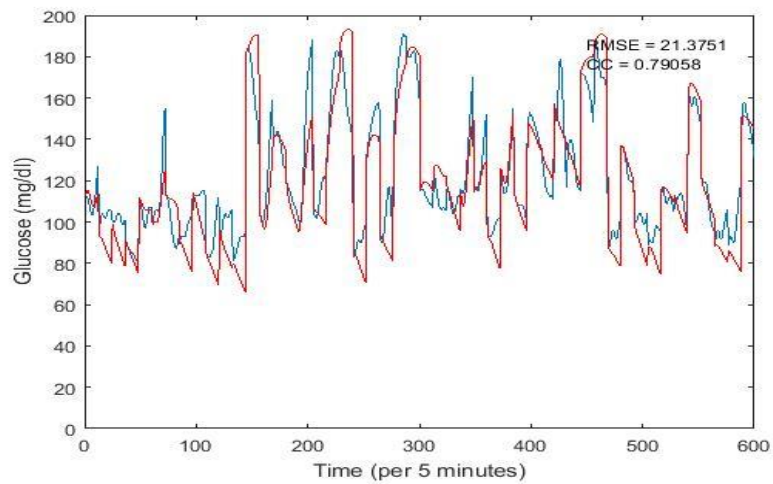
Εφηβος 7



Εφηβος 8

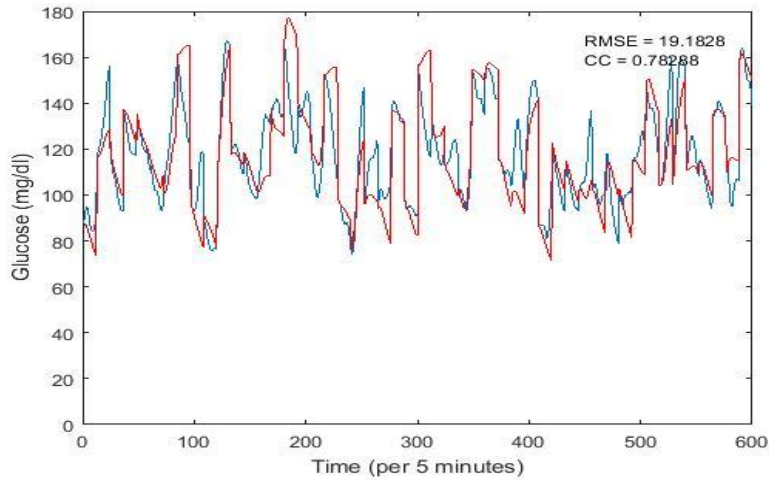


Εφηβος 9



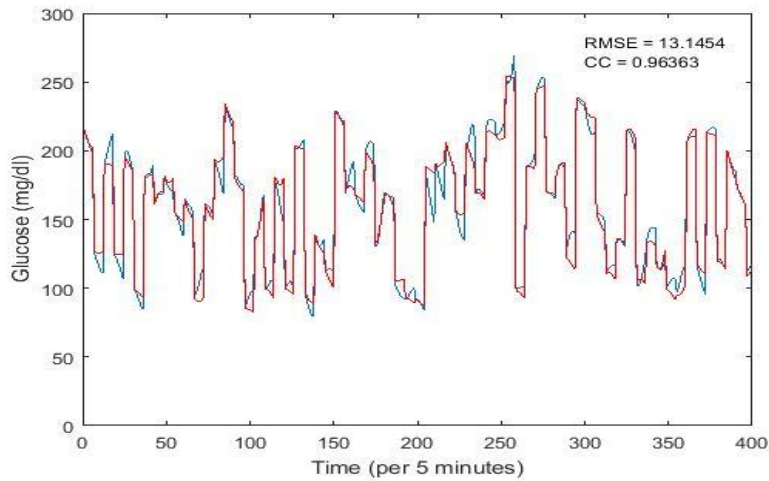
Σχήμα 5.8 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τους Εφήβους 7 έως 9 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 60 λεπτών

Εφηβος 10

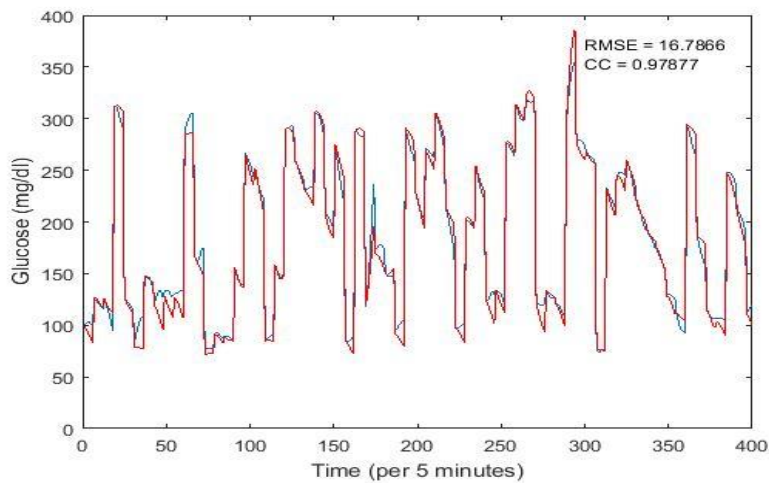


Σχήμα 5.8 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τον Εφηβο 10 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 60 λεπτών

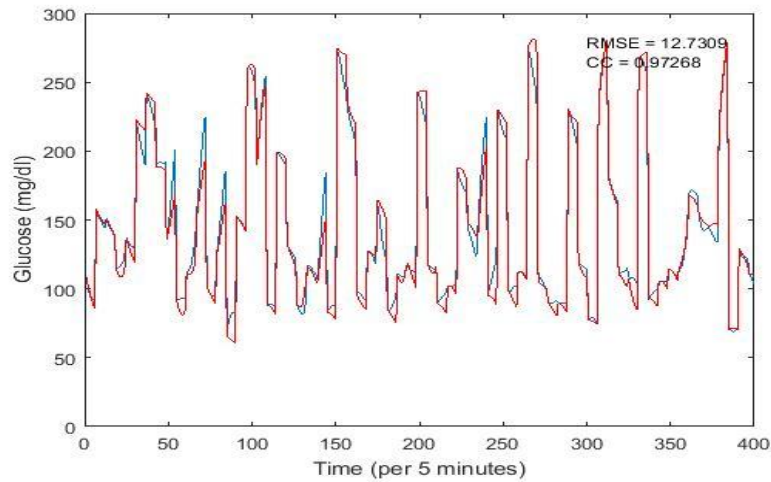
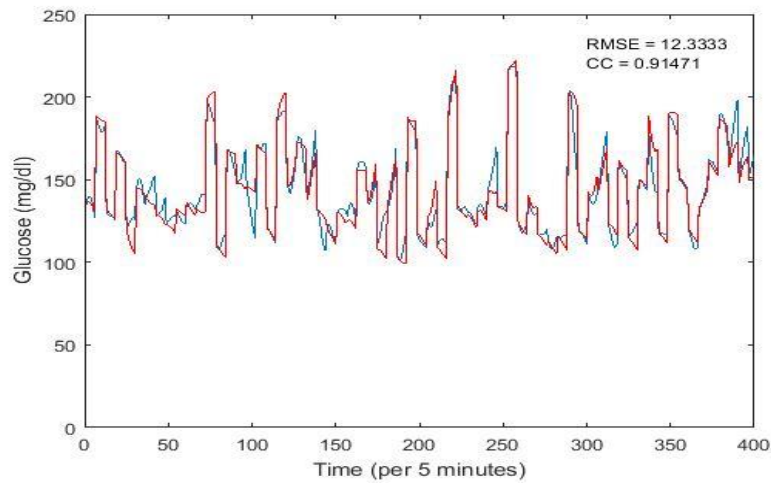
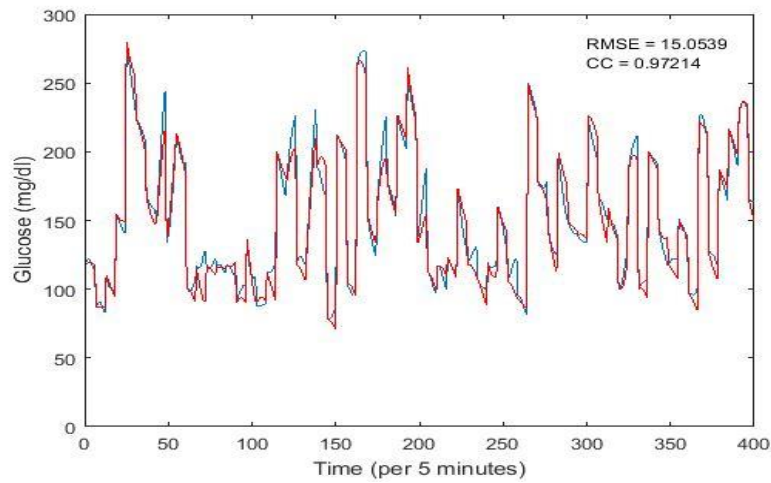
Παιδί 1



Παιδί 2

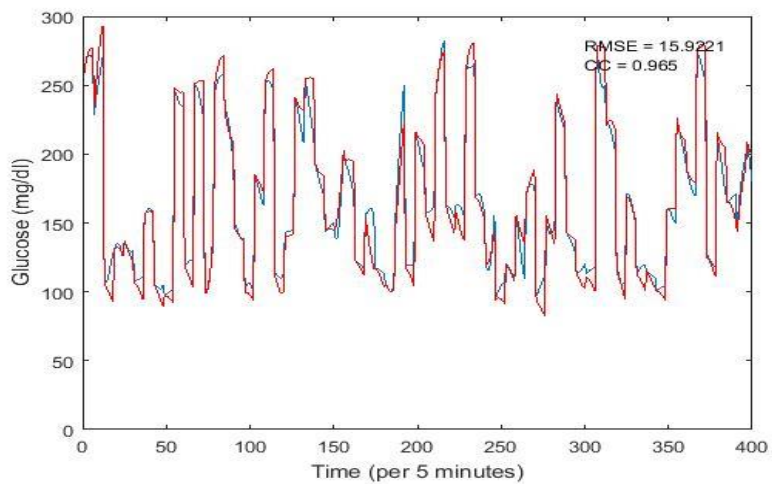


Σχήμα 5.9: Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τα Παιδιά 1 έως 2 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών

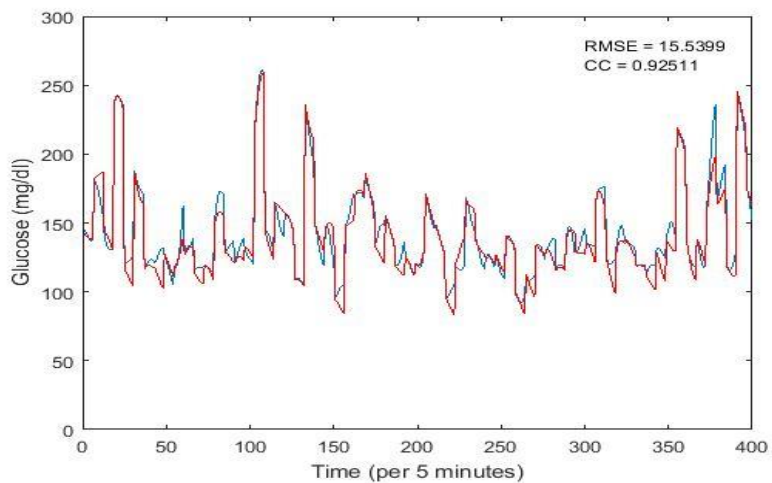
Παιδί 3*Παιδί 4**Παιδί 5*

Σχήμα 5.9 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τα Παιδιά 3 έως 5 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών

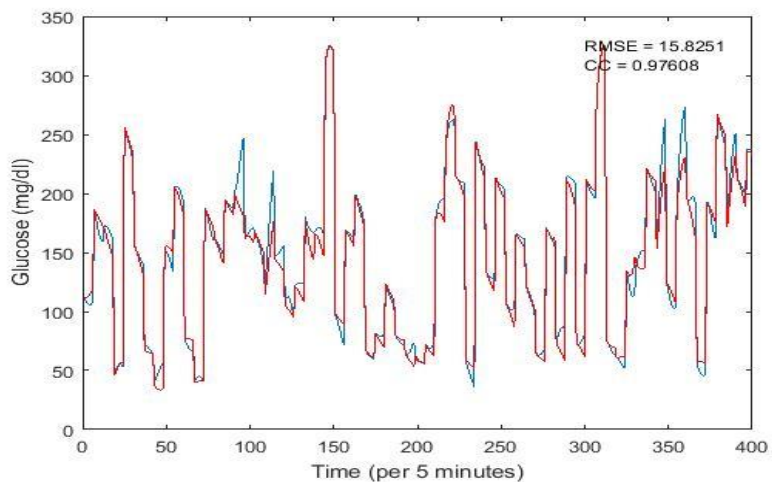
Παιδί 6



Παιδί 7

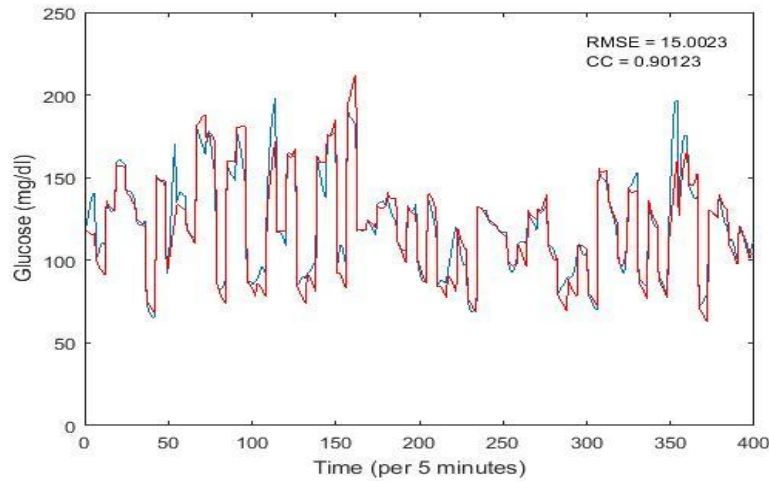


Παιδί 8

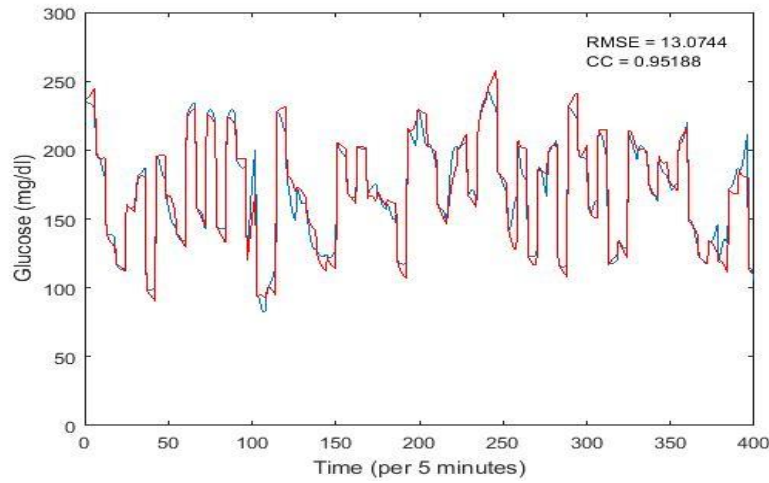


Σχήμα 5.9 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τα Παιδιά 6 έως 8 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών

Παιδί 9

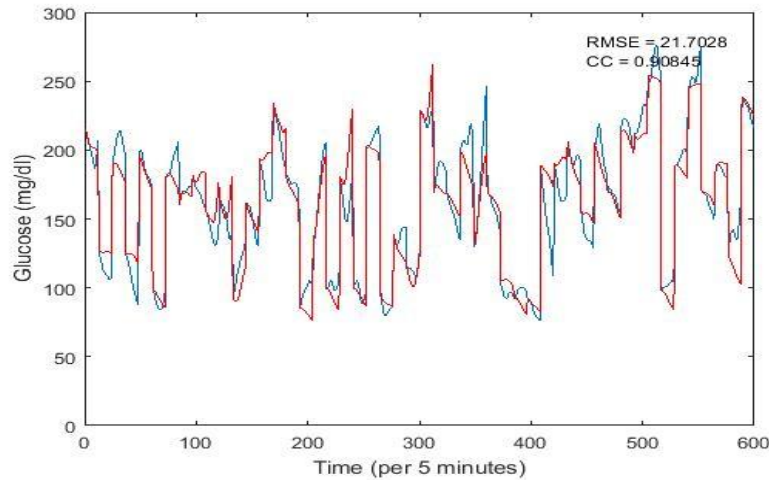


Παιδί 10



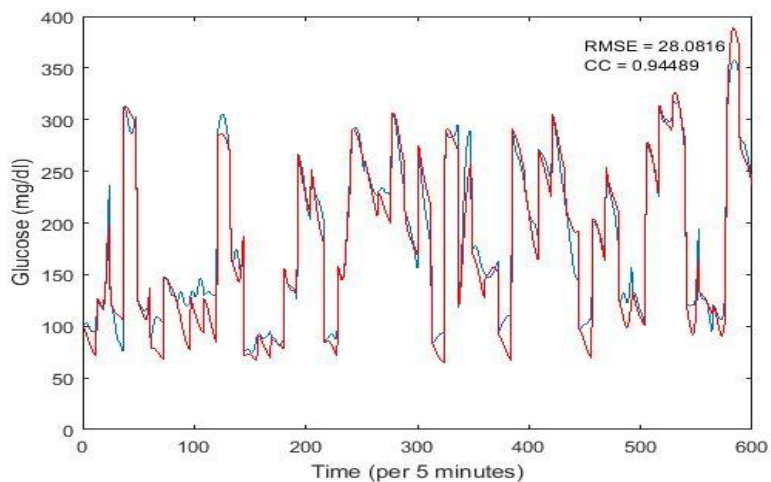
Σχήμα 5.9 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τα Παιδιά 9 έως 10 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 30 λεπτών

Παιδί 1

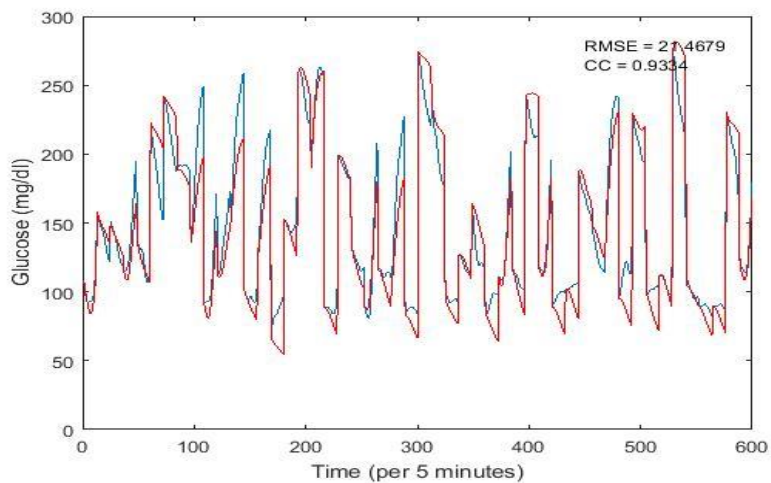


Σχήμα 5.10: Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για το Παιδί 1 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 60 λεπτών

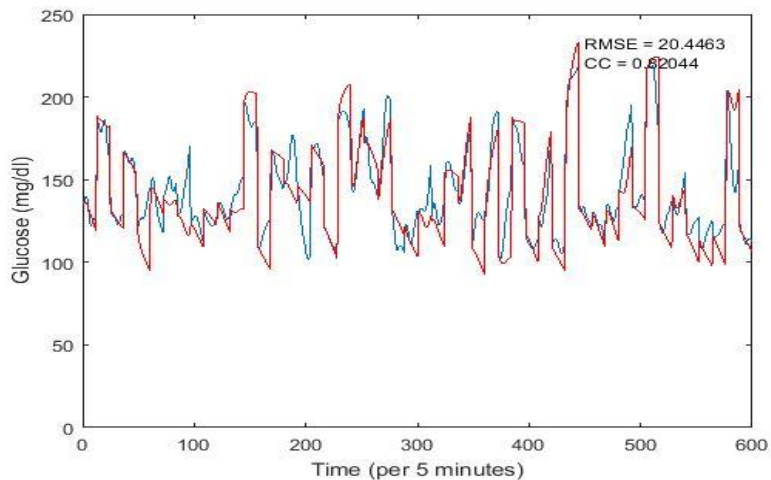
Παιδί 2



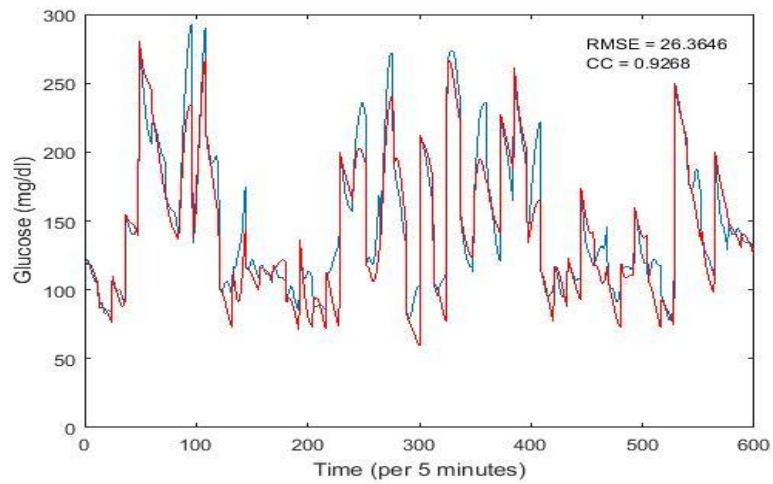
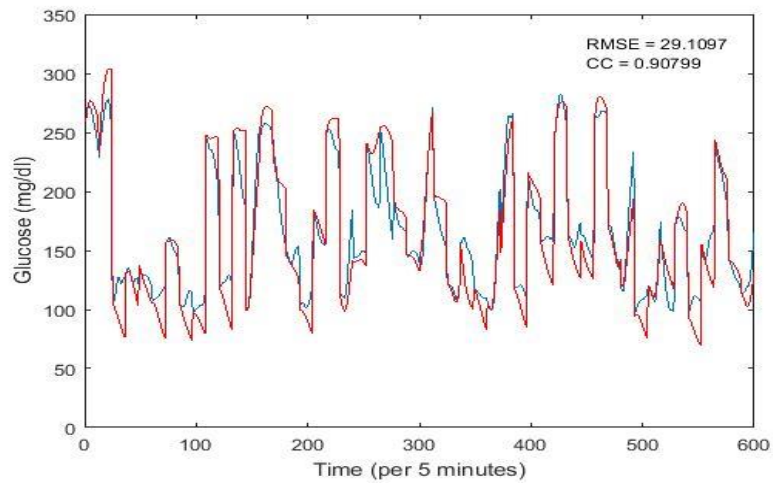
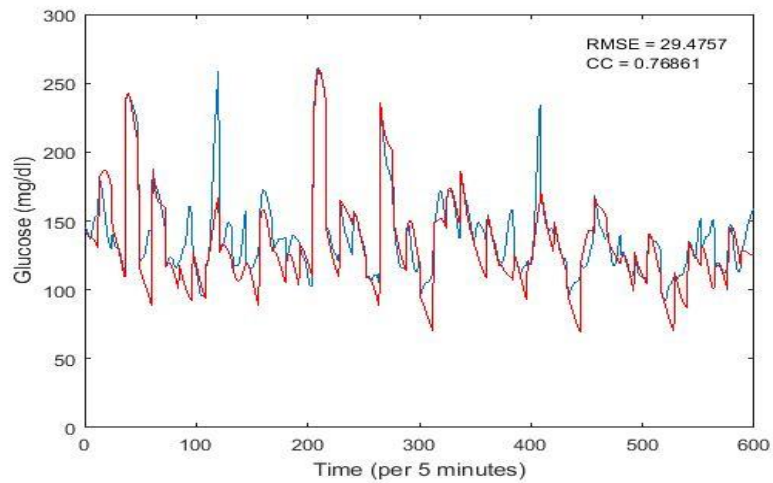
Παιδί 3



Παιδί 4

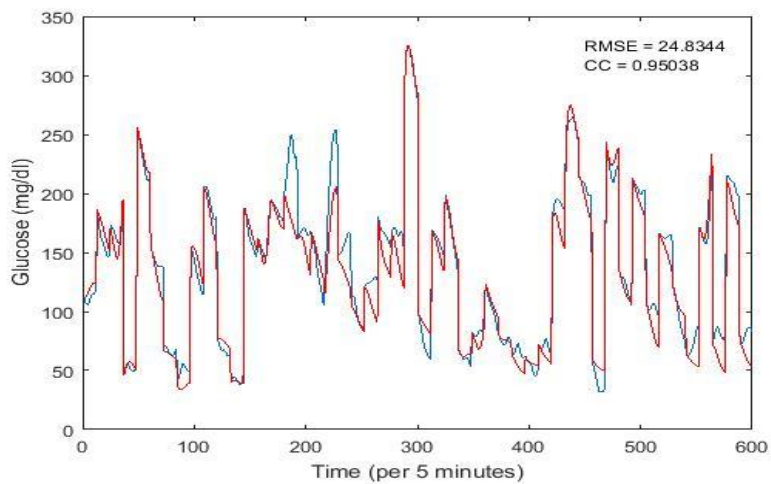


Σχήμα 5.10 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τα Παιδιά 2 έως 4 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 60 λεπτών

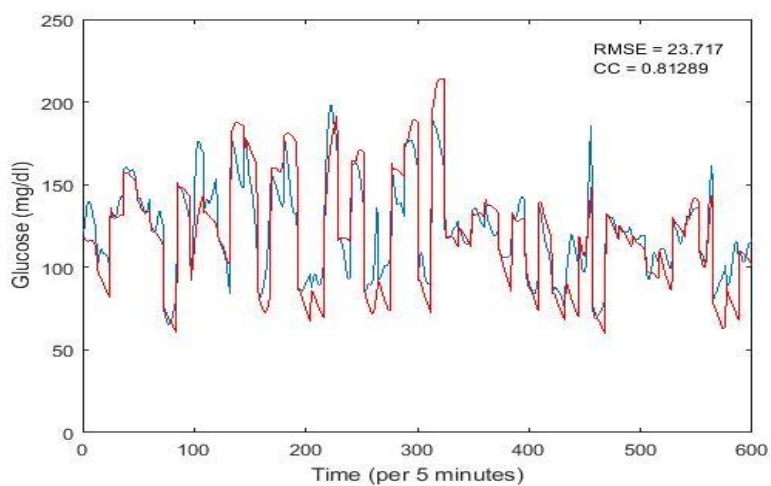
Παιδί 5*Παιδί 6**Παιδί 7*

Σχήμα 5.10 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τα Παιδιά 5 έως 7 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 60 λεπτών

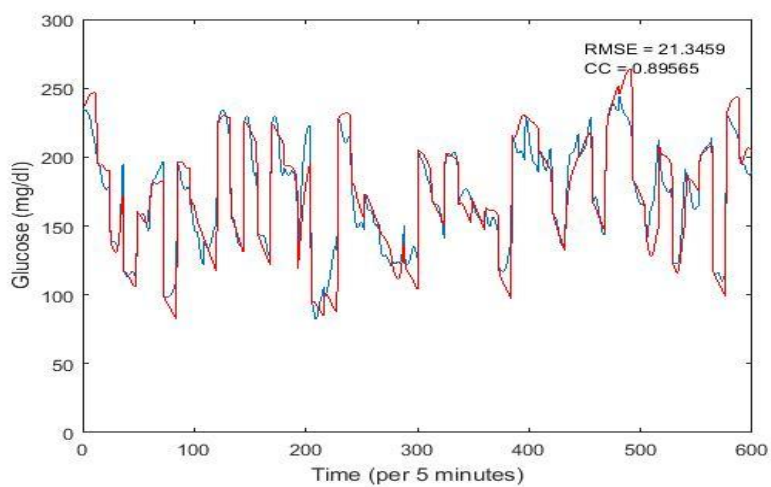
Παιδί 8



Παιδί 9



Παιδί 10



Σχήμα 5.10 (συν.): Απεικόνιση εκτιμώμενων (κόκκινο) και πραγματικών (μπλε) τιμών γλυκόζης για τα Παιδιά 8 έως 10 για χρονικό ορίζοντα πρόβλεψης 60 λεπτών

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η απόδοση του ARX μοντέλου κατά την προσπάθεια πρόβλεψης των μελλοντικών επιπέδων γλυκόζης κρίνεται ικανοποιητική, καθώς οι τιμές της τετραγωνικής ρίζας του μέσου τετραγωνικού σφάλματος δε θεωρούνται ιδιαίτερα υψηλές, ενώ οι τιμές του συντελεστή συσχέτισης προσεγγίζουν τη μονάδα, καταδεικνύοντας έτσι ότι οι προβλέψεις γλυκόζης που προκύπτουν από το μοντέλο πρόβλεψης δεν αποκλίνουν σημαντικά από τις πραγματικές τιμές. Όσον αφορά τα διαγράμματα γλυκόζης, παρατηρείται απόκλιση των εκτιμώμενων τιμών γλυκόζης σε σύγκριση με τις πραγματικές, γεγονός, ωστόσο, που δεν καθιστά το μοντέλο ανίκανο να προσεγγίσει τον ρυθμό μεταβολής και τις τιμές των μετρήσεων γλυκόζης. Τέλος, από την ανάλυση των καμπυλών Clarke προκύπτει ότι τα αποκλίνοντα σημεία βρίσκονται κατά κύριο λόγο στις κλινικά αποδεκτές ζώνες A και B, με ελάχιστα σημεία να ανήκουν στις υπόλοιπες ζώνες.

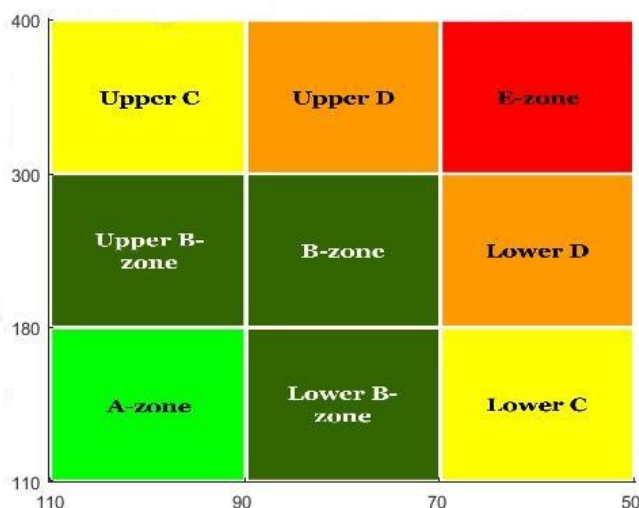
5.2.2 *In Silico* Αξιολόγηση του Αλγορίθμου Ελέγχου Γλυκόζης

Με σκοπό την αξιολόγηση της απόδοσης του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης πραγματοποιήθηκαν *in silico* δοκιμές, χρησιμοποιώντας τους 30 εικονικούς ασθενείς των διαφορετικών ηλικιακών κατηγοριών, που διαθέτει το υπολογιστικό σύστημα προσομοίωσης UVa T1DM. Ο αλγόριθμος ελέγχου καλείται να ανταποκριθεί σε καταστάσεις νηστείας, διαταραχές γευμάτων, καθυστερήσεις, ανακρίβειες και διαφοροποιήσεις μεταξύ των ατόμων με ΣΔ τύπου 1.

Η αναπαράσταση των αποτελεσμάτων της αξιολόγησης του ελεγκτή γίνεται μέσω της απεικόνισης σε ένα κοινό διάγραμμα των επιπέδων γλυκόζης αίματος, της υποδόριας ινσουλίνης και της υποδόριας γλυκαγόνης. Επίσης, υπολογίζεται μέσω του προσομοιωτή UVa T1DM η Ανάλυση Πλέγματος της Μεταβλητότητας του Ελέγχου (Control Variability Grid Analysis - CVGA), η οποία διαιρεί το xy επίπεδο σε εννέα ζώνες, όπου ο οριζόντιος άξονας x αναπαριστά τον άξονα της ελάχιστης συγκέντρωσης της γλυκόζης αίματος και ο κάθετος άξονας y τον άξονα της μέγιστης συγκέντρωσης της γλυκόζης αίματος, ταξινομώντας έτσι τον γλυκαιμικό έλεγχο στις ακόλουθες ζώνες:

- *Ζώνη A*: Βέλτιστος έλεγχος με εύρος ελάχιστης και μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 90-110 mg/dl και 110-180 mg/dl, αντίστοιχα.
- *Κάτω Ζώνη B*: Μικρές αποκλίσεις από τον βέλτιστο έλεγχο, τείνοντας προς την υπογλυκαιμία με εύρος ελάχιστης και μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 70-90 mg/dl και 110-180 mg/dl, αντίστοιχα.
- *Ζώνη B*: Κλινικά ασήμαντες αποκλίσεις από τον βέλτιστο έλεγχο με εύρος ελάχιστης και μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 70-90 mg/dl και 180-300 mg/dl, αντίστοιχα.
- *Ανω ζώνη B*: Μικρές αποκλίσεις από τον βέλτιστο έλεγχο, τείνοντας προς την υπεργλυκαιμία με εύρος ελάχιστης και μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 90-110 mg/dl και 180-300 mg/dl, αντίστοιχα.
- *Κάτω ζώνη C*: Κακή διόρθωση της υπεργλυκαιμίας με εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης μικρότερο των 70 mg/dl και εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 110-180 mg/dl.
- *Ανω ζώνη C*: Κακή διόρθωση της υπογλυκαιμίας με εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 90-110 mg/dl και εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης μεγαλύτερο των 300 mg/dl.

- *Κάτω ζώνη D*: Αποτυχία ρύθμισης της υπογλυκαιμίας με εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης μικρότερο των 70 mg/dl και εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 180-300 mg/dl.
- *Άνω ζώνη D*: Αποτυχία ρύθμισης της υπεργλυκαιμίας με εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης 70-90 mg/dl και εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης μεγαλύτερο των 300 mg/dl.
- *Ζώνη E*: Εσφαλμένος γλυκαιμικός έλεγχος με εύρος ελάχιστης συγκέντρωσης γλυκόζης μικρότερο των 70 mg/dl και εύρος μέγιστης συγκέντρωσης γλυκόζης μεγαλύτερο των 300 mg/dl.



Σχήμα 5.11: Control Variability Grid Analysis (CVGA)

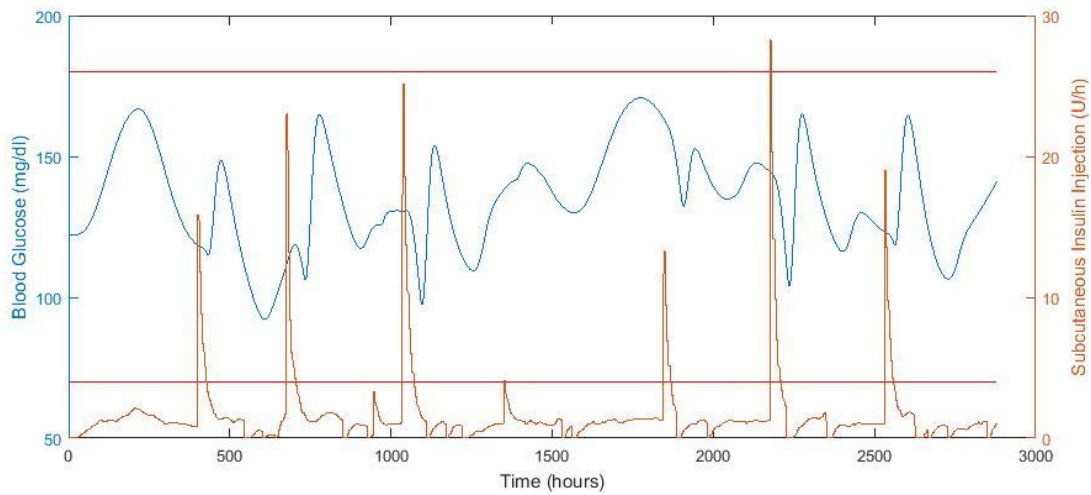
Στοχεύοντας στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του ελεγκτή υπολογίζονται, επίσης, για κάθε κατηγορία εικονικών ασθενών (Ενήλικες, Έφηβοι, Παιδιά) η μέση τιμή της γλυκόζης αίματος, η τιμή της προγευματικής γλυκόζης αίματος, ως η μέση τιμή της γλυκόζης αίματος για το χρονικό διάστημα της μίας ώρας πριν την κατανάλωση γεύματος, η τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης αίματος, ως η μέση τιμή της γλυκόζης αίματος για το χρονικό παράθυρο 60-120 λεπτά μετά την κατανάλωση γεύματος, το ποσοστό του χρόνου παραμονής σε κατάσταση υπογλυκαιμίας, όπου τα επίπεδα γλυκόζης βρίσκονται χαμηλότερα από το κατώτερο αποδεκτό όριο, το ποσοστό του χρόνου παραμονής σε κατάσταση υπεργλυκαιμίας, όπου τα επίπεδα γλυκόζης βρίσκονται υψηλότερα από το ανώτερο αποδεκτό όριο, το ποσοστό του χρόνου παραμονής των επιπέδων γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων (70-180 mg/dl), ο χαμηλός δείκτης γλυκόζης στο αίμα (*Low Blood Glucose Index - LBGI*), ο υψηλός δείκτης γλυκόζης στο αίμα (*High Blood Glucose Index - HBGI*) και τέλος, ο δείκτης κινδύνου γλυκόζης αίματος (*Blood Glucose Risk Index - BGRI*), ως το άθροισμα των LBGI και HBGI.

Ακολουθώντας, παρατίθενται τα σχήματα όπου και παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης κατά τις *in silico* δοκιμές στους 10 ενήλικες, τους 10 εφήβους και τα 10 παιδιά του προσομοιωτή UVa T1DM. Συγκεκριμένα, στα σχήματα 5.12, 5.14 και 5.16 απεικονίζονται τα επίπεδα γλυκόζης, υποδόριας ινσουλίνης (βασικός ρυθμός και εφάπαξ δόση) και υποδόριας γλυκαγόνης για τους ενήλικες, τους εφήβους και τα παιδιά, αντίστοιχα. Στα σχήματα 5.13, 5.15 και 5.17 απεικονίζονται τα διαγράμματα CVGA, ενώ στους

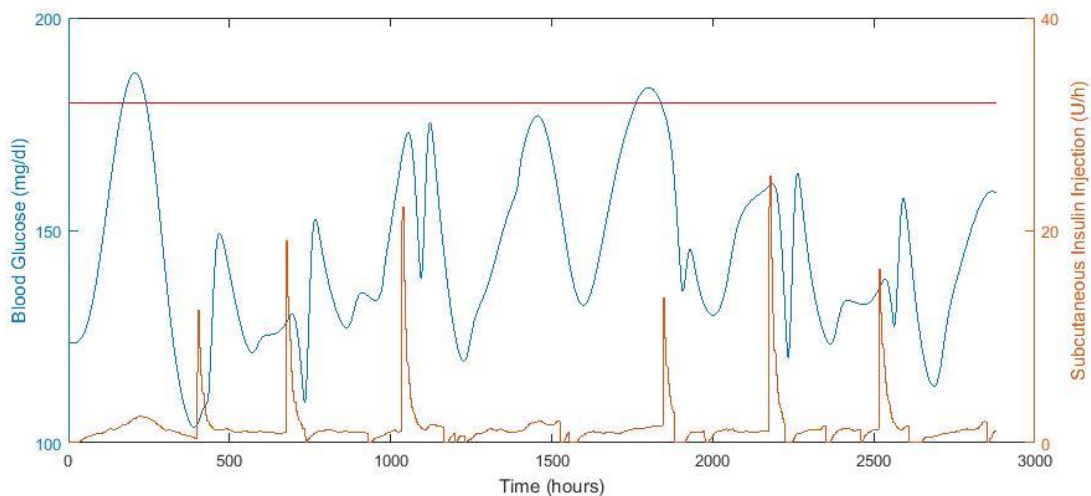
πίνακες 5.4, 5.5 και 5.6 καταγράφονται οι δείκτες αξιολόγησης του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης για τους 10 ενήλικες, τους 10 εφήβους και τα 10 παιδιά, αντίστοιχα.

Αποτελέσματα Ενηλίκων

Ενήλικας 1

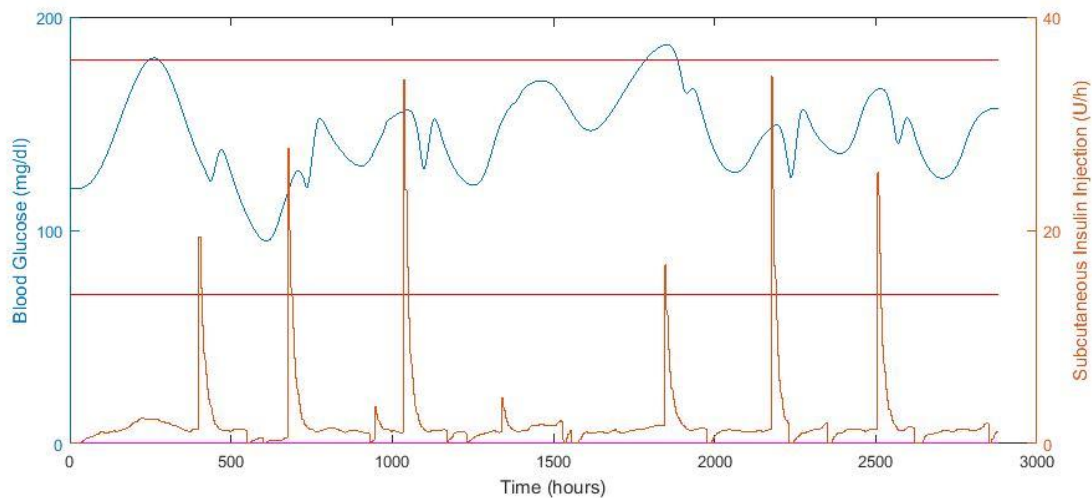


Ενήλικας 2

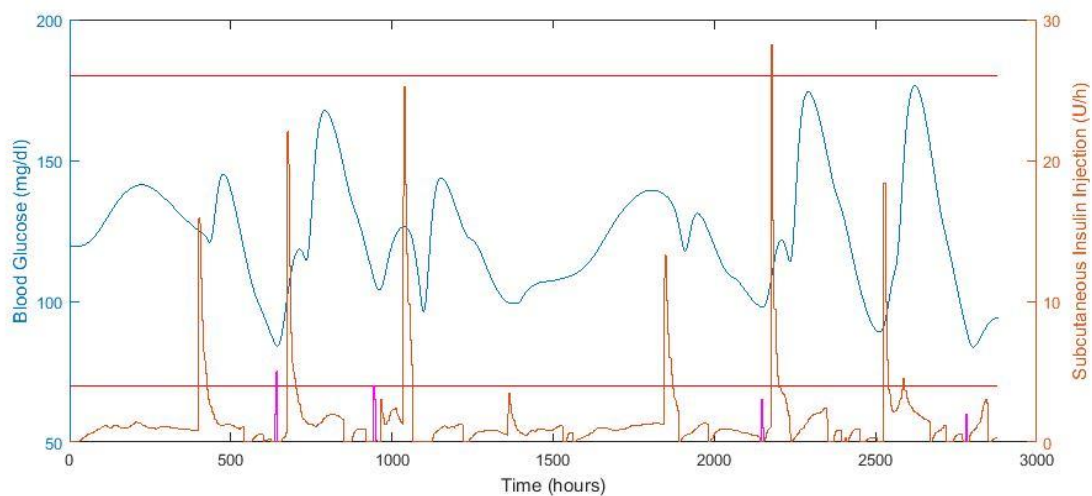


Σχήμα 5.12: Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τους Ενήλικες 1 έως 2. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη), υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Ενήλικας 3

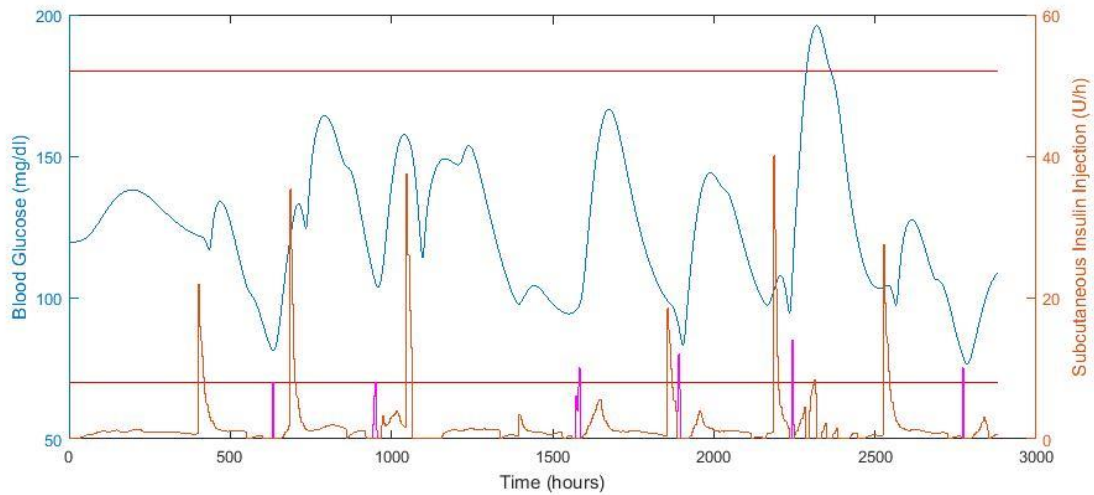


Ενήλικας 4

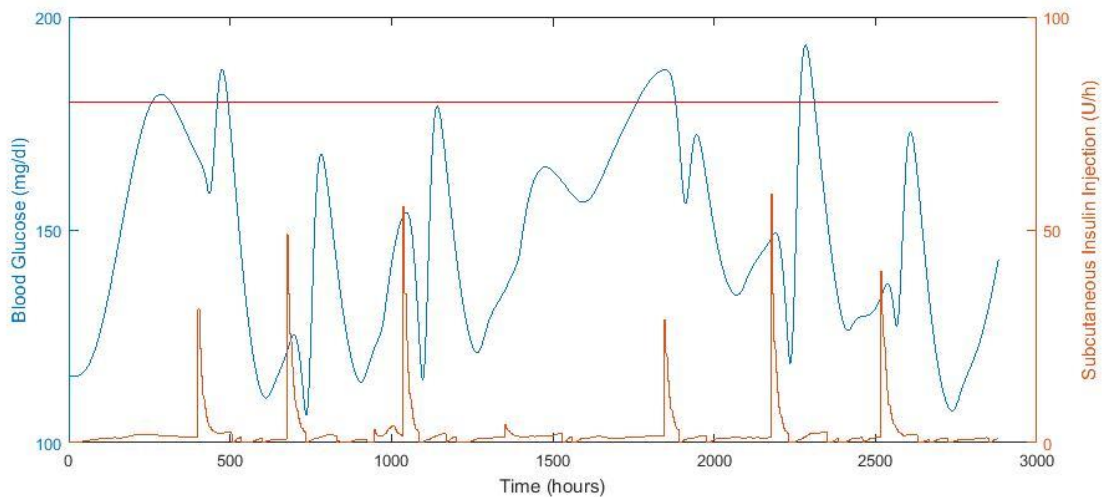


Σχήμα 5.12 (συν.): Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τους Ενήλικες 3 έως 4. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη), υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Ενήλικας 5

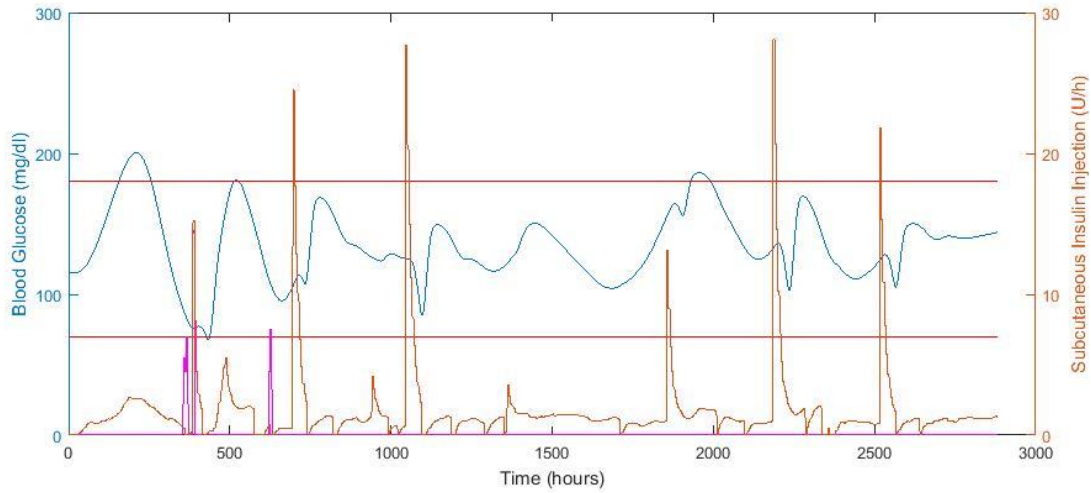


Ενήλικας 6

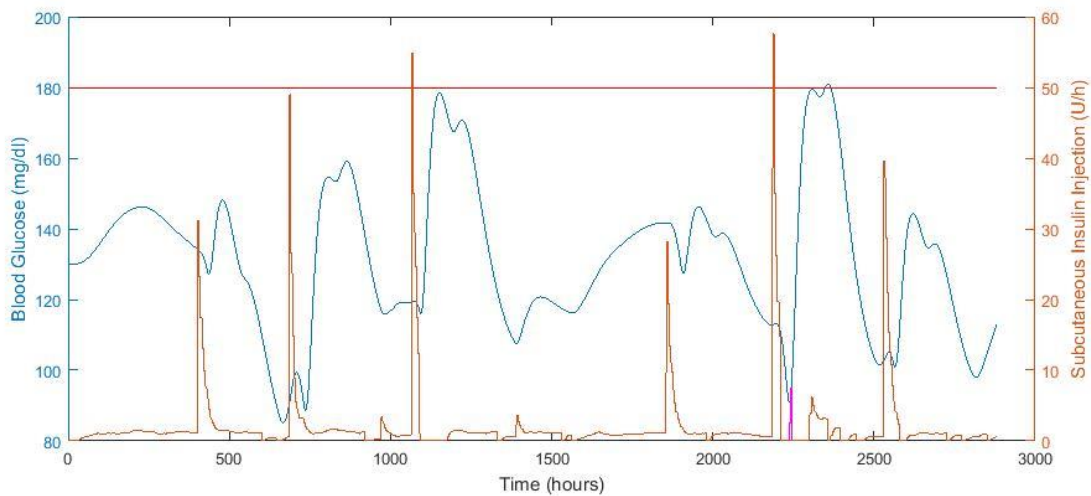


Σχήμα 5.12 (συν.): Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τους Ενήλικες 5 έως 6. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη), υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Ενήλικας 7

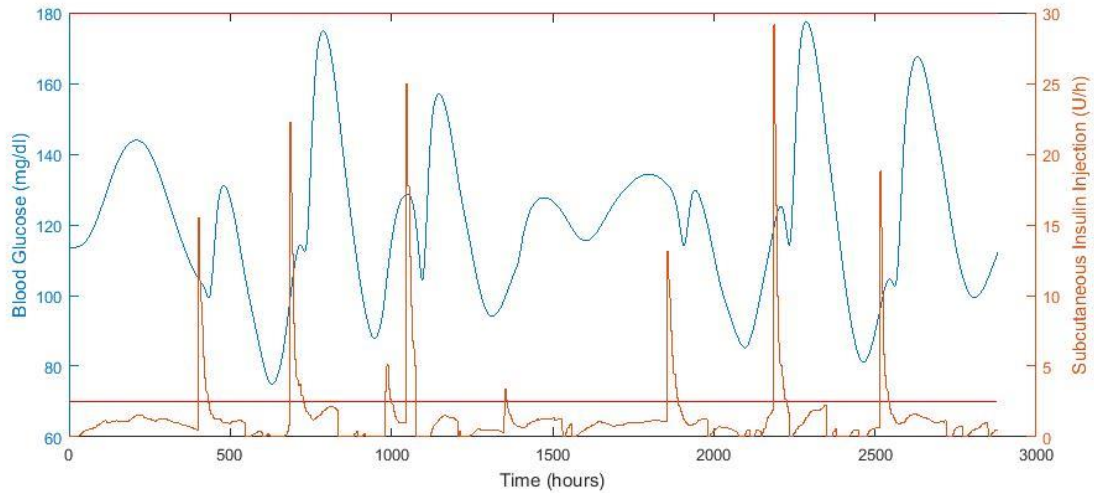


Ενήλικας 8

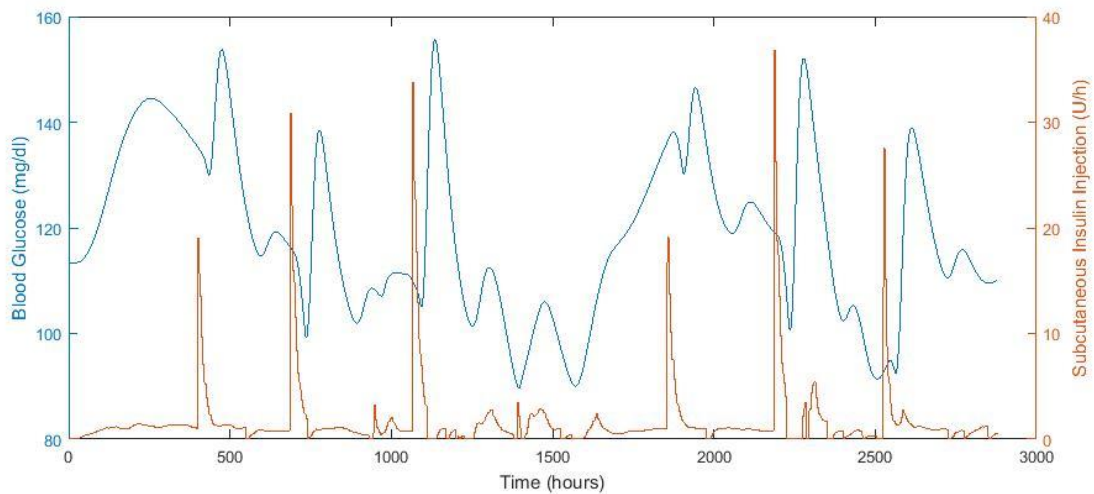


Σχήμα 5.12 (συν.): Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τους Ενήλικες 7 έως 8. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη), υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Ενήλικας 9

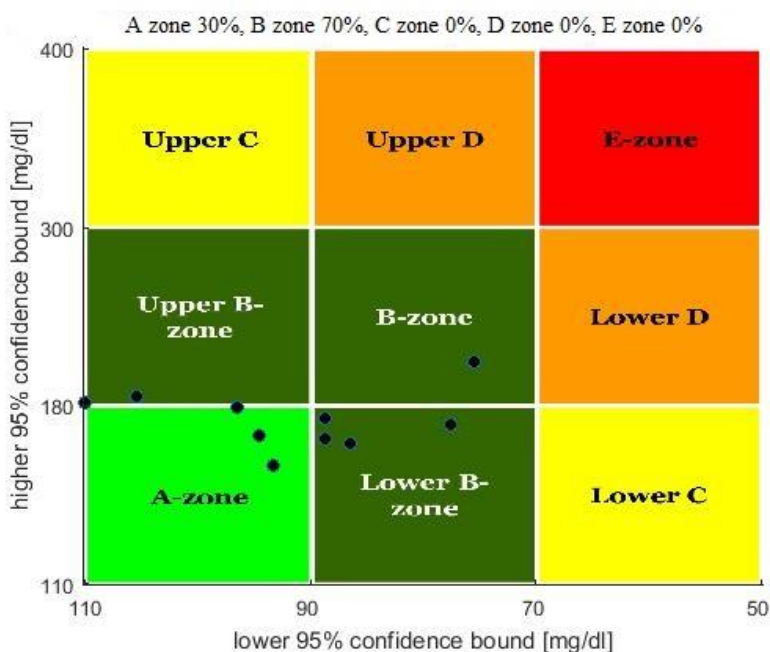


Ενήλικας 10



Σχήμα 5.12 (συν.): Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τους Ενήλικες 9 έως 10. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη), υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Σύμφωνα με τα παραπάνω διαγράμματα των ενηλίκων, προκύπτει ότι για τους περισσότερους από αυτούς τα επίπεδα γλυκόζης διατηρούνται εντός των επιτρεπτών ορίων για τη συνολική διάρκεια της προσομοίωσης. Επίσης, δεν παρατηρούνται έντονα υπεργλυκαιμικά (>280 mg/dl) και υπογλυκαιμικά (<60 mg/dl) επεισόδια κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης του σεναρίου δύο ημερών, με το σύστημα ελέγχου γλυκόζης να αποδίδει επιθυμητά, τόσο στις μεταγευματικές περιόδους, όσο και κατά τη διάρκεια της νύχτας. Όσον αφορά τη χορήγηση ινσουλίνης σε περιόδους νηστείας παρατηρείται ότι ο MPC έλεγχος εκτιμά σχετικά μικρές ποσότητες ινσουλίνης, στοχεύοντας στη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων, ενώ υψηλότεροι ρυθμοί έγχυσης ινσουλίνης υπολογίζονται και χορηγούνται στις περιόδους γευμάτων, όπου σε συνδυασμό με την προγευματική δόση ινσουλίνης που προστίθεται στο βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης αποφεύγονται τα μεταγευματικά υπεργλυκαιμικά και υπογλυκαιμικά επεισόδια. Χορήγηση γλυκαγόνης πραγματοποιείται στο διάστημα που έχει οριστεί για τους ενήλικες, με αρκετούς από αυτούς να μην εμφανίζουν τόσο χαμηλά επίπεδα γλυκόζης, οπότε εν τέλει να μην τους χορηγείται γλυκαγόνη. Στις περιπτώσεις χορήγησης, ωστόσο, έχουν αποφευχθεί τελείως τα υπογλυκαιμικά επεισόδια, εκτός από τον Ενήλικα 7 που παρουσιάζει μία πολύ μικρής διάρκειας και έντασης (>65 mg/dl) υπογλυκαιμία.



Σχήμα 5.13: Γραφική παράσταση της CVGA για τους 10 Ενήλικες

Η CVGA ανάλυση που προκύπτει από την εφαρμογή του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης στους εικονικούς ενήλικες ασθενείς καταδεικνύει την ικανοποιητική απόδοση του συστήματος ελέγχου γλυκόζης. Διαπιστώνεται ότι όλα τα σημεία ανήκουν στις κλινικά αποδεκτές ζώνες A και B (Ζώνη A: 30% και Ζώνη B: 70%), γεγονός που αποδεικνύει την ικανότητα του συστήματος ελέγχου να ρυθμίζει και να διατηρεί τα επίπεδα γλυκόζης εντός των επιτρεπτών ορίων για τη συνολική διάρκεια της προσομοίωσης, αποφεύγοντας, επίσης, τα έντονα υπεργλυκαιμικά και υπογλυκαιμικά επεισόδια.

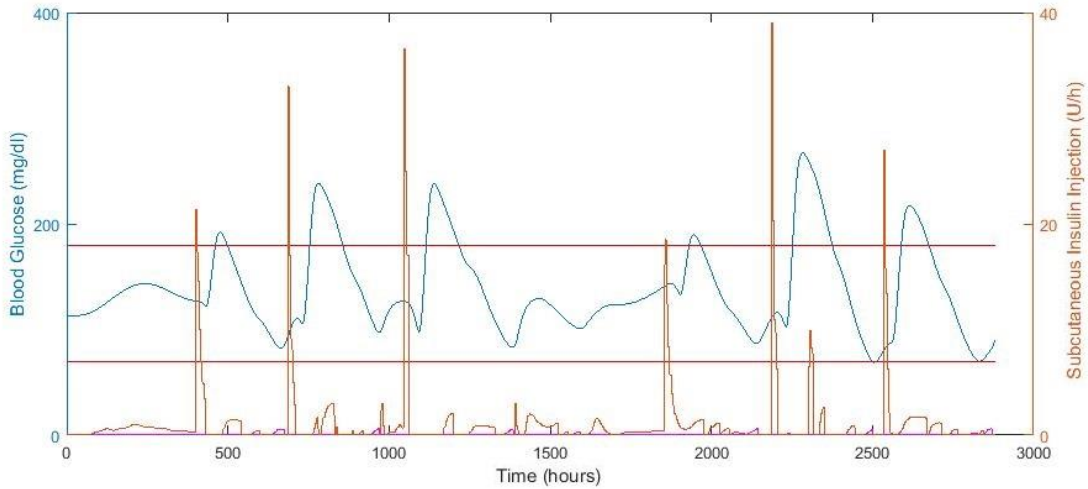
Πίνακας 5.4: Αποτελέσματα αριθμητικών δεικτών ελέγχου γλυκόζης για τους 10 Ενήλικες

	μέση τιμή γλυκόζης αίματος (mg/dl)	προγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	μεταγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	υπογλυκαιμία (%)	υπεργλυκαιμία (%)	φυσιολογική γλυκαιμία (%)	LBGI	HBGI	BGRI
Ενήλικας 1	134.53	130.43	140.47	0.00	0.00	100.00	0.02	1.50	1.52
Ενήλικας 2	145.10	145.60	149.26	0.00	5.21	94.79	0.00	2.70	2.70
Ενήλικας 3	144.90	149.80	144.86	0.00	4.34	95.66	0.02	2.65	2.67
Ενήλικας 4	122.96	114.43	141.34	0.00	0.00	100.00	0.15	0.87	1.02
Ενήλικας 5	124.31	115.91	142.19	0.00	2.60	97.40	0.26	1.15	1.41
Ενήλικας 6	146.92	144.95	161.31	0.00	8.85	91.15	0.00	3.03	3.03
Ενήλικας 7	134.89	120.61	154.41	0.40	6.18	93.42	0.13	1.89	2.02
Ενήλικας 8	131.35	119.16	145.45	0.00	0.56	99.44	0.06	1.43	1.49
Ενήλικας 9	120.33	109.08	143.16	0.00	0.00	100.00	0.35	0.78	1.13
Ενήλικας 10	118.97	114.79	127.70	0.00	0.00	100.00	0.14	0.47	0.61
Μέση τιμή (± Τυπική απόκλιση)	132.43 (10.65)	126.48 (15.09)	145.02 (8.93)	0.04 (0.13)	2.77 (3.21)	97.19 (3.26)	0.11 (0.12)	1.65 (0.89)	1.76 (0.81)

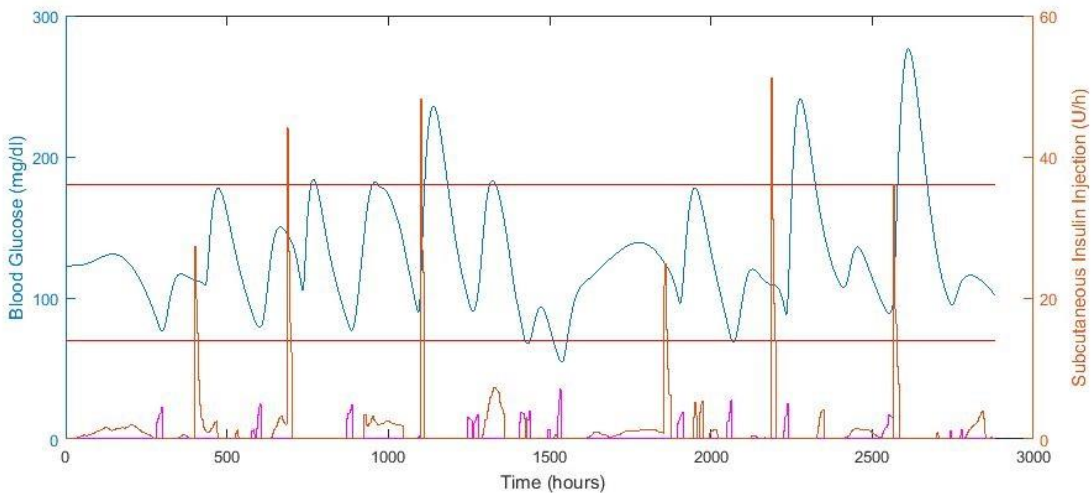
Οι αριθμητικοί δείκτες, που παρατίθενται στον πίνακα 5.4, υπολογίζονται ύστερα από την εφαρμογή του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης στους ενήλικες και αποτελούν ένα επιπλέον μέτρο αξιολόγησης των αποτελεσμάτων του ελεγκτή. Σύμφωνα με τους εν λόγω δείκτες, ο αλγόριθμος ελέγχου επιτυγχάνει να διατηρεί τα επίπεδα γλυκόζης εντός των επιτρεπτών ορίων κατά το μεγαλύτερο ποσοστό του χρόνου προσομοίωσης. Όσον αφορά τα υπεργλυκαιμικά επεισόδια, που παρατηρούνται, αυτά δε θεωρούνται κρίσιμα, καθώς είναι μικρής διάρκειας και έντασης. Το μοναδικό περιορισμένης διάρκειας υπογλυκαιμικό επεισόδιο καταγράφεται κατά την εφαρμογή του αλγορίθμου στον Ενήλικα 7 και αντιστοιχεί σε επίπεδο γλυκόζης αίματος μεγαλύτερο των 65 mg/dl. Επιπλέον, οι δείκτες LBGI, HBGI, BGRI είναι χαμηλοί, καταδεικνύοντας ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος δεν οδηγεί σε πολύ υψηλά ή πολύ χαμηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος κατά την προσπάθεια ρύθμισης τους. Συνοψίζοντας, με βάση τα αποτελέσματα της εφαρμογής του αλγορίθμου ελέγχου στους ενήλικες προκύπτει ότι το σύστημα ελέγχου γλυκόζης είναι ικανό να διατηρεί τα επίπεδα γλυκόζης εντός των αποδεκτών ορίων, αποφεύγοντας κρίσιμα υπεργλυκαιμικά και υπογλυκαιμικά επεισόδια.

Αποτελέσματα Εφήβων

Έφηβος 1

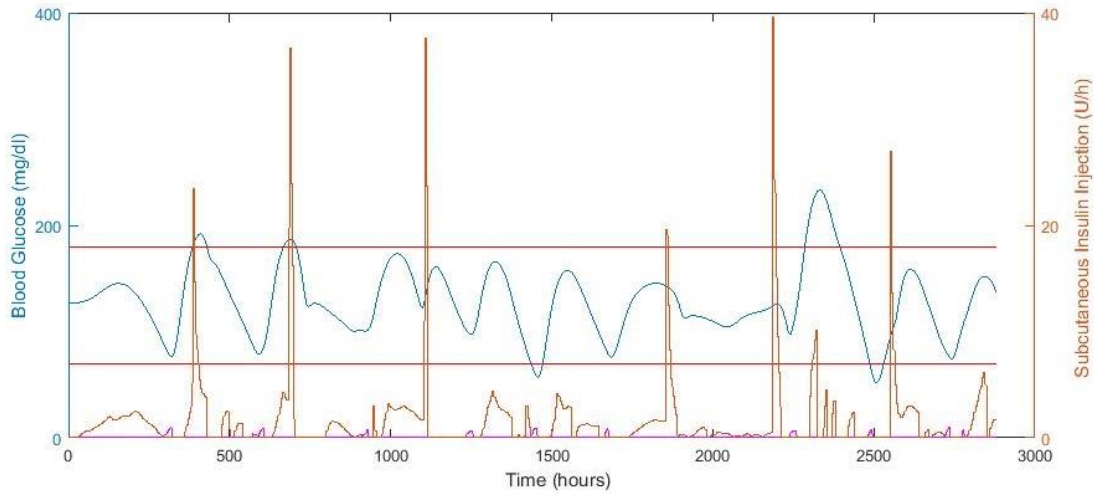


Έφηβος 2

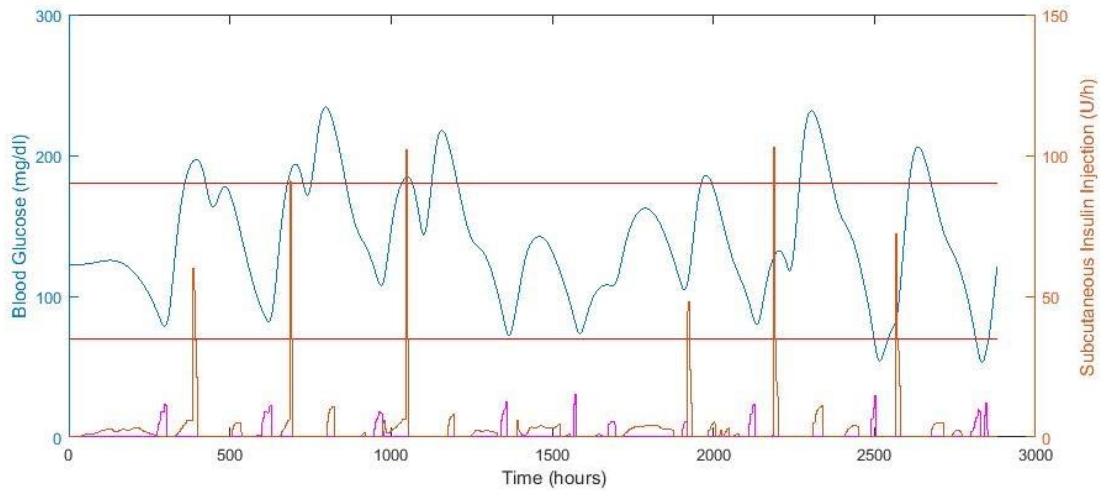


Σχήμα 5.14: Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τους Εφήβους 1 έως 2. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη), υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Εφηβος 3

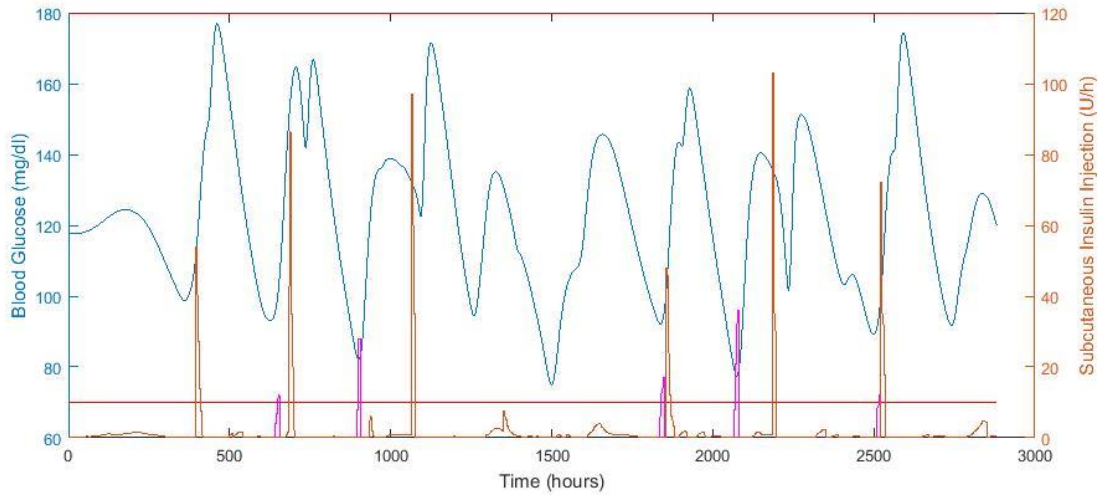


Εφηβος 4

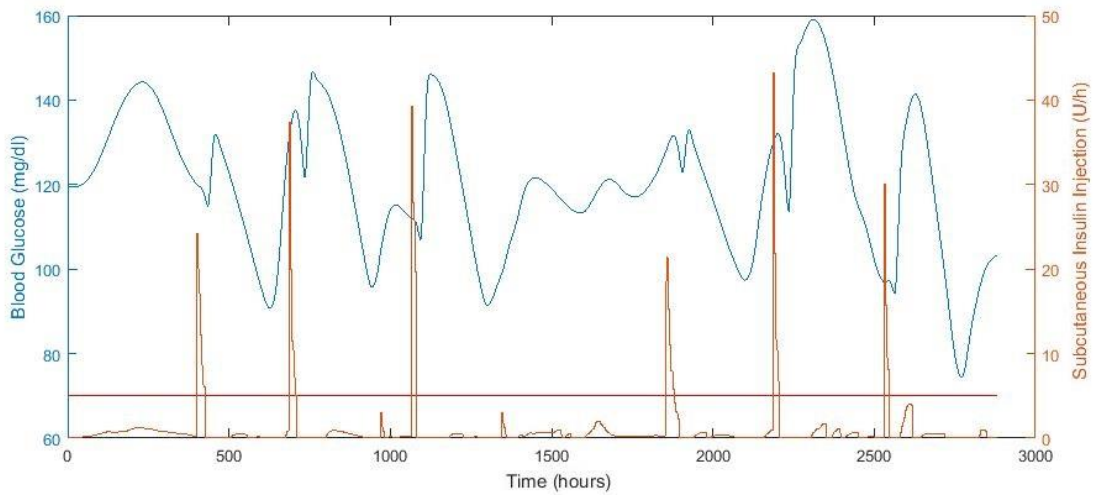


Σχήμα 5.14 (συν.): Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τους Εφήβους 3 έως 4. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη), υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Εφηβος 5

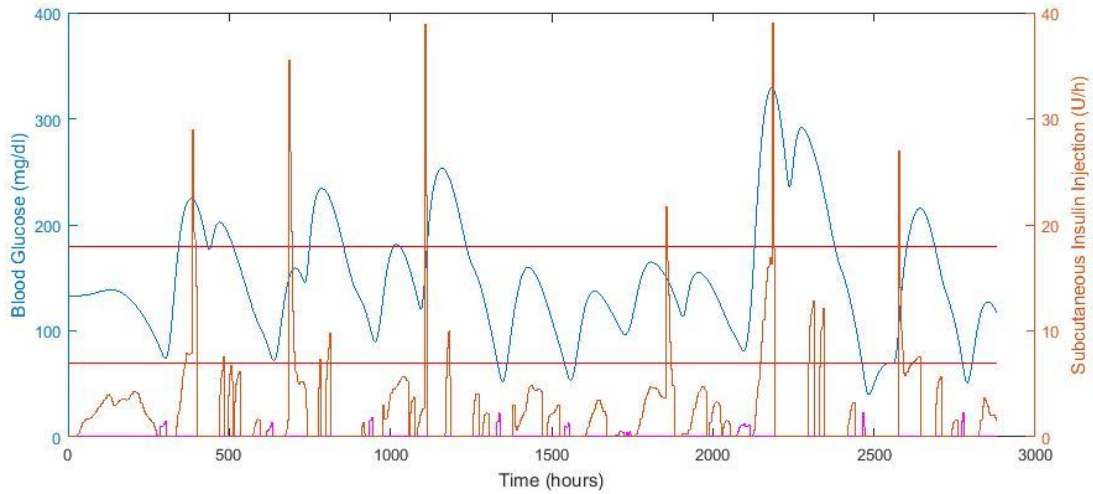


Εφηβος 6

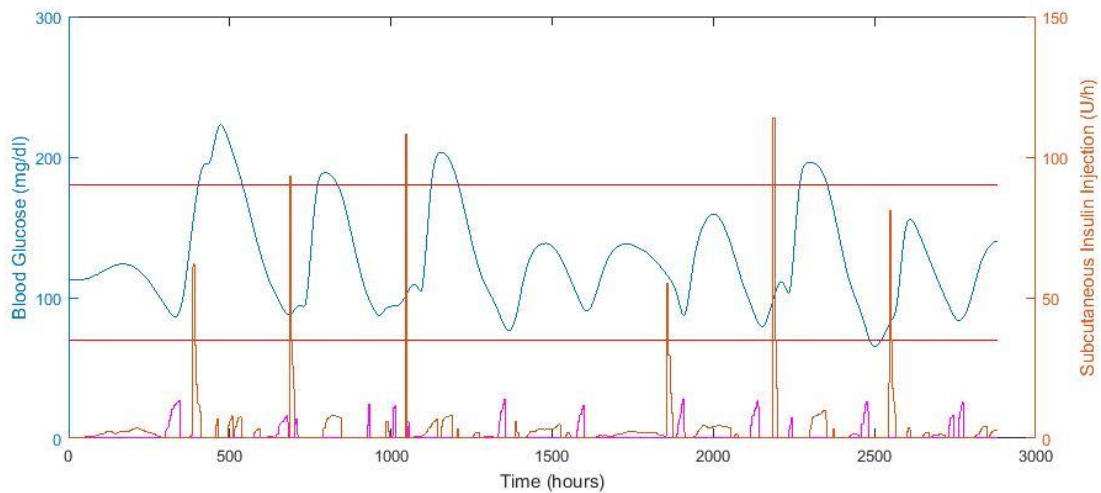


Σχήμα 5.14 (συν.): Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τους Εφήβους 5 έως 6. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη), υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Έφηβος 7

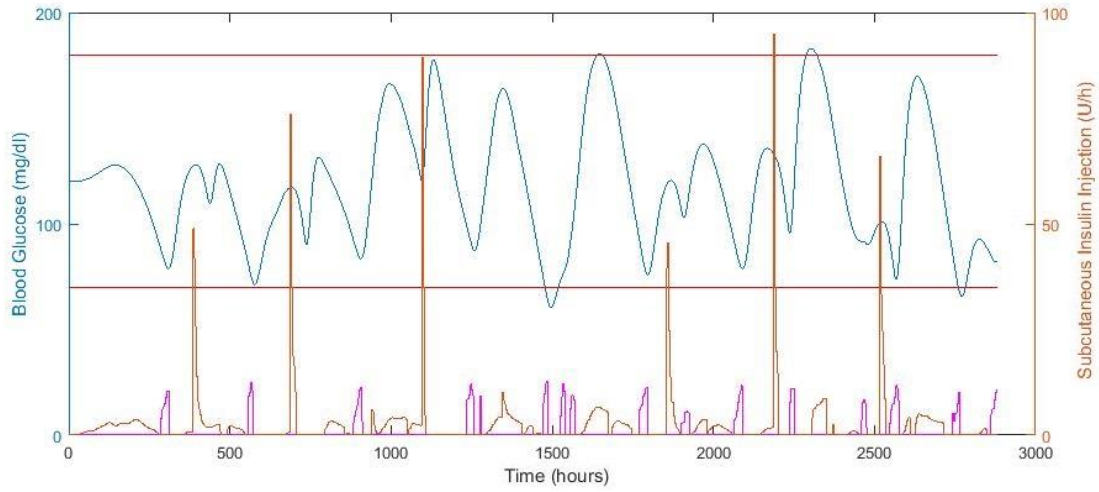


Έφηβος 8

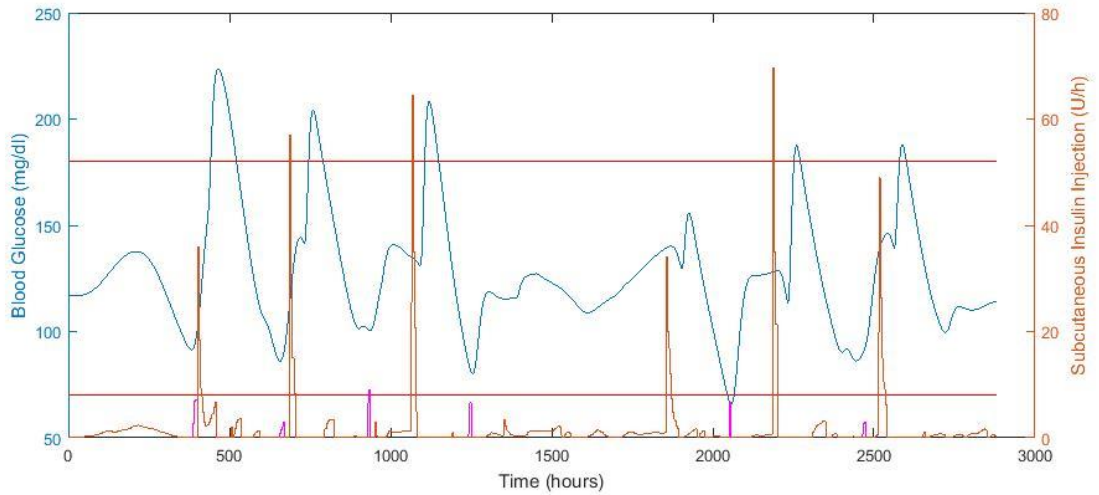


Σχήμα 5.14 (συν.): Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τους Εφήβους 7 έως 8. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη), υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Έφηβος 9

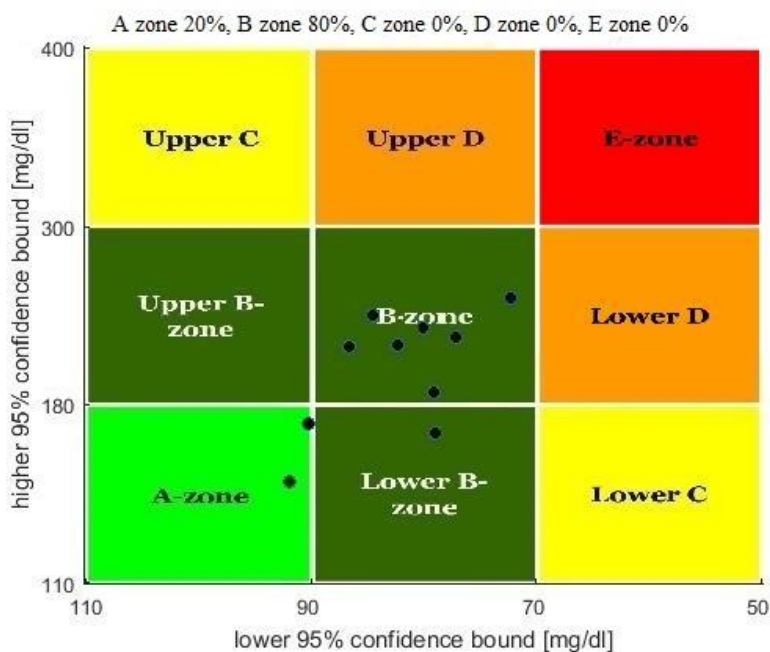


Έφηβος 10



Σχήμα 5.14 (συν.): Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τους Εφήβους 9 έως 10. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη), υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Παρατηρώντας τα παραπάνω διαγράμματα των εφήβων προκύπτει ότι ο αλγόριθμος ελέγχου δεν καταφέρνει να διατηρήσει τα επίπεδα γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων για όλους τους ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρούνται κάποια κρίσιμα υπεργλυκαιμικά επεισόδια, τόσο μετά την κατανάλωση των γευμάτων παρά τη χορήγηση των προγευματικών δόσεων ινσουλίνης, όσο και ύστερα από τη χορήγηση ποσότητας γλυκαγόνης. Πιθανώς, σε αρκετές περιπτώσεις, η συνδυασμένη δράση της γλυκαγόνης και των περιεχόμενων στο γεύμα υδατανθράκων αυξάνει με τόσο ταχύ ρυθμό τα επίπεδα γλυκόζης, με αποτέλεσμα ο MPC ελεγκτής, παρά την ποσότητα ινσουλίνης που εκτιμά, να μην είναι ικανός να επιφέρει άμεση μείωση. Παράλληλα, καταγράφονται αρκετά επεισόδια υπογλυκαιμίας, με τα περισσότερα από αυτά να είναι μικρής διάρκειας και έντασης. Το γεγονός αυτό, πιθανώς να οφείλεται στην αδυναμία του συστήματος ελέγχου γλυκόζης όσον αφορά το σημείο σύνδεσης στη λειτουργία των δύο ελεγκτών. Όπως προαναφέρθηκε, έχει οριστεί ότι όταν χορηγείται ποσότητα γλυκαγόνης μέσα στην τελευταία μία ώρα ο MPC ελεγκτής να γίνεται πιο επιθετικός, χορηγώντας, σε περίπτωση που χρειάζεται, μεγαλύτερη ποσότητα ινσουλίνης, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε εναλλαγές μεταξύ υπεργλυκαιμικών και υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε άτομα που παρουσιάζουν έντονες διακυμάνσεις στα επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως είναι η ηλικιακή ομάδα των εφήβων.



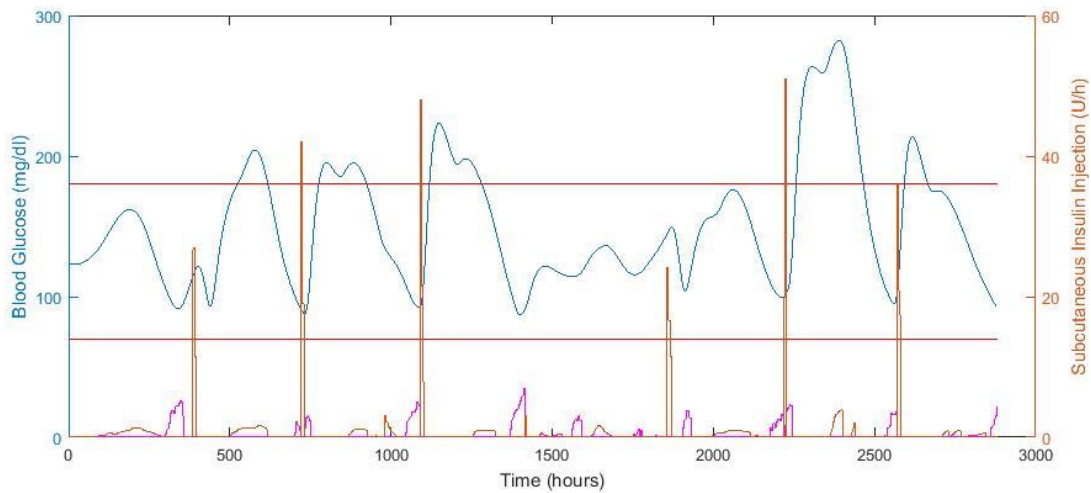
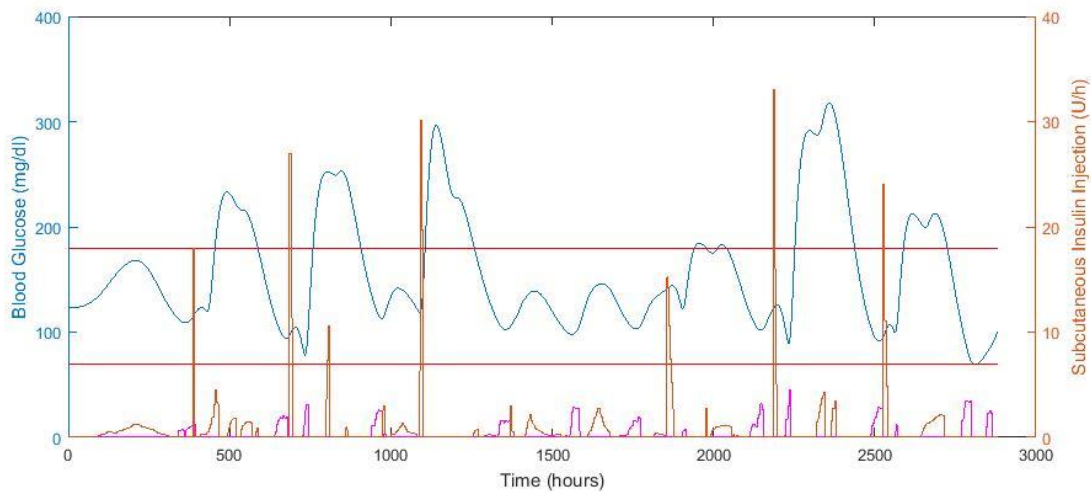
Σχήμα 5.15: Γραφική παράσταση της CVGA για τους 10 Εφήβους

Από τη CVGA ανάλυση προκύπτει ότι όλα τα σημεία ανήκουν στις κλινικά αποδεκτές ζώνες A και B (Ζώνη A: 20% και Ζώνη B: 80%), γεγονός που αποδεικνύει την ικανότητα του συστήματος ελέγχου να ρυθμίζει και να διατηρεί τα επίπεδα γλυκόζης εντός των επιτρεπτών ορίων για τη συνολική διάρκεια της προσομοίωσης, με κάποιους, ωστόσο, από τους ασθενείς να αποκλίνουν από τον βέλτιστο έλεγχο με τάση προς υπεργλυκαιμία και υπογλυκαιμία.

Πίνακας 5.5: Αποτελέσματα αριθμητικών δεικτών ελέγχου γλυκόζης για τους 10 Εφήβους

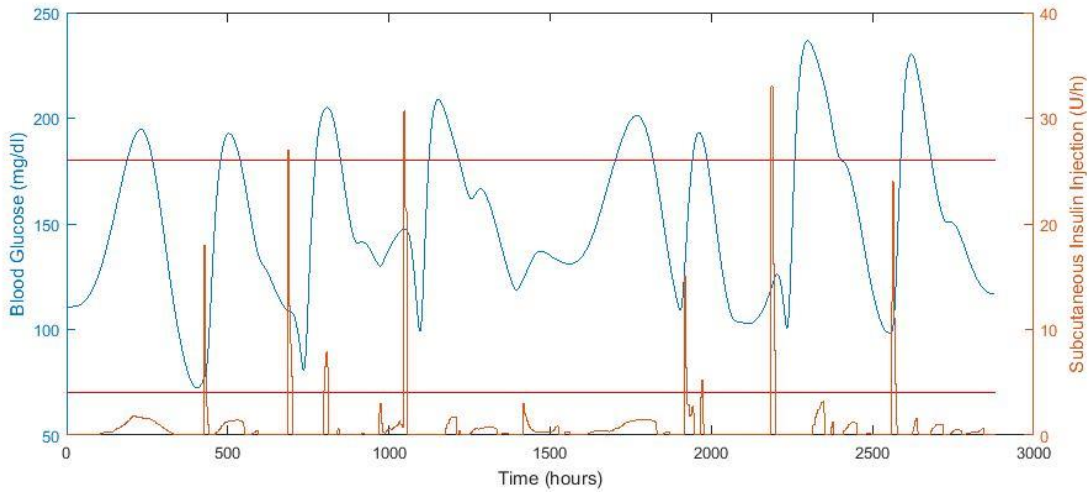
	μέση τιμή γλυκόζης αίματος (mg/dl)	προγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	μεταγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	υπογλυκαιμία (%)	υπεργλυκαιμία (%)	φυσιολογική γλυκαιμία (%)	LBGI	HBGI	BGRI
Έφηβος 1	137.12	111.50	186.08	0.45	16.77	82.78	0.29	3.00	3.29
Έφηβος 2	130.13	129.19	163.38	2.40	10.17	87.43	0.55	2.09	2.64
Έφηβος 3	128.77	138.83	138.04	2.81	6.59	90.60	0.55	1.81	2.36
Έφηβος 4	139.19	137.09	189.71	2.92	18.74	78.34	0.46	3.34	3.80
Έφηβος 5	122.47	123.26	133.10	0.00	0.00	100.00	0.25	0.87	1.12
Έφηβος 6	119.78	115.05	131.13	0.00	0.00	100.00	0.20	0.54	0.74
Έφηβος 7	149.75	153.80	196.97	6.80	25.55	67.65	1.15	5.38	6.53
Έφηβος 8	127.04	102.69	164.75	1.28	12.88	85.84	0.52	1.95	2.47
Έφηβος 9	118.47	124.74	135.52	2.22	1.53	96.25	0.69	1.00	1.69
Έφηβος 10	127.30	121.98	147.65	0.69	7.25	92.06	0.21	1.44	1.65
Μέση τιμή (± Τυπική απόκλιση)	130.00 (9.64)	125.81 (14.79)	158.63 (25.26)	1.96 (2.04)	9.95 (8.58)	88.09 (10.10)	0.49 (0.29)	2.14 (1.45)	2.63 (1.66)

Από τον πίνακα 5.5, ομοίως, διαπιστώνεται ότι αρκετά υπεργλυκαιμικά επεισόδια λαμβάνουν χώρα και ότι στις περιπτώσεις ορισμένων εφήβων καταλαμβάνουν σημαντικό ποσοστό του χρόνου προσομοίωσης, γεγονός που επιβεβαιώνεται και μέσω του δείκτη HBGI, που σχετίζεται με τον κίνδυνο υπεργλυκαιμικών επεισοδίων και για κάποιους ασθενείς λαμβάνει τιμές μεγαλύτερες του 2, καταδεικνύοντας την αδυναμία του ελεγκτή να αποφύγει τα έντονα υπεργλυκαιμικά επεισόδια σε κάποιες περιπτώσεις. Υπογλυκαιμικά επεισόδια παρατηρούνται στους περισσότερους εφήβους, με την πλειοψηφία αυτών να είναι μικρής διάρκειας, καθώς καταλαμβάνουν μικρό ποσοστό του χρόνου προσομοίωσης, εκτός από τον Έφηβο 7, ο οποίος παρουσιάζει πολλαπλές υπογλυκαιμίες μεγαλύτερης διάρκειας και έντασης. Για τους Εφήβους 2, 3, 5, 6, 8, 9 και 10, όπως φανερώνει και ο δείκτης BGRI, ο οποίος σε αυτές τις περιπτώσεις δεν ξεπερνάει την τιμή 3, πραγματοποιείται ορθός γλυκαιμικός έλεγχος. Συνοπτικά, μετά την εφαρμογή του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης στην ηλικιακή ομάδα των εφήβων, η απόδοση του ελέγχου ήταν ικανοποιητική, ενώ παρουσίασε αδυναμία στην αποφυγή των υπεργλυκαιμικών επεισοδίων, καθώς και κάποιων υπογλυκαιμικών.

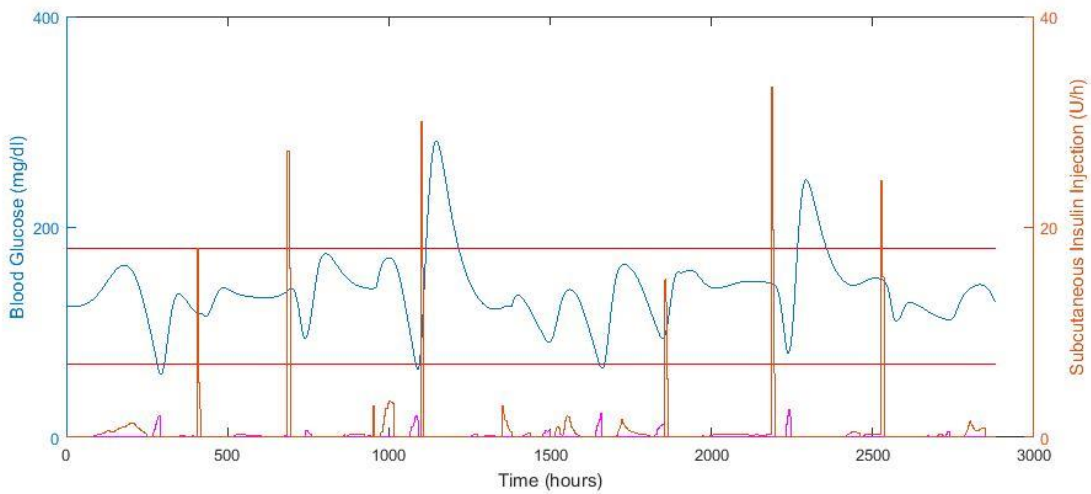
Αποτελέσματα Παιδιών**Παιδί 1****Παιδί 2**

Σχήμα 5.16: Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τα Παιδιά 1 έως 2. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη), υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Παιδί 3

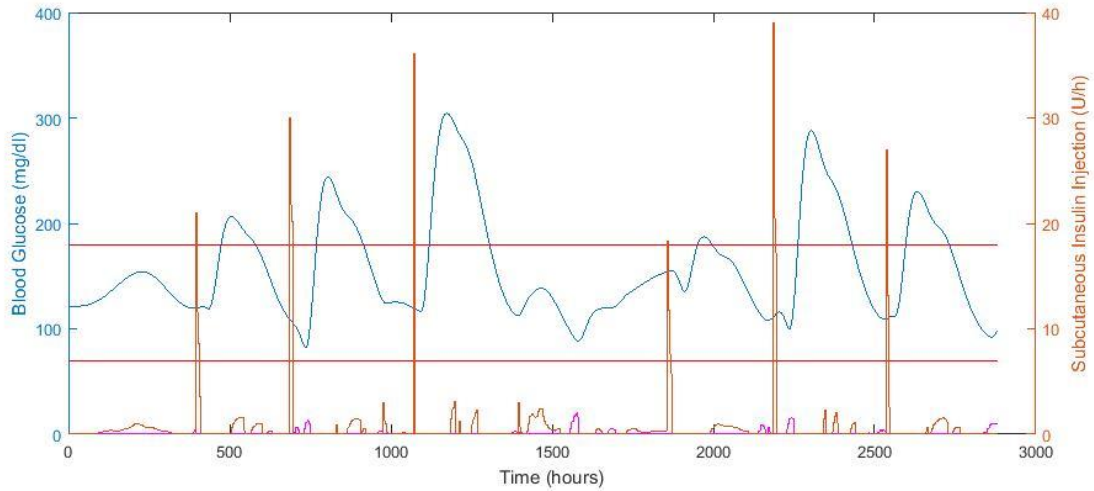


Παιδί 4

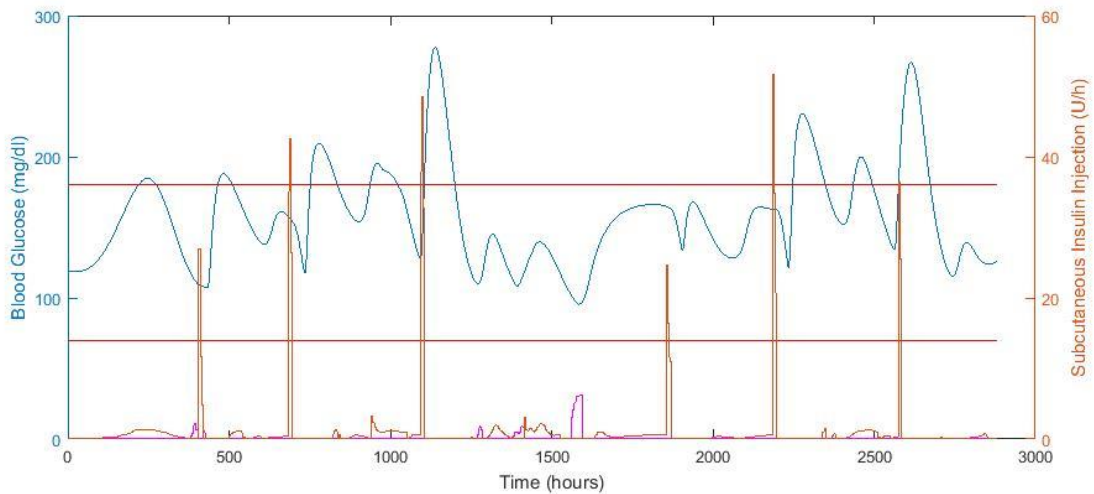


Σχήμα 5.16 (συν.): Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τα Παιδιά 3 έως 4. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη), υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Παιδί 5

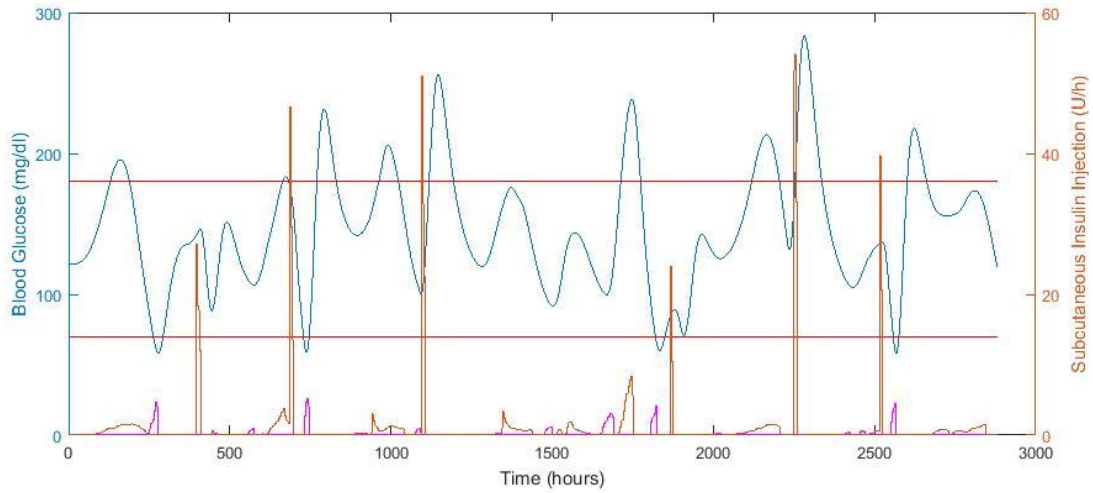


Παιδί 6

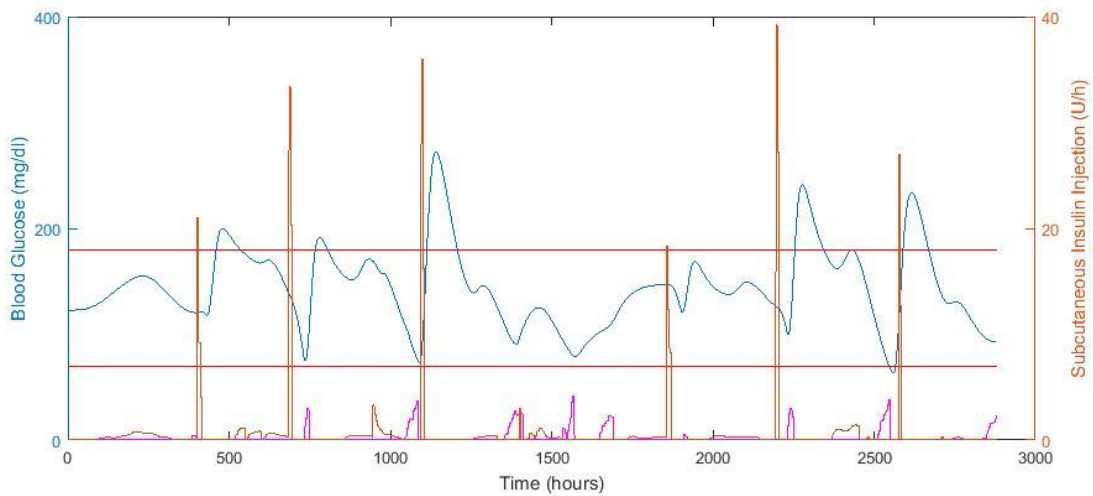


Σχήμα 5.16 (συν.): Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τα Παιδιά 5 έως 6. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη), υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Παιδί 7

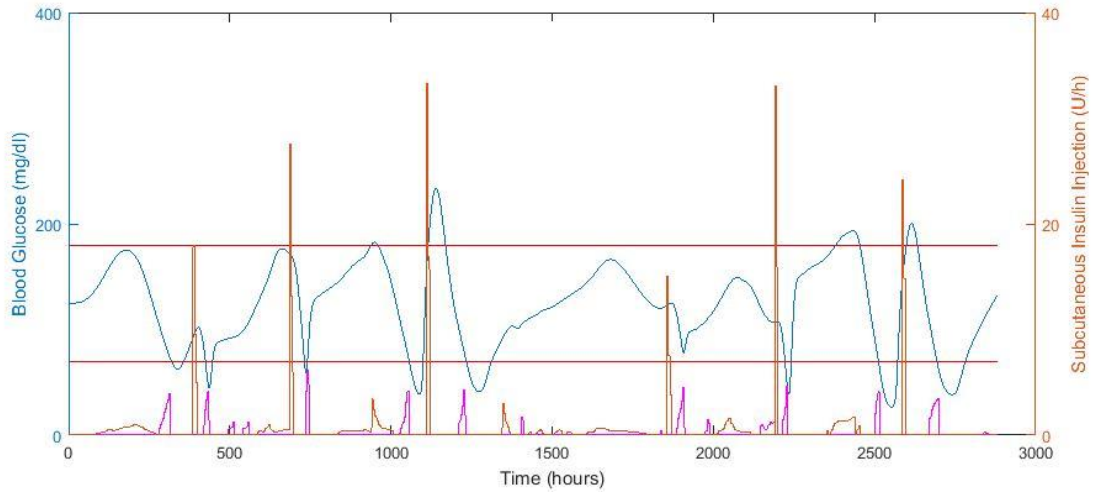


Παιδί 8

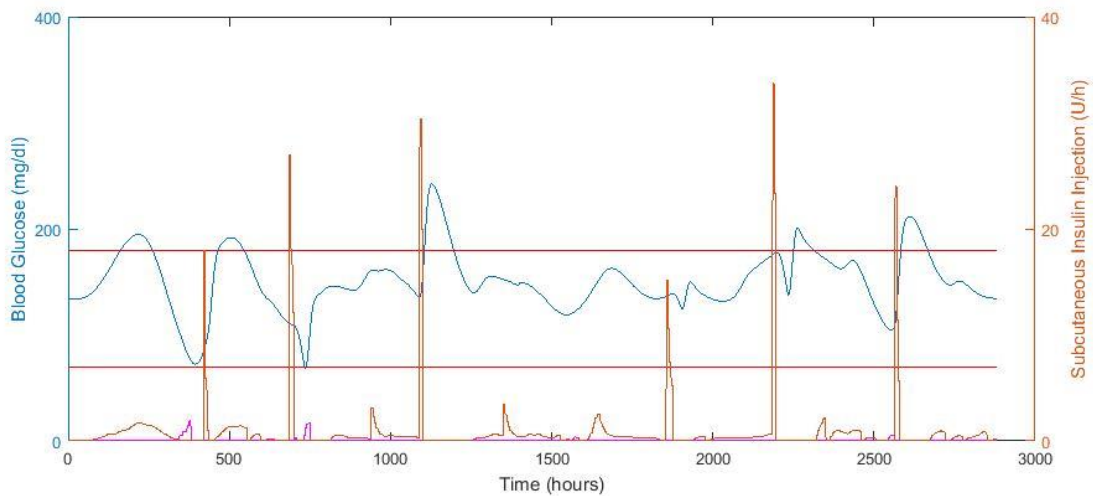


Σχήμα 5.16 (συν.): Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τα Παιδιά 7 έως 8. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη), υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Παιδί 9

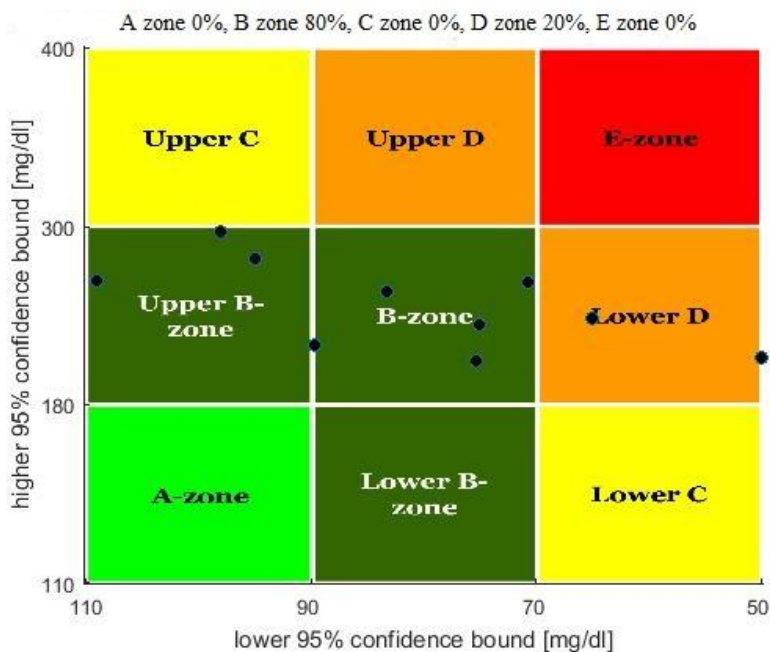


Παιδί 10



Σχήμα 5.16 (συν.): Αποτελέσματα του ελέγχου γλυκόζης για τα Παιδιά 9 έως 10. Γλυκόζη αίματος (μπλε καμπύλη), υποδόρια ινσουλίνη (πορτοκαλί καμπύλη), υποδόρια γλυκαγόνη (όπου χορηγείται) (μωβ καμπύλη), αποδεκτά όρια γλυκόζης 70-180 mg/dl (κόκκινες γραμμές)

Παρατηρώντας τα διαγράμματα των παιδιών, προκύπτει ότι ο αλγόριθμος ελέγχου δεν επιτυγχάνει ορθό γλυκαιμικό έλεγχο και ότι σε σχεδόν όλες τις περιπτώσεις εφαρμογής του εμφανίζονται κρίσιμα υπεργλυκαιμικά επεισόδια, ενώ σε κάποιες από αυτές συναντώνται και κρίσιμα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Όπως διαπιστώνεται και στην περίπτωση των παιδιών, παρά τη χορήγηση των προγευματικών δόσεων ινσουλίνης, καταγράφονται κρίσιμα υπεργλυκαιμικά επεισόδια, υπογραμμίζοντας την αδυναμία της μεθόδου διαχείρισης των διαταραχών του γεύματος. Όσον αφορά τα υπογλυκαιμικά επεισόδια, παρατηρούνται κρίσιμες υπογλυκαιμίες στα Παιδιά 7 και 9, με το Παιδί 7 να παρουσιάζει έντονες διακυμάνσεις των επιπέδων γλυκόζης με εναλλαγές κρίσιμων υπεργλυκαιμικών και υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της νύχτας, όπου ο κίνδυνος υπογλυκαιμικών επεισοδίων είναι αυξημένος, ο αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης κατορθώνει για την πλειοψηφία των παιδιών να αποφύγει τα υπογλυκαιμικά επεισόδια.



Σχήμα 5.17: Γραφική παράσταση της CVGA για τα 10 Παιδιά

Από τη CVGA ανάλυση προκύπτει ότι το 80% των σημείων ανήκουν στην κλινικά αποδεκτή ζώνη B, καταδεικνύοντας την ικανοποιητική απόδοση του ελεγκτή σε κάποιες δοκιμές, με μερικά σημεία να αποκλίνουν από τον βέλτιστο έλεγχο και να τείνουν προς υπεργλυκαιμία (Παιδί 5) και υπογλυκαιμία (Παιδί 4). Επίσης, το 20% των σημείων ανήκουν στη ζώνη D, καταδεικνύοντας την αποτυχία ρύθμισης της υπογλυκαιμίας σε περιπτώσεις όπως αυτές των Παιδιών 7 και 9.

Πίνακας 5.6: Αποτελέσματα αριθμητικών δεικτών ελέγχου γλυκόζης για τα 10 Παιδιά

	μέση τιμή γλυκόζης αίματος (mg/dl)	προγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	μεταγευματική γλυκόζη αίματος (mg/dl)	υπογλυκαιμία (%)	υπεργλυκαιμία (%)	φυσιολογική γλυκαιμία (%)	LBGI	HBGI	BGRI
Παιδί 1	150.43	124.08	176.62	0.00	23.92	76.08	0.05	4.55	4.60
Παιδί 2	156.91	120.37	209.84	0.48	28.36	71.16	0.09	5.91	6.00
Παιδί 3	149.95	122.00	187.54	0.00	24.99	75.01	0.11	4.09	4.20
Παιδί 4	139.35	131.98	160.96	1.78	6.59	91.63	0.16	2.38	2.54
Παιδί 5	157.22	128.36	208.82	0.00	27.32	72.68	0.02	5.63	5.65
Παιδί 6	157.60	152.13	188.79	0.00	21.87	78.13	0.01	4.77	4.78
Παιδί 7	146.18	144.58	173.69	3.30	19.68	77.02	0.42	3.69	4.11
Παιδί 8	143.67	125.80	176.22	0.69	12.98	86.33	0.19	3.20	3.39
Παιδί 9	123.18	110.54	129.77	12.46	6.35	81.19	2.75	1.85	4.60
Παιδί 10	150.38	133.80	167.84	0.17	14.37	85.46	0.11	3.66	3.77
Μέση τιμή (± Τυπική απόκλιση)	147.49 (10.45)	129.36 (12.05)	178.01 (23.37)	1.89 (3.86)	18.64 (8.14)	79.47 (6.57)	0.39 (0.84)	3.97 (1.30)	4.36 (1.02)

Με βάση τους δείκτες αξιολόγησης του πίνακα 5.6, προκύπτει η αδυναμία του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης να αποφύγει τα κρίσιμα υπεργλυκαιμικά επεισόδια, καθώς για την πλειοψηφία των περιπτώσεων αυτά καταλαμβάνουν σημαντικά μεγάλο ποσοστό του χρόνου προσομοίωσης. Την ίδια αδυναμία μαρτυρά και ο δείκτης HBGI, που σχετίζεται με τον κίνδυνο υπεργλυκαιμικών επεισοδίων και για σχεδόν όλους τους ασθενείς λαμβάνει τιμές μεγαλύτερες του 2. Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια κατά κύριο λόγο αποφεύγονται, ενώ για κάποιους ασθενείς καταλαμβάνουν πολύ μικρό ποσοστό του χρόνου προσομοίωσης. Μόνο στις περιπτώσεις των Παιδιών 7 και ειδικότερα του 9, καταγράφονται έντονα υπογλυκαιμικά επεισόδια, όπως διαφαίνεται και από την τιμή του δείκτη LBGI, που σχετίζεται με τον κίνδυνο υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του υπό μελέτη συστήματος ελέγχου γλυκόζης αποδεικνύουν την ικανότητά του να διατηρεί και να ρυθμίζει τα επίπεδα γλυκόζης εντός των επιτρεπτών ορίων, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις αδυνατεί να αποφύγει κρίσιμα υπεργλυκαιμικά και υπογλυκαιμικά επεισόδια. Από την εφαρμογή του αλγορίθμου ελέγχου στον εικονικό πληθυσμό του προσομοιωτή UVa T1DM, προκύπτει υψηλή απόδοση για τους ενήλικες, ικανοποιητική απόδοση για τους εφήβους και μειωμένη απόδοση στην περίπτωση των παιδιών. Από τη CVGA ανάλυση προκύπτει ότι το 100% των ενηλίκων και των εφήβων ανήκουν στις κλινικά αποδεκτές ζώνες A και B και ότι το 80% των παιδιών ανήκει στην κλινικά αποδεκτή ζώνη B. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι το προτεινόμενο σύστημα ελέγχου γλυκόζης παρουσιάζει αδυναμίες και έχει περιθώρια βελτίωσης, έτσι ώστε να επιτυγχάνει ορθό γλυκαιμικό έλεγχο για το σύνολο των εφαρμογών του.

Κεφάλαιο 6

Συμπεράσματα - Μελλοντική Έρευνα

6.1 Εισαγωγή

Στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αναπτύχθηκε και αξιολογήθηκε ένας αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης που βασίζεται σε Προβλεπτικό Έλεγχο (Model Predictive Control - MPC), ο οποίος εκτιμά τον βασικό ρυθμό έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης, καθώς και σε Αναλογικό - Διαφορικό Έλεγχο (Proportional Derivative Control – PD Control) για τον υπολογισμό της χορηγούμενης ποσότητας υποδόριας γλυκαγόνης. Το σύστημα ελέγχου περιλαμβάνει μία σειρά μεθόδων για την επίτευξη ορθού γλυκαιμικού ελέγχου. Στη συνέχεια του κεφαλαίου, παρουσιάζονται τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την αξιολόγηση του αλγορίθμου ελέγχου, καθώς και οι κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα που προκύπτουν από την εργασία.

6.2 Συμπεράσματα

Για την ανάπτυξη του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης, χρησιμοποιήθηκε ένας Προβλεπτικός Ελεγκτής για την εκτίμηση του βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης και ένας Αναλογικός - Διαφορικός (PD) ελεγκτής για τον υπολογισμό της εγχεόμενης δόσης γλυκαγόνης, χρησιμοποιώντας την υποδόρια οδό. Το μοντέλο προσομοίωσης του μεταβολισμού γλυκόζης - ινσουλίνης που ενσωματώνεται στον MPC ελεγκτή είναι ένα αυτοπαλινδρομικό μοντέλο εξωγενούς εισόδου (Autoregressive Exogenous Input - ARX Model). Ο αλγόριθμος ελέγχου γλυκόζης δέχεται ως είσοδο ανά 5 λεπτά μετρήσεις γλυκόζης από μία ΔΣΜΓ, προηγούμενους ρυθμούς έγχυσης ινσουλίνης και γλυκαγόνης και πληροφορίες σχετικά με τα λαμβανόμενα γεύματα, και αξιοποιώντας πληροφορίες διαθέσιμες από την κλινική πράξη, όπως οι ημερήσιες απαιτήσεις σε ινσουλίνη, η ευαισθησία στην ινσουλίνη, η αναλογία ινσουλίνης-υδατανθράκων, η ευαισθησία στη γλυκαγόνη, εκτιμά σε πραγματικό χρόνο τον βέλτιστο ρυθμό εγχεόμενης ινσουλίνης και γλυκαγόνης αντίστοιχα, καθώς και τις προγευματικές δόσεις ινσουλίνης σε περίπτωση γεύματος. Επίσης, ο αλγόριθμος εφαρμόζει μία σειρά από στρατηγικές μεθόδους για την περαιτέρω βελτίωση της απόδοσής του. Πιο συγκεκριμένα, ενσωματώνει ένα μοντέλο προσομοίωσης της απορρόφησης της γλυκόζης στην αιματική κυκλοφορία μέσω του εντέρου, ένα μοντέλο κινητικής της υποδόριας ινσουλίνης, τον υπολογισμό και τη χορήγηση προγευματικών δόσεων ινσουλίνης σε περίπτωση γεύματος, τον υπολογισμό της ενεργούς ινσουλίνης για την αναστολή χορήγησης ινσουλίνης με στόχο την πρόληψη υπογλυκαιμικών επεισοδίων, καθώς και μία μέθοδο συντονισμού της χορήγησης των ορμονών ελέγχου.

Η *in silico* αξιολόγηση του αλγορίθμου ελέγχου πραγματοποιήθηκε με χρήση του προσομοιωτή UVa T1DM, ο οποίος διαθέτει 30 εικονικούς ασθενείς, 10 Ενήλικες, 10 Εφήβους και 10 Παιδιά. Το σύστημα ελέγχου γλυκόζης αξιολογήθηκε ως προς την ικανότητά του να διαχειρίζεται διαταραχές γευμάτων, καταστάσεις νηστείας, καθυστερήσεις λόγω της χρήσης της υποδόριας οδού, ανακρίβειες στις μετρήσεις γλυκόζης και διαφοροποιήσεις στο μεταβολισμό της γλυκόζης, που παρατηρούνται μεταξύ των ατόμων με ΣΔ τύπου 1.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα των *in silico* δοκιμών, το σύστημα ελέγχου γλυκόζης κατέδειξε ικανοποιητική απόδοση κατά την εφαρμογή του αλγορίθμου ελέγχου στους ενήλικες,

όπως επίσης και στους περισσότερους εφήβους, ενώ για την πλειοψηφία των παιδιών παρουσίασε αδυναμία στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης εντός των επιτρεπτών ορίων. Με βάση τη CVGA ανάλυση, το 100%, τόσο των ενηλίκων, όσο και των εφήβων και το 80% των παιδιών βρίσκονται στις κλινικά αποδεκτές ζώνες Α και Β. Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση των ενηλίκων, των περισσότερων εφήβων και κάποιων παιδιών, το σύστημα ελέγχου γλυκόζης επιτυγχάνει ορθό γλυκαιμικό έλεγχο, διατηρώντας τα επίπεδα γλυκόζης αίματος εντός των αποδεκτών ορίων για το μεγαλύτερο ποσοστό του χρόνου προσομοίωσης, αποφεύγοντας τα κρίσιμα υπεργλυκαιμικά (>280 mg/dl) και τα κρίσιμα υπογλυκαιμικά (<60 mg/dl) επεισόδια. Σε περιπτώσεις μη βέλτιστου γλυκαιμικού ελέγχου, που παρατηρούνται σε ορισμένους εφήβους και στην πλειοψηφία των παιδιών, καταγράφονται έντονα υπεργλυκαιμικά επεισόδια (>220 mg/dl), που οφείλονται, τόσο στην κατανάλωση γευμάτων, όσο και στη χορήγηση γλυκαγόνης, τα οποία συχνά ακολουθούνται από έντονα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Η εμφάνιση έντονων μεταγευματικών υπεργλυκαιμικών επεισοδίων, παρά τη χορήγηση προγευματικών δόσεων ινσουλίνης, υπογραμμίζει την αδυναμία της μεθόδου χορήγησης προγευματικών δόσεων ινσουλίνης, ύστερα από την ανακοίνωση γεύματος του χρήστη. Επίσης, σε αρκετές περιπτώσεις παρατηρείται συνδυασμένη δράση της γλυκαγόνης και των περιεχόμενων στο γεύμα υδατανθράκων, η οποία επιφέρει αύξηση στα επίπεδα γλυκόζης αίματος, ενώ παράλληλα ο MPC ελεγκτής δεν κατορθώνει να δράσει άμεσα. Όσον αφορά τα υπογλυκαιμικά επεισόδια, αυτά προκύπτουν, είτε λόγω αποτυχημένης διόρθωσης προηγούμενων υπεργλυκαιμικών επεισοδίων, είτε λόγω αδυναμίας της μεθόδου συντονισμού των ορμονών ελέγχου.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω στοιχεία, καταλήγουμε στο γεγονός ότι κατά την εφαρμογή του προτεινόμενου αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης επιτυγχάνεται ορθός γλυκαιμικός έλεγχος για όλους τους ενήλικες, την πλειοψηφία των εφήβων και για ορισμένα παιδιά, γεγονός που καταδεικνύει την ορθή σχεδίαση του ελεγκτή και μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το υπό μελέτη σύστημα ελέγχου έχει περιθώρια βελτίωσης και εξέλιξης, προκειμένου να επιτυγχάνει ορθό γλυκαιμικό έλεγχο για το σύνολο των εικονικών ασθενών του προσομοιωτή UVa T1DM.

6.3 Μελλοντική Έρευνα

Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του προτεινόμενου αλγορίθμου ελέγχου από τη μία μεριά επιβεβαιώνουν την ικανοποιητική απόδοση του συστήματος ελέγχου γλυκόζης όσον αφορά τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης εντός των αποδεκτών ορίων, από την άλλη μεριά, ωστόσο, υπογραμμίζουν την ανάγκη για περαιτέρω βελτίωση της απόδοσης του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται ορθός γλυκαιμικός έλεγχος για όλες τις εφαρμογές του. Προς την κατεύθυνση αυτή, παρατίθεται παρακάτω μία σειρά κατευθύνσεων προς μελλοντική έρευνα:

- Η απόδοση του αλγορίθμου ελέγχου γλυκόζης θα μπορούσε να ενισχυθεί με την αντικατάσταση του αυτοπαλινδρομικού μοντέλου εξωγενούς εισόδου (ARX model) από κάποιο πιο αποδοτικό μοντέλο πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης, όπως είναι τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα, έτσι ώστε οι προβλέψεις των επιπέδων γλυκόζης να προσεγγίσουν περισσότερο τις πραγματικές τιμές και κατ' επέκταση να ενισχύσουν την απόδοση του MPC ελεγκτή.
- Μία άλλη κατεύθυνση αποτελεί η εκπαίδευση του ARX μοντέλου, αλλά και οποιουδήποτε μοντέλου πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης, χρησιμοποιώντας όχι μόνο δεδομένα προηγούμενων καταγραφών γλυκόζης, προηγούμενων ρυθμών έγχυσης ινσουλίνης και πληροφοριών γεύματος, αλλά περιλαμβάνοντας και δεδομένα

προηγούμενων ρυθμών έγχυσης γλυκαγόνης, έτσι ώστε να λαμβάνεται υπόψη η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος που οφείλεται στη χορήγηση γλυκαγόνης, και ο MPC ελεγκτής να είναι σε θέση να εκτιμά μεγαλύτερες ποσότητες ινσουλίνης για την αποφυγή των υπεργλυκαιμικών επεισοδίων που προκύπτουν μετά τη χορήγηση ποσότητας γλυκαγόνης.

- Για την αποφυγή των έντονων υπεργλυκαιμικών επεισοδίων μετά τη χορήγηση γλυκαγόνης, θα μπορούσε να προταθεί επίσης ως λύση, η ενσωμάτωση στο σύστημα ελέγχου γλυκόζης ενός μοντέλου προσομοίωσης της απορρόφησης της γλυκαγόνης στην αιματική κυκλοφορία, το οποίο θα εκτιμά την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος που οφείλεται στη χορήγηση γλυκαγόνης, με σκοπό αυτή να συνυπολογίζεται κατά την εκτίμηση του βασικού ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης από τον MPC ελεγκτή.
- Ένα άλλο ζήτημα αποτελεί η διαχείριση των διαταραχών του γεύματος, έτσι ώστε να εξαλειφθεί η ανάγκη ανακοίνωσης του γεύματος από τον χρήστη. Προς την κατεύθυνση αυτή κρίνεται απαραίτητη η διερεύνηση νέων τεχνικών ανίχνευσης γεύματος, με βάση τις οποίες θα παρατηρούνται διαρκώς οι μεταβολές των συγκεντρώσεων γλυκόζης και θα εκκινείται αυτόματα η απόκριση του ελεγκτή.
- Όσον αφορά τη ρύθμιση των παραμέτρων, τόσο του MPC ελεγκτή, όσο και του PD ελεγκτή, οι οποίες στη συγκεκριμένη υλοποίηση ορίζονται με βάση την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ευαισθησία στη γλυκαγόνη του κάθε ασθενούς, αντίστοιχα, θα μπορούσαν να ρυθμίζονται με έναν πιο συστηματικό τρόπο και ίσως, να αναπροσαρμόζονται σε πραγματικό χρόνο, έτσι ώστε να αποκρίνονται στις διακυμάνσεις των προφίλ γλυκόζης μεταξύ των ατόμων αλλά και για το ίδιο το άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας. Με αυτόν τον τρόπο, θα μπορούσε να επιτευχθεί μία πιο εξατομικευμένη προσέγγιση των χαρακτηριστικών των δύο ελεγκτών, προκειμένου να παρέχεται ορθός γλυκαιμικός έλεγχος.

Βιβλιογραφία

- [1] [Online]. Available: <https://el.wikipedia.org/wiki/Ινσουλίνη>
- [2] [Online]. Available: <https://el.wikipedia.org/wiki/Γλυκαγόνη>
- [3] Γ. Κυριακίδης, "Αμυλίνη, Πραμλιντίδη & Σακχαρώδης Διαβήτης", 2013.
- [4] Ζ. Μούσλεχ, "Ο ρόλος των ινκρετινών, των αναλόγων ινκρετινών και των αναστολέων της διπεπτυλ-πεπτιδάσης 4 στην παθοφυσιολογία και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2", *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, vol. 22, pp. 25-38, 2009.
- [5] Α. Κυβεντίδης, Γ. Τζημαγιώργης, Ε. Σπανουδάκης, Τ. Διδάγγελος, "Οι επιδράσεις του GLP-1 και των αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1 στα βήτα κύτταρα του παγκρέατος", *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, vol. 27, pp. 111-119, 2014.
- [6] Ν. Κατσίκη, Φ. Ηλιάδης, Α. Ζαντίδης, Τ. Διδάγγελος, "Σακχαρώδης διαβήτης: Διάγνωση και ταξινόμηση", *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, vol. 23, pp. 78-86, 2010.
- [7] Γεώργιος Δημητριάδης, Ηλίας Μυγδάλης, Νικόλαος Τεντολούρη, "ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ".
- [8] "International Diabetes Federation, Eighth edition 2017" [Online]. Available: <https://www.diabetesatlas.org/>
- [9] Π. Μήτρου, "Νεότερα δεδομένα στα μεταβολικά νοσήματα: Σακχαρώδης Διαβήτης", *Επιστημονικά Χρονικά*, vol. 22, pp. 89-91, 2017.
- [10] [Online]. Available: [https://el.wikipedia.org/wiki/Διαβήτης_\(ασθένεια\)](https://el.wikipedia.org/wiki/Διαβήτης_(ασθένεια))
- [11] Κ. Ζαρκογιάννη, "Ευφυή Συστήματα Υποστήριξης Εξατομικευμένων Ιατρικών Αποφάσεων για τη Διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη", Διδακτορική Διατριβή, Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, ΕΜΠ, 2011.
- [12] J.A. Tanada, M. Lesho, M.J. Tierney, "Keeping Watch on Glucose".
- [13] [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Blood_glucose_monitoring
- [14] C. M. Girardin, C. Huot, M. Gonthier, E. Delvin, "Continous glucose monitoring: A review of biochemical perspectives and clinical use in type 1 diabetes", *Clinical Biochemistry*, vol. 42, pp. 136-142, 2009.
- [15] Β. Χ. Χαριζοπούλου, "Διερεύνηση του μεταβολισμού των υδατανθράκων κατά τη διάρκεια του τοκετού σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη κατά την κύηση", Διδακτορική Διατριβή, Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ, 2014.
- [16] J. Bolinder, E. Hagstrom-Toft, U. Ungerstedt, P. Arner, "Self-monitoring of blood glucose in type I diabetic patients: comparison with continuous microdialysis measurements of glucose in subcutaneous adipose tissue during ordinary life conditions", *Diabetes Care*, vol. 20, pp. 64-70, 1997.
- [17] [Online]. Available: <https://www.eversensedidiabetes.com/eversense-cgm-system>

- [18] R. Marbach, Th. Koschinsky, F.A. Gries, H.M. Heise, "Non-invasive Blood Glucose Assay by Near-Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy of the Human Inner Lip", *Appl. Spect.*, vol. 47, pp. 875-881, 1993.
- [19] Τ. Διδάγγελος, Φ. Ηλιάδη, "Συνεχής καταγραφής των επιπέδων γλυκόζης με τη χρήση ειδικών αισθητήρων", *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, vol. 21, pp. 123-129, 2008.
- [20] Τ. Π. Διδάγγελος, "Αντλίες ινσουλίνης σε ενήλικες", *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, vol. 22, pp. 127-131, 2009.
- [21] Μ. Αθανασίου, "Ανάπτυξη Ελεγκτή Γλυκόζης για Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1: Χρήση Αναλογικού Διαφορικού Ελέγχου με Εξασθένηση Μνήμης", Διπλωματική Εργασία, Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, ΕΜΠ, 2015.
- [22] A. H. Kadish, "Automation control of blood sugar. A servomechanism for glucose monitoring and control", *Am. J. Med. Electron*, vol. 3, pp. 82-86, 1964.
- [23] Rizza RA, Gerich JE, Haymond MW, "Control of blood sugar in insulin-dependent diabetes: comparison of an artificial endocrine pancreas, continuous subcutaneous insulin infusion and intensified conventional insulin therapy", *N Engl J Med*, vol. 303, pp. 1313-1318, 1980.
- [24] C. C. Palerm, "Physiologic insulin delivery with insulin feedback: A control systems perspective", *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 102, no. 2, pp. 130-137, 2011.
- [25] Trang T. Ly, Anirban Roy, Benyamin Grosman, John Shin, Alex Campbell, Salman Monirabbasi, Bradley Liang, Rie von Eyben, Satya Shanmugham, Paula Clinton, and Bruce A. Buckingham, "Day and Night Closed-Loop Control Using the Integrated Medtronic Hybrid Closed-Loop System in Type 1 Diabetes at Diabetes Camp", *Diabetes Care*, vol. 38, pp. 1205-1211, 2015.
- [26] Peter G. Jacobs, Member, IEEE, Joseph El Youssef, Jessica R. Castle, Julia M. Engle, Deborah L. Branigan, Phillip Johnson, Ryan Massoud, Apurv Kamath, W. Kenneth Ward, "Development of a fully automated closed loop artificial pancreas control system with dual pump delivery of insulin and glucagon", *33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS*, Boston, Massachusetts USA, August 30 -September 3, 2011.
- [27] K. Zarkogianni, M. Athanasiou, A. C. Thanopoulou, K. S. Nikita, "Comparison of machine learning approaches towards assessing the risk of developing Cardiovascular disease as a long-term diabetes complication", *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. PP, pp. 1-1, 2018.
- [28] Dalakleidi, Kalliopi, Zarkogianni, Konstantia, Thanopoulou, Anastasia, Nikita, Konstantina, "Comparative assessment of statistical and machine learning techniques towards estimating the risk of developing type 2 diabetes and cardiovascular complications", *Expert Systems*, 2017.
- [29] Zarkogianni, Konstantia, Litsa, E, Mitsis, Konstantinos, Wu, P, Kaddi, C, Cheng, C, Wang, M, Nikita, K S., "A Review of Emerging Technologies for the Management of Diabetes Mellitus", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 62, 2015.
- [30] Zarkogianni, Konstantia, Mitsis, Konstantinos, Litsa, Eleni, Arredondo, Maria T, Fico, Giuseppe, Fioravanti, Alessio, Nikita, K S., "Comparative assessment of glucose prediction models for Patients with Type 1 Diabetes Mellitus applying sensors for glucose and physical activity monitoring", *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 53, 2015.

- [31] Zarkogianni, Konstantia, Mitsis, Konstantinos, Maria Teresa Arredondo, Fico, Giuseppe, Fioravanti, Alessio, Konstantina S Nikita, "Neuro-Fuzzy Based Glucose Prediction Model for Patients with Type 1 Diabetes Mellitus", *IEEE-EMBS International Conferences on Biomedical and Health Informatics (BHI)*, 2014.
- [32] Zarkogianni, Konstantia, Litsa, E, Andrianni Vazeou, Konstantina S Nikita, "Personalized glucose-insulin metabolism model based on self-organizing maps for patients with type 1 diabetes mellitus", *13th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering (BIBE 2013)*, 2013.
- [33] Z. Trajanoski, P. Wach, "Neural predictive controller for insulin delivery using the subcutaneous route", *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 45, pp. 1122-1134, 1998.
- [34] G. Schlotthauer, L. G. Gamero, M. E. Torres, G. A. Nicolini, "Modeling, identification and nonlinear model predictive control of type I diabetic patient", *Medical Engineering Physics*, vol. 28, no. 3, pp. 240-250, 2006.
- [35] R. Hovorka, V. Canonico, L. J Chassin, U. Haueter, M. Benedetti, M. O. Federici, T. R Pieber, H. C Schaller, L. Schaupp, T. Vering, M. E Wilinsk, "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes", *Physiol. Meas.*, vol. 25, pp. 905-920, 2004.
- [36] Elleri D, Allen JM, Nodale M, Wilinska ME, Mangat JS, Larsen AM, Acerini CL, Dunger DB, Hovorka R, "Automated overnight closed-loop glucose control in young children with type 1 diabetes", *Diabetes Technol Ther*, vol. 13, no. 4, pp. 419-424, 2011.
- [37] Elleri D, Allen JM, Kumareswaran K, Leelarathna L, Nodale M, Caldwell K, Cheng P, Kollman C, Haidar A, Murphy HR, Wilinska ME, Acerini CL, Dunger DB, Hovorka R, "Closed-loop basal insulin delivery over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes", *Diabetes Care*, vol. 36, no. 4, pp. 838-844, 2013.
- [38] P. Soru, G. D. Nicolao, C. Toffanin, C. D. Man, C. Cobelli, L. Magni, "MPC based artificial pancreas: Strategies for individualization and meal compensation", *Annual Reviews in Control*, vol. 36, pp. 118-128, 2012.
- [39] M. Breton, A. Farret, D. Bruttomesso, S. Anderson, L. Magni, S. Patek, C. D. Man, J. Place, S. Demartini, S. Del Favero, C. Toffanin, C. H. Karvetski, E. Dassau, H. Zisser, F. J. Doyle III, G. De Nicolao, A. Avogaro, C. Cobelli, E. Renard, B. Kovatchev, "Fully intergrated artificial pancreas in type 1 Diabetes: modular closed loop glucose control maintains near normoglycemia", *Diabete*, vol. 61, pp. 2230-2237, 2012.
- [40] K. Zarkogianni, A. Vazeou, S. Mougiakakou, A. Prountzou, K. Nikita, "An insulin advisory system based on autotuning nonlinear model-predictive control", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 58, pp. 2467-2477, 2011.
- [41] Ravi Gondhalekar, Eyal Dassau, Francis J. Doyle III, "Periodic zone-MPC with asymmetric costs for outpatient-ready safety of an artificial pancreas to treat type 1 diabetes", *Automatica* 71, pp. 237-246, 2016.
- [42] Ankush Chakrabarty, Stamatina Zavitsanou, Francis J. Doyle III, Eyal Dassau, "Event-Triggered Model Predictive Control For Embedded Artificial Pancreas Systems", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2017.
- [43] Firas H. El-Khatib, Steven J. Russell, David M. Nathan, Robert G. Sutherlin, Edward R. Damiano, "A Bihormonal Closed-Loop Artificial Pancreas for Type 1 Diabetes", *Diabetes*, vol. 27, no. 2, 2010.

- [44] Navid Resalat, Joseph El Youssef, Ravi Reddy, and Peter G. Jacobs, Ph.D, "Design of a Dual-Hormone Model Predictive Control for Artificial Pancreas with Exercise Model", *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*, pp. 2270-2273, 2016.
- [45] Huangjiang Ning, Youqing Wang, "Bihormonal Artificial Pancreas: System Based on Switching Model Predictive Control", *34th Chinese Control Conference*, Hangzhou, China, July 28-30, 2015.
- [46] Fengna Tang, MS and Youqing Wang, PhD, "Economic Model Predictive Control of Bihormonal Artificial Pancreas System Based on Switching Control and Dynamic R-parameter", *Journal of Diabetes Science and Technolog*, 2017.
- [47] G. W. Swan, "An optimal control model of diabetes milletus", *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 44, pp. 793-808, 1982.
- [48] Stephen D. Patek, Ph.D., Marc D. Breton, Ph.D., Yuanda Chen, Chad Solomon, and Boris Kovatchev, Ph.D., "Linear Quadratic Gaussian-Based Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes", *Journal of Diabetes Science and Technolog*, vol. 1, no. 6, 2007.
- [49] Dalla Man C, Raimondo DM, Rizza RA, Cobelli C, "GIM, simulation software of meal glucose-insulin model", *J Diabetes Sci Technol*, vol. 1, no. 3, pp. 323-330, 2007.
- [50] Levente Kovacs, Andras Gyorgy, Peter Szalay, Daniel A. Drexler, Balazs Benyo, Zoltan Beny, "Quasi Model Based Optimal Control of Type 1 Diabetes Mellitus", *18th World Congress The International Federation of Automatic Control*, Milano, Italy, August 28 - September 2, 2011.
- [51] L. Kovacs, A. Gyorgy, Zs. Almassy, and Z. Benyo, "Analyzing a novel model of human blood glucose system at molecular levels", *10th European Control Conference*, 2009.
- [52] Tang, W. Liu and F., "Modeling a simplified regulatory system of blood glucose at molecular levels", *Journal of Theoretical Biology*, pp. 608-620, 2008.
- [53] D.U. Campos-Delgado, R. Femat, M. Hernandez Ordonez, A. Gordillo-Moscoso, "Self-tuning Insulin Adjustment Algorithm for Type I Diabetic Patients Based on Multi-Doses Regime", *International Symposium on Robotics and Automation 2004*, August 25-27, 2004.
- [54] Meriyan Eren-Oruklu, Ali Cinar, Member IEEE, Ceylan Colmekci and Mehmet C. Camurdan, "Self-Tuning Controller for Regulation of Glucose Levels in Patients with Type 1 Diabetes", *American Control Conference*, Westin Seattle Hotel, Seattle, Washington, USA, June 11-13, 2008.
- [55] B.U. Agar, M. Eren, A. Cinar, "Glucosim: Educational Software for Virtual Experiments with Patients with Type 1 Diabetes", *17-18 Jan. 2006*, Shanghai, China, 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference.
- [56] [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/H-infinity_methods_in_control_theory
- [57] Frederick Chee, Andrey V. Savkin, Tyrone L. Fernando, and Saeid Nahavand, "Optimal H_{∞} Insulin Injection Control for Blood Glucose Regulation in Diabetic Patients", *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, vol. 52, 2010.
- [58] Abdelaziz Mourad, Hachana Aich, "H-infinity controller design for Blood Glucose Regulation in Diabetes Patients in the Presence of Uncertain parameters", *European Journal of Advances in Engineering and Technology*, vol. 2, no. 5, pp. 1-6, 2015.
- [59] Abdelaziz Mourad, Ghedjati Keltoum and Hachana Aich, "Blood Glucose Regulation in Diabetics Using H_{∞} Control Techniques", *European Journal of Advances in Engineering*

- and Technology*, vol. 2, no. 5, pp. 1-6, 2015.
- [60] N. E. Lopez-Palau, C.P. Flores-Gutierrez, R. Femat, "Robust H_∞ control of glycemia in Type 2 Diabetes Mellitus via continuous insulin plus Metformin", *IFAC PapersOnLine 51-13*, pp. 91-96, 2018.
- [61] Martin, Alvehag and C., "The Feedback Control of Glucose: On the road to type II diabetes", *45th IEEE Conference on Decision and Control*, San Diego, 2006.
- [62] E. Atlas, R. Nimri, S. Miller, E. A. Grunberg, M. Phillip, "MD-Logic Artificial Pancreas System: A pilot study in adults with type 1 diabetes", *Diabetes Care*, vol. 33, pp. 1072-1076, 2010.
- [63] M. Al-Fandi, M. A. Jaradat, Y. Sardah, "Optimal PID-Fuzzy Logic Controller for Type 1 Diabetic Patients", *IEEE*, 2012.
- [64] R. Mauseth, I. B. Hirsch, J. Bollyky, D. Matheson, S. Sanda, C. Greenbaum, "Use of a "fuzzy logic" controller in a closed-loop artificial pancreas", *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 15, pp. 628-633, 2013.
- [65] C. Dalla Man, F. Micheletto, D. Lv, M. Breton, B. Kovatchev, C. Cobelli, "The UVA/PADOVA Type I Diabetes Simulator: New Features", *J Diabet. Sci. Techn.*, vol. 8, no. 1, pp. 26-34, 2014.
- [66] R. Hovorka, V. Canonico, L. J Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M. O. Federici, T. R Pieber, H. C Schaller, L. Schaupp, T. Vering, M. E. Wilinska, "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes", *Physiol. Meas.*, vol. 25, pp. 905-920, 2014.
- [67] R. Hovorka, M. E. Wilinska, L.J. Chassin, D. B. Dunger, "Roadmap to the artificial pancreas", *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 74, p. 2006, 178-182.
- [68] S. Kanderian, "Modeling glucose profiles obtained using closed loop insulin delivery - implications for controller optimization", *Diabetes*, vol. 55, p. 98, 2006.
- [69] R. Basu, B Di Camillo, G Toffolo, A. Basu, P Shah, A Vella, R Rizza, C. Cobelli, "Use of a novel triple-tracer approach to assess postprandial glucose metabolism", *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 284, pp. 55-69, 2003.
- [70] J. Sorensen, "A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes", *Massachusetts Institute of Technology*, 1985.
- [71] P. Fabietti, V. Canonico, M. Federici, M. Benedetti, E. Sarti, "Control oriented model of insulin and glucose dynamics in type 1 diabetics", *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 44, pp. 69-78, 2006.
- [72] B. P. Kovatchev, M. Breton, C. Dalla Man, C. Cobelli, "In Silico Preclinical Trials A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes", *J Diabetes Sci Technol.*, vol. 3, no. 1, pp. 44-55, 2009.
- [73] T. McKelvey, " UNESCO-EOLSS, Least Squares And Instrumental Variable Methods" [Online]. Available: <http://www.eolss.net/>
- [74] J. Roubal, "Model Identification (ARX, ARMAX, OE model)" 2009.
- [75] G. Marchetti, M. Barolo, L. Jovanovic, H. Zisser, and D. E. Seborg, "An Improved PID Switching Control Strategy for Type 1 Diabetes", *IEEE Trans. on Biom. Eng.*, vol. 55, 2008.