



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΣΤΕΡΕΑΣ ΕΛΛΑΔΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ
ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ

**Μέθοδοι Μέτρησης Μεταβλητότητας Γλυκόζης σε
Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 που
Χρησιμοποιούν Σύστημα Συνεχούς Μέτρησης
Γλυκόζης**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

Αικατερίνης Παντελή Γιώργα

Λαμία, Ιούλιος 2009

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΣΤΕΡΕΑΣ ΕΛΛΑΔΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ

**Μέθοδοι Μέτρησης Μεταβλητότητας Γλυκόζης σε
Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 που
Χρησιμοποιούν Σύστημα Συνεχούς Μέτρησης
Γλυκόζης**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

Αικατερίνης Παντελή Γιώργα

Επιβλέπουσα: Σταυρούλα Γεωργία Μουγιακάκου

Επίκουρος Καθηγήτρια

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Βέρνης

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 2009.

.....

Σ. Γ. Μουγιακάκου

.....

Η. Μαγκλογιάννης

.....

Π. Μπάγκος

Λαμία, Ιούλιος 2009

Αικατερίνη Γιώργα

Πτυχιούχος Τμήματος Πληροφορικής Με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική

Copyright © Αικατερίνη Γιώργα, 2009.
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.

Ευχαριστίες

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε στο Τμήμα Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική. Το αντικείμενο της εργασίας αφορά στην αξιολόγηση της βελτίωσης της μεταβλητότητας της γλυκόζης σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔΤ1) μέσω του υπολογισμού σειράς βιβλιογραφικά διαθέσιμων δεικτών μεταβλητότητας γλυκόζης.

Αισθάνομαι σε αυτό το σημείο την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά την Επιβλέπουσα της παρούσας πτυχιακής εργασίας κα. Σταυρούλα Γεωργία Μουγιακάκου για την ευκαιρία που μου έδωσε να εργαστώ πάνω σε ένα τόσο σύγχρονο και σημαντικό για την υγεία θέμα, όπως είναι ο ΣΔ και για τη συνεχή καθοδήγηση και βοήθεια κατά τη διάρκεια της εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα. Ανδριανή Βαζαίου, Παιδίατρο, Αναπληρώτρια Δ/ντρια Α' Παιδιατρικής Κλινικής και Υπεύθυνη Διαβητολογικού Κέντρου, Νοσ. "Π.&Α.ΚΥΡΙΑΚΟΥ", για την παροχή των δεδομένων από άτομα με ΣΔΤ1 που φέρουν διατάξεις συνεχούς μέτρησης γλυκόζης και αντλίες έγχυσης ινσουλίνης, καθώς και τον κ. Κωνσταντίνο Δελήμπαση και τη κα. Κωνσταντία Ζαρκογιάννη, των οποίων η συμβολή σε θέματα προγραμματισμού, ήταν σημαντική για την ολοκλήρωση της εργασίας μου.

Τέλος, δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την αγάπη και την υποστήριξη που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της φοιτητικής μου ζωής, καθώς και τους φίλους μου που ήταν καθημερινά συμπαραστάτες σε όλη τη φοιτητική μου πορεία.

Κατερίνα Γιώργα

Περίληψη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μια πάθηση που προκαλείται από κληρονομική ή/και επίκτητη ανεπάρκεια στην παραγωγή της ινσουλίνης από το πάγκρεας ή από την αναποτελεσματικότητα της δράσης της. Ανάλογα με το βαθμό ανεπάρκειας στην παραγωγή της ινσουλίνης διακρίνεται σε Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔΤ1), ολική ανεπάρκεια, και Τύπου 2 (ΣΔΤ2), αναποτελεσματικότητα δράσης. Ο ΣΔ αποτελεί σήμερα ένα από τα πιο σοβαρά προβλήματα υγείας παγκοσμίως.

Τα τελευταία χρόνια οι έρευνες επικεντρώνονται προς την ολοκλήρωση του εξωτερικού Τεχνητού Παγκρέατος (ΤΠ) και τη μεταμόσχευση παγκρεατικών νησιδίων από εμβρυονικά βλαστοκύτταρα (Βιοτεχνητό Πάγκρεας - ΒΠ). Το ΤΠ αποτελείται από ένα Σύστημα Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης (ΣΣΜΓ), μια αντλία έγχυσης ινσουλίνης και έναν υπολογιστικό αλγόριθμο ελέγχου, ο οποίος υπολογίζει την απαιτούμενη ποσότητα ινσουλίνης που πρέπει να χορηγηθεί με βάση τα επίπεδα γλυκόζης. Η σχεδίαση, η ανάπτυξη και η βελτιστοποίηση της ακρίβειας των αισθητήρων, που χρησιμοποιούνται στα ΣΣΜΓ αποτελούν καταλυτικά παράγοντα στην ανάπτυξη του ΤΠ.

Η μεταβλητότητα της γλυκόζης είναι μια σημαντική παράμετρος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση κλινικών επιπλοκών σε άτομα με ΣΔ. Η μεταβλητότητα της γλυκόζης δημιουργεί οξειδωτικό στρες και συντελεί στην εμφάνιση των μακρο- και μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ. Μέσω ελέγχου της μεταβλητότητας της γλυκόζης είναι πιθανό να μειωθούν οι επιπλοκές του ΣΔ και να προσδιορισθεί η θεραπεία των ατόμων με ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2. Στόχος της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι η αξιολόγηση της βελτίωσης της μεταβλητότητας της γλυκόζης σε άτομα με ΣΔΤ1 λόγω της χρήσης ΣΣΜΓ. Συγκεκριμένα, σε δεδομένα ατόμων με ΣΔΤ1, υπολογίστηκε ένα σύνολο δεικτών αξιολόγησης μεταβλητότητας γλυκόζης: μέση τιμή, τυπική απόκλιση της μέσης τιμής, συντελεστής διακύμανσης (coefficient of variation), πλήθος υπογλυκαιμιών, πλήθος υπεργλυκαιμιών, μέγιστη τιμή γλυκόζης, ελάχιστη τιμή γλυκόζης, M-Value, ενδοτεταρτημοριακό εύρος (inter-quartile), μέσο πλάτος γλυκαιμικών κορυφών (mean amplitude of glycemic excursions) και ο δείκτης αστάθειας (lability index). Οι δείκτες αντιστοιχούν σε εβδομαδιαίες τιμές και υπολογίστηκαν σε δεδομένα που προέκυψαν από τρία άτομα με ΣΔΤ1 που έφεραν ΣΣΜΓ. Παράλληλα για το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα καταγράφηκε και η τριμηνιαία τιμή της γλυκοζιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρήση του ΣΣΜΓ συντελεί στη βελτίωση της τιμής της μεταβλητότητας της γλυκόζης, το οποίο είναι ενθαρρυντικό για τη μελλοντική εξέλιξη και θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ και την πρόληψη των συνεπειών του.

Λέξεις Κλειδιά

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1, Γλυκαιμικός Έλεγχος, Τεχνητό Πάγκρεας, Αντλία Έγχυσης Ινσουλίνης, Σύστημα Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης, Μεταβλητότητα Γλυκόζης

.

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease resulted from insufficient secretion or reduced action of hormone insulin which is produced by the beta-cells (b-cells) in the pancreas in an area called the islets of Langerhans. DM can be mainly classified into Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) characterized by absent of insulin secretion, and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) characterized by reduced action of insulin. The number of people suffering by DM and its complications has become one of the most serious problems.

In the last years research activities have been focused towards the development of a robust and accurate external Artificial Pancreas (AP) and the successful transplantation of Langerhans islets by stem cell, named Bioartificial Pancreas (BP). The AP combines a continuous glucose monitoring system, an insulin pump for the subcutaneous insulin infusion and a control algorithm, which calculates the optimal insulin infusion rate. The design, development and optimization of the sensor used by the CGMS is a cornerstone of successful development of an AP.

Glucose variability is a clinical significant parameter used by the dialectologists in order to assess the glycaemic control of insulin-treated patients with diabetes. It has become clear that there is a correlation between glycaemic variations and micro- and micro-vascular events. Through control of glucose variability is likely to reduce the complications of DM and to determine the appropriate treatment of individuals with T1DM and T2DM. Aim of the diploma thesis is to assess the improvement of glucose variability in people with T1DM using CGMS. Specifically, the following parameters, suggested in the literature, for describing glucose control have been applied in three time series of glucose data from three people with T1DM: Mean glucose concentration, standard deviation of the mean glucose concentration, coefficient of variation, number of hypoglycemic events, number of hyperglycemic events, maximum and minimum glucose values, M-Value, mean amplitude of glucose excursions, interquartile range, and glucose lability index. These parameters have been estimated every week, while the corresponding measures of hemoglobin A1c have been recorded every three months.

The results showed that the use of CGMS contributes to improvement of glucose variability. That is encouraging for the future extension of the presented work.

Keywords

Type 1 Diabetes Mellitus; Glycaemic Control; Artificial Pancreas; Insulin Pump;
Continuous Glucose Monitoring System; Glucose Variability.

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες	5
Περίληψη	6
Abstract	8
Πίνακας Περιεχομένων	10
Πίνακας Υπέρτιτλων Εικόνων	12
Πίνακας Υπότιτλων Πινάκων	16
Πρόλογος	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	19
1.1 Εισαγωγή	19
1.1.1 Προ-διαβήτης	19
1.1.2 Στατιστικά Στοιχεία για το Σακχαρώδη Διαβήτη	22
1.1.3 Οικονομικά Στοιχεία για το Σακχαρώδη Διαβήτη	22
1.2 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1	26
1.2.1 Αλλοιώσεις του Παγκρέατος	28
1.2.2 Γενετικοί Παράγοντες	28
1.2.3 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες	30
1.3 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2	31
1.3.1 Αντίσταση στην Ινσουλίνη	31
1.3.2 Ανεπάρκεια των β-Κυττάρων	32
1.4 Επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη	33
1.4.1 Βραχυπρόθεσμες Επιπλοκές	33
1.4.2 Μακροπρόθεσμες Επιπλοκές	36
1.5 Διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη και των Άλλων Διαταραχών της Ανοχής της Γλυκόζης	45
1.5.1 Διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη	46
1.5.2 Ομάδες Υψηλού Κινδύνου	47
1.5.3 Ιατρικές Εξετάσεις Διάγνωσης του Σακχαρώδη Διαβήτη	48
1.5.4 Εξέταση για Κετονικά Σώματα	50
1.5.5 Μέτρηση Γλυκοζυλιωμένης Αιμοσφαιρίνης	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	51
2.1 Πρόληψη του Σακχαρώδη Διαβήτη	51

2.2 Γλυκαιμικός Έλεγχος	52
2.3 Μέτρηση Συγκέντρωσης Γλυκόζης	53
2.3.1 Επεμβατικές Διατάξεις Μέτρησης των Επιπέδων Γλυκόζης	53
2.3.2 Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης Επιπέδων Γλυκόζης	55
2.3.3 Μη Επεμβατικές Διατάξεις Μέτρησης Επιπέδων Γλυκόζης	55
2.4 Ινσουλινοθεραπεία	56
2.4.1 Σκευάσματα Ινσουλίνης	56
2.4.2 Σχήματα Ινσουλίνης	57
2.4.3 Πολλαπλές Εγχύσεις Ινσουλίνης	58
2.4.4 Αντλίες Έγχυσης Ινσουλίνης	60
2.4.5 Εισπνεόμενη Ινσουλίνη	63
2.5 Τεχνητό Πάγκρεας	65
2.5.1 Εξωτερικός Τεχνητός Γλυκαιμικός Έλεγχος Κλειστού Βρόχου ή Εξωτερικό Τεχνητό Πάγκρεας	65
2.6 Εσωτερικός Γλυκαιμικός Έλεγχος ή Βιο-τεχνητό Πάγκρεας	73
2.6.1 Βιο-τεχνητό Πάγκρεας	73
2.6.2 Βιο-τεχνητό Πάγκρεας και Τεχνική Μικροενθυλάκωσης	74
2.6.3 Μεταμόσχευση Βλαστικών Κυττάρων	76
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ	79
3.1 Χρήση των Συστημάτων Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης	79
3.2 Τεχνολογίες Συστημάτων Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης	81
3.2.1 Αισθητήρες	81
3.2.2 Ενζυματικοί Ηλεκτροχημικοί Αισθητήρες (Βιοαισθητήρες)	82
3.2.3 Αισθητήρες Βασισμένη στην Αντίστροφη Ιοντοφόριση	83
3.3 Τεχνικές για το Συνεχή Έλεγχο των Επιπέδων Γλυκόζης	85
3.4 Μελλοντικές Τεχνικές για το Συνεχή Έλεγχο των Επιπέδων Γλυκόζης	87
3.4.1 Μη-Επεμβατικές Τεχνικές	87
3.5 Εμπορικά Διαθέσιμα Συστήματα Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης	88
3.5.1 Gurdian Real-Time Continuous Glucose Monitoring System της MiniMed της Medtronic	89
3.5.2 GlucoDay της Menarini Diagnostics	90
3.5.3 GlucoWatch G2 Biographer – GW2B	90
3.5.4 Abbot Freestyle Navigator	92
3.5.5 Αξιολόγηση των Συστημάτων Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης	94

3.6 Περιορισμοί στα Διαθέσιμα Συστήματα Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης	96
3.7 Συμπεράσματα	97
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΟΣΟΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ	98
4.1 Μεταβλητότητα Γλυκόζης Αίματος	98
4.2 Έλεγχος της Μεταβλητότητας της Γλυκόζης σε Δεδομένα από το ΣΣΜΓ	98
4.3 Μαθηματικό Υπόβαθρο	99
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ	105
5.1 Δεδομένα	105
5.2 Αποτελέσματα	106
5.2.1 Αποτελέσματα για A1	107
5.2.2 Αποτελέσματα για A2	109
5.2.3 Αποτελέσματα για A3	110
5.2.4 Σύγκριση ΣΣΜΓ και ΣΤΜΓ	111
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ	117
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	119
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	125

Πίνακας Υπέριτλων Εικόνων

Εικόνα 1.1: <i>Αύξηση του πληθυσμού που πάσχει από ΣΔ, στις αναπτυγμένες και στις αναπτυσσόμενες χώρες αντίστοιχα</i>	23
Εικόνα 1.2: <i>Πληθυσμός με ΣΔ 2000-2030</i>	25
Εικόνα 1.3: <i>Στάδια της ανάπτυξης του ΣΔΤ1</i>	27
Εικόνα 1.4: <i>Αιτιολογία του ΣΔΤ1</i>	27
Εικόνα 1.5: <i>Ο ΣΔΤ1 προκαλείται από την προοδευτική απώλεια των β-κυττάρων, οφειλόμενη σε χρόνια φλεγμονή και καταστροφή των νησιδίων (νησιδίτιδα), όπως φαίνεται στην ιστολογική αυτή τομή από νεοδιαγνωσθέντα διαβητικό</i>	28
Εικόνα 1.6: <i>Αντισώματα κατά των κυττάρων νησιδίων του παγκρέατος σε άτομο με ΣΔΤ1 μπορούν να ανιχνευθούν με έμμεσο ανοσοφθορισμό</i>	29
Εικόνα 1.7: <i>Κυτταρικός τρόπος δράσης της ινσουλίνης στο μεταβολισμό της γλυκόζης. IRSs=υπόστρωμα υποδοχέα ινσουλίνης, MAP= πρωτεΐνη ενεργοποιούμενη από μιτογόνο, RAS=μεμβρανική πρωτεΐνη που προσδένει GTP</i>	32
Εικόνα 1.8: <i>Οι επιδράσεις της αντίστασης στην ινσουλίνη και της υπεργλυκαιμίας στο ΣΔΤ2</i>	32
Εικόνα 1.9: <i>Αδυναμία των β-κυττάρων να αντισταθμίσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη σε άτομα με ΣΔΤ2</i>	33
Εικόνα 1.10: <i>Χαρακτηριστικά της προχωρημένης διαβητικής νόσου των οφθαλμών. (α) Αιμοραγία υαλοειδούς σώματος. (β) Ινώδης αμφιβληστροειδίτιδα. (γ) Ταινίες έλξης του υαλώδους σώματος. (δ) Ερύθρωση ίριδας</i>	40
Εικόνα 1.11: <i>Αλληλεπίδραση της αγγειακής ανεπάρκειας και της νευροπάθειας στην ανάπτυξη λοίμωξης της γάγγραινας του «διαβητικού ποδιού»</i>	45
Εικόνα 1.12: <i>Αρθροπάθεια Charcot της άρθρωσης του αστραγάλου λόγω εκφύλισης της άρθρωσης και της διαταραχής της ροής του αίματος στα οστά, οφειλόμενης στην αυτόνομη νευροπάθεια</i>	45
Εικόνα 1.13: <i>Κριτήρια για τη διάγνωση ΣΔ</i>	47
Εικόνα 2.1: <i>(α) Εξέταση της γλυκόζης του αίματος στο σπίτι με απλή ταινία (strip) (β) Συσκευή αυτομέτρησης, όπου η λήψη αίματος γίνεται από το δάκτυλο του χεριού του διαβητικού. Γενικότερα, η επεμβατική αυτομέτρηση αποτελεί μια επώδυνη διαδικασία</i>	54
Εικόνα 2.2: <i>Γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να επιτευχθεί με δυο ενέσεις ημερησίως ινσουλίνης βραχείας και ενδιάμεσης δράσης (πάνω) ή τρεις ενέσεις ινσουλίνης βραχείας δράσης κατά τα γεύματα και μία ένεση ινσουλίνης ενδιάμεσης ή μακράς δράσης πριν το βραδινό ύπνο (κάτω)</i>	58
Εικόνα 2.3: <i>(α) Φιαλίδια ινσουλίνης με μικρή πλαστική σύριγγα μιας χρήσης. (β) Σύστημα στυλό προγεμισμένο με Humalog. (δ) Προγεμισμένο στυλό μίας χρήσης για ένεση Actrapid (διαλυτής) και Insulatard ισοφανικήςινσουλίνης. (δ) Θέσεις υποδόριας ένεσης της ινσουλίνης</i>	59
Εικόνα 2.4: <i>Τα τμήματα από τα οποία αποτελείται η αντλία έγχυσης ινσουλίνης</i>	60
Εικόνα 2.5: <i>Ποσοστά μείωσης των υπογλυκαιμιών με χρήση αντλίας έγχυσης ινσουλίνης και εγχύσεων με το συμβατικό τρόπο</i>	62
Εικόνα 2.6: <i>Συσκευή εισπνεόμενης ινσουλίνης EXUBERA των εταιριών Aventis- Pfizer</i>	64

Εικόνα 2.7: Σχηματικό διάγραμμα του τεχνητού παγκρέατος	65
Εικόνα 2.8: α)1) αισθητήρας συνεχούς μέτρησης των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος 2) τα δεδομένα μεταφέρονται σε έναν υπολογιστή για την εξαγωγή της απαιτούμενης δόσης της ινσουλίνης 3) η αντλία ινσουλίνης εγγείει την απαιτούμενη ποσότητα.β) Ο αισθητήρας, ο οποίος θα ελέγχει συνεχώς τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, η αντλία έγχυσης ινσουλίνης, και το υπολογιστικό σύστημα, το οποίο θα υπολογίζει την απαραίτητη ποσότητα ινσουλίνης που πρέπει να χορηγηθεί	66
Εικόνα 2.9: Το σχηματικό διάγραμμα ενός PID ελεγκτή	69
Εικόνα 2.10: Σχηματικό διάγραμμα ενός εσωτρικού μοντέλου ελέγχου. Ένα μοντέλο προσομοίωσης προβλέπει συνεχώς τα επίπεδα γλυκόζης αίματος, Η διαφορά μεταξύ της μετρούμενης γλυκόζης και πρότυπης πρόβλεψης ανατροφοδοτείται (feedback) στον ελεγκτή. Πλήθος μεταβλητών μπορούν να προσδιοριστούν χρησιμοποιώντας αυτή τη βασική ιδέα	70
Εικόνα 2.11: Τα αποτελέσματα προσομοίωσης που επεξηγούν τη διαφορική απόκριση στον ελεγκτή γλυκόζης, την περίπτωση που οι ελεγκτές βασισμένοι σε μοντέλα χρησιμοποιούνται για να παρουσιάσουν ένα υγιές πάγκρεας. Το πρώτο γράφημα παρουσιάζει την αλλαγή επιπέδων της γλυκόζης. Το δεύτερο γράφημα παρουσιάζει την απόκριση ινσουλίνης για έναν πρώτης τάξης (first-order) ελεγκτή βασισμένο σε μοντέλο. Το τρίτο γράφημα παρουσιάζει την απόκριση ινσουλίνης για έναν δεύτερης τάξης (second-order) ελεγκτή βασισμένο σε μοντέλο. Το τέταρτο γράφημα παρουσιάζει την απόκριση ινσουλίνης για έναν τρίτης τάξης (third-order) ελεγκτή βασισμένο σε μοντέλο	71
Εικόνα 2.12: Νησίδια του Παγκρέατος [24]	73
Εικόνα 2.13: Ανοσοαπομονωμένα νησίδια με (α) θαλάμους διάχυσης μεμβρανών (μακροενθλάκωση) και (β) μικροενθλάκωση	74
Εικόνα 2.14: Βελτίωση της κατάστασης της υγείας των ατόμων με ΣΔ με τη χρήση της θεραπευτικής αγωγής μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων	77
Εικόνα 2.15: Αποτελέσματα της θεραπευτικής αγωγής μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων στους διαβητικούς που έπασχαν από νευροπάθεια	78
Εικόνα 3.1: Σύγκριση των επιπέδων γλυκόζης όπως αυτά έχουν προκύψει από δύο διαφορετικά συστήματα μέτρησης. Η μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στο συμβατικό σύστημα μέτρησης της γλυκόζης του αίματος, ενώ η μπλέ γραμμή αντιστοιχεί στο ΣΣΜΓ [62]	80
Εικόνα 3.2: Σχηματικό διάγραμμα που παρουσιάζει τα κύρια συστατικά ενός βιοαισθητήρα. (α) Ο βιοκαταλύτης μετατρέπει το υπόστρωμα σε προϊόν (β) ο μετατροπέας μετατρέπει την αντίδραση σε ένα ηλεκτρικό σήμα (γ) η έξοδος από το μετατροπέα εισάγεται σε έναν ανιχνευτή, στη συνέχεια σε έναν επεξεργαστή (δ) και τέλος εμφανίζεται (ε)	83
Εικόνα 3.3: Το ΣΣΜΓ GlucoWatch Biographer	84
Εικόνα 3.4: Διάφορες τεχνικές για το συνεχή έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης ISF = interstitial fluid (υποδόριος χώρος)	86
Εικόνα 3.5: Μη επεμβατικός τρόπος μέτρησης των επιπέδων της γλυκόζης	87
Εικόνα 3.6: Σχηματική απεικόνιση του Guardian-RT	89
Εικόνα 3.7: (α) Το GW2B εξάγει περισσότερες μετρήσεις από τα συμβατικά συστήματα μέτρησης γλυκόζης. (β) Τα τμήματα από τα οποία αποτελείται ο αισθητήρας του GW2B	92

Εικόνα 5.1: Γραφική αναπαράσταση των 5000 πρώτων καταγραφών γλυκόζης από το ΣΣΜΓ του α) Α1, β) Α2 και γ) Α3. 107

Εικόνα 5.2: Η ΜΤ και ΤΑ, όπως έχουν προκύψει από δύο διαφορετικά συστήματα μέτρησης. Η κόκκινη γραμμή αντιστοιχεί στη ΤΑ, ενώ η μπλε γραμμή αντιστοιχεί στη ΜΤ. Η τιμή της τυπικής απόκλισης προκύπτει πάνω από τη τιμή της ΜΤ, δηλαδή σε κάθε περίπτωση φαίνεται η απόσταση μεταξύ μέσης τιμής και τυπικής απόκλισης 111

Εικόνα 5.3: Είναι εμφανές ότι το ΣΣΜΓ ανιχνεύει περισσότερες υπογλυκαιμίες και υπεργλυκαιμίες. Παρατηρούμε όμως ότι είναι περισσότερο ευαίσθητο στις υπεργλυκαιμίες . 112

Εικόνα 5.4: Αναπαράσταση των μέγιστων και ελάχιστων τιμών για κάθε διαβητικό. 113

Εικόνα 5.5: Στην παραπάνω Εικόνα παρατηρούμε το συνελεστή μεταβλητότητας (Coefficient of Variation-CV) όπως διαμορφώνεται κατά τη διάρκεια των δεκατριών εβδομάδων. Όπως φαίνεται και παραπάνω, έχει πιο μικρές τιμές με τη χρήση του ΣΣΜΓ, που σημαίνει ότι έχουμε καλύτερη ομοιογένεια. 114

Εικόνα 5.6: Το ενδοτεταρτημοριακό εύρος και ο δείκτης αστάθειας κατά τη διάρκεια της μελέτης. Όπως προκύπτει και από την παραπάνω αναπαράσταση το ΣΣΜΓ παρέχει μικρό επίπεδο μεταβλητότητας. 115

Εικόνα 5.7: Αναπαράσταση των τιμών των δεικτών ΜΠΓΚ και Μ - Τιμή για κάθε διαβητικό στο χρονικό διάστημα των τριών εβδομάδων. 116

Πίνακας Υπότιτλων Πινάκων

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1: Άλλες ειδικές μορφές ΣΔ	21
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2: Οι χώρες με το μεγαλύτερο αριθμό ατόμων με ΣΔ	24
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.3: Αριθμός ατόμων με ΣΔ παγκοσμίως	24
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.4: Μελλοντικές εκτιμήσεις για την αύξηση των ατόμων με ΣΔ	24
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.5: Χαρακτηριστικά του ΣΔΤ1	28
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.6: Γενετικοί παράγοντες κινδύνου συνδεδεμένοι με τον αυτοάνοσο ΣΔΤ1	30
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.7: Περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορεί να πυροδοτήσουν την ανάπτυξη του ΣΔΤ1	31
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.8: Κλινικά χαρακτηριστικά της υπογλυκαιμίας	34
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.9: Παράγοντες που προκαλούν το διαβητικό κόμμα	36
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.10: Επιπλοκές του ΣΔ	37
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.11: Ταξινόμηση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και οι συνοδές οφθαλμικές αλλοιώσεις	38
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.12: Εξέλιξη της νεφρικής νόσου σε ασθενείς με ΣΔΤ1	41
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.13: Διαταραχές παρατηρούμενες στην αυτόνομη νευροπάθεια	43
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.14: Σχετικοί κίνδυνοι καρδιαγγειακής νόσου σε διαβητικούς σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα, ηλικίας 35-64 ετών	43
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.15: Κλινικές εκδηλώσεις του ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2	46
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.16: Ταξινόμηση ανάλογα με τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα	49
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.17: Διαγνωστικά κριτήρια για τον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα μετά από φόρτιση με γλυκόζη από το στόμα	50
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1: Σκευάσματα ινσουλίνης	57
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2: Αντλίες ινσουλίνης που υπάρχουν στη διεθνή αγορά	62
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1: Χαρακτηριστικά των διαθέσιμων ΣΣΜΓ	88
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.2: Διαθέσιμα ΣΣΜΓ	93
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.1: Τιμές του δείκτη ΜΠΑΚ	102
Πίνακας 5.1: Στατιστικά του συνόλου των δεδομένων γλυκόζης των τριών ατόμων με ΣΔΤ1	105
Πίνακας 5.2: Τιμές Δεικτών για τον A1 στα δεδομένα γλυκόζης αίματος από ΣΤΜΓ	108
Πίνακας 5.3: Τιμές Δεικτών για τον A1 στα δεδομένα γλυκόζης αίματος από ΣΣΜΓ	108
Πίνακας 5.4: Τιμές Δεικτών για τον A2 στα δεδομένα γλυκόζης αίματος από ΣΤΜΓ	109
Πίνακας 5.5: Τιμές Δεικτών για τον A1 στα δεδομένα γλυκόζης αίματος από ΣΣΜΓ	109
Πίνακας 5.6: Τιμές Δεικτών για τον A3 στα δεδομένα γλυκόζης αίματος από ΣΤΜΓ	110
Πίνακας 5.7: Τιμές Δεικτών για τον A3 στα δεδομένα γλυκόζης αίματος από ΣΣΜΓ	110

Πρόλογος

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί ένα σοβαρό παγκόσμιο πρόβλημα, καθώς ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν αυξάνεται συνεχώς. Έρευνες δείχνουν ότι ο αριθμός των διαβητικών σε δεκαπέντε (15) χρόνια θα φτάσει τα τριακόσια (300) εκατομμύρια. Ελπίδα για τα άτομα με ΣΔ αποτελούν τα νέα συστήματα συνεχούς μέτρησης γλυκόζης, καθώς και νέες αντλίες έγχυσης ινσουλίνης, οι οποίες πραγματοποιούν εγχύσεις ανα τακτά χρονικά διαστήματα και περιλαμβάνουν μηχανισμούς προσεγγιστικής εκτίμησης του απαιτούμενου καταλληλότερου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης.

Στο Κεφάλαιο 1 παρουσιάζονται στοιχεία του ΣΔ, οι βασικοί τύποι του και οι βραχυχρόνιες και μακροχρόνιες επιπλοκές του. Δίνεται έμφαση στις υπογλυκαιμίες και υπεργλυκαιμίες και στο διαβητικό κώμα. Επίσης γίνεται αναφορά στους τρόπους διάγνωσης του ΣΔ, καθώς και στις μεθοδολογίες ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζεται τα τελευταία χρόνια για τα Συστήματα Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης (ΣΣΜΓ) και για τα συστήματα χορήγησης της απαιτούμενης ινσουλίνης. Στόχος είναι η ανάπτυξη ΣΣΜΓ όσο το δυνατό λιγότερο επεμβατικών, πιο ακριβή, αξιόπιστων και με μεγάλο χρόνο ζωής. Στο Κεφάλαιο 2 γίνεται αναφορά τόσο στις νέες μεθοδολογίες μέτρησης των επιπέδων γλυκόζης, όσο και στις μεθόδους χορήγησης ινσουλίνης. Παρουσιάζονται αναλυτικά οι επεμβατικές, οι ελάχιστα επεμβατικές, καθώς και οι μη επεμβατικές μέθοδοι. Στη συνέχεια του κεφαλαίου παρουσιάζονται τα σχήματα της ινσουλίνης, οι μορφές της και οι τρόποι έγχυσης. Τέλος, γίνεται σύντομη αναφορά της αρχιτεκτονικής του εξωτερικού τεχνητού γλυκαιμικού ελέγχου κλειστού βρόγχου ή «Τεχνητό Πάγκρεας», καθώς και του γλυκαιμικού ελέγχου μέσω της μεταμόσχευσης παγκρεατικών νησιδίων ή «Βιοτεχνητό Πάγκρεας».

Όπως προαναφέρθηκε τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί τα ΣΣΜΓ. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα ΣΣΜΓ επιτρέπουν την καλύτερη παρακολούθηση της μεταβολής των επιπέδων της γλυκόζης, βελτιώνουν το γλυκαιμικό έλεγχο (καλύτερη τιμή γλυκοζιωμένης αιμοσφαιρίνης) είτε σε συνδυασμό με ενέσιμη ινσουλίνη ή με χρήση αντλιών έγχυσης ινσουλίνης. Οι βασικές αρχές αυτών των συστημάτων αποτελούν αντικείμενο του Κεφαλαίου 3. Συγκεκριμένα, στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται οι βασικές αρχές των ΣΣΜΓ, οι τεχνολογίες που είναι εμπορικά διαθέσιμες, οι μέθοδοι αξιολόγησης της απόδοσής τους, καθώς και περιορισμοί και προβληματισμοί για αδυναμίες αυτών των συστημάτων. Επίσης παρουσιάζονται οι νέες τάσεις και τεχνικές μη επεμβατικών ΣΣΜΓ, οι οποίες είναι ακόμη σε πρώιμο στάδιο, όμως αναμένεται τα τελευταία χρόνια να εξελιχθούν περισσότερο.

Στο Κεφάλαιο 4 παρουσιάζεται το υλικό και η εφαρμοζόμενη μεθοδολογία. Συγκεκριμένα οι δείκτες που υπολογίστηκαν είναι: Μέση Τιμή (ΜΤ), Τυπική Απόκλιση της μέσης τιμής (ΤΑ), Συντελεστής Διακύμανσης (ΣΔ), πλήθος υπογλυκαιμιών, πλήθος υπεργλυκαιμιών, μέγιστη τιμή γλυκόζης (ΜΑΧ), ελάχιστη τιμή γλυκόζης (ΜΙΝ), M-Value, ενδοτεταρτημοριακό εύρος (ΕΕ), μέσο πλάτος γλυκαιμικών κορυφών (ΜΠΓΚ) και ο δείκτης αστάθειας (ΔΑ). Οι δείκτες αντιστοιχούν σε εβδομαδιαίες τιμές και υπολογίστηκαν σε δεδομένα που προέκυψαν από τρία άτομα με ΣΤΔ1 που έφεραν ΣΣΜΓ. Γίνεται αναλυτική αναφορά στους παραπάνω δείκτες αξιολόγησης των ΣΣΜΓ, και παρουσιάζεται ο τρόπος υπολογισμού του κάθε δείκτη, καθώς και η φυσική σημασία του καθένα από αυτούς.

Στο Κεφάλαιο 5 γίνεται αναλυτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων της εφαρμοζόμενης μεθοδολογίας με τη χρήση πινάκων και γραφικών παραστάσεων και αξιολόγηση των ΣΣΜΓ με βάση τις τιμές των δεικτών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ΣΣΜΓ, παρέχει μεγαλύτερη ακρίβεια στις μετρήσεις και καλύτερη ευαισθησία στις επικίνδυνες υπογλυκαιμίες και υπεργλυκαιμίες, οι οποίες είναι υπεύθυνες για τις σοβαρές επιπλοκές στο διαβητικό.

Τέλος, στο Κεφάλαιο 6 αναφέρονται τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την παρούσα πτυχιακή εργασία. Παρουσιάζονται οι προβληματισμοί και οι δυσκολίες που εξακολουθούν να υπάρχουν, καθώς και οι βελτιώσεις και οι μελλοντικές προοπτικές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Στο Κεφάλαιο 1 παρουσιάζονται στοιχεία της ασθένειας του **Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ)**, οι βασικοί τύποι του, στατιστικά στοιχεία, μακροχρόνιες και βραχυχρόνιες επιπλοκές, καθώς και οι τρόποι διάγνωσης της ασθένειας.

1.1 Εισαγωγή

Ο ΣΔ είναι μία πάθηση κατά την οποία το σώμα δεν παράγει ή δε χρησιμοποιεί σωστά την **ινσουλίνη**. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας –ΠΟΥ (World Health Organization – WHO) ο ΣΔ είναι μία χρόνια πάθηση που προκαλείται από κληρονομική ή/και επίκτητη ανεπάρκεια στην παραγωγή της ινσουλίνης από το πάγκρεας, ή από την αναποτελεσματικότητα της δράσης της παραγόμενης ινσουλίνης [8]. Η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη που απαιτείται για τον **μετασχηματισμό του σακχάρου, του αμύλου και άλλων τροφών** σε ενέργεια, απαραίτητη για την καθημερινή μας ζωή. Η μη ικανοποιητική δράση της ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα, οι οποίες με τη σειρά τους προκαλούν βλάβες σε πολλά από τα συστήματα του ανθρώπου, και πιο συγκεκριμένα στα αιμοφόρα αγγεία και στα νεύρα [9]. Οι ακριβείς **αιτίες** που προκαλούν το ΣΔ σχετίζονται με γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως διατροφικές συνήθειες και άθληση [1].

Ο ΣΔ αναφέρεται για πρώτη φορά στον πάπυρο Ebers, πριν από 3.500 χρόνια. Παρόλα αυτά, τα αίτιά του παρέμεναν άγνωστα μέχρι τον 20ο αιώνα. Πριν από το 1920 η μοναδική αντιμετώπιση ήταν η εφαρμογή διαιτολογίου χωρίς υδατάνθρακες και πλούσιου σε πρωτεΐνες. Η επιβίωση των περισσότερων διαβητικών ατόμων υπό αυτές τις συνθήκες δεν ήταν μεγαλύτερη του ενός έτους. Στα τέλη του 18ου αιώνα εμφανίστηκαν ενδείξεις ότι το πάγκρεας είναι πιθανόν να σχετίζεται με το ΣΔ. Το 1889 πειράματα του Minkowski και von Mering έδειξαν ότι η αφαίρεση του παγκρέατος στους σκύλους προκαλεί συμπτώματα αρχικού ΣΔ (πολυουρία, πολυδιψία και απώλεια βάρους), ενώ στη συνέχεια καταλήγουν σε θάνατο. Το 1870, ο Paul Langerhans, περιέγραψε στη διδακτορική του διατριβή, τα νησίδια του παγκρέατος που αργότερα, προς τιμήν του, πήραν το όνομά του. Το 1910 οι Sharpey και Shafer από το Εδιμβούργο μελέτησαν τα ειδικά κύτταρα του παγκρέατος (νησίδια του Langerhans) και υπέθεσαν ότι από το πάγκρεας των διαβητικών μπορεί να λείπει μια ουσία, την οποία πρότειναν να ονομαστεί «ινσουλίνη».

Το **1922** χορηγήθηκε η πρώτη ένεση ινσουλίνης, ενώ η πρώτη παραγωγή αντιβιοτικού δισκίου έγινε το **1920**. Το **1995** κυκλοφόρησαν οι «αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης» μια κατηγορία **αντιβιοτικών**, τα οποία ελαττώνουν τη διάσπαση και την απορρόφηση των υδατανθράκων από το έντερο. Στη συνέχεια ακολουθεί μια περίοδος η οποία μπορεί να χαρακτηριστεί και «Περίοδος ανακάλυψης των γλυκομετρητών» [2].

Ο ΣΔ αναγνωρίζεται σήμερα ως μείζον παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Σε όλο τον κόσμο εκτιμάται ότι περίπου 150 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από ΣΔ. Ο επιπολασμός της νόσου συνεχώς αυξάνει, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς αυτές δυτικοποιούνται. Υπολογίζεται ότι το 2025 θα υπάρχουν παγκοσμίως περίπου 250 έως 300 εκατομμύρια άτομα με ΣΔ.

Αναγνωρίζονται **τέσσερις κύριοι τύποι ΣΔ**.

- **Ο ΣΔ Τύπου 1 (ΣΔΤ1)**, γνωστός παλαιότερα και ως ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ. Ο ΣΔΤ1 ευθύνεται για το 3-25% των περιπτώσεων, ανάλογα με την εθνικότητα. Πολλές αλλά όχι όλες οι περιπτώσεις οφείλονται σε ανοσολογική καταστροφή των β-κυττάρων.
- **Ο ΣΔ Τύπου 2 (ΣΔΤ2)**, γενικότερα και ως μη ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ, ευθύνεται για το 75-90% των περιπτώσεων ανάλογα με την εθνική καταγωγή. Υπάρχει σειρά αιτιών, για παράδειγμα ο διαβήτης μπορεί να οφείλεται κυρίως σε αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης ή να είναι το αποτέλεσμα ανωμαλίας έκκρισης της ινσουλίνης με ελαφρά αντίσταση σε αυτή.
- **Άλλοι ειδικοί τύποι** είναι περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει γνωστή ειδική γενετική ανωμαλία ή ο διαβήτης οφείλεται σε άλλη παθολογική κατάσταση ή στη λήψη κάποιου φαρμάκου (Πίνακας 1.1). Η ομάδα αυτή ευθύνεται για το 1-10% των περιπτώσεων και πάλι ανάλογα με τον εξεταζόμενο πληθυσμό.
- **Ο ΣΔ της κύησης**, εμφανίζεται σε έγκυες γυναίκες, οι οποίες δεν είχαν ποτέ διαβήτη πριν την εγκυμοσύνη, αλλά εμφάνισαν υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κυρίως κατά το τελευταίο τρίμηνο αυτής. Ο διαβήτης της κύησης έχει επιπτώσεις σε περίπου 4% όλων των εγκύων γυναικών, ενώ εκτιμάται ότι περίπου 135.000 περιπτώσεις ΣΔ της κύησης εμφανίζονται στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) κάθε έτος [1][4].

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1: Άλλες ειδικές μορφές ΣΔ

Γενετικές ανωμαλίες των β-κυττάρων	Λοιμώξεις
- Ηπατικός πυρηνικός παράγοντας 4 (MODY 1)	- Συγγενής ερυθρά
- Γλυκοκινάση (MODY 2)	Ενδοκρινοπάθειες
- Ηπατικός πυρηνικός παράγοντας 1α (MODY 3)	- Μεγαλακρία
- Παράγοντας που εξωθεί την ινσουλίνη 1 (MODY 4)	- Σύνδρομο Cushing
- Ηπατικός πυρηνικός παράγοντας 1β (MODY 5)	- Φαιοχρωματοκύτωμα
- Μιτοχονδριακή t.RNA λευκίνη (MIDD)	- Υπερθυρεοειδισμός
	Φαρμακευτικές
	- Κορτικοστεροειδή
	- Θειαζίδες
	- β- Αποκλειστές
	- Πενταμιδίνη
	- Αναστολές της πρωτεάσης
Γενετικές ανωμαλίες της δράσης της ινσουλίνης	Γενετικά Σύνδρομα
- Αντίσταση στην ινσουλίνη τύπου A	Σύνδρομο Down
- Σύνδρομο Donohue (Iprehaunism)	Σύνδρομο Turner
- Λιποατροφικός ΣΔ	Μυοτονική δυστροφία
Παγκρεατικές ανωμαλίες	
- Παγκρετεκτομή	
- Χρόνια παγκρεατίτιδα	
- Καρκίνωμα	
- Αιμοχρωμάτωση	
- Κυστική ίνωση	MODY=maturity-onset diabetes of youth (νεανικός διαβήτης με έναρξη στην ώριμη ηλικία)

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικές αλλαγές για την αντιμετώπιση του ΣΔ, οι οποίες επικεντρώνονται στη βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου, δηλαδή τη τακτική μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης και την πραγματοποίηση εγχύσεων ινσουλίνης τρεις και τέσσερις φορές την ημέρα. Για αυτό το λόγο υπάρχουν αντίστοιχες συσκευές αυτομέτρησης, με τις οποίες ο ασθενής μετρά τις τιμές της γλυκόζης στο αίμα, συνήθως πριν από κάθε γεύμα. Στη συνέχεια με βάση τον εξατομικευμένο πίνακα διαιτολογίου, ο οποίος έχει ρυθμιστεί από τον ιατρό που τον παρακολουθεί, αποφασίζει ο ίδιος ο ασθενής τις απαιτούμενες δόσεις ινσουλίνης που θα λάβει.

Σε διάφορες μελέτες [60][61] που έχουν πραγματοποιηθεί έχει προκύψει, ότι η βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου προσφέρει πολλά οφέλη. Συγκεκριμένα είναι εφικτό με τον πολύ καλό μεταβολικό έλεγχο να μειώσουμε σε μεγάλο βαθμό τη συχνότητα των μικροαγγειακών επιπλοκών, ή όταν αυτές συμβαίνουν, να καθυστερήσουμε την εξέλιξή τους. Η πρόληψη της μακροαγγειοπάθειας παραμένει μια μεγάλη πρόκληση και η «επιθετική» αντιμετώπιση όχι μόνο του ΣΔ αλλά και των άλλων προδιαθεσικών παραγόντων που αποτελεί πλέον το κανόνα. Τέλος η καλύτερη κατανόηση των

παθογενετικών μηχανισμών του διαβητικού μεταβολικού συνδρόμου δίνουν ελπίδες για την επιμήκυνση του προσδόκιμου επιβίωσης των ατόμων με διαβήτη, με καλή ποιότητα ζωής και κύριο στόχο την πρόληψη των επιπλοκών. Στις επόμενες ενότητες ιδιαίτερη έμφαση θα δοθεί στις περιπτώσεις ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2, ενώ η μελέτη της παρούσας πτυχιακής εργασίας εστιάζεται στην ανάλυση δεδομένων από άτομα με ΣΔΤ1.

1.1.1 Προ-διαβήτης

Προτού οι άνθρωποι εμφανίσουν το ΣΔΤ2, σχεδόν πάντα έχουν «προ-διαβήτη» και είναι περιπτώσεις στις οποίες τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος είναι υψηλότερα από τα κανονικά αλλά όχι ακόμα αρκετά υψηλά ώστε να γίνει διάγνωση για ΣΔΤ2. Υπάρχουν 54 εκατομμύρια άνθρωποι στις ΗΠΑ που έχουν προ-διαβήτη. Σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα μακροπρόθεσμη βλάβη μπορεί να προκληθεί στο σώμα και κυρίως προβλήματα στη καρδιά και στο κυκλοφορικό σύστημα, όταν κάποιος βρίσκεται σε προ-διαβήτη.

Έρευνα έχει δείξει, ότι αν σε κάποιον που έχει γίνει διάγνωση ότι έχει προ-διαβήτη ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα για τη διαχείριση της γλυκόζης του αίματος, τότε υπάρχουν πιθανότητες ο ΣΔΤ2 να μην εμφανισθεί ποτέ [1].

1.1.2 Στατιστικά Στοιχεία για το ΣΔ

Ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από ΣΔ στις ΗΠΑ έφτασε στα 24 εκατομμύρια [29]. Παρατηρήθηκε αύξηση των ατόμων που έπασχαν μεγαλύτερη των 3 εκατομμυρίων σε δύο χρόνια μόνο στις ΗΠΑ. Σύμφωνα με νέες εκτιμήσεις που πραγματοποιήθηκαν το 2007 και δημοσιεύθηκαν πρόσφατα από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) σχεδόν το 8% του πληθυσμού στις ΗΠΑ έχει ΣΔ, ενώ πριν λίγα χρόνια το ποσοστό κυμαίνονταν στο 2-7%.

Εκτός από τους 24 εκατομμύρια διαβητικούς, άλλοι 57 εκατομμύρια άνθρωποι υπολογίζεται ότι έχουν προ-διαβήτη. Ο αριθμός των ατόμων που δε γνώριζε ότι είχε τη νόσο μειώθηκε κατά 5% (από 30 σε 25 %) κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων ετών. Πριν μερικά χρόνια 6,2 εκατομμύρια άνθρωποι (το ένα τρίτο σχεδόν) δε γνώριζαν ότι έχουν ΣΔ [4][29].

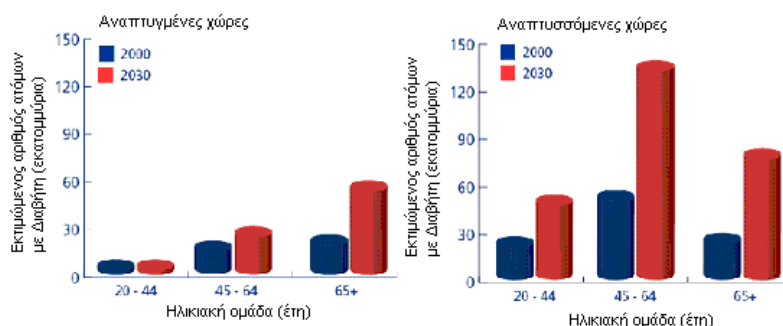
Μεταξύ των ενηλίκων, ο ΣΔ αυξήθηκε σε άνδρες, γυναίκες και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, αλλά δυσανάλογες εξακολουθούν να είναι οι επιπτώσεις στους ηλικιωμένους. Σχεδόν 25% του πληθυσμού 60 ετών και άνω έχουν ΣΔ. Επίσης υπάρχουν διαφορές μεταξύ των εθνικών ομάδων και των μειονοτικών πληθυσμών συμπεριλαμβανομένων των Αμερικανών ιθαγενών, των Αφρικανικής καταγωγής και των Λατινο-αμερικάνων.

Συγκεκριμένα το ποσοστό των ατόμων με ΣΔ ήταν υψηλότερο μεταξύ των Αμερικανών ιθαγενών και των ντόπιων της Αλάσκας (16.5 %). Στη συνέχεια ακολουθούσαν οι Αφρικανικής Καταγωγής (11.8 %) και οι Λατινο-αμερικάνοι (10.4 %), στους οποίους περιλαμβάνονται ποσοστά από το Πουέρτο Ρίκο (12.6%), Μεξικάνοι της Αμερικής (11.9%) και Κουβανοί (8.2%).

Να σημειωθεί το γεγονός, ότι ο αριθμός των ατόμων που είχε ΣΔ αλλά δε το γνώριζε μειώθηκε, αποτελεί ένδειξη ότι οι άνθρωποι είναι περισσότερο ενημερωμένοι και έτοιμοι να διαχειριστούν το ΣΔ και τις επιπλοκές του στις ΗΠΑ [29].

Από τα παραπάνω στατιστικά διαπιστώνεται ότι ο γενικός πληθυσμός αν και εμφανίζεται περισσότερο συνειδητοποιημένος, ο αριθμός των ατόμων με ΣΔ αυξάνεται.

Ο αριθμός των ατόμων παγκοσμίως με ΣΔ το 2004 έφτανε τα 170 δισεκατομμύρια και εκτιμάται ότι το 2030 θα διπλασιαστεί, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 1.3. Το ποσοστό είναι υψηλότερο στις αναπτυγμένες σε σχέση με τις αναπτυσσόμενες χώρες, στις οποίες εκτιμάται μεγαλύτερη αύξηση. Συγκεκριμένα θα υπάρξει αύξηση 42% (από 51 σε 72 εκατομμύρια) στις αναπτυγμένες χώρες και μια αύξηση 170% (από 84 σε 228 εκατομμύρια) στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπως παρουσιάζεται και στην εικόνα Εικόνα 1.1. Κατά συνέπεια, μέχρι το έτος 2025, το 75% των ατόμων με ΣΔ θα κατοικεί στις αναπτυσσόμενες χώρες, σε σύγκριση με 62% το 1995. Επίσης οι χώρες με το μεγαλύτερο αριθμό ατόμων με ΣΔ είναι, και εκτιμάται ότι θα είναι και το 2030, η Ινδία, η Κίνα, και οι ΗΠΑ όπως φαίνεται και στους Πίνακες 1.2 και 1.4 [3][29]. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, η πλειοψηφία των ανθρώπων με ΣΔ είναι στην ηλικιακή ομάδα των 45-64 ετών. Στις αναπτυγμένες χώρες, η πλειοψηφία των ανθρώπων με ΣΔ είναι > ή =65 ετών. Οι γυναίκες με διαβήτη είναι περισσότερες από τους άνδρες, ειδικά στις αναπτυγμένες χώρες. Στο μέλλον, ο διαβήτης θα συγκεντρωθεί όλο και περισσότερο στις αστικές περιοχές [5].



Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ)

Εικόνα1.1: Αύξηση του πληθυσμού που πάσχει από ΣΔ, στις αναπτυγμένες και στις αναπτυσσόμενες χώρες αντίστοιχα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2: Οι χώρες με το μεγαλύτερο αριθμό ατόμων με ΣΔ

Έτος		2000	2030
Κατάταξη	Χώρα	Άτομα με ΣΔ (10 ⁶)	Άτομα με ΣΔ (10 ⁶)
1	Ινδία	31,7	79,4
2	Κίνα	20,8	42,3
3	ΗΠΑ	17,7	30,3

Στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), 2004

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.3: Αριθμός ατόμων με ΣΔ παγκοσμίως

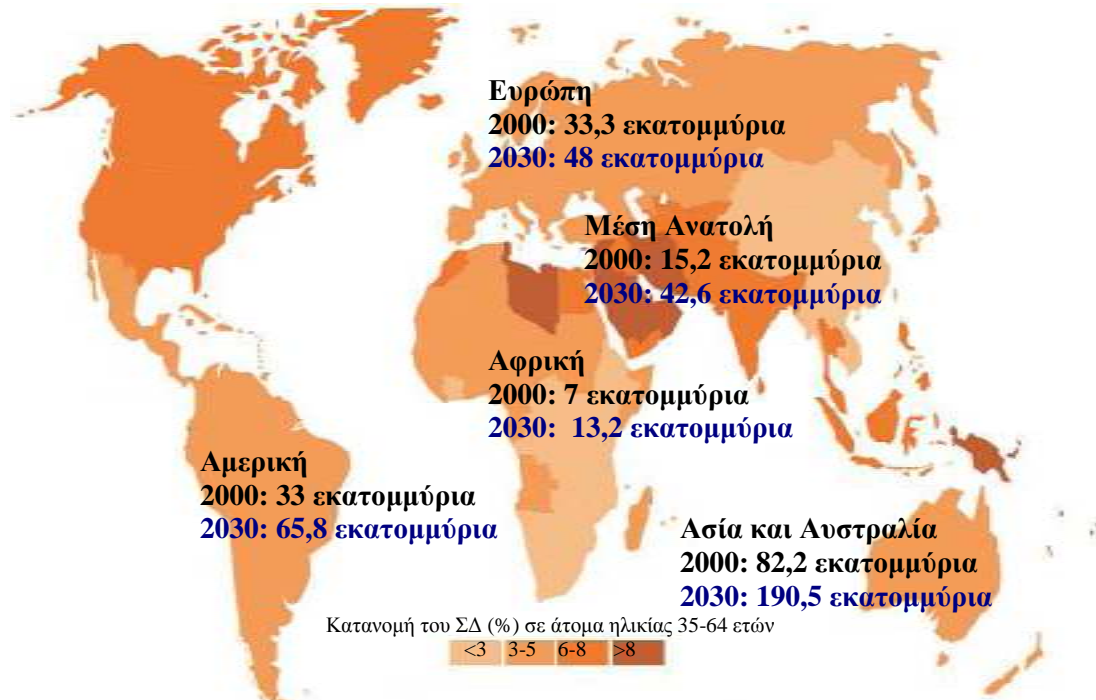
	2000	2030
Αριθμός ατόμων παγκοσμίως	171,000,000	366,000,000

Στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, 2004

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.4: Μελλοντικές εκτιμήσεις για την αύξηση των ατόμων με ΣΔ

Αριθμός Ατόμων με ΣΔ στις ΗΠΑ	Μελλοντικές Εκτιμήσεις
24 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν ΣΔ.	1 στα 3 παιδιά που θα γεννιούνται στις ΗΠΑ θα αναπτύξει ΣΔ κατά τη διάρκεια της ζωής του.
57 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν προ-διαβήτη	1 στα 2 παιδιά θα ανήκει στην ομάδα υψηλού κινδύνου που θα εμφανίσει ΣΔ κατά τη διάρκεια της ζωής του.
	Στα επόμενα 25 χρόνια η επιδημία του ΣΔ θα επεκταθεί σε όλες τις χώρες του κόσμου

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ



2000 = αριθμός ατόμων με ΣΔ το 2000
2030 = αριθμός ατόμων με ΣΔ το 2030

Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας 2004

Εικόνα 1.2: Πληθυσμός με ΣΔ 2000-2030.

1.1.3 Οικονομικά Στοιχεία για το ΣΔ

Η νοσηρότητα και η πρόωρη θνητότητα των πασχόντων από ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2 δημιουργεί συνεχώς αυξανόμενη επιβάρυνση των πόρων της υγειονομικής περίθαλψης. Σύμφωνα με έρευνα που δημοσιεύθηκε το Μάρτιο του 2008 [1], το συνολικό εθνικό κόστος στις ΗΠΑ εκτιμάται στα \$174 δισεκατομμύρια το 2007. Το κόστος για τις ιατρικές δαπάνες στις ΗΠΑ φτάνει τα \$116 δισεκατομμύρια. Σε αυτά προστίθενται και τα \$58 δισεκατομμύρια που είναι το κόστος λόγω της μειωμένης παραγωγικότητας, η οποία προκύπτει από την συστηματική αποχή από την εργασία, την ανεργία λόγω της χρόνιας ανικανότητας και τέλος την πρόωρη θνησιμότητα. Εκτός όμως από τις παραπάνω δαπάνες, ο ΣΔ επιβάλλει επίσης υψηλές, άυλες δαπάνες στη κοινωνία από την άποψη της κακής ποιότητας ζωής, του πόνου και της ταλαιπωρίας όχι μόνο των ατόμων που πάσχουν, αλλά και των συγγενών και φίλων. Η αύξηση του κόστους από την πρόβλεψη του 2002 για το 2007, κατά \$21 δισεκατομμύρια οφείλεται σε τρεις παράγοντες:

- σημαντική αύξηση αριθμού ατόμων με ΣΔ.

- αύξηση των ιατρικών δαπανών ταχύτερα σε σχέση με το γενικό πληθωρισμό.
- βελτίωση των πηγών των στοιχείων, καθώς και των μεθόδων από τις οποίες υπολογίζεται το κόστος του ΣΔ [1].

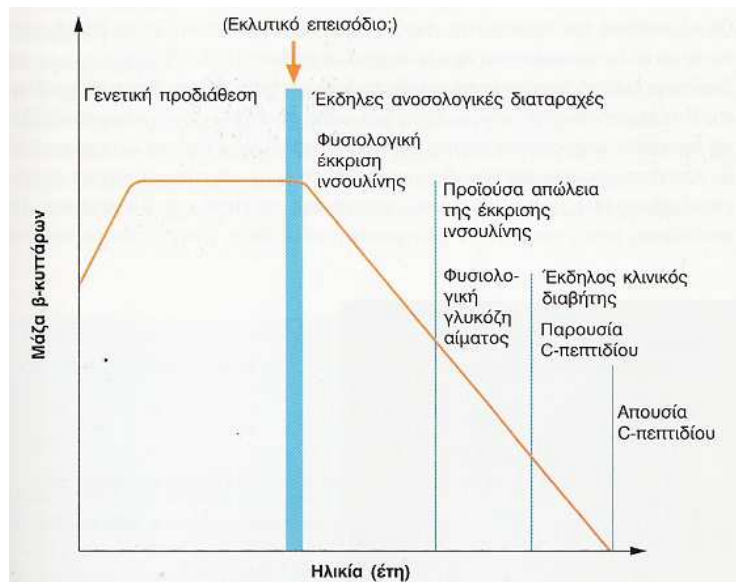
Το κόστος του ΣΔ το 2002 είχε εκτιμηθεί στα \$132 δισεκατομμύρια με \$40 δισεκατομμύρια το κόστος για ιατρικές δαπάνες και \$40 δισεκατομμύρια λόγω μειωμένης παραγωγικότητας, το οποίο ρυθμιζόμενο με βάση τον πληθωρισμό αναμενόταν να είναι το 2007 ισοδύναμο με \$153 δισεκατομμύρια. Σε παρόμοια αποτελέσματα καταλήγει και μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε σχετικό Ινστιτούτο στο Μεξικό. Συγκρίνοντας το κόστος του ΣΔ από το 2003 μέχρι το 2005, παρατηρείται αύξηση της τάξης του 26% στις οικονομικές δαπάνες. Το συνολικό κόστος για το ΣΔ ανερχόταν το 2005 στα 317 εκατομμύρια διεθνή δολάρια, από τα οποία τα 140 εκατομμύρια αποτελούν το άμεσο κόστος και τα 117 εκατομμύρια τις έμμεσες δαπάνες. Οι συνολικές άμεσες δαπάνες, που αντιπροσωπεύουν τις απαιτήσεις προκειμένου να παραχθεί υγειονομική περίθαλψη για τις αναμενόμενες επιπτώσεις του ΣΔ και των επιπλοκών του, ήταν το 2005 37 εκατομμύρια για το Υπουργείο Υγείας και 103 εκατομμύρια για το Ίδρυμα Κοινωνικής Ασφάλισης του Μεξικό [6].

Από τα παραπάνω αποτελέσματα γίνεται κατανοητό ότι η οικονομική επιβάρυνση των Εθνικών Συστημάτων Υγείας (ΕΣΥ) και της κοινωνίας εξαιτίας του ΣΔ είναι ιδιαίτερα σημαντική. Για αυτό το λόγο, θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα ξεκινώντας από την αντιμετώπιση των επιπλοκών των διαβητικών στα νοσοκομεία που αποτελούν και το μεγαλύτερο ποσοστό των άμεσων δαπανών της υγειονομικής περίθαλψης. Πολλές από αυτές τις επιπλοκές είναι αποτρέψιμες, κάτι το οποίο θα οδηγούσε και σε αντίστοιχη μείωση των δαπανών όχι των αρχικών αλλά των μακροπρόθεσμων. Ειδικά σήμερα, η προσπάθεια του διαβητικού σε συνεργασία με την ομάδα των ασχολούμενων με το διαβήτη προσφέρει πολλαπλές δυνατότητες για σημαντική μείωση των επιπλοκών και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Αυτό επιτυγχάνεται με τον έγκυρο έλεγχο για την πρόληψη των μακροχρόνιων συνεπειών του ΣΔ και την εξατομίκευση της θεραπείας του διαβητικού.

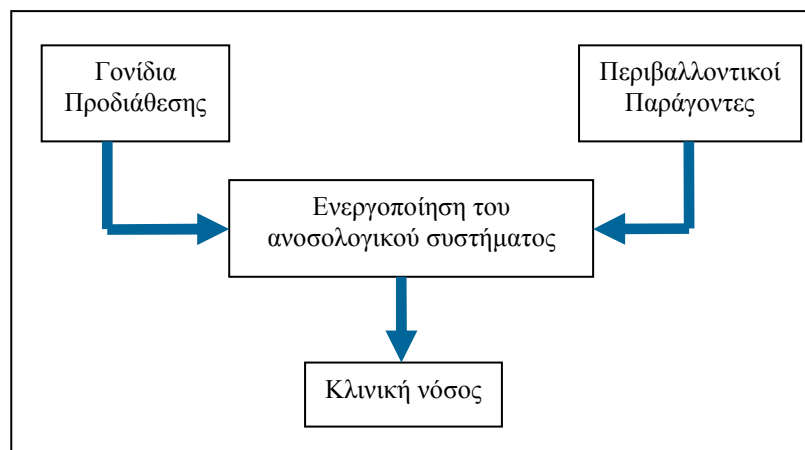
1.2 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1

Ο ΣΔΤ1 είναι αποτέλεσμα προοδευτικής καταστροφής των β-κυττάρων στα νησίδια του Langerhans, η οποία οδηγεί σε ανεπάρκεια ινσουλίνης. Τα συμπτώματα του ΣΔΤ1 εμφανίζονται όταν καταστραφεί το 80-85% περίπου των β-κυττάρων. Έτσι, αν και τα συμπτώματά του διαβήτη συνήθως είναι σχετικά απότομης έναρξης, οι παθοφυσιολογικές αλλοιώσεις που τα προκαλούν προηγούνται επί μακρό χρονικό διάστημα (Εικόνα 1.3). Τα

άτομα που αναπτύσσουν ΣΔΤ1 έχουν γενετική προδιάθεση, η οποία ενεργοποιεί τις αυτοάνοσες διεργασίες. Η καταστροφή των β-κυττάρων είναι αυτοάνοση αντίδραση και μπορεί να ενεργοποιηθεί από ποικίλους περιβαλλοντικούς παράγοντες (Εικόνα 1.4). Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του ΣΔΤ1 συνοψίζονται στον Πίνακα 1.5.



Εικόνα 1.3: Στάδια της ανάπτυξης του ΣΔΤ1.



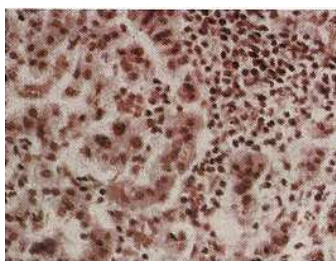
Εικόνα 1.4: Αιτιολογία του ΣΔΤ1.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.5: Χαρακτηριστικά του ΣΔΤ1

Η θεραπεία με ινσουλίνη είναι αναγκαία
Υπάρχει τάση για κέτωση
Η έναρξη συχνά είναι οξεία
Η έναρξη μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά είναι συχνότερη στη νεαρή ηλικία
Υπάρχει ισχυρή σύνδεση με τα αλληλία ιστοσυμβατότητας (HLA) DR3 και DR4
Υπάρχουν αυτοαντισώματα
Υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό στο 10% των διαβητικών
Πιθανότητα 50% εμφάνισης (συμπτωτικότητα) σε μονοωογενείς διδύμους

1.2.1 Αλλοιώσεις του Παγκρέατος

Οι αλλοιώσεις του παγκρέατος στο ΣΔΤ1 περιορίζονται στα β-κύτταρα, καθώς τα υπόλοιπα κύτταρα των νησιδίων του Langerhans (τα α, τα δ και τα παγκρεατικά πολυπεπτιδικά κύτταρα) παραμένουν φυσιολογικά [10]. Ένα εκλυτικό επεισόδιο, όπως μια ίωση, σε άτομο με γενετική προδιάθεση προκαλεί απρόσφορες χημικές (διαμεσολαβούμενες από τα λεμφοκύτταρα Β) και κυτταρικές (διαμεσολαβούμενες από τα λεμφοκύτταρα Τ και τα κυτταροτοξικά φονικά κύτταρα) αποκρίσεις εναντίον των β-κυττάρων. Οι αποκρίσεις αυτές οδηγούν σε φλεγμονώδη αντίδραση, στην οποία τα νησίδια διηθούνται από λεμφοκύτταρα, μονοπύρηνια κύτταρα και ουδετερόφιλα, αλλοίωση που αναφέρεται ως νησιδίτιδα (Εικόνα 1.5).



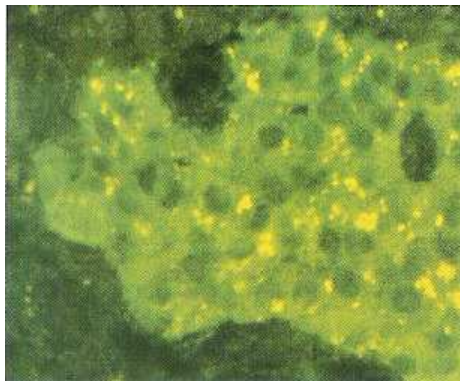
Εικόνα1.5: Ο ΣΔΤ1 προκαλείται από την προοδευτική απώλεια των β-κυττάρων, οφειλόμενη σε χρόνια φλεγμονή και καταστροφή των νησιδίων (νησιδίτιδα), όπως φαίνεται στην ιστολογική αυτή τομή από νεοδιαγνωσθέντα διαβητικό.

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

- τα αντισώματα εναντίον της ίδιας της ινσουλίνης,

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

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



Εικόνα 1.6: Αντισώματα κατά των κυττάρων νησιδίων του παγκρέατος σε άτομο με ΣΔΤ1 μπορούν να ανιχνευθούν με έμμεσο ανοσοφθορισμό.

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

1.2.2 Γενετικοί Παράγοντες

Υπάρχουν ενδείξεις υπέρ της ύπαρξης ισχυρού γενετικού στοιχείου στην παθογένεια του ΣΔΤ1, αν και σημαντικό ρόλο παίζουν επίσης περιβαλλοντικοί παράγοντες. Είναι γνωστό ότι η νόσος ανιχνεύεται σε οικογένειες και μελέτες σε μονοωογενείς διδύμους έδειξαν ότι η πιθανότητα να προσβληθούν αμφότεροι οι δίδυμοι είναι περίπου 50%. Η διαφορά του

επιπολασμού μεταξύ των διαφόρων εθνοτήτων μπορεί να εξηγηθεί, τουλάχιστον εν μέρει, με τους γενετικούς παράγοντες.

Διάφοροι γενετικοί παράγοντες κινδύνου έχει αναφερθεί ότι συνδέονται με το ΣΔΤ1 (Πίνακας 1.6). Συγκεκριμένα, υπάρχει ισχυρή σύνδεση μεταξύ ΣΔΤ1 και γονιδίων ιστοσυμβατότητας (HLA) ομάδας II στο χρωμόσωμα 6. Ποσοστό περίπου 95% των ατόμων με ΣΔΤ1 έχουν το αλληλόμορφο HLA-DR3 ή το αλληλόμορφο DR4 ή αμφότερα τα αλληλόμορφα DP και DQ. Τα αλληλόμορφα DR3 και DR4 υπάρχουν στο 90% των πληθυσμών καυκάσιας φυλής. Υψηλή προδιάθεση σε ΣΔΤ1 παρατηρείται σε άτομα με απλότυπους HLA-DRB1*04/DQA1*301/ DQB 1*302. Αντίθετα, οι απλότυποι HLA-RB1*15/DQA1*102/DQB 1*602 προσφέρουν ισχυρή προστασία εναντίον της ανάπτυξης του ΣΔΤ1. Συνοψίζοντας, τα γονίδια HLA παίζουν σημαντικό ρόλο στην προδιάθεση ενός ατόμου σε ΣΔΤ1, αν και ακριβής ρόλος τους στη διευκόλυνση της αυτοάνοσης αντίδρασης δεν είναι γνωστός.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.6: Γενετικοί παράγοντες κινδύνου συνδεόμενοι με τον αυτοάνοσο ΣΔΤ1

Ετερόζυγη κατάσταση HLA-DR3/4
Πολυμορφισμός αλυσίδας (chain polymorphism) HLA-DP και HLA-DQb

1.2.3 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ΣΔΤ1 σε άτομα που έχουν προδιάθεση μπορεί να προκληθεί από περιβαλλοντικούς παράγοντες:

- Η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη ΣΔΤ1 είναι μεγαλύτερη το φθινόπωρο και το χειμώνα από ό,τι το καλοκαίρι.
- Έχει αναφερθεί ότι στα παιδιά η συχνότητα κορυφώνεται περίπου στα 5 και 12 έτη της ηλικίας. Στις ηλικίες αυτές τα παιδιά αρχίζουν ή αλλάζουν σχολεία και εισέρχονται έτσι σε νέο περιβάλλον. Ωστόσο, ο ΣΔΤ1 όψιμης εμφάνισης αναγνωρίζεται σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών και έχει αποδειχθεί ότι ποσοστό μέχρι 15% των διαβητικών καυκάσιας φυλής που παρουσιάζουν την κλινική εικόνα του ΣΔΤ2 στην πραγματικότητα πάσχει από ΣΔΤ1 όψιμης εμφάνισης. Η μορφή αυτή του ΣΔ έχει ταξινομηθεί ως αυτοάνοσος διαβήτης όψιμης εμφάνισης των ενηλίκων (late-onset autoimmune diabetes of adults, LADA) και διαγιγνώσκεται από την παρουσία αντισωμάτων GAD, IA2, ICA [31].

Μια σειρά περιβαλλοντικών παραγόντων έχουν προταθεί ως πιθανοί εκλυτικοί παράγοντες του ΣΔΤ1, οι οποίοι παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.7.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.7: Περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορεί να πυροδοτήσουν την ανάπτυξη του ΣΔΤ1

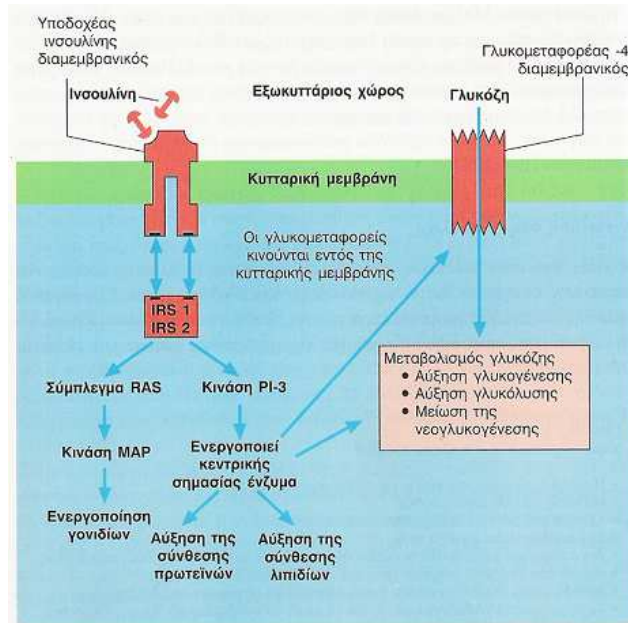
Ιοί
N-νιτρωδο- ενώσεις (πρόσθετα τροφών)
Τοξίνες

1.3 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2

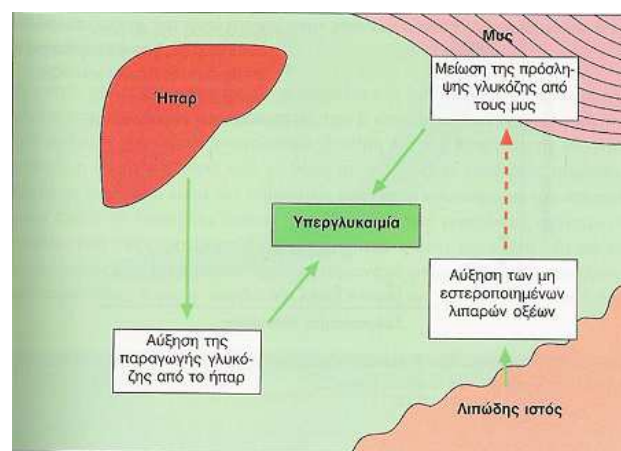
Η αιτιολογία του ΣΔΤ2 δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί. Κύριες διαταραχές είναι η ελάττωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (αντίσταση στην ινσουλίνη) και η διαταραχή της λειτουργικότητας των β-κυττάρων. Μαζί οι διαταραχές αυτές αρχίζουν μια σειρά φαινομένων που οδηγούν τελικά στην ευρεία διαταραχή της μεταβολικής ισορροπίας και σε κλινική νόσο. Ο ΣΔΤ2 αρχίζει χωρίς ευδιάκριτα συμπτώματα και εξελίσσεται αργά. Στην αρχή υπάρχουν λίγα συμπτώματα αλλά, όταν η νόσος παραμένει αδιάγνωστη για μεγάλο χρονικό διάστημα συνήθως έχει προκαλέσει ήδη τις επιπλοκές πριν το χρόνο της κλινικής διάγνωσης.

1.3.1 Αντίσταση στην Ινσουλίνη

Αντίσταση στην ινσουλίνη σημαίνει ελάττωση της βιολογικής δράσης της ινσουλίνης στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Στο διαβήτη ΣΔΤ2, η ακριβής αιτία της αντίστασης αυτής δεν είναι γνωστή. Στο κυτταρικό επίπεδο η ινσουλίνη ενεργεί μέσω ενός ειδικού υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης, θέτοντας σε ενέργεια ένα μεγάλο πλήθος φωσφορυλιώσεων πρωτεϊνών εντός του κυττάρου. Αυτό τελικά οδηγεί στις δύο κύριες δράσεις της ινσουλίνης εντός του κυττάρου: τη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπαρών οξέων και των πρωτεϊνών και τη μιτογόνο δράση (mitogenesis) (Εικόνα 1.7). Μέσω της οδού της κινάσης PI-3, η ινσουλίνη ελέγχει τη μετατόπιση (translocation) των γλυκόμεταφορέων GLUT-4, οι οποίοι σχηματίζουν τους διαύλους της κυτταρικής μεμβράνης, μέσω των οποίων η γλυκόζη μεταφέρεται στους μύς και στα κύτταρα του λιπώδους ιστού. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στο ΣΔΤ2 φαίνεται ότι εμπλέκει την κινάση PI-3, αλλά όχι τη μιτογόνο οδό (MAP kinase). Το καθαρό αποτέλεσμα της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι μείωση της ικανότητας της ινσουλίνης να σταματά την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τους μύες και το λιπώδη ιστό (Εικόνα 1.8).



Εικόνα 1.7: Κυτταρικός τρόπος δράσης της ινσουλίνης στο μεταβολισμό της γλυκόζης. *IRSs*=υπόστρωμα υποδοχέα ινσουλίνης, *MAP*= πρωτεΐνη ενεργοποιούμενη από μιτογόνο, *RAS*=μεμβρανική πρωτεΐνη που προσδένει *GTP*.

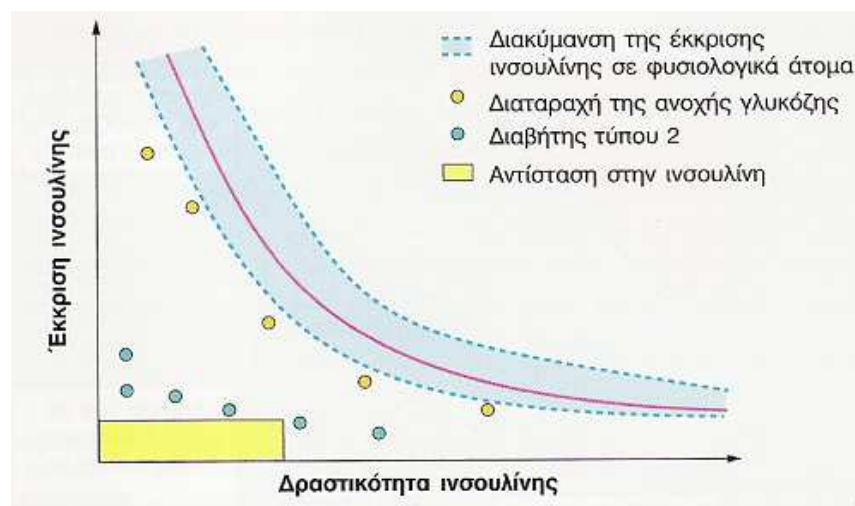


Εικόνα 1.8: Οι επιδράσεις της αντίστασης στην ινσουλίνη και της υπεργλυκαιμίας στο ΣΔΤ2.

1.3.2 Ανεπάρκεια των β-Κυττάρων

Η ακριβής αιτία της έκπτωσης της λειτουργικότητας των β-κυττάρων στο ΣΔΤ2 είναι άγνωστη. Σε υγιή άτομα τα επίπεδα ινσουλίνης του πλάσματος τόσο σε κατάσταση νηστείας, όσο και στη μεταγευματική κατάσταση, συσχετίζονται με τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος. Η έκκριση της ινσουλίνης αυξάνει για να αντισταθμίσει την

αντίσταση στην ινσουλίνη, διατηρώντας έτσι το μεταβολισμό της γλυκόζης φυσιολογικό. Σε άτομα γενετικά επιρρεπή στο ΣΔΤ2, τα β-κύτταρα δε μπορούν να αντισταθμίσουν επί μακρά σειρά ετών, με αποτέλεσμα την εμφάνιση μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας (Εικόνα 1.9). Η ανωμαλία της έκκρισης της ινσουλίνης είναι προοδευτική και όταν η έκκριση της ινσουλίνης μειωθεί κάτω από ένα επίπεδο, εμφανίζεται η υπεργλυκαιμία νηστείας. Επιπλέον, τα β-κύτταρα χάνουν την ικανότητα να απαντούν αμέσως στην αύξηση της γλυκόζης του πλάσματος, υπάρχει καθυστέρηση 30-45 λεπτών στην έκκριση της ινσουλίνης μετά τη λήψη γεύματος, γεγονός που οδηγεί σε έκδηλη πρώιμη μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Αν η υπεργλυκαιμία νηστείας χρονίως υπερβαίνει τα 200 mg/dl (11.1 mmol/L), τα β-κύτταρα επηρεάζονται δυσμενώς (τοξικότητα γλυκόζης) και η έκκριση ινσουλίνης διαταράσσεται περισσότερο. Έτσι, στο ΣΔΤ2 τα β-κύτταρα παρουσιάζουν πολυάριθμες ανωμαλίες, οι οποίες ευθύνονται για την υπεργλυκαιμία.



Εικόνα 1.9: Αδυναμία των β-κυττάρων να αντισταθμίσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη σε άτομα με ΣΔΤ2.

1.4 Επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη

1.4.1 Βραχυπρόθεσμες Επιπλοκές

Υπογλυκαιμία

Υπογλυκαιμία είναι η παθολογική κατάσταση, η οποία οφείλεται στην ελάττωση του σακχάρου του αίματος σε επίπεδα τέτοια που να προκαλούν συμπτώματα. Έτσι η υπογλυκαιμία δε σχετίζεται άμεσα με μια συγκεκριμένη τιμή σακχάρου στο αίμα κάτω της οποίας θα έχουμε την εμφάνιση συμπτωμάτων. Αυτό οφείλεται στο ότι κάθε άτομο έχει

διαφορετική ευαισθησία στη μείωση των επιπέδων σακχάρου του αίματος με αποτέλεσμα ένα άτομο να εμφανίζει συμπτώματα σε τιμές σακχάρου υψηλότερες ή χαμηλότερες από ένα άλλο. Πράγματι αν λάβουμε ως χαμηλότερες φυσιολογικές τιμές σακχάρου στο αίμα για ενήλικες τα 70mg/dL και για ανήλικες 60mg/dL, τότε ένας ενήλικας μπορεί να παρουσιάζει συμπτώματα υπογλυκαιμίας με τιμές σακχάρου αίματος 60mg/dL, ενώ ένας άλλος να μην παρουσιάζει συμπτώματα με τιμές σακχάρου 50mg/dL. Οι δύο βασικοί μηχανισμοί που προκαλούν την υπογλυκαιμία είναι η μειωμένη παροχή γλυκόζης στο αίμα και η αυξημένη απομάκρυνση της γλυκόζης από το αίμα λόγω αυξημένης κατανάλωσης.

Η υπογλυκαιμία ενδέχεται να οδηγήσει σε κώμα και μπορεί να συμβεί τόσο σε άτομα ΣΔΤ1, όσο και σε άτομα με ΣΔΤ2. Σε άτομα που υποβάλλονται σε ινσουλινοθεραπεία μπορεί να οφείλεται σε υπερδοσολογία της ινσουλίνης, υπέρμετρη άσκηση ή ανεπαρκή πρόσληψη υδατανθράκων. Μπορεί επίσης να συμβεί σε διαβητικούς που λαμβάνουν σουλφονουλιδίες, ιδίως ηλικιωμένους, άτομα με ηπατική ή νεφρική νόσο, καθώς και σε άτομα που λαμβάνουν ενισχυτικά φάρμακα, όπως ασπιρίνη, βαρφαρίνη ή φιβράτες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.8: Κλινικά χαρακτηριστικά της υπογλυκαιμίας

Αδρενεργικά συμπτώματα	Νευρογλυκοπενία
Ταχυκαρδία	Λιποθυμία
Παλμοί	Αίσθημα πείνας
Τρόμος	Κεφαλαλγία
Άγχος	Διαταραχή της συμπεριφοράς
Εφίδρωση	Διαταραχές της συνείδησης
	Ενδεχομένως κώμα

Ποσοστό περίπου 30% των νεαρών ατόμων με ΣΔ που υποβάλλονται σε ινσουλινοθεραπεία παθαίνει υπογλυκαιμικό κώμα με ετήσια συχνότητα περίπου 10% υποτροπή του υπογλυκαιμικού κώματος συμβαίνει σε ποσοστό 3% των διαβητικών. Το υπογλυκαιμικό κώμα είναι μια εν δυνάμει θανατηφόρα επιπλοκή, η οποία ευθύνεται για το 3-4% των σχετιζόμενων με το διαβήτη θανάτων. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της υπογλυκαιμίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.8.

Η υπογλυκαιμία αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση γλυκόζης, είτε υπό τη μορφή της ενδοφλέβιας χορήγησης στις πιο βαριές περιπτώσεις, είτε υπό μορφή σάκχαρης ή γλυκού στις πιο ελαφριές περιπτώσεις. Τα περισσότερα άτομα με ΣΔ που πάσχουν από υπογλυκαιμία γνωρίζουν τα συμπτώματά της και τα αντιμετωπίζουν με τη λήψη μιας ή

περισσότερων κουταλιών σάκχαρης ή ενός γλυκού ή μιας γλυκιάς πορτοκαλάδας. Πολλά άτομα με συχνές κρίσεις υπογλυκαιμίας συνηθίζουν να έχουν μαζί τους καραμέλες, σοκολάτες ή ακόμη και φακελάκια με ζάχαρη [2].

Υπεργλυκαιμία

Η υπεργλυκαιμία είναι ο τεχνικός όρος που χρησιμοποιείται για να υποδηλώσει τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Ένα άτομο με ΣΔ έχει υπεργλυκαιμία, όταν τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος είναι $>180\text{mg/dl}$. Τα υψηλά αυτά επίπεδα της γλυκόζης του αίματος εμφανίζονται σε περιπτώσεις, στις οποίες το σώμα έχει πολύ μικρή ποσότητα ινσουλίνης ή δε μπορεί να διαχειριστεί κατάλληλα την ινσουλίνη που διαθέτει.

Η υπεργλυκαιμία μπορεί να είναι αποτέλεσμα διαφόρων παραγόντων, π.χ. σε άτομα με ΣΔΤ1 μπορεί να μην έχει χορηγηθεί η απαιτούμενη ποσότητα ινσουλίνης, ενώ σε άτομα με ΣΔΤ2 μπορεί το σώμα να διαθέτει την απαιτούμενη ποσότητα ινσουλίνης, αλλά δεν είναι τόσο αποτελεσματική, όσο θα έπρεπε. Οι παράγοντες που συντελούν στην εμφάνιση της υπεργλυκαιμίας είναι, μεγαλύτερη ποσότητα φαγητού από την προγραμματισμένη, έντονη σωματική δραστηριότητα, πίεση, η οποία μπορεί να οφείλεται σε κάποια ασθένεια ή/και άγχος. Τα συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας περιλαμβάνουν, υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος, υψηλά επίπεδα σακχάρου στα ούρα, συχνοουρία και αυξημένη δίψα. Είναι σημαντικό, από τη στιγμή που ανιχνεύεται να αντιμετωπιστεί γιατί προκαλεί σοβαρές επιπλοκές. Η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας περιλαμβάνει μείωση της σωματικής δραστηριότητα και ρύθμιση της διατροφής. Τέλος, η πρόληψη επιτυγχάνεται με το γλυκαιμικό έλεγχο, ο οποίος ανιχνεύει την υπεργλυκαιμία στο αρχικό της στάδιο και μπορεί με αυτό τον τρόπο να αντιμετωπιστεί πριν προλάβει να προκαλέσει μακροχρόνιες επιπλοκές [1].

Διαβητικό Κώμα ή Διαβητική Κετοοξέωση: Η υπεργλυκαιμία προκαλεί σημαντικές επιπλοκές με σημαντικότερη και περισσότερο επικίνδυνη το διαβητικό κώμα. Το διαβητικό κώμα προκαλείται όταν το σώμα δεν έχει την απαραίτητη ποσότητα ινσουλίνης, προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ως ενέργεια για τα κύτταρα του οργανισμού. Έτσι το σώμα διασπά τα λίπη για να πάρει την απαιτούμενη ενέργεια που χρειάζεται. Κατά τη διάσπαση του λίπους παράγονται κετόνες, τις οποίες ο οργανισμός δε μπορεί να ανεχτεί και τις αποβάλλει μέσω των ούρων. Όμως σε περίπτωση που η ποσότητά τους είναι αυξημένη, δεν μπορεί να τις αποβάλλει και ένα ποσό παραμένει στον οργανισμό με αποτέλεσμα να προκαλείται το διαβητικό κώμα. Το διαβητικό κώμα είναι απειλητικό για τη ζωή και απαιτεί άμεση αντιμετώπιση. Τα συμπτώματα αυτού περιλαμβάνουν δύσπνοια, φρουτώδη αναπνοή, ναυτία, εμετός και ξηρότητα του στόματος.

Παρά τις αυξανόμενες δόσεις και τις νέες τεχνολογίες, η συχνότητα της διαβητικής κετοοξέωσης αυξάνει τόσο στην Ευρώπη, όσο και στις ΗΠΑ με θνητότητα μέχρι 5%. Παρεμπόδιτες νόσοι, όπως λοιμώξεις, οι οποίες αναγνωρίζονται στο 30-40% των επεισοδίων διαβητικής κετοοξέωσης, προκαλούν οξεία μεταβολική απορρύθμιση των διαβητικών, κυρίως αυτών με ΣΔΤ1 [9]. Ο συνδυασμός ανεπαρκούς δόσης ινσουλίνης για την αντιμετώπιση καταστάσεων αυξημένου άγχους, έκκρισης καταβολικών ορμονών (κατεχολαμινών, κορτιζόλης, γλυκαγόνης), ανεπαρκούς πρόσληψης τροφών και εμφάνισης εμετών οδηγεί στη γένεση υπεργλυκαιμίας, αφυδάτωσης και μεταβολικής οξέωσης (Πίνακας 1.9). Άλλα βιοχημικά ευρήματα μπορεί να είναι:

- επίπεδα γλυκόζης πλάσματος 720 mg/dL (40 mmol/L)- διακύμανση 180-1350 mg/dL (10-75 mmol/L)
- διττανθρακικά πλάσματος 6 mmol/L- διακύμανση <15 mmol/L
- αρτηριακό pH 7,12 (H⁺ αρτηριακού αίματος 76 mmol/L)- διακύμανση <7,3
- χάσμα ανιόντων >16 mmol/L [4].

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.9: Παράγοντες που προκαλούν το διαβητικό κόμμα

Λοίμωξη
Παράλειψη ή ελάττωση δόσης ινσουλίνης
Οξεία παθολογική ή χειρουργική νόσος (π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου, σκωληκοειδίτιδα)
Συγκινησιακό άγχος, κυρίως στους έφηβους
Έμμηνη ρύση
Κέτωση της κήσης
Σπάνια σύνδρομα αντίστασης στην ινσουλίνη

1.4.2 Μακροπρόθεσμες Επιπλοκές

Ο ΣΔ προκαλεί ποικίλες οξείες και χρόνιες επιπλοκές (Πίνακας 1.10). Ωστόσο, το μεγαλύτερο μέρος της νοσηρότητας και της θνητότητας του ΣΔ αποδίδεται στις χρόνιες επιπλοκές. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι όλοι οι διαβητικοί έχουν τον κίνδυνο επιπλοκών, καθώς επίσης και το γεγονός ότι η εμφάνιση κάποιας από τις χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη είναι η πρώτη εκδήλωση του ΣΔ σε άτομα με ΣΔΤ2. Στις επόμενες παραγράφους παρουσιάζονται συνοπτικά οι κυριότερες χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.10: Επιπλοκές του ΣΔ

<p>Οξείες</p> <ul style="list-style-type: none"> • Υπογλυκαιμία • Διαβητικό κώμα <ul style="list-style-type: none"> - Κετοοξέωση - Υπερωσμωτικό μη κετωτικό κώμα
<p>Χρόνιες</p> <p><u>Μικροαγγειακές διαταραχές</u></p> <p>Αμφιβληστροειδοπάθεια</p> <p>Νεφροπάθεια</p> <p>Νευροπάθεια</p> <p>Προβλήματα των κάτω άκρων</p> <p><u>Μακροαγγειακές διαταραχές</u></p> <p>Αγγειακή εγκεφαλική νόσος</p> <p>Στεφανιαία νόσος</p> <p>Περιφερική αγγειοπάθεια</p>

Μικροαγγειακές Επιπλοκές

Οι μικροαγγειακές επιπλοκές είναι ειδικές του ΣΔ και δε συμβαίνουν σε μη διαβητικά άτομα.

Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια: Στις δυτικές χώρες ο ΣΔ είναι η συχνότερη αιτία τύφλωσης σε άτομα ηλικίας 20-60 ετών. Η συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας σχετίζεται με τη διάρκεια του ΣΔ και το βαθμό του γλυκαιμικού ελέγχου που επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ποσοστό 80-90% των διαβητικών θα εμφανίσει κάποιο βαθμό αμφιβληστροειδοπάθειας 20 έτη μετά τη διάγνωση ωστόσο, ποσοστό 10-20% των ατόμων με ΣΔΤ2 εμφανίζει αμφιβληστροειδοπάθεια κατά το χρόνο της διάγνωσης.

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια χαρακτηρίζεται από διεύρυνση και διάταση των τριχοειδών, απόφραξη των τριχοειδών και συνακόλουθο σχηματισμό νέων αγγείων (νεοαγγείωση). Η βλάβη των τριχοειδών πιθανώς σχετίζεται με συνδυασμό μεταβολικών παραγόντων που συνοδεύουν το ΣΔ και αιμοδυναμικών μεταβολών, ιδίως αύξηση της ροής του αίματος στον αμφιβληστροειδή, λόγω της υπεργλυκαιμίας. Στον παρακάτω πίνακα παρατηρείται μια σειρά χαρακτηριστικών ανωμαλιών (Πίνακας 1.11).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.11: Ταξινόμηση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και οι συνοδές οφθαλμικές αλλοιώσεις

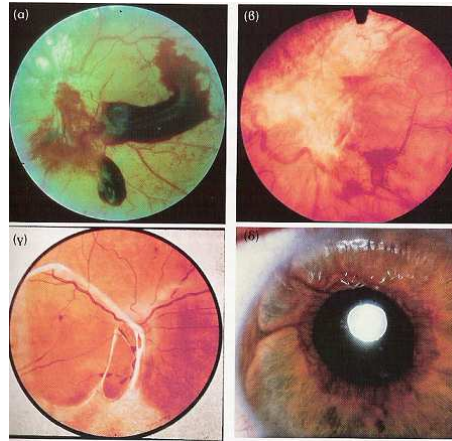
<p>Αμφιβληστροειδοπάθεια υποστρώματος</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μικροανευρύσματα • Αιμορραγίες (δεν προσβάλλουν την ωχρά κηλίδα) • Σκληρά εξιδρώματα 	<p>Υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια</p> <ul style="list-style-type: none"> • Σχηματισμός νέων αγγείων • Αιμοραγία του υαλώδους σώματος • Δυνητικές επιπλοκές είναι η ερυθρόωση ίριδας και το δευτεροπαθές γλαύκωμα
<p>Προ-υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μαλακά εξιδρώματα • Ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές αλλοιώσεις • Ανωμαλίες των φλεβών 	<p>Ωχροπάθεια</p> <ul style="list-style-type: none"> • Πολλαπλές μικρές αιμορραγίες γύρω από την ωχρά κηλίδα (διάχυτη αιμαρραγική ωχροπάθεια) • Σκληρά εξιδρώματα γύρω από την ωχρά κηλίδα (εστιακή εξιδρωματική ωχροπάθεια) • Η εμφάνιση μπορεί να είναι φυσιολογική, αλλά η όραση προβλέπεται λόγω του οιδήματος και της ισχαιμίας (διάχυτη οιδηματώδης ή ισχαιμική ωχροπάθεια)

- Μικροανευρύσματα (μικροαιμορραγίες ή στικτές αιμορραγίες) εμφανίζονται ως μικρές καλά περιγεγραμμένες κηλίδες κοντά σε αγγεία, αλλά συμβαίνουν και κατά σωρούς και ενίοτε υποχωρούν.
- Μπορεί να υπάρχουν αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς.
- Τα σκληρά εξιδρώματα, αποτέλεσμα διαρροής των τριχοειδών, είναι κηρώδους εμφάνισης με σαφή όρια, συμβαίνουν δε ως μονήρεις βλάβες, κατά σωρούς ή σε δακτυλίους.

- Τα μαλακά εξιδρώματα στην επιφάνεια της ίριδας προκαλούνται από μικρά έμφρακτα του αμφιβληστροειδούς και είναι λιγότερο περιγεγραμμένα από τα σκληρά εξιδρώματα.
- Οι ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες προηγούνται της υπερπλασίας των αγγείων και περιλαμβάνουν διάταση, ακανόνιστο εύρος, συστροφή και καμπύλη πορεία των φλεβών και σχηματισμό ινώδων ελύτρων «περιχειρίδων» των αρτηριδίων.
- Η νεοαγγείωση συνήθως συμβαίνει στον οπτικό δίσκο, αλλά μπορεί επίσης να παρατηρηθεί περιφερικά σε σημεία διχασμού των αγγείων. Σε προχωρημένες περιπτώσεις μπορεί επίσης να συμβεί στην πρόσθια επιφάνεια της ίριδας (ερύθρωση ίριδας (rubeosis iridis)) και αν δεν υποβληθεί σε θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε δευτεροπαθές γλαύκωμα.
- Οι προαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες ή αιμορραγίες του υαλώδους σώματος οφείλονται σε αιμορραγία από νέα αγγεία.
- Ο σχηματισμός ινώδους ιστού (ινώδης αμφιβληστροειδίτιδα ή υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια (retinitis proliferans)) συνδέεται με το σχηματισμό νέων αγγείων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς λόγω έλξης (tractional detachment) ή σε βλάβη της ωχράς κηλίδας.

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ταξινομείται σε τέσσερις τύπους (Πίνακας 1.11). Σε σημαντικό ποσοστό διαβητικών συμβαίνει σε ηλικία άνω των 15-20 ετών, αλλά μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Μπορεί να επιμένει αρκετά χρόνια χωρίς να εξελίσσεται και ενίοτε υποχωρεί αυτόματα. Η προϊνώδης αμφιβληστροειδίτιδα (προ-υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια (pre-proliferative retinopathy)) οδηγεί σε σχηματισμό νέων αγγείων εντός δύο ετών σε ποσοστό άνω του 30% των διαβητικών. Η ινώδης αμφιβληστροειδίτιδα (υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια (proliferative retinopathy)) προσβάλλει ποσοστό περίπου 10% των διαβητικών, ιδίως αυτούς με μακροχρόνιο ΣΔΤ1. Είναι ασυμπτωματική έως ότου συμβεί αιμορραγία του υαλώδους σώματος (Εικόνα 1.10(β)), η οποία οδηγεί σε απώλεια όρασης. Αν ο διαβητικός δεν υποβληθεί σε κατάλληλη θεραπευτική αγωγή εκτίθεται σε κίνδυνο υπεργλυκαιμικής αμφιβληστροειδοπάθειας, που συνδέεται με πιθανότητα (50%) τύφλωσης εντός πέντε ετών.

Άλλα χαρακτηριστικά της προχωρημένης διαβητικής νόσου των οφθαλμών είναι η εναπόθεση ινώδους ιστού και η ερυθρόσηψη της ίριδας (Εικόνα 1.10 (δ)). Προσβολή της ωχράς κηλίδας (ωχροπάθεια (maculopathy)) συμβαίνει κυρίως σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα με ΣΔΤ2 και συχνά υπάρχει κατά το χρόνο της διάγνωσης.



Εικόνα 1.10: Χαρακτηριστικά της προχωρημένης διαβητικής νόσου των οφθαλμών. (α) Αιμοραγία υαλοειδούς σώματος. (β) Ινώδης αμφιβληστροειδίτιδα. (γ) Ταινίες έλξης του υαλώδους σώματος. (δ) Ερυθρόσηψη ίριδας.

Αν ο διαβητικός δεν υποβληθεί σε θεραπεία, μπορεί να προκληθεί σημαντική απώλεια της όρασης. Μερικές φορές, τα αιμοφόρα αγγεία παρουσιάζουν διαρροή, επιτρέποντας στο υγρό να συγκεντρωθεί στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς και να σχηματίσει στη συνέχεια τα πονομαζόμενα σκληρά εξιδρώματα.

Η διαρροή αυτή υποδηλώνει συνήθως ότι η τροφοδότηση με αίμα αυτού του τμήματος του ματιού δεν γίνεται όσο καλά θα έπρεπε. Όταν η αμφιβληστροειδοπάθεια φτάσει σε προχωρημένο στάδιο, μπορεί να αναπτυχθούν νέα αιμοφόρα αγγεία, καθώς το σώμα προσπαθεί να βελτιώσει την αιμάτωση. Τα νέα αυτά αγγεία είναι εύθραυστα και μπορεί να σπάσουν και να προκαλέσουν μεγάλη αιμορραγία. Η κατάσταση αυτή, που είναι γνωστή ως αιμορραγία στο υαλοειδές υγρό (Εικόνα 1.10 (α)), μπορεί να βλάψει σοβαρά την όραση.

Διαβητική Νεφροπάθεια: Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, σε ποσοστό 6-27% των ατόμων με ΣΔΤ1 τα 2/3 αυτών εμφανίζει νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Συμβαίνει επίσης σε ποσοστό μέχρι 10-33% των ατόμων με ΣΔΤ2, στους μισούς δε από αυτούς εξελίσσεται σε νεφρική ανεπάρκεια [9]. Η διαβητική νεφροπάθεια είναι η συχνότερη αιτία νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου. Στην Ευρώπη πάνω από 17% των ατόμων που χρειάζονται χρόνια αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού έχουν ΣΔ, το δε αντίστοιχο ποσοστό στις ΗΠΑ είναι περίπου 35%. Η συχνότητα και ο επιπολασμός της διαβητικής

νεφροπάθειας είναι δύο έως τέσσερις φορές μεγαλύτερη σε Ασιατικούς και Αφροκαραιβικούς πληθυσμούς.

Η εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας είναι καλά γνωστή στο ΣΔΤ1 και σε μικρότερο βαθμό στο ΣΔΤ2. Υπάρχουν πέντε διακριτά στάδια στην ανάπτυξη της διαβητικής νεφροπάθειας σε ΣΔΤ1 (Πίνακας 1.12).

- Πρώιμη υπερτροφία των νεφρών και υπερδιήθηση ανευρίσκονται κατά το χρόνο της διάγνωσης και αναστρέφονται εν μέρει με την ινσουλινοθεραπεία.
- Μορφολογικές βλάβες των σπειραμάτων χωρίς κλινική νόσο αναπτύσσονται ασυμπτωματικά σε διάστημα πολλών ετών και ανιχνεύονται με εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας ή βιοψία.
- Αρχόμενη νεφροπάθεια αναπτύσσεται σε 35-40% των διαβητικών και χαρακτηρίζεται από μικρολευκωματινουρία με ρυθμό απέκκρισης λευκωματίνης 30-300 mg/24ωρο (20-200 µg/min) ή σχέση λευκωματίνης/κρεατινίνης ούρων 30-300 µg /mg.
- Η κλινικά έκδηλη νεφροπάθεια χαρακτηρίζεται από μακρολευκωματουρία με ρυθμό απέκκρισης λευκωματίνης άνω των 300 mg/24ωρο (200 µg/min) ή σχέση λευκωματίνης/κρεατινίνης ούρων 30-300 µg/mg.
- Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου αναπτύσσεται εντός 10 ετών από την έναρξη της μακρολευκωματουρίας. Στο ΣΔΤ2, η διαβητική νεφροπάθεια πιστεύεται ότι ακολουθεί παρόμοια πορεία, αλλά σε βραχύτερη κλίμακα χρόνου. Αυτό οφείλεται στο ότι οι διαβητικοί συχνά είναι μεγαλύτερης ηλικίας και ο ΣΔ παραμένει αδιάγνωστος για κάποια χρόνια.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.12: Εξέλιξη της νεφρικής νόσου σε ασθενείς με ΣΔΤ1

Στάδιο	Χαρακτηριστικά	Έναρξη	Ποσοστό εξελισσόμενο στο επόμενο στάδιο (%)
1	Πρώιμη υπερτροφία και υπερδιήθηση	Με την έναρξη του ΣΔ	100
2	Μικροσκοπικές νεφρικές βλάβες·όχι κλινικά σημεία	2-3 έτη	35-40
3	Αρχόμενη νεφροπάθεια	10-15 έτη	80-100
4	Κλινικά έκδηλη νεφροπάθεια	10-30 έτη	75-100
5	Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου	20-40 έτη	-

Διαβητική Νευροπάθεια: Η διαβητική νευροπάθεια προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του νευρικού συστήματος (κρανιακά νεύρα, περιφερικά νεύρα, νεύρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος). Τόσο οι νευροπάθειες των σωματικών νεύρων (σωματικές νευροπάθειες [somatic neuropathies]), όσο και οι νευροπάθειες του αυτόνομου νευρικού συστήματος (αυτόνομες νευροπάθειες [autonomic neuropathies]) είναι καλά γνωστές στο ΣΔ και συχνά οδηγούν σε αναπηρία. Οι επιπλοκές αυτές προκαλούνται από μεταβολικές διαταραχές που οδηγούν σε απομυελίνωση και από αλλοιώσεις των μικρών αγγείων που οδηγούν σε ισχαιμία. Η διαβητική νευροπάθεια είναι συχνή αιτία προβλημάτων των άκρων ποδών.

Η χρόνια περιφερική νευροπάθεια προσβάλλει την αισθητική λειτουργία περισσότερο από την κινητική. Η αίσθηση της αφής, του πόνου και της θερμοκρασίας χάνεται. Επίσης, λείπει και η αισθητικότητα των κάτω άκρων με κατανομή «τύπου κάλτσας» τυπική της περιφερικής νευροπάθειας και απώλεια του αχίλλειου αντανακλαστικού και αργότερα του αντανακλαστικού του γόνατος. Το αναισθητό πόδι τραυματίζεται επανειλημμένα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία άτονων ελκών.

Η **οξεία περιφερική νευρίτιδα** εμφανίζεται ως καυστικός πόνος του άκρου ποδός, ο οποίος συχνά είναι εντονότερος τις νυχτερινές ώρες. Συνδέεται με κακό έλεγχο της γλυκαιμίας, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις προκαλείται από την έναρξη καλού ελέγχου της γλυκαιμίας. Στους περισσότερους διαβητικούς υπάρχουν ελάχιστες αντικειμενικές ενδείξεις νευροπάθειας, εκτός από την υπεραισθησία (π.χ. τα κλινοσκεπάσματα προκαλούν νυχτερινό πόνο). Ο συνεχής πόνος προκαλεί κατάθλιψη και ανορεξία με αποτέλεσμα την απώλεια βάρους, η οποία σε ηλικιωμένα άτομα δημιουργεί την υποψία καρκινωμάτωσης νευροπάθειας.

Η **μονονευροπάθεια** οδηγεί σε μεμονωμένες παραλύσεις κρανιακών ή περιφερικών νεύρων για παράδειγμα, παράλυση του III ή του VI νεύρου με πρόκληση διπλωπίας ή παράλυση του μέσου νεύρου με πρόκληση συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα και παράλυση του έξω ιγνυακού νεύρου με πρόκληση πτώσης του ποδός. Υπάρχουν περιπτώσεις, που προσβάλλονται περισσότερα από ένα νεύρα με αποτέλεσμα να προκαλούν την ανάπτυξη της πολλαπλής μονονευρίτιδας (mononeuritis multiplex).

Η **αμυοτροφία** είναι η κύρια κινητική εκδήλωση της διαβητικής νευροπάθειας με επώδυνη ατροφία του μηρού και των μυών της πυελικής ζώνης. Μπορεί να αποτελεί την κύρια εκδήλωση σε ηλικιωμένα διαβητικά άτομα. Η αμυοτροφία ενδέχεται να είναι ασύμμετρη και να υπάρχουν εντατικές αντιδράσεις του πέλματος (extensor plantar responses).

Η **αυτόνομη νευροπάθεια** έχει μια σειρά εκδηλώσεων, οι οποίες συνοψίζονται στον Πίνακα 1.13.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.13: Διαταραχές παρατηρούμενες στην αυτόνομη νευροπάθεια

Απώλεια των καρδιαγγειακών αντανακλαστικών, ορθοστατική υπόταση και συγκοπή
Δυσκοιλιότητα ή διάρροια
Ναυτία και εμετός
Επίσχεση ούρων
Ανωμαλία των αντανακλαστικών της κόρης
Γευστική εφίδρωση
Ανικανότητα (προσβάλλει μέχρι το 1/3 των ανδρών)

Μακροαγγειακές Επιπλοκές

Οι μακροαγγειακές επιπλοκές δεν είναι ειδικές του ΣΔ και μπορούν να συμβούν και σε μη διαβητικά άτομα. Ωστόσο, σε διαβητικούς ασθενείς η αθηροσκληρυντική αγγειοπάθεια είναι πιο διάχυτη και συχνά συνυπάρχουν καρδιακή, εγκεφαλική και περιφερική αγγειοπάθεια. Επίσης, η μακροαγγειακή νόσος αρχίζει σε μικρότερη ηλικία από ό,τι στους μη διαβητικούς και προσβάλλει εξίσου και τα δύο φύλα.

Η αιτιολογία της μακροαγγειακής νόσου στο ΣΔ είναι σύνθετη. Ο γλυκαιμικός έλεγχος παίζει σημαντικό ρόλο στο ΣΔΤ1 και πιθανώς στο ΣΔΤ2. Ωστόσο, στο ΣΔΤ2 ευθύνονται επίσης η γενετική προδιάθεση και ιδιαίτερα το καλούμενο μεταβολικό σύνδρομο ή σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη με υπερινσουλιναίμια.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.14: Σχετικοί κίνδυνοι καρδιαγγειακής νόσου σε διαβητικούς σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα, ηλικίας 35-64 ετών

	Άνδρες	Γυναίκες
Στεφανιαία νόσος	1,8	3,9
Θάνατος από στεφανιαία νόσο	2,1	4,9
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	6,1	9,8
Εγκεφαλικό επεισόδιο	2,8	1,9
Διαλείπουσα χολόληθα	2,8	9,1
Ολικός σχετικός κίνδυνος	3	4

* Στοιχεία από τη μελέτη παρακολούθησης 30 ετών του Framingham

Η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η θρομβογόνος διάθεση (procoagulant state) είναι συχνές σε τέτοιες περιπτώσεις, ενώ η αλληλεπίδραση των καρδιαγγειακών αυτών παραγόντων κινδύνου σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες όπως το κάπνισμα, θεωρείται ότι ενισχύουν τη μακροαγγειακή νόσο σε άτομα με ΣΔΤ2 σε σχέση με μη διαβητικά άτομα (Πίνακας 1.14).

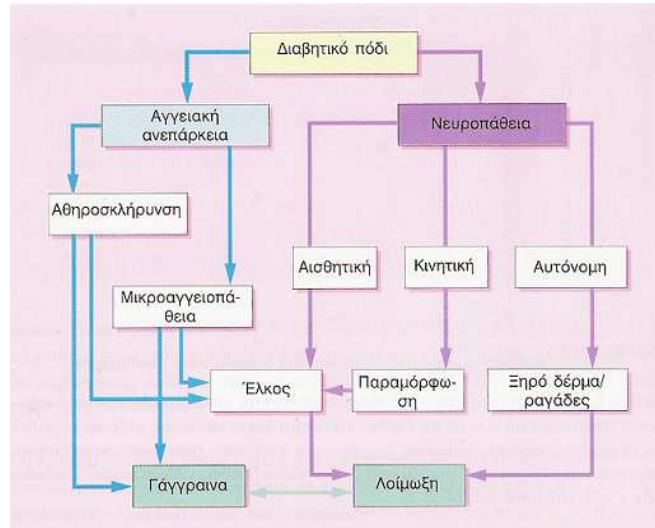
Καρδιαγγειακές Νόσοι: Οι καρδιαγγειακές νόσοι είναι κύρια αιτία εισαγωγών στα νοσοκομεία και θνησιμότητας των ατόμων με ΣΔ. Ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου ή στηθάγχης είναι διπλάσιος έως τετραπλάσιος στους διαβητικούς σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Επίσης, μεγαλύτερη είναι και η θνητότητα από καρδιακή ανεπάρκεια και έμφραγμα μυοκαρδίου. Ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου αυξάνει όταν συνυπάρχει κάποιος από τους τρεις μείζονες παράγοντες κινδύνου: υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση και κάπνισμα .

Η υπερτριγλυκεριδαιμία λόγω κακού ελέγχου του ΣΔ αυξάνει επίσης τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Οι πρόσθετοι αυτοί κίνδυνοι μπορούν να ελαττωθούν με τη διακοπή του καπνίσματος και τη θεραπεία της υπέρτασης και της υπερλιπιδαιμίας.

Αγγειακές Νόσοι του Εγκεφάλου: Η συχνότητα αγγειακής εγκεφαλικής νόσου σε διαβητικούς είναι περίπου διπλάσια έως τετραπλάσια από ό,τι σε μη διαβητικά άτομα.

Περιφερική Αγγειοπάθεια: Η συχνότητα της περιφερικής αγγειοπάθειας αυξάνει μέχρι στο εξαπλάσιο στο ΣΔ. Εκδηλώνεται ως διαλείπουσα χωλότητα, έλκος ή γάγγραινα. Η μείωση ή απουσία των σφυγμών σε κάτω άκρο και η ατροφική εμφάνιση του άκρου ποδός σημαίνει επίσης διαταραχή της κυκλοφορίας.

Προβλήματα των Κάτω Άκρων: Τα προβλήματα των κάτω άκρων είναι κλινική αιτία νοσηρότητας και μία από τις συχνότερες αιτίες εισαγωγής στο νοσοκομείο των πασχόντων από ΣΔ. Το «διαβητικό πόδι» συνίσταται σε φάσμα διαταραχών που κυμαίνονται από την αγγειακή ανεπάρκεια, τη νευροπάθεια και τη λοίμωξη έως τη γάγγραινα (Εικόνα 1.11). Ο σημαντικότερος παράγοντας είναι η νευροπάθεια. Αγγειακή ανεπάρκεια σημαίνει ότι η επούλωση ακόμη και μικρών ελκών μπορεί να χρειαστεί μήνες. Σε άτομα με αυτόνομη νευροπάθεια το άκρο πόδι ενδέχεται να είναι θερμό στην αφή, με διάταση των φλεβών και επιρρεπές σε κακώσεις. Η νευροπάθεια αυτή μαζί με την απώλεια της αισθητικότητας οδηγεί σε καταστροφή των αρθρώσεων του ποδιού και αρθροπάθεια Charcot (Εικόνα 1.12).



Εικόνα 1.11: Αλληλεπίδραση της αγγειακής ανεπάρκειας και της νευροπάθειας στην ανάπτυξη λοίμωξης της γάγγραινας του «διαβητικού ποδιού» [8].



Εικόνα 1.12: Αρθροπάθεια Charcot της άρθρωσης του αστραγάλου λόγω εκφύλισης της άρθρωσης και της διαταραχής της ροής του αίματος στα οστά, οφειλόμενης στην αυτόνομη νευροπάθεια.

1.5 Διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη και των Άλλων Διαταραχών της Ανοχής της Γλυκόζης

Οι τυπικές κλινικές εκδηλώσεις του ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2 συνοψίζονται στον Πίνακα 1.15. Ο ΣΔΤ1 συνήθως συμβαίνει σε νεότερα άτομα (<35-40 ετών, με μέγιστο συχνότητας στην εφηβική ηλικία), αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Χαρακτηρίζεται από τα κλασικά συμπτώματα του ΣΔ, δηλαδή δίψα και πολουρία, σχετικά αιφνίδιας έναρξης. Συχνά υπάρχει εκλυτικό επεισόδιο, όπως κάποια ιογενής λοίμωξη. Αντίθετα, ο ΣΔΤ2 συνήθως συμβαίνει σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με ιστορικό προοδευτικών συμπτωμάτων, τα οποία εξελίσσονται σε διάστημα αρκετών ετών. Μπορεί να υπάρχουν

επιπλοκές, στην πραγματικότητα, οι επιπλοκές συχνά είναι η αιτία που κάνει τον ασθενή να ζητήσει ιατρική βοήθεια.

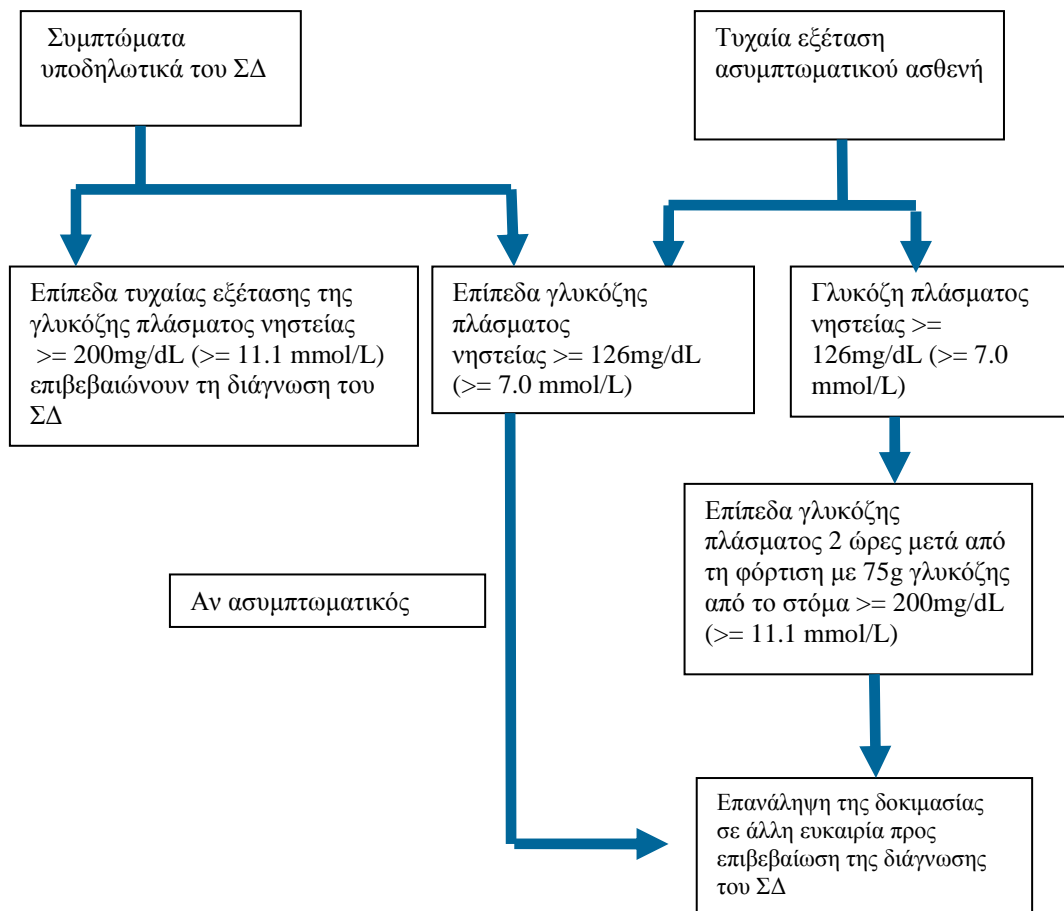
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.15: Κλινικές εκδηλώσεις του ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2

ΣΔΤ1	ΣΔΤ2
Δίψα	Δίψα
Πολυουρία	Πολυουρία
Εύκολη κόπωση και κακοδιαθεσία	Εύκολη κόπωση και κακοδιαθεσία
Απώλεια βάρους	Λοιμώξεις (π .χ. καντιντίαση)
Θόλωση της όρασης	Θόλωση της όρασης
Ναυτία και εμετός	Μεταβολή συνειδητικής κατάστασης
Κετοοξέωση	

1.5.1 Διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη

Η διάγνωση του ΣΔ γίνεται με βάση τα συμπτώματα και τις μετρήσεις των επιπέδων γλυκόζης του αίματος (Εικόνα 1.15). Η έγκαιρη διάγνωση του ΣΔ είναι ιδιαίτερα σημαντική για την επιβίωση και την καλή ποιότητα ζωής του διαβητικού, καθώς όπως έχει ήδη αναφερθεί ο ΣΔ προκαλεί πολλές βραχυχρόνιες και μακροχρόνιες επιπλοκές [32].

σε περιπτώσεις που υπάρχουν έντονα συμπτώματα και υπεργλυκαιμία, χρειάζονται περαιτέρω εξετάσεις για οξοναιμία, αφυδάτωση ή οξέωση. Αν υπάρχουν συμπτώματα σε άτομα με τυχαία εξέταση γλυκόζης πλάσματος <200 mg/dL (11,1 mmol/L), τότε πρέπει να γίνεται μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας τιμές > 126mg/dL (7,0 mmol/L), οι οποίες είναι διαγνωστικές του ΣΔ. Όταν παρουσιαστεί κάποια από τα συμπτώματα, που αναφέρονται στον Πίνακα 1.13 σε άτομο, το οποίο ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου (όπως ορίζεται στην παράγραφο 1.5.2), τότε θα πρέπει άμεσα να υποβληθεί στις κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις για ΣΔ.



Εικόνα 1.13: Κριτήρια για τη διάγνωση ΣΔ.

1.5.2 Ομάδες Υψηλού Κινδύνου

Ο ΣΔΤ1 εμφανίζεται κυρίως σε μικρές ηλικίες, αλλά υπάρχουν περιπτώσεις που εμφανίζεται και σε ενήλικες. Άτομα με συγγενείς διαβητικούς ΣΔΤ1 έχουν υψηλές πιθανότητες εκδήλωσης της νόσου.

Στην ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης του ΣΔ και κυρίως του ΣΔΤ2 ανήκουν οι:

- **Υπέρβαροι ενήλικοι και ανήλικοι:** Το επιπλέον βάρος μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση του φαινομένου ανοχής στην ινσουλίνη (insulin resistance), δηλαδή ο οργανισμός δεν είναι ικανός να κάνει αποτελεσματική χρήση της ινσουλίνης που παράγει. Επιπλέον η απουσία σωματικής άσκησης, η οποία αποτελεί ταυτόχρονα αιτία και συνέπεια του επιπλέον βάρους, επιβαρύνει την κατάσταση.

- **Άτομα με ιστορικό ΣΔ:** Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου είναι υψηλότερος σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό σε ΣΔ [34].
- **Άτομα (άνδρες και γυναίκες) άνω των 65 ετών:** Γενικά ο αριθμός των ανδρών και των γυναικών που πάσχουν από ΣΔ είναι περίπου ο ίδιος, εντούτοις οι διαβητικές γυναίκες άνω των 65 ετών είναι περισσότερες [33].
- **Άτομα συγκεκριμένης εθνικότητας:** Όπως έχει αναφερθεί ήδη στις πρώτες παραγράφους η εμφάνιση της νόσου σχετίζεται με την εθνικότητα των ατόμων. Έρευνες έχουν δείξει ότι οι γηγενείς Αμερικανοί και οι Αμερικανοί ασιατικής καταγωγής έχουν περισσότερες πιθανότητες να προσβληθούν από τη νόσο σε σύγκριση με τους καυκάσιους.

1.5.3 Ιατρικές Εξετάσεις Διάγνωσης του Σακχαρώδη Διαβήτη

Στο παρελθόν η διάγνωση του ΣΔ στηριζόταν κυρίως στη διάγνωση υψηλής συγκέντρωσης γλυκόζης στα ούρα. Ωστόσο αν και η εξέταση των ούρων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο των τιμών της συγκέντρωσης της γλυκόζης και κετόνων, από μόνη της δε θεωρείται η πιο ακριβής μέθοδος διάγνωσης του ΣΔ. Η εξέταση των ούρων όμως χρησιμοποιείται για την ανίχνευση κετόνων, οι οποίες είναι ιδιαίτερα τοξικές και επιβλαβείς για τον οργανισμό.

Για τη διάγνωση του ΣΔ έχουν προταθεί διάφορες ιατρικές εξετάσεις αίματος, οι οποίες στηρίζονται στη μέτρηση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα. Επίσης πρέπει να σημειωθεί ότι προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση του ΣΔ, είναι απαραίτητη η επανάληψη ενός ή και περισσότερων από τα παρακάτω ελέγχους:

Έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος μετά από νηστεία (fasting plasma glucose test): Ελέγχει το μεταβολισμό των υδατανθράκων μέσω της μέτρησης των επιπέδων της γλυκόζης πλάσματος ύστερα από περιόδους νηστείας. Η νηστεία διεγείρει την απελευθέρωση της ορμόνης γλυκαγόνης, η οποία με τη σειρά της προκαλεί αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης. Στα υγιή άτομα ο οργανισμός παράγει την απαραίτητη ποσότητα ινσουλίνης, ώστε να αντιμετωπίσει τα αυξημένα επίπεδα της γλυκόζης, ενώ στους διαβητικούς η συγκέντρωση της γλυκόζης παραμένει σε υψηλά επίπεδα. Γενικότερα συνίσταται ο έλεγχος να πραγματοποιείται το πρωί, γιατί απαιτείται να προηγηθούν 12-14 ώρες νηστείας, αλλά και επειδή τις απογευματινές ώρες τα αποτελέσματα δίνουν συνήθως χαμηλές μετρήσεις [35]. Για την εξαγωγή της διάγνωσης απαιτείται ένα δείγμα αίματος, το οποίο υποβάλλεται σε μικροβιολογικό έλεγχο. Στον Πίνακα 1.16 παρουσιάζονται οι εξεταζόμενοι ταξινομημένοι ανάλογα με τα αποτελέσματα της εξέτασης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.16: Ταξινόμηση ανάλογα με τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα

Αποτέλεσμα Μέτρησης Γλυκόζης Πλάσματος (mg/100ml)	Διάγνωση
< 99	Υγιής
100 < ... < 125	Προ – Διαβητικός (impaired glucose tolerance)
> 126	Διαβητικός

Τυχαίος έλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης πλάσματος (random plasma glucose test):

Ο συγκεκριμένος έλεγχος δεν απαιτεί νηστεία πριν την πραγματοποίησή του. Η διαγνωστική του ικανότητα είναι μικρή. Σε συνδυασμό με διάφορα συμπτώματα χρησιμοποιείται για τη διάγνωση του ΣΔ, αλλά όχι του προ-διαβήτη. Μόνο στην περίπτωση, όπου η μέτρηση βρεθεί μεγαλύτερη των 200mg/100ml και συνοδεύεται από την εκδήλωση των συμπτωμάτων της νόσου μπορεί να υπάρξει διάγνωση ότι ο εξεταζόμενος πάσχει από ΣΔ.

Έλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα μετά από φόρτιση με γλυκόζη από το στόμα (oral glucose tolerance test):

Ο έλεγχος αυτός μετρά την ικανότητα του σώματος να μεταβολίσει τη γλυκόζη ή την ικανότητα να την απομακρύνει από τη κυκλοφορία του αίματος. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση του ΣΔ, του ΣΔ κήσεως, καθώς και του προ-διαβήτη. Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (National Institutes of Health - NIH) ο έλεγχος αυτός επιτυγχάνει καλύτερη ανίχνευση των υψηλών επιπέδων γλυκόζης του αίματος ύστερα από πρόκληση γλυκόζης σε σχέση με τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος μετά από νηστεία και συνίσταται, όταν ο τελευταίος έχει δώσει φυσιολογικά αποτελέσματα. Πριν την πραγματοποίηση του ελέγχου, συνήθως μια βδομάδα, θα πρέπει τα άτομα να έχουν μια ισορροπημένη διατροφή, η οποία περιλαμβάνει τουλάχιστον 150-200 g υδατάνθρακες ημερησίως [35]. Στη συνέχεια χορηγείται στο άτομο διάλυμα γλυκόζης περίπου 75-100 g ενός γλυκού ποτού, και στις επόμενες 2-3 ώρες πραγματοποιούνται 4-5 μετρήσεις των επιπέδων της γλυκόζης, λαμβάνοντας δείγμα αίματος. Στα υγιή άτομα το διάλυμα αυτό θα προκαλέσει άμεση αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης, η οποία αναμένεται σταδιακά να μειωθεί μέσα στις επόμενες τρεις ώρες, λόγω της δράσης της ινσουλίνης, σε αντίθεση με τα μη υγιή άτομα, όπου τα επίπεδα γλυκόζης θα παραμείνουν υψηλά. Οι αντίστοιχες διαγνωστικές τιμές φαίνονται στον Πίνακα 1.17.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.17: Διαγνωστικά κριτήρια για τον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα μετά από φόρτιση με γλυκόζη από το στόμα

Αποτέλεσμα Μέτρησης Γλυκόζης Πλάσματος (mg/100ml) μετά από 2 ώρες	Διάγνωση
< 139	Υγιής
140 < ... < 199	Προ – Διαβητικός (impaired glucose tolerance)
> 200	Διαβητικός

Πρέπει να επισημάνουμε ότι μια εξέταση μόνο δεν είναι αρκετή για τη διάγνωση του ΣΔ. Οι εξετάσεις θα πρέπει να επαναληφθούν για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση ή μη του ΣΔ. Επίσης, θα πρέπει στο σημείο αυτό να αναφέρουμε ότι οι τιμές της γλυκόζης διαφέρουν ανάλογα με το σημείο από το οποίο λαμβάνουμε το δείγμα. Έτσι οι τιμές σακχάρου σε αρτηριακό αίμα, άρα και του τριχοειδικού αίματος, είναι περίπου 7% μεγαλύτερες από αυτές του φλεβικού αίματος. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι οι τιμές της γλυκόζης στο πλάσμα αίματος είναι μεγαλύτερες κατά 15% από τις τιμές στο ολικό αίμα. Αυτό σημαίνει ότι τα αποτελέσματα πρέπει να μετασχηματίζονται σύμφωνα με τη σχέση σάκχαρο πλάσματος = σάκχαρο ολικού αίματος x 1.15.

1.5.4 Εξέταση για Κετονικά Σώματα

Τα κετονικά σώματα είναι ουσίες που προέρχονται από μετασχηματισμό των λιπαρών οξέων στο ήπαρ. Παράγονται όταν υπάρχουν χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ή ανεπάρκεια ινσουλίνης [48]. Η εξέταση για κετονικά σώματα (π.χ. Ketodiastix, Ketostix) συνιστάται στα άτομα με ΣΔΤ1, κυρίως σε αυτά που έχουν υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος (>12-15 mmol/L), νοσούν ή εμφανίζουν εμετούς από κάποια αιτία, είναι επιρρεπείς σε κετοοξέωση, και στις έγκυες γυναίκες. Επίσης, συνιστάται στα ανήλικα άτομα.

1.5.5 Μέτρηση Γλυκοζυλιωμένης Αιμοσφαιρίνης

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA_{1c}, ή HbA_{1c}) σχηματίζεται από μια μη ενζυμική, μη αναστρέψιμη κετοαμινική σύνδεση της γλυκόζης με την αμινοτελική βαλίνη της αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης. Όσο υψηλότερα τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος τις προηγούμενες 6-8 εβδομάδες, τόσο υψηλότερο το επίπεδο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Οι μετρήσεις της HbA_{1c} ή HbA_{1c} επιτρέπουν την αξιολόγηση του μακροχρόνιου ελέγχου και την εκτίμηση των διαφορών θεραπευτικών σχημάτων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται οι τρόποι αντιμετώπισης του ΣΔ. Αρχικά παρουσιάζονται οι τρόποι μέτρησης των επιπέδων γλυκόζης, καθώς και οι ευρέως χρησιμοποιούμενες μέθοδοι χορήγησης της ινσουλίνης στους διαβητικούς. Συγκεκριμένα όσον αφορά στους τρόπους μέτρησης των επιπέδων της γλυκόζης, αναφέρονται οι επεμβατικές, οι ελάχιστα επεμβατικές, καθώς και οι μη επεμβατικές μέθοδοι μέτρησης των επιπέδων της γλυκόζης. Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα σχήματα οι μορφές και οι τρόποι χορήγησης της ινσουλίνης. Τέλος, γίνεται αναφορά στον εξωτερικό τεχνητό γλυκαιμικό έλεγχο κλειστού βρόγχου ή «τεχνητό πάγκρεας», καθώς και στον εσωτερικό γλυκαιμικό έλεγχο μέσω της μεταμόσχευσης παγκρεατικών νησιδίων ή «βιοτεχνητό πάγκρεας».

2.1 Πρόληψη του Σακχαρώδη Διαβήτη

Προκειμένου να προληφθούν, τόσο η εμφάνιση του ΣΔΤ2, όσο και οι συνέπειες των ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2, συνίσταται τακτική σωματική άσκηση, σωστή διατροφή, απώλεια βάρους και αποφυγή συνηθειών, όπως το κάπνισμα [36]. Συγκεκριμένα η τακτική σωματική άσκηση σε συνδυασμό με τη σωστή διατροφή και τη διατήρηση φυσιολογικού βάρους είναι σημαντική για την υγεία του ατόμου. Σε πολλές χώρες της Ευρώπης συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, τα ποσοστά παχυσαρκίας σημείωσαν ανησυχητική αύξηση. Η παχυσαρκία στο σύνολό της είναι 66% για τους άνδρες και 50.6% για τις γυναίκες [9] [38]. Σύμφωνα με έρευνες η άσκηση διάρκειας 20-30 λεπτών πέντε ημέρες τη βδομάδα, είναι αρκετή για την ενίσχυση της υγείας του οργανισμού και τη μείωση της πιθανότητας προσβολής από το ΣΔ. Επιπλέον οι ίδιες έρευνες έδειξαν ότι το 50% των ατόμων που ανέπτυξαν ΣΔΤ2 θα μπορούσαν να είχαν αποφύγει την εμφάνιση της νόσου, αν δεν είχαν πρόβλημα επιπλέον βάρους.

Όπως προαναφέραμε η σωστή διατροφή αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόληψης και διαχείρισης του ΣΔ. Έρευνες έχουν δείξει ότι γεύματα με μειωμένη περιεκτικότητα σε σάκχαρα και λίπη, αλλά πλούσια σε λαχανικά και φρούτα με πρότυπο τη μεσογειακή διατροφή, συμβάλλουν στη διατήρηση του κατάλληλου σωματικού βάρους. Η ελεγχόμενη διατροφή είναι ιδιαίτερης σημασίας. Με την εκδήλωση της νόσου δεν αρκεί μόνο ο διαβητικός να είναι προσεκτικός με την ποιότητα των γευμάτων του, αλλά πρέπει να ελέγχει και να μετρά με σχετική ακρίβεια την ποσότητα των υδατανθράκων στη διατροφή

του. Η ληφθείσα τροφή, ανάλογα με το είδος και την ποσότητα υδατανθράκων που περιέχει, προκαλεί αύξηση των επιπέδων του σακχάρου του αίματος, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε επεισόδιο υπεργλυκαιμίας, λόγω της αδυναμίας του οργανισμού να αντιδράσει μέσω της ινσουλίνης. Ο διαβητολόγος αναλαμβάνει να καταρτίσει ειδικούς πίνακες, που να καθοδηγούν το διαβητικό στην προετοιμασία των γευμάτων του, ώστε να αποφευχθούν ενδεχόμενες επιπλοκές. Επίσης, διάφορες αρχές εκδίδουν συγκεκριμένες οδηγίες για τη διατροφή των διαβητικών. Τέτοιες οδηγίες προδιαγράφουν τον αριθμό των θερμίδων που πρέπει να λαμβάνει καθημερινά ο διαβητικός, την ποσότητα λίπους που μπορεί να καταναλώσει, τον αριθμό των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών, καθώς και άλλες καθημερινές συνήθειες.

Άτομα με συνήθειες, οι οποίες επιβαρύνουν την υγεία του οργανισμού, όπως το κάπνισμα, και ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου προσβολής από τη νόσο ή είναι διαβητικοί θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί. Μια από τις σοβαρότερες μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ είναι ο θάνατος από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η υγεία των διαβητικών επιβαρύνεται ακόμα περισσότερο με το κάπνισμα. Πρέπει να τονισθεί ότι η επιλογή ενός τρόπου ζωής που να συμβαδίζει με τις παραπάνω οδηγίες δεν εξασφαλίζει ανοσία στο ΣΔ, αλλά μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Επιπλέον σε περίπτωση εκδήλωσης της νόσου, ο συγκεκριμένος τρόπος ζωής συμβάλλει σε σημαντικό βαθμό στη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης κάποιων από τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ.

2.2 Γλυκαιμικός Έλεγχος

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικές αλλαγές στην αντιμετώπιση του ΣΔ, οι οποίες επικεντρώνονται στη βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Γλυκαιμικός έλεγχος είναι η τακτική μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης και στη συνέχεια χορήγηση κατάλληλης δόσης ινσουλίνης. Για το λόγο αυτό υπάρχουν οι συσκευές αυτομέτρησης με τις οποίες ο διαβητικός μετρά τις τιμές της γλυκόζης στο αίμα συνήθως πριν από κάθε γεύμα. Στη συνέχεια με βάση έναν εξατομικευμένο πίνακα διαιτολογίου, ο οποίος έχει ρυθμιστεί από τον ιατρό που παρακολουθεί το άτομο με ΣΔ, ο ίδιος αποφασίζει για τις απαιτούμενες δόσεις ινσουλίνης που θα λάβει. Η ένταξη σε κάποιο σχήμα ινσουλινοθεραπείας αφορά στα άτομα με:

- ΣΔΤ1 συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με λανθάνοντα αυτοάνοσο διαβήτη των ενηλίκων.
- σοβαρά υπεργλυκαιμικά συμπτώματα, απώλεια βάρους και κέτωση.
- με σοβαρά παθολογικά και χειρουργικά νοσήματα.

- ΣΔΤ2, τα οποία δεν μπορούν να ρυθμιστούν καλά με αντιδιαβητικά φάρμακα.

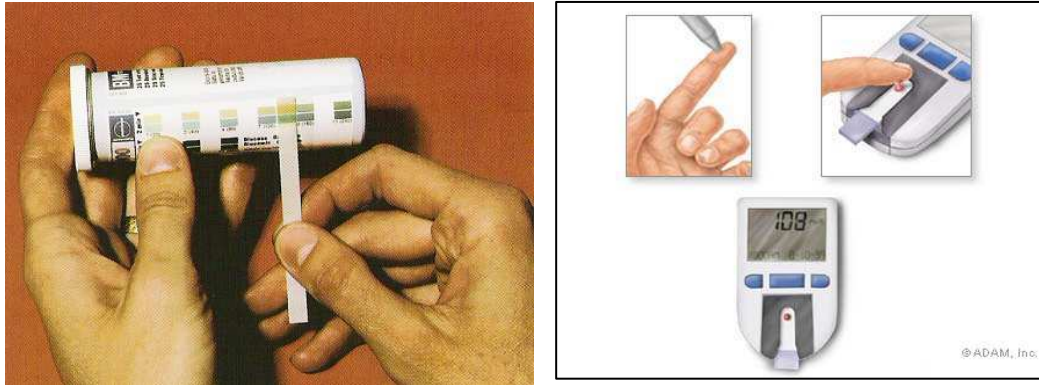
Μετά από μελέτες ετών, αποδείχτηκε ότι οι μικροαγγειακές επιπλοκές είναι το άμεσο αποτέλεσμα της υπεργλυκαιμίας. Η μελέτη της DCCT [60] έδειξε ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος συντελεί, ώστε τα επίπεδα γλυκόζης να μεταβάλλονται εντός φυσιολογικών ορίων. Τα φυσιολογικά όρια είναι 72-144 mg/dL (4-8 mmol/L) με επίπεδο γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c} ή HbA_{1c}) στο 7% περίπου. Η βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου μειώνει την εμφάνιση των βραχυχρόνιων και μακροχρόνιων επιπλοκών του ΣΔ.

2.3 Μέτρηση Συγκέντρωσης Γλυκόζης

Έχουν δημιουργηθεί διάφορες διατάξεις, οι οποίες επιτρέπουν στους διαβητικούς να μετρούν εύκολα, γρήγορα και με αξιοπιστία τα επίπεδα της γλυκόζης. Διακρίνουμε τρεις κύριες κατηγορίες διατάξεων μέτρησης: τις επεμβατικές (invasive), τις διατάξεις συνεχούς μέτρησης επιπέδων γλυκόζης και τις μη επεμβατικές (non-invasive).

2.3.1 Επεμβατικές Διατάξεις Μέτρησης των Επιπέδων Γλυκόζης

Επεμβατικές ονομάζονται οι διατάξεις, οι οποίες απαιτούν τη λήψη δείγματος αίματος από το διαβητικό με τη χρήση βελόνας. Το δείγμα στη συνέχεια υποβάλλεται σε χημική ανάλυση, προκειμένου να υπολογισθεί η συγκέντρωση της γλυκόζης. Οι επεμβατικές μέθοδοι είναι οι πρώτες μέθοδοι, που χρησιμοποιήθηκαν και αποτελούν τον πιο διαδεδομένο τρόπο μέτρησης των επιπέδων της γλυκόζης. Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος μέτρησης είναι η «finger stick», η οποία πραγματοποιεί μετρήσεις επιπέδων γλυκόζης αίματος από το δάκτυλο και η οποία φαίνεται στην Εικόνα 2.1. Για τη λειτουργία της χρειάζεται μια βελόνα, με την οποία σχίζεται το δέρμα, προκειμένου να γίνει λήψη του δείγματος, το οποίο τοποθετείται σε μια χημική ταινία (strip) και στη συνέχεια τοποθετείται στη συσκευή. Οι ταινίες (π.χ. BM 20-800, Glucostix) είναι οικονομικές και απλές στη χρήση τους. Η ταινία είναι καλυμμένη με χημικές ενώσεις (glucose oxidase, dehydrogenase, ή hexokinase), οι οποίες αντιδρούν με τη γλυκόζη.



(α)

(β)

Εικόνα 2.1: (α) Εξέταση της γλυκόζης του αίματος στο σπίτι με απλή ταινία (strip) (β) Συσκευή αυτομέτρησης, όπου η λήψη αίματος γίνεται από το δάκτυλο του χεριού του διαβητικού. Γενικότερα, η επεμβατική αυτομέτρηση αποτελεί μια επώδυνη διαδικασία.

Η κάθε συσκευή χρησιμοποιεί διαφορετικό τρόπο για να πραγματοποιήσει τη μέτρηση. Υπάρχουν συσκευές που μετράνε την ποσότητα του ηλεκτρικού ρεύματος που μπορεί να περάσει μέσα από το δείγμα, ενώ άλλες συσκευές μετράνε την ποσότητα της ανακλώμενης ακτινοβολίας από το δείγμα. Γενικά μια τέτοια διάταξη περιλαμβάνει και μια οθόνη (display), για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων. Οι τελευταίες συσκευές με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού επιτρέπουν την παρουσίαση των αποτελεσμάτων υπό μορφή διαγραμμάτων. Επίσης, μερικές συσκευές έχουν τη δυνατότητα να συνδέονται ενσύρματα ή ασύρματα με έναν προσωπικό υπολογιστή και να αποθηκεύουν εκεί κάθε φορά τα αποτελέσματα της μέτρησης. Στη συνέχεια τα αποθηκευμένα δεδομένα μπορούν να υποβληθούν σε στατιστική επεξεργασία. Υπάρχουν πολλά είδη μετρητών ανάλογα με το μέγεθος της συσκευής, την ποσότητα αίματος, το χρόνο που χρειάζεται για να πραγματοποιήσει τη μέτρηση, το κόστος συσκευής, το κόστος ταινιών, καθώς και τις επιπλέον λειτουργίες που μπορεί να διαθέτει.

Πρέπει να σημειωθεί ότι το «finger stick» δίνει κατά 10-15% λιγότερο ακριβή αποτελέσματα σε σύγκριση με τις εργαστηριακές μετρήσεις. Οι ιατροί το συνιστούν, καθώς οι μετρήσεις τους είναι ακριβείς σε ικανοποιητικό επίπεδο και μπορούν και ανιχνεύουν τα πολύ χαμηλά επίπεδα της γλυκόζης. Όμως απαιτείται μηνιαίος έλεγχος της συσκευής, ενώ ο διαβητικός που το χρησιμοποιεί πρέπει να τηρεί όλους τους κανόνες υγιεινής και ανά τακτά χρονικά διαστήματα να συγκρίνει τα αποτελέσματα από το «finger stick» με τα εργαστηριακά αποτελέσματα [42]. Εναλλακτικά του δάκτυλου η μέτρηση μπορεί να πραγματοποιηθεί και σε άλλα σημεία του σώματος όπως ο βραχίονας, ο πήχης και ο μηρός.

Οι μετρήσεις στα σημεία αυτά συμβαδίζουν με τις αντίστοιχες μετρήσεις, που γίνονται στο δάχτυλο, όταν όμως τα επίπεδα της γλυκόζης παρουσιάζουν μια σχετική σταθερότητα. Έρευνες έχουν δείξει ότι οι μετρήσεις στα σημεία αυτά γενικά, είναι λιγότερο ακριβής από τις μετρήσεις στην άκρη του δαχτύλου. Από τα παραπάνω είναι προφανές ότι αν και οι διατάξεις είναι εύχρηστες και σχετικά αξιόπιστες, εντούτοις η χρήση τους είναι επώδυνη. Για το λόγο αυτό γίνονται προσπάθειες ανάπτυξης λιγότερο ή μη επεμβατικών διατάξεων μέτρησης γλυκόζης.

2.3.2 Συστήματα Συνεχούς Μέτρησης Επιπέδων Γλυκόζης

Στην κατηγορία των ελάχιστα επεμβατικών μεθόδων εντάσσονται τα συστήματα μέτρησης που συνίστανται στην εμφύτευση ενός αισθητήρα ή στη χρήση διαδερματικών μετρητών. Τα συστήματα αυτά επιτρέπουν στους διαβητικούς να πραγματοποιούν περισσότερες μετρήσεις κατά τη διάρκεια του 24ώρου και σε σύγκριση με τις επεμβατικές, είναι λιγότερο επώδυνες δεδομένου ότι χρειάζονται ελάχιστη ποσότητα αίματος. Συνήθως ο αισθητήρας μέτρησης εμφυτεύεται στον υποδόριο χώρο για κάποιο αριθμό ημερών και παρέχει μετρήσεις της συγκέντρωσης της γλυκόζης με υψηλή συχνότητα. Η μέθοδος αυτή παρουσιάζει αποκλίσεις σε σχέση με τη «finger stick» και αυτό οφείλεται στο ότι πραγματοποιεί μετρήσεις στον υποδόριο χώρο. Συγκεκριμένα, η μέτρηση των επιπέδων της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο υστερεί ως προς τη μέτρηση γλυκόζης αίματος κατά 5-15 λεπτά και επίσης οι τιμές της είναι λίγο χαμηλότερες από εκείνες της γλυκόζης αίματος. Κάποιες από τις συσκευές συνεχούς μέτρησης των επιπέδων της γλυκόζης, οι οποίες έχουν εγκριθεί από την FDA είναι το FreeStyle Navigator της Abbot, η MiniMed Continuous Glucose Monitoring System της Medtronic και το GlucoDay της Menarini Diagnostics. Τα χαρακτηριστικά των συστημάτων αυτών, καθώς και άλλων εμπορικά διαθέσιμων, περιγράφονται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 3. Οι προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι κατασκευαστές τέτοιων συστημάτων συνίστανται στην αύξηση της ακρίβειας και στη διατήρηση της απόδοσής του, όταν ο αισθητήρας εκτίθεται στο εσωτερικό του σώματος για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Η αλληλεπίδραση του αισθητήρα με το ανθρώπινο σώμα αλλοιώνει την απόδοσή του και αυτό μπορεί να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες όπως το ανοσοποιητικό σύστημα και η κίνηση του ατόμου [18], [44].

2.3.3 Μη Επεμβατικές Διατάξεις Μέτρησης Επιπέδων Γλυκόζης

Οι μη επεμβατικές διατάξεις μέτρησης των επιπέδων της γλυκόζης αίματος πραγματοποιούν μετρήσεις χωρίς απευθείας λήψη δείγματος αίματος. Οι διατάξεις αυτές στηρίζονται είτε στην ανίχνευση και μέτρηση της γλυκόζης σε άλλα σωματικά υγρά εκτός

του αίματος ή στη συσχέτιση των επιπέδων της γλυκόζης με άλλα μεγέθη πιο εύκολα μετρήσιμα. Λεπτομέρειες παρουσιάζονται στο Κεφάλαιο 3.

2.4 Ινσουλινοθεραπεία

2.4.1 Σκευάσματα Ινσουλίνης

Σήμερα, μετά τη διάγνωση τα περισσότερα άτομα με ΣΔΤ1 λαμβάνουν σκευάσματα ινσουλίνης. Τα προϊόντα ινσουλίνης που χρησιμοποιούνται από τους διαβητικούς, είτε κατασκευάζονται στα εργαστήρια για να είναι ίδια με την ανθρώπινη ινσουλίνη, είτε λαμβάνονται από τα ζώα (χοίροι ή αγελάδες), αλλά αυτά σιγά-σιγά εγκαταλείπονται από τις φαρμακευτικές βιομηχανίες. Από το 2006 σταμάτησε να κατασκευάζεται ινσουλίνη από χοίρους.

Τα σκευάσματα ινσουλίνης μπορούν να χαρακτηριστούν από τις κινητικές τους ιδιότητες, ενώ οι έξι πιο συνηθισμένοι τύποι ινσουλίνης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.1. Η επιλογή της γίνεται με βάση το πόσο σύντομα αρχίζει η δράση της, πόσο διαρκεί και πότε η συγκέντρωσή της γίνεται μέγιστη (peak effect). Οι πιο διαδεδομένες είναι η **ινσουλίνη βραχείας δράσης** (Short - Acting) και η **ινσουλίνη βραδείας δράσης** (Long - Acting). Η ινσουλίνη βραχείας δράσης χορηγείται συνήθως σε αντιστοιχία με τα γεύματα του ατόμου με ΣΔ, προκειμένου να αυξήσει το μεταβολισμό της γλυκόζης και να μειωθεί η ποσότητά της στο αίμα προκειμένου να αποφευχθεί η υπεργλυκαιμία, ενώ η ινσουλίνη βραδείας δράσης χορηγείται κυρίως τις πρώτες πρωινές ώρες, προκειμένου να εξασφαλιστούν οι απαιτούμενες ποσότητες ινσουλίνης στο αίμα. Συνήθως τις πρωινές ώρες μπορεί να παρατηρηθούν φαινόμενα υπογλυκαιμίας, λόγω του ότι κατά τη διάρκεια της νύχτας δεν έχει χορηγηθεί ινσουλίνη.

Στόχοι της χρόνιας ινσουλινοθεραπείας είναι:

- Η πρόληψη της κετοοξέωσης.
- Η μείωση των συμπτωμάτων του μη ελεγχόμενου ΣΔ.
- Η προαγωγή της φυσιολογικής άμυνας εναντίον των λοιμώξεων και η φυσιολογική επούλωση των τραυμάτων και σύνθεση πρωτεϊνών.
- Η διατήρηση των τιμών της γλυκόζης του πλάσματος όσο το δυνατόν εντός φυσιολογικών τιμών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1: Σκευάσματα ινσουλίνης

	Έναρξη της δράσης	Διάρκεια της δράσης (ώρες)
Ταχείας δράσης Insulin lispro (ανάλογο)	5-10 λεπτά	3-4
Βραχείας δράσης Κανονική (διαλυτή) κρυσταλλική	30-60 λεπτά	4-6
Ενδιάμεσης δράσης NPH (ισοφανική) Lente (εναιώρημα ινσουλίνης- ψευδαργύρου)	2-3 ώρες 2-3 ώρες	9-12 9-12
Μακράς δράσης Ultralente (εκτεταμένο εναιώρημα ινσουλίνης - ψευδαργύρου) Insulin glargine (ανάλογο)	2-3 ώρες 5 ώρες	18-24 >24
Μείγματα: 50/50, 75/25, 70/30	30 λεπτά	7-12

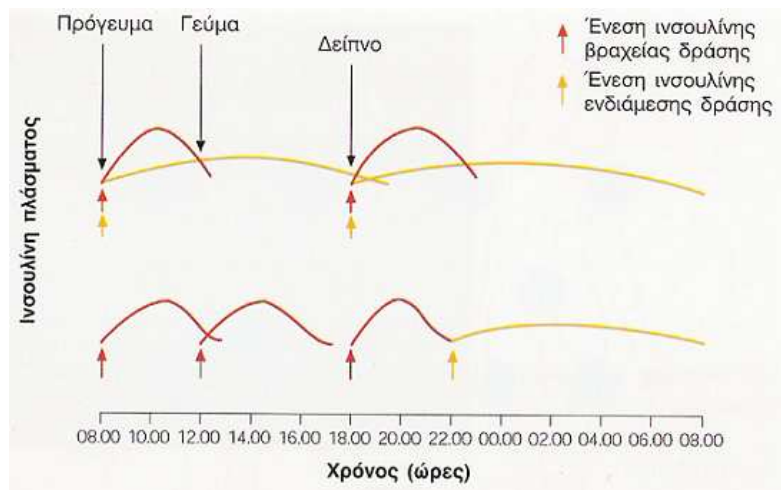
2.4.2 Σχήματα Ινσουλίνης

Τα σχήματα της ινσουλίνης σχεδιάζονται για να μιμηθούν τόσο τη βασική, όσο και τη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης. Τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα σχήματα ινσουλίνης είναι:

- Σχήματα χορήγησης δύο φορές ημερησίως διαλυτής ινσουλίνης και ινσουλίνης ισοφανικού τύπου. Τα δύο είδη ινσουλίνης είτε αναμειγνύονται από το άτομο με ΣΔ ή διατίθενται με τη μορφή διφασικών μιγμάτων και χορηγούνται πριν το πρόγευμα και πριν το κύριο βραδινό γεύμα (Εικόνα 2.2). Τα σχήματα αυτά σπάνια επιτυγχάνουν αυστηρό έλεγχο της γλυκαιμίας.
- Ενέσεις τρεις φορές ημερησίως διαλυτής και ισοφανικής ινσουλίνης πριν το πρόγευμα, διαλυτής ινσουλίνης πριν το βραδινό γεύμα και ισοφανικής ινσουλίνης λίγο πριν το βραδινό ύπνο.

- Σχήματα πολλαπλών ενέσεων, δηλαδή ενέσεις κατά ώσεις ινσουλίνης διαλυτού τύπου (συνήθως χορηγούμενες με συσκευή τύπου στυλό) πριν από το πρόγευμα, το γεύμα και το βραδινό φαγητό και βασική (ενδιάμεσης ή μακράς δράσης) ινσουλίνη χορηγούμενη πριν τη βραδινή κατάκλιση (Εικόνα 2.5).

Τα σχήματα πολλαπλών ενέσεων είναι τα προτιμώμενα σε άτομα με ΣΔΤ1, οι οποίοι προσπαθούν να επιτύχουν τον καλύτερο δυνατό έλεγχο της γλυκαιμίας. Η χρησιμοποίηση του σχήματος των δύο ενέσεων ημερησίως των προπαρασκευασμένων εναιωρημάτων ινσουλίνης (σε αντιδιαστολή με τη διαλυτή και την ισοφανική ινσουλίνη) είναι πιο κατάλληλη για τους μεγαλύτερης ηλικίας διαβητικούς με ΣΔΤ1.



Εικόνα 2.2: Γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να επιτευχθεί με δυο ενέσεις ημερησίως ινσουλίνης βραχείας και ενδιάμεσης δράσης (πάνω) ή τρεις ενέσεις ινσουλίνης βραχείας δράσης κατά τα γεύματα και μία ένεση ινσουλίνης ενδιάμεσης ή μακράς δράσης πριν το βραδινό ύπνο (κάτω).

2.4.3 Πολλαπλές Ενέσεις Ινσουλίνης

Ο συμβατικός τρόπος λήψης ινσουλίνης περιλαμβάνει **καθημερινά πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης (Multiple Daily Injections-MDI)**. Ο στόχος με τις πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης είναι η βελτίωση της διαχείρισης των επιπέδων γλυκόζης και η απελευθέρωση ινσουλίνης, όπως το πάγκρεας. Περιλαμβάνει λήψεις μακράς δράσης ινσουλίνης 1-2 φορές την ημέρα και ταχείας δράσης ινσουλίνη πριν από τα γεύματα. Οι πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης προσφέρουν βελτιωμένο έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης της συμβατικής θεραπείας, όμως παρουσιάζει αρκετά μειονεκτήματα τα οποία είναι τα εξής:

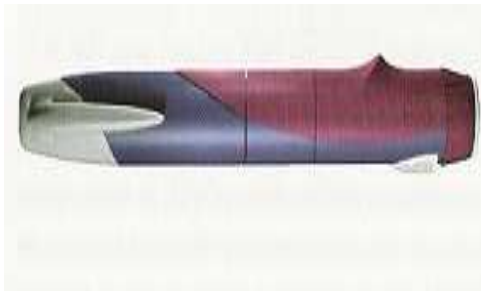
- Απαιτεί καθημερινά μέχρι και οκτώ ενέσεις.
- Απαιτεί καθημερινά έξι λήψεις δείγματος («finger sticks»), μια διαδικασία επίπονη για το διαβητικό.
- Απαιτεί μέτρηση ποσότητας υδατανθράκων
- Ύπαρξη αυξημένου κίνδυνου λόγω εμφάνισης του φαινομένου αυγής.
- Το άτομο με ΣΔ πρέπει να γευματίζει πριν από την άσκηση.
- Το άτομο με ΣΔ πρέπει να έχει πάντα μαζί του τα σκεύασμα ινσουλίνης και τα απαραίτητα αντικείμενα για την πραγματοποίηση των ενέσεων.



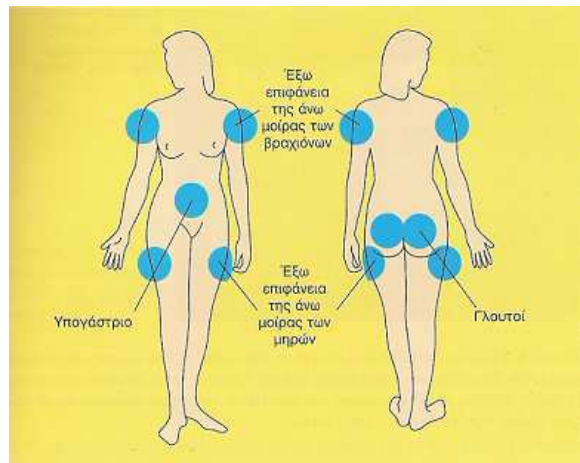
(α)



(β)



(γ)



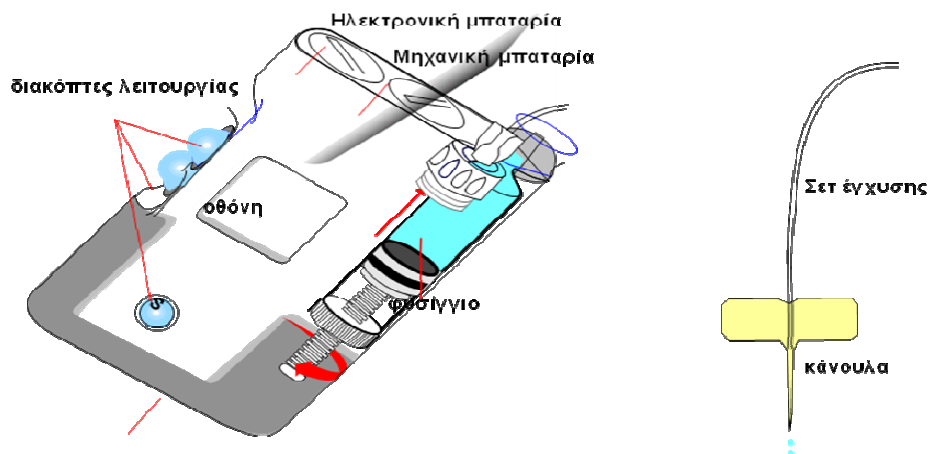
(δ)

Εικόνα 2.3: (α) Φιαλίδια ινσουλίνης με μικρή πλαστική σύριγγα μιας χρήσης. (β) Σύστημα στυλό προγεμισμένο με Humalog. (δ) Προγεμισμένο στυλό μάς χρήσης για ένεση Actrapid (διαλυτής) και Insulatard ισοφαινική ινσουλίνης. (δ) Θέσεις υποδόριας ένεσης της ινσουλίνης.

Η λήψη πραγματοποιείται με τη βοήθεια σύριγγας. Οι σύριγγες είναι μικρές προαποστειρωμένες μιας χρήσης (Εικόνα 2.3 (α)). Εγχέουν την ινσουλίνη μέσω του δέρματος στον υποδόριο χώρο. Υπάρχουν επίσης στυλό ενέσεων, τα οποία δέχονται αμπούλες ινσουλίνης (Εικόνα 2.3(β)) ή στυλό προγεμισμένα με ινσουλίνη (Εικόνα 2.3 (γ)), τα οποία χρησιμοποιούνται όλο και πιο συχνά. Οι συνήθεις θέσεις ένεσης είναι ο βραχίονας, οι μηροί, οι γλουτοί και η κοιλιακή χώρα (Εικόνα 2.3(δ)).

2.4.4 Αντλίες Έγχυσης Ινσουλίνης

Η **συνεχής έγχυση ινσουλίνης υποδορίως (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion- CSII)** πραγματοποιείται με τη χρήση αντλιών έγχυσης ινσουλίνης. Η θεραπεία με χρήση αντλίας είναι απλή. Η λειτουργία της βασίζεται στον τρόπο λειτουργίας του σώματος και στο πώς αυτό διαχειρίζεται τα επίπεδα της γλυκόζης. Δηλαδή εγχέει μικρές ποσότητες ινσουλίνης συνεχώς (basal rate) και σε περιπτώσεις γευμάτων, όπως γλυκών εγχέεται λίγο περισσότερη ποσότητα ινσουλίνης (bolus) για να καλύψει την ποσότητα φαγητού που εισήχθη στον οργανισμό. Η αντλία έγχυσης ινσουλίνης, η οποία φέρεται συνήθως στη ζώνη, χρησιμοποιείται ήδη από χιλιάδες ανθρώπους με ΣΔ παγκοσμίως. Παραδίδει την ινσουλίνη μέσω ενός μικροσκοπικού, μαλακού και πολύ λεπτού σωλήνα. Στο τέλος του σωλήνα είναι ένας ακόμα μικρότερος και πιο μαλακός, ο οποίος ονομάζεται «κάνουλα». Με μόνο ένα τρύπημα του δέρματος η κάνουλα τοποθετείται κάτω από αυτό και είναι έτοιμο να συνδεθεί με την αντλία έγχυσης ινσουλίνης (Εικόνα 2.4).



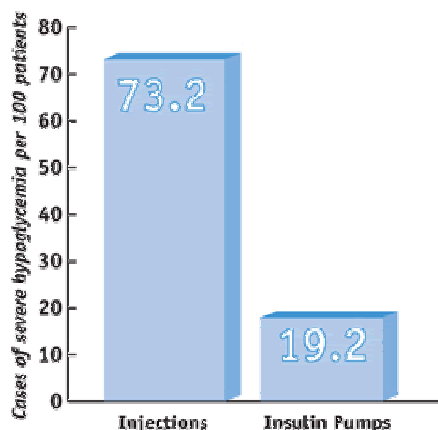
Εικόνα 2.4: Τα τμήματα από τα οποία αποτελείται η αντλία έγχυσης ινσουλίνης.

Η αντλία χρησιμοποιεί μια ειδικού τύπου ινσουλίνη, και ξαναγεμίζεται κάθε δύο ή τρεις μήνες. Εγγέει την απαιτούμενη ποσότητα της ινσουλίνης (basal rate) σε όλη τη διάρκεια της ημέρας όπως ακριβώς και το πραγματικό πάγκρεας. Επίσης είναι προγραμματισμένο να εγγέει μεγαλύτερη ποσότητα ινσουλίνης τις ώρες των γευμάτων. Πριν από κάθε γεύμα με το πάτημα ενός κουμπιού η αντλία διανέμει τη δόση της ινσουλίνης (bolus insulin) [11] [13] [25].

Πλεονεκτήματα Χρήσης Αντλιών

- Η αντλία χρησιμοποιεί την ταχείας δράσης (Fast- Acting) ινσουλίνη, όπως και το πάγκρεας.
- Η αντλία εγγέει με σταθερό βήμα ακριβείς ποσότητες ινσουλίνης. Η εγχεώμενη ινσουλίνη συγκεντρώνεται σε ένα σημείο και ανάλογα με τις δραστηριότητες του κάθε ατόμου κατανέμεται είτε άμεσα ή με καθυστέρηση.
- Το άτομο με ΣΔ έχει τη δυνατότητα να πάρει το γεύμα του όταν αυτός επιθυμεί καθώς και να φάει μικρά γεύματα ενδιάμεσα κάτι το οποίο δε συμβαίνει στην περίπτωση χρήσης ενέσιμης ινσουλίνης.
- Βελτίωση της ποιότητας ζωής του διαβητικού λόγω μεγαλύτερης ευελιξίας στην καθημερινή του ζωή.
- Έλεγχος φαινομένου αυγής.
- Μικρότερες διακυμάνσεις της γλυκόζης.
- Λιγότερες υπογλυκαιμίες
- Μικρότερες ανάγκες σε ινσουλίνη.
- Ελαφρώς καλύτερη ρύθμιση (HbA_{1c} + μεταγευματικές + πρωινές τιμές).

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι με τη χρήση αντλιών αποφεύγονται τα υψηλά και χαμηλά επίπεδα της γλυκόζης, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 2.5. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι ο αριθμός των χρηστών αντλιών έγχυσης ινσουλίνης αυξάνεται συνεχώς, ενώ άτομα χρήστες με ειδικές γνώσεις στο ΣΔ χρησιμοποιούν τις αντλίες ινσουλίνης σχεδόν 10 φορές συχνότερα από το γενικό πληθυσμό με ΣΔΤ1.



Εικόνα 2.5: Ποσοστά μείωσης των υπογλυκαιμιών με χρήση αντλίας έγχυσης ινσουλίνης και εγχύσεων με το συμβατικό τρόπο [26].

Τέλος οι νέοι τύποι αντλιών έχουν βασικό ρυθμό έγχυσης 3 λεπτά με δυνατότητα αλλαγών αυτού. Επίσης προσφέρουν τη δυνατότητα χορήγησης δόσεων γευμάτων σε ελεγχόμενη μορφή (όχι ολόκληρη η δόση bolus). Οι αντλίες, οι οποίες χρησιμοποιούνται σήμερα από τα άτομα με ΣΔ, καθώς και τα βασικά τους χαρακτηριστικά παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 2.2.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2: Αντλίες ινσουλίνης που υπάρχουν στη διεθνή αγορά

Εταιρεία	Αντλία Ινσουλίνης	Χαρακτηριστικά
Animas	IR-2020 	Δόση: 0.025 u Αριθ.δόσεων/24ώρο: 12 Διάρκεια δόσης: 30 λεπτά Ρυθμός εγχύσεων: κάθε 3 λεπτά
Minimed	Paradigm 522/722 	Δόση: 0.05u Αριθ.δόσεων/24ώρο: 48 Διάρκεια δόσης: 30 λεπτά Ρυθμός εγχύσεων: κάθε 10 λεπτά

Smiths Medical	Deltec Cozmo 1800 	Δόση: 0.05u Αριθ.δόσεων/24ώρο: 48 Διάρκεια δόσης: 30 λεπτά Ρυθμός εγχύσεων: κάθε 3 λεπτά
Disetronic Spirit	Spirit 	Δόση: (0.1-25.0)u/ώρα Αριθ.δόσεων/24ώρο: 24 Διάρκεια δόσης: 60 λεπτά Ρυθμός εγχύσεων: κάθε 3 λεπτά
Insulet	OmniPod 	Δόση: 30u/ώρα Αριθ.δόσεων/24ώρο: 48 Διάρκεια δόσης: 3 λεπτά Ρυθμός εγχύσεων: -
Sooil USA	DiabecareIIS 	Δόση: 0.1u/ώρα ή 0.01u/ώρα Αριθ.δόσεων/24ώρο: 24 Διάρκεια δόσης: 60 λεπτά Ρυθμός εγχύσεων: κάθε 4 λεπτά

2.4.5 Εισπνεόμενη Ινσουλίνη

Τα τελευταία χρόνια, ένας τρόπος έγχυσης ινσουλίνης, είναι η συσκευή **εισπνεόμενης ινσουλίνης**. Το φάρμακο αυτό πήρε πρόσφατα την έγκριση από την FDA. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διαβητικούς με ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2. Μόνο που στην περίπτωση των ατόμων με ΣΔΤ1 θα πρέπει να χρησιμοποιείται συμπληρωματικά με την ενέσιμη ινσουλίνη.

Στα άτομα αυτά, σύμφωνα με έρευνες συνίσταται να χρησιμοποιείται ως προγευματινή ινσουλίνη. Στο σύστημα ψεκασμού ινσουλίνης EXUBERA (Εικόνα 2.6), τοποθετείται ινσουλίνη ταχείας δράσης, σε μορφή ξηράς σκόνης, σε συσκευασίες 1 ή 3 mg (1mg = 2-3 μονάδες ινσουλίνης) και με τη βοήθεια του ψεκαστήρα εισπνέεται αργά κατά τη διάρκεια βαθιάς εισπνοής. Χορηγείται με ιατρική συνταγή και η χρήση της ανακουφίζει τους διαβητικούς, καθώς απαλλάσσονται από τα καθημερινά επίπονα τρυπήματα. Η χρήση της δε συνίσταται σε έγκυες, παιδιά και νέους ως 18 ετών, καθώς δεν έχουν γίνει ακόμα κλινικές μελέτες σε αυτές τις ομάδες. Επιπλέον άτομα με χρόνια αναπνευστικά προβλήματα δεν επιτρέπεται να τη χρησιμοποιούν, ενώ ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται από τους καπνιστές διαβητικούς, οι οποίοι δεν επιτρέπεται να καπνίζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους και μπορούν να λάβουν την εισπνεόμενη ινσουλίνη μόνο έξι μήνες μετά τη διακοπή του καπνίσματος [24], [46].



Εικόνα 2.6: Συσκευή εισπνεόμενης ινσουλίνης EXUBERA των εταιριών Aventis- Pfizer.

Παρά τα πλεονεκτήματα, της εισπνεόμενης ινσουλίνης, μόλις τέσσερις μήνες μετά τη κυκλοφορία της στην Ελλάδα, η παρασκευάστρια φαρμακευτική εταιρεία Pfizer ανακοίνωσε το Νοέμβριο του 2007 τη διακοπή παραγωγής και διάθεσης του σκευάσματος για οικονομικούς λόγους. Η μη διάθεση του προϊόντος αποφασίστηκε από τη μητρική εταιρεία, καθώς σύμφωνα με αυτή τα οικονομικά αποτελέσματα ήταν «απογοητευτικά». Σύμφωνα με την εταιρεία το κόστος παραγωγής, διάθεσης και προώθησης του προϊόντος δεν καλύφθηκε από τις πωλήσεις. Και αυτό γιατί τα ασφαλιστικά ταμεία διεθνώς δίσταζαν να καλύψουν τη συγκεκριμένη μορφή θεραπείας, ιδίως σε χώρες με μεγάλο πληθυσμό διαβητικών, όπως η Μεγάλη Βρετανία, η Γερμανία και οι ΗΠΑ. Αν και πρόκειται για ένα επαναστατικό προϊόν, αφού περιορίζει τις ενέσεις ινσουλίνης, το κόστος της (117 ευρώ κάθε δύο χρόνια) λειτουργεί αποτρεπτικά. Αξίζει να σημειωθεί ότι μόνο στην Ελλάδα και στην Ιρλανδία το κόστος καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία. Πρόκειται, όμως, για δύο

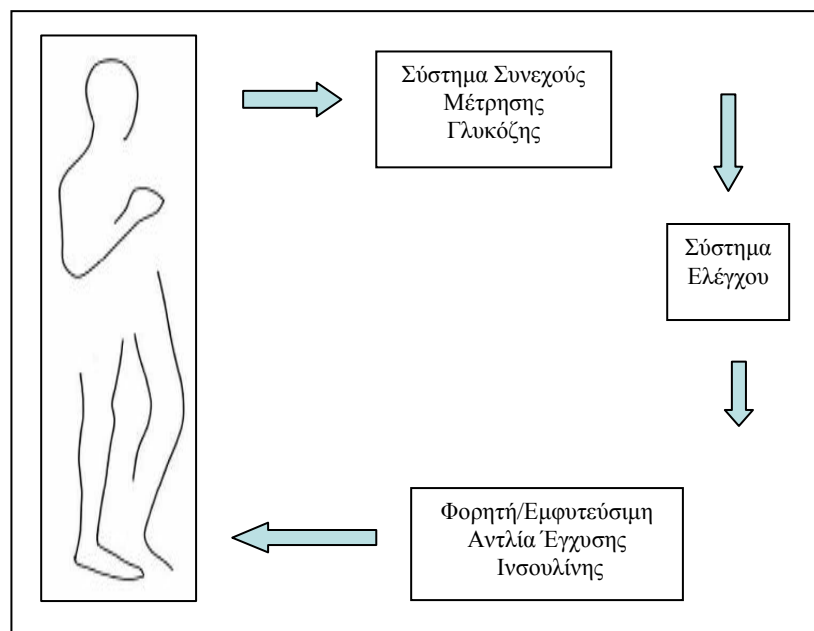
μικρές αγορές που δεν είναι αρκετές για να φέρουν κέρδη στην εταιρεία. Στις υπόλοιπες χώρες που κυκλοφορεί, το κόστος επιβαρύνει τον ίδιο το διαβητικό. Η Pfizer Inc αποφάσισε, παράλληλα, να επιστρέψει τα σχέδια, στα οποία βασίζεται η υλοποίηση και ο τρόπος λειτουργίας του προϊόντος στην εταιρεία που ανακάλυψε την εισπνεόμενη ινσουλίνη [47].

2.5 Τεχνητό Πάγκρεας

Οι εξελίξεις στη τεχνολογία των υπολογιστών, υλικών, βιοϋλικών και βιολογίας έχουν επιτρέψει τη σχεδίαση και ανάπτυξη νέων μεθόδων αντιμετώπισης του ΣΔ. Σημαντικές ερευνητικές προσπάθειες, οι οποίες αναμένονται σύντομα να ενισχύσουν τις υπάρχουσες μεθόδους για την αντιμετώπιση του ΣΔ [14], επικεντρώνονται προς το εξωτερικό τεχνητό γλυκαιμικό έλεγχο κλειστού βρόχου ή «τεχνητό πάγκρεας» και τον εσωτερικό γλυκαιμικό έλεγχο μέσω της μεταμόσχευσης παγκρεατικών νησιδίων από εμβρυονικά βλαστοκύτταρα «βιο-τεχνητό πάγκρεας».

2.5.1 Εξωτερικός Τεχνητός Γλυκαιμικός Έλεγχος Κλειστού Βρόχου ή Εξωτερικό Τεχνητό Πάγκρεας

Η γενική αρχιτεκτονική ενός εξωτερικού «τεχνητού παγκρέατος» (ΤΠ) παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.7. Το ΤΠ αποτελείται από έναν Σύστημα Συνεχούς Μέτρησης επιπέδων Γλυκόζης (ΣΣΜΓ), μια αντλία έγχυσης ινσουλίνης και έναν υπολογιστικό αλγόριθμο ελέγχου, ο



Εικόνα 2.7: Σχηματικό διάγραμμα του τεχνητού παγκρέατος.

ο οποίος υπολογίζει την απαιτούμενη ποσότητα ινσουλίνης που πρέπει να χορηγηθεί με βάση τα επίπεδα της γλυκόζης [11]. Η επικοινωνία μεταξύ των διαφόρων διατάξεων του ΤΠ επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας ασύρματες τεχνολογίες προσωπικού χώρου (wireless personal area network - WPAN), ενώ είναι δυνατό να υποστηρίξει και δυνατότητα αποστολής δεδομένων σε διαβητολογικό κέντρο για συνεχή παρακολούθηση του διαβητικού. Το σύστημα ελέγχου περιλαμβάνει τον αλγόριθμο εύρεσης βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης. Στη συνέχεια παρουσιάζονται συνοπτικά κάθε ένα από τα τμήματα του ΤΠ.

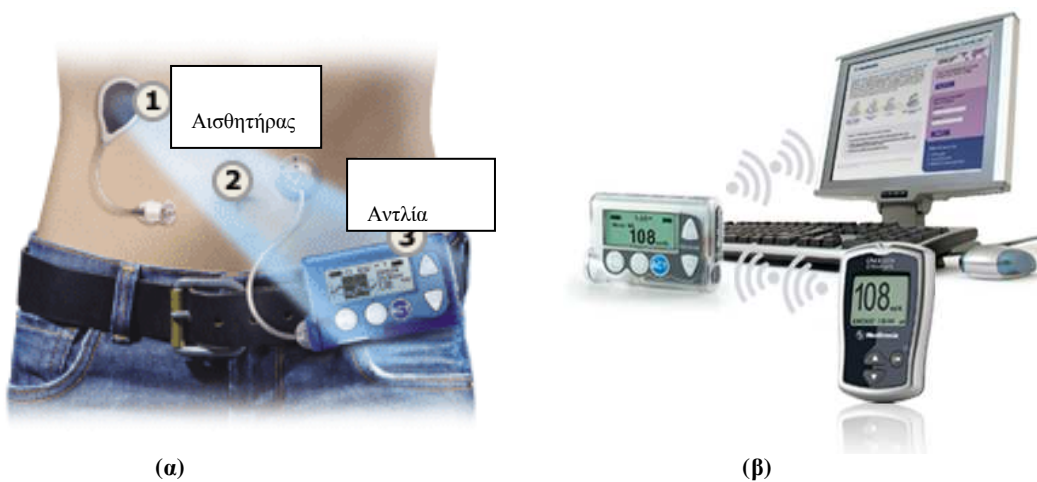
Μέτρηση Επιπέδων Γλυκόζης

Καταλύτης στην ανάπτυξη του ΤΠ αποτελεί η δυνατότητα συνεχούς μέτρησης των επιπέδων γλυκόζης. Τα τελευταία χρόνια οι έρευνες επικεντρώνονται στη σχεδίαση, ανάπτυξη και βελτιστοποίηση της ακρίβειας των αισθητήρων που χρησιμοποιούνται για αυτές τις διατάξεις. Μέχρι στιγμής η μη ύπαρξη αξιόπιστου αισθητήρα αποτελεί περιοριστικό παράγοντα στην ανάπτυξη του ΤΠ [13].

Στο Κεφάλαιο 3 παρουσιάζονται αναλυτικά οι αρχές λειτουργίας και τα χαρακτηριστικά των εμπορικά διαθέσιμων ΣΣΜΓ.

Αντλία Έγχυσης Ινσουλίνης

Η αντλία ινσουλίνης αποτελεί επίσης σημαντικό τμήμα στην επίτευξη του ΤΠ. Η αντλία



Εικόνα 2.8: α) 1) αισθητήρας συνεχούς μέτρησης των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος 2) τα δεδομένα μεταφέρονται σε έναν υπολογιστή για την εξαγωγή της απαιτούμενης δόσης της ινσουλίνης 3) η αντλία ινσουλίνης εγγεί την απαιτούμενη ποσότητα. β) Ο αισθητήρας, ο οποίος θα ελέγχει συνεχώς τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, η αντλία έγχυσης ινσουλίνης, και το υπολογιστικό σύστημα, το οποίο θα υπολογίζει την απαραίτητη ποσότητα ινσουλίνης που πρέπει να χορηγηθεί.

συνδέεται με το ΣΣΜΓ, καθώς και με έναν υπολογιστή, στον οποίο βρίσκεται ο αλγόριθμος ελέγχου, προκειμένου να δημιουργηθεί ένας κλειστός βρόγχος όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.8. Ο αισθητήρας επικοινωνεί με την αντλία, καθώς και με έναν υπολογιστή, ο οποίος υπολογίζει την απαιτούμενη ποσότητα που πρέπει να χορηγηθεί και στη συνέχεια μεταβιβάζει την πληροφορία στην αντλία ινσουλίνης. Τέλος, η αντλία ινσουλίνης πραγματοποιεί την έγχυση.

Σύστημα Ελέγχου

Το σύστημα ελέγχου κλείνει το βρόγχο μεταξύ ΣΣΜΓ και αντλίας έγχυσης ινσουλίνης. Τα περισσότερα συστήματα ελέγχου βασίζονται σε ένα μοντέλο. Κάποια μοντέλα είναι απλά ενώ άλλα είναι εξαιρετικά σύνθετα. Στην ενότητα αυτή παρουσιάζονται συνοπτικά οι αλγόριθμοι που έχουν εφαρμοστεί σε κλινικές δοκιμές, καθώς και κάποιοι που έχουν ελεγχθεί *in silico*.

Ο Kadish ανέπτυξε μια on-off στρατηγική για τον έλεγχο της γλυκόζης του αίματος [68]. Οι συνεχείς μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας ένα καθετήρα διπλού αυλού και χρησιμοποιήθηκαν σύριγγες για την έγχυση ινσουλίνης, γλυκόζης, ή γλυκαγόνου. Η λειτουργία του ήταν απλή, όπως η λειτουργία ενός απλού θερμοστάτη. Σε περίπτωση που η τιμή της γλυκόζης ήταν άνω των 150 mg/dl γινόταν έγχυση ινσουλίνης, ενώ σε περίπτωση που η τιμή της γλυκόζης ήταν κάτω των 150 mg/dl γινόταν έγχυση γλυκόζης ή γλυκαγόνου. Το σύστημα χρησιμοποιούσε δείγμα κάθε 15 δευτερόλεπτα. Το σύστημα αυτό περιείχε αρκετές αδυναμίες και περιορισμούς. Η επόμενη γενιά τέτοιων συστημάτων χαρακτηρίζονται από πιο ομαλές εγχύσεις ινσουλίνης και γλυκόζης συνάρτηση των μετρούμενων τιμών της γλυκόζης.

Ο Albisser et al [69], [70] χρησιμοποίησε έναν καθετήρα διπλού αυλού, προκειμένου να λαμβάνει δείγματα φλεβικού αίματος συνεχώς, το οποίο στη συνέχεια πήγαινε σε μια «τυποποιημένη συσκευή» ανάλυσης της γλυκόζης. Στις κλινικές μελέτες η χρονική καθυστέρηση μεταξύ δείγματος αίματος και αλλαγής στην οπτική πυκνότητα, που καταγράφηκε από τη συσκευή ανάλυσης (και που τίθεται στη διάθεση του υπολογιστή ελέγχου) ήταν 3,5 λεπτά. Ο αλγόριθμος ελέγχου είναι μη γραμμικός και για την ινσουλίνη και για τη γλυκόζη, οι οποίες μεταβάλλονταν κάθε λεπτό στα διαστήματα δείγματος:

$$u_i = 1/2 \quad M_i[1+\tanh S_i(G_p-B_i)]$$

$$u_d = 1/2 \quad M_d[1-\tanh S_d(G-B_d)]$$

Όπου i, d αναφέρονται στις εγχύσεις ινσουλίνης και γλυκόζης αντίστοιχα. Η έγχυση ινσουλίνης βασίστηκε στη γλυκόζη του αίματος G_p , η οποία περιλαμβάνει έναν παράγοντα διαφοράς (DF):

$$G_p = G + DF$$

$$DF = k_1 [\exp ((dG/dt)/k_2) - 1]$$

Το ποσοστό μεταβολής της γλυκόζης (dG/dt) υπολογίζεται κατά τη διάρκεια των προηγούμενων τεσσάρων λεπτών. Για την έγχυση ινσουλίνης υπάρχουν πέντε παράμετροι συντονισμού (M_i, S_i, B_i, K_1, K_2), αλλά μόνο δύο (M_i, B_i) ρυθμίστηκαν στις κλινικές δοκιμές [17].

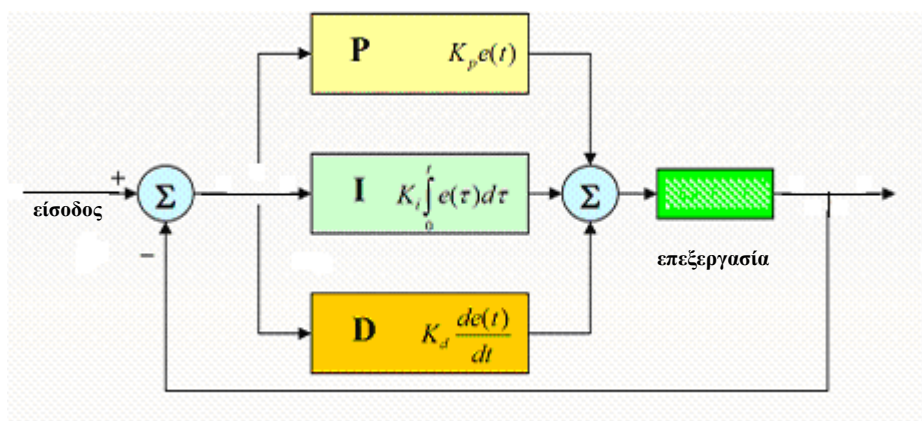
Ο Botz [71] περιέγραψε μια βελτίωση του αλγορίθμου αυτού (χρησιμοποιώντας ως παράγοντα που κάνει τη διαφορά, μια κυβική συνάρτηση του ποσοστού μεταβολής της γλυκόζης), η οποία εξάλειψε την ανάγκη ύπαρξης της έγχυσης της γλυκόζης ως συνιστώσα.

Η πρώτη έκδοση του Συστήματος Ελέγχου Γλυκόζης-Έγχυσης Ινσουλίνης (Biostator) [17] χρησιμοποίησε μια προσέγγιση αντίστοιχη με αυτή του Albisser et al [69], [70]. Ο Clemens [72] σημείωσε, ότι οι πρώτοι αλγόριθμοι είχαν πρόβλημα με την καθυστέρηση ανίχνευσης κορυφής της μεταγευματικής γλυκόζης και την υπερεκτίμηση του εύρους των υπογλυκαιμιών.

Οι επόμενοι αλγόριθμοι τροποποιήθηκαν, ώστε να περιλαμβάνουν μια τετραγωνική συνάρτηση της παραγωγού της γλυκόζης με το χρόνο, η οποία παρέχει άμεσο σήμα σε περίπτωση αύξησης της γλυκόζης να εγχέεται μια δόση ινσουλίνης, ενώ σε περίπτωση μείωσης της γλυκόζης να δίνεται αντίστοιχο σήμα για διακοπή της έγχυσης της ινσουλίνης (αρνητική παράγωγος). Το πρόβλημα υπολογισμού των παραγώγων χρησιμοποιώντας τον τύπο προσέγγισης πεπερασμένων διαφορών είναι ότι ενισχύεται ο θόρυβος υπολογισμού. Το Biostator για τον υπολογισμό της παραγωγού χρησιμοποίησε μια γραμμική παρεμβολή ελαχίστων τετραγώνων της γλυκόζης κατά τη διάρκεια των τελευταίων τεσσάρων λεπτών (διάστημα δείγματος – 1 λεπτό). Αυτό, όμως προσέθετε μια περιττή υπολογιστική καθυστέρηση, ενώ υπάρχουν άλλες περισσότερο προηγμένες τεχνικές εκτίμησης, οι οποίες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν. Οι αλγόριθμοι αυτοί, που χρησιμοποιεί το Biostator, του Albisser et al [69] και Clemens μπορούν να ταξινομηθούν ως μη γραμμικοί ελεγκτές PD (Proportional Derivative). Αυτοί σχετίζονται με τους ελεγκτές «αύξησης προσφοράς – gain scheduling», οι οποίοι χρησιμοποιούνται συνήθως σε βιομηχανικές χημικές διεργασίες.

A. Ελεγκτής *Proportional Integral Derivative* ή PID Ελεγκτής: Ο ελεγκτής PID είναι ένας ελεγκτής με ανάδραση, ο οποίος χρησιμοποιείται ευρέως στα βιομηχανικά συστήματα ελέγχου. Ένας PID ελεγκτής πραγματοποιεί διόρθωση λάθους μεταξύ μιας μετρούμενης μεταβλητής μιας διαδικασίας και της επιθυμητής τιμής της μεταβλητής της διαδικασίας. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω του υπολογισμού αυτής και στη συνέχεια πραγματοποιεί διορθώσεις με στόχο τη ρύθμιση της διαδικασίας ανάλογα με τις απαιτήσεις της κάθε φορά. Ο αλγόριθμος του ελεγκτή περιλαμβάνει τρεις ανεξάρτητες παραμέτρους, την αναλογική, την ολοκληρωτική και τη διαφορική. Η πρώτη προσδιορίζει την απόκριση στο τρέχον σφάλμα, η δεύτερη προσδιορίζει την απόκριση που προκύπτει από το άθροισμα των πρόσφατων σφαλμάτων και η τιμή της παραγώγου προσδιορίζει την απόκριση από το ποσοστό μεταβλητότητας του σφάλματος. Το σταθμισμένο άθροισμα αυτών των τριών μεταβλητών χρησιμοποιείται για να ρυθμίσει τη διαδικασία, η οποία μπορεί να είναι μια βαλβίδα ελέγχου μιας διαδικασίας ή η παροχή ηλεκτρικού ρεύματος στην περίπτωση του θερμοστάτη. Η λειτουργία του φαίνεται στην Εικόνα 2.9. Με το συντονισμό των παραμέτρων ο αλγόριθμος παρέχει έλεγχο σε μια διαδικασία με βάση τις απαιτήσεις αυτής.

Η απόκριση του ελεγκτή αξιολογείται με βάση την απόκριση αυτού σε ένα σφάλμα, το βαθμό που ο ελεγκτής ξεπερνά το επιθυμητό αποτέλεσμα και τέλος από το βαθμό ταλάντωσης του συστήματος. Πρέπει να τονισθεί ότι ο ελεγκτής δεν εγγυάται το βέλτιστο έλεγχο του συστήματος ή τη σταθερότητα του συστήματος.



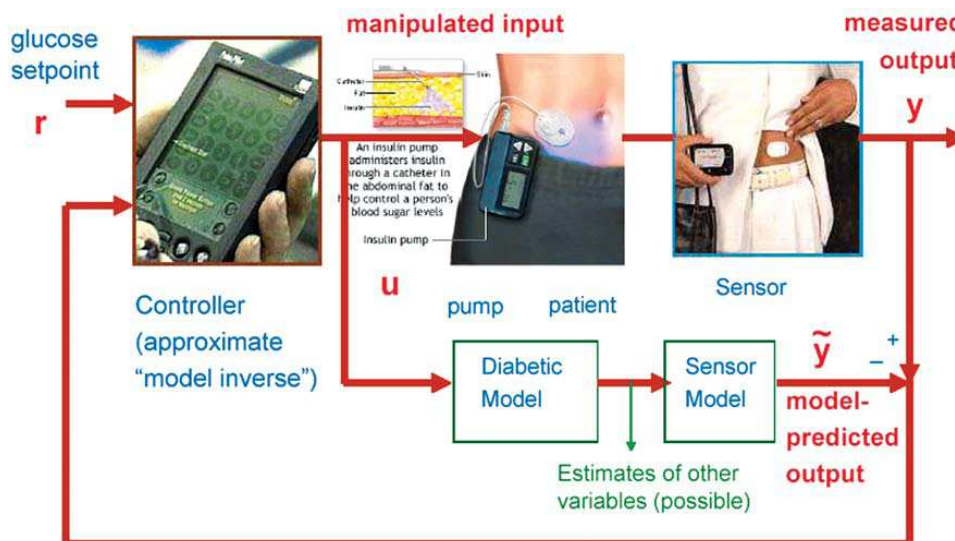
Εικόνα 2.9: Το σχηματικό διάγραμμα ενός PID ελεγκτή.

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε στη Medronic Minimed, η οποία χρησιμοποίησε τη μέθοδο με διάφορες προσεγγίσεις όσον αφορά στην εύρεση του βέλτιστου ενδοφλέβιου ή υποδόριου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης. Ο Steil et al [73] υποστήριξε, ότι εφόσον ο ελεγκτής γλυκόζης παρουσιάζει διαφασική απόκριση ινσουλίνης και εφόσον και ο PID ελεγκτής παρουσιάζει διαφασική απόκριση, τότε και τα β-κύτταρα λειτουργούν όπως ένας

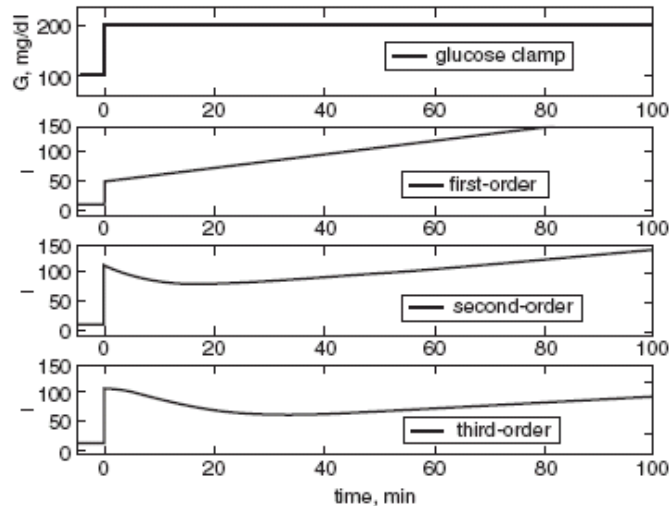
PID ελεγκτής. Αυτό όμως δεν είναι απαραίτητα σωστό δεδομένου ότι κάθε ελεγκτής με ολοκληρωτική λειτουργία θα έχει διαφασική απόκριση.

Εξετάζοντας μια δομή εσωτερικού μοντέλου ελέγχου, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.10, τα αποτελέσματα της προσομοίωσης ενός ελεγκτή γλυκόζης παρουσιάζονται στην Εικόνα 2.11. Το σύστημα ελέγχου γλυκόζης, υποστηρίζεται ότι είναι το πιο πολύπλοκο σύστημα από όλους τους αλγορίθμους ελέγχου. Ο ολοκληρωτικός όρος I PID, μπορεί να προκαλέσει υπερδιαχείριση της ινσουλίνης με αποτέλεσμα τη μεταγευματική υπογλυκαιμία. Έτσι οι περισσότεροι ελεγκτές δεν διαθέτουν τον ακέραιο I και είναι PD ελεγκτές.

Ο Shimoda et al [74] εφάρμοσε τον PD αλγόριθμο σε άτομα με ΣΔΤ1. Ένας αισθητήρας μικροδιάλυσης συνεχούς μέτρησης χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση των επιπέδων της γλυκόζης και χρησιμοποιήθηκαν τρεις τύποι ινσουλίνης η ενδοφλέβια κανονική ινσουλίνη, η υποδόρια κανονική ινσουλίνη, και η υποδορίως χορηγούμενη ινσουλίνη Lispro. Η απόδοση της ινσουλίνης Lispro ήταν το ίδιο καλή με αυτή της ενδοφλέβιας ινσουλίνης με τις οποίες επιτεύχθηκε καλή διαχείριση των διαταραχών σχετιζόμενες με τα γεύματα. Η υποδόρια κανονική ινσουλίνη οδήγησε σε μεταγευματικές κορυφές της γλυκόζης, οι οποίες ήταν πολύ υψηλές, καθώς και σε μεταγευματική υπογλυκαιμία. Ο Matuso et al [78] εφάρμοσε μια ίδια στρατηγική, μόνο που χρησιμοποίησε ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ινσουλίνης, η οποία προέκυψε ότι είναι καλύτερη από την υποδόρια έγχυση ινσουλίνης.



Εικόνα 2.10: Σχηματικό διάγραμμα ενός εσωτερικού μοντέλου ελέγχου. Ένα μοντέλο προσομοίωσης προβλέπει συνεχώς τα επίπεδα γλυκόζης αίματος. Η διαφορά μεταξύ της μετρούμενης γλυκόζης και πρότυπης πρόβλεψης ανατροφοδοτείται (feedback) στον ελεγκτή. Πλήθος μεταβλητών μπορούν να προσδιοριστούν χρησιμοποιώντας αυτή τη βασική ιδέα.



Εικόνα 2.11: Τα αποτελέσματα προσομοίωσης που επεξηγούν τη διαφασική απόκριση στον ελεγκτή γλυκόζης, την περίπτωση που οι ελεγκτές βασισμένοι σε μοντέλα χρησιμοποιούνται για να παρουσιάσουν ένα υγιές πάγκρεας. Το πρώτο γράφημα παρουσιάζει την αλλαγή επιπέδων της γλυκόζης. Το δεύτερο γράφημα παρουσιάζει την απόκριση ινσουλίνης για έναν πρώτης τάξης (first-order) ελεγκτή βασισμένο σε μοντέλο. Το τρίτο γράφημα παρουσιάζει την απόκριση ινσουλίνης για έναν δεύτερης τάξης (second-order) ελεγκτή βασισμένο σε μοντέλο. Το τέταρτο γράφημα παρουσιάζει την απόκριση ινσουλίνης για έναν τρίτης τάξης (third-order) ελεγκτή βασισμένο σε μοντέλο.

B. Έλεγχος Βασισμένος σε Μοντέλα Πρόβλεψης: Οι ελεγκτές βασισμένοι σε μοντέλα πρόβλεψης (Model Predictive Control - MPC), χρησιμοποιούνται για να προβλέψουν τη συμπεριφορά των εξαρτώμενων μεταβλητών, δηλαδή της εξόδου ενός δυναμικού συστήματος σε σχέση με τις αλλαγές στις ανεξάρτητες μεταβλητές μια διαδικασίας δηλαδή τις εισόδους. Στις χημικές διαδικασίες οι ανεξάρτητες μεταβλητές είναι συνήθως κάποιες επιθυμητές τιμές (setpoint) των ρυθμιστικών ελεγκτών (που μπορεί να ελέγχουν π.χ. τη μετακίνηση των βαλβίδων), ενώ οι εξαρτώμενες μεταβλητές είναι συνήθως οι περιορισμοί σε μια διαδικασία (π.χ. εύρος τιμών ασφαλούς ή επιθυμητής λειτουργίας ενός συστήματος). Ο ελεγκτής βασισμένος σε μοντέλα πρόβλεψης χρησιμοποιεί μοντέλα και τρέχουσες μετρήσεις προκειμένου να προβλέψει τις κινήσεις των ανεξάρτητων μεταβλητών, οι οποίες θα οδηγήσουν σε μια λειτουργία του συστήματος, που θα συμφωνεί με του ανεξάρτητους και εξαρτημένους περιορισμούς. Στη συνέχεια το σύνολο των κινήσεων των ανεξάρτητων μεταβλητών εφαρμόζεται στο ρυθμιστικό ελεγκτή, προκειμένου να τις χρησιμοποιήσει στη διαδικασία.

Ο ελεγκτής έχει χρησιμοποιηθεί σε ένα σημαντικό αριθμό πρόσφατων προσπαθειών όσον αφορά στη βελτίωση των αλγορίθμων, που σχετίζονται με το ΤΠ. Ο Parker et al [75] παρουσίασε τα αποτελέσματα της προσομοίωσης ενός ελεγκτή βασισμένου σε μοντέλα πρόβλεψης χρησιμοποιώντας αισθητήρα γλυκόζης αίματος και ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης. Η προκαταρκτική ανάπτυξη του ελεγκτή βασίστηκε σε μελέτες προσομοίωσης, ενώ αρχικές κλινικές μελέτες κλειστού βρόγχου χρησιμοποίησαν ενδοφλέβιο αισθητήρα με

δείγμα κάθε 15 λεπτά και έγχυση υποδόριας ινσουλίνης. Στις επόμενες μελέτες προκειμένου να μιμηθεί τη χρονική καθυστέρηση σχετιζόμενη με τον αισθητήρα, οι υπολογισμοί ελέγχου βασίστηκαν σε μετρήσεις οι οποίες παρουσίασαν καθυστέρηση μέχρι και 30 λεπτά. Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε για τις προβλέψεις γλυκόζης και τους υπολογισμούς ελέγχου βασίστηκε σε ένα διαμερισματικό μοντέλο του Honouka [76]. Η Μπεϋσιανή (Bayesian) εκτίμηση των παραμέτρων, χρησιμοποιήθηκε για να καθορίσει τις τιμές των παραμέτρων σε κάθε χρονικό δείγμα. Οι κλινικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν μετά από νηστεία και οι εγχύσεις ινσουλίνης γίνονταν κατά τη διάρκεια του γεύματος, αλλά ο βρόγχος ελέγχου δεν έκλεισε ακόμα και μετά από 180 λεπτά μετά την έναρξη του γεύματος.

Ο Kan et al [77] ανέπτυξε μια μεθοδολογία ελεγκτή βασισμένου σε μοντέλα πρόβλεψης για να ρυθμίσει τη γλυκόζη αίματος στα σκυλιά, χρησιμοποιώντας έγχυση ενδοφλέβιας ινσουλίνης και γλυκόζης. Το επίπεδο του φλεβικού αίματος αναλύονταν κάθε δέκα (10) λεπτά και ένα σήμα πήγαινε στην αντλία κάθε δύο λεπτά. Στην περίπτωση, που οι τιμές της γλυκόζης ήταν χαμηλές, το σήμα πήγαινε στην αντλία κάθε 2 δευτερόλεπτα. Η MPC μεθοδολογία αποδεικνύεται ότι έχει καλύτερη απόδοση από την κλασική PD μεθοδολογία.

Συμπεράσματα: Οι πρώτοι ελεγκτές είχαν πολλά χαρακτηριστικά γνωρίσματα που χειρίζονταν τα προβλήματα ελέγχου στο ΣΔ και τα οποία σήμερα αγνοούνται μερικές φορές. Ο αλγόριθμος του Albisser et al. [69], ένας μη γραμμικός αλγόριθμος λειτουργούσε παρέχοντας άμεση ανταπόκριση σε μια διαταραχή γεύματος, αλλά δε λάμβανε υπόψη ένα εύρος υπεργλυκαιμιών, που οφείλεται στην έγχυση μεγάλης ποσότητας ινσουλίνης.

Επίσης, οι αρχικές συσκευές, οι οποίες περιλάμβαναν Biostator και δύο εισόδους διαχείρισης (ινσουλίνη και γλυκόζη), είχαν καλύτερη απόδοση σε σύγκριση με τα συστήματα που χρησιμοποιούσαν μια είσοδο διαχείρισης. Η στρατηγική ελέγχου βασίζεται στη χρήση μοντέλων πρόβλεψης

Οι εξελίξεις στους αισθητήρες συνεχούς μέτρησης των επιπέδων της γλυκόζης, τα ταχείας δράσης ανάλογα ινσουλίνης, και μια ώριμη αγορά αντλιών ινσουλίνης μας φέρνουν κοντά στην εμπορική πραγματοποίηση ενός ΤΠ κλειστού βρόγχου. Μέρος της έρευνας επικεντρώνεται στον αλγόριθμο ελέγχου, ο οποίος θα είναι κατάλληλος για ΤΠ. Μια σημαντική πρόκληση, η οποία εξακολουθεί να υπάρχει, είναι η διαχείριση άγνωστων διαταραχών της γλυκόζης και μια προσέγγιση, η οποία έχει προταθεί να βασίζεται η τρέχουσα δράση έγχυσης ινσουλίνης στην προβλεφθείσα επίδραση ενός γεύματος στις μελλοντικές τιμές της γλυκόζης. Απαιτούνται καλύτερα «μοντέλα γεύματος», δεδομένου

ότι η περιορισμένη γνώση της επίδρασης ενός γεύματος στις μελλοντικές τιμές γλυκόζης περιορίζει την απόδοση των αλγορίθμων ελέγχου [14][17][27].

2.6 Εσωτερικός Γλυκαιμικός Έλεγχος ή Βιο-τεχνητό Πάγκρεας

2.6.1 Βιο-τεχνητό Πάγκρεας

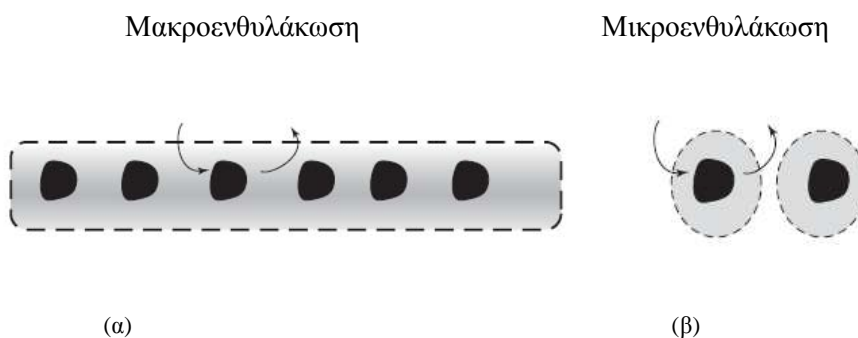
Ο όρος «ενδοκρινές βιο-τεχνητό πάγκρεας (Bioartificial Endocrine Pancreas - BEP)» χρησιμοποιήθηκε αρχικά από τον Anthony Sun το 1980. Το 1968, εντούτοις, ο Thomas Chang πρότεινε τη χρήση των νησιδίων (Εικόνα 2.12) με τη τεχνική της μικροενθυλάκωσης ως τεχνητά β-κύτταρα. Με την εφαρμογή μιας ημιδιαπερατής μεμβράνης στην κορυφή των μικροκαψουλών, μπορεί να παραχθεί ένα σύστημα, το οποίο θα είναι αδιαπέραστο από τα βιώσιμα κύτταρα νησιδίων και τα μεγάλα μόρια του ανοσοποιητικού συστήματος, παρέχοντας κατά συνέπεια μια προστασία στα μεταμοσχευμένα νησίδια όσο αναφορά στον κίνδυνο απόρριψης αυτών. Από τότε, ο όρος BEP δεν έχει εμφανιστεί συχνά στη βιβλιογραφία. Αντίθετα, ο όρος «Βιοτεχνητό Πάγκρεας (Bioartificial Pancreas-BAP)» χρησιμοποιείται ευρέως. Υπό μια ευρύτερη έννοια, το BAP θα περιλάμβανε μια εφαρμογή των κατάλληλων ενδοκρινών κυττάρων και των προστατευτικών πολυμερών εκδόχων, αλλά όχι απαραίτητα της παροχής ενός φραγμού διήθησης των ακριβώς καθορισμένων ιδιοτήτων (π.χ. κύτταρα που εγχέονται σε ένα πήκτωμα υαλουρονιδάσης) [15], [37].



Εικόνα 2.12: Νησίδια του Παγκρέατος [24].

2.6.2 Βιο-τεχνητό Πάγκρεας και Τεχνητή Μικροενθυλάκωση

Τα σκευάσματα του ΒΑΡ είναι βασισμένα στην ενθυλάκωση των νησιδίων του παγκρέατος με μια ημιδιαπερατή μεμβράνη, έτσι ώστε κύτταρα να μπορούν να προστατευθούν από το ανοσοποιητικό σύστημα του διαβητικού. Η ενθυλάκωση των κυττάρων του παγκρέατος (νησιδίων) απαλλάσσει το διαβητικό από τη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και προσφέρει μια πιθανή λύση στην έλλειψη δοτών, δεδομένου ότι μπορεί να επιτρέψει τη χρήση των ζωικών κυττάρων του παγκρέατος ή των κυττάρων που παράγουν ινσουλίνη, τα οποία κατασκευάζονται από τα κύτταρα μίσχων. Κατά τη διάρκεια των προηγούμενων δύο δεκαετιών, διάφορες σημαντικές προσεγγίσεις έχουν μελετηθεί για την ανοσοπροστασία των νησιδίων. Η προσέγγιση μικροενθυλάκωσης (Εικόνα 2.13) είναι αρκετά ελπιδοφόρα λόγω της βελτιωμένης ικανότητας διάχυσής της και της εύκολης τεχνητής μεταμόσχευσης. Έχει τη δυνατότητα να προσφέρει μια αποτελεσματική και μακροπρόθεσμη θεραπεία του ΣΔΤ1.



Εικόνα 2.13: Ανοσοαπομονωμένα νησίδια με (α) θαλάμους διάχυσης μεμβρανών (μακροενθυλάκωση) και (β) μικροενθυλάκωση.

Η επιτυχής ανάπτυξη ενός «βιο-τεχνητού παγκρέατος» περιλαμβάνει μια σειρά παραγόντων και προβλημάτων, τα οποία πρέπει να μελετηθούν και να αντιμετωπιστούν. Δύο σημαντικά εμπόδια στη μεταμόσχευση των νησιδίων είναι η περιορισμένη ποσότητα των νησιδίων και η χρήση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων για να αποτρέψουν την απόρριψη του μοσχεύματος. Αναμένεται ότι η χρήση των ενθυλακωμένων νησιδίων ως μια μορφή του «βιο-τεχνητού παγκρέατος», θα βοηθούσε να ξεπεραστούν τα παραπάνω εμπόδια. Τρεις πηγές ιστού νησιδίων είναι αυτή την περίοδο υπό έρευνα και αυτά είναι ανθρώπινα κύτταρα, χοίρεια κύτταρα και τέλος τα τεχνητά κύτταρα. Μεταξύ αυτών των πηγών, τα ανθρώπινα νησίδια θα ήταν τα λιγότερο ανοσογόνα, όμως υπάρχει έλλειψη των

κυττάρων αυτών που λαμβάνονται κυρίως από πτωματικούς δότες, τα οποία έχουν επίσης περιορισμένη εκκριτική ικανότητα και περιορισμένο κύκλο ζωής.

Η χρήση των χοίρειων κυττάρων θα μπορούσε να είναι μια καλύτερη επιλογή, επειδή αυτά είναι εύκολα διαθέσιμα και υπάρχει απεριόριστος αριθμός δοτών. Εντούτοις, μια σημαντική ανησυχία για τη χρήση των νησιδίων αυτών που έχουν ληφθεί από τους χοίρους, είναι η δυνατότητα της μετάδοσης των χοίρειων ενδογενών ρετροϊών (PERVs) στους ανθρώπους κατά τη διάρκεια της μεταμόσχευσης. Αυτή η αρχή προέκυψε από μελέτες για τη μόλυνση των ανθρώπων και των ποντικών με ανοσοανεπάρκεια μετά από μεταμόσχευση των χοίρειων κυττάρων. Ωστόσο υπάρχουν μελέτες, οι οποίες παρουσιάζουν ότι δεν υπάρχει καμία δυνατότητα μετάδοσης των PERVs από τους χοίρους στους ανθρώπους, εξαιτίας της μεταμόσχευσης χοίρειων νησιδίων. Πράγματι, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το χοίρειο γονιδίωμα στην περιοχή γύρω από τα νησίδα περιλαμβάνει περιορισμένες μολυσμένες ακολουθίες PERVs και υποστηρίζει ότι πολλά είδη χοίρων αποτυγχάνουν να παράγουν PERVs ικανά να προσβάλουν τα ανθρώπινα κύτταρα ακόμα και σε κλινικές δοκιμές. Συνεπώς διάφορα είδη χοίρων μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δότες για λήψη απεριόριστου αριθμού νησιδίων για την ενθυλάκωση και να χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη του βιο-τεχνητού παγκρέατος σε κλινικές μεταμοσχεύσεις.

Η άλλη ελκυστική προσέγγιση προκειμένου να υπάρχει μεγάλος διαθέσιμος αριθμός νησιδίων είναι η χρήση εμβρυικών βλαστικών κυττάρων, τα οποία έχουν τη δυνατότητα να διαφοροποιούνται σε ποικίλες γενιές κυττάρων τεχνητά. Πρόσφατες μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα μικρής ηλικίας η μεταμόσχευση παγκρεατικών κυττάρων μίσχων ήταν επιτυχής και υποστηρίζουν ότι η προσέγγιση αυτή θα μπορούσε να παρέχει απεριόριστη πηγή ιστού ινσουλίνο-παραγωγής στο μέλλον.

Η συντήρηση της βιωσιμότητας των κυττάρων είναι ένα επιπλέον εμπόδιο, το οποίο πρέπει να αντιμετωπιστεί προκειμένου να επιτευχθεί η ανάπτυξη ενός επιτυχούς «βιο-τεχνητού παγκρέατος». Όταν τα κύτταρα τοποθετούνται σε κάψα και εμφυτεύονται σε ένα περιβάλλον χωρίς φυσική κυκλοφορία, η έλλειψη επαρκούς ανεφοδιασμού με οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες οδηγεί στη νέκρωση των κυττάρων και συνεπώς η εμφύτευση είναι ανεπιτυχής. Για να βελτιωθεί η μακροπρόθεσμη επιβίωση, αλλά και οι λειτουργίες των νησιδίων, έχει προταθεί να πραγματοποιηθεί αγγείωση των μεταμοσχευμένων νησιδίων. Μια ιδανική αρχιτεκτονική για την εμφύτευση θα ήταν να προωθηθεί η αγγείωση γύρω από τα τοποθετημένα σε κάψα κύτταρα που χρησιμοποιούν τη νέα προσέγγιση. Πρόσφατα, έχει αναπτυχθεί μια τεχνική για να διαμορφώσει μια ομοιοπολική σύνδεση πολυστρωμάτων του PEG υδροπηκτώματος. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ενθυλάκωση

των κυττάρων, η οποία ενθυλάκωση θα είναι διπλοστρωματική και το εξωτερικό στρώμα θα προωθεί την αγγείωση γύρω από το εσωτερικό στρώμα.

Υπάρχουν και άλλοι τομείς επείγουσας ανάγκης για επιτυχή ανάπτυξη ενός «βιο-τεχνητού παγκρέατος» μέσω της μικροενθυλάκωσης κυττάρων νησιδίων. Όλες οι τρέχουσες τεχνικές για τη μικροενθυλάκωση των κυττάρων είναι αργές στην παραγωγή των επιθυμητών μικροκαψουλών, απαιτώντας αρκετές ημέρες προκειμένου να παραχθούν τα μικροενθυλακωμένα νησίδια που απαιτούνται για μια μεταμόσχευση. Η διαδικασία αυτή θα ήταν ιδανική στην περίπτωση που θα ήταν εφικτό να παραχθούν παράλληλα μεγάλες ποσότητες μικροενθυλακωμένων νησιδίων προκειμένου να χρησιμοποιηθούν σε πολλαπλές μεταμοσχεύσεις και αυτό σε χρονικό διάστημα της τάξης των λεπτών. Επίσης υπάρχει ανάγκη για μια διαδικασία μακροπρόθεσμης αποθήκευσης των μικροενθυλακωμένων νησιδίων προκειμένου να ενισχύσει τη χρήση τους για τη μεταμόσχευση. Είναι επίσης ιδιαίτερα επιθυμητό να αναπτυχθούν γρήγορες τεχνητές τεχνικές για τον προσδιορισμό της λειτουργικής βιωσιμότητας των μικροενθυλακωμένων νησιδίων πριν από τη μεταμόσχευση.

Η επιτυχής επίτευξη αυτών των προσεγγίσεων, θα αποτελούσε ένα σημαντικό βήμα στη κυτταρική θεραπεία και συνεπώς στην αντιμετώπιση του ΣΔ, αλλά και άλλων ασθενειών όπως καρκίνος, αιμοφιλία, ανεπάρκεια ήπατος και πάρκινσον [16] [24].

2.6.3 Μεταμόσχευση Βλαστικών Κυττάρων

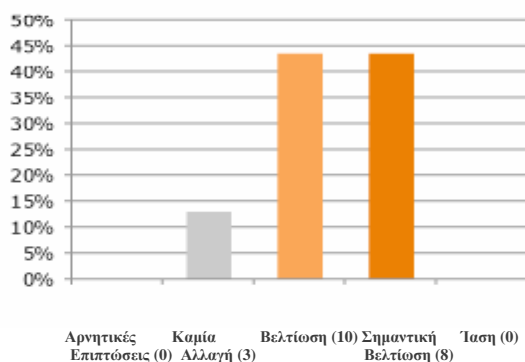
Η θεραπεία με τη χρήση βλαστοκυττάρων είναι μια καινοτόμος θεραπεία μοναδική στην Ευρώπη, όπου τα κύτταρα προέρχονται από τον ίδιο το διαβητικό. Η θεραπεία αυτή που χρησιμοποιείται τόσο για το ΣΔΤ1, όσο και για το ΣΔΤ2, μειώνει το πλήθος των υπεργλυκαιμιών και συνεπώς και τις επιπλοκές που προέρχονται από αυτές. Τα βλαστοκύτταρα συλλέγονται αρχικά από το μυελό των οστών των διαβητικών, από το λαγόνιο οστό και στη συνέχεια εμφυτεύονται ξανά στο σώμα μετά από λίγες ημέρες. Πριν από την επανεμφύτευση των κυττάρων, ο μυελός των οστών υποβάλλεται σε επεξεργασία, όπου ελέγχεται η ποσότητα και η ποιότητα αυτών των κυττάρων.

Αυτά τα κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να μετασχηματίζονται σε διάφορους τύπους κυττάρων, και βοηθούν την αναγέννηση νέων κυττάρων από κύτταρα που παρουσιάζουν βλάβες και δε λειτουργούν σωστά όπως τα παγκρεατικά β-κύτταρα για παράδειγμα. Η θεραπεία αυτή, που χρησιμοποιεί βλαστοκύτταρα χρησιμοποιεί την αυτοθεραπευόμενη δυνατότητα του σώματος κάθε διαβητικού να υποκινεί την αναγέννηση ή την επισκευή των

κυττάρων. Δεδομένου ότι τα εμφυτευμένα κύτταρα προέρχονται από τον ίδιο τον οργανισμό, δεν υπάρχει σχεδόν καμία πιθανότητα απόρριψης αυτών.

Σε μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 23 άτομα με ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2 για χρονικό διάστημα έξι μηνών τα αποτελέσματα φαίνονται στην Εικόνα 2.14.

Αποτελέσματα θεραπείας μετά από
1-6 μήνες (έναρξη Ιανουάριος 2008)



Εικόνα 2.14: Βελτίωση της κατάστασης της υγείας των ατόμων με ΣΔ με τη χρήση της θεραπευτικής αγωγής μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων.

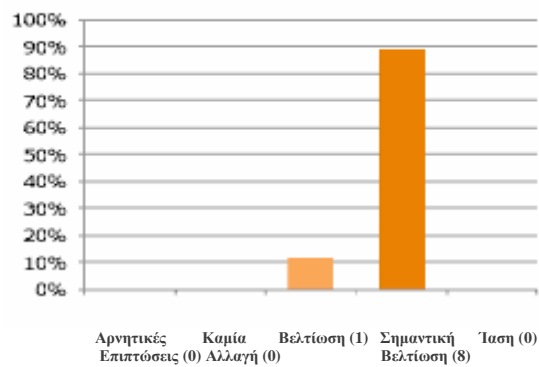
Από την Εικόνα 2.14 διαπιστώνεται ότι:

- Τρεις από τους 23 διαβητικούς δεν παρουσίασαν καμία αλλαγή στην εφαρμογή της θεραπείας.
- Δέκα από τους 23 διαβητικούς παρουσίασαν μια μείωση 25% - 50% στη χρήση της ινσουλίνης και αντιδιαβητικών φαρμάκων και παρουσίασαν μια σχετική καλή κατάσταση της υγείας τους. Το επίπεδο HbA1c παρέμεινε ίδιο ή εμφάνισε βελτίωση (μειώθηκε).
- Δέκα από τους 23 διαβητικούς παρουσίασαν μια σημαντική βελτίωση, με μια μείωση άνω του 50% της χρήσης της ινσουλίνης και αντιδιαβητικών φαρμάκων. Δε σημειώθηκε καμία σημαντική υπογλυκαιμία μόνο ορισμένοι παρουσίασαν μικροενοχλήσεις στα πόδια. Το επίπεδο HbA1c παρέμεινε ίδιο ή εμφάνισε βελτίωση (παρουσίασε μείωση). Γενικά οι διαβητικοί παρουσίασαν μια σημαντική βελτίωση και αυτό με μια σχεδόν πλήρη απουσία πόνου.

- Κανένας διαβητικός δεν παρουσίασε επιδείνωση της κατάστασης της υγείας του ούτε περαιτέρω ενοχλήσεις και επιπλέον προβλήματα, όπως πόνος από τη χρήση της θεραπείας.

Από αυτούς τους 23 διαβητικούς, εννέα έπασχαν από νευροπάθεια. Το γράφημα της Εικόνας 2.15, παρουσιάζει ότι ένας διαβητικός παρουσίασε μια μικρή μείωση της νευροπάθειας, ενώ οκτώ διαβητικοί εμφάνισαν μια σημαντική μείωση με ποσοστό 90% της νευροπάθειάς τους.

Αποτελέσματα θεραπείας σε άτομα με ΣΔ με νευροπάθεια (έναρξη Ιανουάριος 2008)



Εικόνα 2.15: Αποτελέσματα της θεραπευτικής αγωγής μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων στους διαβητικούς που έπασχαν από νευροπάθεια.

Το κόστος της θεραπείας εξαρτάται από την επεξεργασία των βλαστοκυττάρων. Για το ποια θα είναι η κατάλληλη μέθοδος για τον κάθε διαβητικό και η κατάλληλη επεξεργασία των κυττάρων την αποφασίζει ο ιατρός, που παρακολουθεί το άτομο με ΣΔ. Οι δαπάνες συνήθως κυμαίνονται από €6.000 ως €9.000. Το κόστος της θεραπείας επιβαρύνει τον ίδιο το διαβητικό, καθώς δεν υπάρχει ασφαλιστική κάλυψη [28].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Στο κεφάλαιο αυτό, παρουσιάζονται τα Συστήματα Συνεχούς Μέτρησης της Γλυκόζης – ΣΣΜΓ, (Continuous Glucose Monitoring System-CGMS). Συγκεκριμένα, γίνεται αναφορά στη χρήση των ΣΣΜΓ, στις τεχνολογίες ΣΣΜΓ, οι οποίες είναι εμπορικά διαθέσιμες και στην αξιολόγηση αυτών, καθώς παρουσιάζονται και οι νέες τάσεις για τις μη επεμβατικές ΣΣΜΓ.

3.1 Χρήση των Συστημάτων Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης

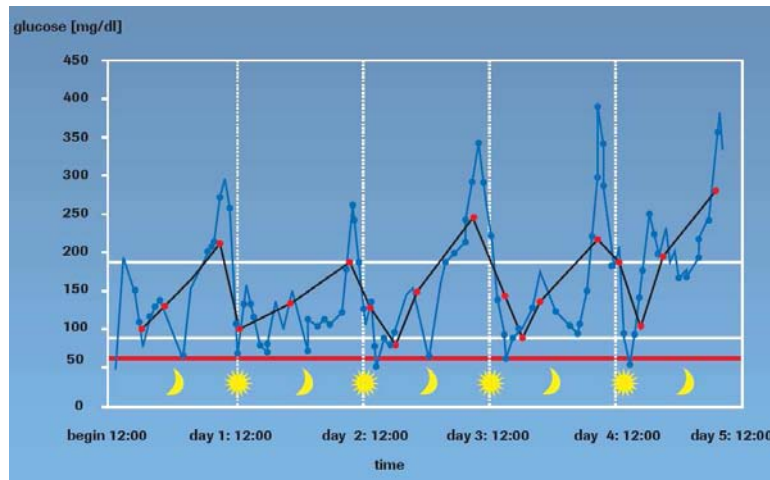
Το συνεχές ΣΣΜΓ είναι ένα σύστημα, το οποίο καταγράφει τα επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια του 24ώρου με βήμα 5 min. Το σύστημα αυτό χρησιμοποιείται κυρίως για τον καθημερινό έλεγχο ή τον μακροπρόθεσμο αυτοέλεγχο. Παρέχει ακριβή ανίχνευση των επιπέδων γλυκόζης και των τάσεων προς υπο- και/ή υπεργλυκαιμία. Με αυτό το τρόπο διευκολύνει το θεράποντα ιατρό ή την ομάδα υγειονομικής πρόθαλης στη λήψη σωστών αποφάσεων σχετικά με το σχέδιο θεραπείας που εφαρμόζεται σε ένα διαβητικό [13].

Ενδεικτική μεταβολή των επιπέδων γλυκόζης στους διαβητικούς φαίνεται στην Εικόνα 3.1. Στην εικόνα παρουσιάζονται τα επίπεδα γλυκόζης που καταγράφηκαν από ΣΣΜΓ χρησιμοποιώντας Acc-Check [63]. Στην περίπτωση που δε χρησιμοποιείται ΣΣΜΓ αλλά συμβατικό σύστημα μέτρησης των επιπέδων γλυκόζης χάνονται σημαντικές διακυμάνσεις των επιπέδων γλυκόζης.

Όπως φάνηκε και από την Εικόνα 3.1 το ΣΣΜΓ μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό των διακυμάνσεων ή τάσεων των επιπέδων γλυκόζης που σε άλλη περίπτωση δε θα γίνονταν αντιληπτές. Έτσι το ΣΣΜΓ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να:

- εντοπίσει νυχτερινές υπογλυκαιμίες.
- εντοπίσει μεταγευματικές υπεργλυκαιμίες.
- ανιχνεύσει υπεργλυκαιμίες τις πολύ πρωινές ώρες.
- αξιολογήσει την επίδραση των γευμάτων και της φυσικής δραστηριότητας στη μεταβολή των επιπέδων γλυκόζης.

- παρέχει μέχρι και 72 ώρες πλήρη παρακολούθηση καθιστώντας δυνατή την αξιολόγηση του σχεδίου θεραπείας του ατόμου με ΣΔ από τον θεράποντα ιατρό ή την ομάδα υγειονομικής περίθαλψης.



Εικόνα 3.1: Σύγκριση των επιπέδων γλυκόζης όπως αυτά έχουν προκύψει από δύο διαφορετικά συστήματα μέτρησης. Η μαύρη γραμμή αντιστοιχεί στο συμβατικό σύστημα μέτρησης της γλυκόζης του αίματος, ενώ η μπλέ γραμμή αντιστοιχεί στο ΣΣΜΓ [62].

Παρατηρούμε ότι με τη χρήση του ΣΣΜΓ μπορούν να ανιχνευθούν επικίνδυνες διακυμάνσεις των επιπέδων της γλυκόζης, υπεργλυκαιμίες και υπογλυκαιμίες, ενώ με την συμβατική μέτρηση αυτές οι διακυμάνσεις δεν ανιχνεύονται [64].

Η εφαρμογή του ΣΣΜΓ συνίσταται:

- Στην εντατική ινσουλινοθεραπεία, όπου είναι δύσκολο να διατηρηθούν τα επίπεδα της γλυκόζης κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα. Με αυτό το τρόπο αποφεύγονται τα επικίνδυνα επεισόδια υπογλυκαιμιών.
- Στους διαβητικούς στους οποίους οι τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) δεν επιτυγχάνονται με εντατική θεραπεία ινσουλίνης.
- Στους διαβητικούς, οι οποίοι εμφανίζουν τακτικά υπογλυκαιμικά επεισόδια.
- Στις εγκύους, οι οποίες εμφανίζουν διαβήτη και οι τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) αποτυγχάνουν να ανιχνεύσουν σημαντικές διακυμάνσεις των επιπέδων τα γλυκόζης του αίματος.
- Σε άτομα με ΣΔ με εξασθένιση της ανοχής της γλυκόζης.

- Σε άτομα με ΣΔ, οι οποίοι πρόσφατα διαγνώστηκαν ότι πάσχουν από ΣΔΤ2.

Το ΣΣΜΓ παρέχει περισσότερες πληροφορίες από τη τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και συχνά θεωρείται ως «μνήμη» των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος.

3.2 Τεχνολογίες Συστημάτων Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης

3.2.1 Αισθητήρες

Ο αισθητήρας είτε σχεδιάζεται για άμεση εισαγωγή στο σώμα του διαβητικού, είτε συνδέεται με έναν καθετήρα (probe) δειγματοληψίας για τη λήψη δείγματος και ανάλυση έξω από το σώμα. Οι προσπάθειες για την ανάπτυξη αισθητήρων επικεντρώνονται στην αντιμετώπιση προβλημάτων, που σχετίζονται με τη λειτουργική ευστάθεια, την έκφραση φλεγμονών από το περιβάλλον ιστού ή με την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε *in vitro* πειράματα οι αισθητήρες παρουσιάζουν μεγάλη λειτουργική ευστάθεια, όμως λόγω του περιβάλλοντος του ανθρώπινου σώματος δεν ισχύει το ίδιο για τη λειτουργικότητά τους *in vivo*.

Ο αισθητήρας τοποθετείται ακριβώς κάτω από το δέρμα της κοιλίας του ατόμου. Η εισαγωγή είναι γρήγορη και συνήθως δεν είναι επίπονη. Η εισαγωγή είναι παρόμοια με την εισαγωγή ενός καθετήρα αντλιών ινσουλίνης. Μία ταινία χρησιμοποιείται για να διατηρεί τον αισθητήρα σε σταθερή θέση.

Ο αισθητήρας μετρά το επίπεδο της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο κάθε 10 δευτερόλεπτα και στέλνει τις πληροφορίες μέσω ενός καλωδίου σε μια μικρού μεγέθους συσκευή, που ονομάζεται «ελεγκτής». Η συσκευή αυτή τοποθετείται στη ζώνη ή στην άκρη των εσωρούχων του διαβητικού. Το σύστημα καταγράφει αυτόματα μια μέση τιμή της γλυκόζης κάθε 5 λεπτά μέχρι και 72 ώρες. Τα αποτελέσματα τουλάχιστον τεσσάρων αναγνώσεων από τρυπήματα στο δάχτυλο, οι οποίες έχουν προκύψει από έναν συμβατικό μετρητή γλυκόζης και που έχουν ληφθεί σε διαφορετικούς χρόνους από την κάθε ημέρα, εισάγονται στον ελεγκτή για βαθμονόμηση. Οποιαδήποτε ινσουλίνη, η οποία μπορεί να έχει ληφθεί μετά από συμμετοχή του διαβητικού σε άσκηση, κατά την κατανάλωση γευμάτων ή πρόχειρου φαγητού, εισάγεται σε ένα «ημερολόγιο» και καταγράφεται στον ελεγκτή με την ώθηση ενός κουμπιού προκειμένου να σημειωθεί ο χρόνος των γευμάτων, του φαρμάκου, της άσκησης και κάθε άλλου πρόσθετου γεγονότος, που επιθυμεί να καταγράψει το άτομο με ΣΔ.

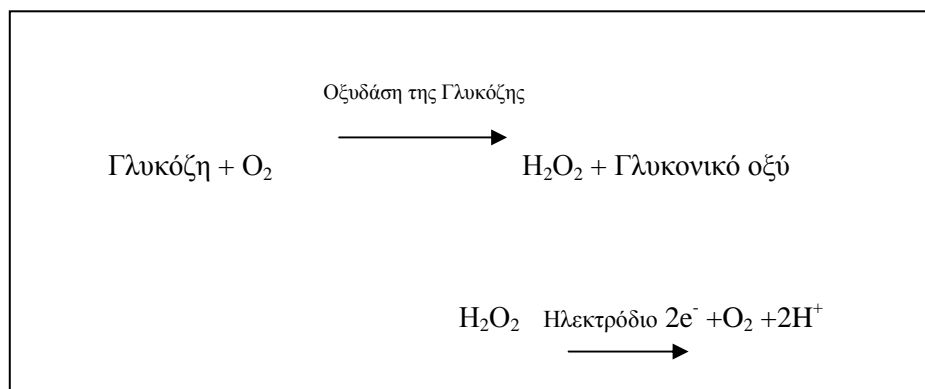
Μετά από 3 ημέρες, ο αισθητήρας αφαιρείται από το διαβητικό και μεταφέρεται στον υπεύθυνο ιατρό, όπου οι πληροφορίες που έχουν αποθηκευθεί στον αισθητήρα του ΣΣΜΓ

μεταφέρονται σε έναν υπολογιστή. Στη συνέχεια το άτομο με ΣΔ με το θεράποντα ιατρό ή με την ομάδα υγειονομικής περίθαλψης έχουν τη δυνατότητα να μελετήσουν τα αποτελέσματα και να κάνουν τις απαραίτητες προσαρμογές για βελτίωση του σχεδίου διαχείρισης του διαβητικού. Οι πληροφορίες αναπαρίστανται γραφικά με τη χρήση γραφικών παραστάσεων ή διαγραμμάτων, επιτυγχάνοντας με αυτό τον τρόπο την ακριβέστερη αποκάλυψη των διακυμάνσεων της γλυκόζης [13].

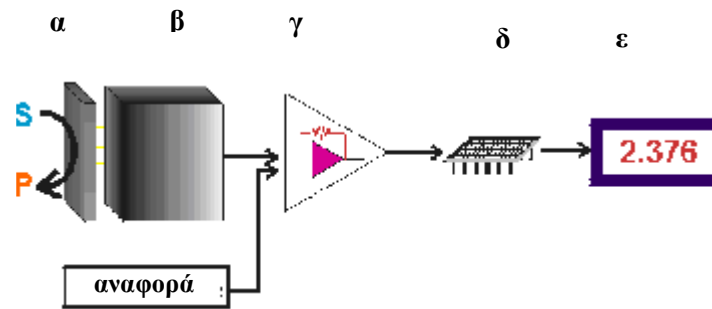
3.2.2 Ενζυματικοί Ηλεκτροχημικοί Αισθητήρες (Βιοαισθητήρες)

Τα περισσότερα ΣΣΜΓ που έχουν αναπτυχθεί βασίζονται στην αρχή των εμφυτεύσιμων βιοαισθητήρων. Ο βιοαισθητήρας είναι μια συσκευή, η οποία αποτελείται από τρία τμήματα (Εικόνα 3.2):

- Το ευαίσθητο βιολογικό συστατικό, το οποίο μπορεί να είναι ένα βιολογικό υλικό, όπως ιστός, μικροοργανισμοί, δέκτες κυττάρων, ένζυμα, αντισώματα, νουκλεϊκά οξέα ή βιολογικά παραγόμενα υλικά.
- Τον μετατροπέα ή ανιχνευτή, ο οποίος καταγράφει τη βιοχημική αντίδραση που πραγματοποιείται. Συγκεκριμένα μετασχηματίζει το σήμα το οποίο προκύπτει ως αποτέλεσμα του αναλυτή με το βιολογικό στοιχείο σε ένα άλλο σήμα που μπορεί να μετρηθεί και να ποσοτικοποιηθεί ευκολότερα.
- Η βιοχημική αντίδραση που πραγματοποιείται περιγράφεται παρακάτω:



- Τους ηλεκτρονικούς επεξεργαστές ή επεξεργαστές σήματος, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων σε ένα φιλικό για το χρήστη περιβάλλον.



Εικόνα 3.2: Σχηματικό διάγραμμα που παρουσιάζει τα κύρια συστατικά ενός βιοαισθητήρα. (α) Ο βιοκαταλύτης μετατρέπει το υπόστρωμα σε προϊόν (β) ο μετατροπέας μετατρέπει την αντίδραση σε ένα ηλεκτρικό σήμα (γ) η έξοδος από το μετατροπέα εισάγεται σε έναν ανιχνευτή, στη συνέχεια σε έναν επεξεργαστή (δ) και τέλος εμφανίζεται (ε).

Ο βιοαισθητήρας γλυκόζης αίματος χρησιμοποιεί την οξυδάση της γλυκόζης να καταλύσει τη γλυκόζη του αίματος. Με αυτό τον τρόπο οξειδώνει αρχικά τη γλυκόζη και στη συνέχεια χρησιμοποιεί δύο ηλεκτρόνια για να μειώσει το FDA (ένα συστατικό του ενζύμου) από το FDAH₂. Αυτό στη συνέχεια οξειδώνεται από το ηλεκτρόδιο (όταν δέχεται δύο ηλεκτρόνια από τα ηλεκτρόδια) μετά από έναν αριθμό βημάτων. Το προκύπτον ρεύμα είναι ένα μέτρο της συγκέντρωσης της γλυκόζης. Στην περίπτωση αυτή το ηλεκτρόδιο είναι ο μετατροπέας και το ένζυμο το βιολογικά ενεργό συστατικό [49].

3.2.3 Αισθητήρες Βασισμένοι στην Αντίστροφη Ιοντοφόριση

Με τη τεχνική αυτή γίνεται προσδιορισμός των επιπέδων της γλυκόζης έξω από το σώμα. Στην αντίστροφη ιοντοφόριση, ένα ασθενές ηλεκτρικό ρεύμα εφαρμόζεται στην επιφάνεια του δέρματος προκειμένου να μεταφερθούν ορισμένες ουσίες (ιόντα, ρευστό ιστού και ουσίες που περιλαμβάνονται εκεί, π.χ. γλυκόζη) μέσω του δέρματος έξω από το σώμα, και όχι μέσα σε αυτό όπως συμβαίνει στη κανονική ιοντοφόριση. Ένα σύστημα βασισμένο σε αυτή την αρχή και που φοριέται στο καρπό του χεριού είναι διαθέσιμο εμπορικά από το 2001, το Glucowatch Biographer της Cygnus. Το σύστημα έχει τη μορφή ρολογιού και τοποθετείται στο σημείο του καρπού (Εικόνα 3.3).



Εικόνα 3.3: Το ΣΣΜΓ *GlucoWatch Biographer*.

Η κάτω επιφάνειά του καλύπτεται από τον αισθητήρα και η πάνω φέρει μια οθόνη για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων. Εξάγει τα αποτελέσματα της συγκέντρωσης γλυκόζης διαμέσου του δέρματος. Συγκεκριμένα στηρίζεται στη διοχέτευση ηλεκτρικού ρεύματος χαμηλής έντασης στο δέρμα, με στόχο την εξαγωγή υγρού από τους ιδρωτοποιούς αδένες. Η γλυκόζη που περιέχεται στο δείγμα ιδρώτα, έλκεται και συγκεντρώνεται σε δύο συλλέκτες από ένα ελαστικό υλικό, το οποίο υπάρχει στην επιφάνεια του αισθητήρα. Όταν εφαρμόζεται το ρεύμα, τα ιόντα που κατευθύνονται προς τα ηλεκτρόδια μεταφέρουν μαζί τους γλυκόζη, η οποία συγκεντρώνεται στο συλλέκτη. Στη συνέχεια ένας απλός αλγόριθμος, ο οποίος εκμεταλλεύεται την πληροφορία που του παρέχει το ρεύμα που παράγεται από την ηλεκτροχημική αντίδραση, υπολογίζει τη συγκέντρωση της γλυκόζης.

Η συσκευή αυτή πραγματοποιεί μετρήσεις κάθε 10 λεπτά για χρονικό διάστημα 13 ωρών τη φορά. Πρέπει να τονισθεί, ότι η Glucowatch Biographer απευθύνεται σε άτομα με ΣΔΤ1 και ότι η χρήση του είναι, προς το παρόν τουλάχιστον συνοδευτική, δηλαδή δεν αντικαθιστά πλήρως την επεμβατική μέθοδο μέτρησης, καθώς χρειάζεται επαναλαμβανόμενη βαθμονόμηση, βασισμένη στις μετρήσεις της γλυκόζης αίματος. Όμως ανιχνεύει τα υψηλά και χαμηλά επίπεδα της γλυκόζης σε υψηλότερη συχνότητα και με μεγάλη ακρίβεια. Επίσης μετά από ρύθμιση, μπορεί να τεθεί σε ισχύ και να προειδοποιεί για επικίνδυνα χαμηλά και υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος.

Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι δίνει μια σαφή εικόνα για τον τρόπο που επιδρούν, τα γεύματα, οι δραστηριότητες και ο ύπνος στα επίπεδα της γλυκόζης και αυτό επειδή πραγματοποιεί μετρήσεις συνεχώς όλη τη διάρκεια του 24ώρου. Απαιτεί δύο (2) ώρες προθέρμανση πριν τη χρήση και όσο αναφορά στην ασφαλιστική κάλυψη, ανάλογα με τον ασφαλιστικό φορέα στον οποίο ανήκει ο χρήστης μπορεί να καλύψει από 0-100% του

κόστους του. Το σύστημα δεν έχει ιδιαίτερες αδυναμίες. Σύμφωνα με τα άτομα που το έχουν χρησιμοποιήσει έχουν αναφέρει, ότι μπορεί να χαθούν κάποιες μετρήσεις ή να απενεργοποιηθεί ξαφνικά λόγω υπερβολικής εφίδρωσης ή μετατοπίσεων του αισθητήρα από το δέρμα. Επιπλέον το υλικό, που υπάρχει στην επιφάνεια του αισθητήρα μπορεί να προκαλέσει ερυθρότητα, κνησμό και μικρές φουσκάλες, οι οποίες όμως μετά από κάποιο διάστημα χρήσης απομακρύνονται. Γενικότερα είναι εύκολο στη χρήση, εντελώς ανώδυνο και το μόνο που απαιτεί είναι δύο (2) ώρες προθέρμανση πριν τη λειτουργία του [41],[45].

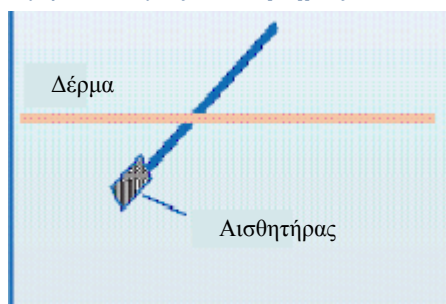
3.3 Τεχνικές για το Συνεχή Έλεγχο των Επιπέδων Γλυκόζης

Ο συνεχής έλεγχος της γλυκόζης έχει μεγάλη αξία ως μέσο δοκιμής της αποτελεσματικότητας των νέων μεθόδων για την αντιμετώπιση του διαβήτη. Η ανάπτυξη ενός αισθητήρα γλυκόζης κατάλληλου για καθημερινή χρήση, το οποίο παρέχει μια συνεχή σειρά τιμών που δείχνουν με ακρίβεια το τρέχον επίπεδο της γλυκόζης του αίματος είναι το πρώτο βήμα για την ανάπτυξη του ΤΠ.

Οι βασικοί τύποι συστημάτων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αυτόν τον λόγο και τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα αυτών των διάφορων συστημάτων συνοψίζονται στην Εικόνα 3.4. Οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα ΣΣΜΓ μπορούν να βασιστούν εξίσου καλά τόσο στη μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στον υποδόριο χώρο (ISF), όσο και στη μέτρηση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο τριχοειδές ή φλεβικό αίμα.

Για αυτόν τον λόγο, είτε το δέρμα πρέπει να διαπεραστεί από τους ελάχιστους επεμβατικούς αισθητήρες γλυκόζης (ηλεκτρόδια γλυκόζης), είτε το ISF πρέπει να μεταφερθεί από το σώμα μέσω του δέρματος (π.χ. με ιοντοφόριση ή μικροδιάλυση). Σε όλα τα συστήματα που αναπτύσσονται, οι τιμές που μετριοούνται στον υποδόριο χώρο μετατρέπονται σε τιμές γλυκόζης αίματος βάσει των περιοδικών παράλληλων προσδιορισμών της γλυκόζης του αίματος.

Εμφυτεύσιμος Αισθητήρας



Πλεονεκτήματα

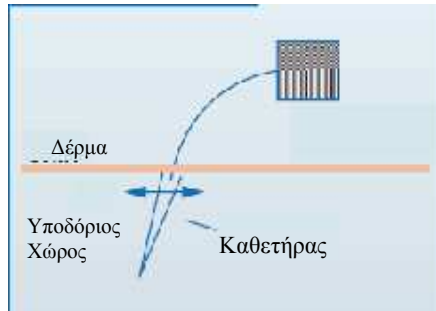
- μικρό μέγεθος
- χαμηλό κόστος

Μειονεκτήματα

- βιοσυμβατότητα
- ασταθής αισθητήρας

Ο αισθητήρας εμφυτεύεται στο σώμα

Μικροδιάλυση



Πλεονεκτήματα

- βιοσυμβατότητα
- σταθερή απόδοση

Μειονεκτήματα

- μεγάλο μέγεθος
- υψηλό κόστος

Λήψη δείγματος με εξωσωματική ανίχνευση

Εικόνα 3.4: Διάφορες τεχνικές για το συνεχή έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης ISF = interstitial fluid (υποδόριος χώρος) [62].

Βαθμονόμηση Αισθητήρων

Η έξοδος από τον αισθητήρα είναι ένα ηλεκτρικό ρεύμα, το οποίο πρέπει να μετασχηματιστεί σε πραγματικό χρόνο προκειμένου να ανταποκρίνεται στη συγκέντρωση της γλυκόζης. Η βαθμονόμηση είναι υποχρεωτική στην περίπτωση που χρησιμοποιείται αισθητήρας, ο οποίος πραγματοποιεί μετρήσεις *in vivo*.

Για τη βαθμονόμηση του αισθητήρα χρησιμοποιείται η μέθοδος βαθμονόμησης δύο σημείων. Όταν η συγκέντρωση γλυκόζης αίματος G αυξάνεται από G_1 σε G_2 , το ρεύμα I του αισθητήρα αυξάνεται από I_1 σε I_2 . Η ευαισθησία του αισθητήρα S ορίζεται τότε ως το πηλίκο $S = (I_2 - I_1) / (G_2 - G_1)$. Ο καθορισμός της ευαισθησίας S του αισθητήρα, καθώς και ενός ρεύματος I_0 το οποίο μπορεί να υπολογιστεί από εμπειρικά δεδομένα ως $I_0 = I_1 - (S * G_1)$. Η συγκέντρωση της γλυκόζης τότε δίνεται από το πηλίκο $G(t) = \{I(t) - I_0\} / S$. Τα μεγέθη S και I_0 είναι αρνητικά συσχετισμένα, με την τιμή του ρεύματος I_0 να είναι κάποιες φορές αρνητική. Όπως υποδεικνύεται από θεωρητική ανάλυση, το φαινόμενο αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την επίδραση στον καθορισμό τόσο της συγκέντρωσης της γλυκόζης, όσο και της εξόδου του αισθητήρα, μετρητικών σφαλμάτων.

Άλλη μέθοδος βαθμονόμησης του αισθητήρα, είναι η μέθοδος βαθμονόμησης ενός σημείου. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται στην περίπτωση που το I_0 είναι αμελητέο, οπότε και η συγκέντρωση της γλυκόζης ορίζεται από το πηλίκο:

$$G(t) = I(t) / S$$

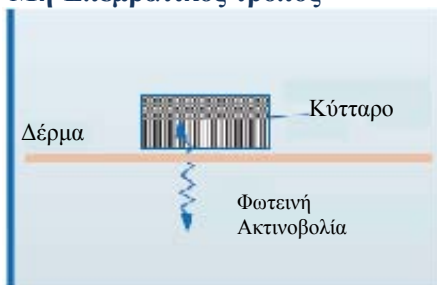
όπου S είναι η ευαισθησία του αισθητήρα. Μάλιστα, πειραματικά αποτελέσματα έδειξαν ότι το ρεύμα I_0 μπορεί πράγματι να θεωρηθεί αμελητέο, δηλαδή να χρησιμοποιηθεί στην πράξη η μέθοδος βαθμονόμησης ενός σημείου καθώς είναι πιο απλή [50][51].

3.4 Μελλοντικές Τεχνικές για το Συνεχή Έλεγχο των Επιπέδων Γλυκόζης

3.4.1 Μη-Επεμβατικές Τεχνικές

Η χρήση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας αποτελεί πιθανή μέθοδο μη επεμβατικής μέτρησης της γλυκόζης, δηλαδή χωρίς διάτρηση του δέρματος (Εικόνα 3.5). Όμως, μόνο το υπέρυθρο φως με εύρος μήκους κύματος 600-1300 nm είναι σε θέση να διαπεράσει το δέρμα σε βάθος μερικών cm για να φθάσει στα βαθύτερα στρώματα που διαχέονται από το αίμα. Ακτινοβολία με μικρότερο ή μεγαλύτερο μήκος κύματος απορροφάται από το νερό, τα συστατικά ιστού, τη χρωστική ουσία του δέρματος πιθανώς και το αίμα [30].

Μη-Επεμβατικός τρόπος



Πλεονεκτήματα

- ευέλικτο και χωρίς πόνο

Μειονεκτήματα

- πολύπλοκη τεχνολογία
- μεγάλο πλήθος παρεμβολών

Εικόνα 3.5: Μη επεμβατικός τρόπος μέτρησης των επιπέδων της γλυκόζης.

Γίνονται προσπάθειες να καθοριστούν οι τιμές της συγκέντρωσης της γλυκόζης με τη βοήθεια της υπέρυθρης φασματοσκοπίας, η οποία έχει δώσει αρκετά ακριβή αποτελέσματα μόνο στο εργαστήριο, με τη βοήθεια ενός φασματόμετρου. Οι προσπάθειες να μετρηθεί η τιμή της γλυκόζης μέσω του δέρματος έχουν αποτύχει επειδή το φάσμα απορρόφησης της γλυκόζης κοντά στο εύρος της υπέρυθρης ακτινοβολίας δε διαφέρει σημαντικά από το φάσμα απορρόφησης άλλων συστατικών του ιστού. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης που βρίσκονται στον ιστό είναι πολύ χαμηλές έναντι άλλων ουσιών, ιδιαίτερα του νερού και οι σχετικά μικρές αλλαγές στη συγκέντρωση γλυκόζης που πρέπει να ανιχνευθούν μπορούν να υπολογιστούν μόνο με τη χρήση σύνθετων μαθηματικών αλγορίθμων. Η χρήση των αλγορίθμων δεν αποτελεί πλέον πρόβλημα, καθώς πρόβλημα παραμένουν το μέγεθος του φάσματος και το κόστος.

3.5 Εμπορικά Διαθέσιμα Συστήματα Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης

Τα ΣΣΜΓ τα οποία έχουν εγκριθεί και είναι εμπορικά διαθέσιμα στις ΗΠΑ και Ευρώπη είναι πέντε. Το Glucowatch G2 Biographer (GW2B, Cygnus, Redwood City, CA), το Guardian Telemetered Glucose Monitoring System (Medtronic Minimed), το Glucoday (A. Menarini Diagnostics Florence Italy) και το FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitor (Abbot Laboratories Alameda, CA).

Οι τεχνολογίες που επιτυγχάνουν την επικοινωνία του αισθητήρα με τον υποδόριο χώρο περιέχουν έναν καθετήρα, ο οποίος τοποθετείται κάτω από το δέρμα στην περιοχή της κοιλιάς ή στο χέρι, προκειμένου το υγρό να διοχετευτεί στον αισθητήρα. Αυτές οι τεχνολογίες, οι οποίες πραγματοποιούν μετρήσεις στον υποδόριο χώρο έχουν οριστεί ως ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές καθώς προκαλούν διάτρηση μόνο του στρώματος του δέρματος και δεν επηρεάζουν τα αιμοφόρα αγγεία. Ύστερα από μια περίοδο προθέρμανσης διάρκειας 2 ωρών και εφαρμογής μιας συγκεκριμένης διαδικασίας βαθμονόμησης, ο αισθητήρας παρέχει αναγνώσεις γλυκόζης αίματος κάθε 1-10 λεπτά για διάρκεια 72 ωρών επεμβατικά και για διάστημα τριών μηνών μη επεμβατικά. Τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα στο διαβητικό σε πραγματικό χρόνο ή αναδρομικά. Πλέον όλοι οι κατασκευαστές των ΣΣΜΓ παράγουν συστήματα, τα οποία διαθέτουν συναγερμό που προειδοποιεί σε περίπτωση που τα επίπεδα της γλυκόζης είναι εκτός φυσιολογικών ορίων.

Πίνακας 3.1: Χαρακτηριστικά των διαθέσιμων ΣΣΜΓ

Προϊόν	Continuous Monitoring System Gold	Gluco Watch G2 Biographer	Guardian Telemetered Glucose Monitoring System	Gluco Day	FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitor
Έγκριση FDA	NAI	NAI	NAI	OXI	OXI
Δείκτης CA	NAI	NAI	NAI	NAI	NAI
Εμπορικά Διαθέσιμο	1999	2001	2004	2001	–
Τύπος Αισθητήρα	Ελάχιστα Επεμβατικός	Ελάχιστα Επεμβατικός	Ελάχιστα Επεμβατικός	Ελάχιστα Επεμβατικός	Ελάχιστα Επεμβατικός
Μηχανισμός Αισθητήρα	Ενζυματικός καθετήρας	Αντίστροφη ιοντοφορία	Ενζυματικός καθετήρας	Μικροδιάλυση	Ενζυματικός καθετήρας
Θέση Αισθητήρα	Στη θέση της κοιλιάς στον υποδόριο χώρο	Εξωτερικά στο χέρι	Στο σημείο του χεριού στον υποδόριο χώρο	Στη θέση της κοιλιάς στον υποδόριο χώρο	Στο σημείο του χεριού στον υποδόριο χώρο
Προθέρμανση Αισθητήρα(ώρες)	2	2	2	0	1
Βαθμονόμηση	12	1	12	1	1
Κύκλος Ζωής Αισθητήρα (ώρες)	72	13	72	48	72
Συχνότητα	5	10	5	3	1

Ελέγχου (λεπτά)					
Χρόνος Εμφάνισης των Δεδομένων Γλυκόζης	Αναδρομική ανάκτηση	Ανάκτηση σε πραγματικό χρόνο	Αναδρομική ανάκτηση	Αναδρομική ή σε πραγματικό χρόνο ανάκτηση	Ανάκτηση σε πραγματικό χρόνο
Προειδοποιητικοί ήχοι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι

3.5.1 Gurdian Real-Time Continuous Glucose Monitoring System της MiniMed της Medronic

Ένα από τα διαθέσιμα ΣΣΜΓ είναι το Gurdian Real-Time (Guardian RT) Continuous Glucose Monitoring System της MiniMed της Medronic. Το σύστημα αυτό είναι διαθέσιμο από τον Ιούνιο του 1999, που η εταιρεία πήρε την έγκριση από την FDA. Η ίδια εταιρεία το 2006 πήρε την έγκριση για την κυκλοφορία του Paradigm Real-Time System, το οποίο συνδυάζει το Guardian RT με την αντλία. Αν και υπάρχουν ζητήματα, τα οποία σχετίζονται με την ακρίβεια του συστήματος, χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των επιπέδων της γλυκόζης και για την έγκαιρη προειδοποίηση υπο- και υπεργλυκαιμικών επεισοδίων. Στην Εικόνα 3.6 παρουσιάζονται τα τμήματα από τα οποία αποτελείται [50].



Εικόνα 3.6: Σχηματική απεικόνιση του Guardian-RT.

Συγκεκριμένα:

A είναι η αντλία έγχυσης ινσουλίνης σε πραγματικό χρόνο 522 ή 722 της MiniMed. Είναι πολύ μικρή και μπορεί να τοποθετηθεί σε διάφορα σημεία κάτω από τα ρούχα π.χ. στη ζώνη, όπως τα κινητά τηλέφωνα. Παραδίδει την ινσουλίνη μέσω ενός συστήματος έγχυσης, το οποίο αποτελείται από έναν μαλακό σωλήνα, τον καθετήρα.

B είναι ο καθετήρας, ο οποίος τοποθετείται σχεδόν ανώδυνα κάτω από το δέρμα και μπορεί να παραμείνει εκεί μέχρι και 3-5 ημέρες. Ο διαβητικός έχει τη δυνατότητα αποσύνδεσής της π.χ. κατά τη διάρκεια του μπάνιου, της κολύμβησης ή κατά την αλλαγή ρούχων.

C είναι το σημείο στο οποίο μετράται η γλυκόζη σε πραγματικό χρόνο. Η μέτρηση γίνεται μέσω ενός μικροσκοπικού αισθητήρα, τον οποίο φοράει ο διαβητικός μέχρι και 3-5 μέρες. Η τοποθέτηση γίνεται αυτόματα με ένα σύστημα που περιλαμβάνει ο ίδιος ο αισθητήρας. Τα δεδομένα από τον αισθητήρα στέλνονται συνεχώς σε πραγματικό χρόνο σε έναν πομπό της MiniLink™.

D είναι ο πομπός, ο οποίος είναι μια μικρή ελαφριά συσκευή που συνδέεται με τον αισθητήρα γλυκόζης και συγκεκριμένα είναι ενσωματωμένος σε αυτόν. Η συσκευή αυτή στέλνει τα δεδομένα της γλυκόζης στην αντλία ινσουλίνης μέσω προηγμένης ασύρματης τεχνολογίας ραδιοσυχνότητας (RF). Ο αισθητήρας γλυκόζης, ο πομπός, και η ταινία προσκολλησεως είναι όλα αδιάβροχα.

3.5.2 GlucoDay της Menarini Diagnostics

Το ΣΣΜΓ GlucoDay, έχει μέγεθος όπως ένα walkman και διαθέτει τα εξής χαρακτηριστικά:

- Πραγματοποιεί βαθμονόμηση ενός σημείου κάθε 48 ώρες.
- Ασύρματη εμφάνιση των πληροφοριών στην οθόνη του ελεγκτή ή στον υπολογιστή.
- Συναγερμός (σειρήνα ή δόνηση) σε περίπτωση υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας.
- Ελάχιστη καθυστέρηση στο χρόνο απόκρισης 2 λεπτά.
- Μακράς διάρκειας βιοαισθητήρα μέχρι και έξι μήνες μετά την πρώτη χρήση σε θερμοκρασία δωματίου.
- Μια εύκολα προσβάσιμη βάση δεδομένων [55], [64]

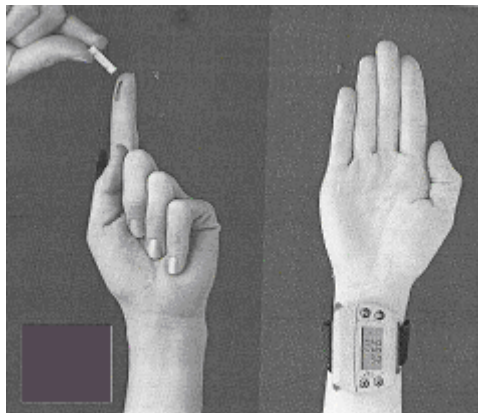
3.5.3 GlucoWatch G2 Biographer – GW2B

Το σύστημα αυτό αποσπά ποσότητα γλυκόζης από το δέρμα, μέσω της διαδικασίας της αντίστροφης ιοντοφόρισης και μετρά αυτή την ποσότητα ηλεκτροχημικά χρησιμοποιώντας τη βιοχημική αντίδραση οξυδάσης της γλυκόζης. Χρησιμοποιείται σε συνεργασία με τα συμβατικά συστήματα μέτρησης γλυκόζης, ώστε να βοηθήσει στη διαχείριση του διαβήτη.

Φοριέται όπως ένα ρολόι και πριν τη χρήση του γίνεται βαθμονόμηση αυτού χρησιμοποιώντας τιμές, οι οποίες έχουν προκύψει από το συμβατικό τρόπο μέτρησης (finger stick). Επίσης διαθέτει μηχανισμό προειδοποίησης σε περίπτωση υπο- και υπεργλυκαιμιών, οι οποίες είναι επικίνδυνες για το διαβητικό.

Το σύστημα αυτό, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 3.7, διαθέτει έναν ηλεκτρικό ελεγκτή και έναν ηλεκτροχημικό αισθητήρα μιας χρήσης, ο οποίος αντικαθίσταται κάθε δώδεκα ώρες χρήσης. Ο ελεγκτής περιλαμβάνει την οθόνη στην οποία απεικονίζονται οι τιμές της γλυκόζης καθώς και οι ανοδικές και καθοδικές τάσεις αυτής, μια μπαταρία και τους ηλεκτρονικούς συνδέτες για τον αισθητήρα. Κάθε αισθητήρας περιλαμβάνει ηλεκτρόδια για την πρόσληψη γλυκόζης συνεχώς μέσω της διαδικασίας της ιοντοφόρισης και δύο δίσκους που διαθέτουν στην επιφάνειά τους ένα ειδικό υλικό για τη λήψη της γλυκόζης και τέλος τα ηλεκτρόδια για την ανίχνευση της γλυκόζης. Κάθε είκοσι λεπτά η συσκευή ολοκληρώνει έναν κύκλο ανίχνευσης και λήψης δείγματος γλυκόζης.

Αρχικά εφαρμόζεται ρεύμα 0,3 mA μέσω του δέρματος. Τα ιόντα από τα οποία αποτελείται το ρεύμα έλκουν τη γλυκόζη προς το δίσκο με το ειδικό υλικό. Μετά τη διαδικασία της ανίχνευσης ακολουθεί εξαγωγή της γλυκόζης, η οποία στη συνέχεια υποβάλλεται στην ενζυματική βιοχημική αντίδραση. Το ρεύμα, το οποίο έχει παραχθεί από την ηλεκτροχημική αντίδραση μετατρέπεται σε τιμή γλυκόζης από έναν αλγόριθμο επεξεργασίας σήματος [66].






(α)

- Επιτρέπει ελευθερία κινήσεων στις καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου, όπως άσκηση και κολύμπι.
- Ο δέκτης, ο οποίος εμφανίζει τις πληροφορίες για τα επίπεδα της γλυκόζης τόσο για το παρελθόν όσο για το παρόν και το μέλλον. Περιλαμβάνει τον μετρητή γλυκόζης, ο οποίος δεν απαιτεί βαθμονόμηση και μετρήσεις από συμβατικές διατάξεις μέτρησης των επιπέδων γλυκόζης αίματος για επιβεβαίωση.

Το σύστημα αυτό είναι απαλλαγμένο από καλώδια και μηχανισμούς βαθμονόμησης και το μέγεθος του δείγματος που απαιτεί είναι μόλις 0,3μL [50].

Πίνακας 3.2: Διαθέσιμα ΣΣΜΓ

Εταιρεία	ΣΣΜΓ	Χαρακτηριστικά
MiniMed	Guardian Real-Time CGMS 	Διάρκεια Αισθητήρα: 3 ημέρες Διάρκεια Καθετήρα: 14mm Βαθμονόμηση: 12 ώρες μετά την εισαγωγή, 6 ώρες μετά την πρώτη εισαγωγή, κάθε 12 ώρες στη συνέχεια Συναγεμός ειδοποίησης: Ναι Μέτρηση: κάθε 5 min Ασύρματη Μεταφορά: 6 m Λογισμικό: Medtronic CareLink Personal
Dexcom	Dexcom SEVEN 	Διάρκεια Αισθητήρα: 7 ημέρες. Διάρκεια Καθετήρα: 5mm. Βαθμονόμηση: κάθε 12 ώρες Συναγεμός ειδοποίησης: Ναι Μέτρηση: κάθε 5 min. Ασύρματη Μεταφορά: 5 m Λογισμικό: Dexcom DM Consumer Data Manager

Abbot	FreeStyle Navigator 	Διάρκεια Αισθητήρα: 5 ημέρες Διάρκεια Καθετήρα: 13mm Βαθμονόμηση: μετά από 10, 12, 24, 72 ώρες μετά την εισαγωγή, χωρίς βαθμονόμηση οι 2 τελευταίες μέρες από τις 5. Συναγεμός ειδοποίησης: Ναι Μέτρηση: κάθε 1-2 min Ασύρματη Μεταφορά: 10 m Λογισμικό: Precision Link Diabetes Data Management Software
Menarini Diagnostics	GlucoDay 	Διάρκεια Αισθητήρα: 2 ημέρες . Διάρκεια Καθετήρα: - Βαθμονόμηση: κάθε 48 ώρες Συναγεμός ειδοποίησης: Ναι Μέτρηση: κάθε 1-2 min. Ασύρματη Μεταφορά: - Λογισμικό: -
MiniMed	Paradigm Real-Time System 	Διάρκεια Αισθητήρα: 3 ημέρες Διάρκεια Καθετήρα: 14mm Βαθμονόμηση: 12 ώρες μετά την εισαγωγή, 6 ώρες μετά την πρώτη εισαγωγή, κάθε 12 ώρες στη συνέχεια Συναγεμός ειδοποίησης: Ναι Μέτρηση: κάθε 5 min Ασύρματη Μεταφορά: 6 m Λογισμικό: Medtronic CareLink Online

3.5.5 Αξιολόγηση των Συστημάτων Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης

Η Συνεχής Ανάλυση Πλέγματος Σφάλματος της Συνεχούς Γλυκόζης (ΑΠΣ-ΣΓ), Continuous Glucose-Error Grid Analysis (CG-EGA) εισάγεται ως μια μέθοδος αξιολόγησης της ακρίβειας των αισθητήρων των ΣΣΜΓ όσο αναφορά στην ακρίβεια των τιμών, στην ακριβή κατεύθυνση και στο ποσοστό των διακυμάνσεων της γλυκόζης. Σε μια μελέτη για την εφαρμογή του δείκτη ΑΠΣ-ΣΓ χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα που έχουν προκύψει από το Therasense Freestyle Navigator.

Γίνεται επιλογή του δείκτη ΑΠΣ-ΣΓ λόγω του ότι οι αισθητήρες των ΣΣΜΓ επιτρέπουν την παρακολούθηση των διακυμάνσεων της γλυκόζης του αίματος σαν μια διαδικασία στο χρόνο. Για τη λεπτομερή παρουσίαση της διαδικασίας λαμβάνονται υπόψη θέση, ταχύτητα, κατεύθυνση και για τους βιολογικούς περιορισμούς των διαδικασιών που έχουν παρατηρηθεί καθυστερήσεις που συνδέονται με διάμεσους αισθητήρες. Το ΑΠΣ-ΣΓ

περιλαμβάνει δύο συνιστώσες, το Σημείο Ανάλυσης Πλέγματος Σφάλματος (Σ-ΑΠΣ), Point Error Grid Analysis, P-EGA, το οποίο αξιολογεί την ακρίβεια του αισθητήρα από την άποψη της σωστής παρουσίασης των τιμών της γλυκόζης του αίματος και η δεύτερη συνιστώσα είναι το Ποσοστό Ανάλυσης Πλέγματος Σφάλματος (Π-ΑΠΣ) (Rate Error Grid Analysis, R-EGA), το οποίο αξιολογεί τη δυνατότητα του αισθητήρα να συλλάβει τις κατευθύνσεις και το ποσοστό των διακυμάνσεων της γλυκόζης του αίματος.

Η μέθοδος ΑΠΣ-ΣΓ έδειξε ότι η ακρίβεια από το Navigator, μετρούμενη ως το ποσοστό των ακριβών αναγνώσεων συν τα καλά-θετικά λάθη ήταν διαφορετική. Συγκεκριμένα στην υπογλυκαιμία είχε ποσοστό 73.5%, στην ευγλυκαιμία είχε ποσοστό 99% και στην υπεργλυκαιμία είχε ποσοστό 95.4%. Το πιο συχνό σφάλμα ήταν η αποτυχία ανίχνευσης της υπεργλυκαιμίας. Το σημείο ακρίβειας από το Navigator ήταν σχετικά σταθερό σε ένα ευρύ φάσμα ποσοστών των αλλαγών της γλυκόζης του αίματος και μειώθηκε αρκετά στα υψηλά επίπεδα της γλυκόζης του αίματος.

Οι συμβατικοί δείκτες αξιολόγησης των ΣΣΜΓ αποτυγχάνουν να συλλάβουν σημαντικά χαρακτηριστικά της διαδικασίας. Το ΑΠΣ-ΣΓ αντιμετωπίζει αυτό το πρόβλημα, παρέχοντας μια γενική αξιολόγηση της ακρίβειας των αισθητήρων των ΣΣΜΓ, η οποία φαίνεται να είναι μια χρήσιμη προσθήκη στα άλλα μέτρα αξιολόγησης της απόδοσης των αισθητήρων [21].

Μια άλλη έρευνα στόχευε στη σύγκριση των συμβατικών συστημάτων μέτρησης γλυκόζης και των ΣΣΜΓ. Οι μετρητές οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν ήταν ο BD (Bectron, Dickinson and Co., Franklin Lakes, NJ) και ο FreeStyle, οι οποίοι χρησιμοποιούνται για να διαβιβάσουν άμεσα τα δεδομένα στις αντλίες ινσουλίνης για τον υπολογισμό των δόσεων ινσουλίνης με στόχο τη βαθμονόμηση των αισθητήρων συνεχούς μέτρησης γλυκόζης και τον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης αίματος.

Η ακρίβεια των δύο μετρητών αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες σε άτομα ΣΔ που πραγματοποιήθηκαν από το Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Και οι δύο μελέτες, όπου οι μετρήσεις της γλυκόζης γίνονταν είτε στο φλεβικό, είτε στο τριχοειδικό αίμα συγκρίθηκαν με μετρήσεις οι οποίες πραγματοποιήθηκαν από τα εργαστήρια της DirecNet στο Πανεπιστήμιο της Μινεσότα, όπου χρησιμοποίησαν τη μέθοδο της ενζυμικής χεξοκινάσης (hexokinase enzymatic method).

Ο μετρητής BD είχε τη τάση να κάνει λιγότερες αναγνώσεις σύμφωνα με τις εργαστηριακές αναφορές ανεξάρτητα από το πού γίνονταν οι μετρήσεις στο φλεβικό(μεσαία διαφορά = -9mg/dl) ή τριχοειδικό αίμα.(μεσαία διαφορά= -7mg/dl). Έτσι

προκύπτει ότι ο μετρητής BD έχει μικρότερη ακρίβεια από τον μετρητή Freestyle, το οποίο προκύπτει και από τη σύγκριση της μεσαίας απόλυτης σχετικής διαφοράς (median relative absolute difference, RAD) η οποία είναι για το φλεβικό αίμα μεσαία RAD τιμή 9% έναντι του 5%, $P < 0.001$ και για τριχοειδικό αίμα μεσαία RAD τιμή 11% έναντι του 6%, $P = 0.008$. Η απόκλιση ήταν μεγάλη σε υψηλές τιμές τις γλυκόζης, ενώ σε περιπτώσεις χαμηλών τιμών της γλυκόζης περίπου 70 mg/dl η διαφορά δεν ήταν σημαντική. Συνεπώς ο μετρητής BD είναι λιγότερο ακριβής από τον μετρητή Freestyle [20].

3.6 Περιορισμοί στα Διαθέσιμα Συστήματα Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης

Τα ΣΣΜΓ υπερτερούν των συμβατικών συστημάτων μέτρησης, όμως έχουν κάποιους περιορισμούς, από τους οποίους κάποιοι σχετίζονται με την αποδοτικότητα και την αξιοπιστία των ίδιων των συστημάτων και άλλοι με τους χρήστες. Σχετικά με τα συστήματα αυτά, έχει αποδειχθεί από έρευνες ότι είναι λιγότερα ακριβή στην ανίχνευση των υπογλυκαιμιών. Λόγω αυτής της μειωμένης ακρίβειας είναι απαραίτητη η χρησιμοποίηση πληροφοριών τάσης των επιπέδων γλυκόζης. Έτσι έχουν ενσωματωμένο ένα δείκτη, ο οποίος δείχνει τη τάση των επιπέδων γλυκόζης. Ο δείκτης αυτός ρυθμίζεται ώστε να εμφανίζει σημαντικές ή δευτερεύουσες τάσεις (ανοδικές ή καθοδικές). Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι με τη χρόνια χρήση, κάποια συστήματα έχουν προκαλέσει ερεθισμό στο δέρμα. Το πρόβλημα αυτό όμως έχει αντιμετωπιστεί χωρίς να επηρεαστεί η ακρίβεια των μετρήσεων χρησιμοποιώντας κορτικοστεροειδές σπρέϊ. Γενικά, είναι ελάχιστες οι φορές που τα ΣΣΜΓ προκαλούν τοπική ενόχληση λόγω του εμφυτεύσιμου καθετήρα. Επιπλέον υπάρχει αμφιβολία για το πόσο αξιόπιστο είναι το σημείο όπου πραγματοποιείται η μέτρηση. Τα περισσότερα εμπορικά διαθέσιμα ΣΣΜΓ δεν πραγματοποιούν μετρήσεις σε δείγμα αίματος από ένα αιμοφόρο αγγείο, αλλά στον υποδόριο χώρο. Ανάλογα με τη σωματική δραστηριότητα ή το πρόγραμμα διατροφής η τιμή των επιπέδων γλυκόζης στον υποδόριο χώρο μπορεί να παρουσιάζει καθυστέρηση έως και 20 min σε σχέση με την τιμή στο πλάσμα αίματος. Δεν είναι γνωστό αν η επιλογή της περιοχής, στην οποία θα τοποθετηθεί ο αισθητήρας μπορεί να μειώσει αυτές τις ενδοδιαμερισματικές καθυστερήσεις. Επιπλέον, η κάλυψη των ΣΣΜΓ από τους ασφαλιστικούς φορείς ή διάφορους αρμόδιους οργανισμούς είναι περιορισμένη. Οι ασφαλιστικές εταιρείες απαιτούν αυστηρή επιστημονική απόδειξη για τα ΣΣΜΓ πρώτου πληρώσουν για τα συστήματα αυτά. Ο βασικός λόγος τους είναι, ότι ο αριθμός κλινικών δοκιμών αυτών των συσκευών που οι διαβητικοί έχουν παρουσιάσει μια στατιστικά σημαντική μείωση των επιπλοκών του ΣΔ είναι μη επαρκής. Πράγματι μόνο πέντε άρθρα έχουν δημοσιευθεί, τα οποία περιγράφουν τυχαίες ελεγχόμενες δοκιμές των ΣΣΜΓ για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Το σύνολο των μελετών έδειξε ότι η χρήση ΣΣΜΓ σχετίζεται με βελτίωση της τιμής της

HbA1c σε σχέση με τη χρήση των συμβατικών μετρητικών διατάξεων. Όμως μόνο σε δύο από τις πέντε μελέτες η βελτίωση ήταν στατιστικώς σημαντικές. Ακόμη, θα πρέπει να ελεγχθούν τα αποτελέσματα μακροχρόνιας χρήσης των ΣΣΜΓ και επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων με περισσότερους διαβητικούς. Τέλος, θα πρέπει τα άτομα με ΣΔ να εκπαιδευτούν κατάλληλα, ώστε να μπορέσουν να αποδεχθούν τα νέα συστήματα και να είναι σε θέση να τα χρησιμοποιούν σωστά [65].

3.7 Συμπεράσματα

Λόγω του ότι οι ΣΣΜΓ αποτελούν ένα πολύ σημαντικό βήμα προς την καλύτερη αντιμετώπιση της ασθένειας του ΣΔ η Juvenile Diabetes Research Foundation International (JDRF) σε συνεργασία με την Αμερικανική Ένωση Ενδοκρινολόγων (American Association of Clinical Endocrinologists-AACE), τον οργανισμό Ενδοκρινής Κοινωνία, (The Endocrine Society -TES) και την Αμερικανική Ένωση του Διαβήτη (American Diabetes Association -ADA) κατέληξαν στα ακόλουθα:

- Άτομα με ΣΔ που χρησιμοποιούν το ΣΣΜΓ επιτυγχάνουν καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο σε σύγκριση με τον έλεγχο που επιτυγχάνεται με τη χρήση των τιμών της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1) και σε μικρότερο χρονικό διάστημα.
- Άτομα με ΣΔ διευκολύνονται περισσότερο στη διαχείριση του ΣΔ με τη χρήση ΣΣΜΓ.
- Το ΣΣΜΓ μπορεί να συνεργαστεί με τις αντλίες έγχυσης ινσουλίνης, με αποτέλεσμα να εγχέεται η σωστή ποσότητα ινσουλίνης τη σωστή στιγμή.
- Αποτελεί ένα από τα σημαντικά τμήματα στην ανάπτυξη του «τεχνητού παγκρέατος» και επιτάχυνε τη διαδικασία επίτευξης αυτού.

Επίσης σύμφωνα με έρευνες που πραγματοποιήθηκαν από τους προαναφερθέντες οργανισμούς το ΣΣΜΓ θα πρέπει να χρησιμοποιείται συνεχώς προκειμένου να επιτευχθούν καλύτερα αποτελέσματα στο γλυκαιμικό έλεγχο. Είναι μια σημαντική βοήθεια όχι μόνο για τους διαβητικούς, αλλά και για τον θεράποντα ιατρό, ο οποίος διευκολύνεται στη λήψη αποφάσεων για το σχέδιο θεραπείας του ατόμου με ΣΔ [23].

Τέλος, τα ΣΣΜΓ έχουν την ικανότητα να ανιχνεύουν τη συχνότητα και τη δριμύτητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε καλύτερο βαθμό σε σύγκριση με το συμβατικό τρόπο μέτρησης των επιπέδων γλυκόζης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΟΣΟΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Στο κεφάλαιο αυτό, παρουσιάζεται η εφαρμοζόμενη μεθοδολογία, καθώς γίνεται και αναλυτική παρουσίαση των δεικτών που έχουν υπολογιστεί στα δεδομένα των ατόμων με ΣΔΤ1 για την αξιολόγηση του ΣΣΜΓ.

4.1 Μεταβλητότητα Γλυκόζης

Πρόσφατες μελέτες παρουσιάζουν τη μεγάλη σημασία της μεταβλητότητας της γλυκόζης σε σχέση με τη μείωση της υπογλυκαιμίας, καθώς και με τη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακές επιπλοκές και άλλες μακροχρόνιες επιπλοκές του ΣΔ λόγω των υπεργλυκαιμιών. Επομένως είναι σημαντικό να σχεδιαστούν προγνωστικά μέτρα τόσο για τα χαμηλά, όσο και για τα υψηλά επίπεδα της γλυκόζης [21].

4.2 Έλεγχος Μεταβλητότητας Γλυκόζης σε Δεδομένα από το ΣΣΜΓ

Το ΣΣΜΓ όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο είναι ένα σύστημα συνεχούς μέτρησης γλυκόζης, το οποίο πραγματοποιεί μετρήσεις κάθε 5 λεπτά. Στην παρούσα πτυχιακή εργασία θα αξιολογηθεί η ακρίβεια του συστήματος αυτού, καθώς και η αποτελεσματικότητα του στο γλυκαιμικό έλεγχο σε άτομα με ΣΔΤ1. Αν και μέχρι πριν από λίγα χρόνια χρησιμοποιούσαν μόνο την τιμή της HbA_{1c} για την αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου μέσω της μεταβλητότητας της γλυκόζης, έχει αποδειχτεί ότι η τιμή της HbA_{1c} δεν είναι αρκετή [21].

Υπάρχουν διάφορες μεταβλητές οι οποίες δεν απεικονίζονται από την HbA_{1c} και οι οποίες μπορούν να τροποποιήσουν τον κίνδυνο των επιπλοκών. Για παράδειγμα ο κίνδυνος των επιπλοκών μπορεί να είναι ιδιαίτερα εξαρτώμενος από την ταχεία άνοδο των τιμών της γλυκόζης κατά τη διάρκεια των γευμάτων. Για το λόγο αυτό, οι σύγχρονες μελέτες επικεντρώνονται στη μελέτη των διακυμάνσεων της γλυκόζης του αίματος, δηλαδή τη συχνότητα υπογλυκαιμιών και υπεργλυκαιμιών.

Η υπογλυκαιμία είναι συνηθισμένη στο ΣΔΤ1 και γίνεται περισσότερο επικρατής στο ΣΔΤ2 με την ενδυνάμωση της θεραπείας. Συνεπώς η υπογλυκαιμία έχει χαρακτηριστεί ως αρχικό εμπόδιο της βέλτιστης διαχείρισης του ΣΔ. Ωστόσο οι τιμές της HbA_{1c} δεν είναι ένας ικανοποιητικός προγνώστης των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, οι οποίες ανιχνεύουν μόλις

το 8% της μελλοντικής βαριάς μορφής υπογλυκαιμίας. Αντίθετα, με τη χρήση άλλων μαθηματικών δεικτών υπολογισμού των υπογλυκαιμιών, ανιχνεύονται ως και 40-50% μελλοντικής βαριάς μορφής υπογλυκαιμίες. Πράγματι, σύμφωνα και με έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τον οργανισμό ADA, η ιστορία της βαριάς μορφής υπογλυκαιμίας και τα χαμηλά επίπεδα της HbA_{1c} έχουν περιορίσει τη δυνατότητα πρόβλεψης υπογλυκαιμικών επεισοδίων άνω του 50%, οι οποίες θα μπορούσαν να προβλεφθούν χρησιμοποιώντας τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος συναρτήσει του χρόνου.

Επίσης, παράγοντες όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, η καθυστερημένη δράση της ινσουλίνης, η ανεπαρκής διαθέσιμη ινσουλίνη και η μη-ομαλή έκκριση του γλυκογόνου οδηγεί στην αύξηση και στην παρατεταμένη ανύψωση της μεταγευματικής γλυκαιμίας. Σύμφωνα με μελέτες, η υπεργλυκαιμία είναι ανεξάρτητη συνεισφοράς στις καρδιαγγειακές παθήσεις, στην αυξανόμενη θνησιμότητα και στο ΣΔΤ2. Αυτό οφείλεται στην οξειδωτική πίεση, η οποία ενισχύει τις μικροαγγειακές επιπλοκές. Η υπεργλυκαιμία είναι σημαντικός, προσδιοριστικός παράγοντας της προόδου της αθηροσκλήρωσης.

Επομένως, υπάρχει σύνθετη αλληλεπίδραση της φυσιολογίας και της συμπεριφοράς στα αποτελέσματα του ΣΔ και στις σημαντικές διακυμάνσεις των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος, οι οποίες προκαλούν τις σοβαρές και χρόνιες επιπλοκές. Έτσι γίνεται σαφές, ότι ο εντατικός έλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης είναι σημαντικός τόσο για τις υπογλυκαιμίες, όσο και τις υπεργλυκαιμίες. Όμως μόνο οι τιμές της HbA_{1c} δεν επαρκούν για αυτό. Ένας αξιόπιστος δείκτης ελέγχου της γλυκόζης του αίματος και των μακροπρόθεσμων επιπλοκών είναι η συνεχής παρακολούθηση της μεταβλητότητας της γλυκόζης σε σχέση με την HbA_{1c}.

Για το λόγο αυτό προτείνονται στη βιβλιογραφία μια σειρά από μαθηματικούς δείκτες, οι οποίοι εφαρμόζονται στα δεδομένα ατόμων με ΣΔΤ1 [21]. Οι δείκτες που εφαρμόζονται στα πλαίσια της παρούσας πτυχιακής παρουσιάζονται αναλυτικά στην επόμενη παράγραφο.

4.3 Μαθηματικό Υπόβαθρο

Οι δείκτες είναι συνολικά δέκα (10) και είναι οι παρακάτω:

1. Μέση τιμή της γλυκόζης (mean)

Συχνά τα αριθμητικά δεδομένα παρουσιάζουν το χαρακτηριστικό γνώρισμα να συγκεντρώνονται γύρω από κάποια «κεντρική τιμή». Αυτό το φαινόμενο είναι γνωστό ως κεντρική τάση των μετρήσεων. Η κεντρική τιμή καθορίζει τη θέση του κέντρου ή του μέσου της κατανομής των μετρήσεων και ανάλογα τι εννοούμε με τον όρο

προκύπτουν τα διάφορα μέτρα θέσης και είναι η μέση τιμή, η διάμεσος, η κορυφή κ.λπ.. Δηλαδή οι μέσες τιμές είναι κατανομημένες γύρω από την πραγματική τιμή και η σχέση από την οποία προκύπτει δίνεται παρακάτω:

$$\text{Μέση Τιμή: } x_{mean} = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N x_i$$

N : συνολικός αριθμός των μετρήσεων x_1, \dots, x_N

x_i : τιμή της i -οστής μέτρησης

2. Τυπική απόκλιση των τιμών της γλυκόζης (standard deviation of glucose)

Οι αριθμητικές τιμές των στατιστικών δεδομένων είναι κατά κανόνα διαφορετικές μεταξύ τους. Παρουσιάζουν δηλαδή τη λεγόμενη διασπορά ή διακύμανση, άλλες φορές σε μικρό και άλλες φορές σε μεγάλο βαθμό. Η μεταβλητότητα αυτή μετρείται με τα λεγόμενα μέτρα διασποράς ή διακύμανσης. Τα μέτρα αυτά μαζί με τα μέτρα θέσης δίνουν την πληρέστερη περιγραφή των μετρήσεων, δεδομένου ότι μπορεί να έχουμε ομάδες δεδομένων με την ίδια τιμή, διάμεσο ή κορυφή, αλλά τελείως διαφορετικές διακυμάνσεις. Το πιο απλό μέτρο διασποράς των μετρήσεων είναι η τυπική απόκλιση, η οποία προκύπτει από την παρακάτω σχέση:

$$\text{Τυπική Απόκλιση: } x_{var} = \sqrt{\frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N (x_i - x_{mean})^2}$$

N : ο συνολικός αριθμός των μετρήσεων x_1, \dots, x_N

x_i : η τιμή της i -οστής μέτρησης

x_{mean} : η μέση τιμή των μετρήσεων

Δηλαδή η τυπική απόκλιση είναι ένα μέτρο διασποράς των μετρήσεων γύρω από την πραγματική τιμή. Η φυσική της σημασία είναι ότι δίνει ένα μέτρο του πιθανού σφάλματος που κάνουμε υποθέτοντας ότι η μέση τιμή είναι η πραγματική τιμή του μεγέθους. Καλή γνώση της πραγματικής τιμής σημαίνει μικρές τιμές της τυπικής απόκλισης. Για να βελτιώσουμε την ακρίβεια μπορούμε να δεκαπλασιάσουμε τον αριθμό των μετρήσεων που δεν είναι πάντα εφικτό. Μπορούμε όμως να πετύχουμε μείωση της τυπικής απόκλισης με βελτίωση της εφαρμοζόμενης μεθοδολογίας.

3. Πλήθος υπογλυκαιμιών και υπεργλυκαιμιών (number of hypoglycemic and hyperglycemic)

Η τιμές των επιπέδων της γλυκόζης είναι <70mmol/l για την υπογλυκαιμία και <180mmol/l για την υπεργλυκαιμία.

4. Συντελεστής Μεταβλητότητας – ΣΜ (Coefficient of Variation - CV)

Ο συντελεστής μεταβλητότητας είναι καθαρός αριθμός και εκφράζει τη μεταβλητότητα των μετρήσεων απαλλαγμένη από την επίδραση της μέσης τιμής. Ο συντελεστής μεταβλητότητας προκύπτει από την παρακάτω σχέση:

$$\Sigma M = \text{Τυπική Απόκλιση} / \text{Μέση Τιμή}$$

Όσο μικρότερος είναι τόσο μεγαλύτερη ομοιογένεια παρουσιάζουν οι τιμές της μεταβλητής.

5. Μέσο ημερήσιο εύρος τιμών (average daily blood glucose range-maximum and minimum value of blood glucose / day)

6. M-τιμή (M-value)

Το M-value είναι ένας ποσοτικός δείκτης έλλειψης αποτελεσματικότητας της θεραπείας, θεωρείται ένας από τους σημαντικούς δείκτες αξιολόγησης και ένα σημαντικό κριτήριο για τη θεραπεία του κάθε διαβητικού [56].

$$M\text{-τιμή} = (10 * \log_{10}(\text{data}/120))^3 + (\text{Maxvalue} - \text{Minvalue})/20$$

Η M-τιμή υπολογίζεται μόνο στα δεδομένα που έχουν προκύψει από Συμβατικό Τρόπο Μέτρησης Γλυκόζης (ΣΤΜΓ). Η M-τιμή είναι μηδέν σε κανονικοποιημένα άτομα, που σημαίνει ότι έχει επιτευχθεί καλός έλεγχος του ΣΔ και η τιμή της είναι υψηλότερη, όσο πιο ανεπαρκής είναι ο έλεγχος του ΣΔ κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συγκεκριμένα ισχύει:

$0 \leq M\text{-τιμή} \leq 18$	► καλός έλεγχος
$9 < M\text{-τιμή} \leq 31$	► μέτριος έλεγχος
$32 < M\text{-τιμή}$	► ανεπαρκής έλεγχος

7. Μέσο Πλάτος Γλυκαιμικών Κορυφών – ΜΠΛΚ (Mean Amplitude of Glucose Excursion – MAGE)

Το ΜΠΛΚ είναι ένας δείκτης, ο οποίος μετρά το βαθμό αστάθειας στους διαβητικούς. Η τιμή του ΜΠΛΚ προκύπτει ως εξής:

Υπολογίζουμε όλες τις διαφορές στη τιμή της γλυκόζης, από τη μέγιστη ως την ελάχιστη, που προκύπτουν κατά τη διάρκεια του εικοσιτετραώρου. Απορρίπτουμε όλες

τις διαφορές που είναι αριθμητικά μικρότερες από τη σταθερά απόκλιση. Τέλος, υπολογίζουμε το άθροισμα των υπολοίπων και το διαιρούμε δια τον αριθμό των μετρήσεων αυτών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.1: Τιμές του δείκτη ΜΠΛΚ

	ΜΠΛΚ
ΜΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ	22-60 mg/dl
ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ ΜΕ ΚΑΛΑ ΡΥΘΜΙΖΟΜΕΝΟ ΣΔ	67-82 mg/dl
ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ ΜΕ ΔΥΣΡΥΘΜΙΣΤΟ ΣΔ	119-200 mg/dl

Σε μια έρευνα, η οποία πραγματοποιήθηκε σε τρεις κατηγορίες ατόμων με ΣΔ υπολογίστηκε η τιμή του ΜΠΛΚ και για τις 3 ομάδες. Οι ομάδες οι οποίες συμμετείχαν στην έρευνα αποτελούνταν από 3 υγιή άτομα, οι οποίοι αποτελούσαν την πρώτη ομάδα, από 3 σταθερά άτομα με ΣΔ, οι οποίοι αποτελούσαν τη δεύτερη ομάδα και 8 μη σταθερά άτομα με ΣΔ η τρίτη ομάδα. Η λήψη των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας σύστημα συνεχούς μέτρησης των επιπέδων της γλυκόζης για διάρκεια 48 ωρών για 6 ημέρες. Οι μετρήσεις έγιναν κοντά σε φυσιολογικές καταστάσεις (γεύματα, σωματική δραστηριότητα) και μετά την επίτευξη της ευνοϊκότερης διαβητικής ρύθμισης. Στους μη-σταθερούς διαβητικούς η μελέτη έγινε κατά τη διάρκεια δίαιτας με μία ή δύο εγχύσεις ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης και στη συνέχεια επαναλαμβάνονταν με τέσσερις εγχύσεις τη μέρα μικρής δράσης ινσουλίνης.

Προέκυψε ότι η τιμή του ΜΠΛΚ είχε διαφορετικές τιμές για κάθε ομάδα. Για την πρώτη ομάδα το εύρος των τιμών ήταν 22-60 mg/100ml, για τη δεύτερη ομάδα 67-82 mg/100ml και ιδιαίτερα μεγάλο εύρος τιμών παρουσίασε η τρίτη ομάδα, το οποίο εκτεινόταν από 119-200 mg/100ml. Μέσω της καθημερινής έγχυσης τεσσάρων δόσεων μικρής δράσης ινσουλίνης παρατηρήθηκε μείωση στη μέση τιμή των επιπέδου της γλυκόζης από 146 έως 244 mg/100ml σε 101 έως 152 mg/100ml. Το πλήθος των υπογλυκαιμιών παρουσίασε μια αύξηση από 0 ως 4 ανά 48 ώρες σε 3 ως 6 ανά 48 ώρες, ενώ στη τιμή του ΜΠΛΚ δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική αλλαγή. Η συνεχόμενα υψηλή τιμή του ΜΠΛΚ παρά τη θεραπεία των πολλαπλών εγχύσεων

μικρής δράσης ινσουλίνης, προκύπτει να είναι ένας δείκτης αξιολόγησης του ασταθή διαβήτη [57].

8. Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος –ΕΕ (interquartile range)

Προκειμένου να υπολογιστεί το εύρος του interquartile πρέπει προηγουμένως να υπολογιστούν οι τιμές των quartile. Το quartile μοιράζει τα δεδομένα μιας κατανομής σε τέσσερα τεταρτημόρια, όπου το κάθε ένα περιλαμβάνει το 25% των συνολικών δεδομένων. Έτσι υπολογίζονται τρία quartile και το κάθε ένα αποτελεί το όριο μεταξύ δύο γειτονικών τεταρτημορίων της κατανομής. Ο υπολογισμός τους δεν είναι πάντα ιδιαίτερα εύκολος, ειδικά σε περιπτώσεις που το πλήθος των παρατηρήσεων του δείγματος δε διαιρείται με το τέσσερα [59].

Υπολογισμός των quartile

Έστω ότι το πλήθος των δεδομένων του δείγματος είναι N . Για τον υπολογισμό των quartile τα δεδομένα πρέπει να είναι ταξινομημένα. Η θέση του 1^{ου} quartile στη κατανομή των παρατηρήσεων προκύπτει από την παρακάτω σχέση:

$$x = \text{round} [0.25 * (N+1)]$$

Η θέση του 2^{ου} quartile προκύπτει από δύο σχέσεις ανάλογα με το αν το πλήθος των παρατηρήσεων N είναι περιττός ή άρτιος αριθμός. Στην περίπτωση που είναι περιττός το 2^ο quartile δίνεται από τη σχέση:

$$x = [N/2 + (N/2 + 1)]/2$$

ενώ σε περίπτωση, όπου N είναι άρτιος το 2^ο quartile δίνεται από τη σχέση:

$$x = [(N+1)]/2$$

Τέλος, η θέση του 3^{ου} quartile δίνεται από τη σχέση:

$$x = \text{round} [0.75 * (N+1)]$$

Παράδειγμα

Έστω ότι έχουμε τις παρακάτω 20 παρατηρήσεις

2, 4, 7, -20, 22, -1, 0, -1, 7, 15, 8, 4, -4, 11, 11, 12, 3, 12, 18, 1

Προκειμένου να υπολογιστούν τα quartiles πρέπει τα δεδομένα να ταξινομηθούν. Έτσι θα έχω:

-20, -4, -1, -1, 0, 1, 2, 3, 4, 4, 7, 7, 8, 11, 11, 12, 12, 15, 18, 22

Τότε η θέση του 1^{ου} quartile είναι $x = \text{round} [0.25*(20+1)] = \text{round} (5.25) = 5$, το οποίο σημαίνει ότι το q1 είναι το πέμπτο στοιχείο στα ταξινομημένα στοιχεία του δείγματος, δηλαδή q1=0. Με τον ίδιο τρόπο υπολογίζονται και τα άλλα δύο quartiles και έτσι προκύπτει q2=5.5 και q3=12.

Εφόσον έχουν υπολογιστεί τα quartiles, μπορεί στη συνέχεια να υπολογιστεί το Interquartile, το οποίο δίνεται από τη σχέση:

$$\text{Interquartile} = \text{quartile3} - \text{quartile1}$$

Το ενδοτετρατημοριακό εύρος μετράει το άπλωμα του 50% των μεσαίων παρατηρήσεων. Μεγάλες τιμές αυτής της στατιστικής σημαίνουν ότι το πρώτο και τρίτο τεταρτημόριο απέχουν, υποδεικνύοντας υψηλό επίπεδο μεταβλητότητας.

9. Δείκτης Αστάθειας – ΔΑ (lability index)

Ο ΔΑ είναι ένας δείκτης, ο οποίος σχετίζεται με τη γλυκαιμική αστάθεια. Η τιμή του προκύπτει από την παρακάτω σχέση:

$$\Delta A \text{ (mmol/l}^2 \cdot \text{week}^{-1}) = \sum \{ [(Glu_{cn} - Glu_{n+1})^2] / h_{n+1} - h_n \}$$

n : είναι ο συνολικός αριθμός των μετρήσεων για μια βδομάδα (πχ. Δευτέρα πρωί ως την επόμενη Δευτέρα το πρωί)

Glu_{cn} : είναι η n -οστή μέτρηση της εβδομάδας που λαμβάνεται σε χρόνο h_n (στρογγυλοποιείται στη κοντινότερη ώρα)

Το ελάχιστο και μέγιστο χρησιμοποιούμενο χρονικό διάστημα είναι 1 και 12 ώρες αντίστοιχα. Σε μια μελέτη υπολογίζεται και ο μέσος όρος των μεμονωμένων εβδομάδων των δεδομένων για τον κάθε διαβητικό [58]. Μικρές τιμές αυτού του δείκτη υποδηλώνουν σταθερότητα, ενώ μεγάλες τιμές σημαίνει αυξημένη αστάθεια.

10. Baseline A1c

Όπως έχει ήδη αναφερθεί στο Κεφάλαιο 1 ένα τυποποιημένο μέτρο για το μέσο γλυκαιμικό έλεγχο είναι η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}). Όπως προαναφέρθηκε για τον έλεγχο των επιπλοκών ύστερα από μελέτες και κλινικές δοκιμές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η τιμή της HbA_{1c} δεν είναι το πληρέστερο μέτρο για την έκφραση του γλυκαιμικού βαθμού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται αναλυτικά τα αποτελέσματα υπολογισμού των τιμών των δεικτών αξιολόγησης μεταβλητότητας γλυκόζης: Μέση Τιμή (ΜΤ), Τυπική Απόκλιση της μέσης τιμής (ΤΑ), Συντελεστής Διακύμανσης (ΣΔ), πλήθος υπογλυκαιμιών, πλήθος υπεργλυκαιμιών, μέγιστη τιμή γλυκόζης (ΜΑΧ), ελάχιστη τιμή γλυκόζης (ΜΙΝ), Μ-Τιμή, ενδοτεταρτημοριακό εύρος (ΕΕ), μέσο πλάτος γλυκαιμικών κορυφών (ΜΠΓΚ) και ο δείκτης αστάθειας (ΔΑ). Οι δείκτες αντιστοιχούν σε εβδομαδιαίες τιμές και υπολογίστηκαν σε δεδομένα που προέκυψαν από τρία άτομα με ΣΤΔ1 που έφεραν ΣΣΜΓ. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με χρήση πινάκων και γραφικών παραστάσεων.

5.1 Δεδομένα

Χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα από τρία άτομα με ΣΔΤ1. Τα άτομα χρησιμοποιούν ΣΣΜΓ για την παρακολούθηση του προφίλ της γλυκόζης. Τα δημογραφικά στοιχεία των ατόμων παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.1.

Πίνακας 5.1: Δημογραφικά στοιχεία ατόμων με ΣΔΤ1

Α/Α Ατόμου με ΣΔΤ1	Φύλο	Ηλικία (Ετη)	Διάρκεια ΣΔ (Ετη)	HbA _{1c}	Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)
A1	Α	17	9	5.7	18.7
A2	Θ	18	11	6.2	24.4
A3	Θ	12	11	7.2	23.2

Για κάθε άτομο με ΣΔΤ1 χρησιμοποιήθηκαν τρία διαφορετικά αρχεία, καθένα από τα οποία περιέχει τα εξής δεδομένα:

- Ημερομηνία που πραγματοποιήθηκε η μέτρηση γλυκόζης.
- Χρονική στιγμή πραγματοποίησης της μέτρησης γλυκόζης.
- Συγκέντρωση γλυκόζης από ΣΣΜΓ.

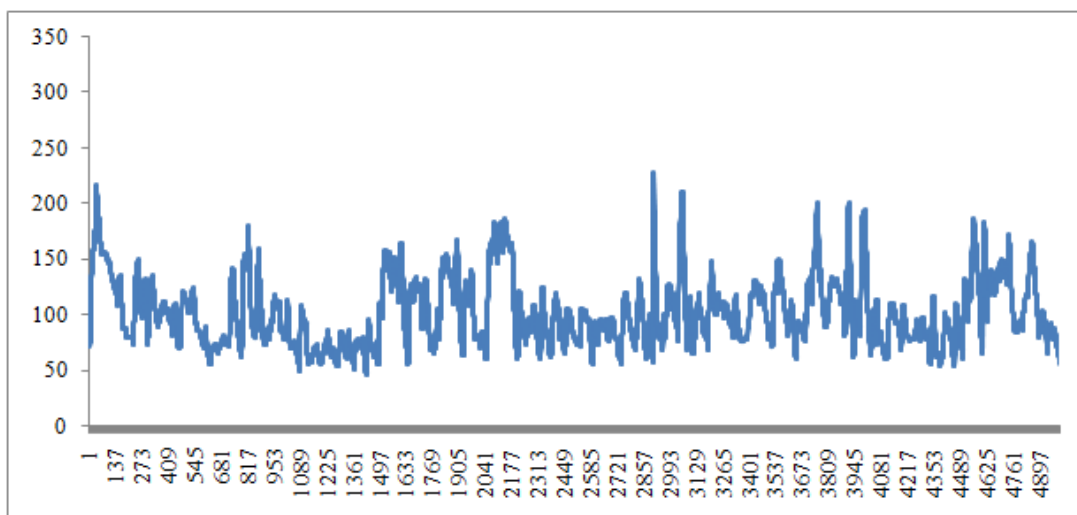
- Συγκέντρωση γλυκόζης αίματος που μετρήθηκε με συμβατικό τρόπο μέτρησης των επιπέδων γλυκόζης.

5.2 Αποτελέσματα

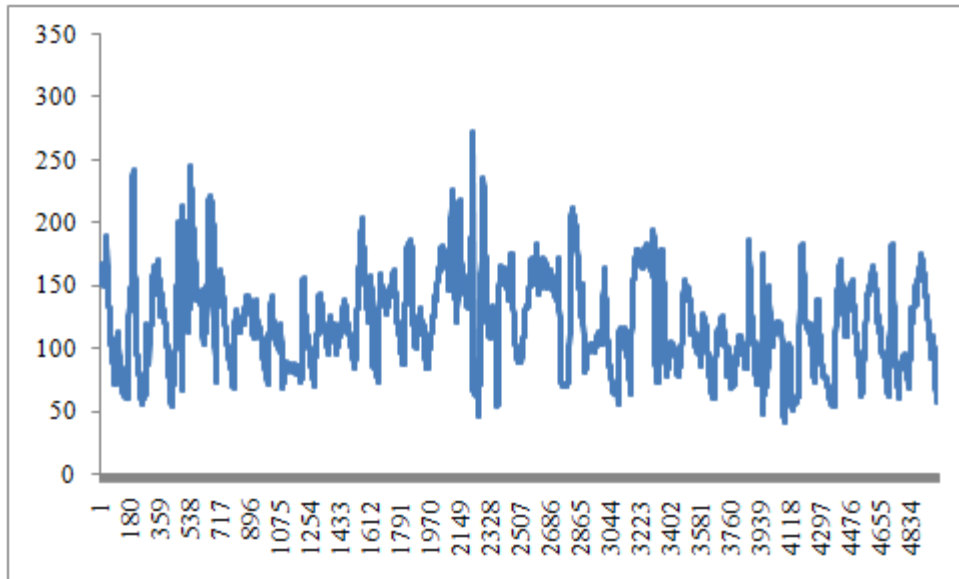
Τα άτομα που συμμετέχουν στην ανάλυση έχουν για το σύνολο των καταγραφών από το ΣΣΜΓ σχεδόν παρόμοια τιμή για τη ΜΤ της καταγεγραμμένης γλυκόζης (Πίνακας 5.2) και τιμή HbA_{1c} σε φυσιολογικά όρια. Εντούτοις, όπως φαίνεται από την ΤΑ των μετρήσεων στον Πίνακα 5.1 αλλά και την Εικόνα 5.1 οι τιμές γλυκόζης χαρακτηρίζονται από μεγάλη μεταβλητότητα.

Πίνακας 5.1: Στατιστικά του συνόλου των δεδομένων γλυκόζης των τριών ατόμων με ΣΔΤ1

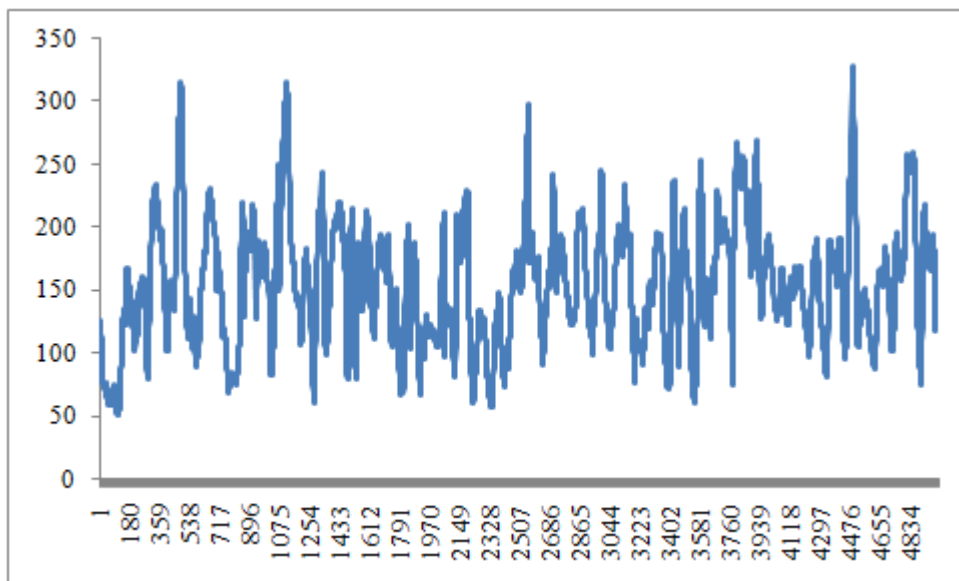
	Μετρήσεις Γλυκόζης από ΣΣΜΓ (mg/dl)		
	A1	A2	A3
ΜΤ ± ΤΑ	112.25 ± 33.66	117.86 ± 37.02	159.27 ± 48.74
ΜΑΧ	42	42	52
ΜΙΝ	318	314	328



(α)



(β)



(γ)

Εικόνα 5.1: Γραφική αναπαράσταση των 5000 πρώτων καταγραφών γλυκόζης από το ΣΣΜΓ του α) Α1, β) Α2 και γ) Α3.

5.2.1 Αποτελέσματα για Α1

Τα αποτελέσματα του Α1 με τη χρήση Συμβατικού Τρόπου Μέτρησης Γλυκόζης (ΣΤΜΓ) δίνονται στον Πίνακα 5.3.

Πίνακας 5.2: Τιμές Δεικτών για τον Α1 στα δεδομένα γλυκόζης αίματος από ΣΤΜΓ

Εβ.	ΜΤ	ΤΑ	ΣΜ	hypo	hyper	max (mg/dl)	min (mg/dl)	Μ-Τιμή	ΕΕ	ΜΠΓΚ	ΔΑ
1	98,14	47,50	0,484	531	2	220	46	9,7	46	177	406,28
2	118,96	53,62	0,451	591	5	227	56	10,7	93	175	621,39
3	113,77	46,20	0,406	332	6	203	54	18,5	75	153	980,98
4	110,24	46,04	0,418	374	3	244	48	17,1	56	192	531,69
5	117,18	47,73	0,407	326	7	245	54	17,4	66	195	677,21
6	123,15	40,40	0,328	377	5	233	56	9,8	49	173	686,36
7	126,23	41,96	0,332	92	9	222	56	15,4	67	162	710,85
8	124,70	48,53	0,389	335	10	217	54	24,3	76	172	621,08
9	118,20	43,43	0,367	782	5	211	56	12,8	67	150	396,38
10	133,02	46,67	0,351	1242	8	235	42	14,9	75	170	892,09
11	128,57	45,06	0,350	181	9	221	48	18,2	80	161	982,92
12	135,19	62,78	0,464	782	12	329	48	26,9	90	273	1274,08
13	131,25	45,18	0,344	372	8	264	60	11,7	59	200	1238,68

Στη συνέχεια (Πίνακας 5.4) παρουσιάζονται οι τιμές των δεικτών στον ίδιο διαβητικό, οι οποίες προέκυψαν από τις μετρήσεις του ΣΣΜΓ.

Πίνακας 5.3: Τιμές Δεικτών για τον Α1 στα δεδομένα γλυκόζης αίματος από ΣΣΜΓ

Εβ.	ΜΤ	ΤΑ	ΣΜ	hypo	hyper	max (mg/dl)	min (mg/dl)	Μ-Τιμή	ΕΕ	ΜΠΓΚ	ΔΑ
1	94,49	30,15	0,319	793	17	216	46	Δεν υπολογίζεται στην περίπτωση ΣΣΜΓ	40	170	168,85
2	105,88	32,04	0,303	726	26	190	56		46	134	175,77
3	104,62	29,47	0,282	451	58	210	54		36	156	598,01
4	105,73	29,35	0,278	509	4	186	48		46	138	489,78
5	104,03	29,98	0,288	455	32	192	54		40	138	449,54
6	108,11	26,05	0,241	446	24	228	56		30	172	850,43
7	112,68	29,96	0,266	168	69	214	56		40	158	728,36
8	124,42	28,28	0,227	364	31	214	54		38	160	590,06
9	106,97	25,14	0,235	829	13	190	56		32	134	349,51
10	115,12	43,03	0,374	1379	44	318	42		58	276	477,16
11	118,84	38,01	0,320	307	85	252	48		62	204	823,05
12	119,09	41,71	0,350	934	92	278	48		62	230	986,36
13	127,86	36,35	0,284	424	137	248	60		54	188	561,73

5.2.2 Αποτελέσματα για A2

Τα αποτελέσματα του A2 με τη χρήση ΣΤΜΓ δίνονται στον Πίνακα 5.5.

Πίνακας 5.4: Τιμές Δεικτών για τον A2 στα δεδομένα γλυκόζης αίματος από ΣΤΜΓ

Εβ.	ΜΤ	ΤΑ	ΣΜ	hypo	hyper	max (mg/dl)	min (mg/dl)	Μ-Τιμή	ΕΕ	ΜΠΓΚ	ΔΑ
1	122,82	49,75	0,405	626	7	224	47	Δεν υπολογίζεται στην περίπτωση ΣΣΜΓ	82	177	913,85
2	148,06	51,24	0,346	1190	10	272	71		89	201	1104,04
3	130,14	52,99	0,407	294	9	255	50		92	205	932,67
4	105,89	43,15	0,407	319	3	186	48		85	138	513,02
5	132,89	53,67	0,404	294	13	229	59		103	170	506,22
6	107,53	32,70	0,304	408	0	169	54		38	115	602,27
7	112,82	47,11	0,418	295	6	205	57		72	148	513,43
8	128,08	63,53	0,496	299	11	304	51		108	253	495,59

Στη συνέχεια (Πίνακας 5.6) παρουσιάζονται οι τιμές των δεικτών στον ίδιο διαβητικό, οι οποίες προέκυψαν από τις μετρήσεις του ΣΣΜΓ.

Πίνακας 5.5: Τιμές Δεικτών για τον A1 στα δεδομένα γλυκόζης αίματος από ΣΣΜΓ

Εβ.	ΜΤ	ΤΑ	ΣΜ	hypo	hyper	max (mg/dl)	min (mg/dl)	Μ-Τιμή	ΕΕ	ΜΠΓΚ	ΔΑ
1	119,55	37,50	0,314	696	101	246	54	Δεν υπολογίζεται στην περίπτωση ΣΣΜΓ	52	192	720,85
2	136,33	31,62	0,232	1190	62	226	74		46	152	944,04
3	120,78	37,47	0,310	386	89	236	46		62	190	732,67
4	105,96	31,66	0,299	544	13	184	42		48	142	328,02
5	120,62	32,87	0,272	364	91	224	54		42	170	317,22
6	109,82	29,28	0,267	527	8	188	52		44	136	372,27
7	105,07	28,77	0,274	437	31	204	48		36	156	323,43
8	125,80	46,38	0,369	407	174	314	50		54	264	303,59

5.2.3 Αποτελέσματα για τον Α3

Τα αποτελέσματα του Α3 με τη χρήση ΣΤΜΓ δίνονται στον Πίνακα 5.7.

Πίνακας 5.6: Τιμές Δεικτών για τον Α3 στα δεδομένα γλυκόζης αίματος από ΣΤΜΓ

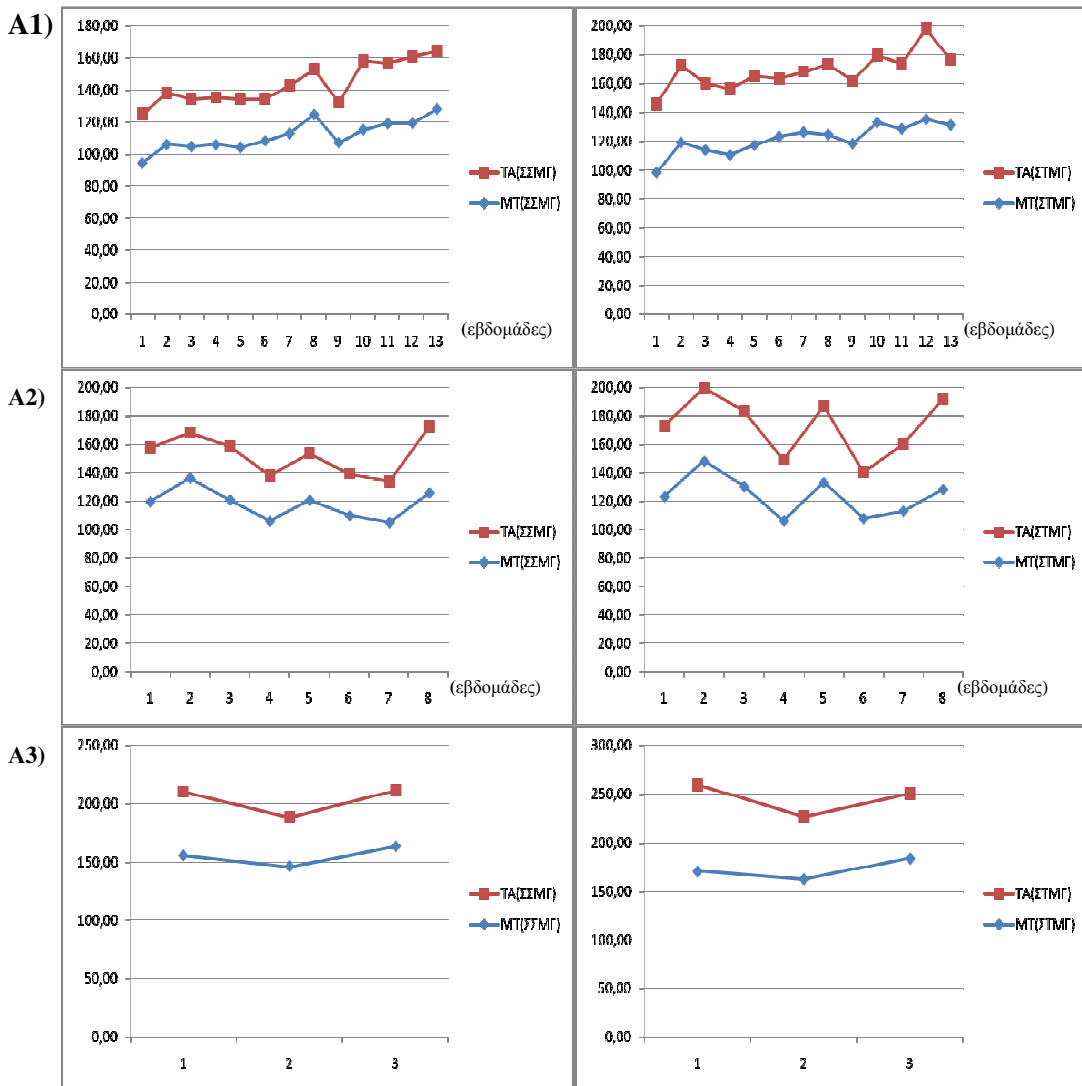
Εβ.	ΜΤ	ΤΑ	ΣΜ	hypo	hyper	max (mg/dl)	min (mg/dl)	Μ-Τιμή	ΕΕ	ΜΠΓ Κ	ΔΑ
1	170,23	89,24	0,524	375	7	510	52	Δεν υπολογίζεται στην περίπτωση ΣΣΜΓ	78	264	820,32
2	162,39	64,03	0,394	350	10	386	58		94	240	1620,16
3	183,64	66,46	0,362	272	11	361	62		75	266	904,7

Στη συνέχεια (Πίνακας 5.8) παρουσιάζονται οι τιμές των δεικτών στον ίδιο διαβητικό, οι οποίες προέκυψαν από τις μετρήσεις του ΣΣΜΓ.

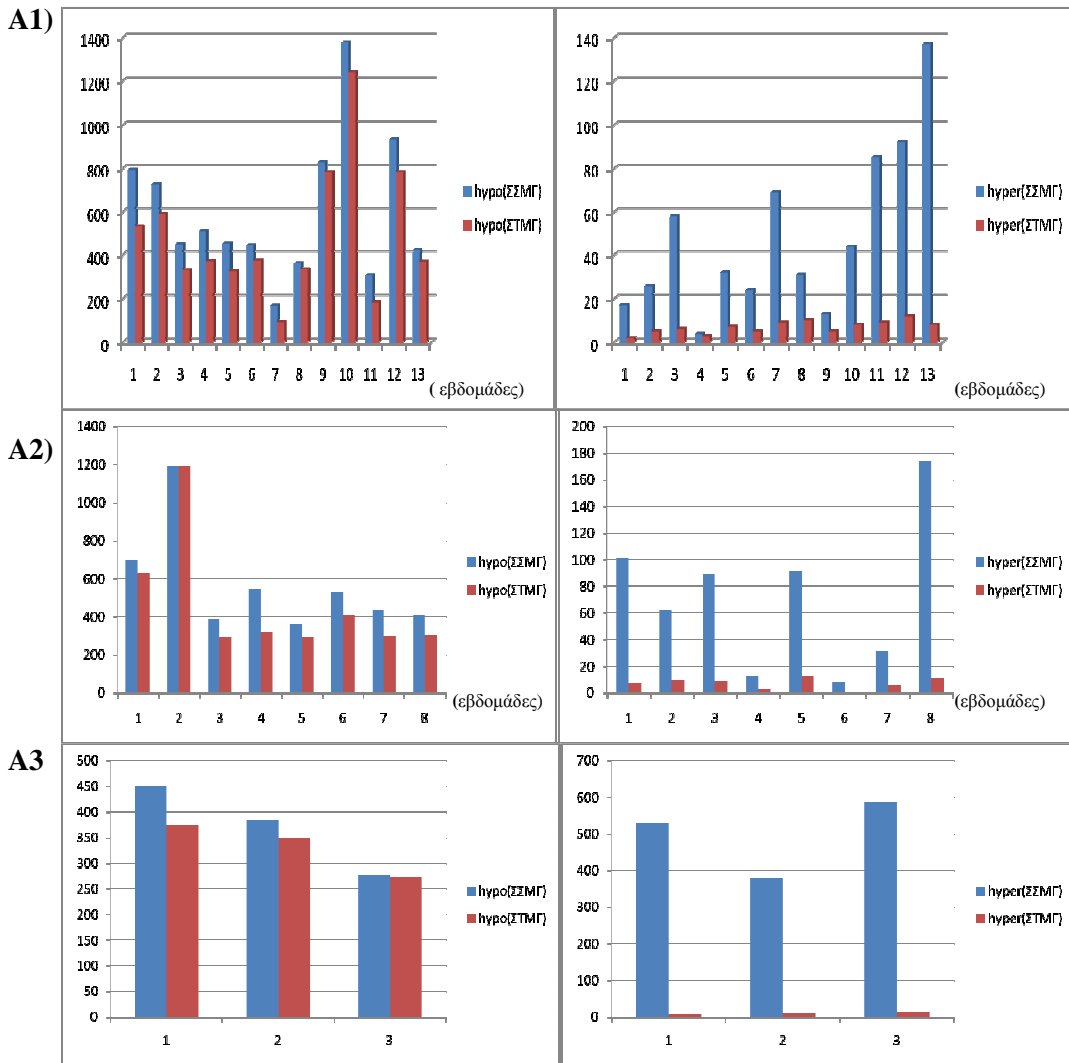
Πίνακας 5.7: Τιμές Δεικτών για τον Α3 στα δεδομένα γλυκόζης αίματος από ΣΣΜΓ

Εβ.	ΜΤ	ΤΑ	ΣΜ	hypo	hyper	max (mg/dl)	min (mg/dl)	Μ-Τιμή	ΕΕ	ΜΠΓΚ	ΔΑ
1	155,27	170,23	0,351	450	529	316	52	Δεν υπολογίζεται στην περίπτωση ΣΣΜΓ	65	264	798,16
2	145,86	162,39	0,290	385	378	298	58		64	240	1107,1
3	163,15	183,64	0,293	277	587	328	62		62	266	607,43

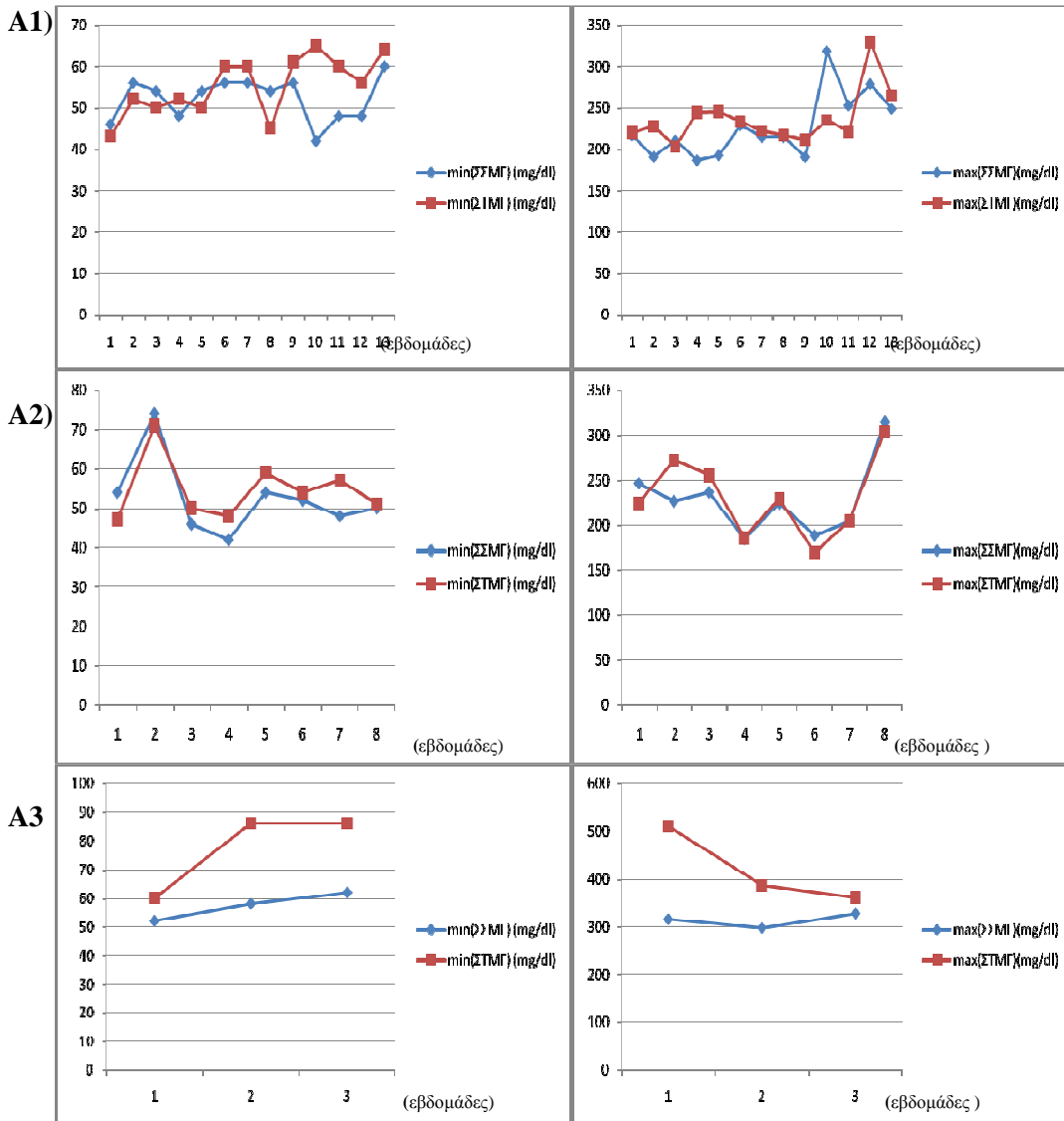
5.2.4 Σύγκριση ΣΣΜΓ και ΣΤΜΓ



Εικόνα 5.2: Η MT και TA, όπως έχουν προκύψει από δύο διαφορετικά συστήματα μέτρησης. Η κόκκινη γραμμή αντιστοιχεί στη TA, ενώ η μπλε γραμμή αντιστοιχεί στη MT. Η τιμή της τυπικής απόκλισης προκύπτει πάνω από τη τιμή της MT, δηλαδή σε κάθε περίπτωση φαίνεται η απόσταση μεταξύ μέσης τιμής και τυπικής απόκλισης.



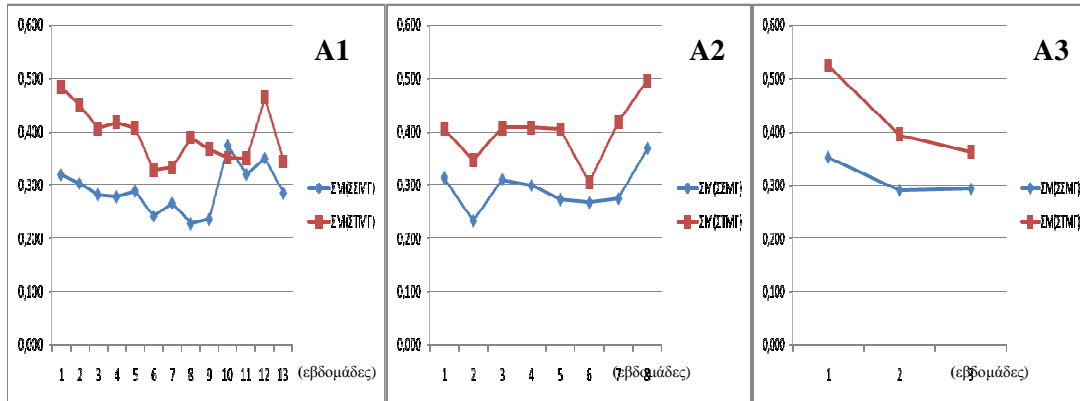
Εικόνα 5.3: Είναι εμφανές ότι το ΣΣΜΓ ανιχνεύει περισσότερες υπογλυκαιμίες και υπεργλυκαιμίες. Παρατηρούμε όμως ότι είναι περισσότερο ευαίσθητο στις υπεργλυκαιμίες .



Εικόνα 5.4: Αναπαράσταση των μέγιστων και ελάχιστων τιμών για κάθε διαβητικό.

Όπως φαίνεται και από τις τιμές των δεικτών, αλλά και από τις γραφικές παραστάσεις η διαφορά μεταξύ ΣΣΜΓ και ΣΤΜΓ είναι σημαντική. Το ΣΣΜΓ πραγματοποιεί καλύτερες προβλέψεις σε σύγκριση με το ΣΤΜΓ. Συγκεκριμένα η ΜΤ και η ΤΑ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη χρήση ΣΣΜΓ έχουν μικρότερες τιμές σε σύγκριση με τις τιμές που έχουν προκύψει από το ΣΤΜΓ. Τόσο από τις τιμές της μέσης τιμής, αλλά κυρίως από τις τιμές της τυπικής απόκλισης, η οποία αποτελεί μέτρο αξιολόγησης για την ακρίβεια της εφαρμοζόμενης μεθοδολογίας, γίνεται σαφές ότι το ΣΣΜΓ είναι πιο ακριβές και μας παρέχει καλύτερη γνώση της πραγματικής τιμής από τα ΣΤΜΓ. Οι δείκτες όμως που παρουσιάζουν αρκετά μεγάλη διαφορά είναι ο αριθμός υπο- και υπεργλυκαιμιών καθώς και οι μέγιστη και η ελάχιστη τιμή γλυκόζης. Διαπιστώνεται από τα παραπάνω αποτελέσματα, ότι τα ΣΤΜΓ δεν παρουσιάζουν σημαντική ευαισθησία στις υπεργλυκαιμίες, οι οποίες είναι

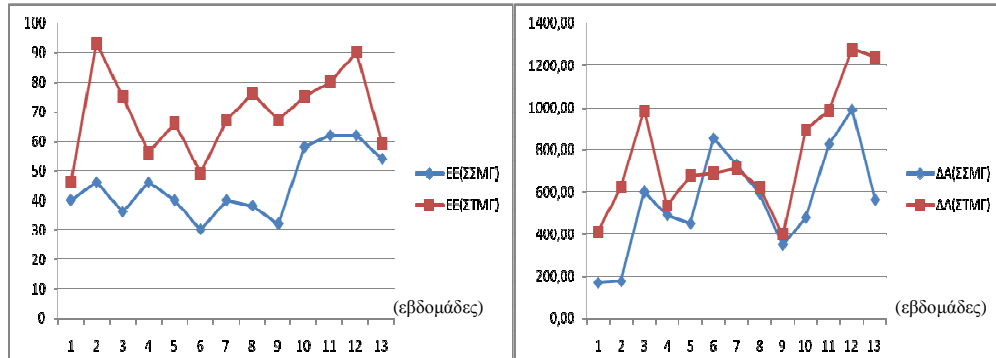
υπεύθυνες για σοβαρές επιπλοκές στο διαβητικό. Στην Εικόνα 5.3 παρουσιάζεται η σχέση των μέγιστων και ελάχιστων τιμών, που έχουν προκύψει από τα δύο εφαρμζόμενα συστήματα.



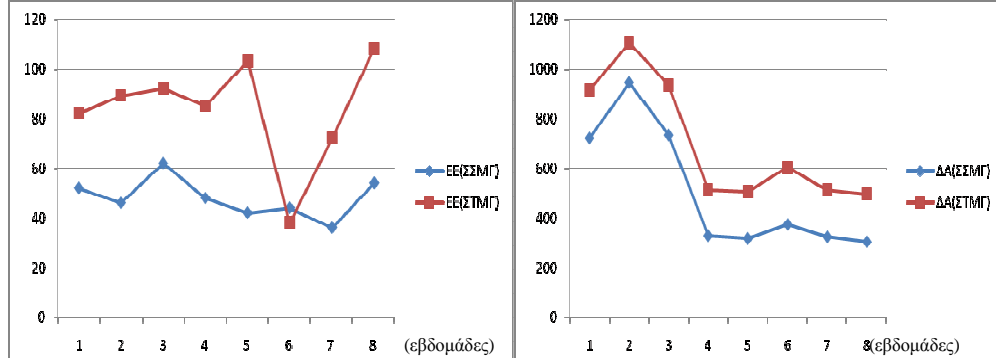
Εικόνα 5.5: Στην παραπάνω Εικόνα παρατηρούμε το συντελεστή μεταβλητότητας (Coefficient of Variation-CV) όπως διαμορφώνεται κατά τη διάρκεια των δεκατριών εβδομάδων. Όπως φαίνεται και παραπάνω, έχει πιο μικρές τιμές με τη χρήση του ΣΣΜΓ, που σημαίνει ότι έχουμε καλύτερη ομοιογένεια.

Όπως προκύπτει από την Εικόνα 5.4 η χρήση του ΣΣΜΓ παρέχει αρκετά καλύτερη ομοιογένεια σε σύγκριση με το ΣΤΜΓ.

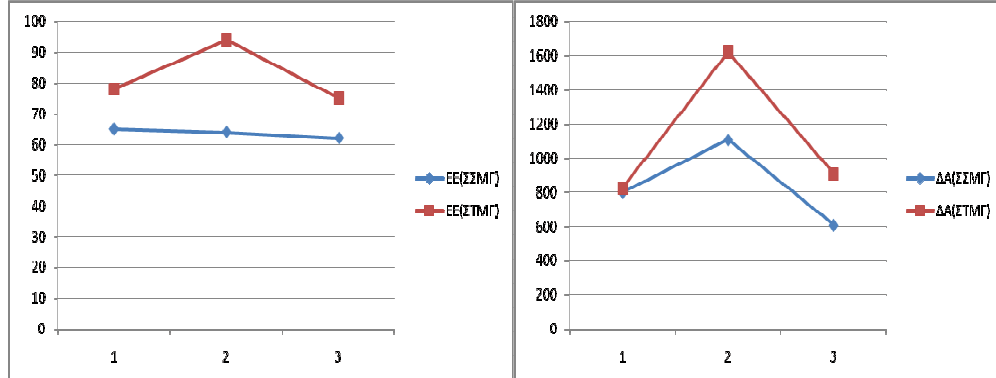
A1)



A2)

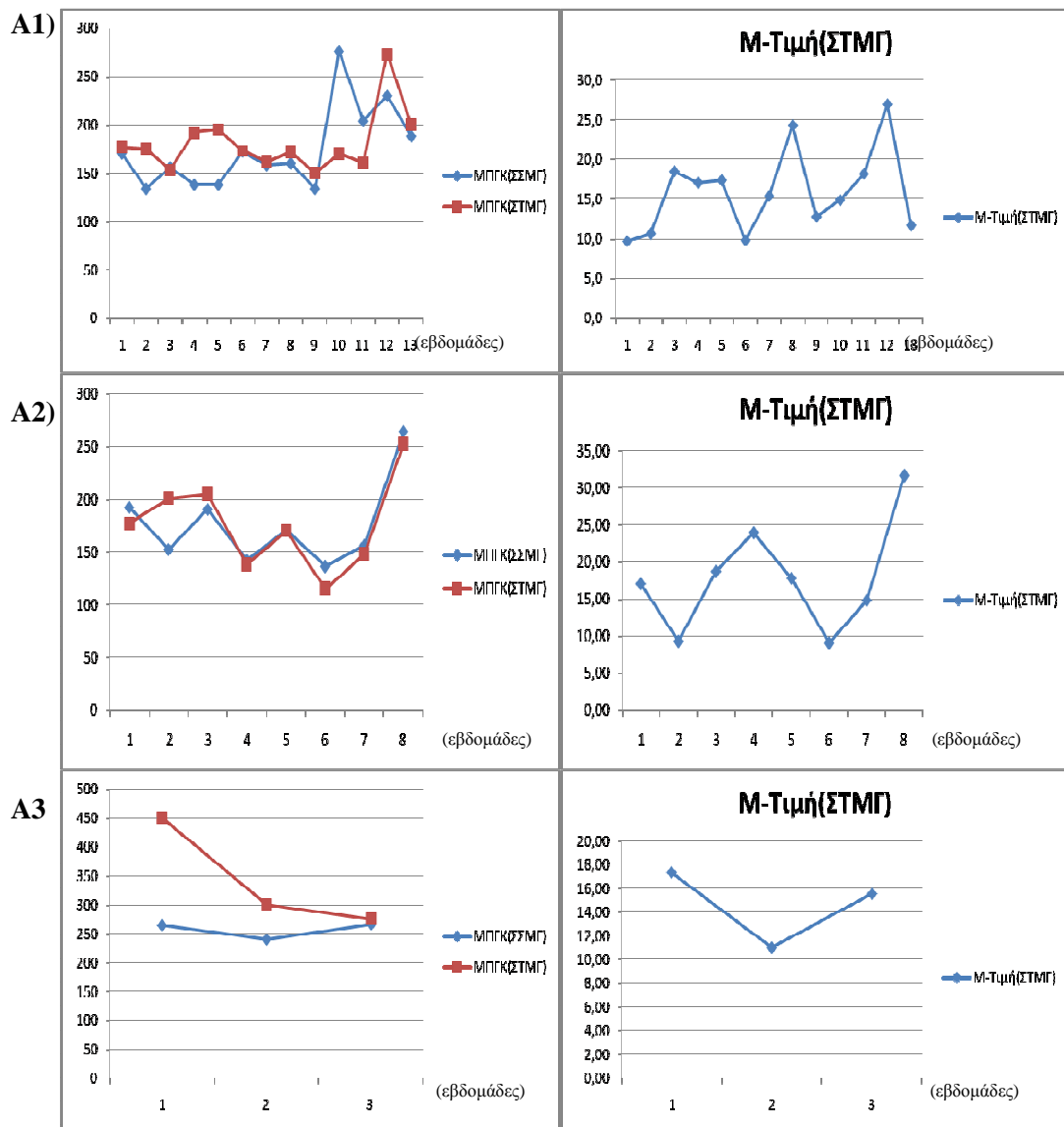


A3)



Εικόνα 5.6: Το ενδοτεταρτημοριακό εύρος και ο δείκτης αστάθειας κατά τη διάρκεια της μελέτης. Όπως προκύπτει και από την παραπάνω αναπαράσταση το ΣΣΜΓ παρέχει μικρό επίπεδο μεταβλητότητας.

Στην Εικόνα 5.5 παρουσιάζεται το ενδοτεταρτημοριακό εύρος και ο δείκτης αστάθειας για ΣΣΜΓ και για ΣΤΜΓ. Παρατηρούμε ότι το ενδοτεταρτημοριακό εύρος έχει μικρές τιμές με τη χρήση του ΣΣΜΓ, που σημαίνει ότι το ΣΣΜΓ εξασφαλίζει μικρό επίπεδο μεταβλητότητας. Επίσης, προκύπτει ότι με τη χρήση του ΣΣΜΓ υπάρχει μικρότερη αστάθεια.



Εικόνα 5.7: Αναπαράσταση των τιμών των δεικτών ΜΠΓΚ και Μ - Τιμή για κάθε διαβητικό στο χρονικό διάστημα των τριών εβδομάδων.

Δείκτης, ο οποίος επίσης σχετίζεται με τη γλυκαιμική αστάθεια είναι το ΜΠΓΚ. Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 5.6 και με τα δύο συστήματα από τις τιμές του ΜΠΓΚ προκύπτει ότι δεν επιτυγχάνεται καλή ρύθμιση, όμως με το ΣΣΜΓ παρέχεται καλύτερη ρύθμιση από το ΣΤΜΓ. Τέλος η τιμές της Μ-Τιμής, η οποία υπολογίζεται μόνο για το ΣΤΜΓ παρουσιάζονται επίσης στην Εικόνα 5.6 για κάθε διαβητικό. Με βάση τις τιμές της Μ-Τιμής για το συγκεκριμένο άτομο με ΣΔΤ1, φαίνεται ότι επιτυγχάνεται μέτριος έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Στα πλαίσια της παρούσας πτυχιακής εργασίας μελετήθηκε η μεταβλητότητα της γλυκόζης σε άτομα με ΣΔΤ1 που έφεραν ΣΣΜΓ. Παράλληλα πραγματοποιήθηκε εκτενής βιβλιογραφική μελέτη τόσο αναφορικά με το ΣΔ και τις μεθοδολογίες διαχείρισης αυτού όσο και με την αξιολόγηση των ΣΣΜΓ μέσω του υπολογισμού ενός συνόλου βιβλιογραφικών δεικτών αξιολόγησης. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στη σημασία ελέγχου και διαχείρισης της μεταβλητότητας της γλυκόζης, η οποία ευθύνεται για σοβαρές επιπλοκές στους διαβητικούς. Σκοπός της μελέτης που πραγματοποιήθηκε στην παρούσα πτυχιακή εργασία ήταν να αποδειχθεί ότι η συνεχής χρήση των ΣΣΜΓ με γνώση των τιμών σε πραγματικό χρόνο βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο.

Τα συμπεράσματα που προέκυψαν από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση και την ερευνητική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην παρούσα πτυχιακή εργασία συνοψίζονται στα ακόλουθα:

- Οι συσκευές αυτές επιτρέπουν την παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο των εξής παραμέτρων:
 - ✓ Ημερήσια και νυκτερινά επίπεδα γλυκόζης.
 - ✓ Προγευματική και μεταγευματική γλυκόζη.
 - ✓ Επίπεδα γλυκόζης ανάλογα με τη σωματική δραστηριότητα.
 - ✓ Επίπεδα γλυκόζης ανάλογα με το είδος της τροφής.
- Τα ΣΣΜΓ αποτελούν βασικό τμήμα του Τεχνητού Παγκρέατος (ΤΠ) και η βελτιστοποίηση τους ΣΣΜΓ σημαίνει ένα βήμα πιο κοντά στην ολοκλήρωσή του.
- Τα ΣΣΜΓ απαλλάσσουν τους διαβητικούς από τα πολλαπλά και επίπονα τρυπήματα του ΣΤΜΓ.
- Τα ΣΣΜΓ έχουν καλύτερη ευαισθησία στις υπεργλυκαιμίες και βελτιώνουν τη γλυκαιμική ρύθμιση.

- Πληροφορίες όπως η κατεύθυνση, το μέγεθος, η διάρκεια, η συχνότητα και οι αιτίες των διακυμάνσεων των επιπέδων γλυκόζης μπορούν να ληφθούν μόνο από το ΣΣΜΓ και δε μπορούν να ανιχνευθούν με μη συνεχή τρόπο.
- Είναι ιδιαίτερα χρήσιμα όταν απαιτούνται αναδρομικά πρότυπα για τη ρύθμιση της θεραπείας ή για τη τεκμηρίωση της κατάστασης της φυσιολογίας.

Σε εξέλιξη είναι οι έρευνες για την ανάπτυξη και βελτιστοποίηση της ακρίβειας των αισθητήρων, η βελτιστοποίηση των αντλιών έγχυσης ινσουλίνης, ώστε να εγχέουν με ακρίβεια τη σωστή χρονική στιγμή την απαιτούμενη ποσότητα και η βελτιστοποίηση του υπολογιστικού αλγορίθμου. Όλα αυτά συμπεριλαμβάνοντας και άλλους παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης, όπως η άσκηση, η διατροφή και η απόκριση σε άλλες ορμόνες. Τέλος θα πρέπει να ελεγχθούν τα αποτελέσματα μακροχρόνιας χρήσης των ΣΣΜΓ σε ένα μεγάλο σύνολο δεδομένων, ώστε να είναι αξιόπιστα και να δεχτούν οι ασφαλιστικές να καλύψουν την ιδιαίτερα δαπανηρή θεραπεία, καθώς να το αποδεχτούν και οι ίδιοι οι χρήστες. Μόνο τότε θα μπορούμε να μιλάμε για επιτυχή διαχείριση του ΣΔΤ1 χωρίς ο διαβητικός να υποφέρει, αλλά θα πραγματοποιεί απλώς τις καθημερινές του δραστηριότητες.

Επίσης, είναι σαφές ότι υπάρχει ανάγκη ποσοτικοποίησης της μεταβλητότητας της γλυκόζης. Η HbA_{1c} δεν αρκεί για τον έλεγχο της γλυκαιμίας. Οι περισσότεροι μετρητικοί δείκτες που έχουν προταθεί συμπεριλαμβανομένων αυτών που εφαρμόστηκαν στην παρούσα πτυχιακή παρουσίαζουν ευαισθησία στις περγλυκαιμίες, αλλά δεν είναι ευαίσθητοι στην υπογλυκαιμία. Αυτό οφείλεται στην έμφυτη ασυμμετρία της κλίμακας της γλυκόζης του αίματος, η οποία όμως μπορεί να διορθωθεί αριθμητικά. Αντικείμενο μελλοντικής εργασίας θα μπορούσε να αποτελέσει η διόρθωση της συμμετρίας και η εφαρμογή των μετρητικών δεικτών στα νέα διορθωμένα δεδομένα.

Επίσης, αντικείμενο επιπλέον έρευνας αποτελεί η εύρεση νέων μετρητικών δεικτών που βασίζονται σε πιο εξελιγμένες μεθοδολογίες, δεδομένου ότι το φαινόμενο που περιγράφεται χαρακτηρίζεται από μη γραμμικότητα και πολυπλοκότητα.

Τέλος, απαιτούνται δεδομένα από μεγαλύτερο πληθυσμό ατόμων με ΣΔΤ1, όπου κάθε συμμετέχον άτομο θα καταγράφει αυστηρά τις τιμές γλυκόζης, ινσουλίνης και υδατανθράκων για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από τρεις μήνες, έτσι ώστε να είναι δυνατή η συσχέτιση με την εξέλιξη των τιμών της HbA_{1c}, η οποία μετράται κάθε τρεις μήνες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] American Diabetes Association (www.diabetes.org).
- [2] “Έρευνα για τη Θεραπεία του Διαβήτη”, Ιούλιος 2008 (www.latronet.gr).
- [3] Claudio Cobeli “Models of Glucose Metabolism on Control in Diabetes,” Department of Information Engineering University of Padua, Italy (<http://www.page-meeting.org/?abstract=1226>).
- [4] Εγχειρίδιο Διαβητολογίας P.P. Nawroth (Hrsg). Μετάφραση Ηλίας Ν.Μυγδάλης, Αγαθοκλής Ι Ψυρογιάννης.
- [5] H King RE Aubert and WH Herman ‘Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates and projections’, Division of Noncommunicable Disease, World Health Organization, Geneva Switzerland.
- [6] Armando Arredondo, MD, PHD, and Alexis Zuniga, MD, “Economic Consequences of Epidemiological Changes in Diabetes in Middle-Income Countries”, Article 2004 by The American Diabetes Association.
- [7] American Diabetes Association, Economic Costs of Diabetes in US in 2007 (<http://www.diabetes.org/diabetes-statistics/cost-of-diabetes-in-us.jsp>).
- [8] Σακχαρώδης Διαβήτης 2^η Έκδοση by Campbell and Harold Lebovitz, Diabetes Mellitus Second Edition.
- [9] Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας – ΠΟΥ (World Health Organization – WHO)
- [10] Βασική Ενδοκρινολογία, Charles GD Book-Nicholas J Marshall
Μετάφραση Μαρία Αλεβιβάκη-Χαρχαλάκη
- [11] Artificial Pancreas Center, Thomas Jefferson University, Philadelphia.
- [12] Medical Technologies Program, Lawrence Livermore National Laboratory, Calif.
- [13] Medtronic MiniMed, Northridge, Calif (www.medtronic.com).
- [14] Diabetes and metabolism, Montpellier Medical School, France.
- [15] Seda Kizilel, Marc Carfincel, Emmanuel Opara, “The Bioartificial Pancreas: Progress and Challenges”, Diabetes Technology & Therapeutics, Volume 7, Number 6, 2005.
- [16] Ales Prokop, “Bioartificial Pancreas: Materials, Devices, Function and Limitations”, Diabetes Technology & Therapeutics, Volume 3, Number 3, 2001.

- [17] B. Wayne Bequette, “A Critical Assessment of Algorithms and Challenges in the Development of a Closed Loop-Artificial Pancreas”, *Diabetes Technology & Therapeutics*, Volume 7, Number 1, 2005.
- [18] “Towards Artificial Pancreas”, *Diabetes Mellitus, Continuous Glucose Monitoring*, 2007.
- [19] SG Mougiakakou, K. Proutzou, K.S.Nikita, “A Real Time Simulation Model of Glucose-Insulin Metabolism for Type 1 Diabetes Patients”, *Engineering in Medicine and Biology Conference 2005 (EMBC'05)*, *IEEE*, Shanghai, China, September 2005.
- [20] The Diabetes Research in Children Network (Direcnet) Study Group, “Relative Accuracy of BD Logic and Freestyle Blood Glucose Meters”, *Diabetes Technology & Therapeutics*, Volume 9, Number2, 2007.
- [21] Boris P. Kovatchev, Linda A. Gonder-Frederick, Daniel J Cox, William L. Clarke, MD, “Evaluating The Accuracy of Continous Glucose Monitoring Sensors”, *Continuous Glucose-Error Grid Analysis Illustrated by TheraSense FreeStyle Navigator Data*, *Diabetes Care* Volume 27, Number 8, August 2004.
- [22] S.G. Mougiakakou, A. Proutzou, D. Iliopoulou, K.S. Nikita, A. Vazeou, C.S. Bartsocas, “Neural Network based Glucose – Insulin Metabolism Models for Children with Type 1 Diabetes,” *Engineering in Medicine and Biology Conference 2006 (EMBC'06)*, *IEEE*, New York City, USA, September 2006.
- [23] Juvenile Diabetes Research Foundation International, “Imerging Technology in Diabetes Research”, July 2007.
- [24] Διαβητολογικά Νέα, Μάρτιος 2005 (www.ede.gr).
- [25] Medtronic Minimed, Inc, 2008 (www.minimed.com).
- [26] Rudolph JW, Hirsch IB. Assessment of Therapy with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in an Academic Diabetes Clinic. *Endocr Pract.* 2002;8:401-5.
- [27] M. Skevofilakas, S.G. Mougiakakou, K. Zarkogianni, E. Aslanoglou, S. A. Pavlopoulos, K.S. Nikita, A. Vazeou, C.S. Bartsocas, “A Communication and Information Technology Infrastructure for Real Time Monitoring and Management of Type 1 Diabetes Patients,” *Engineering in Medicine and Biology Conference 2007 (EMBC'07)*, *IEEE*, Lyon, France, August 2007.
- [28] Stream Cell Treatment of Diabetes Mellitus type 1 & 2, X-Cell-Center.com, 2008 (www.medicinet.com).

- [29] Department of Health and Human Services, “Diabetes Control and Complication Trial”, June 24, 2008 (www.diabetes.niddk.nih.gov).
- [30] National Institutes of Health, “Type 1 Diabetes”, June 2008
- [31] PubMed www.pubmed.gov.
- [32] “Diagnosis of Diabetes”, National Diabetes Information Clearinghouse, January 2005 (www.diabetes.niddk.nih.gov).
- [33] “Diabetes Action Now Booklet” ΠΟΥ, 2008
- [34] “Symptoms Diagnosis of Diabetes” (www.diabetes.about.com).
- [35] “Diagnosing Diabetes”, Endocrine Web’s Diabetes Center, (www.endocrineweb.com).
- [36] MedicineNet.com, “Introduction to diabetes Prevention“, (www.medicinenet.com).
- [37] Douglas Melton, “Pancreatic cells Turned into Insulin – Producing Beta Cells”, Harvard Stem Cell Institute, Cambridge, August 27, 2008.
- [38] 16^ο Πανερωπαϊκό Συνέδριο Παχυσαρκίας στη Γενεύη, Μάιος 2008 (www.mednutrition.gr).
- [39] “Nutrition Practice Guidelines for Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus”, American Diabetic Association, January, 2002 (www.eatright.org).
- [40] David Mendosa, “The GlucoWatch Biographer”, Mendosa.com, Living with Diabetes, October 31, 2007.
- [41] American Diabetes Services, “Dluowatch G2 Biographer”, 2004.
- [42] The New York Time, Article, “Home Management of Diabetes”, September 2008.
- [43] Home Medical Supplies, “Medicare Provider of Diabetic Supplies” (www.homemedicalsuppliesinc.com).
- [44] Stephen F.Malin, Timothy L.Ruchti, Thomas B.Blank, Suresh N.Thennadil and Stephen L.Monfre, “Non – Invasive Prediction of Glucose by Near- Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy”, American Association for Clinical chemistry Inc, 1999.
- [45] Managing Diabetes, “GlucoWatch”, West Suffolk Hospital, May 2003 (www.diabetesufflok.com).
- [46] Δρ. Γιάννης Πρωτομάλης, “Εισπνεόμενη Ινσουλίνη, η Νέα Θεραπευτική Επιλογή στο Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 & 2”, Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, Ιούνιος

- 2007.
- [47] “Αποσύρεται από την Αγορά η Εισπνεόμενη Ινσουλίνη” Περιοδικό ΑΝΑΠΗΡΙΑ ΤΩΡΑ, Νοέμβριος 2007 (www.diasabled.gr).
- [48] “Ο Σακχαρώδης Διαβήτης στην Παιδική και Εφηβική Ηλικία”, Special Education (www.Specialeducation.gr).
- [49] London South Bank University, Faculty of Engineering, Science and The Built Environment, “What are Biosensors”, 20 December 2004 (www.lsbu.ac.uk).
- [50] C. Choleau , J.C. Klein , G. Reach , B. Aussedat , V. Demaria-Pesce , G.S. Wilson , R. Gifford , W.K. Ward. Calibration of a subcutaneous amperometric glucose sensor. Part 1. Effect of measurement uncertainties on the determination of sensor sensitivity and background current. Biosensors and Bioelectronics 17, 2002.
- [51] C. Choleau , J.C. Klein , G. Reach, B.Assedat, V.Demaria – Pesce, G.S. Wilson, R.Gifford and W.Ward, “Callibration of Subcutaneous amperometric glucose Sensor, implanted for 7 days in diabetiv Patients Part2. Superiority of the one point Calibration method”, 24 January 2001.
- [52] Abbott Diabetes Care (www.abbottdiabetescare.com).
- [53] DiabetesNet.com (www.diabetes.com).
- [54] Dexcom (www.dexcom.com).
- [55] Menarini (www.menarini.com).
- [56] J.Shlichtkrul, O.Munk and M.Jersild, “The M-Value, an Index of Blood-Sugar Control in Diabetics”, Hvidore Hospital and Novo Terapeutisk Laboratorium A/S, Vopenhagen, Denmark, Acta Medica Scandinavica. Vol. 177, Fasc1, 1995.
- [57] F.John Service, M.D., George D. Molnar, M.D., John W.Rosevear, M.D., Eugene Ackerman, Ph.D., Lael C. Gatewood, M.S., and William F. Taylor, Ph.D Rochester and Mineapolis, “Mean Amplitude of Glucemic Excursions, a Measure of diabetic Instability”, Diabetes vol.19 No 9, September 1970.
- [58] Edmond A.Ryan, Tami Shandaro, Kristy Green, Breay W. Paty, Peter A. Senior, David Bigam, A.M James Shapiro, and Marie-Christine Vantyghem, “Assesment of the Severity of Hypoglycemia and Glycemic Lability in Type 1 Diabetic Subjects Undergoing Islet Transplatation ”, Diabetes vol, 53, April 2004.
- [59] Wikipedia, the free encuclopedia, “Interquartile Range” (www.wikipedia.org).
- [60] Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), ΗΠΑ.

- [61] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), Ηνωμένο Βασίλειο.
- [62] Kotulla, F. Hoffmann-La Roche Ltd
- [63] Roche Diagnostics
- [64] Η έρευνα αυτή πραγματοποιήθηκε σε άτομα με ΣΔΤ1 ηλικίας 48 χρονών με συνολική μάζα σώματος 23.8 και το επίπεδο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο 8.7%.
- [65] DiabetesNet.com (www.diabetesnet.com).
- [65] David C.Klonoff, MD, FACP, "Continuous Glucose Monitoring, Roadmap for 21st century diabetes therapy", Diabetes Care, Volume 28, Number 5, MAY 2005.
- [66] Janet A. Tamada, Matthew Lesho & Michael J.Tierney Cygnus Inc., "Keeping Watch on Glucose, New Monitors help Fight the long-term Complications of Diabetes", IEEE SPECTRUM, April 2002.
- [67] Mark R.Burge, MD; Stephen Mitchell, DO; Alison Sawyer, MD; and David S.Shade: Continuous Glucose Monitoring: The Future of Diabetes Management, Diabetes Spectrum volume 21, Number 2 2008.
- [68] Kadish AH: Automation control of blood sugar. I. A servomechanism for glucose monitoring and control. Am J Med electron 1964;3:82-86.
- [69] Albisser AM, Leibel BS, Ewart TG, Davidovac Z, Botz CK, Zing W, Schipper H, Gander R: Clinical control of diabetes by the artificial pancreas. Diabetes 1974;23:397-404.
- [70] Albisser AM, Leibel BS, Ewart TG Davidovac Z, Botz CK, Zing W, Schipper H, Gander R: Clinical control of diabetes by the artificial pancreas. Diabetes 1974;23:397-404.
- [71] Botz CK: An improved control algorithm for an artificial beta-cell. IEEE Trans Biomed Eng 1976;23:252-255.
- [72] Clemens AH: Feedback Control dynamics for glucose controlled insulin infusion systems. Med Prog Tech-nol 1979;6:91-98.
- [73] Steil GM, Panteleon AE, Rebrin K: Closed-loop insulin Delivery-the path to physiological glucose control. Adv Drug Deliv Rev 2004;56:125-144.
- [74] Shimoda S, Nishida K, Sakakida M, Konno Y, Ichinose K, Uehara M, Nowak T, Shichiri M: Closed loop subcutaneous insulin infusion algorithm with a short acting insulin analog for long-term clinical application of a wearable artificial endocrine

- pancreas. *Front Med Biol Eng* 1997;8:197-211.
- [75] Parker RS, Doyle FJ III, Peppas NA: The intravenous route to blood glucose control. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2001;20:65-73.
- [76] Hovorka R, Shojaee-Moradie F, Carroll PV, Chassin LJ, Gowrie Ij, Jackson NC, Tudor RS, Umpleby AM, Jones RH: Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT. *Am Physiol* 2002;282:E992-E1007.
- [77] Kan S, Onodera H, Furutani E, Aung T, Araki M, Nishimura H, Maetani S, Imamura M: Novel Control system for bloodm glucose using a model predictive method. *ASAIJ* 2000;46:657-662.
- [78] Matuso Y, Shimoda S, Sakakida M, Nishida K, Segikami T, Ichimori S, Ichinose K, Shichira M, Araki E: Strict glucemic control in diabetics dogs with closed-loop ontraperitoneal insulin infusion algorithm designed for an artificial endocrine pancreas. *J Artif Organs* 2003;6:55-63.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Κώδικας matlab για τον υπολογισμό των δεικτών

Δείκτης Αστάθειας (Lability)

```
function [LI,LI_BGL]=lability(SensorGlucoseData,BGL,TimeMinute)
A=floor(TimeMinute/60);
minA=min(A);
maxA=max(A);
k=0;
for i=minA:maxA

    ind1=find(A==i);
    if length(ind1)>0
        k=k+1;
        avghour1(k)=mean(SensorGlucoseData(ind1)); % average of
Sensor Glucose Data per hour
        ora(k)=i;%pernei tis idies wres
    else
        % avghour1(i)=-1;
    end
end
LI=zeros(round(max(ora)/168),1);
N1=length(ora);
wkold=0;
for i=1:N1-1
    wk=floor(ora(i)/168);
    % [i,wk]
    % while(wk==wkold)

    LI(wk+1)=LI(wk+1)+((avghour1(i)-avghour1(i+1))^2)/(ora(i+1)-ora(i));
% end
end

% ----- BGL -----
% Theoroume < 1 metrisi / hour
B=BGL(BGL>0);
ora2=round(TimeMinute(BGL>0)/60);
LI_BGL=zeros(round(max(ora2)/168),1);

minA=min(ora2);
maxA=max(ora2);
k=0; % unique hours
for i=minA:maxA

    ind1=find(ora2==i);
    if length(ind1)>0
        k=k+1;
    % avghour1(k)=mean(SensorGlucoseData(ind1)); % average of Sensor Glucose Data
per hour
        BGL_avghour1(k)=mean(B(ind1)); % average of BGL Data per hour
        ora2_unique(k)=i;%pernei tis unique wres apo tis wres pou to BGL>0
    else
```

```

    % avghour1(i)=-1;
end
end

```

```

N1=length(ora2_unique);
for i=1:N1-1
    wk=floor(ora2_unique(i)/168);%upologizei ana bdomada
    LI_BGL(wk+1)=LI_BGL(wk+1)+((B(i)-B(i+1))^2)/(ora2_unique(i+1)-ora2_unique(i));
end

```

M-Τιμή (M-Value)

```

function [m_value]=M_Value(data)
%clear all;clc;
%data=xlsread('datanew','Sheet2');
%TotalName='C:\Program Files\MATLAB71\work\max-min.xls';
%patient_name='datanew','Sheet2';
%write_excel=1;
%-----
BGL=data(:,5);
Date=data(:,1);

SensorGlucoseData=data(:,4);
StartDate=data(1,1);
N=size(Date,1);

%INITIAL VALUES FOR VARIABLES
AnaforaImerominias=StartDate;
GlucoseArray=[];
k1=1;k2=1;m1=1;n=1;m2=1;
BGLPerDay=[];
GlucosePerDay=[];
TimeMinArray=[];

for i=1:N
    if Date(i)==AnaforaImerominias
        if SensorGlucoseData(i,1)>0;
            GlucosePerDay(k1,1)=SensorGlucoseData(i,1);
            k1=k1+1;
        end
        %Add code for BGL
        if BGL(i,1)>0
            BGLPerDay(k2,1)=BGL(i,1);
            k2=k2+1;
        end
    end
    if Date(i)~=AnaforaImerominias || i==N
        if i==N
            AnaforaImerominias=Date(i);
        end
        if isempty(GlucosePerDay)==0
            GlucoseArray(1:length(GlucosePerDay),m1)=GlucosePerDay;
            m1=m1+1;
        end
    end
end

```

```

    if isempty(BGLPerDay)==0
        BGLArray(1:length(BGLPerDay),m2)=BGLPerDay;
        m2=m2+1;
    end
%-----Calculate all parameters-----

%-----Calculation of mean and std values-----
    Matrix(n,1)=AnaforaImerominias;
    if isempty(GlucosePerDay)==0
        MaxTimi=max(GlucosePerDay);% max timh gia SGD
        MinTimi=min(GlucosePerDay);% min timh gia SGD
        Matrix(n,2)=MaxTimi;
        Matrix(n,3)=MinTimi;
    end
    if isempty(BGLPerDay)==0
        MaxTimi1=max(BGLPerDay);% max timh gia BGL
        MinTimi1=min(BGLPerDay);% min timh gia BGL
        Matrix(n,4)=MaxTimi1;
        Matrix(n,5)=MinTimi1;
        m_value1 = (norm(10*log10(BGLPerDay/120)))^3;
        m_value2=(MaxTimi1-MinTimi1)/20;
        m_value=m_value1+m_value2;
        Matrix(n,6)=m_value;
    end
    n=n+1;

%-----Prepare Variables for the next loop-----
    GlucosePerDay=[];
    BGLPerDay=[];
    if SensorGlucoseData(i,1)>0
        GlucosePerDay(1,1)=SensorGlucoseData(i,1);
        k1=2;
    else
        k1=1;
    end
    if BGL(i,1)>0
        BGLPerDay(1,1)=BGL(i,1);
        k2=2;
    else
        k2=1;
    end
    AnaforaImerominias=Date(i);
end

```

Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος (Interquartile)

```

function [Quartile] = quartile_v1(X)
%-----
% This function calculates the 1,2,3 quartile and the interquartile
% Accepts as inputs:
%       X: the data set
% Outputs:
%
    [sortedX] = sort(X);
    N = length(X);
% Calculation of first quartile
    x1 = round(0.25*(N+1));
    Q1 = sortedX(x1);
% Calculation of the second quartile
    if mod(N,2) == 0 % elegchos an to megethos toy pinaka einai artios h perittos
        Q2 = (sortedX(N/2) + sortedX((N/2)+1))/2;
    else
        Q2 = sortedX((N+1)/2);
    end;
% Calculation of the third quartile
    x3 = round(0.75*(N+1));
    Q3 = sortedX(x3);
% Calculation of interquartile
    interquartile = Q3 - Q1;

    Quartile.first = Q1;
    Quartile.second = Q2;
    Quartile.third = Q3;
    Quartile.interquartile = interquartile;
    Quartile = interquartile;

```

Main

```

function [] = test_per_day(s1,s2)
clear all;clc;
data=xlsread(s1,s2);
Date=data(:,1);
SensorGlucoseData=data(:,4);
BGL=data(:,5);
TimeMinute=data(:,3);
TimeHour=data(:,2);
StartDate=data(1,1);
N=size(Date,1);
AnaforaImerominiias=StartDate;k=1;m=1;
GlucoseArray=[];k1=1;k2=1;l1=1;
BGLArray=[];
TimeMinArray=[];
X=data; % xlsread('datanew','Sheet2');
Li=0;h1=180;h2=70;Total_Mage=0;Total_Mage1=0;
for i=1:N

```



```

if Date(i)==AnaforaImerominias
    GlucosePerDay(k,1)=SensorGlucoseData(i,1);
    % Add code for BGL
    BGLPerDay(k,1)=BGL(i,1);
    % Add code for TimeMin
    TimeMinPerDay(k,1)=TimeMinute(i,1);
    k=k+1;
else
    GlucoseArray(1:(k-1),m)=GlucosePerDay;
    [n1,m1]=size(GlucoseArray);% megethos tou pinaka GlucoseArray
    BGLArray(1:(k-1),m)=BGLPerDay;
    [n2,m2]=size(BGLArray);% megethos tou pinaka BGLArray
    TimeMinArray(1:(k-1),m)=TimeMinPerDay;
%-----Calculate all parameters-----

%-----Calculation of mean values-----
    MeshTimi=mean(GlucosePerDay);% mesh timh gia SGD
    MesesTimesArray(k1,1)=MeshTimi;% mesh timh gia BGL
    k1=k1+1;
    MeshTimi1=mean(BGLPerDay);
    MesesTimes1Array(k2,1)=MeshTimi1;% % mporw na balv k1 kai
        % % gia mt gia to BGL??
    k2=k2+1;
%-----calculation of max-min values-----
    MaxTimi=max(GlucosePerDay);% max timh gia SGD
    MaxTimesArray(k1,1)=MaxTimi;% max timh gia BGL
    MaxTimi1=max(BGLPerDay);% max timh gia BGL
    MaxTimes1Array(k2,1)=MaxTimi1;
    MinTimi=min(GlucosePerDay);% min timh gia SGD
    MinTimesArray(k1,1)=MinTimi;
    MinTimi1=min(BGLPerDay);% min timh gia BGL
    MinTimes1Array(k2,1)=MinTimi1;
%-----calculation of std-----
    s_dev=std(GlucosePerDay);% typikh apoklish gia SGD
    s_devArray(k1,1)=s_dev;
    s_dev1=std(BGLPerDay);% typikh apoklish BGL
    s_dev1Array(k2,1)=s_dev1;
%-----calculation of CV-----
    CV=s_dev/MeshTimi;% CV gia SGD
    CV1=s_dev1/MeshTimi1;% CV gia BGL

%-----calculation of interquartile-----

    Interquartile=quartile_v1(X)

%-----calculation of M-Value-----
    [m_value]=M_Value(data);% mono gia BGL exei ypologistei

%-----calculation of Lability-----
    [LI,LI_BGL]=lability(SensorGlucoseData,BGL,TimeMinute);

    GlucoseData=GlucosePerDay;
%    TimeMin
%    LI=lability(GlucoseData,TimeMin)

```

```

    AnaforaImerominias=Date(i+1);
    knumber(m)=k;
    m=m+1;k=1;
    clear GlucosePerDay;
    clear BGLPerDay;
    clear TimeMinPerDay;
    GlucosePerDay(k,1)=SensorGlucoseData(i,1);
    BGLPerDay(k,1)=BGL(i,1);
    TimeMinPerDay(k,1)=TimeMinute(i,1);
    k=k+1;
end
end

% Per week
for wk=1:13
    stili1=(wk-1)*7+1;
    stili2=wk*7;
    a=reshape(GlucoseArray(:,stili1:stili2),size(GlucoseArray,1)*7,1);
    b=reshape(BGLArray(:,stili1:stili2),size(BGLArray,1)*7,1);

%-----Calculation of mean values & STD -----
    MEAN=mean(a(a>0));
    MEAN1=mean(b(b>0));
    STD=std(a(a>0));
    STD1=std(b(b>0));
    MEANArray(11,1)=MEAN;
    MEANArray(11,2)=STD;
    MEANArray(11,3)=MEAN1;
    MEANArray(11,4)=STD1;

%-----calculation of Hypo-Hyper levels of CGMS-----
    HUPO=(sum(a<h2));
    HYPER=(sum(a>h1));
    HUPOHYPERArray(11,1)=HUPO;
    HUPOHYPERArray(11,2)=HYPER;
%-----calculation of Hypo-Hyper levels of BGL-----

    HUPO1=(sum(b<h2));
    HYPER1=(sum(b>h1));
    HUPOHYPERArray1(11,1)=HUPO1;
    HUPOHYPERArray1(11,2)=HYPER1;

%-----calculation of CV-----
    CV= STD/MEAN;
    CV1= STD1/MEAN1;
    CVArray(11,1)=CV;
    CVArray(11,2)=CV1;
%-----calculation of max-min values-----
    MaxTimi=max(a(a>0));
    MaxTimi1=max(b(b>0));
    MaxArray(11,1)=MaxTimi;
    MaxArray(11,2)=MaxTimi1;
    MinTimi=min(a(a>0));

```

```
MinTimi1=min(b(b>0));
MinArray(11,1)=MinTimi;
MinArray(11,2)=MinTimi1;
%-----calculation of interquartile-----
Interquartile=quartile_v1(a(a>0));
Interquartile1=quartile_v1(b(b>0));
InterquartileArray(11,1)=Interquartile;
InterquartileArray(11,2)=Interquartile1;
%-----calculation of M-Value-----
m_value1 = (norm(10*log10(b(b>0)/120)))^3;
m_value2=(MaxTimi1-MinTimi1)/20;
m_value=m_value1+m_value2;
m_valueArray(11,1)=m_value;
l1=l1+1;
%-----calculation of MAGE-----
%-----calculation of MAGE-CGMS-----
Value=MaxTimi-MinTimi;
if Value > STD1
    Mage=Value;
    Total_Mage=Total_Mage+Mage;
    MageArray(11,1)=Mage;
end
%-----calculation of MAGE-BGL-----
Value1=MaxTimi1-MinTimi1;
if Value1 > STD1
    Mage1=Value1;
    Total_Mage1=Total_Mage1+Mage1;
    MageArray(11,2)=Mage1;
end

end
```