

Artur WYCIŚŁOK, Jarosław ŚMIEJA
Politechnika Śląska

WYSIŁEK FIZYCZNY I SZUMY POMIAROWE W UKŁADZIE SZTUCZNEJ TRZUSTKI - ANALIZA ROZWIĄZAŃ

Streszczenie. Niniejsza praca koncentruje się na aspekcie regulacji stężenia glukozy we krwi przy wystąpieniu intensywnego wysiłku fizycznego. Zaproponowano dwa rozwiązania tego problemu. Symulacje przeprowadzono dla ustalonego scenariusza posiłków i wysiłków, dla kohorty wirtualnych pacjentów, dla których losowano parametry modelu. Efektywność systemów sterowania oceniono za pomocą kilku wskaźników jakości.

PHYSICAL EXERCISE AND MEASUREMENT NOISE IN THE ARTIFICIAL PANCREAS - SOLUTIONS ANALYSIS

Summary. This work focuses on the aspect of blood glucose regulation in the presence of intense exercise. Two solutions for that problem were proposed and compared. The simulations were performed for a predetermined meal and effort scenario, for a cohort of virtual patients for whom model parameters were randomized. The effectiveness of the control systems was assessed using several quality indicators.

1. Wprowadzenie

Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia w latach 1980-2014 liczba osób, u których zdiagnozowano cukrzycę, wzrosła ze 108 milionów do 422 milionów [16], a liczba ta wciąż rośnie. Dlatego poprawa samego leczenia i jakości życia pacjentów stała się jednym z najważniejszych problemów bioinżynierii.

Standardowe leczenie cukrzycy obejmuje wielokrotne pomiary glukozy i zastrzyki insuliny. Można to ułatwić dzięki urządzeniom do ciągłego monitorowania poziomu glukozy (ang. *continuous blood glucose monitor* – *CBGM*) i pompom insulinowym, które dozują insulinę w sposób automatyczny. Wprowadzenie niezawodnych urządzeń do podawania insuliny i monitorowania poziomu glukozy we krwi (PGK) dało możliwość stworzenia tzw. sztucznej trzustki (ang. *artificial pancreas* – *AP*), czyli automatycznego systemu, który przejmuje rolę utrzymywania prawidłowego PGK w miejsce nieprawidłowo działającego organizmu.

Opublikowano wiele prac dotyczących algorytmu sterowania dla takich systemów [2]. Do dalszych testów wybrano dwa najczęściej używane algorytmy — proporcjonalno-całkująco-różniczkujący (PID) i sterowanie predykcyjne oparte o model (MPC). Udowodniono, że są bezpieczne zarówno w kontrolowanym, jak i swobodnym środowisku. Jednak intensywne ćwiczenia fizyczne lub wysiłek fizyczny innego rodza-

ju mogą spowodować drastyczny spadek poziomu glukozy we krwi, któremu nie są w stanie przeciwdziałać standardowe algorytmy. Niniejsza praca ma na celu wprowadzenie modyfikacji do tych algorytmów i porównanie podejść PID i MPC pod kątem ich skuteczności w zapobieganiu hipoglikemii wywołanej wysiłkiem.

Dodatkowo podjęta została dyskusja wpływu zakłóceń pomiaru PGK na standardowy wariant pętli regulacji. Zbadano działanie układu sterowania w obecności szumów pomiarowych, a także zaznaczono konieczność uwzględnienia możliwości powstawania zakrzepów wokół urządzeń CBGM.

Porównania i wyciągnięcia wniosków dokonano na podstawie wyników symulacji numerycznych uzyskanych dla 1000 wirtualnych pacjentów z losowo wybieranymi parametrami. Oddzielne wektory parametrów reprezentują zarówno heterogeniczność między pacjentami, jak i zmiany parametrów fizjologicznych u poszczególnych pacjentów.

2. Model matematyczny i struktury układu sterowania

Większość prac dotyczących testowania różnych algorytmów i struktur regulacji dotyczy z jednej strony badań klinicznych obejmujących niewielką liczbę pacjentów, m.in. [3], z drugiej symulacji modeli obliczeniowych z naciskiem na konkretne algorytmy sterowania, przeprowadzając symulacje tylko dla niewielu pacjentów (np. [10, 5]).

2.1. Model układu glukoza-insulina-glukagon

Modele matematyczne interakcji glukoza-insulina oraz farmakokinetyki insuliny są dobrze ugruntowane. Najprostszym modelem, który zaskakująco dobrze oddaje dynamikę systemu, użytym w tej pracy jest tzw. model minimalny Bergmana [1], połączony z modelem farmakokinetyki w postaci inercji pierwszego rzędu.

Wpływ glukozy dostarczonej w posiłku na jej stężenie we krwi zamodelowano zgodnie z równaniami określonymi w [9]. W [11] stwierdzono, że jeżeli jedna ze zmiennych takiego modelu, odpowiedzialna za tempo opróżniania żołądka, będzie określona krzywą trójkątną lub trapezoidalną (w zależności od indeksu glikemicznego posiłku), to taki model w połączeniu z modelem Bergmana z farmakokinetyką pierwszego rzędu oddaje dynamikę zmian PGK dostatecznie dobrze.

Dodatkowym elementem modelu jest uwzględnienie wpływu wysiłku fizycznego w modelu minimalnym. Dokonano tego poprzez dodanie jednego parametru, określającego zależne od intensywności wysiłku zmiany w parametrach modelu minimalnego omówione m.in. w [4]:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + P^*(t)X(t))G(t) + p_1G_b + p_2G_{in}(t) \quad (1)$$

,gdzie $G_{in}(t)$, $X(t)$ i $G(t)$ reprezentują odpowiednio dostarczaną glukozę, tak zwany "wpływ insuliny" i poziom glukozy we krwi. Dodatkowo obecne są G_b jako bazowa produkcja glukozy oraz parametry p_1 , p_2 .

Parametrem zapewniającym uwzględnienie wysiłku jest przedstawione w równaniu 1 P^* , które w oryginalnym modelu Bergmana można uznać za stałą równą 1. Jeżeli wystąpi wysiłek wartość P^* będzie większa od 1 modyfikując odpowiednio zachowanie układu.

Rozważanie wprowadzenia glukagonu jako drugiego sygnału sterującego wymaga uwzględnienia wpływu tej substancji na poziom glukozy we krwi, a więc dalsze odpowiednie zmodyfikowanie równań modelu minimalnego. W literaturze określa się, że dynamika glukagonu jest tego samego typu co insuliny, z różnicą w wartościach parametrów [6, 15]. W związku z tym, jak zaproponowano w [6], włączenie modelu glukagonu do modelu minimalnego Bergmana jest proste i wymaga tylko jednej dodatkowej części. Jest to efekt działania glukagonu, podobny do efektu działania insuliny, ale działający przeciwnie.

W połączeniu z modelem wysiłku z równania 1 uzyskujemy finalną postać równania opisującego zmiany poziomu glukozy we krwi:

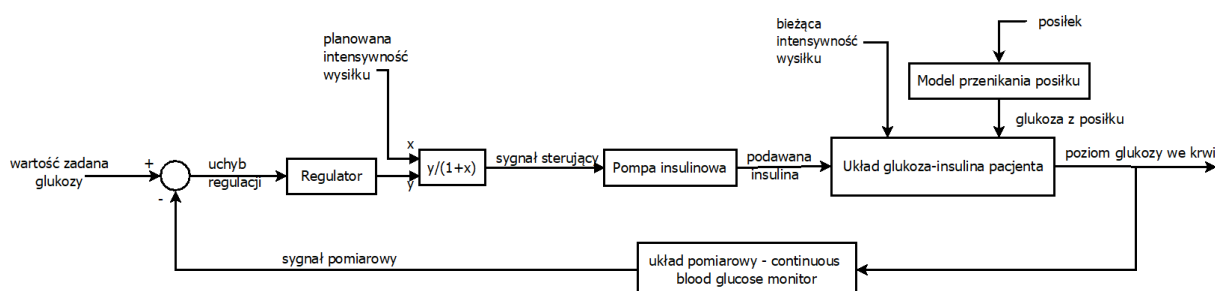
$$\frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + P^*(t)X(t) - Y(t))G(t) + p_1G_b + p_2G_{in}(t) \quad (2)$$

,gdzie $Y(t)$ jest "wpływem glukagonu" analogicznie jak $X(t)$ dla insuliny. Równanie to jest uzupełnione o opisy farmakokinetyki insuliny i glukagonu, a także równania opisujące przenikanie glukozy z posiłku omówione wcześniej.

2.2. Struktury układu sterowania

Przetestowano dwie struktury pętli sterowania, mające na celu zmniejszenie negatywnego wpływu wysiłku. Pierwszy z nich to sprzężenie w przód, w którym informacja o planowanym wysiłku jest z wyprzedzeniem dostarczana do regulatora. Druga struktura wykorzystuje osobną pompę glukagonową, oprócz pompy insulinowej [14].

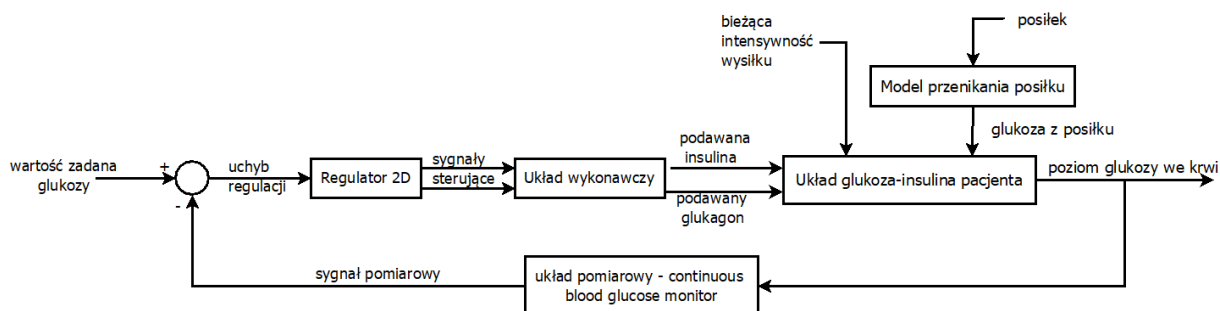
Sprzężenie w przód wykorzystuje informację o planowanym wysiłku, aby z odpowiednim wyprzedzeniem zmniejszyć podawaną dawkę insuliny, a co za tym idzie uniknąć sytuacji, w której obniżenie PGK związane z podaną dużą dawką insuliny zbiegnie się w czasie z obniżeniem na skutek wysiłku. Schemat blokowy zastosowanego rozwiązania przedstawiono na rysunku 1.



Rys. 1. Schemat blokowy układu ze sprzężeniem w przód

Przeprowadzono wiele badań dotyczących włączenia glukagonu do sztucznej trzustki w badaniach klinicznych [3, 13], jednak dopiero niedawno badania symulacyjne różnych algorytmów, uwzględniających glukagon jako drugie sterowanie, stały się dziedziną szeroko zakrojonych badań, m.in. [12]. Wprowadzenie drugiego sygnału sterującego wymaga zmian w regulatorach. O ile w przypadku MPC odbywa się to bezproblemowo, o tyle dla regulatora PID trzeba wprowadzić dodatkowe elementy do regulatora. Zbadano dwa podejścia: pojedynczy regulator PID z podsystemem regulacji split-range oraz dwa oddzielne regulatory PID, po jednym dla każdego sygnału wyjściowego, wraz z algorytmem pomocniczym zapewniającym, że w dowolnym czasie

podawana jest tylko jedna substancja. Wybrano to drugie podejście. Schemat blokowy rozwiązania przedstawiono na rysunku 2.



Rys. 2. Schemat blokowy układu z dwoma sygnałami sterującymi

3. Szczegóły testów symulacyjnych

Dla każdego wirtualnego pacjenta, reprezentowanego przez wektor parametrów, przeprowadzono symulację dla ustalonego scenariusza posiłków i wysiłku fizycznego. Następnie zebrano wybrane właściwości odpowiedzi modelu, aby ułatwić porównanie działania regulatorów w populacji 1000 wirtualnych pacjentów. Wektory parametrów dla wirtualnych pacjentów zostały wylosowane z rozkładu równomiernego. Losowaniu podlegały 4 parametry – 2 związane z równaniem (1) oraz 2 związane z modelem przenikania glukozy z posiłku. Były to odpowiednio p_2 (zakres od 0.015 do 0.030) i P^* (zakres od 0.5 do 3) oraz mnożnik V_{max} (zakres od 0.5 do 3) i mnożnik T_{up_max} (zakres od 0.5 do 3), odpowiedzialne za maksymalne tempo uwalniania glukozy oraz czas nasycania krzywej przenikania.

3.1. Scenariusz testowy

Każda symulacja obejmowała obliczenia 24 godzin przebiegu czasowego PGK dla pacjenta charakteryzującego się unikalnym zestawem parametrów modelu. Scenariusz posiłków obejmował trzy posiłki o różnej zawartości glukozy (20g na śniadanie, 40g na obiad i 60g na obiad). Te dawki i pory posiłków były takie same dla wszystkich symulacji.

Oprócz posiłków należało ustalić rozkład wysiłku w ciągu dnia. W wybranym scenariuszu wysiłki pojawiają się w stosunkowo długim czasie po posiłku, ale ich intensywność była zależna od dawki glukozy z poprzedzającego go posiłku.

3.2. Wskaźniki jakości

Analizując jakość regulacji PGK należy wziąć pod uwagę dwa stany niepożądane – hipo- i hiperglikemię. Każdy z nich należy rozpatrywać z osobna, gdyż mają różny wpływ na stan pacjenta. Dlatego wybrano następujące wskaźniki jakości sterowania:

- liczbę epizodów hipoglikemii we wszystkich symulacjach dla danej struktury (określonej dalej jako partia symulacji);
- całkowity czas epizodów hipoglikemii w pojedynczej symulacji;
- całkowity czas epizodów hiperglikemii w pojedynczej symulacji.

Jako granice hipo- i hiperglikemii przyjęto za wskazaniem Światowej Organizacji Zdrowia [17]: hipoglikemię jako poziom glukozy poniżej $60 \frac{mg}{dl}$, a jako hiperglikemię poziom powyżej $140 \frac{mg}{dl}$.

4. Zakłócenia pomiaru

Każdy system pomiarowy narażony jest na występowanie zakłóceń swego działania. W przypadku układów medycznych tym bardziej istotne jest, aby uwzględnić je na etapie weryfikacji układów sterowania, gdyż mogą stanowić zagrożenie dla pacjenta.

Czujniki pomiarowe AP niewątpliwie narażone są na występowanie szumów pomiarowych. Będąc na stałe zamocowaną do pacjenta, może ona funkcjonować w bardzo różnych warunkach i środowiskach, co będzie miało swoje przełożenie na pomiar.

Drugim z rodzajów zakłóceń jakie należy omówić w kontekście AP jest wpływ jaki mogą mieć na pomiar zakrzepy krwi pojawiające się w miejscu wprowadzenia pod skórę pacjenta czujnika pomiarowego. Wpływ, jaki mogą mieć występujące zakrzepy opisano m. in. w [8]. Opisano tam, że rośnie on w czasie prowadząc, w przypadku braku przeciwdziałania, do całkowitej utraty funkcjonalności przez czujnik. W [7] opisano możliwe mechanizmy prowadzące do powstawania zakrzepów uniemożliwiających pracę sensora glukozy w badaniach *in vivo*, sugerując równocześnie potencjalne, farmakologiczne metody przeciwdziałania. Dlatego też postanowiono pominąć wpływ zakrzepów jako możliwy do zniwelowania, natomiast wskazane byłyby dokładniejsze badania tego zjawiska w warunkach laboratoryjnych nie symulacyjnych.

5. Analiza wyników

Wyniki symulacji dla struktur przedstawiono w postaci histogramów rozkładu wartości wskaźników z rozdziału 3.2.. Wykorzystano oprogramowanie Matlab & Simulink z dodatkiem Model Predictive Control Toolbox. Na każdym histogramie przedstawiono dane dla jednego wskaźnika i obu algorytmów sterowania (ciemniejszy odcień wskazuje na nakładanie się histogramów dla obu algorytmów). Aby lepiej zobrazować rozkład wskaźników dla wartości niezerowych, prezentowane są tylko te wartości. Wyniki analizy szumu pomiarowego przeprowadzono dla scenariusza bez wysiłków, jako najprostszego.

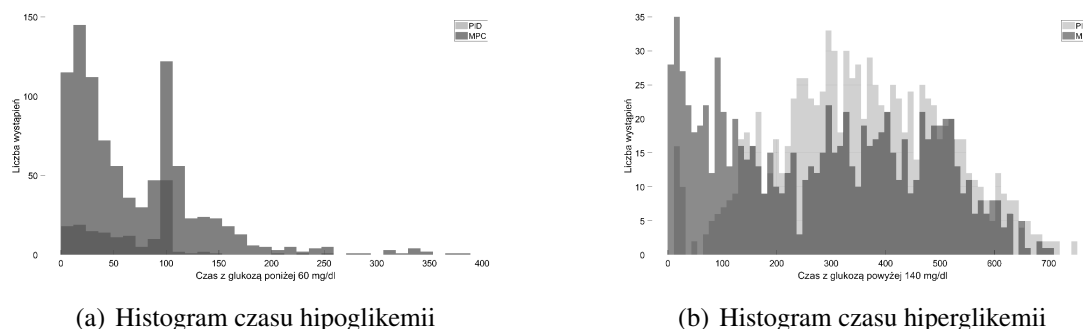
5.1. Wyniki referencyjne

Obie analizowane struktury sterowania są porównywane z regulatorem referencyjnym, bez sprzężenia w przód i z pojedynczym sygnałem sterującym – insuliną. Histogramy dla niego pokazano na rysunku 3.

5.2. Wpływ szumu pomiarowego

Wpływ szumu pomiarowego w formie szumu białego o amplitudzie $\pm 30\%$ wartości sygnału mierzonego przedstawiono na rysunku 4. Dotyczy on symulacji bez dodatkowego wysiłku, aby porównać jedynie skuteczność działania algorytmów PID (z filtracją części różniczkującej) oraz MPC, na sygnale zaszumionym.

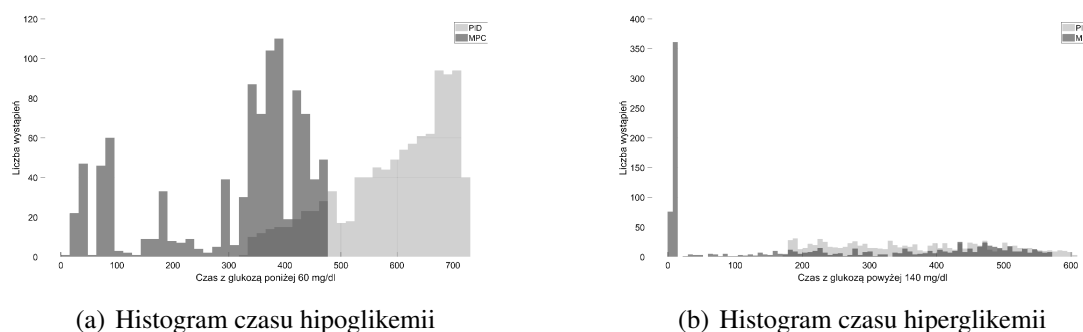
W wynikach widać wyraźnie negatywny wpływ szumu pomiarowego na czas hipoglikemii. Mimo braku wysiłku liczba epizodów jest większa niż dla przykładu referencyjnego. Warto natomiast zauważyć, że pogorszenie jest znacznie większe dla regu-



(a) Histogram czasu hipoglikemii

(b) Histogram czasu hiperglikemii

Rys. 3. Histogramy wskaźników jakości dla przykładowego referencyjnego



(a) Histogram czasu hipoglikemii

(b) Histogram czasu hiperglikemii

Rys. 4. Histogramy wskaźników jakości dla pomiaru zakłóconego

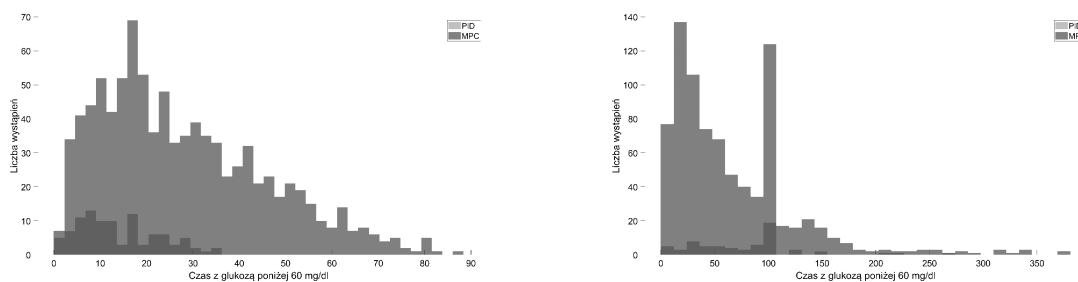
latora PID, który w pozostałych testach uzyskiwał mniejsze czasy hipoglikemii. W przypadku czasu hiperglikemii jedyną zauważalną różnicą jest znaczne zwiększenie liczby symulacji, dla których taka sytuacja wystąpiła. Ponieważ na histogramach pokazano tylko wyniki dla czasów większych od 0, pojawienie się wyraźnego piku w okolicach tej wartości oznacza dużo symulacji, w których na skutek szumu pomiarowego doszło do hiperglikemii nie występującej pod jego nieobecność.

5.3. Wyniki dla analizowanych struktur

Jak przedstawiono w tabeli 1, obie struktury zapewniły poprawę pod względem zmniejszenia liczby epizodów hipoglikemii. Jedną z przyczyn słabej poprawy w przypadku struktury z glukagonem jest to, że reakcja układu sterowania pojawia się dopiero w momencie zbliżania się do stanu hipoglikemii, a wtedy dynamika glukagony sprawia, że mimo jego natychmiastowego podania poziom glukozy we krwi zdąży jeszcze opaść.

Wyniki pokazują, że dla algorytmu MPC, gdy stosowany jest glukagon, czas, w którym występuje stan hipoglikemii jest znacznie krótszy niż w przypadku struktury ze sprzężeniem w przód (rysunek 5). Podobnie jest w przypadku algorytmu PID, gdzie maksymalna wartość czasu hipoglikemii jest mniejsza dla regulatora z glukagonem. Obie struktury zapewniają poprawę względem przypadku referencyjnego.

Co więcej, patrząc na liczbę epizodów hipoglikemicznych, pokazaną w tabeli 1, widać wyraźnie, że przy strukturze ze sprzężeniem w przód liczba takich epizodów jest znacznie mniejsza. Wartości powyżej 1000, widoczne dla algorytmu MPC, wskazują, że podczas jednej symulacji wystąpił więcej niż jeden epizod hipoglikemii. Takie zach-



(a) Histogram czasu hipoglikemii dla struktury wykonywanej z glukagonem
 (b) Histogram czasu hipoglikemii dla struktury ze sprzężeniem w przód

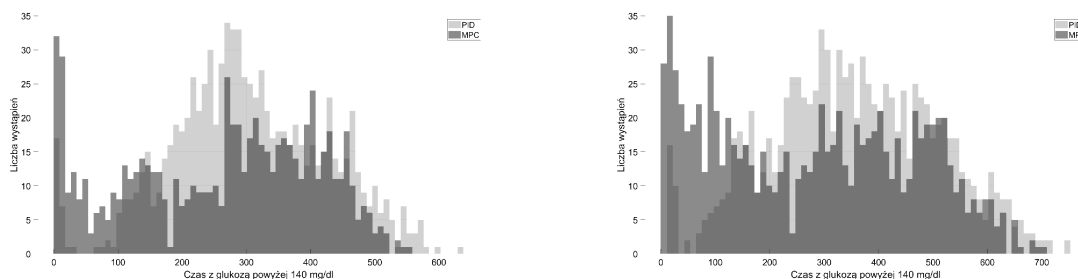
Rys. 5. Histogramy czasu hipoglikemii dla obu struktur

Tabela 1

Liczba epizodów glikemicznych w partii symulacji

Struktura	Wartość dla PID	Wartość dla MPC
Referencyjna	171	1541
Z glukagonem	99	1467
Feed-forward	70	1285

wanie jest charakterystyczne dla testowanego algorytmu MPC.



(a) Histogram czasu hiperglikemii dla struktury wykonywanej z glukagonem
 (b) Histogram czasu hiperglikemii dla struktury ze sprzężeniem w przód

Rys. 6. Histogramy czasu hiperglikemii dla obu struktur

Patrząc w kontekście czasu hiperglikemii, pokazanym na rysunku 6, w przypadku obu algorytmów wyraźnie widać, że struktura ze sprzężeniem w przód może prowadzić do dłuższych okresów hiperglikemii. Jest to zgodne ze sposobem działania tej struktury, tj. zmniejszeniem ilości podawanej insuliny na jakiś czas przed spadkiem PGK z powodu wysiłku. W porównaniu z przypadkiem referencyjnym, dla dodatkowego glukagonu praktycznie nie widać zmiany charakteru rozkładu. Oczywistym wnioskiem jest wtedy, że porównując strukturę feed-forward z przypadkiem referencyjnym zależność jest identyczna jak przy porównaniu jej ze strukturą z glukagonem.

6. Wnioski

Zakłócenia pomiaru muszą zostać uwzględnione w procesie projektowania sztucznej trzustki. Dotyczy to zarówno kwestii zakrzepów – wypracowania metod eliminacji efektów tego zjawiska, jak i szumu pomiarowego, którego wpływ na działanie algorytmów jest istotny.

Wysiłek fizyczny może prowadzić do niebezpiecznej hipoglikemii, jeśli jego wpływowi nie przeciwdziałają odpowiednie akcje regulatora. W przypadku wskaźników związanych z hipoglikemią, struktura feed-forward osiągnęła lepsze wyniki dla obu algorytmów sterowania. Wiąże się to jednak z wydłużeniem czasu trwania hiperglikemii. Co więcej, początek, intensywność i czas trwania wysiłku fizycznego należy dokładnie przewidzieć, gdyż w przeciwnym razie układ nie będzie miał informacji niezbędnych do prawidłowego działania. Potrzebne są dalsze badania, aby określić, w jakim stopniu niedokładności w przewidywaniu parametrów wysiłków pogarszają skuteczność takiej struktury sterowania.

Stosowanie glukagonu, choć mniej skuteczne w zmniejszaniu liczby epizodów hipoglikemii, nie wymaga dodatkowych informacji o planowanym wysiłku. Z tego powodu to rozwiązanie wydaje się bardziej odporne, pozwalając pacjentom na bardziej elastyczny reżim dobowy. Wymaga jednak zmian w konstrukcji pomp insulinowych, aby umożliwić podawanie dwóch substancji.

Możliwe jest połączenie obu podejść, aby interfejs użytkownika umożliwił pacjentowi przełączenie urządzenia z podawania glukagonu na strukturę typu feed-forward, gdy określony wysiłek jest dobrze zaplanowany i zdeterminowany.

Podziękowania

Praca została sfinansowana przez Politechnikę Śląską w ramach wewnętrznego grantu dla młodych naukowców (02/040/BKM22/1032) oraz wewnętrznego grantu Politechniki Śląskiej (02/040/BK_22/1022)

LITERATURA

1. Bergman R.: The minimal model: yesterday, today and tomorrow. In: The minimal model approach and determinants of glucose tolerance. Ed. by R. Bergman and J. Lovejoy. Louisiana University Press, Baton Rouge. USA, 1997.
2. Bertachi A., Ramkissoon C. M., Bondia J., Vehí J.: Automated blood glucose control in type 1 diabetes: A review of progress and challenges. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, Vol.65(3), 2019, p.172–181.
3. Blauw H., Onvlee A.J., Klaassen M., van Bon A.C., DeVries J.H.: Fully closed loop glucose control with a bihormonal artificial pancreas in adults with type 1 diabetes: An outpatient, randomized, crossover trial. *Diabetes Care*, Vol.44(3), 2021, p.836–838.
4. Brun J., Guinrand-Hugret R., Boegner C., Bouix O., Orsetti A.: Influence of short-term submaximal exercise on parameters of glucose assimilation analyzed with the minimal model. *Metabolism*, Vol.44(7), 1995, p.833–840.

5. Colmegna P.H., Bianchi F.D., Sanchez-Pena R.S.: Automatic glucose control during meals and exercise in type 1 diabetes: Proof-of-concept in silico tests using a switched LPV approach. *IEEE Control Systems Letters*, Vol.5(5), 2021, p.1489–1494.
6. Herrero P., Georgiou P., Oliver N., Reddy M., Johnston J., Toumazou C.: A composite model of glucagon-glucose dynamics for in silico testing of bihormonal glucose controllers. *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol.7(4), 2013, p.941–951.
7. Klueh U., Frailey J.T., Qiao Y., Antar O., Kreutzer D.L.: Cell based metabolic barriers to glucose diffusion: Macrophages and continuous glucose monitoring. *Biomaterials*, Vol.35(10), 2014, p.3145–3153.
8. Klueh U., Liu Z., Ouyang T., Cho B., Feldman B., Henning T.P., Kreutzer D.: Blood-induced interference of glucose sensor function in vitro: Implications for in vivo sensor function. *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol.1(6), 2007, p.842–849.
9. Lehmann E., Deutsch T.: A physiological model of glucose-insulin interaction in type 1 diabetes mellitus. *J Biomed. Eng.*, Vol.14, 1992, p.235–242.
10. Paiva H.M., Keller W.S., da Cunha L.G.R.: Blood-glucose regulation using fractional-order PID control. *Journal of Control, Automation and Electrical Systems*, Vol.31(1), 2019, p.1–9.
11. Śmieja J., Gałuszka A.: Rule-based pid control of blood glucose level. In: *Automatyzacja procesów dyskretnych : teoria i zastosowania. T. 2.* Ed. by A. Swierniak and J. Krystek. Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice, 2018.
12. Tabassum M.F., Farman M., Naik P.A., Ahmad A., Ahmad A.S., ul Hassan S.M.: Modeling and simulation of glucose insulin glucagon algorithm for artificial pancreas to control the diabetes mellitus. *Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics*, Vol.10(1), 2021.
13. Taleb N., Emami A., Suppere C., Messier V., Legault L., Ladouceur M., Chiasson J.-L., Haidar A., Rabasa-Lhoret R.: Efficacy of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas during continuous and interval exercise in adult patients with type 1 diabetes: randomised controlled crossover trial. *Diabetologia*, Vol.59(12), 2016, p.2561–2571.
14. Taleb N., Haidar A., Messier V., Gingras V., Legault L., Rabasa-Lhoret R.: Glucagon in artificial pancreas systems: Potential benefits and safety profile of future chronic use. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Vol.19(1), 2016, p.13–23.
15. Wendt S., Møller J., Haidar A., Bysted B., Knudsen C., Madsen H., Jørgensen J.: Model of the glucose-insulin-glucagon dynamics after subcutaneous administration of a glucagon rescue bolus in healthy humans. In: *Proceedings of The American Diabetes Association's 76th Scientific Sessions. The American Diabetes Association, New Orleans, Louisiana, United States, 2016.*
16. *Global Report on Diabetes.* World Health Organisation, May 2016.
17. *Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus.* World Health Organisation, Geneva, 2018.