



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ

ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Συνδυασμός Συστημικής Δυναμικής Ανάλυσης και Τεχνικών Μηχανικής
Μάθησης για τη Διερεύνηση Νέων Προσεγγίσεων στην Ανάπτυξη και
Επαλήθευση Προσωποποιημένων Δυναμικών Μοντέλων Βραχυπρόθεσμης
Πρόβλεψης της Γλυκαιμικής Δυναμικής, και Ανάπτυξη Πρότυπης
Πλατφόρμας Λογισμικού με στόχο την Αυτό-Διαχείριση του Σακχαρώδη
Διαβήτη Αξιοποιώντας Τεχνολογίες Υπολογιστικού Νέφους και Φορητών
Συσκευών (Cloud και Mobile Computing).**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΟΥ

ΣΤΑΥΡΟΥ Ι. ΠΙΤΟΓΛΟΥ

Αθήνα, Δεκέμβριος 2023



Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών
Υπολογιστών

Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας
και Τεχνολογίας Υλικών

Συνδυασμός Συστημικής Δυναμικής Ανάλυσης και Τεχνικών Μηχανικής Μάθησης για τη Διερεύνηση Νέων Προσεγγίσεων στην Ανάπτυξη και Επαλήθευση Προσωποποιημένων Δυναμικών Μοντέλων Βραχυπρόθεσμης Πρόβλεψης της Γλυκαιμικής Δυναμικής, και Ανάπτυξη Πρότυπης Πλατφόρμας Λογισμικού με στόχο την Αυτό-Διαχείριση του Σακχαρώδη Διαβήτη Αξιοποιώντας Τεχνολογίες Υπολογιστικού Νέφους και Φορητών Συσκευών (Cloud και Mobile Computing)

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

του

ΣΤΑΥΡΟΥ Ι. ΠΙΤΟΓΛΟΥ

Συμβουλευτική Επιτροπή: Διονύσιος-Δημήτριος Κουτσούρης (Επιβλέπων)
Γεώργιος Ματσόπουλος
Παναγιώτης Τσανάκας

Εγκρίθηκε από την επταμελή εξεταστική επιτροπή την 20η Δεκεμβρίου 2023.

Διονύσιος-Δημήτριος Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Γεώργιος Ματσόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Παναγιώτης Τσανάκας
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Ανδριάνα Πρέντζα
Καθηγήτρια, Πα.Πει.

Θεμιστοκλής Έξαρχος
Αναπλ. Καθηγητής, Ιόνιο Παν.

Αθανάσιος Παναγόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Ευάγγελος Χριστοφόρου
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Δεκέμβριος 2023



.....
Σταύρος Ι. Πιτόγλου

Διδάκτωρ Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου

Copyright © Σταύρος Πιτόγλου, 2023.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

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

Περίληψη

Χρόνιες παθήσεις όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελούν ένα συνεχώς διογκούμενο πρόβλημα για τις σύγχρονες κοινωνίες, ανεξάρτητα από το στάδιο ανάπτυξης και την κοινωνικό-οικονομική τους κατάσταση. Ο ΣΔ ειδικά, σε αντίθεση με άλλες παθήσεις, εμφανίζει αυξημένη δυναμική σε αναπτυσσόμενους και ανεπτυγμένους κοινωνικούς σχηματισμούς, γεγονός που καθιστά την πρόληψη, την αντιμετώπιση και τη διαχείρισή του επείγουσα και επιτακτική.

Από τη οπτική γωνία της βιοϊατρικής τεχνολογίας, μία από τις βασικές προκλήσεις είναι η προσωποποιημένη βραχυπρόθεσμη πρόβλεψη των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο ανθρώπινο αίμα, με σκοπό την πρόληψη της γλυκαιμικής απορρύθμισης και την παροχή μιας επιστημονικά αντικειμενικής βάσης για την έγκαιρη λήψη κατάλληλων αντισταθμιστικών μέτρων. Η διατήρηση της ευγλυκαιμίας, των συγκέντρωσης δηλαδή της γλυκόζης σε επίπεδα εντός φυσιολογικού εύρους, αποτελεί κρίσιμο παράγοντα διαχείρισης της ασθένειας, ειδικά αν λάβει κανείς υπόψη τη σημαντική επιρροή που ασκούν στους εμπλεκόμενους φυσιολογικούς μηχανισμούς καθημερινά συμβάντα όπως η λήψη τροφής, η σωματική άσκηση κλπ.

Όσον αφορά στις μεθόδους μηχανικής μάθησης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τους σκοπούς βραχυπρόθεσμης πρόβλεψης, στην παρούσα εργασία γίνεται μια κριτική ανασκόπηση της υφιστάμενης βιβλιογραφίας και προτείνεται μια συγκεκριμένη μεθοδολογική προσέγγιση η οποία βασίζεται: α) στην υπόθεση πως η χρονοσειρά της συγκέντρωσης της γλυκόζης αποτελεί την υπέρθεση του αποτελέσματος όλων των εμπλεκόμενων ρυθμιστικών και αντιρρυθμιστικών μηχανισμών που επηρεάζουν τους παράγοντες της γλυκαιμικής κατάστασης, β) στη προσωποποιημένη προσέγγιση που προκύπτει από την δυναμική επιλογή και εκπαίδευση μοντέλων των οποίων τα τελικά χαρακτηριστικά διαφέρουν από άτομο σε άτομο, αλλά και για το ίδιο άτομο σε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Επίσης, προτείνεται μια νέα μετρική για την εκτίμηση της προβλεπτικής απόδοσης των μοντέλων, η οποία σε μία ενιαία μαθηματική διατύπωση εμπεριέχει συνδυαστικά στοιχεία αριθμητικής και κλινικής αποτίμησης.

Στα πλαίσια αυτής της προσέγγισης, δημιουργήθηκε μια προσωποποιημένη διαδικασία μοντελοποίησης βασισμένη σε τεχνικές μηχανικής μάθησης, η οποία απέφερε αποτέλεσμα κλινικά συγκρίσιμο με τα αντίστοιχες βέλτιστες ερευνητικές προσπάθειες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, διαθέτοντας ταυτόχρονα μεγάλα περιθώρια βελτίωσης. Η προσπάθεια αυτή φιλοδοξεί να αποτελέσει ένα πιο στέρεο υπόβαθρο για τη μεθοδολογική προσέγγιση στο πρόβλημα της συγκεκριμένης προβλεπτικής μοντελοποίησης και για την κλινική εφαρμογή της σε πραγματικές συνθήκες.

Τέλος, αναπτύχθηκε ένα πρωτότυπο σύστημα συνδυαστικής λειτουργίας υλικού και λογισμικού, το οποίο βασίστηκε σε αρχιτεκτονικές υπολογιστικού νέφους και χρήση φορητών έξυπνων συσκευών, με σκοπό την υλοποίηση της δυναμικής διαδικασίας μοντελοποίησης και βραχυπρόθεσμης πρόβλεψης που προτείνεται και μπορεί να αποτελέσει τη βάση για λύσεις προσωπικής πληροφόρησης καθώς επίσης αυτοματοποιημένων λειτουργιών διαχείρισης όπως, για παράδειγμα, συσκευών τεχνητού παγκρέατος.

Abstract

Chronic diseases such as Diabetes Mellitus (DM) are a constantly growing problem for modern societies, regardless of their stage of development and socio-economic situation. DM in particular, unlike other diseases, displays increased dynamics in developing and developed social formations, which makes its prevention, treatment and management urgent and imperative.

From the point of view of biomedical technology, one of the key challenges is the personalized short-term prediction of glucose concentrations in human blood, in order to prevent glycemic deregulation and provide a scientifically based basis for timely compensatory measures. Maintaining euglycemia, i.e. glucose concentrations around normal levels, is a critical way of managing the disease, especially when one takes into account the significant influence exerted on the involved physiological mechanisms by everyday events such as meal ingestion, physical activity, etc.

Regarding the machine learning methods that can be used for short-term prediction purposes, this dissertation provides a critical review of the existing literature and proposes a specific methodological approach that is based on: a) the assumption that the time series of glucose concentration is the superposition of the result of all the regulatory and counter-regulatory mechanisms that influence glycaemic factors., b) the personalized approach resulting from the dynamic selection and training of models whose final characteristics differ from person to person, but also for the same person in different time periods. Also, a new metric is proposed for estimating the predictive performance of models, which in a single mathematical formulation contains combined elements of numerical and clinical evaluation.

As part of this approach, a personalized modeling process based on machine learning techniques was created, which yielded a result clinically comparable to the corresponding optimal research efforts reported in the literature, while having great margins for improvement. This effort aspires to provide a more solid foundation for the methodological approach to the problem of specific predictive modeling and for its clinical application in real-world conditions.

Finally, a prototype hardware and software combination system was developed, which was based on cloud computing architectures and the use of portable smart devices, in order to implement the dynamic modeling and short-term prediction process proposed and provide the basis for personal information solutions as well as automated management functionalities such as, for example, artificial pancreas devices.

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή είναι αφιερωμένη στον
αείμνηστο Κώστα (Γκιάκα), χωρίς την παρότρυνση του οποίου
δεν θα ξεκινούσε ποτέ αυτό το ταξίδι...



Ευχαριστίες

Κατ' αρχήν θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στο «Δάσκαλό» μου και επιβλέποντα την παρούσα διατριβή, Ομότιμο Καθηγητή Ε.Μ.Π. Δημήτρη Κουτσούρη, για την ανεκτίμητη ευκαιρία, την καθοδήγηση και μια (πολυετή πλέον) αγαστή συνεργασία, καλά εδραιωμένη στην αμοιβαία (θέλω να πιστεύω) εκτίμηση και -φυσικά- στην κοινή μας αγάπη για τον **Ολυμπιακό**.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Ε.Μ.Π. Γιώργο Ματσόπουλο για την εμπιστοσύνη, τη στήριξη και τη συνεργασία του και τον Καθηγητή Ε.Μ.Π. Παναγιώτη Τσανάκα για τη συμμετοχή του στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή. Επίσης, τους καθηγητές Ανδριάντα Πρέντζα (Πα.Πει.), Θεμιστοκλή Έξαρχο (Ιόνιο Παν.), Αθανάσιο Παναγόπουλο (Ε.Μ.Π.) και Ευάγγελο Χριστοφόρου (Ε.Μ.Π.) για τη συμμετοχή τους στην επταμελή εξεταστική επιτροπή.

Από καρδιάς ευχαριστώ τη Δρ Ράνια Πετροπούλου για την αγόγγυστη και ανεκτίμητη υποστήριξη καθώς επίσης και τον Δρ Θάνο Αναστασίου για την άψογη πολύπλευρη συνεργασία, η οποία ελπίζω να συνεχιστεί για πολλά χρόνια ακόμα.

Οφείλω επίσης θερμές ευχαριστίες στη διοίκηση της Computer Solutions, στο Σπύρο, τη Βασιλική και ειδικά στο «μεγάλο αφεντικό» τον κο. Τάσο Παζιάνα για τη στήριξη και την εμπιστοσύνη στα πλαίσια μιας επαγγελματικής σχέσης που, έπειτα από τόσα χρόνια συνεργασίας (φέτος -2023- κλείνουμε τα 20), έχει πλέον προσωπικό-οικογενειακό χαρακτήρα.

Θα ήταν ασυγχώρητη παράλειψη να μην αναφερθώ στην βαθιά ευγνωμοσύνη που οφείλω στην οικογένειά μου, για ό,τι έχω καταφέρει να είμαι και να κάνω μέχρι σήμερα. Στη σύζυγό μου Βούλα, για την αγάπη και την ανοχή της, καθώς επίσης για το μεγάλο βάρος της διαχείρισης της οικογενειακής καθημερινότητας που επωμίζεται, παρέχοντας την αναγκαία συνθήκη χώρου και χρόνου που δίχως αυτή θα ήταν αδύνατο να κυνηγήσω τους στόχους μου. Στα αγόρια μου, Γιάννο και Νικόλα, μόνιμη πηγή έμπνευσης και κίνητρο βελτίωσης, με την ευχή και την ελπίδα, ανεξάρτητα από ποιο μετερίζι θα επιλέξουν να καταστούν χρήσιμοι για τον εαυτό τους και την κοινωνία, να είναι πάντα λάτρεις της επιστήμης και φορείς του ορθού λόγου. Στους γονείς μου Γιάννη και Βαγγελίτσα που φέρουν αντικειμενικά τμήμα της ευθύνης για ό,τι συνιστά σήμερα το άτομό μου και για το ότι με κάνουν να ξεχνώ την ηλικία μου κάνοντας τις νεανίζουσες ανησυχίες και επιδιώξεις μου να φαντάζουν σχεδόν επίκαιρες. Στο θείο -σε ρόλο μεγάλου αδελφού- Τάκη (Δημήτρη) για την συχνά αντι-συμβατική αλλά πάντα αμέριστη και πολύτιμη υποστήριξη.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	5
Abstract	6
Ευχαριστίες.....	8
Περιεχόμενα	9
Ευρετήριο Εικόνων	11
Ευρετήριο Πινάκων.....	12
Πίνακας Συντομεύσεων.....	13
Εισαγωγή.....	14
1 Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ).....	18
1.1 Ορισμός και Ταξινόμησεις	18
1.2 ΣΔ ως Παγκόσμια Υγειονομική Κρίση.....	20
1.3 Σύντομη Ιστορική Αναδρομή.....	22
1.4 Η Φυσιολογική Ομοιόσταση της Γλυκόζης.....	28
1.5 Κιρκάδιοι Ρυθμοί και η Συμβολή τους στο Μεταβολισμό και τη Γλυκαιμική Ομοιόσταση.....	41
1.6 Σωματική Άσκηση και Διαταραχή της Γλυκαιμικής Ομοιόστασης.....	44
2 Διερεύνηση της Επιρροής των Κιρκάδιων Ρυθμών στη Συγκέντρωση Γλυκόζης κατά τη Διάρκεια του 24ώρου	46
2.1 Πηγές Δεδομένων.....	46
2.2 Μεθοδολογία	51
2.3 Αποτελέσματα	53
2.4 Συμπεράσματα.....	58
3 Δημιουργία Μοντέλου Μηχανικής Μάθησης για τη Βραχυπρόθεσμη Πρόβλεψη της Συγκέντρωσης Γλυκόζης στο Πλάσμα.....	59
3.1 Ανασκόπηση της Επιστημονικής Βιβλιογραφίας σχετικά με τις Προσεγγίσεις Μοντελοποίησης	59
3.2 Βασικές Υποθέσεις – Διατύπωση του προς λύση προβλήματος Μηχανικής Μάθησης 74	
3.3 Μεθοδολογία	78
3.4 Αποτελέσματα	92
3.5 Στατιστική Ανάλυση Αποτελεσμάτων, Συμπεράσματα & Συζήτηση	103
4 Mean Adjusted Exponent (MADEX): συνδυάζοντας κοινές μετρήσεις σφάλματος με κλινικές γνώσεις σε έναν μόνο μαθηματικό τύπο για καλύτερη σύγκριση και αξιολόγηση μοντέλων	104
4.1 Γενικά.....	104
4.2 Υφιστάμενες και ευρέως χρησιμοποιούμενες μέθοδοι.....	104

4.3	Mean Adjusted Exponent (MADEX)	105
5	Σύστημα Αυτό-Διαχείρισης του ΣΔ μέσω Συνδυασμού Cloud & Mobile Computing για τη Χρήση Προσωποποιημένων Μοντέλων Μηχανικής Μάθησης.....	109
5.1	Εισαγωγή	109
5.2	Αρχιτεκτονική Συστήματος και Λειτουργική Περιγραφή.....	109
5.3	Υπολογιστικό Νέφος και Ιδιωτικότητα	110
5.4	Οντολογίες.....	112
5.5	Αντικείμενα Συστήματος.....	114
5.6	Προσομοίωση	118
6	Συμβολή της Εργασίας – Μελλοντική Έρευνα - Συμπεράσματα.....	121
	Παράρτημα I: Αποθετήριο Κώδικα.....	123
	Παράρτημα II: MedInfoBook.....	124
	Βιβλιογραφία.....	128

Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 1 Πλήθος ενήλικων (20-79) ατόμων με διαβήτη ανά ηλικιακή ομάδα και εκτιμήσεις πλήθους και επιπολασμού το 2045.....	20
Εικόνα 2 Επιπολασμός διαβήτη μεταξύ ανδρών και γυναικών (20-79 έτη), 2021	21
Εικόνα 3 Δομικές και ενδιάμεσες κοινωνικές παράμετροι σχετικές με την υγεία και την κοινωνική της επίπτωση	22
Εικόνα 4 Ο Πάπυρος Ebers	22
Εικόνα 5 Σημαντικές προσωπικότητες στην Ιστορία του ΣΔ.....	24
Εικόνα 6 Βραβείο Νόμπελ Ιατρικής 1923.....	27
Εικόνα 7 Οδοί πρόσληψης γλυκόζης	29
Εικόνα 8 Μηχανισμοί δράσης κύριων μεταβολικών ρυθμιστών.	30
Εικόνα 9 Η επίδραση των ινκρετινών σε διάφορους ιστούς	34
Εικόνα 10 Μεταγευματική διάθεση γλυκόζης	37
Εικόνα 11 Διάθεση της γλυκόζης στη μεταγευματική κατάσταση.	38
Εικόνα 12 Παραγωγή & Κατανάλωση Γλυκόζης στην Μετααπορροφητική Κατάσταση.....	39
Εικόνα 13 Οι κirkάδιοι χρονιστές.....	42
Εικόνα 14 Ο κεντρικός χρονιστής και η συνεισφορά του στη γλυκαιμική ομοιόσταση.....	43
Εικόνα 15 Παράδειγμα εμφάνισης δεδομένων του OHIO-T1DM dataset μέσω του ενσωματωμένου εργαλείου	49
Εικόνα 16 Παράδειγμα δομής διαμερισματικού μοντέλου	59
Εικόνα 17 Παράδειγμα δομής μοντέλου "μαύρου κουτιού" (νευρωνικό δίκτυο).....	63
Εικόνα 18 Σχηματική αποτύπωση πρόβλεψης.	80
Εικόνα 19 Σχηματική αποτύπωση πρόβλεψης μετά τον μετασχηματισμό του χώρου των ανεξάρτητων μεταβλητών.	84
Εικόνα 20 Παράδειγμα χρονικού κενού μετρήσεων (δεδομένα ασθενή 559).....	87
Εικόνα 21 Βήματα τελικής προετοιμασίας δεδομένων πριν από την εκπαίδευση και επαλήθευση	88
Εικόνα 22 Παράδειγμα One-Hot-Encoding	88
Εικόνα 23 Διαχωρισμός δεδομένων για τις ανάγκες εκπαίδευσης και επαλήθευσης	89
Εικόνα 24 Συγκριτικά γραφήματα (box plots) απόδοσης μοντέλων για διαφορετικά χρονικά παράθυρα και προβλεπτικούς ορίζοντες. (α) Δεδομένα Επαλήθευσης (β) Δεδομένα Δοκιμής σε Πραγματικές Συνθήκες.....	103
Εικόνα 25 Η συμπεριφορά της εξίσωσης MADEX σε σύγκριση με τη ΜΣΕ σε τρεις διαφορετικές περιοχές του φάσματος συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα: υπογλυκαιμία (α), ευγλυκαιμία (β), υπεργλυκαιμία (γ)	106
Εικόνα 26 (a), (b) Clarke's EGAs για τα σενάρια 1 και 2, (c) Περιοχές CEGA's με τις θέσεις των προβλέψεων για τα σενάρια 1 & 2	107
Εικόνα 27 Γραφική σύγκριση του MSE έναντι του MADEX (a) και των αντίστοιχων ριζών RMSE vs RMADEX (b) για τα σενάρια δοκιμής	107
Εικόνα 28 Αρχιτεκτονική πλατφόρμας & Λειτουργικές Ροές	109
Εικόνα 29 Τμήμα καταγραφής (log) διαδικασίας αποστολής μετρήσεων	118
Εικόνα 30 Τμήματα καταγραφής (logs) διαδικασίας υποδοχής & διαχείρισης μετρήσεων..	119
Εικόνα 31 Τμήματα καταγραφής (logs) διαδικασίας παρακολούθησης και υπολογισμού προβλέψεων.....	119
Εικόνα 32 Παράδειγμα γραφικής απεικόνισης πρόσφατων μετρήσεων (μπλε γραμμή) σε συνδυασμό με προβλέψεις (κόκκινη γραμμή).....	120

Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 1 Στατιστικά Στοιχεία ΣΔ 2021-2045	20
Πίνακας 2 Αποδέσμευση (παραγωγή) και απομάκρυνση γλυκόζης στην μετά-απορροφητική κατάσταση και στην κατάσταση παρατεταμένης νηστείας (~60h)	40
Πίνακας 3 Πεδία OHIO-T1DM Dataset.....	48
Πίνακας 4 Χρησιμοποιούμενα διαστήματα εντός της ημέρας	51
Πίνακας 5 Δείγμα Πίνακα Χρονοσειράς.....	51
Πίνακας 6 Στήλες πίνακα βιβλιογραφικής ανασκόπησης	64
Πίνακας 7 Βιβλιογραφία προβλεπτικών μοντέλων Μηχανικής Μάθησης.....	65
Πίνακας 8 Χαρακτηριστικά Χρονοσειρών ως Υπολογιζόμενες Ανεξάρτητες Μεταβλητές... ..	81
Πίνακας 9 Επιμέρους Χρονοσειρές και Αντίστοιχες Ανεξάρτητες Μεταβλητές.....	85
Πίνακας 10 Διαχωρισμός δεδομένων για τις ανάγκες εκπαίδευσης και επαλήθευσης	89
Πίνακας 11 Διαθέσιμοι Αλγόριθμοι Μηχανικής Μάθησης	90
Πίνακας 12 Leaderboard αλγορίθμων	91
Πίνακας 13 Αποτελέσματα Μοντελοποίησης Μηχανικής Μάθησης.....	92
Πίνακας 14 Περιγραφικά στατιστικά αποτελεσμάτων (α. «w»: Χρονικό Παράθυρο, β. «ph»: Προβλεπτικός Ορίζοντας - σε βήματα των 5')	103
Πίνακας 15 Κλειδί συμβόλων που χρησιμοποιούνται στις εξισώσεις 25-28.....	105
Πίνακας 16 Σενάρια Δοκιμών	107
Πίνακας 17 Αποτελέσματα σεναρίων δοκιμών	107
Πίνακας 18 Μετατροπή μέτρησης σε αντικείμενο FHIR.....	118
Πίνακας 19 Endpoints υπηρεσίας υποδοχής μετρήσεων.....	118
Πίνακας 20. MedInfoBook Υποστηριζόμενες προελεύσεις και σχετικοί μηχανισμοί.....	124

Πίνακας Συντομεύσεων

ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης	IVGTT	Intra Venous Glucose Tolerance Test
DM	Diabetes Melitus	OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
ML	Machine Learning	FSIGT	Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test
(R)MADEX	(Root) Mean Adjusted Exponent	ODE	Ordinary Differential Equations
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας	MM	Minimal Model
IDF	International Diabetes Federation	OC	Optimal Control
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young	PDE	Partial Differential Equations
FFA	Free Fatty Acids	DMRAC	Direct Model Reference Adaptive Control
GLUT	Glucose Transporters	AR	Auto-Regression / Auto-Regressive
SGLT	Sodium-Glucose co-Transporters	GBM	Gradient Boosting Machine
IRS	Insulin Receptor Substrate	ΔΕ	Διασταυρούμενη Επικύρωση
ATP	Adenosine Triphosphate	CV	Cross Validation
GIP	Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide	EGA	Error Grid Analysis
GLP	Glucagon-Like Peptide	(R)MSE	(Root) Mean Squared Error
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate	MAE	Mean Absolute Error
DPP	Dipeptidyl Peptidase	CORE	COnsolidation and Routing Engine
SCN	Suprachiasmatic Nucleus	PHR	Personal Health Record
ΥΧΠ	Υπερχιασματικός Πυρήνας	JWT	JSON Web Tokens
BAT	Brown Adipose Tissue	VLDL	Very-Low-Density Lipoprotein
WAT	White Adipose Tissue	EGP	Endogenous Glucose Production
ARC	Arcuate Nucleus	CGM	Continuous Glycose Monitoring
DMH	Dorsomedial Hypothalamus	GSR	Galvanic Skin Response
HPA	Hypothalamus– Pituitary–Adrenal	XML	Extensible Markup Language
PVN	Paraventricular Nucleus	ANOVA	Analysis of Variance
SPZ	Subparaventricular Zone	SD	Standard Deviation
VLPO	Ventrolateral Preoptic Nucleus	BG	Blood Glucose
TIR	Time In Range	IRS	Insulin Receptor Substrate
ATP	Adenosine triphosphate	NAD(H)	Nicotinamide adenine dinucleotide

Εισαγωγή

Κάθε διδακτορική διατριβή φιλοδοξεί να εγκατασταθεί έστω και σαν αγνό φως στο στερέωμα όπου λάμπουν εκτυφλωτικά τα άγρια δαιμόνια του Νεύτωνα και του Όιλερ, που για κάθε νέο και πρωτοείδωτο πρόβλημα δημιουργούσαν νέα γνωστικά εργαλεία, τα οποία χρησιμοποιούμε ακόμα και σήμερα. Στο βαθμό που οι ιδέες, οι σκέψεις, οι έννοιες και οι συσχετίσεις τους, οι επιστημονικές υποθέσεις έχουν στην αρχή εμπνευστές και εφευρέτες και ύστερα, για όσο έχουν πρακτική αξία (και κάποιες φορές εις το διηνεκές), χρήστες, ευγενής προσπάθεια και ευσεβής πόθος κάθε λειτουργού της επιστήμης, από όποιο μετερίζι και αν την υπηρετεί, είναι να προσθέσει οπτικές, ιδέες και εργαλεία στο οπλοστάσιο της ανθρωπότητας για τη χειραφέτησή της μέσα στο αέναο διαλεκτικό (κατά τον εγγελιανό ορισμό) γίνεσθαι λύσης των αντιφάσεων της κοινωνικής εξέλιξης.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι μια μάστιγα με διαστάσεις επιδημίας, ένα ανησυχητικό υποπροϊόν της εκθετικής ανάπτυξης και της απότομης ευημερίας του ανθρώπινου είδους, όπως αυτή ξεδιπλώνεται τους τελευταίους 4,5 αιώνες στον απόηχο του Διαφωτισμού και των τεσσάρων βιομηχανικών επαναστάσεων που ακολούθησαν. Στο σιωπηλό και θανατηφόρο αυτό εχθρό αντιτάσσεται, εδώ και δεκαετίες, μια διεπιστημονική στρατιά η οποία καταπιάνεται με την κατανόηση και την αποτελεσματική αντιμετώπισή του. Στον τομέα της βιοϊατρικής τεχνολογίας, μία από τις κυριότερες αντίστοιχες προσπάθειες είναι η δημιουργία μοντέλων των οποίων η προβλεπτική ακρίβεια μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την έγκαιρη, αποτελεσματική και κατά το δυνατόν αυτοματοποιημένη απόκριση στις προκλήσεις που θέτει η ασθένεια σε όλο το φάσμα των επιπέδων όπου δίνεται η μάχη, από το ατομικό και βραχυπρόθεσμο, μέχρι την μακροπρόθεσμη θεώρηση με όρους δημόσιας υγείας. Η παρούσα εργασία ασχολείται με την προσωποποιημένη βραχυπρόθεσμη πρόβλεψη των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο ανθρώπινο αίμα, με σκοπό την παροχή μιας στέρεας βάσης για την έγκαιρη λήψη αντισταθμιστικών μέτρων στις περιπτώσεις που πληρούνται οι προϋποθέσεις για την διατάραξη της φυσιολογικά ανεκτής ισορροπίας, η διατήρηση της οποίας αποτελεί κρίσιμο παράγοντα διαχείρισης της ασθένειας, και τη μετατροπή της από θανατική καταδίκη μέχρι και τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, σε μια πλήρως διαχειρίσιμη και ακίνδυνη κατάσταση στο αμεσότερο δυνατό μέλλον. Στο ερευνητικό αυτό πεδίο υπάρχει ήδη πλούσια βιβλιογραφία, ενδεικτική της σοβαρότητας του προβλήματος, της αξίας της αντιμετώπισής του και της εκτεταμένης ήδη αναλωθείσας προσπάθειας, στην οποία η παρούσα εργασία φιλοδοξεί να προσθέσει έστω και την ελάχιστη αξία.

Στο υπόβαθρο των βασικών υποθέσεων αυτής της διατριβής έτσι όπως παρατίθενται στο υποκεφάλαιο §3.2 υπάρχουν μια σειρά από επιστημολογικές υποθέσεις οι οποίες δεν μπορούν παρά να έχουν φιλοσοφικό περιεχόμενο. Ακολουθώντας τη μακρά παράδοση του θετικισμού λαμβάνονται ως δεδομένα: α) η βασική αρχή της αιτιοκρατίας, η άρρηκτη σχέση δηλαδή μεταξύ αιτίου και αιτιατού, η καθολική αιτιώδης συνάφεια των φαινομένων. Σε αυτό το φως κινείται η λογική της σχέσης μεταξύ εξαρτημένων και ανεξάρτητων μεταβλητών, της θεωρητικά νομοτελειακής δυνατότητας να αποκτήσουμε μια σαφή εικόνα (να υπολογίσουμε ή/και να προβλέψουμε) την τιμή μιας εξαρτημένης μεταβλητής, εάν γνωρίζουμε τις τιμές των ανεξάρτητων μεταβλητών με τις οποίες την συνδέει αιτιώδης σχέση και τη μαθηματική διατύπωση που περιγράφει τη σχέση αυτή¹, β) η πρακτική αξία του επαγωγικού λογισμού σαν

¹ Η μαθηματική αποτύπωση της σχέσης που υποτίθεται στη συγκεκριμένη διατριβή παρατίθεται στην παράγραφο §3.3.1.

καθοριστική κατηγορία της επιστημονικής μεθόδου με καθοριστική συμβολή στην πρόοδο του ανθρώπινου είδους.

Χρησιμοποιώντας τα λόγια του Αριστοτέλη²: «[...] Από την αίσθηση δημιουργείται η μνήμη, και από την επαναλαμβανόμενη μνήμη του ίδιου πράγματος, η εμπειρία. Από την εμπειρία τώρα, δηλαδή από την ολότητα του καθ' όλου που ακινητοποιείται στην ψυχή – το ένα σε σχέση με τα πολλά, αυτό που ίδιο ενυπάρχει μέσα σε όλα εκείνα τα πολλά δημιουργείται η αρχή της τέχνης και της επιστήμης.[...] Είναι λοιπόν φανερό ότι κατ' ανάγκη γνωρίζουμε τις πρώτες αρχές διά της επαγωγής. Γιατί η αίσθηση με τον τρόπο αυτό δημιουργεί μέσα μας το καθολικό[...]». Η πρακτική της Μηχανικής Μάθησης σαν μέθοδος πρόβλεψης, ταξινόμησης ή λήψης αποφάσεων, θεμελιώνεται αναπόφευκτα πάνω στις δύο αυτές παραδοχές, ήτοι, την ύπαρξη γενικών αιτιωδών σχέσεων και τη δυνατότητα προσέγγισής τους με βάση την εξέταση των ειδικών τους περιπτώσεων. Αυτό, μάλιστα, ισχύει σε βαθμό που, θα μπορούσε κανείς με ασφάλεια να δηλώσει πως κάθε αντίστοιχη εφαρμογή κρύβει στην ουσία της την, πολλές φορές σιωπηρή ή ασύνειδη αποδοχή της αλήθειας των παραδοχών αυτών.

Η διάρθρωση της συγκεκριμένης διατριβής έχει ως εξής: Στο πρώτο κεφάλαιο παρατίθεται το κλινικό υπόβαθρο της φυσιολογίας και της της παθολογίας του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ), στο βαθμό που η συγκεκριμένη εργασία έχει ως στόχο να προσθέσει οπτική και εργαλεία στην ήδη εκτεταμένη προσπάθεια εύρεσης τεχνολογικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση - διαχείριση ενός από τα μεγαλύτερα προβλήματα δημόσιας υγείας που αντιμετωπίζουν οι σύγχρονες κοινωνίες. Τον ορισμό και την ταξινόμηση των διαφορετικών μορφών που παίρνει ο ΣΔ σύμφωνα με τους αρμόδιους παγκοσμίως υγειονομικούς οργανισμούς ακολουθούν στοιχεία σχετικά με την τρέχουσα και την αναμενόμενη εξάπλωση του στα επόμενα χρόνια , στοιχεία σχετικά με την οικονομική επιβάρυνση την οποία κατάγει στις κοινωνίες που μαστίζει, καθώς και μια τεκμηρίωση για το βαθμό στον οποίο αποτελεί αφ' ενός ένδειξη, αφ' ετέρου παράγοντα όξυνσης των ήδη υφιστάμενων κοινωνικών ανισοτήτων. Ακολουθεί μια σύντομη ιστορική αναδρομή σχετική με την προσπάθεια κατανόησης και αντιμετώπισης του διαβήτη, η οποία έχει τη δική της ξεχωριστή σημασία και θέση μέσα στην εργασία στο βαθμό που αποτελεί μαρτυρία: i) της -προϊόντος του χρόνου- επιστημονικής προόδου μέσα από την (πολλές φορές «επαναστατική» εναλλαγή των επιστημονικών «παραδειγμάτων» παραπέμποντας στην επιστημολογική προσέγγιση του *Thomas Kuhn* (1922 – 1996 μ.Χ.) [1] καθώς επίσης ii) προς επίρρωση της αντιστροφής της -συχνά υποτιθέμενης- αιτιώδους σχέσης μεταξύ της επιστημονικής προόδου και της κοινωνικής χειραφέτησης παρέχοντας ιστορική βάση στην υπόθεση πως οι κοινωνικές αλλαγές βασίζονται στα επιτεύγματα της επιστημονικής προόδου και τα ακολουθούν, στη βάση μιας κοσμοϊστορικής διαδικασίας που ταιριάζει στον ορισμό που δίνει ο *Immanuel Kant* (1724-1804 μ.Χ.) στο Διαφωτισμό: «[...] η έξοδος τον ανθρώπου από την ανωριμότητά του για την οποία ευθύνεται ο ίδιος. [...]» [2]. Στη συνέχεια παρατίθεται μια σφαιρική εικόνα του σημερινού επιπέδου γνώσης σχετικά με τους μηχανισμούς οι οποίοι εμπλέκονται στη διαχείριση των ροών της γλυκόζης στον ανθρώπινο οργανισμό, μέσα από την οποία διαφαίνεται η θαυμαστή εξελικτική διαδικασία που οδηγεί σε εξαιρετικά αποτελεσματικούς ομοιοστατικούς μηχανισμούς, καθώς επίσης η χαοτικού τύπου πολυπλοκότητα των μηχανισμών αυτών, η οποία εξηγεί εν μέρει τη διαδικασία διατάραξης της ευστάθειας της επιθυμητής ισορροπίας (παθολογία) και παρέχει αποδεικτικό βάρος στις υποθέσεις α) της περιορισμένης προβλεπτικής αξίας των κλασικών απλοποιημένων μοντέλων συστημικής δυναμικής και β) της αναγκαιότητας προσωποποιημένης αντιμετώπισης και προσέγγισης στο πρόβλημα της πρόβλεψης³. Ειδική μνεία στο τέλος του πρώτου κεφαλαίου

² Αναλυτικά Ύστερα (10024 κ.ε.)

³ όπως οι υποθέσεις αυτές αναλυτικά παρατίθενται στο υποκεφάλαιο § 3.2.

δίνεται στην τρέχουσα γνώση όσον αφορά στον τρόπο με τον οποίο επηρεάζονται οι μεταβολικές διαδικασίες γενικά και η διαχείριση των ροών της γλυκόζης ειδικότερα, α) από τους κερκάρδιους ρυθμούς, τους μηχανισμούς δηλαδή στον ανθρώπινο οργανισμό που δρουν ρυθμιστικά σε σχέση με την τρέχουσα ώρα της ημέρας και β) από τη διαδικασία της σωματικής άσκησης, η οποία, όπως αποδεικνύεται, κατέχει ειδικό ρόλο στην προβληματική διαχείρισης του διαβήτη στο βαθμό που αφενός αποτελεί ανεκτίμητο βοηθητικό εργαλείο και ταυτόχρονα εμπεριέχει τον κίνδυνο εξαιρετικά σοβαρών επιπλοκών.

Το δεύτερο κεφάλαιο αποτελεί πειραματική διερεύνηση της επιρροής του κερκάρδιου ρυθμού στη μέση τιμή της συγκέντρωσης της γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος των ασθενών οι οποίοι αποτελούν τα υποκείμενα των δεδομένων που χρησιμοποιούνται στην τρέχουσα εργασία⁴. Η στατιστική ανάλυση επί των δεδομένων αυτών: α) συνάδει με την αναμενόμενη μέση συμπεριφορά όπως αυτή προκύπτει από τους μηχανισμούς που παρατίθεται στο πρώτο κεφάλαιο και β) παρέχει εμπειρική τεκμηρίωση στην υπόθεση της διαφοράς των λεπτομερειών λειτουργίας των μεταβολικών μηχανισμών από άτομο σε άτομο και συνεπάγεται στην αξίωση για προσωποποιημένη προσέγγιση σε κάθε είδους προβλεπτική μοντελοποίηση η οποία φιλοδοξεί να έχει κλινική αξία σε πραγματικές συνθήκες.

Το τρίτο κεφάλαιο αποτελεί το κύριο ερευνητικό έργο της παρούσας διατριβής και αφορά στην ανάπτυξη ενός καινοτόμου μοντέλου βραχυπρόθεσμης πρόβλεψης της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο ανθρώπινο αίμα χρησιμοποιώντας τεχνικές μηχανικής μάθησης. Η διαδικασία της μοντελοποίησης βασίζεται σε μια σειρά από υποθέσεις οι οποίες διαφοροποιούν την ακολουθούμενη προσέγγιση από μεγάλο τμήμα της υφιστάμενης βιβλιογραφίας με στόχο τον καθορισμό ενός επιστημολογικού πλαισίου ερευνητικής προσέγγισης της μοντελοποίησης του διαβήτη, το οποίο θα δώσει τη δυνατότητα σε μελλοντικές επιστημονικές προσπάθειες να έχουν μεγαλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα. Οι υποθέσεις αυτές δοκιμάζονται στην τρέχουσα εργασία μέσω της ανάπτυξης ενός πλαισίου αξιοποίησης των τεχνικών της μηχανικής μάθησης, το οποίο μοντελοποιεί σε πραγματικό χρόνο και με προσωποποιημένο τρόπο τη χρονοσειρά της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο ανθρώπινο αίμα ώστε να παράγει σε κάθε χρονική στιγμή χρήσιμη και αξιόπιστη κλινικά βραχυπρόθεσμη πρόβλεψη. Είναι σημαντικό να διαχωρίσει κανείς ως 2 ανεξάρτητες κατηγορίες της εργασίας το επιστημολογικό πλαίσιο ως σειρά βασικών υποθέσεων και την τρέχουσα υλοποίηση του μοντέλου που παρουσιάζεται. Κύριος στόχος του πρώτου είναι η περιγραφή μιας γενικής προσέγγισης η οποία θα δώσει τη δυνατότητα σε μελλοντικές ερευνητικές προσπάθειες να έχουν όλο και μεγαλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα ενώ το δεύτερο αποτελεί στην ουσία ένα «Proof-Of-Concept».

Για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των μοντέλων που δοκιμάστηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, εκτός από τις δόκιμες τεχνικές ποσοτικοποίησης της ακρίβειας των προβλέψεων χρησιμοποιήθηκε και μια νέα μαθηματική μετρική, η οποία αναπτύχθηκε στα πλαίσια της διατριβής και η οποία παρουσιάζεται αναλυτικά στο τέταρτο κεφάλαιο. Η μετρική αυτή υπό το όνομα Mean Adjusted Exponent (MADEX) φιλοδοξεί να συμπεριλάβει σε μια συγκεκριμένη μαθηματική φόρμουλα αφ' ενός την κλασική πρακτική ποσοτικοποίησης των αποκλίσεων της πρόβλεψης από την αληθή – αναμενόμενη τιμή, αφ' ετέρου τη γνώση που προκύπτει από την κλινική αξιολόγηση κατά περίπτωση της απόκλισης αυτής⁵.

⁴ όπως αυτά περιγράφονται στο υποκεφάλαιο § 2.1.

⁵ η οποία στην υφιστάμενη βιβλιογραφία συνήθως λαμβάνει χώρα με οπτικό μη αυτόματο το τρόπο

Στο πέμπτο κεφάλαιο της εργασίας το προαναφερόμενο πλαίσιο και τα αποτελέσματα των πειραματικών διεργασιών χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν ένα ολοκληρωμένο σύστημα παρακολούθησης και προσωποποιημένης βραχυπρόθεσμης πρόβλεψης το οποίο υλοποιείται με συνδυασμό χρήσης εφαρμογών κινητών συσκευών και υπηρεσιών υπολογιστικού νέφους.

Στο ακροτελεύτιο κεφάλαιο περιλαμβάνεται μια κριτική απολογιστική αποτίμηση όσον αφορά στη συμβολή της παρούσας εργασίας στο γενικότερο επιστημονικό πεδίο αναφοράς της, καθώς επίσης αναφορά σε μελλοντικές ερευνητικές προσπάθειες οι οποίες μπορούν να χτιστούν με υπόβαθρο τα αποτελέσματα της.

Τέλος, τα παραρτήματα περιλαμβάνουν αναφορές στο επίσημο αποθετήριο κώδικα της διατριβής καθώς επίσης στον διαδικτυακό προσωπικό ιατρικό φάκελο MedInfoBook®.

1 Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)

1.1 Ορισμός και Ταξινομήσεις

Με τον όρο «Σακχαρώδης Διαβήτης» (ΣΔ) περιγράφεται ομάδα μεταβολικών διαταραχών με κύριο προσδιοριστικό χαρακτηριστικό την -εκτός φυσιολογικού εύρους- υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία) κατά την απουσία ρύθμισης/θεραπείας. Η ετερογενής του αιτιοπαθολογία περιλαμβάνει ανωμαλίες στην έκκριση ή/και τη δράση της ορμόνης ινσουλίνης, καθώς επίσης διάφορες διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, του λίπους και των πρωτεϊνών. Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της νόσου περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, την εμφάνιση διαφόρων μορφών μικροαγγειοπάθειας όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια (στο περιφερικό νευρικό σύστημα). Τα άτομα με ΣΔ διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση μιας σειράς άλλων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής, της περιφερικής αρτηριακής και της εγκεφαλοαγγειακής νόσου (μακροαγγειοπάθειες), της παχυσαρκίας, του καταρράκτη, της στυτικής δυσλειτουργίας και της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου. Διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για την προσβολή από ορισμένες μολυσματικές ασθένειες, όπως η φυματίωση [3].

Ο ΣΔ εμφανίζεται με μια σειρά χαρακτηριστικών συμπτωμάτων, που περιλαμβάνουν πολουρία, έντονη δίψα, απώλεια βάρους και θόλωση της όρασης. Παρουσιάζει επίσης και πιο κλινικά σοβαρές εκδηλώσεις από τις οποίες ξεχωρίζει η κετοξέωση, η οποία προκαλεί αφυδάτωση, και, ελλείψει αποτελεσματικής θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε κώμα, ακόμα και στο θάνατο. Με δεδομένο πως, σε πολλές περιπτώσεις (όπως π.χ. στο ΣΔ Τύπου 2), λόγω του αργού ρυθμού με τον οποίο επέρχεται η επιδείνωση στη γλυκαιμική ισορροπία, τα συμπτώματα δεν είναι εμφανή, ελλοχεύει ο κίνδυνος, ελλείψει εργαστηριακού βιοχημικού ελέγχου, να προκληθούν παθολογικές λειτουργικές αλλοιώσεις και να εμφανιστούν επιπλοκές λόγω της παρατεταμένης (και αδιάγνωστης) υπεργλυκαιμίας. Σημαντικό ποσοστό (30-80%, ανάλογα με τη χώρα) των περιπτώσεων ασθενών με ΣΔ εκτιμάται πως παραμένουν χωρίς διάγνωση [3], [4].

Παρότι η υπεργλυκαιμία είναι ο χαρακτηριστικός κοινός παρονομαστής όλων των διαφορετικών τύπων ΣΔ, το γεγονός ότι η αιτιολογία, οι υφιστάμενοι παθογόνοι μηχανισμοί και η θεραπευτική διαχείριση παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ διαφορετικών περιπτώσεων ασθενών, δημιουργεί την ανάγκη για ένα σύστημα ταξινόμησης, το οποίο θα μπορεί να χρησιμοποιηθεί α) για να κατευθύνει τη διαδικασία της κλινικής απόφασης, β) να συστηματοποιήσει την έρευνα επί της αιτιοπαθολογίας, γ) να παρέχει βάση για επιδημιολογικές μελέτες. Η πλέον πρόσφατη ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το ΣΔ, παρότι -ομολογουμένως- δεν καλύπτει πλήρως αυτήν την τριπλή στοχοθεσία, και με δεδομένο πως κάποιοι τύποι ΣΔ είναι εξαιρετικά δύσκολο να ταξινομηθούν, περιλαμβάνει τις εξής κατηγορίες[3]:

Τύπος Διαβήτη	Σύντομη περιγραφή
ΣΔ Τύπου 1 / I	Χαρακτηρίζεται από την (κυρίως ανοσοδιαμεσολαβούμενη) καταστροφή των β-κυττάρων και την απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης. Εμφανίζεται πιο συχνά κατά την παιδική ηλικία και την πρώιμη ενηλικίωση.

Τύπος Διαβήτη	Σύντομη περιγραφή
ΣΔ Τύπου 2 / II	Πρόκειται για τον πιο κοινό τύπο. Αφορά δυσλειτουργία των β-κυττάρων και αντίσταση στην ινσουλίνη σε διάφορους βαθμούς και είναι συνήθως συνδεδεμένος με το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία.
Υβριδικές μορφές διαβήτη	
Αργά εξελισσόμενος, ανοσοδιαμεσολαβούμενος διαβήτης ενηλίκων (Slowly evolving, immune-mediated diabetes of adults)	Παρόμοιος με τον αργά εξελισσόμενο τύπο 1 σε ενήλικες, αλλά πιο συχνά έχει χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, ένα μόνο αυτο-αντίσωμα GAD και διατηρεί μεγαλύτερη λειτουργία των β-κυττάρων. Γνωστός και ως Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA)
Διαβήτης τύπου 2 επιρρεπής σε κέτωση (Ketosis-prone type 2 diabetes)	Παρουσιάζεται με κέτωση και ανεπάρκεια ινσουλίνης, χωρίς να απαιτεί χορήγηση ινσουλίνης κατά την εξέλιξή του. Εμφανίζει συχνά επεισόδια κέτωσης, τα οποία δεν είναι ανοσοδιαμεσολαβούμενα
Άλλες ειδικές μορφές	
Μονογονικός διαβήτης⁶-Μονογονιδιακά ελαττώματα της λειτουργίας των Β-κυττάρων (Monogenic diabetes - Monogenic defects of β-cell function)	Προκαλείται από συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις, συγκεκριμένα από ένα ελλαττωματικό γονίδιο, που σχετίζεται με την διαφοροποίηση των β-κυττάρων του παγκρέατος. Έχει αρκετές κλινικές εκδηλώσεις που απαιτούν διαφορετική θεραπεία, μερικές που εμφανίζονται στη νεογνική περίοδο, άλλες σε νεαρούς ενήλικες
Μονογονικός διαβήτης⁶-Μονογονιδιακά ελαττώματα στη δράση της ινσουλίνης (Monogenic diabetes - Monogenic defects in insulin action)	Προκαλείται από συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις (συνήθως στο γονίδιο της ινσουλίνης) και έχει χαρακτηριστικά σοβαρής αντίστασης στην ινσουλίνη χωρίς απαραίτητα συνθήκη παχυσαρκίας. Ο διαβήτης αναπτύσσεται όταν τα β-κύτταρα δεν μπορούν πλέον να αντισταθμίσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη.
Ασθένειες του εξωκρινούς παγκρέατος (Diseases of the exocrine pancreas)	Υπό τον τύπο αυτό ομαδοποιούνται διάφορες καταστάσεις που επηρεάζουν το πάγκρεας και μπορεί να οδηγήσουν σε υπεργλυκαιμία (τραύμα, όγκος, φλεγμονή κλπ.)
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος (Endocrine disorders)	Εμφανίζεται σε ασθένειες που παρουσιάζουν υπερβολική έκκριση ορμονών που είναι ανταγωνιστές ινσουλίνης
Προκαλούμενος από φάρμακα ή χημικά (Drug- or chemical-induced)	Προκαλείται από ορισμένα φάρμακα και χημικές ουσίες που επηρεάζουν την έκκριση ή τη δράση της ινσουλίνης. Μερικά μπορούν να καταστρέψουν τα β-κύτταρα
Διαβήτης σχετιζόμενος με λοίμωξη (Infection-related diabetes)	Υπό τον τύπο αυτό ομαδοποιείται η δράση ορισμένων ιών, που έχουν συσχετιστεί με την άμεση καταστροφή των β-κυττάρων
Σπάνιες ειδικές μορφές ανοσοδιαμεσολαβούμενου διαβήτη (Uncommon specific forms of immune-mediated diabetes)	Συνδέεται με σπάνιες ανοσοδιαμεσολαβούμενες ασθένειες
Άλλα γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με διαβήτη (Other genetic syndromes associated with diabetes)	Προκαλείται από διάφορες γενετικές διαταραχές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες που ενοχοποιούνται για την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη
Υπεργλυκαιμία διαγνωσθείσα πρώτη φορά κατά την εγκυμοσύνη	
Σακχαρώδης διαβήτης κύησης (Gestational diabetes mellitus)	Περιγράφει την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας (κάτω από τα διαγνωστικά όρια) κατά την εγκυμοσύνη
Σακχαρώδης διαβήτης κατά την εγκυμοσύνη (Diabetes mellitus in pregnancy)	Πρόκειται για τον διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2 που διαγνώστηκε για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

⁶ Ο Μονογονικός Διαβήτης, καθώς εμφανίζεται πριν τα 25 έτη, ονομάζεται νεανικός διαβήτης ώριμης ηλικίας (Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)).

1.2 ΣΔ ως Παγκόσμια Υγειονομική Κρίση

1.2.1 Επιπολασμός (prevalence)

Ο ΣΔ είναι μια σημαντική παγκόσμια πρόκληση για την υγεία και ο επιπολασμός της αυξάνεται ραγδαία παγκοσμίως. Ακολουθώς παρατίθενται ορισμένα βασικά επιδημιολογικά δεδομένα και προβλέψεις σχετικά με τον επιπολασμό του ΣΔ σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation – IDF)[5]:

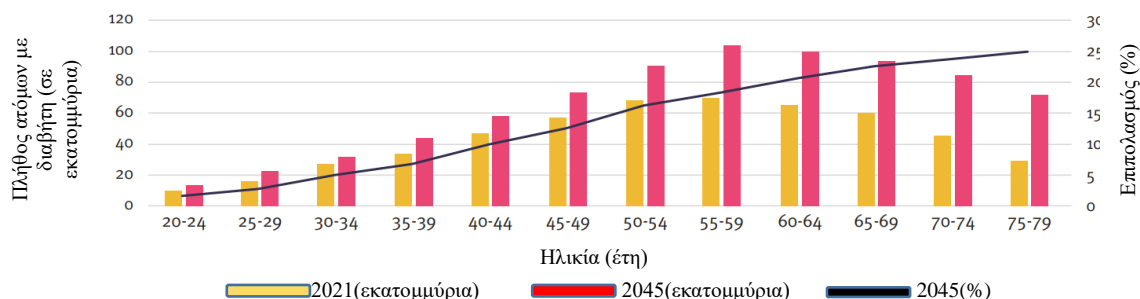
- Το 2021 υπήρχαν περίπου 537 εκατομμύρια ενήλικες (20-79 ετών) με ΣΔ, αντιπροσωπεύοντας το 10.5% του παγκόσμιου πληθυσμού σε αυτό το ηλικιακό εύρος. Ο αριθμός αυτός αναμένεται να ανέλθει σε 634 εκατομμύρια (11,3%) έως το 2030 και σε 783 εκατομμύρια(12,2%) έως το 2045 (Εικόνα 1).
- Ο επιπολασμός του διαβήτη ποικίλλει ευρέως μεταξύ των περιοχών του πλανήτη, κυρίως στον άξονα της κοινωνικό-οικονομικής κατάστασης (Πίνακας 1), παρέχοντας έτσι πεδίο χρήσιμων υποθέσεων όσον αφορά στους γενεσιουργούς αλλά και επιβαρυντικούς παράγοντες εξάπλωσης της νόσου.

Πίνακας 1 Στατιστικά Στοιχεία ΣΔ 2021-2045

(α. Στάθμιση με βάση εθνικούς πληθυσμούς για το συγκεκριμένο έτος, β. Στάθμιση με βάση τον παγκόσμιο πληθυσμό για το συγκεκριμένο έτος)

Εισοδηματική ταξινόμηση (Παγκόσμια Τράπεζα)	Χώρες Υψηλού Εισοδήματος	Πλήθος ανθρώπων με ΣΔ (εκατομμύρια)		Επιπολασμός (prevalence) %		Συγκριτικός Επιπολασμός (comparative prevalence) %	
		2021	2045	2021	2045	2021	2045
		Χώρες Μεσαίου Εισοδήματος	414.0	623.3	10.8%	13.1%	10.5%
Χώρες Χαμηλού Εισοδήματος	18.7	42.2	5.5%	6.1%	6.7%	7.0%	
		536.6	783.2	10.5%	12.2%	9.8%	11.2%

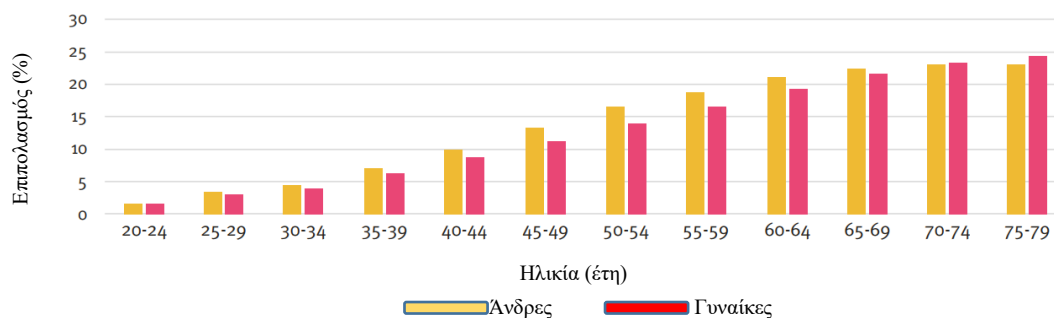
- Ο ΣΔ τύπου 2 ευθύνεται για την πλειοψηφία των περιπτώσεων παγκοσμίως. Το 2019, το 90% των ασθενών ενηλίκων ήταν περιπτώσεις τύπου 2.
- Ο επιπολασμός αυξάνεται με την ηλικία και είναι υψηλότερος στους άνδρες παρά στις γυναίκες (10,8% και 10,2% αντίστοιχα, Εικόνα 2). Το 2021, υπήρχαν 17,7 εκατομμύρια περισσότεροι άνδρες από γυναίκες που ζούσαν με διαβήτη.



Εικόνα 1 Πλήθος ενήλικων (20-79) απόμων με διαβήτη ανά ηλικιακή ομάδα και εκτιμήσεις πλήθους και επιπολασμού το 2045

- Η ασθένεια μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες επιπλοκές, όπως καρδιαγγειακή νόσο, νεφρική νόσο, οφθαλμική νόσο και ακρωτηριασμό κάτω άκρων. Το 2021, προκάλεσε 6.7 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως εντός του ηλικιακού εύρους 20-79, το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό 12.2% της συνολικής θνησιμότητας σε αυτήν την ηλικιακή

κατηγορία. Περίπου το ένα τρίτο (32,6%) όλων των σχετιζόμενων θανάτων συμβαίνουν σε άτομα που βρίσκονται σε ηλικία εργασίας (<60), αντιστοιχώντας στο 11,8% των συνολικών παγκόσμιων θανάτων.



Εικόνα 2 Επιπολασμός διαβήτη μεταξύ ανδρών και γυναικών (20-79 έτη), 2021

1.2.2 Οικονομική επιβάρυνση

Ο ΣΔ επιβάλλει σημαντική οικονομική επιβάρυνση στα άτομα, τις οικογένειες, τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και την κοινωνία στο σύνολό της [6]–[8]. Το 2021, ο IDF εκτίμησε ότι οι παγκόσμιες δαπάνες για την υγειονομική περίθαλψη για τον διαβήτη ανήλθαν σε 966 δισεκατομμύρια δολάρια⁷, από 232 δισεκατομμύρια δολάρια το 2007, εμφανίζοντας αύξηση 316% μέσα σε περίπου 15 χρόνια.

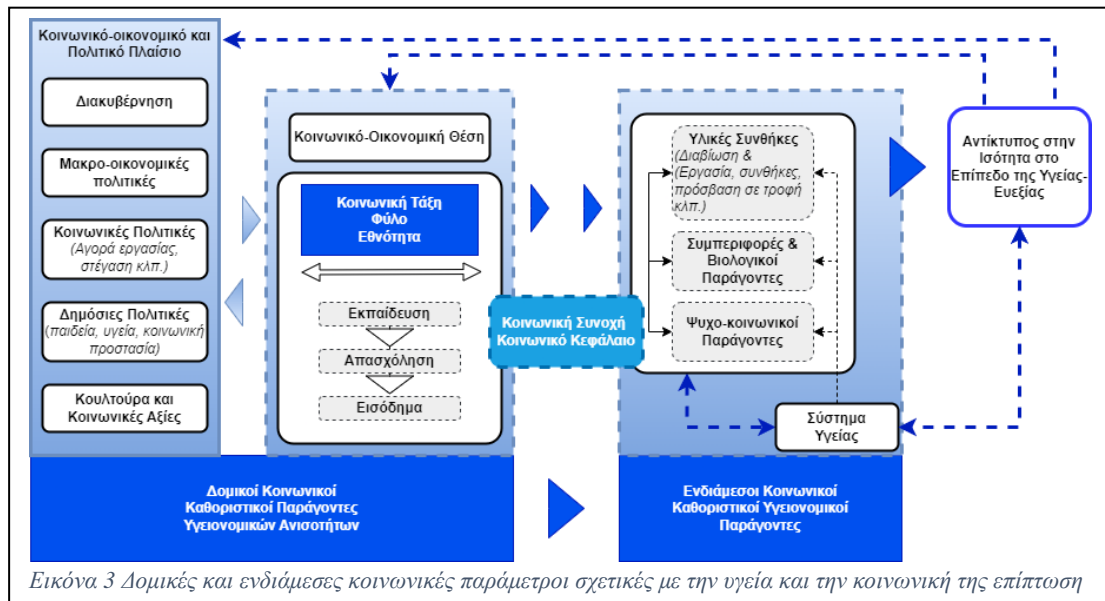
Οι ανισοροπίες στην αγορά υγείας αποτελούν μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις που πρέπει να ξεπεραστούν κατά την επανεξέταση των συστημάτων υγείας, κυρίως λόγω των ανισοτήτων που υπάρχουν σε αντίθεση με τις διαθέσιμες υπηρεσίες υγείας έναντι των απαιτήσεων που απαιτούνται από τις επιδημιολογικές αλλαγές. Καθώς τα έργα μεταρρύθμισης της υγείας προχωρούν, το κόστος παροχής υπηρεσιών μόνο για την κάλυψη περιπτώσεων νοσοκομειακών εισαγωγών λόγω χρόνιων εκφυλιστικών ασθενειών θα είναι υψηλότερο σε σχέση με το κόστος παροχής υπηρεσιών στη ζήτηση εξωτερικών ασθενών και περιπτώσεων εισαγωγών μολυσματικών ασθενειών. Έτσι, η οικονομική επίπτωση στην παραγωγή υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης για τις βραχυπρόθεσμες, μεσοπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες απαιτήσεις [9], [10] αναμένεται να είναι τεράστια.

1.2.3 Ο ΣΔ ως παράγοντας κοινωνικής ανισότητας

Παρά τις εξελίξεις στην τεχνολογία και την επιστήμη, ο ΣΔ παραμένει μια κοινωνική πρόκληση επειδή η διαδικασία και η συνέπεια της ανάπτυξης της νόσου έχουν τις ρίζες τους στο ίδιο το πλαίσιο της ανθρώπινης συμπεριφοράς και των εμπειριών της ζωής. Πράγματι, συσσωρευμένα στοιχεία επιβεβαίωσαν ότι το βάρος της νόσου κατανέμεται άνισα σε πληθυσμούς και χώρες [11].

Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει πειστικά ότι το βάρος της νόσου του διαβήτη κατανέμεται δυσανάλογα σε όλη την κοινωνία, επειδή η επίπτωση, θνησιμότητα, και η νοσηρότητα του διαβήτη επηρεάζονται από τους κοινωνικοοικονομικούς και περιβαλλοντικούς καθοριστικούς παράγοντες του διαβήτη [12], [13]. Στην Εικόνα 3 παρουσιάζονται οι οδοί επίδρασης των δομικών κοινωνικών παραμέτρων (κοινωνικό-οικονομική κατάσταση μέσα από το τρίπτυχο εκπαίδευση-επάγγελμα-εισόδημα σε όποιο βαθμό αυτό επηρεάζεται από έμφυλους ή φυλετικούς παράγοντες) στη δημιουργία ανισότητας

⁷ αντιπροσωπεύοντας μεγάλο ποσοστό (>10%) των συνολικών δαπανών υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως.



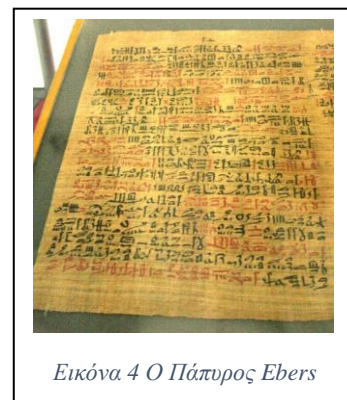
στο πεδίο της υγείας μέσω της οικονομικής ευχέρειας και πρόσβασης σε αγαθά και υπηρεσίες, συμπεριφορικών και ψυχολογικών παραγόντων.

Οι συμπεριφορές του τρόπου ζωής όπως η διατροφή και η άσκηση είναι σημαντικοί παράγοντες στον έλεγχο του διαβήτη και διαμορφώνονται όχι μόνο από την ατομική ικανότητα αλλά και από το κοινωνικό περιβάλλον που περιβάλλει τα άτομα. Οι παρεμβάσεις για τη βελτίωση του ελέγχου του διαβήτη μεταξύ επιλεκτικών ομάδων υψηλού κινδύνου μέσω της τροποποίησης του τρόπου ζωής έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές. Ωστόσο, αυτή η επιλεκτική προσέγγιση εμπεριέχει τον κίνδυνο της πρόκλησης κοινωνικού στίγματος στα άτομα με υψηλό κίνδυνο διαβήτη, γεγονός που μπορεί να εμποδίσει σοβαρά την αποτελεσματική αυτο-φροντίδα.

Ως εναλλακτική λύση, η προσέγγιση του αναλογικού οικουμενισμού [14], που προτείνει διαρθρωτικές παρεμβάσεις για την αλλαγή των κοινωνικών περιβαλλοντικών καθοριστικών παραγόντων του διαβήτη, είναι ελπιδοφόρα, αν και θα απαιτήσει περαιτέρω έρευνα και αξιολόγηση πολιτικής για την αποτελεσματική μετάφραση της έννοιας σε δράση, βοηθώντας τους ανθρώπους να ξεπεράσουν τις κοινωνικές προκλήσεις του διαβήτη.

1.3 Σύντομη Ιστορική Αναδρομή

Ο ΣΔ δείχνει να είναι γνωστός στην ανθρωπότητα από την αρχαιότητα. Τα πρώτα ιστορικά τεκμηριωμένα στοιχεία προέρχονται από έναν πάπυρο που ανακαλύφθηκε στην Αίγυπτο τον 19ο αιώνα από το Γερμανό αρχαιολόγο *George Ebers* (1837 – 1898 μ.Χ.), ο οποίος παραμένει γνωστός από τότε ως «πάπυρος Ebers» (Εικόνα 4, Πηγή: [15]) προς τιμήν του. Σε αυτό το αρχαίο έγγραφο⁸ περιγράφεται μια πολυουρική κατάσταση, η οποία πιθανολογείται πως αποτελεί την πρώτη αναφορά στην ασθένεια.



⁸ το οποίο χρονολογείται προσεγγιστικά -βάσει σύγχρονων τεχνικών χρονολόγησης άνθρακα- στο 1552 π.Χ., εκτείνεται σε 110 σελίδες και περιέχει, εκτός από περιγραφές διαφόρων ασθενειών, συνταγές και εμπειρικές θεραπείες

Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο όρος «**διαβήτης**»⁹, επινοήθηκε από τον *Αρεταίο της Καππαδοκίας* (1^{ος}-2^{ος} αιώνας μ.Χ.) [16], [17], σε σχέση με την πολυουρία που χαρακτηρίζει το προχωρημένο στάδιο της ασθένειας. Παρομοίασε την ασθένεια με ένα «σιφόνι» που «αποστραγγίζει νερό από το σώμα μέσω των ούρων» και τη θεωρούσε μια μάλλον ασυνήθιστη κατάσταση που χαρακτηρίζεται από «τήξη της σάρκας και των μελών στα ούρα», παρατηρώντας στις σημειώσεις του ότι οι επιβεβαιωμένοι ασθενείς δεν έζησαν πολύ.

Παραδόξως, ο Ιπποκράτης, που θεωρείται ο «πατέρας» της σύγχρονης ιατρικής, αγνοούσε τον διαβήτη, πιθανότατα λόγω της ακραίας σπανιότητας της πάθησης στις μέρες του.

Ο *Γαληνός* (129-199 μ.Χ.) [18], ο οποίος άσκησε την ιατρική στη Ρώμη τον δεύτερο αιώνα μ.Χ. και θεωρείται ο σημαντικότερος γιατρός του ρωμαϊκού κόσμου, θεώρησε τον διαβήτη εξαιρετικά σπάνιο, σημειώνοντας ότι είχε συναντήσει μόνο δύο ασθενείς σε ολόκληρη την καριέρα του. Τόσο ο *Αρεταίος*, όσο και ο *Γαληνός* ήταν της άποψης ότι ο διαβήτης ήταν αποτέλεσμα κάποιου ελαττώματος στο νεφρό, μια άποψη που παρέμεινε κυρίαρχη για περισσότερα από 1500 χρόνια.

Κατά το Μεσαίωνα δεν υπήρξε αξιοσημείωτη πρόοδος, αν και ορισμένοι Άραβες και Κινέζοι ιατροί παρουσίασαν κάποιες κλινικές παρατηρήσεις σχετικά με την ασθένεια και αρχίζει να εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα σε ιατρικά αρχεία ανά την Ευρώπη. Ο Κινέζος γιατρός *Chen Chuan* (fl. c. 700 μ.Χ.) [19] και ο Πέρσης γιατρός *Αβικέννας* [Avicenna] (980-1037 μ.Χ.) [20] περιέγραψαν λεπτομερώς τις επιπλοκές του ΣΔ. Το τέλος αυτής της εποχής και η αρχή μιας νέας, πιο σύγχρονης, εγκαινιάζεται από τον *Παράκελσο* [*Theophrastus Bombast von Hohenheim*] (1493 – 1541 μ.Χ.) [21], ο οποίος ηγήθηκε της αναβίωσης της επιστημονικής ιατρικής τον 16ο αιώνα μ.Χ.. Ο *Παράκελσος* αποδοκίμασε την τότε δημοφιλή μέθοδο της "δοκιμής" για τη διάγνωση του διαβήτη, προκρίνοντας, αντ' αυτής, τη χημική εξέταση των ούρων. Πειραματιζόμενος, εξάτμιζε τα ούρα ενός διαβητικού ασθενούς και έλαβε ένα λευκό υπόλειμμα, το οποίο, όμως, μπέρδενε με αλάτι, καταλήγοντας στο εσφαλμένο συμπέρασμα πως ο διαβήτης οφειλόταν στην εναπόθεση άλατος στους νεφρούς και την ουροδόχο κύστη.

Η πρώτη περιγραφή της γλυκιάς γεύσης των διαβητικών ούρων προήλθε από τον *Thomas Willis* (1621 – 1675 μ.Χ.) [22], ο οποίος απέτυχε επίσης να συμπεράνει πως οφειλόταν στην παρουσία ζάχαρης/γλυκόζης. Στις σημειώσεις του *Willis* αναφέρεται πως η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ, οφείλεται πιθανώς στη «καλή παρέα» ("good fellowship") και την κατανάλωση ανέρωτου κρασιού ("guzzling down of unalloyed wine") που συνηθιζόταν στην εποχή του. Η παρουσία ζάχαρης στα ούρα αναδείχθηκε από τον *Matthew Dobson* (1732 – 1784 μ.Χ.) [23] το 1772, όταν, εξατμίζοντας τα ούρα από δύο διαβητικούς ασθενείς έλαβε μια λευκή μάζα που είχε ακριβώς την ίδια γεύση με τη ζάχαρη. Δέκα χρόνια αργότερα (1783) ο Άγγλος ιατρός *Thomas Cawley* προβαίνει στην πρώτη περιγραφή διάγνωσης του ΣΔ με βάση τη γλυκοζουρία. Ο ίδιος, λίγο αργότερα (1788) θα παρατηρήσει, εκτελώντας νεκροτομή σε έναν διαβητικό ασθενή, πως το πάγκρεας του ήταν διαφορετικό από το φυσιολογικό. Παρότι θα ανακοινώσει τα ευρήματά του, θα αποτύχει να διαπιστώσει το σύνδεσμο με την ασθένεια, όντας πεπεισμένος πως ο ΣΔ είναι παθολογία των νεφρών. Ο Σκωτσέζος γιατρός *William Cullen* (1710 – 1790 μ.Χ.) [24] χώρισε την πολυουρία σε δύο τύπους: (1) έναν με γλυκά ούρα, στον οποίο έδωσε τον όρο *mellitus*¹⁰ και (2) έναν άλλον στον οποίο τα ούρα ήταν άγευστα, τον οποίο ονόμασε *insipidus*¹¹. Ενώ ήταν πλέον σαφές ότι τα ούρα των διαβητικών ασθενών

⁹ κυριολεκτικά σημαίνει "σιφόνι"

¹⁰ γλυκός

¹¹ άγευστος

περιείχαν ζάχαρη, δεν υπήρχε καμία βεβαιότητα για την προέλευσή της. Ο Άγγλος γιατρός *John Rollo* (d. 1809) [25] ήταν της άποψης ότι η ζάχαρη προέρχεται από τα λαχανικά στη διατροφή. Ως εκ τούτου, συνταγογραφούσε αυστηρή διατροφή για τους ασθενείς του, στην οποία απαγορεύονταν όλα τα χόρτα και επιτρεπόταν μόνο τρόφιμα ζωικής προέλευσης¹². Η δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες που πρότεινε παρέμεινε, με διάφορες επαναλήψεις και παραλλαγές, ο στυλοβάτης της θεραπευτικής προσέγγισης για περισσότερο από έναν αιώνα.

Τα τέλη του 18ου και στις αρχές του 19ου αιώνα ήταν μία από τις «χρυσές εποχές» της επιστημονικής ανακάλυψης στις φυσικές επιστήμες. Ιδιαίτερα η πρόοδος στη χημεία, παρείχε στους γιατρούς τα εργαλεία που απαιτούνται για την ακριβέστερη διάγνωση και παρακολούθηση. Το 1815, ο Γάλλος χημικός *Michel Eugène Chevreul* (1786 – 1889 μ.Χ.) [26] έδειξε ότι το σάκχαρο στα διαβητικά ούρα ήταν γλυκόζη, και αυτό βρέθηκε στη δεκαετία του 1830 να ισχύει και για το αίμα διαβητικών ασθενών. Παράλληλα, έγιναν σημαντικά βήματα στην αποκάλυψη της παθογένεσης του ΣΔ. Μέχρι τον 19ο αιώνα, η επικρατούσα θεωρία ήταν ότι η έδρα του διαβήτη ήταν ο νεφρός. Ωστόσο, οι νεκροψίες ασθενών με διαβήτη απέτυχαν να δείξουν οποιαδήποτε παθολογία στους νεφρούς ή σε οποιοδήποτε άλλο όργανο. Τα πρώτα βήματα για τη λύση του γρίφου έγιναν από τον Γάλλο φυσιολόγο *Claude Bernard* (1813 – 1878 μ.Χ., Εικόνα 5) [27] τη δεκαετία του 1840. Μέχρι το σημαντικό έργο του *Bernard*, ήταν διαδεδομένη η πλάνη πως μόνο τα φυτά μπορούσαν να παράγουν ζάχαρη και ότι τα ζώα μπορούσαν να διασπάσουν μόνο ουσίες που παράγονταν από φυτά, καθώς επίσης ότι το αίμα των ζώων δεν περιείχε ζάχαρη εκτός από αμέσως μετά τα γεύματα και σε παθογενείς. Ωστόσο, ο *Bernard* διαπίστωσε ότι το αίμα των ζώων σε κατάσταση νηστείας περιείχε επίσης ζάχαρη, ακόμη και αν δεν ήταν διαβητικά. Επίσης, αναγνώρισε σωστά ότι το ήπαρ είναι η πηγή γλυκόζης στο αίμα και το γλυκογόνο η άμεση πρόδρομη ουσία. Η ανακάλυψη του κεντρικού ρόλου του ήπατος στο μεταβολισμό της γλυκόζης οδήγησε πολλούς επιστήμονες να υποθέσουν ότι αυτό το όργανο θα μπορούσε να είναι υπεύθυνο για τον ΣΔ. Ωστόσο, ακόμη και αυτοί οι επιστήμονες συμφώνησαν ότι αυτό θα μπορούσε να συμβεί μόνο στους ηλικιωμένους, παχύτερους



Εικόνα 5 Σημαντικές προσωπικότητες στην Ιστορία του ΣΔ

¹² Αν και οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση με αυτή τη διατροφή, η αυστηρότητά της οδήγησε πολλούς από αυτούς να εγκαταλείψουν. Τα παράπονα του Rollo για τις συνέπειες αυτής της απόκλισης, τον καθιστούν ίσως το πρώτο άτομο που αναγνωρίζει το πρόβλημα της μη συμμόρφωσης σε διαβητικούς ασθενείς.

ασθενείς¹³, οπότε η αιτία του διαβήτη σε νεαρά λεπτά άτομα¹⁴, παρέμενε ασαφής. Η μεγάλη ανακάλυψη-«τομή» ήρθε το 1889, όταν ο Λιθουανός επιστήμονας *Oscar Minkowski* (1858 – 1931 μ.Χ. Εικόνα 5) [28] ανακάλυψε ότι η αφαίρεση του παγκρέατος σε σκύλους προκαλούσε κατάσταση παρόμοια με εκείνη ενός ανθρώπου ασθενούς με "diabete maigre". Η ανακάλυψη αυτή εστίασε την προσοχή στο πάγκρεας, ένα όργανο που μέχρι τώρα θεωρούνταν μόνο πηγή πεπτικών ενζύμων, χωρίς ακόμα να είναι σαφής ο ζωτικής σημασίας ρόλος που παίζει το πάγκρεας σε φυσιολογικά άτομα αποτρέποντας την ανάπτυξη της ασθένειας, ώστε η αφαίρεσή του να την προκαλεί.

Το 1869, ένας φοιτητής ιατρικής στο Βερολίνο, ο *Paul Langerhans* (1847 – 1888 μ.Χ. Εικόνα 5) [29], εντόπισε συστάδες κυττάρων στο πάγκρεας, διακριτά από εκείνα που παράγουν ένζυμα. Αυτά τα κύτταρα ονομάστηκαν «νησίδες *Langerhans*» από τον *Gustave Laguesse* (1861 – 1927 μ.Χ. Εικόνα 5) [30], ο οποίος υπέθεσε ότι μπορεί να έχουν κάποια σχέση με τον ΣΔ. Καθώς προς τα τέλη του 19ου αιώνα σημειώθηκε σημαντική πρόοδος στην ενδοκρινολογία, οι επιστήμονες άρχισαν σύντομα να υποθέτουν την παρουσία κάποιας εσωτερικής έκκρισης από τα νησίδια *Langerhans*, η οποία δρα αντιθετικά προς τη γλυκοζουρία. Η υποθετική αυτή έκκριση ονομάστηκε "ινσουλίνη" από τον Βέλγο επιστήμονα *Jean de Meyer* το 1909. Έτσι, μέχρι το τέλος του 19ου αιώνα, οι βασικοί παράγοντες μεταβολισμού της γλυκόζης είχαν εντοπιστεί - το ήπαρ, οι νεφροί και το πιο σημαντικό, το πάγκρεας. Δυστυχώς όμως, η θεραπεία για τους ασθενείς με διαβήτη παρέμενε στοιχειώδης. Οι περισσότεροι ασθενείς με διαβήτη λάμβαναν θεραπεία με συνδυασμούς διατροφών, πολλές εκ των οποίων ήταν αμφίβολης αποτελεσματικότητας. Μια διατροφή που έδειξε κάποιο όφελος ήταν το σχήμα «*Allen*», που εισήχθη από τον *Frederick Allen* (1879 – 1957 μ.Χ. Εικόνα 5) [31]. Αυτό περιλάμβανε την πλήρη εξάλειψη των υδατανθράκων από τη διατροφή και την αντικατάστασή του με θερμίδες που προέρχονται από το λίπος. Αν και αυτό το σχήμα παρείχε στους ασθενείς μερικά επιπλέον χρόνια ζωής, η ποιότητα ζωής ήταν χαμηλή και πολλοί πέθαιναν λόγω υποσιτισμού. Εν τω μεταξύ, η διάγνωση αυτού που είναι τώρα γνωστό ως ΣΔ τύπου 1 συνέχισε να είναι ουσιαστικά μια θανατική καταδίκη για τους περισσότερους ασθενείς.

Φτάνοντας τέλος της δεύτερης δεκαετίας του 20ου αιώνα, είχε ήδη σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην απομόνωση της έκκρισης του παγκρέατος και του ρόλου της στη μείωση της γλυκοζουρίας. Ωστόσο, λίγα από αυτά ήταν γνωστά σε έναν ορθοπεδικό χειρουργό και λέκτορα φυσιολογίας μερικής απασχόλησης στο Δυτικό Πανεπιστήμιο του Τορόντο, *Frederick Grant Banting* (1891 – 1941 μ.Χ. Εικόνα 6) [32], όταν του ζητήθηκε να δώσει διάλεξη σε ορισμένους φοιτητές ιατρικής σχετικά με τη φυσιολογία του παγκρέατος. Προετοιμάζοντας τη διάλεξή του, ο *Banting* είχε την ευκαιρία να συναντήσει μια έκθεση του *Moses Barron* στην οποία περιέγραφε έναν ασθενή του οποίου ο κύριος παγκρεατικός αγωγός είχε μπλοκαριστεί από μια πέτρα, προκαλώντας ατροφία του εξωκρινούς ιστού εκτός των νησιδίων και στον οποίο δεν αναπτύχθηκε ΣΔ. Η έκθεση ενέπνευσε έντονα και απασχόλησε τον *Banting*, μέχρι που ένα βράδυ, ξαφνικά ξυπώντας από τον ύπνο, σηκώθηκε από το κρεβάτι και έγραψε σε ένα κομμάτι χαρτί: "Diabetes¹⁵. *Ligate pancreatic ducts of dog. Keep dogs alive till acini degenerate leaving islets. Try to isolate the internal secretion of these to relieve glycosuria*"[33].

Παρά το ότι η διοίκηση του πανεπιστημίου ήταν υποστηρικτική, δεν ήταν σε θέση να παρέχουν περαιτέρω αρωγή, καθώς το ίδρυμα δεν διέθετε επαρκείς εγκαταστάσεις και κεφάλαια. Αντ' αυτού, τον παρέπεμψαν στον *John Macleod* (1876 – 1935 μ.Χ. Εικόνα 6) [34], Καθηγητή

¹³ "diabete gras"

¹⁴ "diabete maigre"

¹⁵ Εσφαλμένη ορθογραφία από το πρωτότυπο

Φυσιολογίας στο Πανεπιστήμιο του Τορόντο, που θεωρείτο αυθεντία στο μεταβολισμό των υδατανθράκων.

Η πρώτη συνάντηση του *Banting* και του *Macleod* δεν πήγε καλά. Ο *Macleod* δεν εντυπωσιάστηκε από τη στοιχειώδη γνώση του *Banting* για το πάγκρεας και τον διαβήτη. Ωστόσο, η επιμονή του *Banting* επικράτησε και κατάφερε να πείσει τον *Macleod* να του επιτρέψει τη χρήση ενός παλιού αχρησιμοποίητου εργαστηρίου, μαζί με τις υπηρεσίες ενός βοηθού¹⁶. Για τη θέση του βοηθού, του προσφέρθηκε η επιλογή δύο φοιτητών ιατρικής – του *Charles H. Best* (Εικόνα 6) και του *Clark Noble*. Οι δυο τους έριξαν νόμισμα για να δουν ποιος πρέπει να δουλέψει το πρώτο μισό του καλοκαιριού και κέρδισε ο *Best*. Μέχρι να αρχίσει το δεύτερο μισό του καλοκαιριού, ο *Best* είχε εμπλακεί τόσο πολύ στο έργο που ο *Noble* συμφώνησε ότι θα έπρεπε να του επιτρέψει να συνεχίσει για όλη τη διάρκεια. Ο *Banting* και ο *Best* πέρασαν, λοιπόν, το καλοκαίρι του 1921 στο περιορισμένο εργαστήριο τους, δοκιμάζοντας την υπόθεση του *Banting*. Ο *Banting* πραγματοποιούσε τις παγκρεεκτομές σε σκύλους ώστε να αναπτύξουν διαβήτη. Ο *Best* μετρούσε τη γλυκόζη στο αίμα και τα ούρα χρησιμοποιώντας τη νέα μέθοδο *Benedict-Lewis*. Τον Αύγουστο του 1921, αφαίρεσαν το πάγκρεας από δύο σκύλους και χορήγησαν στον ένα αγωγή με εκχύλισμα παγκρέατος, αφήνοντας τον άλλο ως *control*. Ο σκύλος-*control* πέθανε σε 4 ημέρες, ενώ ο άλλος επέζησε και τα πήγε καλά. Ωστόσο, η διαδικασία αποσύνδεσης του παγκρέατος σε σκύλους και αναμονής για ατροφία του εξωκρινούς ιστού διαρκούσε περίπου 7 εβδομάδες. Αυτό οδήγησε τον *Banting* να ψάξει αλλού για μια πηγή εκχυλίσματος παγκρέατος, την οποία και βρήκε στο εμβρυϊκό πάγκρεας μοσχαριών, το οποίο προμηθευόταν από το τοπικό σφαγείο. Αργότερα διαπίστωσε ότι θα μπορούσε να χρησιμοποιήσει το πάγκρεας ενήλικων βοοειδών εξίσου αποτελεσματικά. Οι *Banting* και *Best* έδωσαν το όνομα "νησίνη" στη δραστική ουσία που περιείχε το εξαχθέν εκχύλισμα. Το όνομα

Η ιστορία της ανακάλυψης της ινσουλίνης το 1921 είναι ευρέως γνωστή. Αυτό που, ίσως, δεν είναι τόσο γνωστό είναι ότι στα χρόνια μεταξύ 1900 και 1921, τουλάχιστον πέντε επιστήμονες έφτασαν κοντά στην απομόνωση της εσωτερικής έκκρισης του παγκρέατος. Με λίγη τύχη, οποιοςδήποτε από αυτούς θα μπορούσε να διεκδικήσει την αναγνώριση που απολαμβάνει η канаδική ομάδα που τελικά κατάφερε να απομονώσει την ινσουλίνη. Το 1905, ο Eugene Gley, ένας Γάλλος επιστήμονας, εξήγαγε ό,τι είχε απομείνει από το ατροφικό πάγκρεας ενός ζώου και διαπίστωσε πως το συγκεκριμένο εκχύλισμα μείωνε τη γλυκοζουρία σε σκύλους από τους οποίους είχε αφαιρεθεί το πάγκρεας. Ωστόσο, για λόγους που δεν είναι γνωστοί, δεν ακολούθησε περαιτέρω αυτή τη γραμμή έρευνας. Ομοίως, το 1903, δύο Σκωτσέζοι επιστήμονες, ο John Rennie και ο Thomas Fraser, επιχείρησαν να αντιμετωπίσουν τη γλυκοζουρία σε ανθρώπους ασθενείς εγγέροντας εκχυλίσματα από το πάγκρεας ψαριών, μια επιλογή που οφείλεται στο γεγονός ότι τα εξωκρινή και ενδοκρινικά συστατικά του παγκρέατος είναι ξεχωριστά στα ψάρια. Ωστόσο, οι συγκεκριμένες ενέσεις παρήγαγαν σοβαρές παρενέργειες και το πείραμα εγκαταλείφθηκε. Το 1906, ο Γερμανός γιατρός Georg Zuelzer, σε συνεργασία με τον Minkowski, προσπάθησε να ανακουφίσει τη γλυκοζουρία στον άνθρωπο εγγέροντας εκχυλίσματα ζωικού παγκρέατος. Και πάλι, παρόλο που τα εκχυλίσματα λειτούργησαν, οι παρενέργειες ήταν τόσο σοβαρές που η προσπάθεια εγκαταλείφθηκε. Άλλοι ερευνητές που έφτασαν εξαιρετικά κοντά στο να ενώσουν τα τελικά κομμάτια του παζλ ήταν ο Έρνεστ Σκοτ και ο Ισραήλ Κλέινερ. Αργότερα, το 1919, ο Ρουμάνος επιστήμονας Nicolai Paulescu, σε ένα πείραμα εκπληκτικά παρόμοιο με αυτό που θα γινόταν στον Καναδά 2 χρόνια αργότερα, περιέγραψε ένα εκχύλισμα παγκρέατος που θέραινε τα συμπτώματα του διαβήτη σε σκύλους. Σε αντίθεση με όσους αναφέρθηκαν παραπάνω, συνέχισε τις μελέτες του και δημοσίευσε μια σειρά εργασιών το 1921, με αποκορύφωμα τη χορήγηση διπλώματος ευρεσιτεχνίας για την "παγκρεΐνη" ("pancreine") τον Απρίλιο του 1922. Ωστόσο, δεν είχε τα απαραίτητα κεφάλαια για να παράγει το εκχύλισμά του σε μεγάλες ποσότητες και το έργο του αγνοήθηκε όταν επρόκειτο για την απονομή του βραβείου Νόμπελ για την ανακάλυψη ινσουλίνης.

¹⁶ Η θέση που προσφέρθηκε στον *Banting* δεν περιλάμβανε μισθό, ως εκ τούτου για να ανταπεξέλθει στα έξοδα των πρώτων μηνών, αναγκάστηκε να πουλήσει το αυτοκίνητό του και να λάβει δάνεια από τον πατέρα και τα αδελφία του .

"ινσουλίνη" προτάθηκε από τον *Macleod*, αναφορά στο έργο του *de Meyer* στις αρχές του αιώνα. Περίπου εκείνη την εποχή, ο *Macleod* πρότεινε την προσθήκη του *Bert Collip* (Εικόνα 6), ενός βιοχημικού, στην ομάδα. Ο *Collip* ήταν σε θέση να καθαρίζει τα ακατέργαστα εκχυλίσματα που παράγονταν και να τα μετατρέπει σε μια μορφή καταλληλότερη για χρήση σε ανθρώπους ασθενείς.



Εικόνα 6 Βραβείο Νόμπελ Ιατρικής 1923
Πηγή: [35]

Ο πρώτος ασθενής που έλαβε ενέσεις ινσουλίνης ήταν ο έφηβος *Leonard Thompson* στις 11 Ιανουαρίου 1922. Ο *Thompson*, ο οποίος σε ηλικία 14 ετών ζύγιζε μόνο 29,5 kg, έλαβε 15 mL από την "παχιά καφέ λάσπη", μετά την οποία η γλυκόζη στο αίμα του μειώθηκε από 440 mg/dL σε 320 mg/dL. Στις 23 Ιανουαρίου, έλαβε μια πιο καθαρή μορφή του εκχυλίσματος που παρασκευάστηκε από τον *Collip*, και αυτή τη φορά τα επίπεδα γλυκόζης του μειώθηκαν από 520 mg/dL σε 120 mg/dL. Αυτή η περίπτωση, μαζί με άλλες έξι, αναφέρθηκε στην ιατρική επιθεώρηση *Canadian Medical Association Journal* τον Μάρτιο του 1922 [36]. Ενδεικτικό για τη σημασία της ανακάλυψης της ινσουλίνης είναι το γεγονός ότι στους εν λόγω επιστήμονες απονεμήθηκε το Βραβείο Νόμπελ το 1923, λιγότερο από 2 χρόνια μετά το συμβάν [37]. Το βραβείο πήγε στον *Banting* και τον *Macleod*. Ο *Banting* αποφάσισε να μοιραστεί το βραβείο του με τον *Best*, οπότε ο *Macleod* ανακοίνωσε ότι θα μοιραστεί το δικό του με τον *Collip*.

Η συζήτηση παραμένει ανοιχτή ακόμα και μέχρι σχετικά με το ποιος από τους τέσσερις αξίζει τα περισσότερα εύσημα για την ανακάλυψη ινσουλίνης. Αυτό που είναι βέβαιο, ωστόσο, είναι ότι η ανακάλυψη της ινσουλίνης κατατάσσεται ως ένα από τα σημαντικότερα ιατρικά επιτεύγματα της σύγχρονης εποχής, αλλάζοντας τη ζωή εκατομμυρίων ασθενών με διαβήτη προς το καλύτερο. Είναι επίσης ενδιαφέρον το γεγονός ότι τρία ακόμη βραβεία Νόμπελ έχουν απονεμηθεί στον τομέα της φυσιολογίας της ινσουλίνης τα επόμενα χρόνια - στον *Frederick Sanger* το 1958 για την ανακάλυψη της αλληλουχίας αμινοξέων της ινσουλίνης [38], στην *Dorothy Hodgkin* το 1964 για την αποκρυπτογράφηση της τρισδιάστατης δομής της ινσουλίνης [39] και στη *Rosalyn Yalow* το 1977 για την ανακάλυψη της τεχνικής της ραδιοανοσοδοκιμίας (radioimmunoassay [40]) για τη μέτρηση των επιπέδων ινσουλίνης [41].

1.4 Η Φυσιολογική Ομοιόσταση της Γλυκόζης

1.4.1 Γενικά

Οι συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα διατηρούνται σε σχετικά στενό εύρος καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας παρά τις μεγάλες διακυμάνσεις στην πρόσληψη (π.χ. γεύματα) και την κατανάλωση - απομάκρυνση (π.χ. άσκηση) γλυκόζης από την κυκλοφορία. Αυτό επιτυγχάνεται με μια άρρηκτη σύνδεση και ισορροπία μεταξύ παραγωγής και χρήσης/αξιοποίησης γλυκόζης που ρυθμίζεται από πολύπλοκους μηχανισμούς που επηρεάζονται από το νευρικό σύστημα, διάφορες ορμόνες από διαφορετικούς τύπους ενδοκρινικών κυττάρων και διάφορα υποστρώματα (συγκέντρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων [Free Fatty Acids - FFA] και διαθεσιμότητα γλυκονεογενών πρόδρομων [Gluconeogenic Precursors]).

Η μέση τιμή της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αρτηριακό πλάσμα κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 24 ωρών κυμαίνεται περίπου στα 100 mg/dL, με τη μέγιστη συγκέντρωση συνήθως να μην υπερβαίνει τα 165 mg/dL, όπως μετά την χώνευση ενός γεύματος [42], και να παραμένει πάνω από 55 mg/dL, όπως μετά την άσκηση [43] ή μέτρια νηστεία (60 ώρες) [44]. Αυτή η σχετική σταθερότητα έρχεται σε αντίθεση με αυτό που ισχύει για άλλα υποστρώματα με μεταβολική δράση όπως τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και τα κετονικά σώματα των οποίων οι διακυμάνσεις είναι σημαντικά μεγαλύτερες [45].

Το στενό εύρος στις τιμές των συγκεντρώσεων που καθορίζει τη ευγλυκαιμία διατηρείται μέσω ενός περίπλοκου ρυθμιστικού νευρο-ορμονικού συστήματος: μια μείωση της γλυκόζης στο πλάσμα μόλις 20 mg/dL από 90 έως 70 mg/dL καταστέλλει την απελευθέρωση ινσουλίνης και μειώνει την πρόσληψη γλυκόζης σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου (π.χ. στον υποθάλαμο όπου βρίσκονται αισθητήρες γλυκόζης). Αυτό θα ενεργοποιήσει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα προκαλώντας την απελευθέρωση αντιρρυθμιστικών ορμονών (γλυκαγόνη, κατεχολαμίνες, κορτιζόλη και αυξητική ορμόνη) [46]. Όλες αυτές οι αλλαγές αυξάνουν την είσοδο γλυκόζης στο πλάσμα και καταστέλλουν την απομάκρυνσή του έτσι ώστε να αποκατασταθεί η ευγλυκαιμία. Από την άλλη πλευρά, μια αύξηση 10 mg/dL στη γλυκόζη του πλάσματος θα προκαλέσει απελευθέρωση ινσουλίνης και θα καταστείλει την έκκριση γλυκαγόνης για την πρόληψη περαιτέρω αύξησης και την αποκατάσταση της ευγλυκαιμίας.

Η γλυκόζη στο πλάσμα προέρχεται:

- από διατροφικές πηγές
- από τη διαδικασία της γλυκογονόλυσης¹⁷
- από τη διαδικασία της γλυκονεογένεσης¹⁸

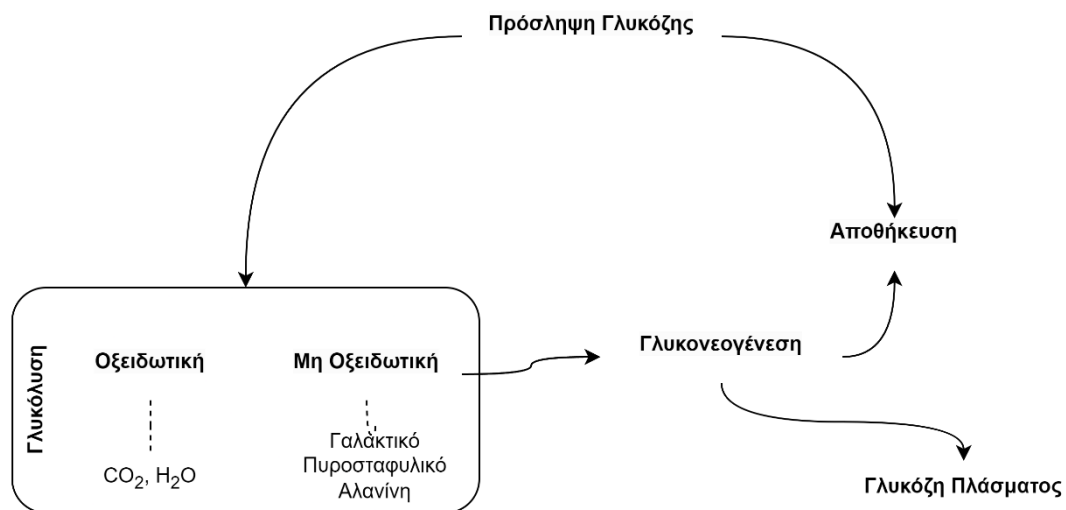
Οι μηχανισμοί απομάκρυνσης της γλυκόζης από το πλάσμα διαφέρουν ανάλογα με το συγκεκριμένο ιστό και τις συνθήκες (π.χ. σε σχέση με το διάστημα που έχει παρέλθει από την τελευταία πρόσληψη γεύματος), αλλά οι οδοί (pathways) που χρησιμοποιούνται από τους μηχανισμούς αυτούς για την απομάκρυνσή της είναι σχετικά περιορισμένες:

- Άμεση αποθήκευση ως γλυκογόνο ή
- Γλυκόλυση η οποία αποτελεί την καταβολική διαδικασία μετατροπής της ενέργειας της γλυκόζης σε χρήσιμα ενεργειακά μόρια (ATP, NADH) και διακρίνεται σε

¹⁷ διάσπαση του γλυκογόνου στο ήπαρ

¹⁸ παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και τους νεφρούς με πρώτη ύλη άλλες ενώσεις άνθρακα (πρόδρομες ουσίες) όπως γαλακτικό, πυροσταφυλικό, αμινοξέα και γλυκερόλη

- ο μη οξειδωτική, με παραγωγή πυροσταφυλικού οξέος και άλλων χρήσιμων μεταβολιτών¹⁹
- ο οξειδωτική, η οποία περιλαμβάνει την περαιτέρω οξείδωση μέσω του κύκλου τρικαρβοξυλικού οξέος σχηματίζοντας διοξείδιο του άνθρακα και νερό.



Εικόνα 7 Οδοί πρόσληψης γλυκόζης

1.4.2 Σημασία της ομοιόστασης της γλυκόζης

Παρότι τα περισσότερα όργανα χρησιμοποιούν ως κύριο καύσιμο τα FFA, η γλυκόζη, υπό φυσιολογικές συνθήκες, είναι το υποχρεωτικό μεταβολικό καύσιμο για τον εγκέφαλο. Αυτό συμβαίνει λόγω των χαμηλών κυκλοφορικών συγκεντρώσεων άλλων πιθανών εναλλακτικών υποστρωμάτων (π.χ. κετονικά σώματα) ή λόγω περιορισμών μεταφοράς τους λόγω των αιματοεγκεφαλικών φραγμών (π. χ. ελεύθερα λιπαρά οξέα) [47]. Η συνεχής παροχή γλυκόζης από το πλάσμα είναι κρίσιμη για τον εγκέφαλο, ο οποίος δεν έχει τη δυνατότητα να συνθέσει γλυκόζη ή να αποθηκεύσει προμήθεια γλυκογόνου για χρήση περισσότερη των λίγων λεπτών²⁰.

Σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα 20 mg/dL κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα, η γλυκόζη αδυνατεί πλέον να καλύψει τις ανάγκες του εγκεφάλου [47]. Κάτω από τα 55 mg/dL επηρεάζεται η εγκεφαλική λειτουργία [49], ενώ πιο σοβαρή και παρατεταμένη υπογλυκαιμία προκαλεί σπασμούς, μόνιμη εγκεφαλική βλάβη, ακόμη και θάνατο. Από την άλλη πλευρά, η υπεργλυκαιμία έχει τους δικούς της κινδύνους για την υγεία καθώς ακόμη και ήπια αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας [50]–[52].

Υπό το φως αυτής της προβληματικής, τα τελευταία χρόνια δίνεται όλο και μεγαλύτερη έμφαση σε δείκτες ποιότητας και αποτελεσματικότητας της διαχείρισης του ΣΔ, οι οποίοι είναι πλέον διαθέσιμοι σε άτομα που έχουν τα μέσα και τη διάθεση να χρησιμοποιήσουν τεχνολογίες συνεχούς παρακολούθησης (CGM) [53] (βλ. επίσης §2.1.1) και έρχονται να συμπληρώσουν τα

¹⁹ Συχνά τα παράγωγα της μη οξειδωτικής γλυκόλυσης υφίστανται γλυκονεογένεση και η νεοσχηματισμένη γλυκόζη είτε αποθηκεύεται ως γλυκογόνο είτε απελευθερώνεται πίσω στο πλάσμα (Εικόνα 7)

²⁰ Τα κετονικά σώματα, μετά από παρατεταμένη νηστεία, λόγω της αύξησης της συγκέντρωσής τους σε κυκλοφορία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τον εγκέφαλο σε σημαντικό βαθμό [48]

υπάρχοντα “golden standards”, με κυριότερο τις μετρήσεις γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c)²¹.

Ίσως ο πιο σημαντικός από αυτούς τους δείκτες είναι το «Διάστημα Εντός Εύρους» (Time In Range – TIR). Το TIR δεν αντικαθιστά τη μέτρηση των επιπέδων HbA1c, αλλά παρέχει συμπληρωματικές πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα του συνολικού ελέγχου της γλυκόζης. Για παράδειγμα, ενώ η HbA1c αντανακλά συνήθως τα επίπεδα γλυκόζης κατά τους προηγούμενους 2-3 μήνες, το TIR μπορεί να μετρηθεί σε μικρότερες χρονικές περιόδους, αντανακλά τα συνεχή επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια τους και μπορεί να απεικονίσει οξείες διακυμάνσεις [55]. Ως εκ τούτου, το TIR έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την ποιότητα της καθημερινής ζωής [56] και ως εκ τούτου μπορεί να συσχετιστεί καλύτερα με την εμπειρία του ασθενούς (Patient-Reported Outcomes - PROs) [55].

1.4.3 Διακυμάνσεις στις ροές γλυκόζης

Η τελικά φαινόμενη συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα καθορίζεται από τους σχετικούς ρυθμούς με τους οποίους η γλυκόζη εισέρχεται και εξέρχεται από την κυκλοφορία. Έτσι, η γλυκόζη στο πλάσμα θα παρουσιάσει άυξηση εάν ο ρυθμός εισόδου υπερβεί τον ρυθμό εξόδου της και αντιστρόφως. Για να διατηρηθούν σχετικά σταθερές συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα, οι αυξήσεις των ρυθμών εισόδου γλυκόζης στη συστηματική κυκλοφορία (π.χ. όταν καταναλώνεται γεύμα) απαιτούν συγκρίσιμη αύξηση των ρυθμών απομάκρυνσης [57]. Αντίστροφα, κατά τη διάρκεια, για παράδειγμα, έντονης άσκησης, πυρετού ή τραύματος όταν αυξάνεται η χρήση γλυκόζης από το σώμα, υπάρχει συνήθως αντισταθμιστική αύξηση στην παροχή γλυκόζης [43].

Σε “πραγματικό χρόνο” (επίπεδο δευτερολέπτων-λεπτών) οι πιο σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις κυκλοφορούσες ροές γλυκόζης είναι οι ορμόνες (ινσουλίνη, γλυκαγόνη και κατεχολαμίνες), η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς και η συγκέντρωση άλλων υποστρωμάτων (FFA). Σε πιο παρατεταμένη χρονική βάση (ώρες-ημέρες), άλλες ορμόνες (κορτιζόλη και αυξητική ορμόνη), διατροφικοί παράγοντες (π.χ. σύνθεση διατροφής), άσκηση και φυσική κατάσταση, μαζί με συνακόλουθες αλλαγές στην ευαισθησία στις ορμόνες, αποκτούν εξέχουσα σημασία [45]. Η κορτιζόλη, η αυξητική ορμόνη και οι κατεχολαμίνες επηρεάζουν την ομοιοστάση της γλυκόζης μεταβάλλοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη και επίσης επιφέροντας αλλαγές στη διαθεσιμότητα εναλλακτικών υποστρωμάτων. Συνοπτικά η δράση των παραγόντων αυτών παρατίθεται στην Εικόνα 8 και αναλυτικά παρακάτω στην παράγραφο §1.4.5.

	Παραγωγή Γλυκόζης	Απομάκρυνση Γλυκόζης	Λιπόλυση
Ινσουλίνη	↓	↑	↓
Γλυκαγόνη	↑	-	-
Επινεφρίνη	↑	↓	↑
Κορτιζόλη	↑	↓	↑
Αυξητική Ορμόνη	↑	↓	↑
Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα	↑	↓	-

Εικόνα 8 Μηχανισμοί δράσης κύριων μεταβολικών ρυθμιστών.

Οι μηχανισμοί και τα σημεία που παρέχουν γλυκόζη στην κυκλοφορία ποικίλουν ανάλογα με το χρόνο που μεσολαβεί από το τελευταίο γεύμα. Για παράδειγμα, καθώς η νηστεία παρατείνεται, το ποσοστό της γλυκονεογένεσης αυξάνεται σε βάρος της συμβολής των

²¹ Το 1993 η μελέτη Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) κατέδειξε για πρώτη φορά ότι η εντατική μείωση της γλυκόζης μειώνει τον κίνδυνο μακροχρόνιων επιπλοκών του ΣΔ, ο δε εντατικός έλεγχος της γλυκόζης στο αίμα περιλάμβανε αυτοέλεγχο της γλυκόζης στο αίμα (SMBG) τουλάχιστον τέσσερις φορές την ημέρα, εβδομαδιαίο έλεγχο γλυκόζης στο αίμα στις 03:00πμ και τακτική εργαστηριακή μέτρηση της HbA1c [54].

αποθεμάτων ηπατικού γλυκογόνου. Επιπλέον, η σχετική συμβολή των νεφρών αυξάνεται. Όσον αφορά την αξιοποίηση, μετά από μια ολονύκτια νηστεία, παύει να υφίσταται αποθήκευση γλυκόζης και όλη η γλυκόζη που απορροφάται από τους ιστούς είτε οξειδώνεται πλήρως είτε μετατρέπεται σε γαλακτικό. Αναλυτικά οι συγκεκριμένες διεργασίες παρατίθενται παρακάτω στο §1.4.6.

1.4.4 Οδοί- Pathways Μεταφοράς Γλυκόζης

Η ροή γλυκόζης ποικίλλει μεταξύ των ιστών και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα χαρακτηριστικά των μεταφορέων σε αυτόν τον συγκεκριμένο ιστό και το εάν η διαδικασία είναι ευαίσθητη στην ινσουλίνη ή όχι [58], [59]. Λόγω της υδρόφιλης φύσης της, η γλυκόζη διαχέεται δύσκολα στο διπλό στρώμα λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης, οπότε απαιτούνται συγκεκριμένες πρωτεΐνες-μεταφορείς για να διευκολυνθεί η είσοδος της στα κύτταρα. Υπάρχουν δύο ξεχωριστές οικογένειες πρωτεϊνών μεταφοράς [60]:

1. Οικογένεια GLUT: αυτοί οι μεταφορείς προάγουν τη διευκόλυνση της πρόσληψης της γλυκόζης από τα κύτταρα, μια διαδικασία ενεργειακά ανεξάρτητη, που ακολουθεί την κινητική Michaelis–Menten [61]. Οι μεταφορείς υψηλής συγγένειας (GLUT 1, 3, 4) έχουν σταθερά Michaelis–Menten κάτω από το φυσιολογικό εύρος συγκεντρώσεων γλυκόζης στο αίμα και είναι ικανοί να διευκολύνουν τη μεταφορά γλυκόζης υπό κανονικές συνθήκες για πολλά κύτταρα [60]. Ο GLUT1 παρουσιάζεται σε παγκρεατικά α-κύτταρα στα οποία η είσοδος γλυκόζης είναι ο κύριος ρυθμιστής της έκκρισης γλυκαγόνης τους. Ο GLUT3 είναι ο κύριος νευρωνικός μεταφορέας, ενώ ο GLUT4 μεσολαβεί στην διεγερόμενη μέσω ινσουλίνης πρόσληψη γλυκόζης από τον σκελετικό μυ, την καρδιά και τους λιπώδεις ιστούς. Η ινσουλίνη και η άσκηση προάγουν την έκφραση GLUT3 στην κυτταρική επιφάνεια [60], [62]. Οι μεταφορείς χαμηλής συγγένειας (GLUT2) υπάρχουν στα β-κύτταρα και στους ιστούς που εκτίθενται σε μεγάλες ροές γλυκόζης, όπως το έντερο, το ήπαρ και τα νεφρά [60].
2. Οικογένεια SGLT: αυτοί οι μεταφορείς χρησιμοποιούν την ηλεκτροχημική κλίση νατρίου (electrochemical sodium gradient) για τη μεταφορά γλυκόζης έναντι κλίσεων συγκέντρωσης (concentration gradients) [60], [63]. Ο SGLT1 είναι υπεύθυνος για τη διατροφική πρόσληψη γλυκόζης από τον αυλό του λεπτού εντέρου. Τόσο ο SGLT1 όσο και ο SGLT2 είναι παρόντες στο νεφρικό εγγύς σπειροειδές σωληνάριο και είναι υπεύθυνοι για την επαναρρόφιση της γλυκόζης [60], [63]. Επί του παρόντος είναι αμφιλεγόμενο εάν SGLT1 και SGLT2 απαντώνται στα παγκρεατικά α-κύτταρα και αν παίζουν ρόλο στη ρύθμιση της έκκρισης γλυκαγόνης [64], [65]. Επίσης, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι SGLT υπάρχουν σε β-κύτταρα. Έχει υπάρξει αυξανόμενη έρευνα πρόσφατα στον τομέα της έκφρασης και της λειτουργίας του SGLT2, η οποία οδήγησε στην ανάπτυξη αναστολέων του ως ευρέως χρησιμοποιούμενων φαρμακολογικών παραγόντων για τη διαχείριση του ΣΔ.

1.4.5 Δράση βασικών ρυθμιστικών παραγόντων

1.4.5.1 Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη ρυθμίζει το μεταβολισμό της γλυκόζης με άμεσες και έμμεσες δράσεις. Μέσω της προσκόλλησης στους υποδοχείς της στο ήπαρ, τους νεφρούς, τους μύες και τον λιπώδη ιστό, η ινσουλίνη ενεργοποιεί την οδό σηματοδότησής της, η οποία περιλαμβάνει ένα σύνθετο καταρράκτη πρωτεϊνικών κινασών και ρυθμιστικών πρωτεϊνών²². Αυτό προκαλεί:

²² Με πιο σημαντικές τις IRS (Insulin receptor substrate)-1 και IRS-2

- καταστολή της απελευθέρωσης γλυκόζης από το ήπαρ²³ και τους νεφρούς [67],
- μετατόπιση των μεταφορέων γλυκόζης στους μύες και τον λιπώδη ιστό για την αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης [68] και
- αναστολή της απελευθέρωσης FFA στην κυκλοφορία²⁴ λόγω καταστολής της δραστηριότητας της ευαίσθητης σε ορμόνες λιπάσης και ταυτόχρονης αύξησης της απομάκρυνσής τους από την κυκλοφορία [69].

Οι μεταβολικές διεργασίες ποικίλλουν ως προς την ευαισθησία τους στην ινσουλίνη και τα χαρακτηριστικά δόσης-απόκρισης. Σε βασικά επίπεδα που παρατηρούνται στη μετααπορροφητική κατάσταση (~5-10 μU/mL), η ινσουλίνη αναστέλλει ήδη τη γλυκόζη και την απελευθέρωση FFA κατά 30-50 % (αντισταθμίζοντας την επίδραση της γλυκαγόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος) χωρίς να έχει σημαντική επίδραση στην πρόσληψη γλυκόζης ιστού. Η μέγιστη καταστολή της απελευθέρωσης γλυκόζης και FFA παρατηρείται με συγκεντρώσεις ινσουλίνης στο πλάσμα που παρατηρούνται μεταγευματικά (~40-50 μU/mL), ενώ η μέγιστη διέγερση της πρόσληψης γλυκόζης από τους ιστούς απαιτεί συγκεντρώσεις ινσουλίνης στο πλάσμα μεγαλύτερες από 300 μU/ml, επίπεδα που δεν παρατηρούνται υπό φυσιολογικές συνθήκες εκτός από περιπτώσεις ατόμων εξαιρετικά ανθεκτικών στην ινσουλίνη στα οποία, φυσικά, ένα τέτοιο επίπεδο δεν έχει το φυσιολογικά αναμενόμενο αποτέλεσμα [45], [70], [71].

Η συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα αποτελεί τον κύριο ρυθμιστικό παράγοντα για την έκκριση της ινσουλίνης. Η αυξημένη γλυκόζη στο πλάσμα μετά την κατάποση γεύματος έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της ινσουλίνης στο πλάσμα τρεις έως τέσσερις φορές εντός 30-60 λεπτών, ενώ η μειωμένη γλυκόζη στο πλάσμα κάτω από 50 mg/dL (~2,7 mmol/L) προκαλεί αντίστοιχα 80-90% μείωση. Η κύρια οδός για την απελευθέρωση ινσουλίνης είναι μέσω ρυθμιζόμενων μέσω ATP διαύλων καλίου (K⁺ATP) [72]. Η οδός ξεκινά με την είσοδο γλυκόζης στα β-κύτταρα. Η ενδοκυτταρική γλυκόζη μεταβολίζεται στη συνέχεια σε μια διαδικασία που αυξάνει το ενδοκυτταρικό ATP το οποίο με τη σειρά του προκαλεί το κλείσιμο των καναλιών K⁺ATP. Το κλείσιμο του καναλιού εμποδίζει το κάλιο να εγκαταλείψει τα β-κύτταρα και αυτό προκαλεί εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και στη συνέχεια είσοδο ασβεστίου μέσω καναλιών ασβεστίου τύπου L που συνδέονται με την διαφορά τάσης ρεύματος. Η αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου ενεργοποιεί πρωτεϊνικές κινάσες και κατά συνέπεια την εξωκυττάρωση εκκριτικών κόκκων ινσουλίνης [72].

Οι οξείες αυξήσεις των αμινοξέων και, σε μικρότερο βαθμό, τα FFA αυξάνουν επίσης την έκκριση ινσουλίνης [45], [66], [70], [71]. Μετά την κατάποση γεύματος, οι εντερικοί παράγοντες που ονομάζονται ινκρετίνες (π.χ. γαστρεντερικό ανασταλτικό πεπτίδιο [GIP], πεπτίδιο τύπου γλυκαγόνης [GLP-1]) αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης στο πλάσμα αυξάνονται σε μεγαλύτερο βαθμό μετά το από του στόματος φορτίο γλυκόζης από ό, τι μετά από ενδοφλέβια γλυκόζη παρά τις ίδιες συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα [71], [73]

1.4.5.2 Γλυκαγόνη

Η ορμόνη γλυκαγόνη, εκκρίνεται από τα α-κύτταρα του ενδοκρινικού παγκρέατος, είναι το κύριο αντίστοιχο της ινσουλίνης στη αντίστροφη ρύθμιση της γλυκόζης στο πλάσμα σε

²³ Αν και η ινσουλίνη δεν αυξάνει τη μεταφορά γλυκόζης στο ήπαρ, προάγει τη συσσώρευση γλυκογόνου, αναστέλλοντας ένζυμα που ενεργούν στη γλυκογονόλυση, ενώ ταυτόχρονα διεγείρει τη συνθάση γλυκογόνου [66].

²⁴ Η επίδραση της ινσουλίνης στα κυκλοφορούντα επίπεδα FFA μειώνει έμμεσα την απελευθέρωση γλυκόζης στην κυκλοφορία και προάγει την απομάκρυνση της γλυκόζης, καθώς η FFA διεγείρει τη γλυκονεογένεση και μειώνει τη μεταφορά γλυκόζης στα κύτταρα [69].

πραγματικό χρόνο. Η κύρια άμεση δράση της γλυκαγόνης για την αύξηση του επιπέδου γλυκόζης στο πλάσμα είναι μέσω της διέγερσης της ηπατικής γλυκογονόλυσης [74]. Η γλυκαγόνη δρα αποκλειστικά στο ήπαρ όπου δεσμεύεται στους υποδοχείς της και ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση. Ως αποτέλεσμα, το ενδοκυτταρικό επίπεδο cAMP αυξάνεται, ενισχύοντας τη γλυκογονόλυση ως αποτέλεσμα της διέγερσης φωσφορυλάσης [75], [76]. Αυτή η απόκριση μειώνεται μετά από αρκετές ώρες και ακολουθείται από αύξηση της γλυκονεογένεσης μέσω μιας πολύπλοκης διαδικασίας που περιλαμβάνει αυξημένη πρόσληψη υποστρωμάτων και ενεργοποίηση ενζύμων [45], [73], [74], [77], [78].

Παρόμοια με την έκκριση ινσουλίνης από β-κύτταρα, η έκκριση γλυκαγόνης επηρεάζεται κυρίως από τη γλυκόζη του πλάσματος, οπότε η έκκριση της αναστέλλεται από υπεργλυκαιμία και διεγείρεται από υπογλυκαιμία. Στους ανθρώπους, υποστρώματα εκτός από τη γλυκόζη (π.χ. FFA και αμινοξέα) παίζουν λιγότερο σημαντικό ρόλο. Η οδός για τις εκκρίσεις γλυκαγόνης ξεκινά επίσης με την είσοδο γλυκόζης στα α-κύτταρα, αλλά οι μεταφορείς φαίνεται να είναι διαφορετικοί από εκείνους που βρίσκονται στα β-κύτταρα. Ο διευκολυντικός μεταφορέας στα α-κύτταρα είναι ο GLUT1, ενώ στα β-κύτταρα είναι ο GLUT2 [79], [80]. Η ακριβής ενδοκυτταρική οδός που μειώνει την έκκριση γλυκαγόνης μετά την είσοδο γλυκόζης στα α-κύτταρα δεν είναι πλήρως κατανοητή. Ωστόσο, διαπιστώνεται ότι η οδός περιλαμβάνει ρυθμιζόμενους με ATP διαύλους καλίου (K^+ATP) και ότι το επαγόμενο από γλυκόζη κλείσιμο αυτών των διαύλων οδηγεί σε αναστολή της απελευθέρωσης γλυκαγόνης [80], [81].

1.4.5.3 Κατεχολαμίνες

Η απελευθέρωση κατεχολαμίνης αυξάνεται σε καθεστώς στρες ή υπογλυκαιμίας, καθώς διαμεσολαβείται μέσω αλλαγών στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Οι κατεχολαμίνες επηρεάζουν αρνητικά και την έκκριση και τη δράση της ινσουλίνης. Η ορμόνη επινεφρίνη και ο νευροδιαβιβαστής νορεπινεφρίνη δρουν ως ισχυροί παράγοντες υπεργλυκαιμίας και η δράση τους, σε αντίθεση με εκείνη της γλυκαγόνης, διατηρείται περισσότερο [78], [82], [83]. Ως επί το πλείστον, η μεταβολική τους δράση διαμεσολαβείται από B2 αδρενεργικούς υποδοχείς και περιλαμβάνει: άμεση αύξηση της γλυκογονόλυσης στο ήπαρ μέσω της ενεργοποίησης της φωσφορυλάσης και, σε μικρότερο βαθμό, έμμεση αύξηση της γλυκονεογένεσης μέσω της αύξησης της διαθεσιμότητας γλυκονεογόνων υποστρωμάτων και FFA στο πλάσμα [74], [83]. Στο επίπεδο των νεφρών, προκαλούν -με μηχανισμό ανάλογο της δράσης στο ήπαρ- άμεση και έμμεση αύξηση της γλυκονεογένεσης (στην πραγματικότητα είναι πιο ισχυροί διεγέρτες της απελευθέρωσης νεφρικής γλυκόζης από την απελευθέρωση ηπατικής γλυκόζης) [46]. Στους σκελετικούς μύες, μειώνουν την πρόσληψη γλυκόζης και διεγείρουν τη γλυκογονόλυση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της απελευθέρωσης γαλακτικού οξέος – του κύριου γλυκονεογόνου προδρόμου. Στον λιπώδη ιστό, διεγείρουν τη διαδικασία της λιπόλυσης ενεργοποιώντας την ευαίσθητη σε ορμόνες λιπάση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της απελευθέρωσης FFA και γλυκερόλης (ενός επίσης βασικού γλυκονεογόνου προδρόμου) [74], [82]–[84].

1.4.5.4 Αυξητική ορμόνη και κορτιζόλη

Η μεταβολική δράση της κορτιζόλης και της αυξ. ορμόνης, σε αντίθεση με τη σχεδόν άμεση δράση της γλυκαγόνης και των κατεχολαμινών, γενικά χρειάζεται μεγάλο χρονικό διάστημα (αρκετές ώρες) για να γίνει εμφανής. Μπορεί να συνοψιστεί ως ανταγωνιστική στη δράση της ινσουλίνης (δηλαδή, επηρεάζουν αρνητικά την ικανότητα της να εμποδίζει την απελευθέρωση γλυκόζης και τη λιπόλυση, και να διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης) [82], [85]. Η δράση τους επίσης προάγει τη σύνθεση γλυκονεογόνων ενζύμων και μειώνει τη μεταφορά γλυκόζης [85]–

[87]. Επιπλέον, η κορτιζόλη μπορεί να αναστείλει την έκκριση ινσουλίνης [50]²⁵. Όλες αυτές οι ορμόνες λειτουργούν μέσω διαφορετικών ενδοκυτταρικών μηχανισμών που συνεργάζονται και αλληλοενισχύονται. Έτσι, ταυτόχρονες μικρές αυξήσεις των συγκεντρώσεών τους επιφέρουν συνεργιστική δράση και εντονότερα αποτελέσματα σε σύγκριση με μεγάλη αύξηση μόνο μιας ορμόνης [49].

1.4.5.5 Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα (Free Fatty Acids – FFA)

Τα FFA είναι το κυρίαρχο καύσιμο που χρησιμοποιείται από τους περισσότερους ιστούς του σώματος, με τις κύριες εξαιρέσεις να είναι ο εγκέφαλος, ο νεφρικός μυελός και τα κύτταρα του αίματος [88]–[90]. Η αύξηση των FFA στο πλάσμα έχει πολλές δυνητικά σημαντικές μεταβολικές συνέπειες [91], [92] καθώς έχουν τη δυνατότητα:

- να διεγείρουν τη γλυκονεογένεση και στο ήπαρ και στους νεφρούς,
- να αναστείλουν τη μεταφορά γλυκόζης στους μύες και
- να ανταγωνίζονται τη γλυκόζη ως οξειδωτικό καύσιμο.











Οι κύριοι ρυθμιστές των επιπέδων FFA σε κυκλοφορία είναι:

- το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και η αυξητική ορμόνη [88] (που αυξάνουν τα επίπεδα FFA στο πλάσμα),
- η ινσουλίνη (που μειώνει τα επίπεδα FFA στο πλάσμα καταστέλλοντας τη λιπόλυση και αυξάνοντας την απομάκρυνσή τους) και
- η υπεργλυκαιμία.

Υπάρχουν ενδείξεις για ετερογένεια των λιπωδών αποθηκών με το σπλαχνικό λίπος να είναι πιο μεταβολικά δραστικό από το υποδόριο λίπος [88], [92].

1.4.5.6 Ινκρετίνες

Η ιδέα ότι ορισμένοι παράγοντες που εκκρίνονται από τον εντερικό βλεννογόνο ως απόκριση στην παρουσία θρεπτικών συστατικών μπορούν να διεγείρουν το πάγκρεας να απελευθερώσει ινσουλίνη εισήχθη αρχικά για να εξηγήσει το φαινόμενο της μεγαλύτερης αύξησης των επιπέδων ινσουλίνης στο πλάσμα σε απόκριση στο φορτίο γλυκόζης από το στόμα σε σύγκριση με το ίδιο φορτίο γλυκόζης που χορηγείται ενδοφλεβίως (Εικόνα 9). Ο όρος ινκρετίνη χρησιμοποιήθηκε για να υποδηλώσει αυτούς τους παράγοντες [93]. Οι δύο κύριες ινκρετίνες είναι το γαστρικό ανασταλτικό πολυπεπίδιο (GIP) και το πεπτίδιο-1 τύπου γλυκαγόνης (GLP-1) [93], [94]. Και τα δύο πεπτίδια εκκρίνονται από τον εντερικό ενδοκρινικό βλεννογόνο (κύτταρα L και K) μέσα σε λίγα λεπτά από την κατάποση θρεπτικών ουσιών και έχουν σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής (λεπτά) λόγω της ταχείας αδρανοποίησης από ένα πρωτεολυτικό ένζυμο που ονομάζεται διπεπτιδυλ-πεπτιδάση-4 (DPP-4). Το GLP-1 και το GIP αναστέλλουν την έκκριση γλυκαγόνης [95]. Το GLP-1 καθυστερεί τη γαστρική εκκένωση και το GLP-1, πιθανώς μέσω ενός νευρικού μηχανισμού, προάγει τον κορεσμό, οδηγώντας έμμεσα στη μείωση της πρόσληψης τροφής και την απώλεια βάρους [93].

	GLP1	GIP
Πάγκρεας	 Έκκριση Ινσουλίνης  Έκκριση Γλυκαγόνης	 Έκκριση Ινσουλίνης
Περιφέρεια	 Απελευθέρωση Γλυκόζης (Ήπαρ)  Πρόσληψη Γλυκόζης (Μύες)	-
Στομάχι	 Γαστρική Εκκένωση  Αίσθηση Πληρότητας	 Έκκριση Γαστρικών Οξέων
ΚΝΣ	 Προάγει  Όρεξη	-

Εικόνα 9 Η επίδραση των ινκρετινών σε διάφορους ιστούς

²⁵ Συνεπώς, κατά τη διάρκεια ανοσοκατασταλτικής θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή προβλέπεται αντιμετώπιση της αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη καθώς επίσης και πρόνοια για κατάλληλη αντιισταμιστική αύξηση της έκκρισης της [87]

1.4.5.7 Λειτουργία Ανώτερου Γαστρεντερικού Συστήματος

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η γαστρική εκκένωση είναι ένας σημαντικός φυσιολογικός καθοριστικός παράγοντας για τη μεταγευματική γλυκαιμία: αντιπροσωπεύει ~35% της διακύμανσης στις μέγιστες συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα μετά την κατάποση γλυκόζης από το στόμα σε υγιείς εθελοντές [96], [97] ή ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 [98]. Καθυστερεί στην οξεία υπεργλυκαιμία [68], [99] και επιταχύνεται κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας [100].

1.4.5.8 Σύνθεση Γεύματος

Σε υγιείς ανθρώπους, η προσθήκη πρωτεΐνης ή λίπους στη γλυκόζη από το στόμα βρέθηκε ότι μειώνει τις μεταγευματικές συγκεντρώσεις γλυκόζης επιβραδύνοντας την γαστρική εκκένωση και διεγείροντας τις ινκρετίνες. Η πρωτεΐνες ενισχύουν επίσης την απελευθέρωση της ινσουλίνης [101], [102].

1.4.5.9 Ο Ρόλος του Νεφρού

Ο νεφρός εμπλέκεται στη ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης μέσω τριών διαφορετικών μηχανισμών:

- απελευθερώνει γλυκόζη στην κυκλοφορία (γλυκονεογένεση),
- προσλαμβάνει από την κυκλοφορία γλυκόζη για την κάλυψη των αναγκών του σε ενέργεια,
- επαναπορρόφά γλυκόζη από το πειραματικό διήθημα.

Στον ανθρώπινο οργανισμό, μόνο το ήπαρ και τα νεφρά περιέχουν σημαντικές ποσότητες του ενζύμου γλυκόζη-6-φωσφατάση και ως εκ τούτου είναι τα μόνα όργανα που είναι σε θέση να εκτελέσουν γλυκονεογένεση. Περίπου το 20% της συνολικής παραγωγής γλυκόζης στην κανονική μετααπορροφητική κατάσταση μπορεί να αποδοθεί στο νεφρό [102]. Η νεφρική παραγωγή γλυκόζης αυξάνεται μόλις εξαντληθούν τα αποθέματα γλυκογόνου του ήπατος κατά τη διάρκεια της νηστείας [103], [104] και σε απόκριση της υπογλυκαιμίας (~100% αύξηση) [105], [106]. Ο νεφρός χρησιμοποιεί επίσης την κυκλοφορούσα γλυκόζη για τις δικές του ενεργειακές ανάγκες. Στη μετααπορροφητική ρύθμιση μετά από μια ολονύκτια νηστεία, τα νεφρά χρησιμοποιούν περίπου το 10% της συνολικής γλυκόζης που χρησιμοποιείται από το σώμα [107].

Σε υγιή άτομα, σχεδόν το σύνολο της γλυκόζης που διηθείται από τους νεφρούς ημερησίως (~180g – ήτοι 180 lt πλάσματος με μέση 24ωρη συγκέντρωση περί τα 100 mg/dl), απορροφάται εκ νέου στην κυκλοφορία και τα ούρα είναι ουσιαστικά απαλλαγμένα από γλυκόζη. Σε μια τυπική ημέρα, τα νεφρά παράγουν 15-55 g γλυκόζης μέσω γλυκονεογένεσης και μεταβολίζουν 25-35 g γλυκόζης [108], επομένως, όσον αφορά την οικονομία της γλυκόζης, είναι σαφές ότι η νεφρική επαναπορρόφηση είναι ο πρωταρχικός μηχανισμός με τον οποίο ο νεφρός επηρεάζει την ομοιόσταση της γλυκόζης. Η επαναπορρόφηση της γλυκόζης από το πειραματικό διήθημα συμβαίνει μέσω συν-μεταφορέων νατρίου-γλυκόζης (SGLT1 και SGLT2) στο εγγύς σπειροειδές σωληνάριο [109]. Σε ζωικά μοντέλα, περίπου το 90% της γλυκόζης απορροφάται εκ νέου από το SGLT2 και το υπόλοιπο περίπου 10% από το SGLT1 [63], [110]. Η επαναπορροφημένη γλυκόζη απελευθερώνεται στη συνέχεια στην κυκλοφορία μέσω της δράσης διευκολυντικών μεταφορέων γλυκόζης (GLUTs) στη βασική μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων που ευθυγραμμίζουν τα εγγύς σωληνάρια [111]. Η γλυκόζη φιλτράρεται ελεύθερα στο σπείραμα, έτσι ώστε, καθώς αυξάνονται τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα, η ποσότητα γλυκόζης στο πειραματικό διήθημα αυξάνεται γραμμικά. Η επαναπορρόφηση της φιλτραρισμένης γλυκόζης αυξάνεται επίσης γραμμικά έως ότου ξεπεραστεί η μέγιστη ικανότητα, η οποία αναφέρεται συχνά ως νεφρικό κατώφλι, ισοδυναμεί με ρυθμό διήθησης 260-350 mg/min [112], και εμφανίζεται σε συγκεντρώσεις γλυκόζης στο

πλάσμα ~200 mg/dl σε υγιείς ενήλικες [113]. Πάνω από αυτή τη συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα, το ποσοστό της φιλτραρισμένης γλυκόζης που απορροφάται εκ νέου μειώνεται και το ποσοστό του φιλτραρισμένου φορτίου γλυκόζης που απεκκρίνεται στα ούρα αυξάνεται οδηγεί σε γλυκοζουρία.

1.4.5.10 Ηπατονεφρική Αμοιβαιότητα

Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις από τη σχετική έρευνα ότι με κάποιο τρόπο οι απελευθερώσεις γλυκόζης από το ήπαρ και τους νεφρούς αλληλοσυνδέονται με αποτέλεσμα η μείωση από το ένα όργανο να συνδέεται με μια αύξηση από το άλλο για την περαιτέρω διατήρηση της βέλτιστης ομοιόστασης της γλυκόζης. Αυτή η σχέση αναφέρεται ως ηπατονεφρική αμοιβαιότητα [114].

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο νεφρός αυξάνει την απελευθέρωση γλυκόζης (γλυκονεογένεση) για να αντισταθμίσει την περιορισμένη (φυσιολογική) ή εξασθενημένη (παθολογική) ηπατική απελευθέρωση γλυκόζης [104], [106], [114]–[120] μεταγευματικά και μετά από παρατεταμένη νηστεία. Μετά την κατάποση γεύματος, η ηπατική απελευθέρωση γλυκόζης καταστέλλεται ~80%, ενώ η νεφρική απελευθέρωση γλυκόζης αυξάνεται και στην πραγματικότητα υπερβαίνει την ηπατική απελευθέρωση γλυκόζης (HGR) για αρκετές ώρες [89], επιτρέποντας την αναπλήρωση του ηπατικού γλυκογόνου [114]. Επίσης μετά από παρατεταμένη νηστεία (60 ώρες), η νεφρική απελευθέρωση γλυκόζης αυξάνεται ~400%, ενώ η ηπατική απελευθέρωση γλυκόζης μειώνεται κατά ~45% [104].

Παραδείγματα νεφρικής αντιστάθμισης σε παθολογικές συνθήκες:

1. Ηπατικές παθήσεις: η υπογλυκαιμία είναι εξαιρετικά ασυνήθιστη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο απουσία άλλων παραγόντων (λοίμωξη, καρδιακή ανεπάρκεια). Μελέτες που χρησιμοποιούν ζωικό μοντέλο για ηπατική ανεπάρκεια έχουν δείξει ότι υπάρχει αντισταθμιστική αύξηση της απελευθέρωσης νεφρικής γλυκόζης για να αντιμετωπιστεί η μειωμένη απελευθέρωση ηπατικής γλυκόζης [114], [121]–[123]. Σε περιπτώσεις ηπατικής μεταμόσχευσης όπου οι ασθενείς δεν έχουν λειτουργικό ήπαρ, δεν εμφανίζεται υπογλυκαιμία. Η συνολική απελευθέρωση γλυκόζης στην κυκλοφορία είτε μειώνεται ελάχιστα είτε καθόλου καθώς υπάρχει αύξηση στην απελευθέρωση από τους νεφρούς [124], [125].
2. Οξέωση: η οξέωση διεγείρει την απελευθέρωση γλυκόζης στους νεφρούς [102] ενώ αναστέλλει την απελευθέρωση στο ήπαρ [126]. Σε ασθενείς με αναπνευστική οξέωση, παρατηρείται αύξηση της καθαρής νεφρικής απελευθέρωσης γλυκόζης αντιστρόφως ανάλογη με το pH του αίματος [127].
3. ΣΔ: ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 [46] και παρατεταμένο ΣΔ τύπου 2 [128] χάνουν την απόκριση γλυκαγόνης και εξαρτώνται από τις αποκρίσεις κατεχολαμίνης. Οι κατεχολαμίνες είναι ο κύριος ορμονικός παράγοντας που ευθύνεται για την αύξηση της απελευθέρωσης νεφρικής γλυκόζης κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας [105]. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με μειωμένες αποκρίσεις γλυκαγόνης και επινεφρίνης εμφανίζουν μειώσεις τόσο στην ηπατική όσο και στη νεφρική απελευθέρωση γλυκόζης κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας [129]. Σε ασθενείς που έχουν μειωμένες αποκρίσεις γλυκαγόνης στο πλάσμα, μειώνονται οι αντισταθμιστικές αυξήσεις στην απελευθέρωση ηπατικής γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης από την υπογλυκαιμία, ενώ η απελευθέρωση νεφρικής γλυκόζης αυξάνεται [130].

1.4.6 Διάκριση Καταστάσεων σε Σχέση με τη Λήψη Γεύματος

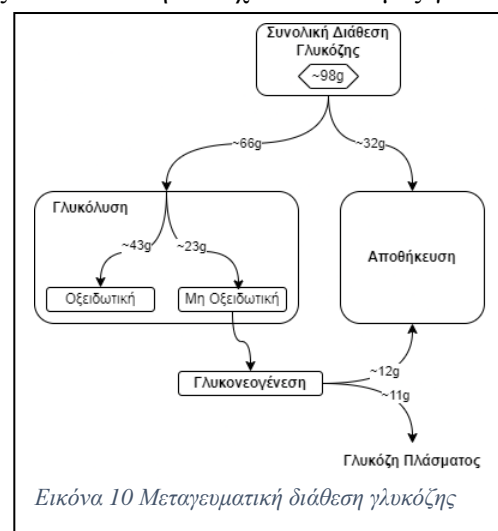
1.4.6.1 Η Μεταγευματική Κατάσταση

Η πλήρης αφομοίωση των συστατικών ενός μικτού γεύματος που περιέχει λίπος, πρωτεΐνη και υδατάνθρακες και η αποκατάσταση της μετααπορροφητικής κατάστασης διαρκεί τουλάχιστον

6 ώρες [131], ενώ η αφομοίωση ενός καθαρού φορτίου υδατανθράκων είναι γενικά πλήρης εντός 4-5 ωρών. Επειδή οι άνθρωποι τρώνε συνήθως τουλάχιστον τρεις φορές την ημέρα, το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας δαπανάται στην μεταγευματική κατάσταση. Διάφοροι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την έκταση της κυκλοφορούσας γλυκόζης μετά την κατάποση γεύματος. Αυτοί περιλαμβάνουν τον χρόνο και τον βαθμό σωματικής δραστηριότητας από το τελευταίο γεύμα, τη σύνθεση και τη μορφή (υγρό έναντι στερεού), το ρυθμό γαστρικής εκκένωσης, την πέψη εντός του αυλού του λεπτού εντέρου, την απορρόφηση στην πυλαία φλέβα, την εκχύλιση από το ήπαρ, την καταστολή της ενδογενούς απελευθέρωσης γλυκόζης και τέλος την πρόσληψη, αποθήκευση, οξειδωση και γλυκόλυση γλυκόζης στους μεταηπατικούς ιστούς [132]. Από πρακτική άποψη, ωστόσο, οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν την μεταγευματική ομοιόσταση της γλυκόζης είναι εκείνοι που επηρεάζουν την καταστολή της ενδογενούς απελευθέρωσης γλυκόζης και εκείνοι που επηρεάζουν την πρόσληψη γλυκόζης από τον ηπατικό και τον μεταηπατικό ιστό.

Η γλυκόζη που λαμβάνεται από τους ιστούς μεταγευματικά μπορεί να θεωρηθεί είτε ότι αποθηκεύεται αμέσως είτε ότι υποβάλλεται σε γλυκόλυση. Ως εκ τούτου, η αρχική άμεση αποθήκευση γλυκόζης (γλυκόζη σε γλυκόζη-6-φωσφορικό σε γλυκογόνο) μπορεί να υπολογιστεί ως η διαφορά μεταξύ της πρόσληψης γλυκόζης ολόκληρου του σώματος και της γλυκόλυσης ολόκληρου του σώματος. Δεδομένου ότι η μεταγευματική de-πονο λιπογένεση και η αποθήκευση γλυκόζης λιπώδους ιστού είναι αμελητέες στους ανθρώπους, σχεδόν όλη αυτή η αποθήκευση θα πρέπει να αντιπροσωπεύει σχηματισμό γλυκογόνου [131], [132]. Από τη γλυκόζη που υποβάλλεται σε γλυκόλυση, ένα μέρος θα οξειδωθεί. Το υπόλοιπο θα υποβληθεί σε μη οξειδωτική γλυκόλυση που οδηγεί στο σχηματισμό πυροσταφυλικού οξέος, γαλακτικού οξέος και αλανίνης. Αυτές οι ενώσεις θα είναι στη συνέχεια διαθέσιμες για να υποβληθούν σε γλυκονογένεση και είτε να αποθηκευτούν στο γλυκογόνο μέσω της έμμεσης οδού είτε να απελευθερωθούν στο πλάσμα ως γλυκόζη [71]. Η Εικόνα 10 απεικονίζει τις οδούς

απόρριψης ενός μικτού γεύματος που περιέχει 77 g γλυκόζης [71]. Σε αυτήν την υποθετική περίπτωση, κατά τη διάρκεια της μετά-γευματικής περιόδου 6-h, υπολογίζεται πως απομακρύνθηκαν από την κυκλοφορία συνολικά ~98 g γλυκόζης λαμβάνοντας υπόψη και τη συνεισφορά (~21 g) της μόνιμης υποκείμενης ενδογενούς απελευθέρωσης γλυκόζης: ~23g στους σπλαχνικούς και τα επιπλέον ~75 g στους υπόλοιπους περιφερειακούς ιστούς. Η άμεση αποθήκευση γλυκόζης αντιπροσωπεύει ~32 g και η γλυκόλυση ~66 g (οξειδωτική ~43 g και μη οξειδωτική ~23 g). Υπολογίζεται πως επιπλέον ~11 g γλυκόζης θα εμφανιστούν στο πλάσμα ως αποτέλεσμα της γλυκονογένεσης. Από τα παραπάνω συνάγεται πως η γλυκόλυση είναι η κύρια αρχική μεταγευματική μοίρα της γλυκόζης, αντιπροσωπεύοντας ~66% της συνολικής διάθεσης.



Εικόνα 10 Μεταγευματική διάθεση γλυκόζης

1.4.6.1.1 Αλλαγές στη συγκέντρωση ορμονών και υποστρώματος στο πλάσμα

Μετά την κατάποση 75 g γλυκόζης, τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα αυξάνονται σε μέγιστη τιμή σε 30-60 λεπτά, συνήθως δεν υπερβαίνουν τα 160 mg/dL και σταδιακά επιστρέφουν σε ή ελαφρώς κάτω από τις μετααπορροφητικές τιμές κατά 3-4 ώρες. Αν και τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα έχουν επιστρέψει στα μετααπορροφητικά επίπεδα, δεν συμβαίνει το ίδιο με τις ροές και την ανταλλαγή γλυκόζης μεταξύ οργάνων. Οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης στο πλάσμα ακολουθούν παρόμοιο προφίλ με εκείνες της γλυκόζης. Οι συγκεντρώσεις γλυκαγόνης στο

πλάσμα μεταβάλλονται αμοιβαία με εκείνες της ινσουλίνης και γενικά καταστέλλονται περίπου 50 %. Η πρώιμη απελευθέρωση ινσουλίνης (εντός 30-60 λεπτών) παίζει κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής μεταγευματικής ομοιόστασης της γλυκόζης [133]. Τα επίπεδα FFA και γλυκερόλης στο πλάσμα μειώνονται λόγω αναστολής της λιπόλυσης, ενώ η συγκέντρωση γαλακτικού στο πλάσμα αυξάνεται ως αποτέλεσμα της αυξημένης γλυκόλυσης στο ήπαρ, τους μυς, τον λιπώδη ιστό και τους νεφρούς. Μετά την κατάποση ενός μικτού γεύματος που περιέχει πρωτεΐνη, οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις αρκετών αμινοξέων αυξάνονται [71].

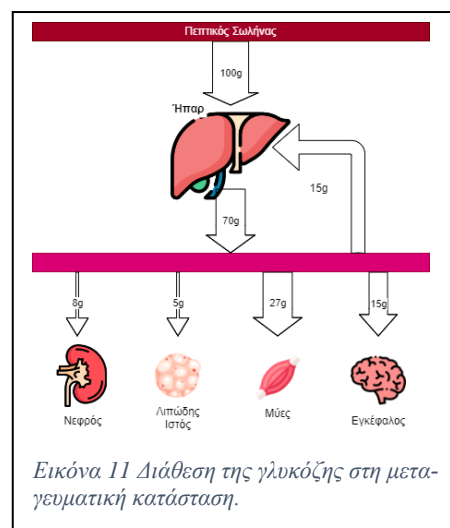
1.4.6.1.2 Μεταβολές στα ποσοστά εισόδου και εξόδου γλυκόζης από το πλάσμα

Οι ρυθμοί εμφάνισης γλυκόζης στο πλάσμα αντιπροσωπεύουν το άθροισμα της από του στόματος κατάποσης γλυκόζης που διαφεύγει από την εκχύλιση σπλαχνικής (ηπατικής) πρώτης διόδου και της επιπλέον ενδογενούς απελευθέρωσης γλυκόζης από το ήπαρ και τους νεφρούς. Η εμφάνιση της γλυκόζης γεύματος στη συστηματική κυκλοφορία ανιχνεύεται ήδη στα 15 λεπτά, φτάνει σε μέγιστο στα 60-80 λεπτά και σταδιακά μειώνεται στη συνέχεια [71]. Κατά μέσο όρο κατά τη διάρκεια μιας μεταγευματικής περιόδου 4-5 ωρών, περίπου το 75% των μορίων γλυκόζης στο πλάσμα αντιπροσωπεύουν αυτά από το γέυμα. Η ενδογενής απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ μειώνεται ταχέως και καταστέλλεται σχεδόν 80% κατά τη διάρκεια της μεταγευματικής περιόδου των 5 ωρών. Ως αποτέλεσμα, σχεδόν 25 g λιγότερη γλυκόζη λόγω ενδογενούς παραγωγής φτάνει στη συστηματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος. Σε αντίθεση με το ήπαρ, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η ενδογενής απελευθέρωση νεφρικής γλυκόζης δεν καταστέλλεται και στην πραγματικότητα αυξάνεται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου έτσι ώστε να υπερβαίνει την απελευθέρωση ηπατικής γλυκόζης [134]. Αυτή η αύξηση της νεφρικής απελευθέρωσης γλυκόζης επιτρέπει την πληρέστερη καταστολή της ηπατικής απελευθέρωσης και διευκολύνει την αποτελεσματικότερη αναπλήρωση του ηπατικού γλυκογόνου [134].

1.4.6.1.3 Ιστοί υπεύθυνοι για την κατανάλωση της γλυκόζης

Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η συναίνεση όσον αφορά στη διάθεση ενός υποθετικού γεύματος που περιέχει 100 g υδατάνθρακα απεικονίζεται στην Εικόνα 11. Περίπου το 30% της προσλαμβανόμενης γλυκόζης προσλαμβάνεται αρχικά από σπλαχνικούς ιστούς [57], [131], [135]–[140]. Το μεγαλύτερο μέρος απορροφάται από το ήπαρ και ενσωματώνεται αμέσως στο ηπατικό γλυκογόνο μέσω "άμεσης οδού" [141], [142].

Ένα σημαντικό μέρος της γλυκόζης που λαμβάνεται από το ήπαρ πιθανότατα υφίσταται γλυκόλυση και απελευθερώνεται ως γαλακτικό οξύ το οποίο τελικά απορροφάται εκ νέου από το ήπαρ όπου υφίσταται γλυκονογένεση και στη συνέχεια ενσωματώνεται στο ηπατικό γλυκογόνο μέσω "έμμεσης οδού" [57], [142]–[144]. Από τα υπόλοιπα 70 g γλυκόζης, τα οποία εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία, 25-30 g λαμβάνονται από τον σκελετικό μυ [57], [131], [135], [137], [139], [140], [144] αρχικά για να οξειδωθούν αντικαθιστώντας τα FFA και αργότερα (μετά από 2-3 ώρες) να αποθηκευτούν ως γλυκογόνο [132], [145]. Σχετικά μικρό ποσοστό της γλυκόζης που προσλαμβάνεται από τους μύες απελευθερώνεται στην κυκλοφορία ως γαλακτικό οξύ και αλανίνη [57], [146]. Περίπου 15 g (~20% της γλυκόζης που εισέρχεται στην κυκλοφορία) απορροφώνται από τον εγκέφαλο ως υποκατάστατο της ενδογενούς



Εικόνα 11 Διάθεση της γλυκόζης στη μεταγευματική κατάσταση.

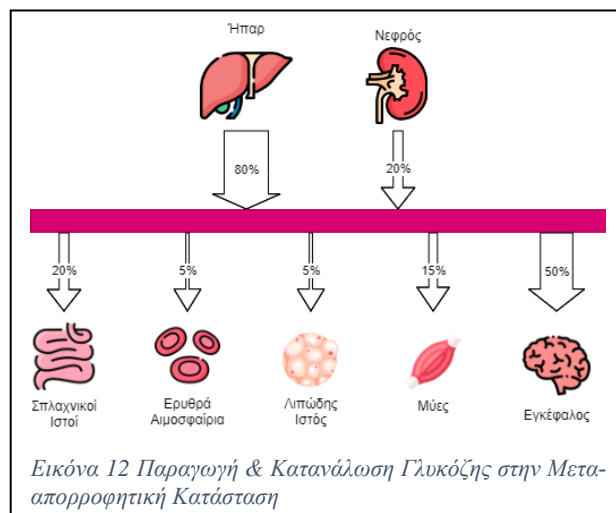
παραγόμενης γλυκόζης (η ενδογενής απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ μειώνεται σημαντικά μεταγενεματικά). Άλλα 15 g εξάγονται από τη συστηματική κυκλοφορία από το ήπαρ είτε ως άθικτη γλυκόζη (άμεση οδός) είτε ως γαλακτικό, αλανίνη και γλουταμίνη, για περαιτέρω σχηματισμό γλυκογόνου (έμμεση οδός) [143]. Έτσι, τελικά οι σπλαχνικοί ιστοί απορρίπτουν σχεδόν το ήμισυ της γλυκόζης που λαμβάνεται [147]. Ο νεφρός μπορεί να καταλαμβάνει έως και 8 g (~10% της γλυκόζης που εισέρχεται στην κυκλοφορία) [134]. Τα υπόλοιπα 5-10 g (7-15% της προσλαμβανόμενης γλυκόζης) καταλήγουν μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας να απορροφηθούν από τον λιπώδη και άλλους ιστούς [132].

1.4.6.2 Η Μετααπορροφητική Κατάσταση

Η περίοδος μετά από 14-16 ώρες ολονύκτιας νηστείας αναφέρεται συνήθως ως η μετααπορροφητική κατάσταση. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα είναι κατά μέσο όρο περίπου 70-100 mg/dL και είναι σχετικά σταθερή, καθώς οι ρυθμοί απελευθέρωσης γλυκόζης στην κυκλοφορία προσεγγίζουν τους ρυθμούς εξόδου γλυκόζης από την κυκλοφορία (~10 μg/kg/ min) [45].

1.4.6.2.1 Παραγωγή Γλυκόζης

Το ήπαρ είναι υπεύθυνο για περίπου το 80% της απελευθέρωσης γλυκόζης στην κυκλοφορία κατά τη μετααπορροφητική κατάσταση [148] (Εικόνα 12, Πίνακας 2). Υπό αυτές τις συνθήκες, ~50% της γλυκόζης που εισέρχεται στην κυκλοφορία οφείλεται στη γλυκογονόλυση και το υπόλοιπο στη γλυκονεογένεση [149]. Η αναλογία της γλυκονεογένεσης αυξάνεται γρήγορα με τη διάρκεια της νηστείας, καθώς τα αποθέματα γλυκογόνου εξαντλούνται. 24 ώρες από το τελευταίο γεύμα, η γλυκονεογένεση αντιπροσωπεύει περίπου το 70% της



συνολικής γλυκόζης που απελευθερώνεται στην κυκλοφορία και με την πάροδο 48 ωρών αντιπροσωπεύει πλέον πάνω από το 90% της συνολικής γλυκόζης που απελευθερώνεται στην κυκλοφορία [44], [149]. Ο νεφρός συνήθως περιέχει λίγο γλυκογόνο και τα νεφρικά κύτταρα που θα μπορούσαν να το παράξουν στερούνται γλυκόζη-6-φωσφατάσης. Κατά συνέπεια, σχεδόν όλη η γλυκόζη που απελευθερώνεται από το νεφρό είναι αποτέλεσμα γλυκονεογένεσης [148]. Αν και το ήπαρ απελευθερώνει περίπου τέσσερις φορές περισσότερη γλυκόζη από το νεφρό υπό μετά-απορροφητικές συνθήκες, και τα δύο όργανα απελευθερώνουν περίπου την ίδια ποσότητα από τη γλυκονεογένεση και το ποσοστό της συνολικής απελευθέρωσης γλυκόζης λόγω νεφρικής γλυκονεογένεσης αυξάνεται ακόμη περισσότερο με παρατεταμένη νηστεία [117]. Το ήπαρ απελευθερώνει γλυκόζη τόσο με γλυκογονόλυση όσο και με γλυκονεογένεση και μπορεί να θεωρηθεί ως η μόνη πηγή γλυκόζης λόγω της γλυκογονόλυσης. Σε ολονύκτια νηστεία, το ήπαρ περιέχει περίπου 75 g γλυκογόνου [150]. Έτσι, με δεδομένο πως απελευθερώνει γλυκογόνο με ρυθμό 63 mg/min, τα αποθέματα γλυκογόνου εξαντλούνται πλήρως σε περίπου 20 ώρες και η μόνη πηγή γλυκόζης που απελευθερώνεται στην κυκλοφορία σε αυτό το σημείο είναι η γλυκονεογένεση [46].

Η απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ και τους νεφρούς ρυθμίζεται διαφορετικά. Η ινσουλίνη καταστέλλει την απελευθέρωση γλυκόζης και από τα δύο όργανα: (1) άμεσα επηρεάζοντας την ενεργοποίηση/απενεργοποίηση του ενζύμου και (2) έμμεσα μέσω δράσεων

όπως περιορισμοί της διαθεσιμότητας του γλυκονεογόνου υποστρώματος και των γλυκονεογόνων ενεργοποιητών (π.χ. καταστολή της FFA και της γλυκαγόνης) [67]. Η γλυκαγόνη, η οποία αυξάνει τόσο τη γλυκογονόλυση όσο και τη γλυκονεογένεση στο ήπαρ, δεν έχει καμία επίδραση στους νεφρούς [116]. Η επινεφρίνη, η οποία μπορεί να ενεργοποιήσει άμεσα την ηπατική γλυκογονόλυση, φαίνεται να αυξάνει την απελευθέρωση γλυκόζης από τους νεφρούς, κυρίως διεγείροντας άμεσα τη νεφρική γλυκονεογένεση και, σε μικρότερο βαθμό, αυξάνοντας τη διαθεσιμότητα γλυκονεογόνων προδρόμων/ενεργοποιητών (π.χ. γλυκερόλη και FFA) [120]. Οι κύριοι πρόδρομοι για τη γλυκονεογένεση είναι το γαλακτικό οξύ, η γλυκερόλη, η γλουταμίνη και η αλανίνη [45]. Τα περισσότερα αμινοξέα που απελευθερώνονται από την πρωτεΐνη των σκελετικών μυών μετατρέπονται σε αλανίνη και γλουταμίνη για μεταφορά μέσω πλάσματος στο ήπαρ και τους νεφρούς: η αλανίνη χρησιμοποιείται επιλεκτικά από το ήπαρ, η γλουταμίνη χρησιμοποιείται κατά προτίμηση στους νεφρούς, ενώ το γαλακτικό και η γλυκερόλη χρησιμοποιούνται σε περίπου συγκρίσιμο βαθμό και από τα δύο όργανα. Στην κατάσταση ηρεμίας μετά την απορρόφηση, το γαλακτικό είναι ο κύριος γλυκονεογόνος πρόδρομος, αντιπροσωπεύοντας περίπου το ήμισυ του συνόλου της γλυκονεογένεσης [45].

Πίνακας 2 Αποδέσμευση (παραγωγή) και απομάκρυνση γλυκόζης στην μετά-απορροφητική κατάσταση και στην κατάσταση παρατεταμένης νηστείας (~60h)

	ΜεταΑπορροφητική Κατάσταση		Παρατεταμένη Νηστεία (~ 60 ώρες)			
	Ρυθμός Απομάκρυνσης (μmol/kg/ min)		Ρυθμός Απομάκρυνσης (μmol/kg/ min)		Ρυθμός Αποδέσμευσης (μmol/kg/ min)	
	Συνολικό	10	Συνολικό	6	Συνολικά	6
Διεργασίες	Οξειδωση	~7	Οξειδωση	4.8	Γλυκονεογένεση	5.5
	Γλυκόλυση	~3	Γλυκόλυση	1.2	Γλυκογονόλυση	0.5
Ιστοί	Εγκέφαλος	5	Εγκέφαλος	3.5	Ήπαρ	2.7
	Σκελετικοί Μύες	2	Σκελετικοί Μύες	1	Νεφρός	2.8
	Σπλαχνικά Όργανα	1	Σπλαχνικά Όργανα	0.5		
	Νεφροί	1	Νεφροί	0.4		
	Λιπώδης Ιστός	0.5	Λιπώδης Ιστός	0.2		
	Κύτταρα Αίματος	0.5	Κύτταρα Αίματος			

1.4.6.2.2 Χρήση-Κατανάλωση Γλυκόζης

Αν και η μετααπορροφητική κατάσταση θεωρείται συχνά ότι αντιπροσωπεύει μια σταθερή κατάσταση, είναι στην πραγματικότητα μια ψευδο-σταθερή κατάσταση, καθώς τα ποσοστά απομάκρυνσης της γλυκόζης ελαφρώς (οριακά σε μη ανιχνεύσιμο βαθμό) υπερβαίνουν τα ποσοστά απελευθέρωσης γλυκόζης, έτσι ώστε εάν η νηστεία παραταθεί, τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα μειώνονται σταδιακά (μετά από 20-24 ώρες, μπορεί να είναι 15-20% χαμηλότερα). Ωστόσο, ακόμη και μετά από 72 ώρες νηστείας, συνήθως διατηρούνται πάνω από 50 mg/dL [44]. Κατά συνέπεια, η γλυκόζη που λαμβάνεται από τους ιστούς είτε οξειδώνεται πλήρως είτε απελευθερώνεται πίσω στην κυκλοφορία ως γαλακτικό, αλανίνη και γλουταμίνη [151] για επανένταξη στη γλυκόζη μέσω γλυκονεογένεσης. Η περισσότερη γλυκόζη που χρησιμοποιείται από το σώμα μπορεί να αποδοθεί σε έξι ιστούς: τον εγκέφαλο (45-60 %), τον σκελετικό μυ (15-20 %), τους νεφρούς (10-15 %), τα κύτταρα του αίματος (5-10 %), τα σπλαχνικά όργανα (3-6%) και τον λιπώδη ιστό (2-4 %) [45]. Η γλυκόζη που λαμβάνεται από τον εγκέφαλο οξειδώνεται πλήρως, ενώ αυτή που λαμβάνεται από το νεφρό, τα αιμοσφαίρια, τους σπλαγχτικούς ιστούς και τους μυς υποβάλλεται κυρίως σε γλυκόλυση. Υπενθυμίζεται ότι οι περισσότερες από τις ενεργειακές απαιτήσεις του σώματος καλύπτονται από την οξείδωση των FFA που ανταγωνίζονται τη γλυκόζη ως καύσιμο επιλογής σε ορισμένα όργανα (π.χ. σκελετικοί μύες, καρδιά και πιθανώς νεφρό) [91]. Η πρόσληψη γλυκόζης από τον εγκέφαλο, τα κύτταρα του αίματος, τον νεφρικό μυελό και τον σπλαχνικό ιστό συμβαίνει σε μεγάλο

βαθμό ανεξάρτητα από την ινσουλίνη και η ινσουλίνη πλάσματος είναι χαμηλή στην κατάσταση μετά την απορρόφηση ($<10 \mu\text{U/mL}$). Υπό αυτές τις συνθήκες, η ποσότητα γλυκόζης που απομακρύνεται από την κυκλοφορία καθορίζεται σχεδόν αποκλειστικά από τις απαιτήσεις των ιστών, την επίδραση της μαζικής δράσης της συγκέντρωσης γλυκόζης στο πλάσμα καθαυτή και τον αριθμό και τα χαρακτηριστικά των μεταφορέων γλυκόζης στους ιστούς και όχι από την ινσουλίνη. Η ινσουλίνη μπορεί να αναθεωρηθεί ότι παίζει διευκολυντικό ρόλο, ενώ οι αντιρρυθμιστικές ορμόνες που ανταγωνίζονται τη δράση της (π.χ. κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη, επινεφρίνη και θυρεοειδικές ορμόνες) μπορούν να θεωρηθούν ότι ρυθμίζουν την ευαισθησία του ιστού στην επίδραση της ινσουλίνης στην πρόσληψη και χρήση γλυκόζης [45] [49].

1.4.6.3 Παρατεταμένη Νηστεία

Με την παράταση της νηστείας, τα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα μειώνονται, ενώ αυτά της γλυκαγόνης, των κατεχολαμινών, της αυξ. ορμόνης, των κατεχολαμινών και της κορτιζόλης αυξάνονται. Κατά συνέπεια, τα FFA πλάσματος, η γλυκερόλη και τα κετονικά σώματα και τα προϊόντα οξείδωσης FFA (βήτα υδροξυβουτυρικό και ακετοξικό οξύ) αυξάνονται. Δεδομένου ότι τα αποθέματα ηπατικού γλυκογόνου εξαντλούνται μετά το πέρας 60 ωρών, σχεδόν όλη η απελευθέρωση γλυκόζης σε αυτή τη φάση οφείλεται στη γλυκονεογένεση. Αρχικά η ηπατική γλυκονεογένεση μειώνεται, ενώ η νεφρική γλυκονεογένεση αυξάνεται, με συνολικό αποτέλεσμα μείωση της συνολικής απελευθέρωσης γλυκόζης. Με πιο παρατεταμένη νηστεία, υπάρχει περαιτέρω μείωση στην απελευθέρωση γλυκόζης καθώς μειώνεται και η γλυκονεογένεση [104]. Αν και περισσότερη γλυκερόλη είναι διαθέσιμη για τη γλυκονεογένεση, λιγότερο γαλακτικό είναι διαθέσιμο λόγω της λιγότερης παραγωγής από τη γλυκόλυση και λιγότερα αμινοξέα είναι διαθέσιμα επειδή η μυϊκή πρωτεόλυση μειώνεται. Αυτές οι αλλαγές περιορίζουν τη γλυκονεογένεση παρά την αύξηση των FFA στο πλάσμα και των αντιρρυθμιστικών ορμονών που προάγουν τη γλυκονεογένεση. Αρχικά κατά τη διάρκεια της νηστείας, οι μειώσεις στην απελευθέρωση γλυκόζης είναι ελαφρώς μεγαλύτερες από τις απώλειες στην πρόσληψη γλυκόζης, έτσι ώστε τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα να μειώνονται αργά. Ωστόσο, τελικά, οι ρυθμοί πρόσληψης και απελευθέρωσης προσεγγίζουν ο ένας τον άλλον έτσι ώστε να δημιουργείται μια νέα ψευδό-σταθερή κατάσταση μετά από 60-70 ώρες με επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα συνήθως κατά μέσο όρο 55-65 mg/dL [104].

Αυτές οι αλλαγές κατά τη διάρκεια παρατεταμένης νηστείας σχετίζονται με αλλαγές που παρατηρούνται σε χρόνιους ασθενείς που συχνά είναι ανορεξικοί, υποσιτιζονται και χάνουν γεύματα στο νοσοκομείο λόγω διαγνωστικών ή θεραπευτικών διαδικασιών. Λόγω των περιορισμών στη γλυκονεογένεση, τέτοιοι ασθενείς (π.χ. εκείνοι με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, σοβαρή ηπατική νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια) είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια λοιμώξεων ή άλλων καταστάσεων που αυξάνουν τη χρήση γλυκόζης στο σώμα [45], [104]. Η καταστολή της έκκρισης ινσουλίνης με παρατεταμένη νηστεία αποτελεί τη βάση για τη νηστεία 72 ωρών για τη διάγνωση του ινσουλινώματος. Σε αυτούς τους ασθενείς η έκκριση ινσουλίνης δεν μειώνεται κατάλληλα και αυτό οδηγεί στην ανάπτυξη υπογλυκαιμίας [45].

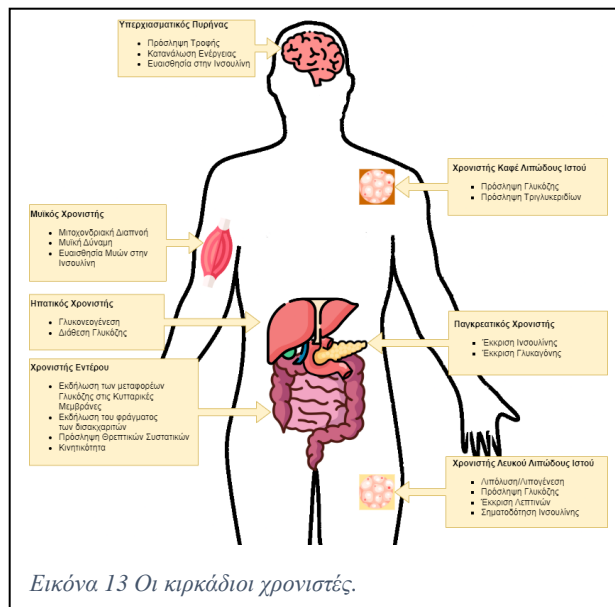
1.5 Κιρκάδιοι Ρυθμοί και η Συμβολή τους στο Μεταβολισμό και τη Γλυκαιμική Ομοιόσταση

1.5.1 Γενικά

Το κιρκάδιο σύστημα χρονοισμού ευθύνεται για το συντονισμό πολλών καθημερινών βιολογικών διαδικασιών στο ανθρώπινο σώμα, μεταξύ των οποίων και ο ημερήσιος ρυθμός του μεταβολισμού της γλυκόζης. Το «κεντρικό ρολόι» ρυθμίζει την πρόσληψη της τροφής, την κατανάλωση ενέργειας και την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε όλο το σώμα, και οι διεργασίες

αυτές ρυθμίζονται στις λεπτομέρειές τους έτι περαιτέρω από τοπικά περιφερειακά «ρολόγια». Το κερκάδιο σύστημα χρονισμού των θηλαστικών αποτελείται από ένα κεντρικό εγκεφαλικό «ρολόι»-χρονιστή, το οποίο βρίσκεται στον υπερχιασματικό πυρήνα [suprachiasmatic nucleus (SCN)] του εγκεφαλικού υποθαλάμου²⁶ και περιφερειακά «ρολόγια»-χρονιστές σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου και σε ιστούς στο υπόλοιπο σώμα (πχ. στους μυες, στο λιπώδη ιστό²⁷ και το ήπαρ).

Ο υπερχιασματικός πυρήνας (ΥΧΠ) λαμβάνει μια άμεση προβολή από τον αμφιβληστροειδή χιτώνα²⁸ (retina), μέσω της οποίας ο περιβάλλον φωτισμός συγχρονίζει τον (σχεδόν) 24ωρο ρυθμό του ΥΧΠ με τον ακριβή 24ωρο ρυθμό του περιβάλλοντος. Το επεξεργασμένο περιβαλλοντικό χρονικό σήμα προωθείται από τον ΥΧΠ μέσω νευρικών/ ορμονικών δευτερευόντων σημάτων και της θερμοκρασίας του σώματος στους περιφερειακούς χρονιστές (Εικόνα 13). Ο μοριακός μηχανισμός του κεντρικού και των περιφερειακών χρονιστών βασίζεται σε βρόχους ανατροφοδότησης γονιδιακών μεταγραφών (transcriptional-translational feedback loops)²⁹, που ενυπάρχουν στο σύνολο σχεδόν των κυττάρων του ανθρώπινου σώματος. [154]. Οι τρεις κλασικοί βιολογικοί δείκτες για τον έλεγχο του κερκάδιου ρυθμού ενός θηλαστικού είναι: α) η έκκριση μελατονίνης από την επίφυση, β) η θερμοκρασία του σώματος, και γ) τα επίπεδα της κορτιζόλης στο πλάσμα του αίματος.



1.5.2 Συμβολή στο μεταβολισμό και τη γλυκαιμική ομοιόσταση

Σε αδρές γραμμές η ανοχή της γλυκόζης έχει βρεθεί μεγαλύτερη το πρωί σε σχέση με το απόγευμα. [155] [156] Το 2015, χρησιμοποιώντας πρωτόκολλο προκλητής διατάραξης του κερκάδιου κύκλου (circadian misalignment), οι Morris et al. έδειξαν πως ο ημερήσιος ρυθμός της ανοχής της γλυκόζης είναι στενά (robustly) ελεγχόμενος από το κερκάδιο σύστημα χρονισμού, ανεξάρτητα από τις επιρροές συμπεριφορικών ή περιβαλλοντικών αλλαγών[157].

1.5.2.1 Το κεντρικό «ρολόι» - χρονιστής.

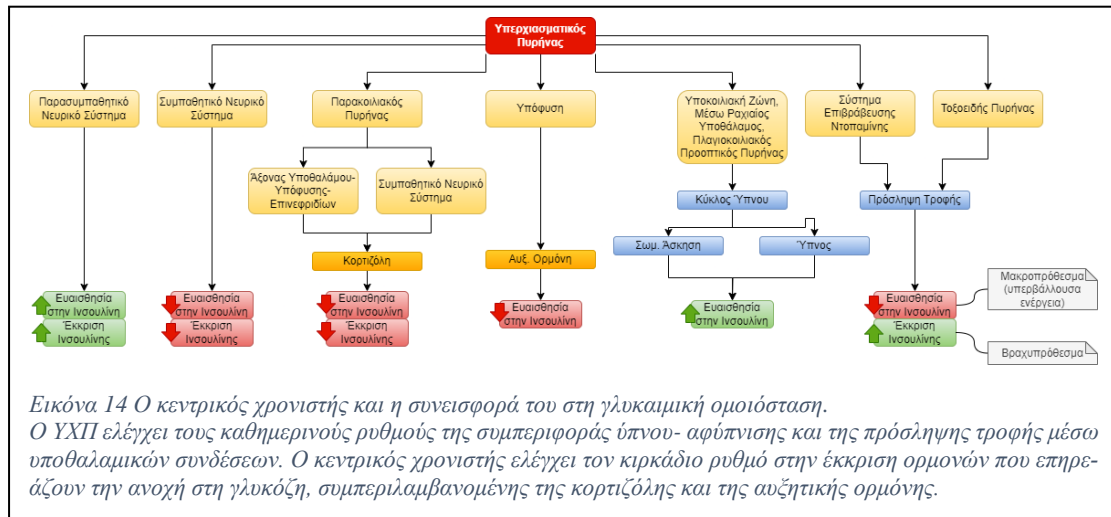
Το κεντρικό ρολόι στον ΥΧΠ όχι μόνο συγχρονίζει τους περιφερειακούς χρονιστές που περιγράφονται στις επόμενες παραγράφους, αλλά επιδρά επίσης σε πολλαπλές διαδικασίες που επηρεάζουν τον ημερήσιο ρυθμό του μεταβολισμού της γλυκόζης, συμπεριλαμβανομένων των φυσιολογικών ημερήσιων ρυθμών στη συμπεριφορά ύπνου- αφύπνισης, την πρόσληψη

²⁶ Καταστροφή του πυρήνα αυτού θα είχε σαν αποτέλεσμα την πλήρη απώλεια του φυσιολογικού κύκλου ύπνου-αφύπνισης

²⁷ Ο λιπώδης ιστός διακρίνεται στον καφέ λιπώδη ιστό (φαίο λίπος ή καστανόχρωμο - Brown Adipose Tissue – BAT) και στο λευκό λιπώδη ιστό (White Adipose Tissue – WAT)

²⁸ Ειδικά γαγγλιακά κύτταρα που βρίσκονται στον αμφιβληστροειδή και περιέχουν φωτοχρωστική μελανοψίνη, παράγουν σήματα, τα οποία μέσω της αμφιβληστροειδο-ύποθαλαμικής οδού και καταλήγουν στον ΥΧΠ. Από εκεί η πληροφορία μεταβιβάζεται στην επίφυση, η οποία αντιδρά εκκρίνοντας την ορμόνη μελατονίνη. [152], [153]

²⁹ Το μοριακό ρολόι αποτελείται από ένα μεταγραφικό μεταφραστικό βρόχο ανάδρασης που περιλαμβάνει τις πρωτεΐνες χρονισμού CLOCK, ARNTL, PER και CRY και τους πυρηνικούς υποδοχείς NR1D1, NR1D2 και ROR [154]



τροφής, την έκκριση ορμονών, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τις ενεργειακές δαπάνες (Εικόνα 14).

1.5.2.2 Ο μυϊκός χρονιστής.

Ο ανθρώπινος σκελετικός μυς έχει το δικό του αυτόνομο μοριακό ρολόι. [158], [159]. Δεδομένα από μελέτες σε τρωκτικά έδειξαν ότι ο ΥΧΠ συγχρονίζει το ρολόι των σκελετικών μυών [160], [161], αλλά τα σήματα που προκύπτουν από τη σωματική άσκηση [162], [163] και την πρόσληψη τροφής έχουν επίσης αποδειχθεί ότι εμπλέκονται στο συγχρονισμό [163]–[165]. Με συνέπεια, ο ανθρώπινος μυϊκός ιστός παρουσιάζει έναν ημερήσιο ρυθμό στην ευαισθησία ινσουλίνης, η οποία παρουσιάζεται υψηλότερη το πρωί από ό, τι το βράδυ [166], καθώς και έναν ημερήσιο ρυθμό στη μιτοχονδριακή οξειδωτική ικανότητα, η οποία κορυφώνεται το βράδυ [167]. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στον σκελετικό μυ χαρακτηρίζεται από μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης (στο βαθμό που αυτή διεγείρεται από την ινσουλίνη) ως αποτέλεσμα μειωμένης σηματοδότησης ινσουλίνης και μετατόπισης των μεταφορέων GLUT4 [168]. Καθώς ο σκελετικός μυς είναι υπεύθυνος για την πλειοψηφία της πρόσληψης γλυκόζης στη μεταγευματική κατάσταση [169], η αντίσταση στην ινσουλίνη των σκελετικών μυών συμβάλλει σημαντικά στα επίπεδα γλυκόζης μετά το γένυμα και στη μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη.

1.5.2.3 Ο χρονιστής του Λιπώδη Ιστού.

Ο Λευκός Λιπώδης Ιστός περιέχει ένα αυτόνομο κικκάδιο χρονιστή όπως δείχνουν in vitro μοντέλα τόσο σε τρωκτικά [170], [171], όσο και σε ανθρώπους [172], [173]. Παρόμοια με το μυϊκό χρονιστή, συγχρονίζεται από τον ΥΧΠ [174] και από σήματα που προκύπτουν από την πρόσληψη τροφής [175], [176]. Δείγματα υποδόριου Λευκού Λιπώδη Ιστού προερχόμενα από παχύσαρκους ασθενείς δείχνουν εγγενή ημερήσιο ρυθμό στη σηματοδότηση (signaling) της ινσουλίνης, όπως αυτή καθορίζεται από τη φωσφορυλίωση AKT, με μέγιστη φαινόμενη ευαισθησία το μεσημέρι [177]. Όσον αφορά στον Καφέ Λιπώδη ιστό, μια μελέτη το 2016 σε ανθρώπους επιβεβαίωσε την κικκάδια ρυθμικότητα στην πρόσληψη γλυκόζης, δραστηριότητα η οποία κορυφώνεται αμέσως πριν την αφύπνιση [178].

1.5.2.4 Ο ηπατικός χρονιστής

Το ήπαρ περιέχει ένα αυτόνομο ρολόι που συγχρονίζεται από το SCN [179], [180] μέσω ενός συνδυασμού αυτονομικών και ενδοκρινικών σημάτων. Ο ηπατικός χρονιστής ρυθμίζει διάφορες οδούς που εμπλέκονται στον έλεγχο του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων, όπως υποδεικνύεται από μελέτες μικροσυστοιχιών (microarray) [180]–[182], πρωτεομικών (proteomic) [183], [184] και μεταβολομικών (metabolomic) [185]–[187]. Ο κύριος ρόλος του ήπατος στη διατήρηση της ομοιοστάσης της γλυκόζης είναι να

απελευθερώσει γλυκόζη - δηλαδή, ενδογενή παραγωγή γλυκόζης - όταν τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο πλάσμα είναι χαμηλά. Υπό κανονικές συνθήκες, η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης καταστέλλεται έντονα από την ινσουλίνη. Μετά την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη, η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης παραμένει μη υποστηριζόμενη παρά τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα, συμβάλλοντας έτσι σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης μέσω ενισχυμένης γλυκονεογένεσης και μειωμένης πρόσληψης γλυκόζης [188]. Η ινσουλίνη καταστέλλει επίσης την παραγωγή de-novo λιπογένεσης και VLDL στο ήπαρ και, ως εκ τούτου, η ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη χαρακτηρίζεται επίσης από αυξημένη έκκριση VLDL [189].

1.5.2.5 Ο παγκρεατικός χρονοιστής

Η παρουσία ενός αυτόνομου κερκάδιου χρονοιστή στο πάγκρεας [190] έχει αποδειχθεί σε ανθρώπινες νησίδες και διασκορπισμένα ανθρώπινα κύτταρα νησίδων³⁰ [191], [192].

1.6 Σωματική Άσκηση και Διαταραχή της Γλυκαιμικής Ομοιόστασης

Ένα από τα κεντρικά ερευνητικά συμπεράσματα, τα οποία, βάσει του όγκου των αποδεικτικών στοιχείων, αποτελούν πλέον επιστημονική “συμφωνία” (consensus), είναι το ότι η σωματική άσκηση συμβάλλει καθοριστικά στη βελτίωση της φυσιολογικής (και ψυχολογικής) κατάστασης των διαβητικών ασθενών [193]–[199]. Ως εκ τούτου, η προώθηση και στήριξη ενός τρόπου ζωής που περιλαμβάνει τακτική άσκηση, αποτελεί επιτακτική ανάγκη στην κατεύθυνση της διαχείρισης και αυτό-διαχείρισης της συγκεκριμένης ασθένειας, στόχο κάθε σύγχρονης πολιτικής υγείας και θεματική με συνεχώς αυξανόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον και όγκο βιβλιογραφίας. Παρά –όμως- τη γενική συμφωνία της επιστημονικής έρευνας και της γενικής κοινωνικής αντίληψης για τα οφέλη της σωματικής άσκησης, υπάρχει μια σειρά από εμπόδια (barriers), εκ των οποίων κάποια διαθέτουν αντικειμενικό χαρακτήρα και κάποια οφείλονται σε εσφαλμένες αντιλήψεις ή ελλιπή εκπαίδευση, τα οποία συχνά αποτρέπουν τους ασθενείς από το να υιοθετήσουν τον αντίστοιχο τρόπο ζωής [200]–[202].

Ένας από τους πιο ισχυρούς αποτρεπτικούς παράγοντες, είναι ο –συχνά δικαιολογημένος- φόβος της γλυκαιμικής απορρύθμισης (ειδικά σε ασθενείς εξαρτημένους από την παροχή ινσουλίνης), καθώς η σωματική άσκηση συχνά ευθύνεται για διατάραξη της ομοιόστασης της γλυκόζης (με αποτέλεσμα υπογλυκαιμικά επεισόδια ή ακόμη-υπό συγκεκριμένες συνθήκες υπεργλυκαιμία), λόγω των ειδικών μεταβολικών μηχανισμών που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια έντονης μυϊκής δραστηριότητας. Κατά τη διάρκεια έντονης άσκησης, η ποσότητα της γλυκόζης που βρίσκεται σε κυκλοφορία στο αίμα ενός ενήλικου ανθρώπου, και η οποία υπολογίζεται σε περίπου -μόνο- τέσσερα γραμμάρια [203], μπορεί να μεταβολιστεί σε λιγότερο από 10 λεπτά [204]. Προς αντιστάθμιση αυτής της απώλειας, το ανθρώπινο σώμα διαθέτει ένα εξαιρετικό σύστημα διατήρησης των επιπέδων της γλυκόζης πολύ κοντά στα φυσιολογικά βασικά επίπεδα, ακόμη και κατά τη διάρκεια έντονης άσκησης. Στα άτομα που πάσχουν από διαβήτη, λόγω της αδυναμίας παραγωγής ινσουλίνης ενδογενώς, το σύστημα ελέγχου γλυκόζης καθίσταται ελαττωματικό και οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για μια σειρά επιπλοκών, όπως, για παράδειγμα, κάποιο σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά τη σωματική άσκηση. Η πιθανότητα και η σοβαρότητα του επεισοδίου αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία βραχείας δράσης ινσουλίνης, καθώς η κυκλοφορούσα ινσουλίνη μετά από ένεση δεν μπορεί να ρυθμιστεί προς τα κάτω, σε αντίθεση με τα υγιή άτομα

³⁰ κύτταρα που καλλιιεργήθηκαν ως ξεχωριστά ή μεμονωμένα και όχι ως άθικτο νησίδιο

όπου η έκκριση ινσουλίνης ρυθμίζεται ενδογενώς προς τα κάτω κατά τη διάρκεια της άσκησης [205], [206].

Πιο αναλυτικά, κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης είναι γνωστό πως:

1. Αυξάνεται η πρόσληψη-χρήση γλυκόζης στους ιστούς που εμπλέκονται με την άσκηση [204]
2. Αυξάνεται η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης (endogenous glucose production - EGP) με στόχο την αντιστάθμιση της αυξημένης ζήτησης από τους περιφερειακούς ιστούς [207], [208]
3. Προκαλείται αυξημένη ενεργοποίηση τριχοειδών αγγείων και αγγειοδιαστολή με στόχο την αύξηση της συνολικής επιφάνειας μεταξύ των αγγείων και των περιφερειακών ιστών και συνεπώς την αύξηση μεταφοράς θρεπτικών συστατικών από το κυκλοφορικό σύστημα στους σκελετικούς μύες [209].

Και τα τρία αυτά φαινόμενα παίζουν κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της άσκησης. Μια ενδιαφέρουσα προσπάθεια συστημικής μοντελοποίησης της γλυκαιμικής δυναμικής κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης παρουσιάζεται από τους Frank et al. [210], με τη δημιουργία ενός ενοποιημένου φυσιολογικού φαρμακοκινητικού/φαρμακοδυναμικού μοντέλου, το οποίο επεκτείνει τα υπάρχοντα μοντέλα για να συμπεριλάβει τρεις σημαντικές παραμέτρους: i) την αύξηση στην ενδογενή παραγωγή γλυκόζης (EGP), ii) της αύξηση της πρόσληψης από τους μυϊκούς ιστούς και iii) την αυξημένη διάθεση από τα τριχοειδή αγγεία [210].

2 Διερεύνηση της Επιρροής των Κιρκάδιων Ρυθμών στη Συγκέντρωση Γλυκόζης κατά τη Διάρκεια του 24ώρου

2.1 Πηγές Δεδομένων

2.1.1 Συνεχής Παρακολούθηση Γλυκόζης (Continuous Glucose Monitoring – CGM)

Τις τελευταίες δεκαετίες, η συνεχής παρακολούθηση της γλυκόζης (CGM) έχει καθιερωθεί ως ουσιαστικό μέρος της διαχείρισης για άτομα με ΣΔ [211], [212]. Οι συσκευές CGM περιλαμβάνουν μικροσκοπικούς αισθητήρες που φοριούνται είτε στον τρικέφαλο μυ (στο πλαϊνό μέρος του μπράτσου) είτε στο στομάχι για να παρακολουθούν τα επίπεδα γλυκόζης του μεσοκυττάρου-διάμεσου υγρού³¹ (interstitial fluid). Τα αποτελέσματα μπορούν να αξιολογηθούν ζωντανά σε εφαρμογή ή μέσω ενός δέκτη. Η CGM προσφέρει στους ασθενείς με διαβήτη την ευκαιρία να βελτιώσουν τον έλεγχο της γλυκόζης στο αίμα τους (BG) παρακολουθώντας τα επίπεδα γλυκόζης σε (σχεδόν) πραγματικό χρόνο κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας. Αυτό επιτρέπει τη δυνατότητα παρακολούθησης μη βέλτιστων επιπέδων γλυκόζης, διακυμάνσεων όπως υπογλυκαιμία/υπεργλυκαιμία και της γλυκαιμικής μεταβλητότητας. Η παρακολούθηση αυτή δεν θα ήταν εφικτή στον ίδιο βαθμό με την αυτό-μέτρηση της γλυκόζης στο αίμα (SMBG) [213]–[216]. Έτσι, παρέχεται η δυνατότητα για μια σειρά εφαρμογές όπως, για παράδειγμα, ειδοποιήσεις σε πραγματικό χρόνο - συναγερμοί όταν η μέτρηση υπερβαίνει ένα δεδομένο όριο, καθώς επίσης προγνωστικοί αλγόριθμοι για την πρόβλεψη του κινδύνου υπογλυκαιμίας [217]. Επίσης, η τεχνολογία του CGM σε συνδυασμό με τη δυνατότητα συνεχούς ελεγχόμενης υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης μέσω σύγχρονων αντλιών, αποτελούν τις αναγκαίες προϋποθέσεις για το τεχνητό πάγκρεας, ένα σύστημα κλειστού βρόχου ελέγχου της γλυκαιμίας, το οποίο θεωρείται ως η επόμενη μεγάλη πρόοδος στη διαχείριση του ΣΔ [218], καθώς σχετικές μελέτες έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα ειδικά στην αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας [219]–[221].

Αρκετές μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν παραθέσει στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια και τα οφέλη του CGM στη βελτίωση του «Διαστήματος Εντός Εύρους» (Time-In-Range - TIR), μειώνοντας τα HbA1c και τα υπογλυκαιμικά επεισόδια σε ασθενείς με ΣΔ [222]–[226]. Δεν υπάρχει, λοιπόν, αμφιβολία πως τα συστήματα CGM έχουν δείξει εντυπωσιακή πρόοδο στην αναλυτική τους απόδοση ήδη από τις συσκευές πρώτης γενιάς. Παρ' όλα αυτά, τα συστήματα CGM εξακολουθούν να υπόκεινται σε κάποια χρονική καθυστέρηση, η οποία, ειδικά κατά τη διάρκεια ταχέων μεταβολών ή πολύ χαμηλών τιμών της γλυκόζης στο αίμα, προκαλεί κλινική (μερικές φορές σημαντική) διαφορά μεταξύ μέτρησης και πραγματικού επιπέδου [227], [228]. Αυτή η χρονική καθυστέρηση προκαλείται:

- Από φυσιολογικούς λόγους. Μια χρονική καθυστέρηση 5-10 λεπτών προκαλείται από το χρόνο που απαιτείται για τη διάχυση της γλυκόζης μεταξύ του αίματος και του διαμερίσματος διάμεσου υγρού όπου βρίσκεται ο αισθητήρας [229], [230]. Για παράδειγμα, μετά από ένα γεύμα, η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα που προκαλείται από την πρόσληψη γλυκόζης στο έντερο δεν συνοδεύεται από ταυτόχρονη αύξηση στο

³¹ Το διάμεσο υγρό είναι το υγρό που γεμίζει τα κενά μεταξύ των κυττάρων. Αποτελείται από νερό, αμινοξέα, σάκχαρα, λιπαρά οξέα, συνένζυμα, ορμόνες, νευροδιαβιβαστές, άλατα και κυτταρικά προϊόντα. Το διάμεσο υγρό περιβάλλει κάθε κύτταρο του σώματος. Είναι υπεύθυνο για τη μεταφορά οξυγόνου και άλλων θρεπτικών συστατικών και βοηθά στην απομάκρυνση των αποβλήτων. Το διάμεσο υγρό είναι παρόμοιο με το πλάσμα του αίματος, δεδομένου ότι οι δύο συνεχώς ανταλλάσσουν ουσίες μέσω των τοιχωμάτων των τριχοειδών αγγείων. Ωστόσο, το πλάσμα του αίματος περιορίζεται μόνο στα αιμοφόρα αγγεία.

διάμεσο υγρό καθώς η κλίση αύξησης της γλυκόζης στο αίμα, διαφέρει ανάλογα με τον τύπο και την ποσότητα των υδατανθράκων του γεύματος. Επίσης, σε αντίθεση με τη γλυκόζη του αίματος, οι αλλαγές στο διάμεσο υγρό υπόκεινται στην ευαίσθητη δυναμική του μεταβολισμού των μυών (π.χ. αυξημένες απαιτήσεις για γλυκόζη από τα μυϊκά κύτταρα κατά τη διάρκεια σωματικής άσκησης).

- Λόγω περιορισμών των χρησιμοποιούμενων τεχνολογιών. Η καθυστέρηση της μέτρησης είναι χαρακτηριστική του εκάστοτε αισθητήρα και προκαλείται από τη διάχυση και τον χρόνο αντίδρασης του [230]. Επιπλέον, το σύστημα CGM συχνά επεξεργάζεται μετρήσεις χρησιμοποιώντας ένα ψηφιακό φίλτρο για την αφαίρεση τεχνουργημάτων αισθητήρων που προσθέτει επίσης μια πρόσθετη χρονική καθυστέρηση [228]. Οι πληροφορίες σχετικά με την τεχνική χρονική καθυστέρηση από εμπορικά συστήματα CGM συχνά δεν είναι διαθέσιμες, αλλά έχουν αναφερθεί καθυστερήσεις μεταξύ 3-12 λεπτών στη βιβλιογραφία [228]. Μία μελλοντική πιθανή μέθοδος για να ξεπεραστεί το πρόβλημα θα μπορούσε να είναι η χρήση προγνωστικών αλγορίθμων³² για την πρόβλεψη μελλοντικών τιμών γλυκόζης με βάση τα πρότυπα στο σήμα CGM [232].

Για τους σκοπούς της παρούσας διατριβής, μία από τις βασικές παραδοχές, η οποία δεν επηρεάζει την αξία των προσεγγίσεων και των αποτελεσμάτων της προβλεπτικής μοντελοποίησης, είναι πως η χρονοσειρά που προκύπτει από τις μετρήσεις CGM είναι άμεσα αντιπροσωπευτική της δυναμικής της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος, ακριβής όσον αφορά στα επίπεδα της εκάστοτε τιμής και με κλινικά ασήμαντη χρονική καθυστέρηση όσον αφορά στο χρόνο της μέτρησης.

Όπως γίνεται εύκολα κατανοητό, η κλινική αξία όλων των μεθόδων σε-πραγματικό-χρόνο παρακολούθησης και διαχείρισης του ΣΔ, οι οποίες βασίζονται σε μετρήσεις CGM, συμπεριλαμβανομένης και της υπό διερεύνηση στην παρούσα διατριβή, θα βελτιώνονται σε ευθεία αναλογία με την πρόοδο της συγκεκριμένης τεχνολογίας στους τομείς της αύξησης της ακρίβειας μέτρησης και της μείωσης της χρονικής καθυστέρησης. Οι αναμενόμενες αυτές βελτιώσεις θα άρουν μερικά από τα σημαντικότερα εμπόδια για την ευρεία χρήση συστημάτων CGM και κλειστού βρόχου όπως η αγωνία των ψευδών συναγεργμών και η αδυναμία εμπιστοσύνης [233]–[235], θα αντιμετωπίσουν μία από τις βασικότερες προκλήσεις για την ανάπτυξη του τεχνητού παγκρέατος [232].

2.1.2 OHIO T1DM Dataset

Το σύνολο δεδομένων OhioT1DM[236] περιέχει δεδομένα τα οποία συνελέγησαν από έξι άτομα με διαβήτη τύπου 1 σε χρονικό διάστημα οκτώ εβδομάδων. Όλα τα υποκείμενα ήταν ηλικίας μεταξύ 40 και 60 ετών κατά τη στιγμή της συλλογής δεδομένων. Δύο ήταν άνδρες και τέσσερις γυναίκες. Όλοι ήταν σε θεραπεία με αντλία ινσουλίνης Medtronic 530G³³ και έκαναν χρήση συσκευών συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης (Continuous Glucose Monitors - CGM) Medtronic Enlite³⁴. Ανέφεραν δεδομένα συμβάντων ζωής μέσω μιας ειδικά ανεπτυγμένης για το σκοπό αυτό εφαρμογής για έξυπνες κινητές συσκευές και παρείχαν βιομετρικά δεδομένα από μια φορητή συσκευή Basis Peak³⁵.

³² Αρκετές μελέτες έχουν προτείνει αλγόριθμους με διαφορετικό χρόνο πρόβλεψης, μεθόδους και αποτελέσματα. Αυτές οι μελέτες βασίζονται συχνά σε περιορισμένους ασθενείς, μικρά χρονικά διαστήματα, έναν μόνο τύπο αισθητήρα και δεν επικυρώνονται σε μια εξωτερική ομάδα ασθενών [231]. Ορισμένες μελέτες έχουν επίσης αναφέρει προ-επεξεργασία δεδομένων CGM χρησιμοποιώντας τεχνικές εξομάλυνσης και φίλτρα, τα οποία, όμως, ενδέχεται να προσθέσουν επιπλέον χρονική καθυστέρηση μειώνοντας περαιτέρω την ακρίβεια των μετρήσεων.

³³ <https://eshop.medtronic-diabetes.pr/en/pumps/insulinpumps/530G>

³⁴ <https://www.medtronic.com/ca-en/diabetes/home/products/cgm-systems/enlite-sensor.html>

³⁵ <https://www.dcrainmaker.com/2014/12/basis-depth-review.html>

Το σύνολο δεδομένων περιλαμβάνει:

- επίπεδο γλυκόζης στο αίμα (μέτρηση CGM) ανά 5 λεπτά.
- επίπεδο γλυκόζης στο αίμα από την περιοδική αυτό-παρακολούθηση της γλυκόζης στο αίμα (ραβδιά δακτύλων).
- χορηγούμενες δόσεις ινσουλίνης (bolus & basal).
- αυτό-αναφερθέντα γεύματα με εκτιμήσεις περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες.
- αυτό-αναφερθέντες χρόνους άσκησης, ύπνου, εργασίας, άγχους και αδιαθεσίας.
- συσσωρεύσεις (aggregations) καρδιακών παλμών ανά 5 λεπτά,
- γαλβανική απόκριση του δέρματος (GSR),
- θερμοκρασία δέρματος,
- θερμοκρασία αέρα και
- μέτρηση βημάτων.

Οι συνεισφέροντες τα δεδομένα αναφέρονται με αριθμούς ταυτότητας 559, 563, 570, 575, 588 και 591. Οι αριθμοί 563 και 570 ήταν άνδρες, ενώ οι αριθμοί 559, 575, 588 και 591 ήταν γυναίκες.

2.1.2.1 Πεδία

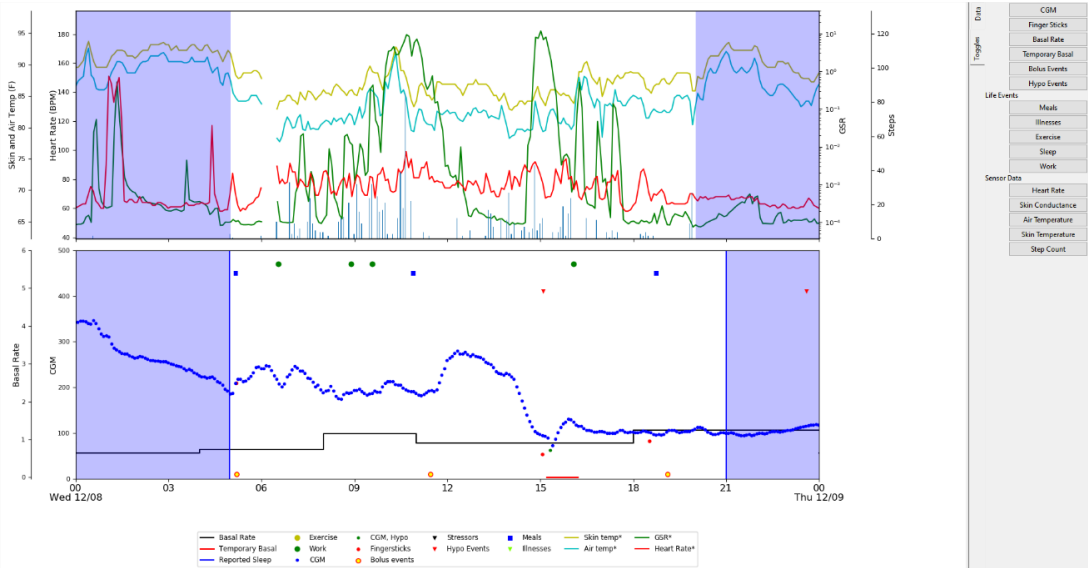
Τα πεδία που περιέχονται στα XML αρχεία παρατίθενται στον Πίνακα που ακολουθεί:

Πίνακας 3 Πεδία OHIO-T1DM Dataset

Πεδίο	Περιγραφή
<patient>	Ο αριθμός ταυτότητας ασθενούς και ο τύπος ινσουλίνης. Το βάρος έχει οριστεί σε 99 ως τιμή υποκατάστασης(placeholder), καθώς τα πραγματικά βάρη των ασθενών δεν είναι διαθέσιμα.
<glucose level>	Δεδομένα συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης (CGM), που καταγράφονται κάθε 5 λεπτά.
<finger stick>	Τιμές γλυκόζης αίματος που λαμβάνονται μέσω αυτό-παρακολούθησης από τον ασθενή.
<basal>	Ο ρυθμός με τον οποίο η βασική ινσουλίνη εγχέεται συνεχώς. Ο βασικός ρυθμός αρχίζει στην καθορισμένη χρονική σήμανση ts και συνεχίζεται μέχρι να οριστεί ένας άλλος βασικός ρυθμός.
<temp basal>	Προσωρινός ρυθμός βασικής ινσουλίνης που αντικαθιστά τον φυσιολογικό βασικό ρυθμό του ασθενούς. Όταν η τιμή είναι 0, αυτό δείχνει ότι η βασική ροή ινσουλίνης έχει ανασταλεί. Στο τέλος του προσωρινού ρυθμού, ο βασικός ρυθμός επιστρέφει στον κανονικό βασικό ρυθμό, <βασικός>
<bolus>	Ινσουλίνη που χορηγείται στον ασθενή, συνήθως πριν από το γεύμα ή όταν ο ασθενής είναι υπεργλυκαιμικός. Ο πιο κοινός τύπος bolus, φυσιολογικός, παρέχει όλη την ινσουλίνη ταυτόχρονα. Άλλοι τύποι bolus μπορούν να καταναείμουν χρονικά τη δόση ινσουλίνης κατά την περίοδο μεταξύ ts αρχής και ts τέλους.
<meal>	Ο αυτό-αναφερόμενος χρόνος και τύπος γεύματος, καθώς και η εκτίμηση υδατανθράκων του ασθενούς για το γεύμα.
<sleep>	Οι ώρες του αυτό-αναφερόμενου ύπνου, καθώς και η υποκειμενική αξιολόγηση του ασθενούς για την ποιότητα του ύπνου: 1-Κακός, 2-Μέτριος, 3-Καλός
<work>	Αυτό-αναφερόμενες ώρες μετάβασης από και προς την εργασία. Η ένταση είναι η υποκειμενική αξιολόγηση της σωματικής άσκησης από τον ασθενή, σε μια κλίμακα από το 1 έως το 10, με το 10 να είναι πιο σωματικά ενεργό.
<stressors>	Χρόνος αυτό-αναφερόμενου άγχους.
<hypo event>	Χρόνος αυτό-αναφερόμενου υπογλυκαιμικού επεισοδίου.
<illness>	Χρόνος αυτό-αναφερόμενης ασθένειας
<exercise>	Χρόνος και διάρκεια, σε λεπτά, αυτό-αναφερόμενης άσκησης. Η ένταση είναι η υποκειμενική αξιολόγηση της σωματικής άσκησης από τον ασθενή, σε μια κλίμακα από το 1 έως το 10, με το 10 να είναι πιο σωματικά ενεργό.
<basis heart rate>	Καρδιακός ρυθμός, αθροιστικά κάθε 5 λεπτά.
<basis gsr>	Η γαλβανική απόκριση του δέρματος, γνωστή και ως αγωγιμότητα του δέρματος, αθροιστικά κάθε 5 λεπτά.

<basis skin temperature>	Θερμοκρασία δέρματος, σε βαθμούς Φαρενάιτ, αθροιστικά κάθε 5 λεπτά.
<basis air temperature>	Η θερμοκρασία του αέρα, σε βαθμούς Φαρενάιτ, αθροιστικά κάθε 5 λεπτά.
<basis steps>	Αριθμός βημάτων, αθροιστικά κάθε 5 λεπτά.
<basis sleep>	Φορές που η συσκευή Basis ανέφερε ότι το άτομο κοιμόταν, μαζί με την εκτίμησή της για την ποιότητα του ύπνου.

Σημειώνεται ότι, κατά την ανωνυμοποίηση των δεδομένων, όλες οι ημερομηνίες έχουν μετατοπιστεί κατά το ίδιο τυχαίο χρονικό διάστημα στο μέλλον[237].



Εικόνα 15 Παράδειγμα εμφάνισης δεδομένων του OHIO-T1DM dataset μέσω του ενσωματωμένου εργαλείου

2.1.2.2 Παράδειγμα Αρχείου

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<patient id="559" weight="99" insulin_type="Noalog">
  <glucose_level>
    <event ts="07-12-2021 01:17:00" value="101"/>
    <event ts="07-12-2021 01:22:00" value="98"/>
    <event ts="07-12-2021 01:27:00" value="104"/>
    <event ts="07-12-2021 01:32:00" value="112"/>
    <event ts="07-12-2021 01:37:00" value="120"/>
    <event ts="07-12-2021 01:42:00" value="127"/>
    <event ts="07-12-2021 01:47:00" value="135"/>
    ...
    <event ts="17-01-2022 23:51:00" value="172"/>
    <event ts="17-01-2022 23:56:00" value="176"/>
  </glucose_level>
  <finger_stick>
    <event ts="07-12-2021 01:03:20" value="107"/>
    <event ts="07-12-2021 01:08:04" value="107"/>
    <event ts="07-12-2021 05:08:14" value="191"/>
    <event ts="07-12-2021 11:21:49" value="586"/>
    <event ts="07-12-2021 12:22:21" value="439"/>
    <event ts="07-12-2021 13:22:30" value="263"/>
    <event ts="07-12-2021 16:54:32" value="71"/>
    <event ts="07-12-2021 18:07:28" value="84"/>
    ...
    <event ts="17-01-2022 11:07:11" value="64"/>
    <event ts="17-01-2022 18:33:13" value="205"/>
  </finger_stick>
  <basal>
    <event ts="07-12-2021 00:00:00" value="0.65"/>
    <event ts="07-12-2021 04:00:00" value="0.73"/>
    <event ts="07-12-2021 08:00:00" value="1.15"/>
    <event ts="07-12-2021 11:00:00" value="0.9"/>
    ...
    <event ts="17-01-2022 05:30:00" value="1.15"/>
    <event ts="17-01-2022 16:00:00" value="0.83"/>
  </basal>
  <temp_basal>
    <event ts_begin="07-12-2021 04:49:28" ts_end="07-12-2021 05:08:39" value="0.0"/>
  </temp_basal>
</patient>
```

```

<event ts_begin="07-12-2021 17:01:44" ts_end="07-12-2021 18:03:20" value="0.0"/>
<event ts_begin="08-12-2021 15:12:19" ts_end="08-12-2021 16:12:27" value="0.0"/>
<event ts_begin="09-12-2021 11:11:10" ts_end="09-12-2021 12:19:17" value="0.0"/>
...
<event ts_begin="16-01-2022 07:04:40" ts_end="16-01-2022 07:18:11" value="0.0"/>
<event ts_begin="17-01-2022 09:57:49" ts_end="17-01-2022 12:55:30" value="0.0"/>
</temp_basal>
<bolus>
  <event ts_begin="07-12-2021 01:08:04" ts_end="07-12-2021 01:08:04" type="normal" dose="1.6"
  bwz_carb_input="25"/>
  <event ts_begin="07-12-2021 11:21:49" ts_end="07-12-2021 11:21:49" type="normal" dose="9.3"
  bwz_carb_input="0"/>
  <event ts_begin="07-12-2021 23:50:34" ts_end="07-12-2021 23:50:34" type="normal" dose="3.8"
  bwz_carb_input="0"/>
  <event ts_begin="08-12-2021 05:11:38" ts_end="08-12-2021 05:11:38" type="normal" dose="4.1"
  bwz_carb_input="45"/>
  ...
  <event ts_begin="17-01-2022 12:55:54" ts_end="17-01-2022 12:55:54" type="normal" dose="4.4"
  bwz_carb_input="40"/>
  <event ts_begin="17-01-2022 18:05:28" ts_end="17-01-2022 18:05:28" type="normal" dose="4.4"
  bwz_carb_input="40"/>
</bolus>
<meal>
  <event ts="07-12-2021 15:25:00" type="Snack" carbs="18"/>
  <event ts="07-12-2021 16:54:00" type="HypoCorrection" carbs="8"/>
  <event ts="07-12-2021 18:08:00" type="Dinner" carbs="75"/>
  <event ts="08-12-2021 05:10:00" type="Breakfast" carbs="45"/>
  ...
  <event ts="17-01-2022 04:30:00" type="Breakfast" carbs="36"/>
  <event ts="17-01-2022 12:00:00" type="Lunch" carbs="40"/>
  <event ts="17-01-2022 17:30:00" type="Dinner" carbs="40"/>
</meal>
<sleep>
  <event ts_begin="08-12-2021 04:58:00" ts_end="07-12-2021 21:16:00" quality="2"/>
  <event ts_begin="09-12-2021 05:30:00" ts_end="08-12-2021 21:00:00" quality="2"/>
  <event ts_begin="10-12-2021 05:37:00" ts_end="09-12-2021 22:09:00" quality="2"/>
  ...
  <event ts_begin="17-01-2022 04:15:00" ts_end="16-01-2022 21:00:00" quality="3"/>
  <event ts_begin="18-01-2022 05:30:00" ts_end="17-01-2022 21:30:00" quality="3"/>
</sleep>
<work>
  <event ts_begin="08-12-2021 06:32:00" ts_end="08-12-2021 08:53:00" intensity="3"/>
  <event ts_begin="08-12-2021 09:34:00" ts_end="08-12-2021 16:05:00" intensity="4"/>
  ...
  <event ts_begin="14-01-2022 06:39:00" ts_end="14-01-2022 10:00:00" intensity="5"/>
  <event ts_begin="16-01-2022 18:35:00" ts_end="17-01-2022 06:35:00" intensity="5"/>
</work>
<stressors>
  <event ts="22-12-2021 17:03:00" type=" " description=" "/>
</stressors>
<hypo_event>
  <event ts="07-12-2021 16:54:00">
    <symptom name=""/>
  </event>
  <event ts="08-12-2021 15:06:00">
    <symptom name=""/>
  </event>
  ...
  <event ts="22-12-2021 19:45:00">
    <symptom name=""/>
  </event>
</hypo_event>
<illness>
  <event ts_begin="12-12-2021 10:12:00" ts_end="" type="" description=" "/>
  <event ts_begin="15-12-2021 06:41:00" ts_end="" type="" description=" "/>
  <event ts_begin="25-12-2021 14:30:00" ts_end="" type="" description=" "/>
  <event ts_begin="25-12-2021 14:40:00" ts_end="" type="" description=" "/>
</illness>
<exercise>
  <event ts="13-12-2021 13:55:00" intensity="3" type=" " duration="150" competitive=""/>
  <event ts="23-12-2021 08:30:00" intensity="6" type=" " duration="30" competitive=""/>
  <event ts="16-01-2022 05:50:00" intensity="6" type=" " duration="85" competitive=""/>
  <event ts="17-01-2022 05:45:00" intensity="6" type=" " duration="50" competitive=""/>
</exercise>
<basis_heart_rate>
  <event ts="07-12-2021 12:57:00" value="103"/>
  <event ts="07-12-2021 13:02:00" value="68"/>

```

```

...
  <event ts="17-01-2022 23:50:00" value="57"/>
  <event ts="17-01-2022 23:55:00" value="58"/>
</basis_heart_rate>
<basis_gsr>
  <event ts="07-12-2021 12:59:00" value="8.7E-5"/>
  <event ts="07-12-2021 13:04:00" value="1.01E-4"/>
  <event ts="07-12-2021 13:09:00" value="1.47E-4"/>
...
  <event ts="17-01-2022 23:51:00" value="1.92E-4"/>
  <event ts="17-01-2022 23:56:00" value="1.88E-4"/>
</basis_gsr>
<basis_skin_temperature>
  <event ts="07-12-2021 12:59:00" value="84.92"/>
  <event ts="07-12-2021 13:04:00" value="87.98"/>
...
  <event ts="17-01-2022 23:50:00" value="89.6"/>
  <event ts="17-01-2022 23:55:00" value="89.6"/>
</basis_air_temperature>
<basis_steps>
  <event ts="07-12-2021 12:57:00" value="0"/>
  <event ts="07-12-2021 13:02:00" value="0"/>
  <event ts="07-12-2021 13:07:00" value="0"/>
...
  <event ts="17-01-2022 23:54:00" value="0"/>
  <event ts="17-01-2022 23:59:00" value="0"/>
</basis_steps>
<basis_sleep>
  <event tbegin="07-12-2021 21:23:00" tend="07-12-2021 21:25:00" quality="92" type=" "/>
  <event tbegin="07-12-2021 21:25:00" tend="07-12-2021 21:34:00" quality="92" type=" "/>
  <event tbegin="07-12-2021 21:34:00" tend="07-12-2021 21:43:00" quality="92" type=" "/>
...
  <event tbegin="17-01-2022 23:54:00" tend="17-01-2022 23:58:00" quality="94" type=" "/>
  <event tbegin="17-01-2022 23:58:00" tend="18-01-2022 00:12:00" quality="94" type=" "/>
</basis_sleep>
</patient>

```

2.2 Μεθοδολογία

2.2.1 Προετοιμασία Δεδομένων

2.2.1.1 Βήμα 1: Δημιουργία πίνακα χρονοσειράς.

Σε πρώτη φάση χρησιμοποιείται η κλάση³⁶ που έχει αναπτυχθεί για τις ανάγκες επεξεργασίας, διαχείρισης και παροχής προγραμματιστικών διεπαφών σχετικά με τα πρωτογενή δεδομένα του OHIO T1DM Dataset (§2.1.2.2) και συγκεκριμένα ειδική μέθοδος, η οποία δημιουργεί το βασικό πίνακα της χρονοσειράς των μετρήσεων συγκέντρωσης γλυκόζης με πρόσθετες στήλες/παραμέτρους: Ημερομηνία, Ώρα, Χρονική Διαφορά από την Έναρξη της Χρονοσειράς και Τμήμα της Ημέρας κατά τη μέτρηση³⁷. Ειδικά για την τελευταία παράμετρο, η οποία είναι αυτή που κυρίως χρησιμοποιείται στη συγκεκριμένη ανάλυση ορίστηκαν οι εξής κλάσεις:

Πίνακας 4 Χρησιμοποιούμενα διαστήματα εντός της ημέρας

	Κλάση	Διάστημα
Πρωί	1. Morning	07:00πμ – 11:59πμ
Μεσημέρι	2. Afternoon	12:00μμ – 15:59μμ
Απόγευμα	3. Evening	16:00μμ – 20:59μμ
Βράδυ	4. Night	21:00μμ – 23:59μμ
Νύχτα	5. Late Night	12:00πμ – 06:59πμ

Η έξοδος της εν λόγω μεθόδου μας δίνει πίνακα όπως στο παράδειγμα που ακολουθεί (πρώτες 20 διαθέσιμες μετρήσεις του ασθενή 559):

Πίνακας 5 Δείγμα Πίνακα Χρονοσειράς

³⁶ https://github.com/spitoglou/diabetes/blob/thesis/src/bgc_providers/ohio_bgc_provider.py

³⁷ https://github.com/spitoglou/diabetes/blob/thesis/src/bgc_providers/ohio_bgc_provider.py#L65

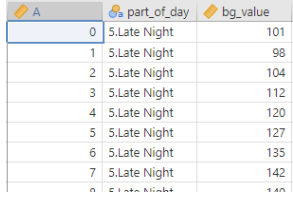
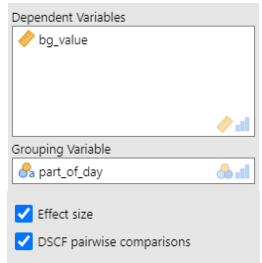
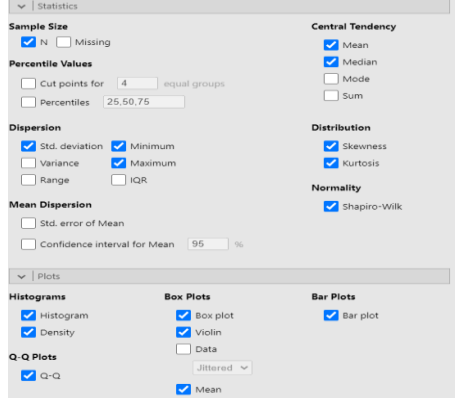
	date_time	mock_date	time_of_day	part_of_day	time	bg_value
0	2021-12-07 01:17:00	2021-12-07	01:17:00	late night	0	101
1	2021-12-07 01:22:00	2021-12-07	01:22:00	late night	0.08	98
2	2021-12-07 01:27:00	2021-12-07	01:27:00	late night	0.17	104
3	2021-12-07 01:32:00	2021-12-07	01:32:00	late night	0.25	112
4	2021-12-07 01:37:00	2021-12-07	01:37:00	late night	0.33	120
5	2021-12-07 01:42:00	2021-12-07	01:42:00	late night	0.42	127
6	2021-12-07 01:47:00	2021-12-07	01:47:00	late night	0.5	135
7	2021-12-07 01:52:00	2021-12-07	01:52:00	late night	0.58	142
8	2021-12-07 01:57:00	2021-12-07	01:57:00	late night	0.67	140
9	2021-12-07 02:02:00	2021-12-07	02:02:00	late night	0.75	145
10	2021-12-07 02:07:00	2021-12-07	02:07:00	late night	0.83	148
11	2021-12-07 02:12:00	2021-12-07	02:12:00	late night	0.92	151
12	2021-12-07 02:17:00	2021-12-07	02:17:00	late night	1	150
13	2021-12-07 02:22:00	2021-12-07	02:22:00	late night	1.08	124
14	2021-12-07 02:27:00	2021-12-07	02:27:00	late night	1.17	130
15	2021-12-07 02:32:00	2021-12-07	02:32:00	late night	1.25	127
16	2021-12-07 02:37:00	2021-12-07	02:37:00	late night	1.33	121
17	2021-12-07 02:42:00	2021-12-07	02:42:00	late night	1.42	115
18	2021-12-07 02:47:00	2021-12-07	02:47:00	late night	1.5	111
19	2021-12-07 02:52:00	2021-12-07	02:52:00	late night	1.58	109

2.2.1.2 Βήμα 2: Δημιουργία αρχείων εισόδου για τη στατιστική ανάλυση.

Στη συνέχεια, από τους πίνακες που προέκυψαν από το Βήμα 1 δημιουργήθηκαν λογιστικά φύλλα ανά ασθενή, κατάλληλα για επεξεργασία με το στατιστικό πρόγραμμα Jamovi³⁸. Τα αρχεία αυτά περιέχονται στο αποθετήριο κώδικα της διατριβής³⁹.

2.2.2 Στατιστική Ανάλυση

Για τη στατιστική διερεύνηση της εξάρτησης της μέσης τιμής της συγκέντρωσης της γλυκόζης από το διάστημα εντός της ημέρας για κάθε άτομο ξεχωριστά, προς επίρρωση της υπόθεσης πως ο κερκάρδιος ρυθμός επηρεάζει τη γλυκαιμική ομοιόσταση, χρησιμοποιήθηκε το μη-παραμετρικό test Kruskal-Wallis, οι ιδιότητες του οποίου αναλύονται στην επόμενη παράγραφο. Οι παράμετροι που δόθηκαν στο στατιστικό πρόγραμμα Jamovi για τη διεξαγωγή της ανάλυσης παρατίθενται στον πίνακα που ακολουθεί και τα αρχεία ανάλυσης περιέχονται στο αποθετήριο κώδικα της διατριβής⁴⁰:

		
α. Δεδομένα εισόδου	β. παράμετροι στατιστικής ανάλυσης	γ. Παράμετροι περιγραφικής στατιστικής απεικόνισης

³⁸ The jamovi project (2021). jamovi. (Version 2.2) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.

³⁹ [https://github.com/spitoglou/diabetes/tree/thesis/stats/\[κωδικός_ασθενή\]_part_of_day.xlsx](https://github.com/spitoglou/diabetes/tree/thesis/stats/[κωδικός_ασθενή]_part_of_day.xlsx)

⁴⁰ [https://github.com/spitoglou/diabetes/tree/thesis/stats/\[κωδικός_ασθενή\]_part_of_day.omv](https://github.com/spitoglou/diabetes/tree/thesis/stats/[κωδικός_ασθενή]_part_of_day.omv)

2.2.3 Kruskal-Wallis Test

Η στατιστική μέθοδος ελέγχου που χρησιμοποιείται για τη στατιστική διερεύνηση που αναλύεται παραπάνω είναι το test *Kruskal–Wallis*⁴¹, μια μη παραμετρική μέθοδος⁴² η οποία ελέγχει το εάν δειγματικά σύνολα προέρχονται από την ίδια κατανομή [239]. Στην ουσία αποτελεί επέκταση του test *Mann–Whitney U* [240], το οποίο χρησιμοποιείται για τη σύγκριση δύο ομάδων. Τα χαρακτηριστικά των μη παραμετρικών μεθόδων είναι: α) Δεν απαιτούν κανονικότητα στις κατανομές των μεταβλητών, το οποίο στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι σημαντικό καθώς η ανάλυση κανονικότητας των υπό εξέταση δειγμάτων έδειξε⁴³ πως δεν μπορεί να σταθεί η υπόθεση κανονικότητας στα συγκεκριμένα σύνολα τιμών, β) μπορούν να εφαρμοστούν ακόμα και σε μικρά δείγματα, γ) δεν απαιτούνται εκτιμήσεις των παραμέτρων των κατανομών. Τα χαρακτηριστικά αυτά καθιστούν τις εν λόγω μεθόδους απαραίτητες όταν δεν μπορούν να εφαρμοστούν οι μέθοδοι της παραμετρικής στατιστικής.

Ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα στο εν λόγω test σηματοδοτεί «Στοχαστική Κυριαρχία» (Stochastic dominance) τουλάχιστον ενός δείγματος σε ένα άλλο [241]. Το test δεν καταδεικνύει που ακριβώς εντοπίζεται η συγκεκριμένη κυριαρχία, ούτε για πόσα και ποια ζεύγη δειγμάτων. Για την ανάλυση των συγκεκριμένων ζευγών χρησιμοποιούνται άλλες στατιστικές μέθοδοι, όπως η *Dwass-Steel-Critchlow-Fligner* [242], η οποία και χρησιμοποιείται στην τρέχουσα εργασία.

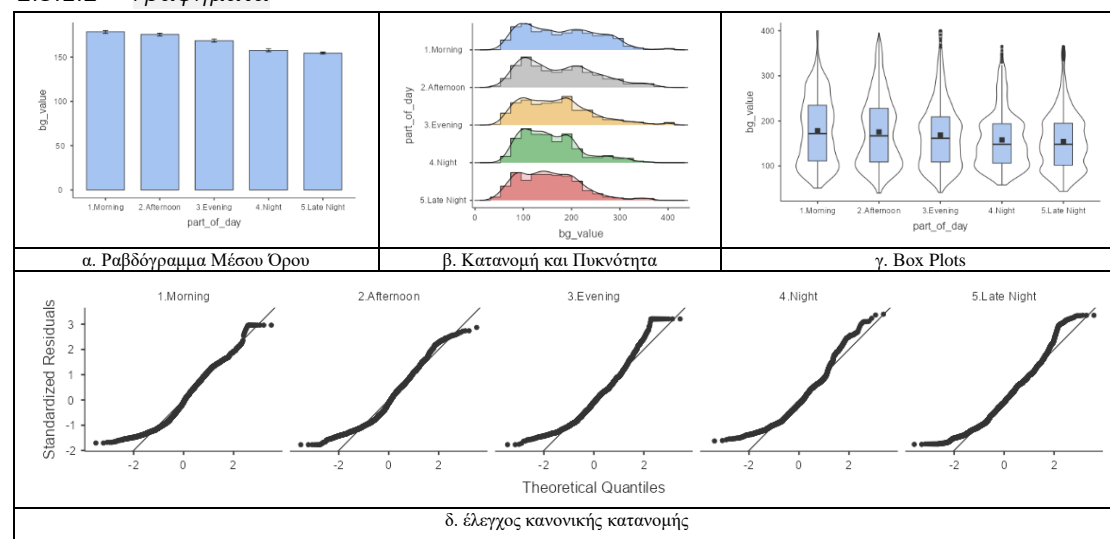
2.3 Αποτελέσματα

2.3.1 Υποκείμενο 559

2.3.1.1 Κλάσεις

part_of_day	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Skewness	SE	Kurtosis	SE	Shapiro-Wilk (W)	p
1.Morning	2233	178	172	74.8	51	400	0.357	0.0518	-0.738	0.1036	0.962	< .001
2.Afternoon	2308	175	167	76.5	40	395	0.527	0.0510	-0.529	0.1019	0.957	< .001
3.Evening	1806	169	162	72.2	41	400	0.780	0.0576	0.438	0.1151	0.953	< .001
4.Night	1378	158	148	61.4	58	366	0.836	0.0659	0.313	0.1317	0.942	< .001
5.Late Night	3071	154	148	62.8	44	365	0.641	0.0442	0.323	0.0883	0.967	< .001

2.3.1.2 Γραφήματα



⁴¹ Kruskal–Wallis test by ranks, αλλιώς Kruskal–Wallis *H* test, ή one-way ANOVA on ranks

⁴² Η αντίστοιχη παραμετρική μέθοδος είναι η ANOVA (one-way Analysis of Variance) [238]

⁴³ Δες ελέγχους κανονικότητας για κάθε υποκείμενο στα αποτελέσματα που αναφέρονται στο υποκεφάλαιο § 2.3

2.3.1.3 One-Way ANOVA (Non-parametric)

	χ^2	df	p	ϵ^2
bg_value	169	4	< .001	0.0156

2.3.1.4 Dwass-Steel-Critchlow-Fligner συγκρίσεις ζευγών

		W	p
1.Morning	2.Afternoon	-2.39	0.440
1.Morning	3.Evening	-6.31	< .001
1.Morning	4.Night	-10.98	< .001
1.Morning	5.Late Night	-15.84	< .001
2.Afternoon	3.Evening	-3.92	0.044
2.Afternoon	4.Night	-8.74	< .001
2.Afternoon	5.Late Night	-12.99	< .001
3.Evening	4.Night	-5.33	0.002
3.Evening	5.Late Night	-8.26	< .001
4.Night	5.Late Night	-1.68	0.759

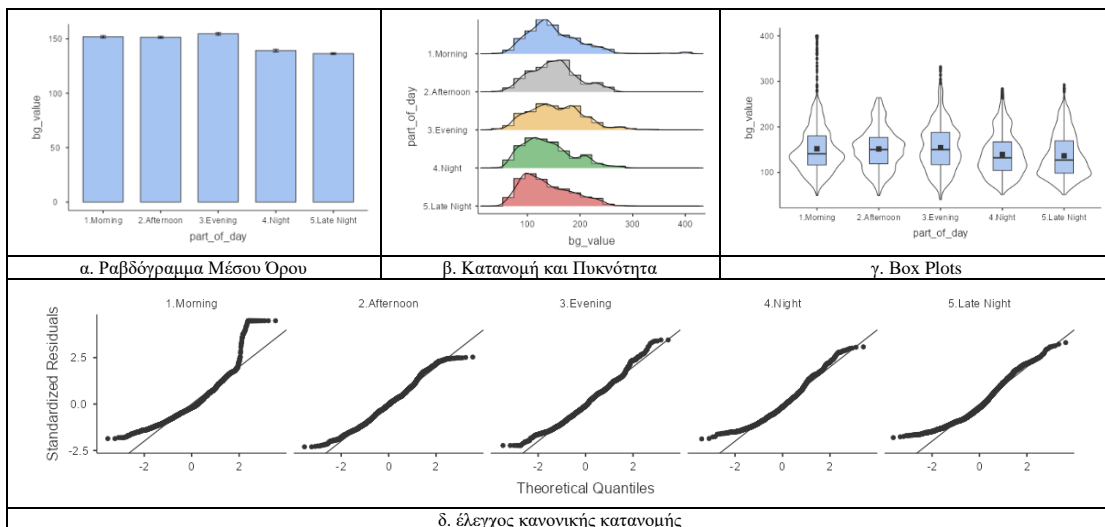
2.3.2 Υποκείμενο 563

2.3.2.1 Κλάσεις

part_of_day	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Skewness	SE	Kurtosis	SE	Shapiro-Wilk (W)	p
1.Morning	2450	152	141	55.3	49	400	1.528	0.0495	4.1047	0.0989	0.898	< .001
2.Afternoon	2558	151	150	44.5	49	264	0.280	0.0484	-0.3296	0.0968	0.987	< .001
3.Evening	2008	155	150	51.4	40	332	0.419	0.0546	0.0174	0.1092	0.985	< .001
4.Night	1528	139	132	47.0	51	284	0.637	0.0626	-0.1594	0.1251	0.961	< .001
5.Late Night	3580	136	127	47.3	51	293	0.618	0.0409	-0.4205	0.0818	0.954	< .001

2.3.2.2 Γραφήματα

2.3.2.2.1



2.3.2.3 One-Way ANOVA (Non-parametric)

χ^2	df	p	ϵ^2
323	4	< .001	0.0267

2.3.2.4 Dwass-Steel-Critchlow-Fligner συγκρίσεις ζευγών

		W	p
1.Morning	2.Afternoon	4.37	0.017
1.Morning	3.Evening	5.11	0.003
1.Morning	4.Night	-9.79	< .001
1.Morning	5.Late Night	-15.87	< .001
2.Afternoon	3.Evening	2.18	0.536
2.Afternoon	4.Night	-13.31	< .001
2.Afternoon	5.Late Night	-19.61	< .001
3.Evening	4.Night	-13.18	< .001
3.Evening	5.Late Night	-18.75	< .001

4.Night	5.Late Night	-3.23	0.151
---------	--------------	-------	-------

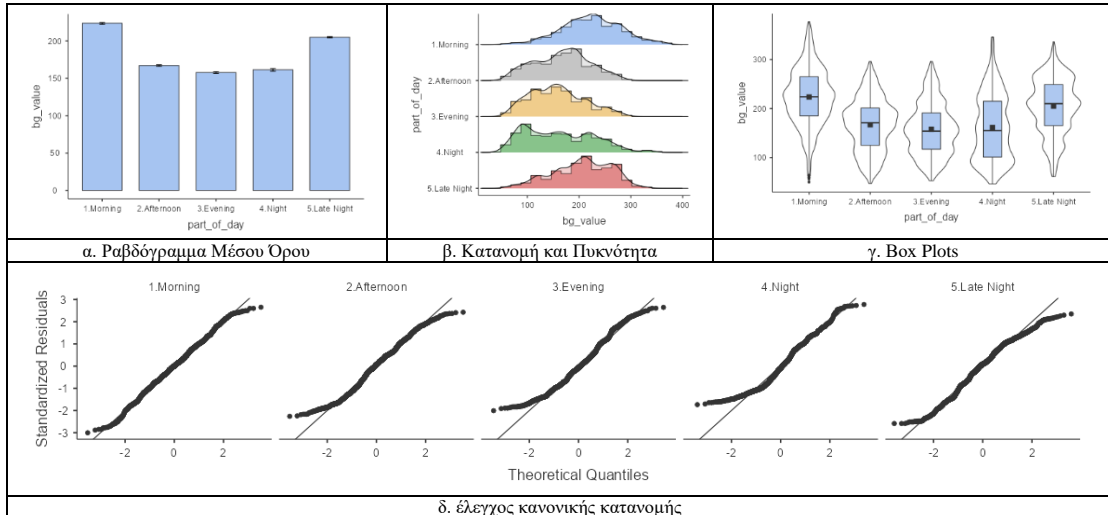
2.3.3 Υποκείμενο 570

2.3.3.1 Κλάσεις

part_of_day	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Skewness	SE	Kurtosis	SE	Shapiro-Wilk (W)	p
1.Morning	2317	224	224	57.8	50	377	-0.0696	0.0509	-0.0585	0.1017	0.997	< .001
2.Afternoon	2357	167	171	53.1	47	296	-0.0283	0.0504	-0.6779	0.1008	0.987	< .001
3.Evening	1796	158	154	52.2	53	296	0.3482	0.0578	-0.5397	0.1154	0.979	< .001
4.Night	1410	161	155	66.5	46	346	0.3809	0.0652	-0.7481	0.1302	0.962	< .001
5.Late Night	3102	205	210	55.7	61	336	-0.3131	0.0440	-0.5275	0.0879	0.983	< .001

2.3.3.2 Γραφήματα

2.3.3.2.1 bg_value



2.3.3.3 One-Way ANOVA (Non-parametric)

	χ^2	df	p	ϵ^2
bg_value	1914	4	< .001	0.174

2.3.3.4 Dwass-Steel-Critchlow-Fligner συγκρίσεις ζευγών

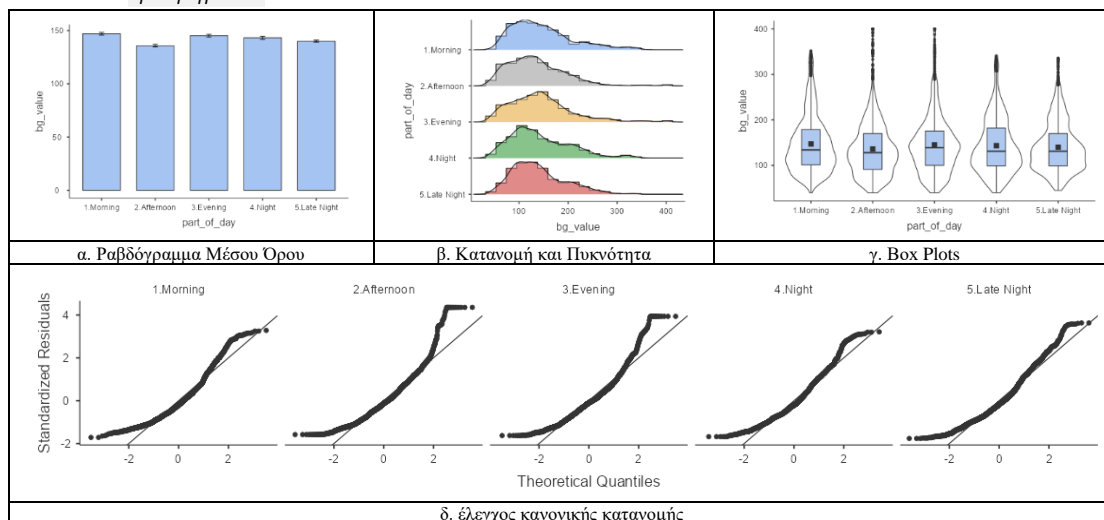
		W	p
1.Morning	2.Afternoon	-43.857	< .001
1.Morning	3.Evening	-46.730	< .001
1.Morning	4.Night	-36.984	< .001
1.Morning	5.Late Night	-14.882	< .001
2.Afternoon	3.Evening	-9.047	< .001
2.Afternoon	4.Night	-5.628	< .001
2.Afternoon	5.Late Night	33.994	< .001
3.Evening	4.Night	0.424	0.998
3.Evening	5.Late Night	38.387	< .001
4.Night	5.Late Night	29.460	< .001

2.3.4 Υποκείμενο 575

2.3.4.1 Κλάσεις

part_of_day	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Skewness	SE	Kurtosis	SE	Shapiro-Wilk (W)	p
1.Morning	2309	147	134	62.5	40	352	0.972	0.0509	0.588	0.1018	0.931	< .001
2.Afternoon	2680	136	128	60.7	40	400	1.214	0.0473	2.571	0.0945	0.927	< .001
3.Evening	2027	145	139	64.7	40	400	1.128	0.0544	1.937	0.1087	0.932	< .001
4.Night	1616	143	131	61.6	40	341	0.822	0.0609	0.370	0.1217	0.949	< .001
5.Late Night	3234	140	131	54.0	45	336	0.799	0.0431	0.337	0.0861	0.954	< .001

2.3.4.2 Γραφήματα



2.3.4.3 One-Way ANOVA (Non-parametric)

χ^2	df	p	ϵ^2
46.6	4	< .001	0.00393

2.3.4.4 Dwass-Steel-Critchlow-Fligner συγκρίσεις ζευγών

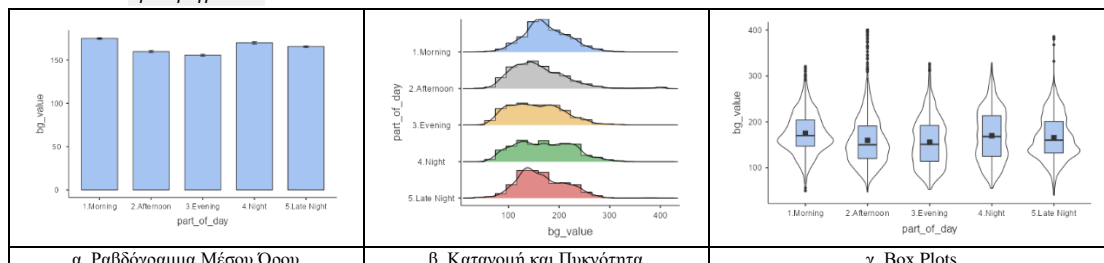
		W	p
1.Morning	2.Afternoon	-8.681	< .001
1.Morning	3.Evening	-0.878	0.972
1.Morning	4.Night	-2.404	0.434
1.Morning	5.Late Night	-3.876	0.048
2.Afternoon	3.Evening	7.321	< .001
2.Afternoon	4.Night	5.217	0.002
2.Afternoon	5.Late Night	5.701	< .001
3.Evening	4.Night	-1.484	0.832
3.Evening	5.Late Night	-3.049	0.197
4.Night	5.Late Night	-0.807	0.979

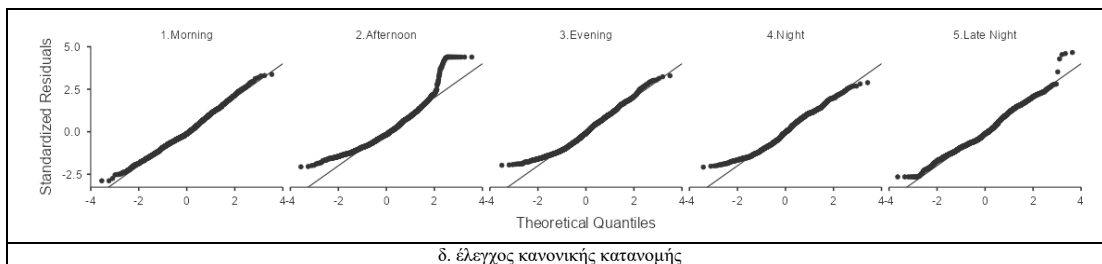
2.3.5 Υποκείμενο 588

2.3.5.1 Κλάσεις

part_of_day	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Skewness	SE	Kurtosis	SE	Shapiro-Wilk (W)	p
1.Morning	2512	175	170	43.3	50	321	0.297	0.0488	-0.00246	0.0976	0.993	< .001
2.Afternoon	2678	160	150	54.7	47	400	1.238	0.0473	2.85678	0.0946	0.928	< .001
3.Evening	2175	156	151	52.0	53	327	0.388	0.0525	-0.39698	0.1049	0.979	< .001
4.Night	1615	170	168	55.2	55	329	0.196	0.0609	-0.73314	0.1217	0.982	< .001
5.Late Night	3660	166	160	47.3	40	386	0.371	0.0405	-0.04990	0.0809	0.983	< .001

2.3.5.2 Γραφήματα





2.3.5.3 One-Way ANOVA (Non-parametric)

χ^2	df	p	ϵ^2
283	4	< .001	0.0224

2.3.5.4 Dwass-Steel-Critchlow-Fligner συγκρίσεις ζευγών

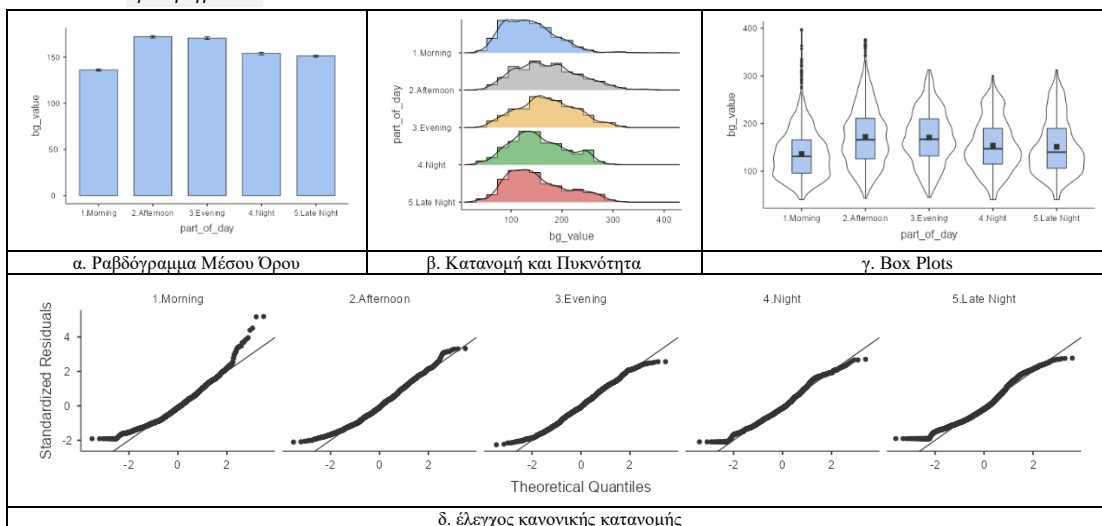
		W	p
1.Morning	2.Afternoon	-20.14	< .001
1.Morning	3.Evening	-19.44	< .001
1.Morning	4.Night	-4.86	0.005
1.Morning	5.Late Night	-12.59	< .001
2.Afternoon	3.Evening	-2.39	0.439
2.Afternoon	4.Night	9.65	< .001
2.Afternoon	5.Late Night	9.68	< .001
3.Evening	4.Night	11.05	< .001
3.Evening	5.Late Night	10.94	< .001
4.Night	5.Late Night	-3.06	0.192

2.3.6 Υποκείμενο 591

2.3.6.1 Κλάσεις

part_of_day	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Skewness	SE	Kurtosis	SE	Shapiro-Wilk (W)	p
1.Morning	2179	136	131	50.3	40	397	0.806	0.0524	1.146	0.1048	0.962	< .001
2.Afternoon	2219	172	166	61.3	43	376	0.416	0.0520	-0.232	0.1039	0.984	< .001
3.Evening	1813	171	167	55.6	45	313	0.134	0.0575	-0.528	0.1149	0.992	< .001
4.Night	1441	154	147	54.5	40	301	0.304	0.0645	-0.565	0.1288	0.981	< .001
5.Late Night	3195	151	140	58.4	40	313	0.558	0.0433	-0.454	0.0866	0.960	< .001

2.3.6.2 Γραφήματα



2.3.6.3 One-Way ANOVA (Non-parametric)

χ^2	df	p	ϵ^2
580	4	< .001	0.0535

2.3.6.4 Dwass-Steel-Critchlow-Fligner συγκρίσεις ζευγών

		W	p
1.Morning	2.Afternoon	28.202	< .001
1.Morning	3.Evening	28.164	< .001

1.Morning	4.Night	14.098	< .001
1.Morning	5.Late Night	12.244	< .001
2.Afternoon	3.Evening	0.349	0.999
2.Afternoon	4.Night	-11.805	< .001
2.Afternoon	5.Late Night	-17.964	< .001
3.Evening	4.Night	-12.150	< .001
3.Evening	5.Late Night	-17.830	< .001
4.Night	5.Late Night	-3.848	0.051

2.4 Συμπεράσματα

Τα δύο κύρια συμπεράσματα που προκύπτουν από την παραπάνω ανάλυση είναι:

- Σε συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά στις μέσες τιμές της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα σε διαφορετικά χρονικά τμήματα του κερκάδιου κύκλου. Από τα αποτελέσματα του παραμετρικού τεστ (παράγραφοι 2.3.#.3) προκύπτει ότι σε όλα τα υποκείμενα προκύπτει τουλάχιστον μία στατιστικά σημαντική στοχαστική κυριαρχία μεταξύ των κλάσεων. Επίσης στις συγκρίσεις ζευγών (παράγραφοι §2.3.#.4) φαίνεται πως στα περισσότερα υποκείμενα προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά στην πλειοψηφία των συγκρίσεων.
- Είτε λόγω των διαφορετικών χρονότυπων των εμπλεκόμενων ατόμων -διακύμανση στην ίδια τη λειτουργία των κερκάδιων μηχανισμών- είτε λόγω της διαφορετικής κατ' άτομο επιρροής των μηχανισμών αυτών στη γλυκαιμική λειτουργία, οι σχετικές διακυμάνσεις που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι διαφορετικές από άτομο σε άτομο. Για παράδειγμα από τους πίνακες που παρατίθενται στις παραγράφους §2.3.4.4 και §2.3.6.4 προκύπτει ενδεικτικά πως τα υποκείμενα 575 και 591 παρουσιάζουν εντελώς διαφορετική είνονα όσον αφορά στις σχέσεις μεταξύ των διαθέσιμων κλάσεων. Η διαπίστωση αυτή λειτουργεί προς επίρρωση της υπόθεσης, πως ακόμα και στο βαθμό που ο κερκάδιος ρυθμός αποτελεί έγκυρη και στατιστικά σημαντική παράμετρο εισόδου σε ένα προβλεπτικό μοντέλο γλυκόζης, η προσωποποιημένη προσέγγιση είναι καθοριστική για την κλινική του αξία.

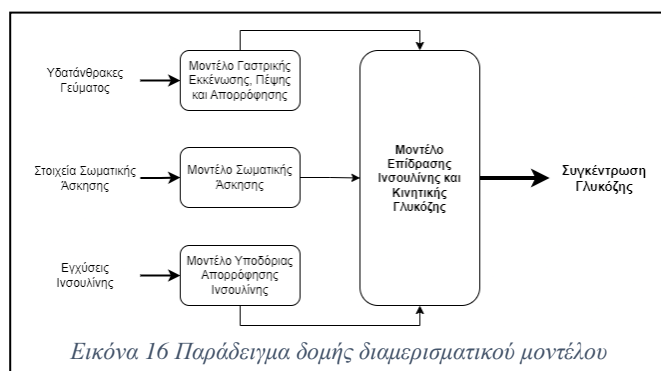
3 Δημιουργία Μοντέλου Μηχανικής Μάθησης για τη Βραχυπρόθεσμη Πρόβλεψη της Συγκέντρωσης Γλυκόζης στο Πλάσμα

3.1 Ανασκόπηση της Επιστημονικής Βιβλιογραφίας σχετικά με τις Προσεγγίσεις Μοντελοποίησης

Όσον αφορά στην σε-πραγματικό-χρόνο πρόβλεψη της βραχυπρόθεσμης τιμής της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα, παρά το γεγονός ότι έχουν προταθεί πολλές διαφορετικές μεθοδολογίες [243], το πρόβλημα παραμένει ανοιχτό λόγω αρκετών άγνωστων διαταραχών που την επηρεάζουν και της υψηλής μεταβλητότητας μεταξύ/εντός των ασθενών στη φυσιολογία της γλυκόζης. Στην σχετική επιστημονική βιβλιογραφία υπάρχουν πλέον αρκετές ανασκοπήσεις, οι οποίες αφιερώνονται στην πλειάδα μαθηματικών μοντέλων, στατιστικών μεθόδων και αλγορίθμων υπολογιστών που έχουν προταθεί για την κατανόηση διαφορετικών πτυχών του διαβήτη όπως: δυναμική γλυκόζης-ινσουλίνης, επιδημιολογία του διαβήτη και των επιπλοκών του, κόστος του διαβήτη και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των στρατηγικών αντιμετώπισης του διαβήτη [244]. Σημαντικό τμήμα αυτής της βιβλιογραφίας αφορά στις προσεγγίσεις μαθηματικής μοντελοποίησης του διαβήτη. Η πλειοψηφία των μαθηματικών μοντέλων που έχουν προταθεί επικεντρώνεται σε συγκεκριμένες πλευρές του προβλήματος όπως στη δυναμική της αλληλεπίδρασης γλυκόζης-ινσουλίνης [245]–[250], σε υπολογιστικούς αλγορίθμους και συσκευές [251], [252], σε αισθητήρες και τεχνικές ελέγχου [253], [254], σε ζητήματα μαθηματικού λογισμικού [255], στο γλυκαιμικό δείκτη [256], στο φόρτο και το κόστος που κατάγει ο διαβήτης σε διάφορα επίπεδα [257]. Η επιλογή ενός κατάλληλου μοντέλου ρύθμισης της γλυκόζης-ινσουλίνης είναι ένα κρίσιμο βήμα και οι επιλογές εκτείνονται από μοντέλα που βασίζονται σε μηχανιστική/ημί-μηχανιστική μη γραμμική περιγραφή της μεταβολικής φυσιολογίας (§3.1.1), σε μοντέλα "μαύρου κουτιού", πλήρως βασισμένα σε δεδομένα (§3.1.2).

3.1.1 Μαθηματικά Μοντέλα Συστημικής Δυναμικής

Τα βασισμένα στη φυσιολογία μαθηματικά μοντέλα συστημικής δυναμικής προϋποθέτουν προηγούμενη κατανόηση των διεργασιών του μεταβολισμού της ινσουλίνης και της γλυκόζης, ποιοτικά και ποσοτικά. Είναι χρήσιμα για την εκτέλεση προσομοιώσεων του μεταβολισμού με τη μορφή διαμερισματικών μοντέλων (compartmental models)



και για τη μελέτη των φυσιολογικών διεργασιών που εμπλέκονται στη ρύθμιση της γλυκόζης. Στην Εικόνα 16 απεικονίζεται η δομή ενός μοντέλου που είναι κοινή για αυτήν την προσέγγιση, στην οποία η πρόβλεψη της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα, των συμβάντων ή των κινδύνων είναι το αποτέλεσμα της χρήσης συμπληρωματικών υπό-μοντέλων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων της υποδόριας απορρόφησης ινσουλίνης, της πέψης και απορρόφησης υδατανθράκων, της δράσης της ινσουλίνης και της κινητικής της γλυκόζης. [243]

Η πλειονότητα των μαθηματικών μοντέλων που προτείνονται στη βιβλιογραφία είναι αφιερωμένα στη δυναμική της γλυκόζης-ινσουλίνης, και συμπεριλαμβάνουν μια σειρά από πειραματικές τεχνικές όπως: δοκιμή ανοχής ενδοφλέβια χορηγούμενης γλυκόζης (Intra Venous Glucose Tolerance Test - IVGTT), δοκιμή ανοχής χορηγούμενης από στόματος γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test - OGTT), δοκιμή ανοχής ενδοφλέβια χορηγούμενης γλυκόζης συχνής δειγματοληψίας (Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test - FSIGT). Το 1939, οι *Himsworth* και *Ker* [23] εισήγαγαν την πρώτη προσέγγιση για τη μέτρηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη in vivo. Το 1961, ο *Bolie*, πρωτοπόρος στον τομέα της χρήσης μαθηματικών μοντέλων για την εκτίμηση του ρυθμού απορρόφησης-εξαφάνισης της γλυκόζης από την κυκλοφορία και τη γενική δυναμική γλυκόζης-ινσουλίνης, χρησιμοποιώντας συνήθεις διαφορικές εξισώσεις (Ordinary Differential Equations – ODE), πρότεινε το ακόλουθο απλό μοντέλο [24]:

$$dG/dt = - a_1G - a_2I + p \quad (Eξ. 1)$$

$$dI/dt = - a_3G - a_4I \quad (Eξ. 2)$$

Όπου:

- $G = G(t)$: η συγκέντρωση γλυκόζης,
- $I = I(t)$: η ινσουλίνη και
- p, a_1, a_2, a_3, a_4 : παράμετροι.

Παρότι μέσα στις επόμενες δεκαετίες διάφορα μοντέλα (με διάφορους βαθμούς πολυπλοκότητας) προτάθηκαν από διαφορετικούς συγγραφείς⁴⁴ [25-28], η σύγχρονη μοντελοποίηση της δυναμικής γλυκόζης-ινσουλίνης θεωρείται ότι ξεκινά με το λεγόμενο “minimal model” (MM) που προτάθηκε από την ομάδα των *Bergman* και *Cobelli* στις αρχές της δεκαετίας του ογδόντα⁴⁵ [29,30]. Το μοντέλο διατυπώνεται ως εξής:

$$dG(t)/dt = -[p_1 + X(t)] G(t) + p_1G_b, G(0) = p_0 \quad (Eξ. 3)$$

$$dX(t)/dt = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b), X(0) = 0 \quad (Eξ. 4)$$

$$dI(t)/dt = p_4(G(t)-p_5)^+ - p_6(I(t) - I_b), I(0) = p_7 + I_b \quad (Eξ. 5)$$

Όπου:

- $(G(t) - p_5)^+ = G(t) - p_5$ εάν $G(t) > p_5$ και 0 διαφορετικά.
- $X(t)$: βοηθητική λειτουργία που αντιπροσωπεύει τη δραστηριότητα ινσουλινο-εξαρτώμενης πρόσληψης γλυκόζης από τους ιστούς,
- G_b και I_b : η βασική γλυκαιμία και η ινσουλιναιμία του υποκειμένου αντίστοιχα, και
- b_0 έως b_7 είναι παράμετροι.

Μία από τις κύριες συμβολές του μοντέλου MM ήταν η παροχή μέσων εκτίμησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη $SI = p_3/p_2$. Έχει δημοσιευθεί μεγάλος αριθμός εργασιών, στις οποίες παρουσιάζονται τροποποιημένες εκδόσεις του MM με παρεμβάσεις στις Εξ. (3)–(4) για την περιγραφή των δοκιμών OGTT και λήψης γευμάτων, ενώ τα μοντέλα ινσουλίνης που προέρχονται από την Εξ. (5) εξακολουθούν να περιορίζονται σε δοκιμές IVGTT. Οι συγγραφείς του αρχικού MM δημοσίευσαν στη συνέχεια περαιτέρω εργασίες, συμπληρώνοντας, δοκιμάζοντας ή επικυρώνοντας τα αποτελέσματα του [245], [258], [259]. Οι παραλλαγές που βασίζονται στο MM εξετάστηκαν από διαφορετικούς συγγραφείς.

⁴⁴ (βλ. επίσης τις 244 αναφορές στην ανασκόπηση των Bergman et al. (1985)) [245]

⁴⁵ Ενδεικτική της σημασίας του ελάχιστου μοντέλου και της επακόλουθης έρευνας για την κατανόηση του διαβήτη είναι η απονομή του μεταλλίου Banting το 2006 από την Αμερικανική Ένωση Διαβήτη στον καθηγητή Bergman για τα επιτεύγματά του.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η πρόταση των *Derouich* και *Boutayeb* οι οποίοι χρησιμοποίησαν μια τροποποιημένη έκδοση για να εισαγάγουν παραμέτρους που σχετίζονται με τη σωματική άσκηση [260]:

$$dG(t)/dt = - (I + q_2) X(t)G(t) + (p_1 + q_1) (G_b - G(t)) \quad (\text{Εξ. 6})$$

$$dX(t)/dt = - p_2 X(t) + (p_3 + q_3) (I(t) - I_b) \quad (\text{Εξ. 7})$$

Όπου:

- q_1, q_2, q_3 : παράμετροι που σχετίζονται με τη σωματική δραστηριότητα και ορίζονται ως εξής:
 - q_1 : η επίδραση της σωματικής άσκησης στην επιτάχυνση της χρήσης της γλυκόζης από τους μύες και η ηπατική ινσουλίνη
 - q_2 : η επίδραση της σωματικής άσκησης στην αύξηση της μυϊκής και ηπατικής ευαισθησίας στη δράση της ινσουλίνης.
 - q_3 : η επίδραση της σωματικής άσκησης στην αύξηση της χρήσης ινσουλίνης. Με άλλα λόγια, το q_3 αυξάνει την αποτελεσματικότητα της ινσουλίνης στην ενίσχυση της διάθεσης της γλυκόζης και κατά συνέπεια βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη ώστε να γίνει: $SI = (p_3 + q_3) (I + p_2) / p_2$.

Σύμφωνα με μια εργασία που δημοσιεύτηκε από τον *Bergman* το 2002 [261], περισσότερες από 500 μελέτες που σχετίζονται με το MM μπορούν να βρεθούν στη βιβλιογραφία. Περισσότερες πληροφορίες για αυτό το ιστορικό μοντέλο και σχετικά μοντέλα μπορούν να βρεθούν στη βιβλιογραφία [246], [247]. Ωστόσο, ορισμένοι συγγραφείς [255], [262]–[264] υπέδειξαν ότι ενώ το MM έχει ελάχιστο αριθμό σταθερών (p_0 έως p_7) και η αξία του στην έρευνα της σχετικής φυσιολογίας είναι αδιαμφισβήτητη, έχει μια σειρά από αδυναμίες:

1. Το μοντέλο, όπως προτάθηκε αρχικά, πρέπει να θεωρηθεί ότι αποτελείται από δύο χωριστά μέρη. Το πρώτο μέρος χρησιμοποιεί τις εξισώσεις (3) και (4) και το δεύτερο μέρος χρησιμοποιεί την εξίσωση (5). Στο τελευταίο μέρος, η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα πρέπει να θεωρηθεί ως ήδη γνωστή «συνάρτηση εξαναγκασμού» (forcing function)⁴⁶. Με άλλα λόγια, η προσαρμογή των παραμέτρων του μοντέλου πρέπει να διεξαχθεί σε δύο βήματα: πρώτα, χρησιμοποιώντας την καταγεγραμμένη συγκέντρωση ινσουλίνης ως είσοδο για να εξαχθούν οι παράμετροι των δύο πρώτων εξισώσεων, και στη συνέχεια χρησιμοποιώντας την καταγεγραμμένη γλυκόζη ως είσοδο για την εξαγωγή των παραμέτρων στην τρίτη εξίσωση.
2. Ορισμένα από τα μαθηματικά αποτελέσματα που παράγονται από αυτό το μοντέλο δεν είναι ρεαλιστικά (προβλήματα θετικής ισορροπίας -positive equilibrium- και λύσεων χωρίς περιορισμό -not bounded solutions-).
3. Η τεχνητή, μη παρατηρήσιμη μεταβλητή $X(t)$ εισάγεται για να ληφθεί υπόψη η καθυστέρηση στη δράση της ινσουλίνης.

Λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις παρατηρήσεις και τονίζοντας ότι το σύστημα γλυκόζης-ινσουλίνης είναι ένα ολοκληρωμένο φυσιολογικό δυναμικό σύστημα το οποίο θα πρέπει να αντιμετωπιστεί συνολικά, οι *De Gaetano* και *Arino* [262], [263] πρότειναν ένα διαφορικό μοντέλο συγκεντρωτικής καθυστέρησης (aggregated delay differential model), το δυναμικό μοντέλο (Dynamical Model – DM): Το DM παίρνει την εξής μορφή [262]:

$$dG(t)/dt = - b_1 G(t) - b_4 I(t)G(t) + b_7 \quad G(0) = G_b + b_0 \quad (\text{Εξ. 8})$$

⁴⁶ “Forcing Function (Differential Equations).” In *Wikipedia*, August 11, 2023. [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Forcing_function_\(differential_equations\)&oldid=1169872376](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Forcing_function_(differential_equations)&oldid=1169872376).

$$dI(t)/dt = -b_2I(t) + \frac{b_6}{b_5} \int_{t-b_5}^t G(s)ds \quad I(0) = I_b + b_3b_0 \quad (\text{Eξ. 9})$$

όπου $G(t) = G_b$ για $-b_5 \leq t < 0$

Οι *Mukhopadhyay et al.* [265] παρατήρησαν ότι αυτό το μοντέλο έχει αποδειχθεί ότι επιτρέπει την ταυτόχρονη εκτίμηση των παραμέτρων τόσο της έκκρισης ινσουλίνης όσο και της πρόσληψης γλυκόζης, ότι έχει θετικές, φραγμένες λύσεις και ότι είναι ασυμπτωτικά σταθερό γύρω από τις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα πριν από την χορήγηση της δοκιμής. Πρότειναν μια επέκταση εισάγοντας μια γενική συνάρτηση επιβάρυνσης ω στον ενσωματωμένο πυρήνα συνέλιξης (kernel) της χρονικής καθυστέρησης για την παγκρεατική απόκριση στη γλυκόζη. Το νέο μοντέλο που προέκυψε έχει ως εξής:

$$dG(t)/dt = -b_1G(t) - b_4I(t)G(t) + b_7 \quad G(0) = G_b + b_0 \quad (\text{Eξ. 10})$$

$$dI(t)/dt = -b_2I(t) + b_6 \int_0^\infty w(s)G(t-s)ds \quad I(0) = I_b + b_3b_0 \quad (\text{Eξ. 11})$$

με $G(t) = G_b$ για $t < 0$

Οι *Lam et al.* [266] χρησιμοποίησαν μια ελαφρώς τροποποιημένη έκδοση του MM για την αξιολόγηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και ένα πιο γενικό μοντέλο προτάθηκε από τους *Li et al.* (2001) [264]. Οι συγγραφείς σημείωσαν ότι, ενώ το DM επιλύει τα προβλήματα του MM, βασίζεται (έμμεσα ή ρητά) σε υποθέσεις που μπορεί να μην είναι αναγκαστικές ή ακόμα ρεαλιστικές. Συγκεκριμένα, ορισμένοι από τους χρησιμοποιούμενους όρους είναι πολύ ειδικοί και επομένως πολύ περιοριστικοί. Για παράδειγμα, ο όρος $b_4I(t)G(t)$ προϋποθέτει ότι η αρχή της δράσης των μαζών⁴⁷ για τη χημική ισορροπία ισχύει στο συγκεκριμένο πλαίσιο⁴⁸. Περιοριστικός είναι και ο τρόπος προσέγγισης της καθυστέρησης. Κατά συνέπεια, το μοντέλο που πρότειναν είναι το εξής:

$$dX(t)/dt = -f(G(t)) - g(G(t), I(t)) + b_7 \quad G(0) = G_b + b_0 \quad (\text{Eξ. 12})$$

$$dI(t)/dt = -p(I(t)) + q(L(G_t)) \quad I(0) = I_b + b_3b_0 \quad (\text{Eξ. 13})$$

με $G(t) = G_b$ για $-b_5 \leq t < 0$ και $G_t(\theta) = G(t + \theta)$, $t > 0$, $-b_5 \leq \theta < 0$.

Άλλα μοντέλα της δυναμικής γλυκόζης-ινσουλίνης, χρησιμοποιώντας τεχνικές βέλτιστου ελέγχου (Optimal Control – OC) ή μερικές διαφορικές εξισώσεις (Partial Differential Equations - PDE) προτάθηκαν από διαφορετικούς συγγραφείς [254], [267]–[270]. Οι *Cobelli* και *Tomaseth* [268] συζήτησαν τον βέλτιστο σχεδιασμό της εισόδου σε ένα μοντέλο κινητικής της γλυκόζης και πρότειναν το εξής μοντέλο:

$$dx(t)/dt = A(p)x(t) + Bu(t) \quad (\text{Eξ. 14})$$

$$\gamma(t) = c(p)x(t) \quad (\text{Eξ. 15})$$

$$z(t) = \gamma(t) + e(t) \quad (\text{Eξ. 16})$$

$$h[x(t), u(t), p] \geq 0 \quad (\text{Eξ. 17})$$

Μια ενδιαφέρουσα έρευνα μαθηματικών μοντέλων που χρησιμοποιούν τεχνικές ελέγχου για γλυκόζη και ινσουλίνη καθώς και για τη διαχείριση του διαβήτη δίνεται από τον *Palerm* στη διδακτορική του διατριβή, με περίπου 350 αναφορές [254]. Ο συγγραφέας επικεντρώθηκε στο Direct Model Reference Adaptive Control (DMRAC) και στην αναδιατύπωσή του. Η διατύπωση του γενικού αλγορίθμου DMRAC βασίζεται στο ακόλουθο σύστημα:

⁴⁷ “Law of Mass Action.” In *Wikipedia*, April 16, 2023. https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Law_of_mass_action.

⁴⁸ μια πιο δημοφιλής και ρεαλιστική εναλλακτική είναι η αντικατάσταση αυτού του όρου από $b_4I(t)G(t)/(\alpha G(t) + 1)$

$$\frac{dx}{dt} = Ax(t) + Bu(t) \quad / \quad y(t) = Cx(t) \quad (\text{Εξ. 18})$$

ή πιο γενικά:

$$\frac{dx}{dt} = Ax(t) + Bu(t) \quad / \quad y(t) = Cx(t) + Du(t) \quad (\text{Εξ. 19})$$

Όπου:

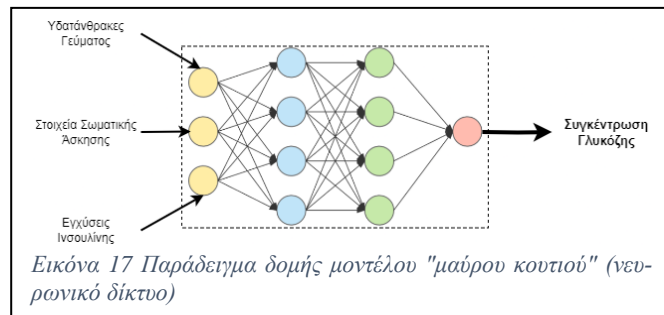
- $x(t)$: το διάνυσμα κατάστασης ($n \times 1$),
- $u(t)$: το διάνυσμα ελέγχου ($m \times 1$),
- $y(t)$: το διάνυσμα εξόδου ($q \times 1$),
- A, B, C και D : πίνακες με κατάλληλες διαστάσεις.

Ο στόχος είναι να βρεθεί, χωρίς ρητή γνώση των A και B , ένας έλεγχος $u(t)$ τέτοιος ώστε το διάνυσμα εξόδου $y(t)$ να ταιριάζει με ένα μοντέλο αναφοράς.

Συμπερασματικά, όσον αφορά στα μη γραμμικά φυσιολογικά μοντέλα που διατίθενται στη σχετική βιβλιογραφία για το διαβήτη, υπάρχουν τα λεγόμενα «ελάχιστα μοντέλα», που προτείνουν απλοποιημένες περιγραφές της φυσιολογίας με λίγες εξισώσεις και παραμέτρους. Αυτή η «φειδωλή» παραμετροποίηση παρέχει περιορισμένες δυνατότητες σε προκαθορισμένες πειραματικές συνθήκες. Δυστυχώς, αυτά τα μοντέλα έχουν αποδειχθεί πολύ άκαμπτα και απλοϊκά για να επιτρέψουν ακριβή πρόβλεψη [243]. Ως πιθανή εναλλακτική λύση προτάθηκαν τα λεγόμενα «μέγιστα μοντέλα», που χρησιμοποιούνται συνήθως σε προσομοιώσεις υπολογιστών [271]–[274] και παρέχουν μια πιο ρεαλιστική φυσιολογική περιγραφή χρησιμοποιώντας διάφορες εξισώσεις με πολλές παραμέτρους. Παρά το ελκυστικό χαρακτηριστικό τους ότι έχουν ένα σαφές και σταθερό υπόβαθρο βασισμένο στη φυσιολογία, η χρήση τους για την πρόβλεψη της γλυκόζης διερευνήθηκε σημαντικά λιγότερο, καθώς οι πολλές παράμετροι τους είναι δύσκολο να εκτιμηθούν από εύκολα προσβάσιμα δεδομένα ασθενών (π.χ. δεδομένα CGM, γέυματος και ινσουλίνης), καθιστώντας δύσκολο να εξατομικευτούν και περιορίζοντας έτσι την προγνωστική τους αποτελεσματικότητα.

3.1.2 Μηχανική Μάθηση

Σε αντίθεση με τα μοντέλα που περιγράφονται παραπάνω (§3.1.1), τα μοντέλα που δεν βασίζονται στην ποιοτική ή/και ποσοτική ανάλυση της υποκείμενης φυσιολογίας, γνωστά και ως data based/data driven μοντέλα, βασίζονται πλήρως σε διαθέσιμα δεδομένα που έχουν ήδη καταγραφεί (τις περισσότερες περιπτώσεις σε δεδομένα CGM) και, μερικές φορές, πρόσθετα σήματα για τη μοντελοποίηση της απόκρισης της εξαρτημένης μεταβλητής χωρίς τη συμμετοχή φυσιολογικών παραμέτρων (Εικόνα 17) [243].



Μια πλούσια βιβλιογραφία έχει επικεντρωθεί στην εξερεύνηση ενός ευρέως φάσματος προσεγγίσεων «μαύρου κουτιού» [231], [243], που κυμαίνεται από γραμμικές τεχνικές (auto-regressive, auto-regressive moving average, κλπ.), που χρησιμοποιούνται συνήθως στην ανάλυση χρονοσειρών [275], [276] και αναγνώριση συστήματος, [277]–[279], έως τις μη γραμμικές προσεγγίσεις που υιοθετούνται συνήθως στη μηχανική μάθηση (support vector regression, random forests, gaussian process, feed forward neural networks, autoregressive networks, κλπ.) [280]–[282], συμπεριλαμβανομένων ισχυρών τεχνικών βαθιάς μάθησης [283]–[285].

Η ενδεικτική βιβλιογραφία που ακολουθεί βασίζεται:

- Στον οδηγό των *Woldaregay et al.* [231] σχετικά με τις δόκιμες επιλογές μοντελοποίησης και τις στρατηγικές μηχανικής μάθησης εστιάζοντας στην πρόβλεψη της δυναμικής της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα σε ασθενείς με ΣΔ Τύπου 1. Πρόκειται για συστηματική ανασκόπηση άρθρων και συνεδριακών παρουσιάσεων μεταξύ 2000 και 2018 με πηγές: Google Scholar, IEEE Xplore, DBLP Computer Science Bibliography, ScienceDirect, PubMed/Medline, Journal of Diabetes Science and Technology, and Diabetes Technology & Therapeutics. Συμπεριλαμβάνονται εργασίες, οι οποίες αναπτύσσουν, δοκιμάζουν και συζητούν τεχνικές μηχανικής μάθησης και υβριδικών αλγορίθμων, εστιάζοντας στη μοντελοποίηση της πρόβλεψης της συγκέντρωσης της γλυκόζης.
- Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που έλαβε χώρα στα πλαίσια εκπόνησης της παρούσας εργασίας για άρθρα και παρουσιάσεις που πληρούν τις παραπάνω προϋποθέσεις στο διάστημα 2018 έως 2023
- Σε βιβλιογραφική έρευνα σε άρθρα και παρουσιάσεις που δημοσιεύτηκαν μεταξύ 2019 και 2023, η οποία έλαβε χώρα στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.

Ο βιβλιογραφικός πίνακας περιέχει τις εξής στήλες (Πίνακας 6):

Πίνακας 6 Στήλες πίνακα βιβλιογραφικής ανασκόπησης

Στήλη	Περιγραφή – Παρατηρήσεις
Υποκείμενα	Πληροφορίες σχετικά με τα υποκείμενα, τα δεδομένα των οποίων χρησιμοποιούνται στην εν λόγω μελέτη με αναφορά για το αν πρόκειται για πραγματικούς ασθενείς ή συνθετικά δεδομένα.
Είσοδος	Οι παράμετροι εισόδου των χρησιμοποιούμενων μοντέλων.
Πηγή Data	Αναφορά στις πηγές και τον τρόπο συλλογής των δεδομένων.
Ορίζοντας Πρόβλεψης	Ο/οι προβλεπτικός/οί ορίζοντας/ες για τους οποίους μελετήθηκε η ακρίβεια των χρησιμοποιούμενων μοντέλων
Μετρικές	Οι μετρικές που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της ακρίβειας των χρησιμοποιούμενων μοντέλων
Ηλικίες	Οι ηλικίες των υποκειμένων της μελέτης
Πλήθος Δεδομένων	Το μέγεθος του συνόλου δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε για την «εκπαίδευση» και την επικύρωση των μοντέλων
Προσέγγιση επικύρωσης (validation)	Οι τεχνικές επικύρωσης που χρησιμοποιήθηκαν
Μαθημ. Δείκτες	Οι δείκτες με μαθηματική προσέγγιση εκτίμησης της ακρίβειας των μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν
Κλιν. Δείκτες	Οι δείκτες με κλινική προσέγγιση εκτίμησης της ακρίβειας των μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν

Πίνακας 7 Βιβλιογραφία προβλεπτικών μοντέλων Μηχανικής Μάθησης (Προσαρμογή - Μετάφραση από Woldaregay et al. “Data-Driven Modeling and Prediction of Blood Glucose Dynamics: Machine Learning Applications in Type 1 Diabetes.” [231])

@	Υποκείμενα	Είσοδος	Πηγή Data	Ορίζοντας Πρόβλεψης	Μετρικές	Ηλικίες	Πλήθος Δεδομένων	Προσέγγιση επικύρωσης (validation)	Μαθημ. Δείκτες	Κλιν. Δείκτες
[286]	9 αληθ.	Γλυκόζη	CGM	15, 30, 45, 60 λ.	RMSE, FIT, Normalized NPE, CEGA	N/A	Μέση διάρκεια των μετρήσεων γλυκόζης για κάθε ασθενή = 2 ημέρες, 288 δείγματα για κάθε ημέρα	Random subsampling	15 λ. (FIT (%) -95.33, RMSE (mmol/l) - 0.14, NPE (%) -1.7), 30 λ. (FIT (%) -85.83, RMSE (mmol/l) - 0.42, NPE (%) -5.27), 45 λ. (FIT (%) -72.3, RMSE (mmol/l) - 0.84, NPE (%) -10.28), 60 λ. (FIT (%) -56.61, RMSE (mmol/l) - 1.32, NPE (%) -16.2)	CEGA: 15 λ. (A- 100, B-0, C-0, D-0, E-0), 30 λ. (A- 98.6, B- 1.3, C-0, D-0, E-0), 45 λ. (A- 91.5, B- 8.4, C-0, D-0, E-0), 60 λ. (A- 78.7, B- 19.3, C-0, D- 1.95, E-0),
[287]				15, 30, 45 λ.					15 λ. (FIT (%) -94.68, RMSE (mmol/l) - 0.15, NPE (%) -1.94), 30 λ. (FIT (%) -85.5, RMSE (mmol/l) - 0.42, NPE (%) -5.37), 45 λ. (FIT (%) -72.1, RMSE (mmol/l) - 0.83, NPE (%) -10.2)	CEGA: 15 λ. (A-100, B-0, C-0, D-0, E-0), 30 λ. (A-98.53, B-1.47, C-0, D-0, E-0), 45 λ. (A-86.7, B-10.5, C-0, D-2.7, E-0)
[288]	1 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, σωμα. άσκηση, άγχος	Ημερολόγιο	N/A	RMSE	N/A	Μια συνεχής περίοδος 77 ημερών από έναν ασθενή	Repeated Hold-out	RMSE- Πρώι (0.0710), Μεσημέρι (0.0491), Απόγευμα (0.0263), Νύχτα (0.0119)	N/A
[289]	5 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα	N/A	30, 60 λ.	RMSE, experts	N/A	Κλινικά δεδομένα ασθενών περίπου 1400 ημερών	Random subsampling	N/A	Αναφορές Ειδικών
[290]	N/A	N/A	N/A	20, 40, 60, 80, 100, 120 λ.	N/A	N/A	Δεδομένα 9 ημερών με 626 διανύσματα	N/A	40 λ. (RMSE-0.313), 50 λ. (RMSE-0.338), 60 λ. (RMSE-0.346)	N/A
[291]	30 in silico	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα	Προσομοίωση Software	30 and 45 λ.	CEGA, ευαισθησία & εξειδίκευση	10 adults, 10 adolescents, and 10 children	Δεδομένα 8 ημερών που προέρχονται από εικονικό πληθυσμό 30 ασθενών με διαβήτη	Hold-out	M.O. (SD) 30 λ.- (Ενήλικες (RMSE (mg/dL)- 2.8 (0.4)), Έφηβοι (RMSE-3.1 (0.8)), Παιδιά (RMSE-4.5 (2.2))), 45 λ.- (Ενήλικες (RMSE-4.0 (0.7)), Έφηβοι (RMSE-4.4 (0.8)), Παιδιά (RMSE -6.3 (3.0))	CEGA: > 89% των προβλέψεων και 93–94% των προβλέψεων στο υπογλυκαιμικό εύρος ήταν ακριβείς
[292], [293]	20 in silico, 15 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα	Προσομοίωση Software, CGM	30 λ.	RMSE, TG, ESOD, Index J	N/A	Προσομοίωση δεδομένων 11 συνεχόμενων ημερών παρακολούθησης BG, ινσουλίνης μαζί με 3 γεύματα την ημέρα	k-fold cross-validation	M.O. ± SD: 30 λ. (RMSE (mg/dL) - 14 ± 4.1)	N/A

							Αληθ. δεδομένα δεκαπέντε διαβητικών ασθενών τύπου 1 για επτά συνεχόμενες ημέρες (γεύματα, πρόσληψη υδατανθράκων και δοσολογίες ινσουλίνης)		M.O.± SD:30 λ. (RMSE (mg/dL) - 9.4±1.5)	Χρ. Υατέρηση (TG) σε λ.: 24.9±4.4
[294]	20 αληθ.	Γλυκόζη, διαίτα	CGM	30 λ.	RMSE, μέσο TG, ESOD	N/A	20 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, για 2 ή 3 συνεχόμενες ημέρες σε αληθ.-συνθήκες ζωής.	k-fold cross-validation, Bayesian regularization	M.O.± SD: 30 λ. (RMSE (mg/dL)-16.6 ± 3.1)	Χρ. Υατέρηση (TG) in λ.: 18.5 ± 3.4
									M.O.± SD: 30 λ. (RMSE - 13.31 ± 4.47), 60 λ. (RMSE - 22.66 ± 6.86), 120 λ. (RMSE - 37.62 ± 11.79)	CEGA-Ακριβείς Μετρήσεις (AR): 30 λ. (Υπογλυκαμία (73.29%), Φυσιολογικό Εύρος (88.46%), Υπεργλυκαμία (84%)), 60 λ. (Υπογλυκαμία (54.25%), Φυσιολογικό Εύρος (88.83%), Υπεργλυκαμία (83.95%)), 120 λ. (Υπογλυκαμία (33.65%), Φυσιολογικό Εύρος (88.18%), Υπεργλυκαμία (82.81%))
[295]	10 αληθ.	Γλυκόζη, δραστηριότητα	CGM, Wearables	30, 60 and 120 λ.	RMSE, CC, MARD, και CEGA	7 males and 3 females (41.8 ± 14.39 of age)	Δεδομένα που αντιστοιχούν στον ίδιο αριθμό ημερών (6) για κάθε ασθενή	10-fold cross-validation	M.O.± SD: 30 λ. (RMSE - 11.42 ± 2.33), 60 λ. (RMSE - 19.58 ± 3.80), 120 λ. (RMSE - 31.00 ± 6.07)	CEGA- Ακριβείς Μετρήσεις (AR): 30 λ. (Υπογλυκαμία (91.11%), Φυσιολογικό Εύρος (91.86%), Υπεργλυκαμία (88.59%)), 60 λ. (Υπογλυκαμία (78.47%), Φυσιολογικό Εύρος (90.45%), Υπεργλυκαμία (86.96%)), 120 λ. (Υπογλυκαμία (56.40%), Φυσιολογικό Εύρος (88. 86%), Υπεργλυκαμία (84.73%))
									M.O.± SD: 30 λ. (RMSE - 15.22 ± 2.17), 60 λ. (RMSE - 24.66 ± 3.39), 120 λ. (RMSE - 39.59 ± 5.03)	CEGA- Ακριβείς Μετρήσεις (AR): 30 λ. (Υπογλυκαμία (76.18%), Φυσιολογικό Εύρος (89.48%), Υπεργλυκαμία (85.13%)), 60 λ. (Υπογλυκαμία (64.74%), Φυσιολογικό Εύρος (88.89%), Υπεργλυκαμία (84.57%)), 120 λ. (Υπογλυκαμία (51.51%), Φυσιολογικό Εύρος (87.34%), Υπεργλυκαμία (82.36%))

[296]	6 αληθ.	Γλυκόζη, δραστηριότητα	CGM Wearables	15, 30, 45, 60 λ.	RMSE, CC, MARD, και CEGA	N/A	Δεδομένα από τα ιατρικά αρχεία 6 ασθενών με διαβήτη τύπου 1 για μια περίοδο παρατήρησης = 7 έως 15 ημέρες (10,83 ± 3,86).	10-fold cross-validation	N/A	CEGA- Ζώνη A (15 λ. (94.35 ± 5.66), 30 λ. (86.70 ± 3.76), 45 λ. (78.08 ± 7.56), 60 λ. (71.89 ± 9.33))
[297]	12 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα	Αντλία Ινσ. CGMS	30 and 60 λ.	RMSE, CC, και CEGA	7 male and 5 female (19.83 ± 12.28 of age)	Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για περίοδο δέκα ημερών.	Hold-out	30 λ. (RMSE (M.O. ± SD): 14.10 ± 4.57) and CC (M.O. ± SD: 0.94 ± 0.02)), 60 λ. (RMSE (M.O. ± SD): 23.19 ± 6.40) and the CC (M.O. ± SD: 0.84 ± 0.05))	CEGA: 30 λ. (hypoglycaemia (81.06%), Φυσιολογικό Εύρος (92.18%), hyperglycaemia (88.27%)), 60 λ. (hypoglycaemia (63.22%), Φυσιολογικό Εύρος (92.18%), hyperglycaemia (87.19%))
[298]	1 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, σωμα. άσκηση, άγχος	EH(M)R Data	Interval	RMSE	N/A	Σύνολο δεδομένων από έναν ασθενή που καλύπτει περίοδο 77 ημερών	Multi-fold cross validation- (10-fold cross validation)	RMSE (Morning (0.0450), Afternoon (0.0348), Evening (0.0330), Night (0.0170))	N/A
[299]	7109 users	17 ιατρικές εξετάσεις	EH(M)R Data	N/A	ROC, MARD και RMSE	4095 males, and 3501 females (20-50 of age)	Δεδομένα ιατρικής εξέτασης 4 ετών	Random subsampling	FS-random Forest (AUC(74.92%), RMSE (0.5706), MAE(0.3200)), Random Forest (AUC(71.96%), RMSE (0.5996), MAE(0.3347)), FS-SVM (AUC(72.19%), RMSE (0.6672), MAE(0.3533)), SVM (AUC(71.67%), RMSE (0.6909), MAE(0.3685))	N/A
[300]	10 αληθ.	Γλυκόζη	CGM	15, 30 and 45 λ.	RMSE, CEGA, και J index.	N/A	Οι μετρήσεις CGMS κάθε ασθενούς περιλαμβάνουν 860 σημεία δεδομένων CGMS με περίοδο δειγματοληψίας 5 λεπτών (συνολικά, 4300 λεπτά)	Hold-out	RMSE (mg/dL): 30 λ. (19.0 ± 0.3)	CEGA- Ζώνη A: (30 λ. (85.7 ± 0.3))
[301]	10 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, σωμα. άσκηση, διαίτα	Ημερολόγιο	N/A	MAE	N/A	Το ιατρικό ιστορικό κάθε ασθενούς αντιστοιχεί σε μια περίοδο από 116 (926 παρατηρήσεις) έως 149 (1327 παρατηρήσεις) ημέρες μετρήσεων.	Hold-out	MAE: 21.5-23 mg/dL	N/A
[302], [303]	6 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, σωμα. άσκηση, διαίτα	Αντλία Ινσ., CGM	40 λ.	CEGA, RMSE	3 Men and 3 women (32-68 of age)	Κάθε δοκιμή διήρκεσε τρεις ημέρες	Hold-out	Διάμεσος RMSE/ Βέλτιστος RMSE [Λ.-Max]: 40 λ. (1.03 [0.75-1.04])	CEGA- Ζώνη A: 40 λ. (95.5%)

[304]	10 αληθ.	Γλυκόζη	Αντλία Ινσ., CGM	30, 60, 75 λ.	CEGA, PRED-EGA	Male and female between 18 - 70 years old	Κλινικό αρχείο της δοκιμής DAQ σχεδόν 10 ημερών δεδομένων CGM που συλλέχθηκαν με το Freestyle Navigator της Abbott (Δt = 10 (λ.)) και ένα άλλο αρχείο δεδομένων CGM τριών ημερών με τη χρήση του DexCom SEVEN PLUS (Δt = 5 (λ.)).	Hold-out	N/A	CEGA- Ζώνη A: 30 λ. (91.3%), 60 λ. (75.14%), 75 λ. (68.77%)
[305], [306]	4 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη	SMBG, CGM	3045 and 60 λ.	RMSE και Χρ. Υατέρηση	Age 10 ± 4	Δεδομένα μίας ημέρας (24 ωρών) μέσω αυτοπαρακολούθησης γλυκόζης αίματος (SMBG), Medtronic CGMS και άλλων πηγών.	Random subsampling	RMSE (mg/dL): 30 λ. (10), 45 λ. (15), 60 λ. (20)	Χρ. Υατέρηση σε λ. (M.O. ± SD): 30 λ. (3.2 ± 2), 45 λ. (4.5 ± 3), 60 λ. (7.6 ± 4.1),
[307], [308]	2 αληθ., 1 in silico	Δίαιτα, ινσουλίνη, Γλυκόζη, ασθένεια, άγχος, εγκυμοσύνη	Προσομοίωση Software	1, 2, 4, 8 hours	Μέσο Σφάλμα	15 old girl and 32 old pregnant woman	Και οι δύο ασθενείς παρακολούθησαν τακτικά και κατέγραφαν, σε ημερολόγιο, τη ΒG, την ινσουλίνη, τη δίαιτα και τη σωματική τους άσκηση για περίοδο 10 ημερών και συνολικά 122 συμβάντα.	Hold-out	RMSE (mg/dL): Ένα βήμα (27)	N/A
[309]	1 in silico	Γλυκόζη, δίαιτα, ινσουλίνη	Προσομοίωση Software	15, 30, 45, and 60 λ., 2, 4, 6, 8, or 10 hours	RMSE	N/A	Για έναν μόνο ασθενή 28 ημέρες δεδομένων που παρήχθησαν από την AIDA	Random subsampling	15, 30, 45, and 60 λ. (RMSE5day of 0.15 ± 0.04 SD mmol/l, and an errormax of 0.27 mmol/l), 8 hr (RMSE5day: 0.14 ± 0.16 SD mmol/l, errormax: 0.20 mmol/l), 10 hrs. (RMSE5day: 0.14 ± 0.16 SD mmol/l, errormax: 0.36 mmol/l).	N/A
[310]	5 in silico	Γλυκόζη	Simulator program (AIDA) and CGM	30 and 60 λ.	Αριθμητικός Μέσος Σχετικού Σφάλματος	N/A	Για κάθε ασθενή, προσομοιώθηκαν 25 ημέρες Τα δεδομένα CGM ενός ασθενούς ανήλθαν σε 4635 μετρήσεις σε μια περίοδο περίπου 35 ημερών	Five-fold cross validation	Arithmetic M.O. of the relative error over all samples of one day T: 30 λ. ute (0.2-4 %), 60 λ. (0.3-7 %) Arithmetic M.O. of the relative error over all samples of one day T: 30 λ. (19 %)	N/A
[311]	10 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, σωμα. άσκηση, δίαιτα, άγχος	N/A	N/A	N/A	Woman, ages between 17 and 26 years	Τα καταγεγραμμένα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν καλύπτουν μια συνεχή περίοδο 75 ημερών για ορισμένους ασθενείς και 135 ημερών για άλλους.	Hold-out	Μέσο Σφάλμα: (24.1449 (mg/dL)) Μέσο Σφάλμα: (10.4023 (mg/dL))	N/A
[312]	5 αληθ.	Γλυκόζη, δίαιτα, ινσουλίνη	N/A	30 and 60 λ.	RMSE, experts	N/A	Κλινικά δεδομένα ασθενών άνω των 1600 ημερών	Random subsampling	RMSE(mg/dL): 30 λ. (22.6), 60 λ. (35.8)	N/A
[281]	15 αληθ.	Γλυκόζη	CGM	15, 30 and 45 λ.	RMSE και Καθυστέρηση	N/A	Guardian: περιλαμβάνει δεδομένα από εννέα	Hold-out.	CGM 1 (RMSE (M.O. ± SD mg/dL): 15 λ. (9.74 ± 2.71), 30 λ.	CGM 1(Καθυστέρηση (M.O. ± SD λ.): Upward-

							ασθενείς που φορούσαν το CGM κατά διαστήματα για 72 ώρες / εβδομάδα για περίοδο 4 εβδομάδων. FreeStyle Navigator: περιλαμβάνει δεδομένα από έξι ασθενείς που φορούσαν το σύστημα CGM για περίπου 72 ώρες.		(17.45 ± 5.44), 45 λ. (25.08 ± 8.73)), CGM 2 (RMSE (M.O. ± SD mg/dL): 15 λ. (10.38 ± 3.15), 30 λ. (19.51 ± 5.53), 45 λ. (29.07 ± 6.77))	15 λ. (3.92 ± 1.21), 30 λ. (11.65 ± 4.11), 45 λ. (16.46 ± 4.79)), Downward-15 λ. (5.10 ± 1.65), 30 λ. (15.92 ± 3.64), 45 λ. (23.82 ± 5.13)), CGM2 (Delay (M.O. ± SD λ.): Upward-15 λ. (4.58 ± 1.42), 30 λ. (7.26 ± 3.34), 45 λ. (11.50 ± 6.85)), Downward-15 λ. (5.37 ± 2.16), 30 λ. (14.56 ± 3.81), 45 λ. (28.67 ± 4.62)),
[313]	27 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, lifestyle, συναισθηματικός παράγοντες, υπερ-/ υπό – γλυκαμικά συμπτώματα	CGM	75 λ.	CEGA, RMSE και MAD%	N/A	Δεδομένα 27 ασθενών που καταγράφηκαν χρησιμοποιώντας CGM και ηλεκτρονικό ημερολόγιο.	Hold-out	75 λ. (Overall MAD% (22.1), MAD% (non-hypoglycemic) (18.1), RMSE (M.O. ± SD mg/dL) (43.9 ± 6.5), RMSE (M.O. ± SD mg/dL) (non-hypoglycemic) (43.0 ± 6.4))	CEGA- 75 λ.: Zones A (62.3%), Zones (30.0%)
[314], [315]	18 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, lifestyle, συναισθηματικός παράγοντες, υπερ-/ υπό – γλυκαμικά συμπτώματα	CGM, Ημερολόγιο	50, 75, 100, 120, 150 and 180 λ.	MAD%	N/A	Δεκαοκτώ ασθενείς χρησιμοποίησαν CGM για διάρκεια μεταξύ 3 και 9 ημερών	Hold-out	Overall MAD% (50 λ. (6.7), 75 λ. (8.9), 100 λ. (11.7), 120 λ. (14.5), 150 λ. (16.6), 180 λ. (18.9))	N/A
[314]	5 αληθ.	Γλυκόζη, Electronic Medical Records data	CGM	75 λ.	CEGA, MAD%	38 years old	283,9 ώρες (3407 σημεία δεδομένων) CGM και δεδομένα ταυτόχρονων ιατρικών αρχείων από έναν ασθενή τραύματος 38 ετών (ο οποίος είχε παραμονή εντατικής θεραπείας 16 ημερών).	Hold-out	Overall error (MAD%): 75 λ. (7.9%)	75 λ. – Ζώνη A 95.1% Ζώνη B 4.9%.
						N/A	556 ώρες (6672 σημεία δεδομένων) CGM και δεδομένα ιατρικών αρχείων από 5 ασθενείς κρίσιμης φροντίδας	Hold-out	Overall error (MAD%): 75 λ. (15.9%)	75 λ. - CEGA Ζώνη A 69.8% Ζώνη B 30.2%
[316]	1 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, σωμα. άσκηση	N/A	N/A	MPE και MAPE					
[317]	4 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα	CGM	N/A	RMSE, CC	Παιδιά (13-22), 2 γυναίκες και 2 άνδρες	Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μια περίοδο μεταξύ 3 και 5 ημερών.	Hold-out	RMSE (mg/dL): 7.19	N/A

[318]	1 αληθ.	Γλυκόζη, ενέσεις ινσουλίνης, διαίτα	Ημερολόγιο	15 λ.	RMSE, CC, MAD%, SD	N/A	Δεδομένα από έναν ασθενή με διαβήτη τύπου 1 που καλύπτουν περίοδο 69 ημερών	Hold-out	On – Line RTRL – FR (RMSE(mg/dL): 41) On – Line RTRL - TF(RMSE(mg/dL): 45)	N/A
[319]	25 αληθ.	Γλυκόζη	EH(M)R Data	30 λ.	PRED-EGA grid	Παιδιά κάτω των 18 ετών	Δεδομένα από το Κεντρικό Εργαστήριο DirectNet, το οποίο παραθέτει τα επίπεδα BG διαφορετικών ασθενών που λαμβάνονται σε διαστήματα 5 λεπτών με τη συσκευή CGM	Hold-out	N/A	Μέσο σκορ PRED-EGA (%): 30 λ. (Υπογλυκαιμία (86.41), Φυσιολογικό Εύρος (85.05), Υπεργλυκαιμία (62.24))
[320]	2 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, σωμα. άσκηση	Αντλία Ινσ. CGMs, Ημερολόγιο	120 λ.	Μέσο Σφάλμα Πρόβλεψης	N/A	Τα σύνολα δεδομένων από δύο ασθενείς σε διάστημα οκτώ εβδομάδων. Τα δεδομένα από το CGM και την αντλία χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με ένα ημερολόγιο των τροφίμων που καταναλώθηκαν, των υδατανθράκων, του τύπου και της διάρκειας της άσκησης και των ωρών γεύματος	Hold-out	Average error of prediction: 30 λ. (31 mg/dL), 60 λ. (57 mg/dL), 120 λ. (103 mg/dL)	N/A
[321]	70 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, σωμα. άσκηση, ύπνος, υπογλυκαιμικά συμπτώματα	Ημερολόγιο	N/A	MAE, RMSE	N/A	70 σύνολα δεδομένων από το αποθετήριο μηχανικής μάθησης UCI	N/A	RMSE (SVM (68.76), DT (41.06), RF (39.73)), MAE (SVM (63.097), DT (36.423), RF (37.586))	N/A
[322]	4 in silico, 3 αληθ.	Γλυκόζη	Προσομοίωση Software, CGM	30 λ.	N/A					
[323]	6 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, δραστηριότητα	CGM, Wearables	15, 30 and 45 λ.	RMSE, CC και TL	Ηλικία 22-29 έτη	Εξι άτομα με διαβήτη τύπου 1 (HbA1c: 6,83 ± 0,75%, δείκτης μάζας σώματος: 24,79 ± 4,71 kg / m ²) υπό θεραπεία με αντλία με αισθητήρα (SAP)	Hold-out	RMSE(mg/dL): M.O. (SD) - 15 λ. (8.9 (1.70)), 30 λ. (18.9 (4.60)) and 45 λ. (21.6 (4.39))	TL (Λ.): M.O. (SD)- 15 λ. (4.2 (2.04)), 30 λ. (9.2 (3.76)) and 45 λ. (10.0 (4.47))
[324]	15 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, δραστηριότητα	CGM, Wearables, Ημερολόγιο	30 λ.	RMSE, TG, ESOD	Ηλικία 40.3 ± 13.5	Δεκαπέντε διαβητικοί ασθενείς τύπου 1, μετά από θεραπεία με ινσουλίνη πολλαπλών δόσεων και χωρίς σημαντικές μικρο- και μακρο-αγγειακές επιπλοκές, παρακολουθήθηκαν από 5 έως 22 ημέρες (μέσος όρος 12,5 ± 4,6) σε συνθήκες ελεύθερης διαβίωσης.	10-fold cross-validation	RMSE (mg/dL): M.O. ± SD - 30 λ. (6.1 ± 1.6) ESODnorm: M.O. ± SD – 30 λ. (6.4 ± 2.7)	TG (λ.): M.O. ± SD – 30 λ. (7.7 ± 3.7)

[325]	15 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, δραστηριότητα	CGM, Wearables, Ημερολόγιο	30 and 60 λ.	RMSE	Ηλικία 40.3 ± 13.6	Δεκαπέντε διαβητικοί ασθενείς τύπου 1, μετά από θεραπεία πολλαπλών δόσεων ινσουλίνης και χωρίς σημαντικές μικρο- και μακρο-αγγειακές επιπλοκές, παρακολουθήθηκαν από 5 έως 22 ημέρες (μέσος όρος 12,5 ± 4,6) σε συνθήκες ελεύθερης διαβίωσης.	10-fold cross-validation	SVR—RF (RMSE (mg/dL): M.O. ± standard – 30 λ. (5.7 ± 1.5), 60 λ. (6.4 ± 2.1)), SVR—RRF (RMSE (mg/dL): M.O. ± standard – 30 λ. (5.9 ± 1.4), 60 λ. (6.8 ± 2.0)) GP—RF (RMSE (mg/dL): M.O. ± standard – 30 λ. (5.6 ± 1.7), 60 λ. (6.3 ± 2.6)), GP—RRF (RMSE (mg/dL): M.O. ± standard – 30 λ. (5.9 ± 1.6), 60 λ. (6.8 ± 2.9))	N/A
[326]	27	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δραστηριότητα	CGM, SenseWear Armband, Ημερολόγιο	15, 30, 60 and 120 λ.	RMSE, CEGA	Ηλικία 43.5 ± 13.4 , 12 γυναίκες, 15 άνδρες	Το σύνολο δεδομένων περιλαμβάνει 27 διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 μετά από θεραπεία ινσουλίνης πολλαπλών δόσεων και συλλέχθηκε στο πλαίσιο του ευρωπαϊκού ερευνητικού έργου METABO από τους συμμετέχοντες κλινικούς εταίρους.	10-fold cross-validation	RMSE (mg/dL): 15 λ. (6.60), 30 λ. (8.15), 60 λ. (9.25) and 120 λ. (10.83)	CEGA: 15 λ. (Ζώνη A (99.26), Ζώνη B (0.62)), 30 λ. (Ζώνη A (98.23), Ζώνη B (1.39)), 60 λ. (Ζώνη A (97.59), Ζώνη B (1.90)), and 120 λ. (Ζώνη A (96.43), Ζώνη B (2.75))
[327]– [329]	2 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, δραστηριότητα	CGM, Wearables, Ημερολόγιο	15, 30, 60 and 120 λ.	RMSE	N/A	Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από τρεις διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 σε μια περίοδο 5, 11 και 13 ημερών, αντίστοιχα	V-fold cross validation	RMSE (mg/dL): 15 λ. (9.28), 30 λ. (15.59), 60 λ. (24.06) and 120 λ. (31.24)	CEGA: η συντριπτική πλειοψηφία των σημείων ανήκουν στις ζώνες Α και Β
[327]– [329]	7 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, δραστηριότητα	CGM, Wearables, Ημερολόγιο	15, 30, 60 and 120 λ.	RMSE	N/A	Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από δύο διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 για περίοδο 5 και 11 ημερών, αντίστοιχα.	Random subsampling	RMSE (mg/dL): 15 λ. (9.1), 30 λ. (14.8), 60 λ. (22.4) and 120 λ. (28.2)	N/A
[327]– [329]	7 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, δραστηριότητα	CGM, Wearables, Ημερολόγιο	15, 30, 60 and 120 λ.	RMSE	N/A	Επτά ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 με μέση περίοδο παρατήρησης 10 ημερών (εύρος από 5 – 14 ημέρες)	V-fold cross validation	RMSE (mg/dL): M.O. ± SD - 15 λ. (9.51 ± 2.39)), 30 λ. (16.02 ± 3.55)), 60 λ. (24.81 ± 4.74)) and 120 λ. (36.15 ± 9.70))	CEGA: 15 λ. (Ζώνη A (98.86 %), Ζώνη B (1.08 %)), 30 λ. (Ζώνη A (92.54 %), Ζώνη B (6.89 %)), 60 λ. (Ζώνη A (80.02 %), Ζώνη B (18.49 %)), and 120 λ. (Ζώνη A (62.91 %), Ζώνη B (33.78 %))
[327]– [329]	27 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, δραστηριότητα	CGM, Wearables, Ημερολόγιο	15, 30, 60 and 120 λ.	RMSE	12 γυναίκες, 15 άνδρες, ηλικία 19-72 (43.5 ± 13.4)	Τα δεδομένα από 27 διαβητικούς τύπου 1 της μελέτης κυμαίνονταν από 5 έως 22 ημέρες	10-fold cross-validation	RMSE (mg/dL): 15 λ. (5.21), 30 λ. (6.03), 60 λ. (7.14) and 120 λ. (7.62)	CEGA: Ακριβείς Μετρήσεις - Υπογλυκαιμία (15 λ. (96.76), 30 λ. (94.56), 60 λ. (92.16), 120 λ. (90.05)), Φυσιολογικό

									ΜΑΡΕ: 15 λ. (2.06), 30 λ. (2.41), 60 λ. (2.79), 120 λ. (3.02)	Εύρος (15 λ. (96.56), 30 λ. (95.80), 60 λ. (94.93), 120 λ. (93.57)), Υπεργλυκαμία (15 λ.(90.00), 30 λ. (89.28), 60 λ. (87.45), 120 λ. (84.85))
[330]	20 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, δραστηριότητα	CGM	N/A	RMSE, CC	N/A	Κλινικά δεδομένα από μια ομάδα 20 ασθενών με διαβήτη τύπου 1 που συλλέχθηκαν για περίοδο 30 ημερών	Hold-out	Μέσο RMS (mg/dL): Πρόβλεψη ενός βήματος – 5.965	N/A
[331]	25 in silico	Γλυκόζη	Προσομοίωση Software	60 and 120 λ.	MAD%	N/A	Τα δεδομένα 25 προσομοιώσεων συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος για 25 ασθενείς με διάφορα βάρη	Hold-out	NN with KF: MADavg% (60 λ. (29.10), 120 λ. (33.08))	N/A
[332]	18 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, ροές θερμότητας, θερμοκρασία δέρματος, METs (Metabolic Equivalent)	Wearables, CGM Ημερολόγιο	25 λ., 1 hour and 4 hours	N/A	9 αρσενικά, 9 θηλυκά, ηλικία 36.9 ± 11.6 ετών	Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για περίπου δύο εβδομάδες	Hold-out	N/A	N/A
[333], [334]	23 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη	Αντλία Ινσ., CGM	15, 30 and 45 λ.	RMSE, Χρ. Υατέρηση (TL), και CC	17 έως 70 ετών	Χρόνος συλλογής δεδομένων (ημέρες) – Δεδομένα εκπαίδευσης (122 ημέρες), Σύνολο αξιολόγησης (111 ημέρες)	Hold-out	RMSE (mg/dL): Διάμεσος (50–95ο ποσοστημόριο)– 15 (11.9 (7.7–22.7)), 30 (18.9 (12.8–32.3)), και 45 λ. (26.1 (17.2–39.8)).	TL (Λ.): Διάμεσος (50–95ο ποσοστημόριο) – 15 λ. (5.0 (0.5–10.0)), 30 λ. (10.0 (5.5–15.0)), 45 λ. (20.0 (10.0–25.0))
[335]	10 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα	CGM	30, 60, 90 and 120 λ.	CEGA	Γυναίκες (80%), μέση ηλικία 42,3 (+/-11,07)	Δέκα πλήρεις ημέρες δεδομένων για κάθε ασθενή	Fold cross-validation	N/A	CEGA: – 30 λ. (Ζώνη A (91.5%), + Ζώνη B (7.0%)), 60 λ. (Ζώνη A (75.5%), + Ζώνη B (22.8%))
[336], [337]	100 virtual, 5 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα	Προσομοίωση Software	N/A	CEGA, RMSE, MAD & MARD	40% Άνδρες and 60% Γυναίκες. M.O. (SD) ηλικίας 42.9.	5 ασθενείς της Νοσοκομειακής Κλινικής των Πανεπιστημίων της Βαρκελώνης για περίοδο 6 μηνών.	Hold-out	RMSE (mg/dL): 60 λ. (5.12)	CEGA: – 60 λ. (Ζώνη A (61.98%), + Ζώνη B (34.76%))
						N/A	Δεδομένα που ελήφθησαν σε διάστημα 14 ημερών για 100 εικονικούς ασθενείς που δημιουργήθηκαν από τον προσομοιωτή UVA/Padova T1D	N/A	RMSE (mg/dL): 6-h (Νύχτα (11.80), Πρωινό (22.09), Γεύμα (20.93), Δείπνο (29.00), Μέσο-24 hr (20.96))	CEGA: Ζώνη A + B (Νύχτα (99.37), Πρωινό (98.68), Γεύμα (98.02), Δείπνο (97.16), Μέσο-24 hr (98.31),
[338]	17 αληθ.	Γλυκόζη	CGM	30, 60 and 90 λ.	MAE, και RMSE	8 γυναίκες και 9 άνδρες (28 έως 64 ετών (μέσος όρος, 41,2 ± 13,36)	Δεκαεπτά ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 παρακολούθηθηκαν για περίπου 4 έως 7 ημέρες (5,73 ± 1,03 κατά μέσο όρο) σε συνθήκες ελεύθερης διαβίωσης.	N/A	RMSE (mg/dL): M.O. (SD)-30 λ. (2.37 (0.67)), 60 λ. (4.36 (3.86)), 90 λ. (22.23 (24.13))	N/A

[339]	1 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δίαιτα	Αντλία Ινσ., CGM	N/A	N/A	23 ετών	Δεδομένα πέντε φυσιολογικών ημερών, υπό ιατρική παρακολούθηση, με τυπική κατάσταση (τρία γεύματα την ημέρα και μερικά σνακ) και χωρίς συμβάντα σωμα. άσκησης.	N/A	N/A	N/A
[340]	1 αληθ.	ινσουλίνη, δίαιτα, σωμα. άσκηση, Γλυκόζη	N/A	N/A	Εξηγημένη Διακύμανση ως συνάρτηση του RMSE	Άνδρες	Δεδομένα για μια περίοδο 63 ημερών, η οποία είχε 463 μετρήσεις γλυκόζης αίματος	Hold-out	Πρόβλεψη ενός βήματος: Εξηγημένη Διακύμανση 45.7%.	N/A
[341]	2 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, σωμα. άσκηση, δίαιτα	CGM, Ημερολόγιο	15, 30, 60 and 120 λ.	RMSE, CC, CEGA	N/A	Δεδομένα από δύο διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 που παρακολούθηθηκαν για περίοδο 5 και 11 ημερών, αντίστοιχα	Hold-one-day-out	RMSE (mg/dL): Σωμα. άσκηση Αισθητήρες (15 λ. (11.13), 30 λ. (18.84), 60 λ. (28.79), 120 λ. (46.7)), Σωμα. άσκηση Modelling (15 λ. (10.84), 30 λ. (17.92), 60 λ. (27.5), 120 λ. (43.34))	CEGA: - 60 λ. (Ζώνη A (72.075%) και B (25.22%))
[342], [343]	5 in silico, 8 in silico	Γλυκόζη, δίαιτα, ινσουλίνη	Προσομοίωση Software	N/A	MAPE, CEGA	N/A	In silico ασθενείς 48-h σύνολο δεδομένων	Hold-out	MAPE(SD): 14.12 (2.11).	CEGA: Ζώνη A >95%
[344]	10 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δίαιτα	N/A	30, and 60 λ.	RMSE	N/A	Σύνολο δεδομένων που περιέχει 400 χρονικές σημάνσεις που συλλέχθηκαν από 10 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, 40 σημεία από τον καθένα.	Hold-out	RMSE (mg/dL): 30 λ. (21.4), 60 λ. (38.0)	N/A
[345]	1 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δίαιτα	CGM & Αντλία Ινσ.	N/A	MSE και AE	Γυναίκα ασθενής, 23 ετών	N/A	Hold-out	Μέσο Σφάλμα (SD): 0.0039 mg/dL (0.0209 mg/dL)	N/A
	12 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δίαιτα	Αντλία Ινσ. CGMs	30 and 60 λ.	RMSE, CC, CEGA	7 άνδρες και 5 γυναίκες (ηλικία-19.83 ± 12.28)	Δώδεκα ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μια περίοδο δέκα ημερών.	Hold-out	RMSE (mg/dL): M.O. ± (SD) - 30 λ. (14.10 ± 4.57), 60 λ. (23.19 ± 6.40)	CEGA: Υπογλυκαιμία (30 λ. (81.06%), 60 λ. (63.22%)), Φυσιολογικό Εύρος (30 λ. (92.18%), 60 λ. (91.71%)), Υπεργλυκαιμία (30 λ. (88.27%), 60 λ. (87.19%))
[346]	12 αληθ.	Γλυκόζη	CGM	15 λ., 30 λ., 45 λ. and 60 λ.	RMSE MAPE και R2	N/A	Δώδεκα ασθενείς παρακολούθηθηκαν για περισσότερο από 14 ημέρες	Hold-out	Μέσο RMSE (mg/dL): 15 λ. (9.44), 30 λ. (10.78), 45 λ. (11.82) και 60 λ. (12.95)	N/A
[347]	13 αληθ.	Γλυκόζη	CGM	15 λ., 30 λ., 45 λ. and 60 λ.	RMSE, MAPE, R2, REA, SSGPE, CEGA.	N/A	Δώδεκα ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 χρησιμοποιούσαν το σύστημα Freestyle Libre για 14 ημέρες. Για κάθε ασθενή με διαβήτη τύπου 1, έχουμε 1344 τιμές γλυκόζης αίματος.	Hold-out	Μέσο RMSE (mg/dL): 15 λ. (6.43), 30 λ. (7.45), 45 λ. (8.13) and 60 λ. (9.03)	CEGA: η πλειοψηφία των σημείων βρίσκεται στη ζώνη A που επαληθεύει ένα κλινικά ικανοποιητικό αποτέλεσμα, ενώ μια μικρή ποσότητα σημείων βρίσκεται στις άλλες ζώνες (B και Δ).

3.2 Βασικές Υποθέσεις – Διατύπωση του προς λύση προβλήματος Μηχανικής Μάθησης

Κατά τη μελέτη της σχετικής βιβλιογραφίας (τόσο από την πλευρά των περιορισμών που αναφέρονται στην "πρωτογενή" έρευνα, όσο και από την πλευρά της κριτικής των σχετικών βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων), αναδύεται η υποψία πως ενδεχομένως να υπάρχει κάποιο θεμελιώδες πρόβλημα στις βασικές υποθέσεις που συχνά ακολουθούνται από τους ερευνητές. Το πρόβλημα αυτό, στο βαθμό που αντικειμενικά υφίσταται, ενδεχομένως να εξηγεί:

- i. την αδυναμία των μοντέλων να εμφανίσουν κλινικά χρήσιμη απόδοση
- ii. την κοινώς ομολογούμενη δυσκολία πρακτικής εφαρμογής σε μη εργαστηριακές-ερευνητικές συνθήκες, ακόμα και για μοντέλα που εμφανίζουν υψηλές αποδόσεις κατά την ανάπτυξή τους με βάση τις δόκιμες μετρικές

Η αρχική προσέγγιση κατά τη διαδικασία εκπόνησης της τρέχουσας διατριβής έκλινε προς τη δημιουργία ενός πολυπαραμετρικού (multivariate) μοντέλου, με σαφές focus σε παραμέτρους που σχετίζονται με τη φυσική δραστηριότητα/άσκηση. Κατά την πρόοδο των εργασιών, η μελέτη του συστήματος της γλυκαιμικής ομοιόστασης και της παθοφυσιολογίας του σακχαρώδη διαβήτη στους ανθρώπου, καθώς επίσης η κριτική ανασκόπηση της σχετικής ερευνητικής βιβλιογραφίας (σχετικά με προβλεπτικά μοντέλα της γλυκαιμικής ροής), οδήγησαν σε μια σειρά από συμπερασματικές υποθέσεις, πάνω στις οποίες βασίστηκε η περαιτέρω ερευνητική προσπάθεια. Αναλυτικά:

Υπόθεση 1^η: Τα τελικά μοντέλα, τα οποία ενδέχεται να έχουν σταθερή και αξιόπιστη κλινική χρησιμότητα, δεν μπορούν να βασιστούν σε κλασσικές προσεγγίσεις συστημικής δυναμικής.

Όπως αναλύεται και παραπάνω, στο συμπερασματικό μέρος της παραγράφου §3.1.1, όσο πολύπλοκο και αν είναι το μαθηματικό μοντέλο, σε τελική ανάλυση αδυνατεί να καλύψει την σχεδόν χαοτική πολυπλοκότητα των εσωτερικών και εξωγενών μηχανισμών που επηρεάζουν - με διαφορετικό τρόπο και σε διαφορετικό βαθμό- τις γλυκαιμικές ροές. Λαμβάνοντας, δε, υπόψη, το ότι οι εν λόγω μηχανισμοί διαφέρουν από άτομο σε άτομο, ακόμα και υποθέτοντας πως υπάρχει τέλειο μαθηματικό μοντέλο που λαμβάνει υπόψη όλους τους υφιστάμενους μηχανισμούς και τις αλληλεπιδράσεις τους, το πρόβλημα της προσωποποίησης των συντελεστών/παραμέτρων του μοντέλου είναι πρακτικά άλυτο.

Άμεση συνέπεια αυτού του συλλογισμού είναι πως η εξαιρετικά συχνή χρήση τέτοιου είδους μοντέλων (πχ. UVA-Padova [348]) για τη δημιουργία "συνθετικών" δεδομένων, τα οποία στη συνέχεια χρησιμοποιούνται ως είσοδος για την ανάπτυξη προβλεπτικών μοντέλων, στην ουσία συνιστά μια προσπάθεια πρόβλεψης-υπολογισμού των δεδομένων (αρχικών) παραμέτρων του μαθηματικού μοντέλου από το οποίο πηγάζουν τα δεδομένα και πάσχει εγγενώς-δομικά σε δύο επίπεδα:

- i. στην υπόθεση πως το μοντέλο έχει λάβει υπόψη όλους τους πιθανούς μηχανισμούς που επηρεάζουν τη βιολογική διαδικασία, γεγονός πρακτικά αδύνατο αν αναλογιστεί κάποιος ειδικά τον πρακτικά άπειρο και μη προβλέψιμο χώρο των εξωγενών παραμέτρων
- ii. Όσο επιμελής δουλειά και αν έχει γίνει για την παραμετροποίηση των μοντέλων με βάση προσωπικά χαρακτηριστικά του υποκειμένου (πχ φύλο, ηλικία κλπ), είναι πρακτικά αδύνατο να συμπεριληφθεί και να προβλεφθεί η λειτουργία των μηχανισμών του κάθε ατόμου ξεχωριστά, είτε στη διάσταση που ξεχωρίζει τα άτομα μεταξύ τους, είτε στη χρονική διάσταση κατά την οποία διαφοροποιείται (για μια σειρά από πιθανές αιτίες) η συμπεριφορά των μηχανισμών αυτών, ακόμα και για το ίδιο άτομο.

Ενδείξεις προς επίρρωση της συγκεκριμένης υπόθεσης υφίστανται και στη σχετική βιβλιογραφία. Για παράδειγμα, οι Carron et al. σε πρόσφατη (2023) προσπάθειά τους να συγκρίνουν με συστηματικό τρόπο «white-box» μοντέλα (εξατομικευμένο φυσιολογικό μοντέλο [349] εμπνευσμένο από το UVA/Padova T1D Simulator[348]) με αντίστοιχα «black-box» (μη παραμετρικά μοντέλα a) Gaussian Regression -NP-, b) τρεις μεθόδους βαθιάς μάθησης: long-short-term-memory -LSTM-, gated recurrent unit -GRU-, temporal convolutional networks -TCN-, και c) recursive autoregressive with exogenous input model -rARX-), κατέληξαν στο εξής συμπέρασμα: «[...]Οι στρατηγικές black-box παραμένουν προτιμότερες για την πρόβλεψη γλυκόζης ακόμη και σε σύγκριση με ένα μοντέλο white-box με αποδεδειγμένα λογική φυσιολογική δομή και εξατομικευμένες παραμέτρους.[...]» [350]

Υπόθεση 2^η: Το πρόβλημα της γενίκευσης σε πραγματικές συνθήκες και διαφορετικούς ασθενείς, δεν αντιμετωπίζεται με την προσθήκη επιπλέον παραμέτρων και την επιστράτευση πολυπαραγοντικών προσεγγίσεων.

Όσον αφορά στις πολυπαραγοντικές προσεγγίσεις, παραμένει γενικά εξαιρετικά δύσκολο να υπάρξει αντικειμενική και ακριβής τροφοδοσία του μοντέλου με στοιχεία όπως i) ο χρονισμός και η περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες των γευμάτων, ii) ο χρονισμός και η ένταση της σωματικής άσκησης. Η δυσκολία αυτή αφορά τόσο τη διαδικασία ανάπτυξης-"εκπαίδευσης" ενός μοντέλου κατά τη φάση συλλογής-επιλογής των δεδομένων που θα χρησιμοποιηθούν για τη διαδικασία αυτή, όσο, επίσης, το γεγονός πως, ακόμα και αν υποθέσουμε πως "in vitro" διατίθενται υψηλής ποιότητας-ακρίβειας δεδομένα, παραμένει το πρόβλημα της -σε πραγματικές συνθήκες- καθημερινής λειτουργίας και τροφοδοσίας του ανεπτυγμένου μοντέλου με στοιχεία πραγματικού χρόνου αρκετά αξιόπιστα ώστε να διασφαλίζουν κλινική επίδοση αντίστοιχη με αυτήν της ερευνητικής διαδικασίας.

Το πρόβλημα αυτό έχει γίνει προσπάθεια να αντιμετωπιστεί με τον αντικειμενικό καθορισμό-υπολογισμό μιας σειράς από αυτές τις παραμέτρους, ώστε να εκλείψει η εξάρτηση από αμφίβολης πιστότητας και ποιότητας μετρήσεις (πχ από φορετές συσκευές), ή μετρήσεις αυτό-αναφοράς, οι οποίες εκτός από την εγγενή υποκειμενικότητα-ανακρίβεια, φέρουν και την προβληματική της πιθανής μειωμένης συμμόρφωσης λόγω του επιπλέον φόρτου που συνεπάγουν στον ασθενή. Θα μπορούσε να συμπεράνει κανείς με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα πως οι προσπάθειες αυτές συνιστούν κλασσικά παραδείγματα "κυκλικού συλλογισμού", μιας και χρησιμοποιούν ως είσοδο τη χρονοσειρά της γλυκόζης με σκοπό να εξάγουν παραμέτρους οι οποίες θα χρησιμοποιηθούν ξανά για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης γλυκόζης (δηλ. της εισόδου).

Υπόθεση 3^η: Η προσωποποιημένη προσέγγιση αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση για την κλινική αξία των μοντέλων.

Οι λεπτομέρειες του μηχανισμού της γλυκαιμικής ομοιόστασης, όπως αναλυτικά παρατίθενται στο υποκεφάλαιο §1.4, ήτοι οι παράμετροι απόκρισης των εμπλεκόμενων μηχανισμών (χρονικά και ποσοτικά) είναι αντικειμενικά διαφορετικές από άτομο σε άτομο στα πλαίσια της φυσιολογικής διακύμανσης των μηχανισμών αυτών. Η προσπάθεια δημιουργίας γενικών μοντέλων, τα οποία βασίζονται σε δεδομένα εισόδου συγκεκριμένων ασθενών (ή -ακόμα χειρότερα- συνθετικών δεδομένων βασισμένων σε μοντέλα συστημικής δυναμικής), εμπεριέχει την προσθήκη παραμέτρων σχετικών με μηχανισμούς που είναι (στη λεπτομέρεια των καθοριστικών τους χαρακτηριστικών) διαφορετικοί από άνθρωπο σε άνθρωπο, και αναπόδραστα δημιουργεί συνθήκες αυξημένης "προκατάληψης" (bias) και αυξημένης πιθανότητας overfitting στο τελικό μοντέλο.

Αυτό εξηγεί και την ισχυρή ένδειξη που προκύπτει και από τη σχετική βιβλιογραφία πως, γενικά, η προσθήκη στοιχείων από διαφορετικούς ασθενείς δεν βελτιώνει απαραίτητα την αποτελεσματικότητα των μοντέλων [351]. Αν υπήρχε η δυνατότητα να βρεθούν μοντέλα με γενική χρησιμότητα σε διαφορετικά υποκείμενα, το φαινόμενο αυτό θα ήταν παράλογο καθώς κατά γενικό κανόνα η προσθήκη δεδομένων εκπαίδευσης θα έπρεπε να οδηγεί σχεδόν μονοσήμαντα σε καλύτερα μοντέλα. Ενδεικτικό επίσης αυτής της πραγματικότητας είναι πως αν μελετήσει κανείς την κλινική πρακτική και τις αντίστοιχες οδηγίες προς τους θεράποντες ιατρούς [352], [353], θα διαπιστώσει πως σε αντιδιαστολή με θεραπευτικές παρεμβάσεις σε άλλου τύπου ασθένειες, η κυρίαρχη προσέγγιση απέναντι σε διαβητικούς ή και προ-διαβητικούς ασθενείς, είναι στην ουσία *trial-and-error* μεταξύ συμπεριφορικών και φαρμακευτικών παρεμβάσεων με σκοπό την εύρεση ενός αποτελεσματικού συνδυαστικού σχήματος το οποίο -κατά κανόνα- είναι αυστηρά προσωπικό. Φαίνεται πως, δομικό στοιχείο αυτής της πρακτικής είναι η εμπειρική παραδοχή πως όχι μόνο δεν υπάρχει όμοια απόκριση μεταξύ διαφορετικών υποκειμένων, αλλά πως ακόμα και το ίδιο άτομο, σε διαφορετικές χρονικές περιόδους, ενδέχεται να παρουσιάζει διαφορετικές παραμέτρους.

Υπό το φως των παραπάνω, αναδύεται η επιτακτική ανάγκη εύρεσης προσωποποιημένων μοντέλων, των οποίων οι παράμετροι μπορούν να μεταβάλλονται και με βάση τα διαφορετικά άτομα, αλλά και με βάση διαφορετικές χρονικές περιόδους για το ίδιο άτομο.

Έτσι, στην ουσία, κάθε άτομο κάθε χρονική στιγμή παρουσιάζει ένα νέο πρόβλημα μηχανικής μάθησης/προβλεπτικής μοντελοποίησης, και τα μοντέλα που θα προκύψουν θα πρέπει να "εκπαιδεύονται" με τη χρήση μακροχρόνιων χρονοσειρών του συγκεκριμένου ατόμου στο οποίο θα χρησιμοποιηθούν και να έχουν τη δυνατότητα συνεχούς επανεκπαίδευσης με τη χρήση νέων δεδομένων.

Υπόθεση 4^η (Βασική Υπόθεση) : Η δυναμική της γλυκαιμικής ομοιόστασης στον ανθρώπινο οργανισμό μπορεί να θεωρηθεί υπό το πρίσμα της δράσης ενός "υπέρ-μηχανισμού", ο οποίος για κάθε άνθρωπο και σε κάθε συγκεκριμένη χρονική στιγμή παίρνει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, αντικατοπτρίζεται στην χρονοσειρά της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος και μπορεί να μοντελοποιηθεί και να περιγραφεί με μαθηματικό τρόπο. Ο μηχανισμός αυτός αποτελεί ένα ντετερμινιστικό σύστημα συνδυαστικής λειτουργίας και μη γραμμικής αλληλεπίδρασης πολλών διαφορετικών μηχανισμών, παρουσιάζοντας μια πολύπλοκη και α-περιοδική ντετερμινιστικά χαοτική συμπεριφορά.

Το χρονικά στατικό αποτέλεσμα της πολύπλοκης διαδικασίας διαχείρισης των ροών της γλυκόζης στον ανθρώπινο οργανισμό είναι η συγκεκριμένη τιμή της συγκέντρωσής της όπου εμφανίζεται και μπορεί να μετρηθεί (πχ στο αίμα των τριχοειδών αγγείων ή στο υποδόριο υγρό) σε κάποια χρονική στιγμή. Το αντίστοιχο δυναμικό αποτέλεσμα είναι η διακύμανση αυτής σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

Η βασική υπόθεση που διαπερνά και χαρακτηρίζει το τμήμα της τρέχουσας διατριβής που αφορά στη προβλεπτική μοντελοποίηση (ήτοι την ερευνητική προσπάθεια βραχυπρόθεσμης πρόβλεψης) της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο ανθρώπινο αίμα είναι η υπόθεση της ύπαρξης ενός "υπέρ-μηχανισμού" (με την έννοια της συνδυαστικής λειτουργίας και αλληλεπίδρασης πολλών διαφορετικών μηχανισμών), ο οποίος για κάθε άνθρωπο και σε κάθε συγκεκριμένη χρονική στιγμή παίρνει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και μπορεί να μοντελοποιηθεί και να περιγραφεί με μαθηματικό τρόπο. Για τους σκοπούς της τρέχουσας εργασίας υποτίθεται/θεωρείται πως η διακύμανση που παρατηρείται εντός μιας χρονικής περιόδου εμπεριέχει χαρακτηριστικά υπέρθεσης του αποτελέσματος της δράσης του συνόλου των μηχανισμών που εμπλέκονται στη ρύθμιση των ροών της γλυκόζης στον ανθρώπινο οργανισμό

(και συνεπάγωγα επηρεάζουν την τιμή της συγκέντρωσής της στο αίμα σε κάθε συγκεκριμένη χρονική στιγμή), είτε η δράση αυτή προέρχεται από κάποιο εξωγενές ερέθισμα (γεύμα, άσκηση, έγχυση ινσουλίνης κλπ.) είτε από εσωτερικές (ομοιοστατικές ή άλλες) αλληλεπιδράσεις.

Έτσι, σε αντίθεση με την κλασσική στατιστική προβλεπτική θεωρία, η οποία υποθέτει πως η παρατηρήσιμη ακολουθία αποτελεί την απεικόνιση μιας τυχαίας διαδικασίας, η τυχαιότητα της οποίας προκύπτει από την γραμμική αλληλεπίδραση πολλών ανεξάρτητων βαθμών ελευθερίας [354], υιοθετούμε την οπτική που αναδύεται από τη σύγχρονη θεωρία δυναμικών συστημάτων [355], [356], κατά την οποία η φαινόμενη τυχαία συμπεριφορά προκύπτει από την μη-γραμμική αλληλεπίδραση λιγότερων βαθμών ελευθερίας. Αυτή η πολύπλοκη και α-περιοδική συμπεριφορά ορίζεται αποκαλείται συνήθως «Ντετερμινιστικό Χάος» [357], [358].

Ακολουθώντας αυτή τη γραμμή λογικής και αυτήν την οπτική πάνω στο πώς λειτουργούν οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί των ροών της γλυκόζης στο ανθρώπινο αίμα, κάθε συγκεκριμένο εξωτερικό ερέθισμα (γεύμα, άσκηση, ασθένεια και ούτω καθεξής) παύει πλέον να αποτελεί παράγοντα, ο οποίος θα πρέπει να ληφθεί ξεχωριστά υπόψη ως ανεξάρτητη μεταβλητή. Υποθέτοντας πως υπάρχουν πολλές διαφορετικές και συγκεκριμένες ρυθμιστικές βιολογικές οδοί οι οποίες μπορούν να ενεργοποιηθούν άμεσα ή έμμεσα με βάση εξωτερικά ερεθίσματα ή τις συνέπειες εξωτερικών και εσωτερικών καταστάσεων του ανθρώπινου οργανισμού και η δράση των οποίων είναι ανεξάρτητη από το αρχικό ερέθισμα ή την αλληλουχία των γεγονότων που οδήγησε στην ενεργοποίησή τους, μπορούμε να διερευνήσουμε την υπόθεση ότι το τελικό φαινόμενο αποτέλεσμα της δράσης τους, ήτοι η στατική τιμή και η δυναμική της διακύμανσης της χρονοσειράς της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα

αρκεί ως πηγή της πληροφορίας που απαιτείται για να εξαχθούν οι παράμετροι που θα αποτελέσουν τις συνιστώσες του διανύσματος των ανεξάρτητων μεταβλητών το οποίο θα χρησιμοποιηθεί ως είσοδος σε ένα κλινικά αποτελεσματικό προβλεπτικό μοντέλο.

Στην είσοδο αυτού του υποθετικού μοντέλου υπάρχουν ως ανεξάρτητες μεταβλητές στατικά και δυναμικά χαρακτηριστικά της διακύμανσης της τιμής της συγκέντρωσης της γλυκόζης σε κάποιο (ή συνδυαστικά σε κάποια) χρονικό/ά "παράθυρο/α" του άμεσου παρελθόντος και στην έξοδο η πρόβλεψη της τιμής αυτής μετά την πάροδο ενός κλινικά αξιοποιήσιμου χρονικού "ορίζοντα". Η αλληλεπίδραση των μηχανισμών αυτών σε συνδυασμό με τη δυνατότητα διαφορετικών εξωτερικών ερεθισμάτων να πυροδοτούν τη δράση τους και να αλλοιώνουν τις παραμέτρους λειτουργίας τους σε συνδυασμό επίσης με τον εξελικτικά ορισμένο προγραμματισμό τους στην κατεύθυνση της διατήρησης της γλυκαιμικής ισορροπίας.

Κάθε περιοδικό σήμα $x(t)$ που ικανοποιεί τις συνθήκες Dirichlet, μπορεί να αναπαρασταθεί σε ανάπτυγμα σειράς Fourier της οποίας μία από τις πιο συχνές μορφές (α' τριγωνομετρική) είναι μία συγκλίνουσα τριγωνομετρική σειρά άπειρων όρων ημιτόνων και συνημίτονων:

$$x(t) = a_0 + \sum_{n=1}^{+\infty} a_n \cos(n\omega_0 t) + b_n \sin(n\omega_0 t)$$

όπου ω_0 είναι η θεμελιώδης κυκλική συχνότητα ($\omega_0 = 2\pi/T_0$) του σήματος $x(t)$, και οι συντελεστές a_0 , a_n και b_n δίνονται από τις σχέσεις:

$$a_0 = \frac{1}{T_0} \int_0^{T_0} x(t) dt$$

$$a_n = \frac{2}{T_0} \int_0^{T_0} x(t) \cos(n\omega_0 t) dt$$

$$b_n = \frac{2}{T_0} \int_0^{T_0} x(t) \sin(n\omega_0 t) dt$$

Οι συνθήκες Dirichlet ικανοποιούνται από όλα τα φυσικά σήματα και είναι οι εξής: 1. Η συνάρτηση $x(t)$ να είναι απόλυτα ολοκληρώσιμη σε μία περίοδο, δηλαδή:

$$\int_0^{T_0} |x(t)| dt < +\infty$$

2. Η συνάρτηση $x(t)$ να είναι συνεχής ή ο αριθμός των ασυνεχειών της σε κάθε περίοδο είναι πεπερασμένος.
3. Το πλήθος των μεγίστων και των ελαχίστων της συνάρτησης $x(t)$ σε κάθε περίοδο να είναι πεπερασμένο.

Υπόθεση 5^η: Η ανάλυση θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη διάφορα χρονικά «παράθυρα» ανάλυσης, ούτως ώστε να μπορεί να συμπεριλάβει την διακύμανση δράσης των εμπλεκόμενων μηχανισμών και στη διάσταση του χρόνου και σε αυτή μεταξύ διαφορετικών ατόμων.

Το χρονικό διάστημα επιλογής, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για σκοπούς βραχυπρόθεσμης πρόβλεψης είναι εξαιρετικά πιθανό να μην έχει κάποια συγκεκριμένη "χρυσή τιμή" για όλες τις περιπτώσεις, καθώς οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί παρουσιάζουν διαφορετικούς χρόνους απόκρισης και δράσης.

Έτσι, για τους σκοπούς των προβλεπτικών υπολογισμών της παρούσας εργασίας, όπου χρησιμοποιούνται χρονικά παράθυρα (είτε για την εξαγωγή χαρακτηριστικών παραμέτρων χρονοσειρών, είτε για αναζήτηση συναφών χρονικών μοτίβων), θα γίνεται παράλληλη και ταυτόχρονη χρήση και αξιοποίηση διαφορετικών χρονικών περιόδων.

3.3 Μεθοδολογία

3.3.1 Προσέγγιση Μηχανικής Μάθησης

3.3.1.1 Χρονοσειρές και το Πρόβλημα της Ανακατασκευής Χώρου Καταστάσεων

Ως χρονοσειρά ορίζεται η αλληλουχία S μετρήσεων y_t μιας παρατηρήσιμης μεταβλητής y σε σταθερά χρονικά διαστήματα. Ο επιστημονικός τομέας της πρόβλεψης χρονοσειρών επηρεάστηκε για πολλά χρόνια από γραμμικές στατιστικές μεθόδους, όπως τα μοντέλα ARIMA. Με τον καιρό, στις αρχές της δεκαετίας του 1980, γινόταν ολοένα και πιο ξεκάθαρο πως τα γραμμικά μοντέλα αποτύγχαναν σε μεγάλο ποσοστό πραγματικών εφαρμογών [359]. Περίπου την ίδια χρονική περίοδο άρχισαν να προτείνονται στη βιβλιογραφία διάφορα μη γραμμικά μοντέλα χρονοσειρών όπως το bilinear [360], το threshold autoregressive [361]–[363] και το autoregressive conditional heteroscedastic (ARCH) [364] (σχετικές ανασκοπήσεις: [359], [365]). Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, τα μοντέλα Μηχανικής Μάθησης έχουν αναδειχθεί ως βέλτιστοι αντικαταστάτες των κλασικών στατιστικών προσεγγίσεων σε θέματα πρόβλεψης. [366]–[368]. Αυτά τα μοντέλα «μαύρου κουτιού»/data driven [369], είναι παραδείγματα μη παραμετρικών και μη γραμμικών μοντέλων τα οποία χρησιμοποιούν μόνο ιστορικά δεδομένα για να υπολογίσουν τη στοχαστική εξάρτηση μεταξύ παρελθόντος και μέλλοντος. Έτσι, ταιριάζουν ακριβώς στο βασικό σώμα των υποθέσεων της παρούσας διατριβής όπως παρουσιάζονται στο υποκεφάλαιο §3.2.

Κινούμενοι, λοιπόν, εντός του πλαισίου της συγκεκριμένης προσέγγισης επί των δυναμικών συστημάτων, θεωρούμε την χρονοσειρά της συγκέντρωσης της γλυκόζης ως το παρατηρήσιμο στοιχείο – προβολή ενός δυναμικού συστήματος του οποίου η κατάσταση (state) s εξελίσσεται σε χώρο $\Gamma \subset \mathbf{R}^g$ σύμφωνα με το νόμο $\mathbf{s}(t) = \mathbf{F}^t(\mathbf{s}(0))$, όπου $\mathbf{F} : \Gamma \rightarrow \Gamma$ συνάρτηση αντιστοίχισης η οποία αντιπροσωπεύει τη δυναμική του συστήματος, \mathbf{F}^t οι χρονικά διαδοχικές εκδοχές της \mathbf{F} και $\mathbf{s}(t) \in \Gamma$ η τιμή που παίρνει η κατάσταση s το χρονικό σημείο t .

Αγνοώντας αρχικά ενδεχόμενο θόρυβο η χρονοσειρά σχετίζεται με το υποκείμενο δυναμικό σύστημα με τη σχέση $y_t = \mathbf{G}(s(t))$ όπου $\mathbf{G} : \Gamma \rightarrow \mathbf{R}^D$ η συνάρτηση προβολής-«μέτρησης» και D οι διαστάσεις της χρονοσειράς (στη δική μας περίπτωση της μονοπαραμετρικής σειράς συγκέντρωσης της γλυκόζης: $D = 1$). Οι συναρτήσεις \mathbf{F} & \mathbf{G} θεωρούνται άγνωστες (δες §3.2 Υποθέσεις 1 & 4), οπότε η προσπάθεια της μοντελοποίησης συνίσταται στην ανακατασκευή ενός χώρου καταστάσεων (state space reconstruction) αντίστοιχου του πραγματικού όσον αφορά στις «προβολές» του στην παρατηρούμενη χρονοσειρά.

Σύμφωνα με το θεώρημα Takens, νοείται πως για ένα μεγάλο εύρος ντετερμινιστικών συστημάτων υπάρχει μια μαθηματική συνάρτηση αντιστοιχίας (delay reconstruction map) $\Phi : \Gamma \rightarrow \mathbf{R}^g$ η οποία δίνεται ως:

$$\Phi(s(t)) = \{G(F^{-d}(s(t))), \dots, G(F^{-d-n+1}(s(t)))\} = \{y_{t-d}, \dots, y_{t-d-n+1}\} \quad (\text{Εξ. 20})$$

όπου d είναι ο προβλεπτικός ορίζοντας και n (τάξη) το πλήθος των προηγούμενων τιμών που λαμβάνονται υπόψη. Η Φ περιγράφει τη σχέση μεταξύ ενός πεπερασμένου παραθύρου $\{y_{t-d}, \dots, y_{t-d-n+1}\}$ το οποίο ονομάζεται και «διάνυσμα εμφύθισης» (embedding vector) και της κατάστασης του δυναμικού συστήματος του οποίου φαινόμενο αποτελεί η χρονοσειρά. Η κύρια συνέπεια είναι η ύπαρξη μιας συνάρτησης $f : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}$ στον χώρο των ανακατασκευασμένων διανυσμάτων (τιμών) για την οποία ισχύει:

$$y_t = f(y_{t-d}, y_{t-d-1}, \dots, y_{t-d-n+1}) \quad (\text{Εξ. 21})$$

Αυτό σημαίνει πως οι ανακατασκευασμένες καταστάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να υπολογιστεί η συνάρτηση f και αυτή με τη σειρά της μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θέση των F και G για οποιοδήποτε σκοπό σχετικό με την ανάλυση, την ποιοτική περιγραφή ή την πρόβλεψη της χρονοσειράς [358].

Η διατύπωση της Εξ. 21 δεν λαμβάνει, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, υπόψη κάποια συνιστώσα θορύβου, με την παραδοχή πως η ντετερμινιστική διαδικασία που αναπαρίσταται από την f μπορεί να περιγράψει με απόλυτη ακρίβεια τη χρονοσειρά. Στην πραγματικότητα, στο βαθμό που υποθέτουμε πως δεν έχουμε πρόσβαση σε ένα ακριβές μοντέλο της f , θα πρέπει να επεκτείνουμε την (2):

$$y_t = f(y_{t-d}, y_{t-d-1}, \dots, y_{t-d-n+1}) + w(t) \quad (\text{Εξ. 22})$$

ώστε η πληροφορία που μας διαφεύγει να συγκεντρώνεται σε ένα γενικό όρο θορύβου w . Η Εξ. 22 είναι μια γενική διατύπωση της χρονοσειράς και περιλαμβάνει την Εξ. 21 ως ειδική περίπτωση.

Γενικά, η επιτυχία της προσέγγισης για την ανακατασκευή του χώρου καταστάσεων ξεκινώντας από διαθέσιμα δεδομένα παρατήρησης εξαρτάται από την επιλογή της υπόθεσης σχετικά με τον προσεγγιστικό τύπο της συνάρτησης f , και την επιλογή των n και d .

3.3.1.2 Ορίζοντας Πρόβλεψη

Εξέχουσα σημασία σε προβλήματα πρόβλεψης έχει το μέγεθος του προβλεπτικού ορίζοντα. Με δεδομένο πως ήδη η πρόβλεψη του (ενός) επόμενου βήματος της χρονοσειράς αποτελεί μια πρόκληση, η δυσκολία πολλαπλασιάζεται στην προσπάθεια πρόβλεψης πολλαπλών βημάτων [370] λόγω επιπλέον επιπλοκών όπως η συσσώρευση του προβλεπτικού σφάλματος [371], [372]. Το πρόβλημα της πρόβλεψης πολλαπλών βημάτων, συνίσταται στην πρόβλεψη των επόμενων H τιμών $[y_{N+1}, \dots, y_{N+H}]$ μιας χρονοσειράς $[y_1, \dots, y_N]$, η οποία απαρτίζεται από N μετρήσεις, όπου $H > 1$ ο προβλεπτικός ορίζοντας.

Για την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου προβλήματος, μπορεί κανείς να ακολουθήσει δύο κυρίως στρατηγικές:

- **Η αναδρομική-επαναληπτική (recursive) στρατηγική.** Σύμφωνα με αυτήν την προσέγγιση αρχικά εκπαιδεύεται ένα μοντέλο μονού βήματος f :

$$y_{t+1} = f(y_t, \dots, y_{t-n+1}) + w_{t+1} \quad / \quad t \in \{n, \dots, N-1\} \quad (\text{Εξ. 23})$$

το οποίο χρησιμοποιείται επαναληπτικά ώστε να επιτευχθεί η πρόβλεψη πολλαπλών βημάτων. Ένας συγγνωστός περιορισμός αυτής της μεθόδου είναι η ευαισθησία της

στο σφάλμα εκτίμησης, δεδομένου ότι εκτιμώμενες τιμές, αντί για πραγματικές, χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο όταν προχωρούμε περαιτέρω στο μέλλον.

- **Η άμεση (direct) στρατηγική.** Αυτή η προσέγγιση συνίσταται στην ανεξάρτητη εκπαίδευση H μοντέλων f_h :

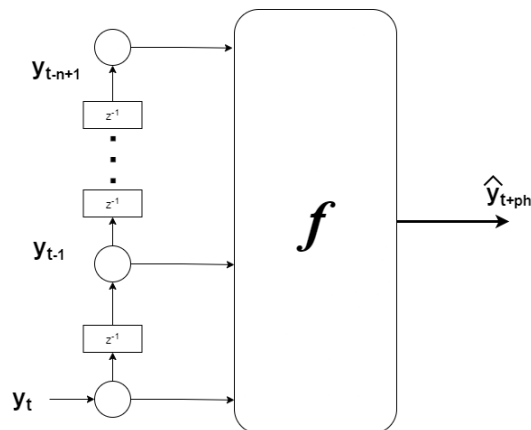
$$y_{t+h} = f_h(y_t, \dots, y_{t-n+1}) + w_{t+h} \quad t \in \{n, \dots, N-H\} \quad h \in \{1, \dots, H\} \quad (\text{Εξ. 24})$$

και επιστρέφει μια πρόβλεψη πολλών βημάτων συνενώνοντας σε χρονική παράθεση τις προβλέψεις H . Δεδομένου ότι δεν χρησιμοποιεί προσεγγιστικές τιμές για τον υπολογισμό των προβλέψεων, δεν είναι επιρρεπής σε συσσώρευση σφαλμάτων. Κύριο μειονέκτημα αποτελεί η -συνθά- υψηλότερη λειτουργική πολυπλοκότητα [54] προκειμένου να μοντελοποιηθεί η στοχαστική εξάρτηση μεταξύ δύο τιμών σε δύο μακρινές χρονικά στιγμές [27].

Στην παρούσα διατριβή επιλέγεται η άμεση (direct) στρατηγική για προβλεπτικούς ορίζοντες ενός ($H = 1$), έξι ($H = 6$) και δώδεκα ($H = 12$) βημάτων, δηλαδή για 5, 30 και 60 λεπτά της ώρας, αντίστοιχα. Ο υπολογισμός δε, γίνεται για την τελική τιμή σε κάθε περίπτωση, ήτοι y_{t+H} .

3.3.1.3 Εποπτευόμενη Μάθηση (Supervised Learning) – Μετασχηματισμός Ανεξάρτητων Μεταβλητών

Από την Εξ. 22 προκύπτει πως από τη στιγμή που διαθέτουμε μια ιστορική καταγραφή S , το πρόβλημα της πρόβλεψης μελλοντικών τιμών μπορεί να αντιμετωπιστεί ως πρόβλημα Εποπτευόμενης Μάθησης. Η Εποπτευόμενη Μάθηση συνίσταται στη μοντελοποίηση, χρησιμοποιώντας ως βάση ένα πεπερασμένο σύνολο μετρήσεων-παρατηρήσεων, της σχέσης μεταξύ μιας σειράς μεταβλητών εισόδου (ανεξάρτητες μεταβλητές) και μιας ή περισσότερων μεταβλητών εξόδου (εξαρτημένες μεταβλητές), οι οποίες θεωρείται πως συνδέονται και εξαρτώνται από τις πρώτες. Από τη στιγμή που θα κατασκευαστεί ένα μοντέλο της συνάρτησης f , μπορεί να χρησιμοποιηθεί για προβλεπτικούς σκοπούς. Στην Εικόνα 18 δείχνεται σχηματικά η αποτύπωση του προβλήματος της πρόβλεψης με διαθέσιμες n προηγούμενες τιμές της σειράς σε μορφή γενικού προβλήματος παλινδρόμησης (generic regression problem).



Εικόνα 18 Σχηματική αποτύπωση πρόβλεψης.

Η προσεγγιστική συνάρτηση f επιστρέφει την πρόβλεψη για χρόνο $t+ph$ (όπου ph ο προβλεπτικός ορίζοντας) σαν συνάρτηση των n προηγούμενων τιμών. Ο όρος z^{-1} αντιπροσωπεύει το μοναδιαίο χρονικό βήμα, ήτοι $y_{t-1} = z^{-1} y_t$.

Στα πλαίσια της πειραματικής διερεύνησης της παρούσας διατριβής, χρησιμοποιήθηκε ένας πρωτότυπος μετασχηματισμός του χώρου των ανεξάρτητων μεταβλητών, ο οποίος, με βάση τη συγκεκριμένη προσέγγιση, δεν περιλαμβάνει πλέον τις τιμές της χρονοσειράς για χρονικό διάστημα που αντιστοιχεί σε n βήματα-μετρήσεις, αλλά μια σειρά από στατιστικά χαρακτηριστικά ($stat_k = g_k(y_t, \dots, y_{t-n+1})$) όπου g_k οι στατιστικές συναρτήσεις και διαδικασίες μετασχηματισμού που περιλαμβάνει ο Πίνακας 8) που προκύπτουν από την επεξεργασία των τιμών αυτών για το ίδιο χρονικό διάστημα.

Πίνακας 8 Χαρακτηριστικά Χρονοσειρών ως Υπολογιζόμενες Ανεξάρτητες Μεταβλητές
(X_i οι τιμές της χρονοσειράς, n το μήκος της χρονοσειράς, σ^2 διακύμανση μ η μέση τιμή)

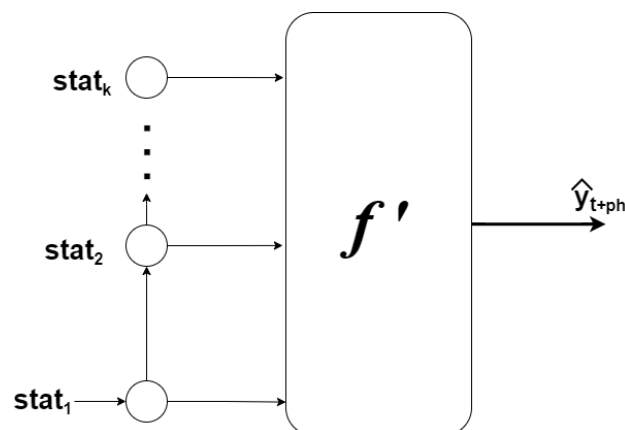
Παράμετρος	Περιγραφή - Παρατηρήσεις
abs_energy(x) [πηγή]	Η «απόλυτη ενέργεια» (absolute energy) της χρονοσειράς ήτοι το άθροισμα των τετραγώνων των επιμέρους τιμών: $E = \sum_{i=1, \dots, n} x_i^2$
absolute_sum_of_changes(x) [πηγή]	Το άθροισμα των απολύτων τιμών των διαδοχικών αλλαγών της χρονοσειράς. $\sum_{i=1, \dots, n-1} x_{i+1} - x_i $
agg_autocorrelation(x, param) [πηγή]	Υπολογίζει την τιμή μιας συνάρτησης συνάθροισης f_{agg} (π.χ. η διακύμανση ή ο μέσος όρος) επί της αυτοσυσχέτισης $R(l)$ για διάφορα διαστήματα [373]. Η αυτοσυσχέτιση $R(l)$ για διάστημα l ορίζεται ως: $R(l) = \frac{1}{(n-l)\sigma^2} \sum_{t=1}^{n-l} (X_t - \mu)(X_{t+l} - \mu)$
agg_linear_trend(x, param) [πηγή]	Υπολογίζει γραμμική παλινδρόμηση ελάχιστων τετραγώνων για τιμές της χρονοσειράς ομαδοποιημένες ανά τμήματα.
approximate_entropy(x, m, r) [πηγή]	Υλοποιεί ένα διανυσματικό αλγόριθμο προσεγγιστικής εντροπίας (Vectorized Approximate Entropy)[374]–[377].
augmented_dickey_fuller(x, param) [πηγή]	Η δοκιμή Augmented Dickey-Fuller είναι μια δοκιμή υπόθεσης που ελέγχει εάν υπάρχει μια μονάδα ρίζας (unit root) σε ένα δείγμα χρονοσειράς. Επιστρέφει την τιμή του αντίστοιχου στατιστικού ελέγχου . [378]–[380]
autocorrelation(x, lag) [πηγή]	Η αυτοσυσχέτιση ενός ορισμένου διαστήματος l σύμφωνα με τον μαθηματικό τύπο: $\frac{1}{(n-l)\sigma^2} \sum_{t=1}^{n-l} (X_t - \mu)(X_{t+l} - \mu)$
binned_entropy(x, max_bins) [πηγή]	Αρχικά χωρίζεται η σειρά x σε max_bins χωρία ίσως αποστάσεων. Στη συνέχεια υπολογίζεται το: $-\sum_{k=0}^{\min(max_bins, len(x))} p_k \log(p_k) \cdot \mathbf{1}_{(p_k > 0)}$ όπου p_k το ποσοστό των δειγμάτων στο χωρίο k .
c3(x, lag) [πηγή]	Υπολογίζει την τιμή: $\frac{1}{n-2lag} \sum_{i=0}^{n-2lag} x_{i+2lag}^2 \cdot x_{i+lag} \cdot x_i$ Προτάθηκε στο [381] ως μέτρο της μη γραμμικότητας μιας χρονοσειράς.
change_quantiles(x, ql, qh, isabs, f_agg) [πηγή]	Δημιουργεί έναν «διάδρομο» (corridor), ο οποίος καθορίζεται από τα ποσοστημόρια ql and qh της κατανομής του x . Στη συνέχεια υπολογίζει το μέσο όρο της απόλυτης τιμής των διαδοχικών αλλαγών της σειράς x εντός αυτού του διαδρόμου.
cid_ce(x, normalize) [πηγή]	Υπολογίζει μια εκτίμηση της πολυπλοκότητας της χρονοσειράς [382], χρησιμοποιώντας το μαθηματικό τύπο: $\sqrt{\sum_{i=0}^{n-2lag} (x_i - x_{i+1})^2}$
count_above_mean(x) [πηγή]	Το πλήθος των τιμών που είναι μεγαλύτερες από τη μέση τιμή.
cwt_coefficients(x, param) [πηγή]	Υπολογίζει ένα συνεχή μετασχηματισμό χρησιμοποιώντας το κυματίδιο (wavelet) Ricker [383] (γνωστό επίσης και ως “Mexican hat wavelet”), το οποίο ορίζεται: $\frac{2}{\sqrt{3a\pi^{\frac{1}{4}}}} \left(1 - \frac{x^2}{a^2}\right) \exp\left(-\frac{x^2}{2a^2}\right)$

	όπου α είναι η παράμετρος μήκους του κυματίδιο.
fft_aggregated(x, param) [πηγή]	Επιστρέφει το φασματικό κεντροειδές (μέση τιμή), τη διακύμανση, την κλίση και την κύρτωση του φάσματος απόλυτου μετασχηματισμού Fourier.
fft_coefficient(x, param) [πηγή]	Υπολογίζει τους συντελεστές Fourier του μονοδιάστατου διακριτού μετασχηματισμού Fourier για πραγματική είσοδο με αλγόριθμο γρήγορου μετασχηματισμού Fourier $A_k = \sum_{m=0}^{n-1} a_m \exp \left\{ -2\pi i \frac{mk}{n} \right\}, \quad k = 0, \dots, n-1.$
first_location_of_maximum(x) [πηγή]	Επιστρέφει την πρώτη θέση της μέγιστης τιμής x . Η θέση υπολογίζεται σε σχέση με το μήκος του x .
first_location_of_minimum(x) [πηγή]	Επιστρέφει την πρώτη θέση της ελάχιστης τιμής του x . Η θέση υπολογίζεται σε σχέση με το μήκος του x .
friedrich_coefficients(x, param) [πηγή]	Συντελεστές πολυωνύμου $h(x)$, το οποίο έχει προσαρμοστεί στην ντετερμινιστική δυναμική του μοντέλου Langevin $\dot{x}(t) = h(x(t)) + \mathcal{N}(0, R)$ όπως περιγράφεται στο [384]
has_duplicate(x) [πηγή]	Ελέγχει εάν οποιαδήποτε τιμή εμφανίζεται πάνω από μία φορά
has_duplicate_max(x) [πηγή]	Ελέγχει εάν η μέγιστη τιμή εμφανίζεται πάνω από μία φορά
has_duplicate_min(x) [πηγή]	Ελέγχει εάν η ελάχιστη τιμή εμφανίζεται πάνω από μία φορά
index_mass_quantile(x, param) [πηγή]	Υπολογίζεται ο σχετικός δείκτης i όπου $q\%$ της «μάζας» της χρονοσειράς x βρίσκεται αριστερά του i . Για παράδειγμα, για $q = 50\%$ θα επιστρέψει το κέντρο μάζας της χρονοσειράς
kurtosis(x) [πηγή]	Επιστρέφει την κύρτωση (kurtosis) του x , η οποία υπολογίζεται με τον προσαρμοσμένο τυποποιημένο συντελεστή ροπής G2 Fisher-Pearson (adjusted Fisher-Pearson standardized moment coefficient G2).
large_standard_deviation(x, r) [πηγή]	Boolean μεταβλητή που δηλώνει εάν η τυπική απόκλιση του x είναι μεγαλύτερη από r φορές το εύρος που ορίζει η διαφορά μεταξύ μέγιστου και ελάχιστου x . Ως εκ τούτου, ελέγχει εάν $std(x) > r * (max(X) - min(X))$ Σύμφωνα με έναν εμπειρικό κανόνα, η τυπική απόκλιση πρέπει να είναι ένα τέταρτο του εύρους των τιμών.
last_location_of_maximum(x) [πηγή]	Η σχετική τελευταία θέση της μέγιστης τιμής. Η θέση υπολογίζεται σε σχέση με το μήκος της χρονοσειράς.
last_location_of_minimum(x) [πηγή]	Η σχετική τελευταία θέση της ελάχιστης τιμής. Η θέση υπολογίζεται σε σχέση με το μήκος της χρονοσειράς.
length(x) [πηγή]	Το μήκος της χρονοσειράς.
linear_trend(x, param) [πηγή]	Υπολογίζει γραμμική παλινδρόμηση ελαχίστων τετραγώνων για τις τιμές των χρονοσειρών έναντι της ακολουθίας από το 0 έως το μήκος της χρονοσειράς μείον ένα. Προϋποθέτει ότι το σήμα δειγματίζεται ομοιόμορφα. Δεν χρησιμοποιεί τις χρονικές σφραγίδες κατά τη δημιουργία του μοντέλου.
linear_trend_timewise(x, param) [πηγή]	Υπολογίζει γραμμική παλινδρόμηση ελαχίστων τετραγώνων για τις τιμές των χρονοσειρών έναντι της ακολουθίας από το 0 έως το μήκος της χρονοσειράς μείον ένα. Χρησιμοποιεί το ευρετήριο της χρονοσειράς για τη δημιουργία του μοντέλου.
longest_strike_above_mean(x) [πηγή]	Το μήκος του μεγαλύτερου διαδοχικού τμήματος της χρονοσειράς με τιμές μεγαλύτερες από το μέσο όρο της.
longest_strike_below_mean(x) [πηγή]	Το μήκος του μεγαλύτερου διαδοχικού τμήματος της χρονοσειράς με τιμές μικρότερες από το μέσο όρο της.
maximum(x) [πηγή]	Η μέγιστη τιμή της χρονοσειράς.
mean(x) [πηγή]	Ο μέσος όρος της χρονοσειράς.

mean_abs_change(x) [πηγή]	Ο μέσος όρος των απόλυτων διαφορών μεταξύ διαδοχικών τιμών της χρονοσειράς: $\frac{1}{n} \sum_{i=1, \dots, n-1} x_{i+1} - x_i $
mean_change(x) [πηγή]	Ο μέσος όρος των διαφορών μεταξύ διαδοχικών τιμών της χρονοσειράς: $\frac{1}{n} \sum_{i=1, \dots, n-1} x_{i+1} - x_i$
mean_second_derivative_central(x) [πηγή]	Επιστρέφει τη μέση τιμή μιας κεντρικής προσέγγισης της δεύτερης παραγώγου $\frac{1}{n} \sum_{i=1, \dots, n-1} \frac{1}{2} (x_{i+2} - 2 \cdot x_{i+1} + x_i)$
median(x) [πηγή]	Ο διάμεσος της χρονοσειράς.
number_crossing_m(x, m) [πηγή]	Υπολογίζει τον αριθμό των διασταυρώσεων του x στο m . Μια διασταύρωση ορίζεται ως δύο διαδοχικές τιμές όπου η πρώτη τιμή είναι μικρότερη από m και η επόμενη είναι μεγαλύτερη ή αντίστροφα.
number_cwt_peaks(x, n) [πηγή]	Αναζητά διαφορετικές κορυφές στο x . Για να γίνει αυτό, το x εξομαλύνεται από ένα κυματίδιο Ricker [383] και για πλάτη που κυμαίνονται από 1 έως n . Επιστρέφει τον αριθμό των κορυφών που εμφανίζονται σε αρκετές κλίμακες πλάτους και με αρκετά υψηλό λόγο σήματος προς θόρυβο (SNR)
number_peaks(x, n) [πηγή]	Υπολογίζει τον αριθμό των κορυφών με υποστήριξη τουλάχιστον n στη χρονοσειρά x . Μια κορυφή υποστήριξης n ορίζεται ως μια υπό-ακολουθία του x όπου εμφανίζεται μια τιμή, η οποία είναι μεγαλύτερη από τους n γείτονές της στα αριστερά και στα δεξιά.
partial_autocorrelation(x, param) [πηγή]	Υπολογίζει την τιμή της συνάρτησης μερικής αυτοσυσχέτισης στη δεδομένη χρονική υστέρηση. Η μερική αυτοσυσχέτιση υστέρησης k μιας χρονοσειράς $\{x_t, t = 1 \dots T\}$ ισούται με τη μερική συσχέτιση των x_t και x_{t-k} , προσαρμοσμένο για τις ενδιάμεσες μεταβλητές $\{x_{t-1}, \dots, x_{t-k+1}\}$ [385]. Μπορεί να οριστεί ως: $\alpha_k = \frac{Cov(x_t, x_{t-k} x_{t-1}, \dots, x_{t-k+1})}{\sqrt{Var(x_t x_{t-1}, \dots, x_{t-k+1}) Var(x_{t-k} x_{t-1}, \dots, x_{t-k+1})}}$ με x_t και x_{t-k} μοντέλα αυτοσυσχέτισης $AR(k-1)$ που μπορούν να προκύψουν με τη μέθοδο Κοινών Ελάχιστων Τετραγώνων OLS.
percentage_of_reoccurring_datapoints_to_all_datapoints(x) [πηγή]	Επιστρέφει την αναλογία των μοναδικών τιμών που υπάρχουν στη χρονοσειρά περισσότερες από μία φορές. Η αναλογία κανονικοποιείται στον αριθμό των μοναδικών τιμών.
percentage_of_reoccurring_values_to_all_values(x) [πηγή]	Επιστρέφει την αναλογία μοναδικών τιμών που υπάρχουν στη χρονοσειρά περισσότερες από μία φορές. Η αναλογία κανονικοποιείται στον αριθμό των σημείων δεδομένων στη χρονοσειρά.
quantile(x, q) [πηγή]	Υπολογίζει το q ποσοστημόριο του x . Το πλήθος με τιμή μεγαλύτερη από $q\%$ των διατεταγμένων τιμών του x .
range_count(x, min, max) [πηγή]	Πλήθος των τιμών της χρονοσειράς εντός του διαστήματος $[min, max)$
ratio_beyond_r_sigma(x, r) [πηγή]	Λόγος τιμών που απέχουν περισσότερο από $r \cdot std(x)$ (άρα $r \cdot sigma$) από τον μέσο όρο του x .
ratio_value_number_to_time_series_length(x) [πηγή]	Αναλογία, η οποία παίρνει την τιμή 1 στην περίπτωση που όλες οι τιμές της χρονοσειράς εμφανίζονται μόνο μία φορά και τιμή <1 σε διαφορετική περίπτωση. Επί της αρχής, υπολογίζει:

	$\frac{\text{πλήθος μοναδικών τιμών}}{\text{πλήθος τιμών}}$
sample_entropy(x) [πηγή]	Η «δειγματική εντροπία» (sample entropy) [376], [386] της χρονοσειράς
skewness(x) [πηγή]	Επιστρέφει την ασυμμετρία (skewness) δείγματος x , υπολογιζόμενη με τον προσαρμοσμένο τυποποιημένο συντελεστή ροπής $G1$ Fisher-Pearson (adjusted Fisher-Pearson standardized moment coefficient $G1$).
spkt_welch_density(x, param) [πηγή]	Υπολογίζει τη φασματική πυκνότητα διασταυρούμενης ισχύος (cross power spectral density) των χρονοσειρών X σε διαφορετικές συχνότητες. Για να γίνει αυτό, οι χρονοσειρές μετατοπίζονται πρώτα από τον τομέα χρόνου στον τομέα συχνότητας.
standard_deviation(x) [πηγή]	Η τυπική απόκλιση των τιμών της χρονοσειράς.
sum_of_reoccurring_data_points(x) [πηγή]	Το άθροισμα των σημείων που εμφανίζονται στη χρονοσειρά πάνω από μία φορά.
sum_of_reoccurring_values(x) [πηγή]	Το άθροισμα των τιμών που εμφανίζονται στη χρονοσειρά πάνω από μία φορά.
sum_values(x) [πηγή]	Το άθροισμα των τιμών της χρονοσειράς.
symmetry_looking(x, param) [πηγή]	Δυαδική τιμή ενδεικτική για το εάν η κατανομή της χρονοσειράς «δείχνει» συμμετρική. Αυτό συμβαίνει όταν: $ mean(X) - median(X) < r * (max(X) - min(X))$
time_reversal_asymmetry_statistic(x, lag) [πηγή]	Υπολογίζει την τιμή: $\frac{1}{n - 2lag} \sum_{i=0}^{n-2lag} x_{i+2\cdot lag}^2 \cdot x_{i+lag} - x_{i+lag} \cdot x_i^2$ Προτάθηκε στο [387] ως υποσχόμενη χαρακτηριστική παράμετρος μιας χρονοσειράς.
value_count(x, value) [πηγή]	Πόσες φορές η τιμή $value$ απαντάται στη χρονοσειρά.
variance(x) [πηγή]	Η διακύμανση (variance) της χρονοσειράς
variance_larger_than_standard_deviation(x) [πηγή]	Δυαδική μεταβλητή που δηλώνει εάν η διακύμανση του x είναι μεγαλύτερη από την τυπική απόκλιση της. Ισούται με τη διακύμανση του x που είναι μεγαλύτερη από 1.
variation_coefficient(x) [πηγή]	Επιστρέφει το συντελεστή διακύμανσης (τυπικό σφάλμα / μέσος όρος, ως σχετική τιμή της διακύμανσης γύρω από το μέσο όρο) του x .

Για τους εν λόγω μετασχηματισμούς χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη λογισμικού TsFresh [388], η οποία χρησιμοποιείται ευρέως για τη επεξεργασία χαρακτηριστικών παραμέτρων από χρονοσειρές και άλλα σειριακά δεδομένα. Έτσι το προς λύση πρόβλημα Μηχανικής Μάθησης μετασχηματίζεται στη μορφή που παρατίθεται στην Εικόνα 19.



Εικόνα 19 Σχηματική αποτύπωση πρόβλεψης μετά τον μετασχηματισμό του χώρου των ανεξάρτητων μεταβλητών.
 $stat_k = g_k(y_t, \dots, y_{t-n+1})$ όπου g_k στατιστικές συναρτήσεις/διαδικασίες μετασχηματισμού

3.3.2 Πηγές Δεδομένων

3.3.2.1 OHIO-T1DM dataset

Για τη διεξαγωγή των πειραμάτων χρησιμοποιήθηκε το OHIO-T1DM dataset, όπως περιγράφεται στην παράγραφο §2.1.2. Επίσης, ισχύει και στο πλαίσιο του τρέχοντος κεφαλαίου η παραδοχή της παραγράφου §2.1.1 για τη σχέση μεταξύ μετρήσεων CGM και της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα.

3.3.3 Επεξεργασία Δεδομένων για την Εκπαίδευση και Επαλήθευση των Αλγορίθμων

3.3.3.1 Βήμα 1: Δημιουργία πίνακα χρονοσειράς.

Ακολουθήθηκε ακριβώς η ίδια διαδικασία με το Βήμα 1 της ανάλυσης για τη διερεύνηση της επίδρασης των κερκάρων ρυθμών, όπως παρατέθηκε στην παράγραφο §2.2.1, οπότε και προέκυψαν οι αρχικοί πίνακες χρονοσειρών για κάθε ένα από τα υπό μελέτη υποκείμενα (δες Πίνακας 5).

3.3.3.2 Βήμα 2: Υπολογισμός Ανεξάρτητων Μεταβλητών.

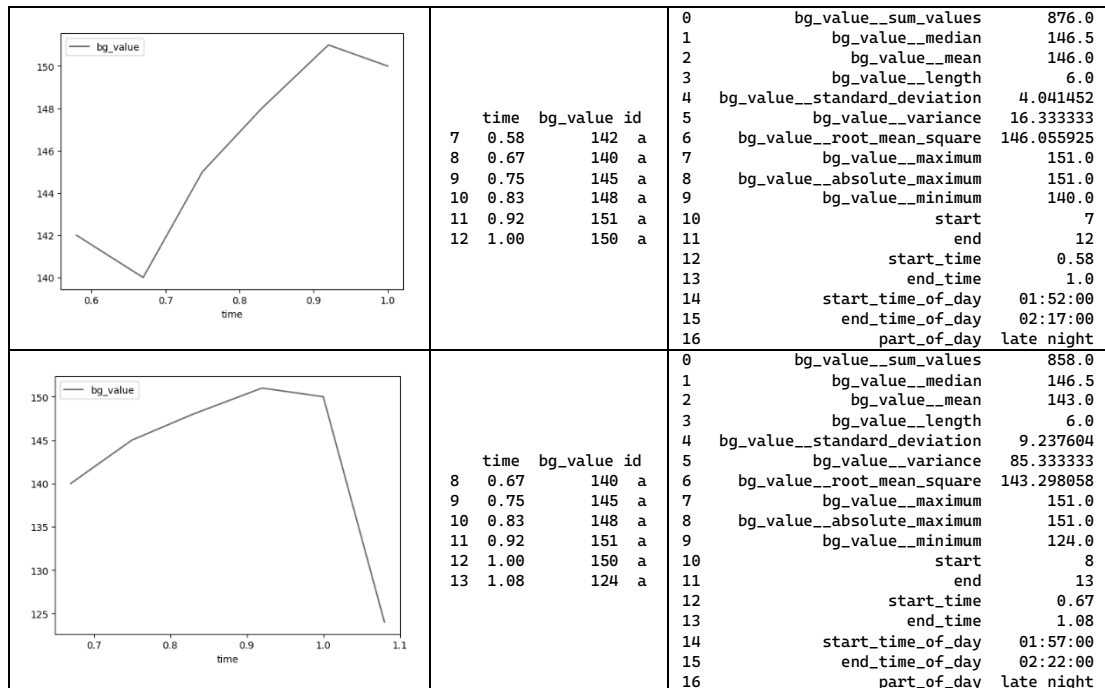
Για κάθε έναν από τους πίνακες που προέκυψαν από το Βήμα 1, οι οποίοι αποτελούν πίνακες χρονοσειρών, έλαβε χώρα η επεξεργασία τους κατά τρόπο ώστε να προκύψουν τα δεδομένα εισόδου για την μετατροπή του αρχικού προβλήματος πρόβλεψης χρονοσειράς σε πρόβλημα επιτηρούμενης μηχανικής μάθησης. Η επεξεργασία αυτή περιλαμβάνει: i) τη δημιουργία μικρότερων χρονοσειρών με μήκος ίσο με το εκάστοτε επιλεγμένο χρονικό παράθυρο, και στη συνέχεια ii) τον υπολογισμό του συνόλου των στατιστικών χαρακτηριστικών των επιμέρους χρονοσειρών, οι οποίες θα χρησιμοποιηθούν ως ανεξάρτητες μεταβλητές κατά τη δημιουργία του προβλεπτικού μοντέλου, όπως αναλύεται παραπάνω στην παράγραφο §3.3.1.3.

Στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 9), εμφανίζονται, χάριν παραδείγματος, οι εννέα πρώτες επιμέρους χρονοσειρές για το υποκείμενο με αριθμό 559 και χρονικό παράθυρο 6 βημάτων (ήτοι 30min). Στην τελευταία στήλη εμφανίζονται χαρακτηριστικό υποσύνολο των υπολογισμένων χαρακτηριστικών που συμμετέχουν ως ανεξάρτητες μεταβλητές στην ανάπτυξη του προβλεπτικού μοντέλου.

Πίνακας 9 Επιμέρους Χρονοσειρές και Αντίστοιχες Ανεξάρτητες Μεταβλητές

	<table border="1"> <thead> <tr> <th>time</th> <th>bg_value</th> <th>id</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0.00</td><td>101 a</td></tr> <tr><td>1</td><td>0.08</td><td>98 a</td></tr> <tr><td>2</td><td>0.17</td><td>104 a</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.25</td><td>112 a</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.33</td><td>120 a</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.42</td><td>127 a</td></tr> </tbody> </table>	time	bg_value	id	0	0.00	101 a	1	0.08	98 a	2	0.17	104 a	3	0.25	112 a	4	0.33	120 a	5	0.42	127 a	0	bg_value__sum_values	662.0
		time	bg_value	id																					
		0	0.00	101 a																					
		1	0.08	98 a																					
		2	0.17	104 a																					
		3	0.25	112 a																					
4	0.33	120 a																							
5	0.42	127 a																							
1	bg_value__median	108.0																							
2	bg_value__mean	110.333333																							
3	bg_value__length	6.0																							
4	bg_value__standard_deviation	10.434984																							
5	bg_value__variance	108.888889																							
6	bg_value__root_mean_square	110.825689																							
7	bg_value__maximum	127.0																							
8	bg_value__absolute_maximum	127.0																							
9	bg_value__minimum	98.0																							
10	start	0																							
11	end	5																							
12	start_time	0.0																							
13	end_time	0.42																							
14	start_time_of_day	01:17:00																							
15	end_time_of_day	01:42:00																							
16	part_of_day	late night																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>time</th> <th>bg_value</th> <th>id</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>0.08</td><td>98 a</td></tr> <tr><td>2</td><td>0.17</td><td>104 a</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.25</td><td>112 a</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.33</td><td>120 a</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.42</td><td>127 a</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.50</td><td>135 a</td></tr> </tbody> </table>	time	bg_value	id	1	0.08	98 a	2	0.17	104 a	3	0.25	112 a	4	0.33	120 a	5	0.42	127 a	6	0.50	135 a	0	bg_value__sum_values	696.0
		time	bg_value	id																					
		1	0.08	98 a																					
		2	0.17	104 a																					
		3	0.25	112 a																					
		4	0.33	120 a																					
5	0.42	127 a																							
6	0.50	135 a																							
1	bg_value__median	116.0																							
2	bg_value__mean	116.0																							
3	bg_value__length	6.0																							
4	bg_value__standard_deviation	12.793227																							
5	bg_value__variance	163.666667																							
6	bg_value__root_mean_square	116.703328																							
7	bg_value__maximum	135.0																							
8	bg_value__absolute_maximum	135.0																							
9	bg_value__minimum	98.0																							
10	start	1																							
11	end	6																							
12	start_time	0.08																							
13	end_time	0.5																							
14	start_time_of_day	01:22:00																							
15	end_time_of_day	01:47:00																							
16	part_of_day	late night																							

	<table border="1"> <thead> <tr> <th>time</th> <th>bg_value</th> <th>id</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>2</td><td>0.17</td><td>104 a</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.25</td><td>112 a</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.33</td><td>120 a</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.42</td><td>127 a</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.50</td><td>135 a</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.58</td><td>142 a</td></tr> </tbody> </table>	time	bg_value	id	2	0.17	104 a	3	0.25	112 a	4	0.33	120 a	5	0.42	127 a	6	0.50	135 a	7	0.58	142 a	<table border="1"> <tbody> <tr><td>0</td><td>bg_value__sum_values</td><td>740.0</td></tr> <tr><td>1</td><td>bg_value__median</td><td>123.5</td></tr> <tr><td>2</td><td>bg_value__mean</td><td>123.333333</td></tr> <tr><td>3</td><td>bg_value__length</td><td>6.0</td></tr> <tr><td>4</td><td>bg_value__standard_deviation</td><td>12.982895</td></tr> <tr><td>5</td><td>bg_value__variance</td><td>168.555556</td></tr> <tr><td>6</td><td>bg_value__root_mean_square</td><td>124.014784</td></tr> <tr><td>7</td><td>bg_value__maximum</td><td>142.0</td></tr> <tr><td>8</td><td>bg_value__absolute_maximum</td><td>142.0</td></tr> <tr><td>9</td><td>bg_value__minimum</td><td>104.0</td></tr> <tr><td>10</td><td>start</td><td>2</td></tr> <tr><td>11</td><td>end</td><td>7</td></tr> <tr><td>12</td><td>start_time</td><td>0.17</td></tr> <tr><td>13</td><td>end_time</td><td>0.58</td></tr> <tr><td>14</td><td>start_time_of_day</td><td>01:27:00</td></tr> <tr><td>15</td><td>end_time_of_day</td><td>01:52:00</td></tr> <tr><td>16</td><td>part_of_day</td><td>late night</td></tr> </tbody> </table>	0	bg_value__sum_values	740.0	1	bg_value__median	123.5	2	bg_value__mean	123.333333	3	bg_value__length	6.0	4	bg_value__standard_deviation	12.982895	5	bg_value__variance	168.555556	6	bg_value__root_mean_square	124.014784	7	bg_value__maximum	142.0	8	bg_value__absolute_maximum	142.0	9	bg_value__minimum	104.0	10	start	2	11	end	7	12	start_time	0.17	13	end_time	0.58	14	start_time_of_day	01:27:00	15	end_time_of_day	01:52:00	16	part_of_day	late night
time	bg_value	id																																																																								
2	0.17	104 a																																																																								
3	0.25	112 a																																																																								
4	0.33	120 a																																																																								
5	0.42	127 a																																																																								
6	0.50	135 a																																																																								
7	0.58	142 a																																																																								
0	bg_value__sum_values	740.0																																																																								
1	bg_value__median	123.5																																																																								
2	bg_value__mean	123.333333																																																																								
3	bg_value__length	6.0																																																																								
4	bg_value__standard_deviation	12.982895																																																																								
5	bg_value__variance	168.555556																																																																								
6	bg_value__root_mean_square	124.014784																																																																								
7	bg_value__maximum	142.0																																																																								
8	bg_value__absolute_maximum	142.0																																																																								
9	bg_value__minimum	104.0																																																																								
10	start	2																																																																								
11	end	7																																																																								
12	start_time	0.17																																																																								
13	end_time	0.58																																																																								
14	start_time_of_day	01:27:00																																																																								
15	end_time_of_day	01:52:00																																																																								
16	part_of_day	late night																																																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>time</th> <th>bg_value</th> <th>id</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>3</td><td>0.25</td><td>112 a</td></tr> <tr><td>4</td><td>0.33</td><td>120 a</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.42</td><td>127 a</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.50</td><td>135 a</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.58</td><td>142 a</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.67</td><td>140 a</td></tr> </tbody> </table>	time	bg_value	id	3	0.25	112 a	4	0.33	120 a	5	0.42	127 a	6	0.50	135 a	7	0.58	142 a	8	0.67	140 a	<table border="1"> <tbody> <tr><td>0</td><td>bg_value__sum_values</td><td>776.0</td></tr> <tr><td>1</td><td>bg_value__median</td><td>131.0</td></tr> <tr><td>2</td><td>bg_value__mean</td><td>129.333333</td></tr> <tr><td>3</td><td>bg_value__length</td><td>6.0</td></tr> <tr><td>4</td><td>bg_value__standard_deviation</td><td>10.79609</td></tr> <tr><td>5</td><td>bg_value__variance</td><td>116.555556</td></tr> <tr><td>6</td><td>bg_value__root_mean_square</td><td>129.783152</td></tr> <tr><td>7</td><td>bg_value__maximum</td><td>142.0</td></tr> <tr><td>8</td><td>bg_value__absolute_maximum</td><td>142.0</td></tr> <tr><td>9</td><td>bg_value__minimum</td><td>112.0</td></tr> <tr><td>10</td><td>start</td><td>3</td></tr> <tr><td>11</td><td>end</td><td>8</td></tr> <tr><td>12</td><td>start_time</td><td>0.25</td></tr> <tr><td>13</td><td>end_time</td><td>0.67</td></tr> <tr><td>14</td><td>start_time_of_day</td><td>01:32:00</td></tr> <tr><td>15</td><td>end_time_of_day</td><td>01:57:00</td></tr> <tr><td>16</td><td>part_of_day</td><td>late night</td></tr> </tbody> </table>	0	bg_value__sum_values	776.0	1	bg_value__median	131.0	2	bg_value__mean	129.333333	3	bg_value__length	6.0	4	bg_value__standard_deviation	10.79609	5	bg_value__variance	116.555556	6	bg_value__root_mean_square	129.783152	7	bg_value__maximum	142.0	8	bg_value__absolute_maximum	142.0	9	bg_value__minimum	112.0	10	start	3	11	end	8	12	start_time	0.25	13	end_time	0.67	14	start_time_of_day	01:32:00	15	end_time_of_day	01:57:00	16	part_of_day	late night
time	bg_value	id																																																																								
3	0.25	112 a																																																																								
4	0.33	120 a																																																																								
5	0.42	127 a																																																																								
6	0.50	135 a																																																																								
7	0.58	142 a																																																																								
8	0.67	140 a																																																																								
0	bg_value__sum_values	776.0																																																																								
1	bg_value__median	131.0																																																																								
2	bg_value__mean	129.333333																																																																								
3	bg_value__length	6.0																																																																								
4	bg_value__standard_deviation	10.79609																																																																								
5	bg_value__variance	116.555556																																																																								
6	bg_value__root_mean_square	129.783152																																																																								
7	bg_value__maximum	142.0																																																																								
8	bg_value__absolute_maximum	142.0																																																																								
9	bg_value__minimum	112.0																																																																								
10	start	3																																																																								
11	end	8																																																																								
12	start_time	0.25																																																																								
13	end_time	0.67																																																																								
14	start_time_of_day	01:32:00																																																																								
15	end_time_of_day	01:57:00																																																																								
16	part_of_day	late night																																																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>time</th> <th>bg_value</th> <th>id</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>4</td><td>0.33</td><td>120 a</td></tr> <tr><td>5</td><td>0.42</td><td>127 a</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.50</td><td>135 a</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.58</td><td>142 a</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.67</td><td>140 a</td></tr> <tr><td>9</td><td>0.75</td><td>145 a</td></tr> </tbody> </table>	time	bg_value	id	4	0.33	120 a	5	0.42	127 a	6	0.50	135 a	7	0.58	142 a	8	0.67	140 a	9	0.75	145 a	<table border="1"> <tbody> <tr><td>0</td><td>bg_value__sum_values</td><td>809.0</td></tr> <tr><td>1</td><td>bg_value__median</td><td>137.5</td></tr> <tr><td>2</td><td>bg_value__mean</td><td>134.833333</td></tr> <tr><td>3</td><td>bg_value__length</td><td>6.0</td></tr> <tr><td>4</td><td>bg_value__standard_deviation</td><td>8.782875</td></tr> <tr><td>5</td><td>bg_value__variance</td><td>77.138889</td></tr> <tr><td>6</td><td>bg_value__root_mean_square</td><td>135.119083</td></tr> <tr><td>7</td><td>bg_value__maximum</td><td>145.0</td></tr> <tr><td>8</td><td>bg_value__absolute_maximum</td><td>145.0</td></tr> <tr><td>9</td><td>bg_value__minimum</td><td>120.0</td></tr> <tr><td>10</td><td>start</td><td>4</td></tr> <tr><td>11</td><td>end</td><td>9</td></tr> <tr><td>12</td><td>start_time</td><td>0.33</td></tr> <tr><td>13</td><td>end_time</td><td>0.75</td></tr> <tr><td>14</td><td>start_time_of_day</td><td>01:37:00</td></tr> <tr><td>15</td><td>end_time_of_day</td><td>02:02:00</td></tr> <tr><td>16</td><td>part_of_day</td><td>late night</td></tr> </tbody> </table>	0	bg_value__sum_values	809.0	1	bg_value__median	137.5	2	bg_value__mean	134.833333	3	bg_value__length	6.0	4	bg_value__standard_deviation	8.782875	5	bg_value__variance	77.138889	6	bg_value__root_mean_square	135.119083	7	bg_value__maximum	145.0	8	bg_value__absolute_maximum	145.0	9	bg_value__minimum	120.0	10	start	4	11	end	9	12	start_time	0.33	13	end_time	0.75	14	start_time_of_day	01:37:00	15	end_time_of_day	02:02:00	16	part_of_day	late night
time	bg_value	id																																																																								
4	0.33	120 a																																																																								
5	0.42	127 a																																																																								
6	0.50	135 a																																																																								
7	0.58	142 a																																																																								
8	0.67	140 a																																																																								
9	0.75	145 a																																																																								
0	bg_value__sum_values	809.0																																																																								
1	bg_value__median	137.5																																																																								
2	bg_value__mean	134.833333																																																																								
3	bg_value__length	6.0																																																																								
4	bg_value__standard_deviation	8.782875																																																																								
5	bg_value__variance	77.138889																																																																								
6	bg_value__root_mean_square	135.119083																																																																								
7	bg_value__maximum	145.0																																																																								
8	bg_value__absolute_maximum	145.0																																																																								
9	bg_value__minimum	120.0																																																																								
10	start	4																																																																								
11	end	9																																																																								
12	start_time	0.33																																																																								
13	end_time	0.75																																																																								
14	start_time_of_day	01:37:00																																																																								
15	end_time_of_day	02:02:00																																																																								
16	part_of_day	late night																																																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>time</th> <th>bg_value</th> <th>id</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>5</td><td>0.42</td><td>127 a</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.50</td><td>135 a</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.58</td><td>142 a</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.67</td><td>140 a</td></tr> <tr><td>9</td><td>0.75</td><td>145 a</td></tr> <tr><td>10</td><td>0.83</td><td>148 a</td></tr> </tbody> </table>	time	bg_value	id	5	0.42	127 a	6	0.50	135 a	7	0.58	142 a	8	0.67	140 a	9	0.75	145 a	10	0.83	148 a	<table border="1"> <tbody> <tr><td>0</td><td>bg_value__sum_values</td><td>837.0</td></tr> <tr><td>1</td><td>bg_value__median</td><td>141.0</td></tr> <tr><td>2</td><td>bg_value__mean</td><td>139.5</td></tr> <tr><td>3</td><td>bg_value__length</td><td>6.0</td></tr> <tr><td>4</td><td>bg_value__standard_deviation</td><td>6.898067</td></tr> <tr><td>5</td><td>bg_value__variance</td><td>47.583333</td></tr> <tr><td>6</td><td>bg_value__root_mean_square</td><td>139.670445</td></tr> <tr><td>7</td><td>bg_value__maximum</td><td>148.0</td></tr> <tr><td>8</td><td>bg_value__absolute_maximum</td><td>148.0</td></tr> <tr><td>9</td><td>bg_value__minimum</td><td>127.0</td></tr> <tr><td>10</td><td>start</td><td>5</td></tr> <tr><td>11</td><td>end</td><td>10</td></tr> <tr><td>12</td><td>start_time</td><td>0.42</td></tr> <tr><td>13</td><td>end_time</td><td>0.83</td></tr> <tr><td>14</td><td>start_time_of_day</td><td>01:42:00</td></tr> <tr><td>15</td><td>end_time_of_day</td><td>02:07:00</td></tr> <tr><td>16</td><td>part_of_day</td><td>late night</td></tr> </tbody> </table>	0	bg_value__sum_values	837.0	1	bg_value__median	141.0	2	bg_value__mean	139.5	3	bg_value__length	6.0	4	bg_value__standard_deviation	6.898067	5	bg_value__variance	47.583333	6	bg_value__root_mean_square	139.670445	7	bg_value__maximum	148.0	8	bg_value__absolute_maximum	148.0	9	bg_value__minimum	127.0	10	start	5	11	end	10	12	start_time	0.42	13	end_time	0.83	14	start_time_of_day	01:42:00	15	end_time_of_day	02:07:00	16	part_of_day	late night
time	bg_value	id																																																																								
5	0.42	127 a																																																																								
6	0.50	135 a																																																																								
7	0.58	142 a																																																																								
8	0.67	140 a																																																																								
9	0.75	145 a																																																																								
10	0.83	148 a																																																																								
0	bg_value__sum_values	837.0																																																																								
1	bg_value__median	141.0																																																																								
2	bg_value__mean	139.5																																																																								
3	bg_value__length	6.0																																																																								
4	bg_value__standard_deviation	6.898067																																																																								
5	bg_value__variance	47.583333																																																																								
6	bg_value__root_mean_square	139.670445																																																																								
7	bg_value__maximum	148.0																																																																								
8	bg_value__absolute_maximum	148.0																																																																								
9	bg_value__minimum	127.0																																																																								
10	start	5																																																																								
11	end	10																																																																								
12	start_time	0.42																																																																								
13	end_time	0.83																																																																								
14	start_time_of_day	01:42:00																																																																								
15	end_time_of_day	02:07:00																																																																								
16	part_of_day	late night																																																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>time</th> <th>bg_value</th> <th>id</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>6</td><td>0.50</td><td>135 a</td></tr> <tr><td>7</td><td>0.58</td><td>142 a</td></tr> <tr><td>8</td><td>0.67</td><td>140 a</td></tr> <tr><td>9</td><td>0.75</td><td>145 a</td></tr> <tr><td>10</td><td>0.83</td><td>148 a</td></tr> <tr><td>11</td><td>0.92</td><td>151 a</td></tr> </tbody> </table>	time	bg_value	id	6	0.50	135 a	7	0.58	142 a	8	0.67	140 a	9	0.75	145 a	10	0.83	148 a	11	0.92	151 a	<table border="1"> <tbody> <tr><td>0</td><td>bg_value__sum_values</td><td>861.0</td></tr> <tr><td>1</td><td>bg_value__median</td><td>143.5</td></tr> <tr><td>2</td><td>bg_value__mean</td><td>143.5</td></tr> <tr><td>3</td><td>bg_value__length</td><td>6.0</td></tr> <tr><td>4</td><td>bg_value__standard_deviation</td><td>5.251984</td></tr> <tr><td>5</td><td>bg_value__variance</td><td>27.583333</td></tr> <tr><td>6</td><td>bg_value__root_mean_square</td><td>143.596077</td></tr> <tr><td>7</td><td>bg_value__maximum</td><td>151.0</td></tr> <tr><td>8</td><td>bg_value__absolute_maximum</td><td>151.0</td></tr> <tr><td>9</td><td>bg_value__minimum</td><td>135.0</td></tr> <tr><td>10</td><td>start</td><td>6</td></tr> <tr><td>11</td><td>end</td><td>11</td></tr> <tr><td>12</td><td>start_time</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>13</td><td>end_time</td><td>0.92</td></tr> <tr><td>14</td><td>start_time_of_day</td><td>01:47:00</td></tr> <tr><td>15</td><td>end_time_of_day</td><td>02:12:00</td></tr> <tr><td>16</td><td>part_of_day</td><td>late night</td></tr> </tbody> </table>	0	bg_value__sum_values	861.0	1	bg_value__median	143.5	2	bg_value__mean	143.5	3	bg_value__length	6.0	4	bg_value__standard_deviation	5.251984	5	bg_value__variance	27.583333	6	bg_value__root_mean_square	143.596077	7	bg_value__maximum	151.0	8	bg_value__absolute_maximum	151.0	9	bg_value__minimum	135.0	10	start	6	11	end	11	12	start_time	0.5	13	end_time	0.92	14	start_time_of_day	01:47:00	15	end_time_of_day	02:12:00	16	part_of_day	late night
time	bg_value	id																																																																								
6	0.50	135 a																																																																								
7	0.58	142 a																																																																								
8	0.67	140 a																																																																								
9	0.75	145 a																																																																								
10	0.83	148 a																																																																								
11	0.92	151 a																																																																								
0	bg_value__sum_values	861.0																																																																								
1	bg_value__median	143.5																																																																								
2	bg_value__mean	143.5																																																																								
3	bg_value__length	6.0																																																																								
4	bg_value__standard_deviation	5.251984																																																																								
5	bg_value__variance	27.583333																																																																								
6	bg_value__root_mean_square	143.596077																																																																								
7	bg_value__maximum	151.0																																																																								
8	bg_value__absolute_maximum	151.0																																																																								
9	bg_value__minimum	135.0																																																																								
10	start	6																																																																								
11	end	11																																																																								
12	start_time	0.5																																																																								
13	end_time	0.92																																																																								
14	start_time_of_day	01:47:00																																																																								
15	end_time_of_day	02:12:00																																																																								
16	part_of_day	late night																																																																								



3.3.3.3 Βήμα 3: Προσθήκη γνωστών τιμών της εξαρτημένης μεταβλητής.

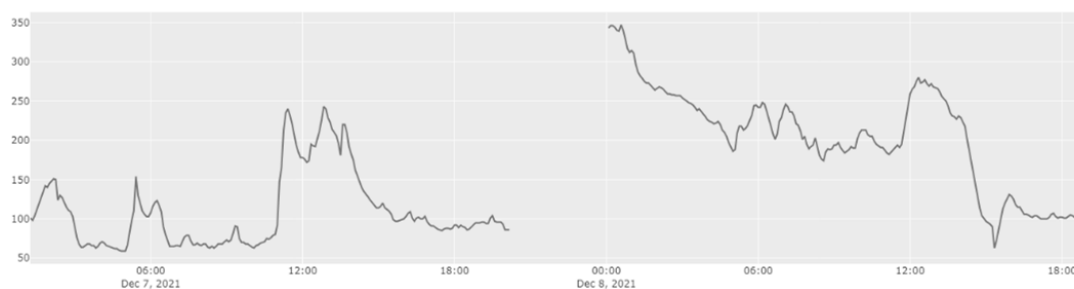
Το συγκεκριμένο βήμα αφορά στην προσθήκη της γνωστής εξαρτημένης μεταβλητής σε κάθε στοιχείο εισόδου, ήτοι η γνωστή τιμή της αρχικής χρονοσειράς ανάλογα με τον εκάστοτε προβλεπτικό ορίζοντα.

3.3.3.4 Απαλοιφή Παραμέτρων

Για τη δημιουργία πεπερασμένου και σαφώς καθορισμένου πολυδιάστατου χώρου ανεξάρτητων μεταβλητών, κατά το βήμα αυτό απαλείφονται παράμετροι, οι οποίες, για οποιοδήποτε λόγο περιέχουν τιμές ακαθόριστες (*NaN*) ή απειρισμένες (*+Inf*).

3.3.3.5 Απαλοιφή Χρονικών Κενών

Στα δεδομένα που προέρχονται από το OHIO T1DM Dataset, παρατηρείται σε αρκετές περιπτώσεις η ύπαρξη διακοπών στις μετρήσεις CGM, όπως φαίνεται για παράδειγμα στην Εικόνα 20.



Εικόνα 20 Παράδειγμα χρονικού κενού μετρήσεων (δεδομένα ασθενή 559)

Για να αποφευχθεί ο κίνδυνος συμπερίληψης των οριακών σημείων ως χρονικά συνεχών και η συνεπάγωση νόθευση του συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης και επαλήθευσης, στο βήμα αυτό της επεξεργασίας απαλείφονται οι εγγραφές εκατέρωθεν των σημείων αυτών με τρόπο ώστε να τηρείται η συνέπεια της πληροφορίας.

3.3.4 Εκπαίδευση και Επαλήθευση

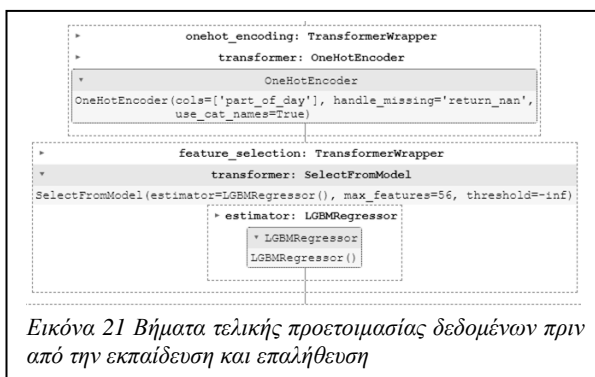
3.3.4.1 Data Engineering

Η τελική προετοιμασία των δεδομένων για τους σκοπούς της εκπαίδευσης και επαλήθευσης των αλγορίθμων Μηχανικής Μάθησης, περιλαμβάνει: i) One-Hot-Encoding για ενδεχόμενες κατηγορικές παραμέτρους και ii) επιλογή παραμέτρων (Feature Selection), όπως παρατίθεται και αναλύεται στις επόμενες παραγράφους και την Εικόνα 21.

3.3.4.1.1 One-Hot-Encoding

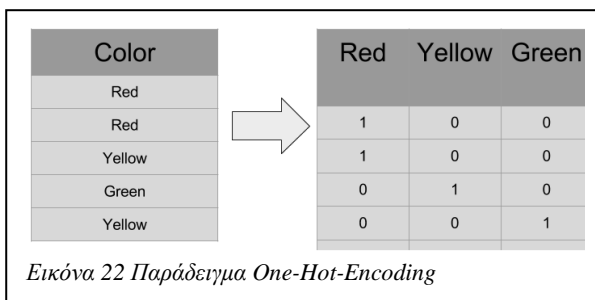
Παρότι υπάρχουν κάποιοι αλγόριθμοι, οι οποίοι μπορούν να λειτουργήσουν απ' ευθείας με κατηγορικά δεδομένα⁴⁹, οι περισσότεροι απαιτούν παραμέτρους εισόδου σε αριθμητική μορφή, είτε ως αυστηρή προϋπόθεση λειτουργίας, είτε ως παράγοντα αποτελεσματικότητας.

Αυτό σημαίνει πως τα κατηγορικά δεδομένα θα πρέπει να μετατραπούν σε αριθμητικές τιμές.



Εικόνα 21 Βήματα τελικής προετοιμασίας δεδομένων πριν από την εκπαίδευση και επαλήθευση

Η τεχνική One-Hot-Encoding [389] δημιουργεί νέες δυαδικές στήλες (παραμέτρους), οι οποίες παίρνουν τιμή 1 ή 0 ανάλογα με την παρουσία κάθε κατηγορικής τιμής στα αρχικά δεδομένα (π.χ. Εικόνα 22). Στο πλαίσιο των πειραματισμών της τρέχουσας εργασίας η στήλη για την οποία απαιτήθηκε ο εν λόγω μετασχηματισμός ήταν η «Part Of Day», η δημιουργία και οι τιμές της οποίας αναλύονται στην παράγραφο §2.2.1.1.



Εικόνα 22 Παράδειγμα One-Hot-Encoding

3.3.4.1.2 Επιλογή Παραμέτρων (Feature Selection)

Οποιαδήποτε μέθοδος εποπτευόμενης μηχανικής μάθησης είθισται να χρησιμοποιεί κάποια τεχνική «διαίρει και βασίλευε» για τον εντοπισμό του σχετικού υποσυνόλου των διαθέσιμων ανεξάρτητων μεταβλητών, το οποίο ενδείκνυται για την πραγματοποίηση ακριβέστερων προβλέψεων (διά της αντιμετώπισης των προϋποθέσεων εμφάνισης προκατάληψης-bias και overfitting) καθώς επίσης και για τη βελτίωση της υπολογιστικής αποτελεσματικότητας της διαδικασίας (μέσω της μείωσης των διαστάσεων του χώρου των παραμέτρων και συνεπάγωση των απαιτούμενων πόρων που απαιτούνται για τους υπολογισμούς). Στην τυπική εποπτευόμενη μάθηση, αυτό είναι γνωστό ως πρόβλημα επιλογής παραμέτρων και υπάρχουν διάφορες στρατηγικές για την επίλυσή του. Η πλέον δόκιμη στρατηγική, γνωστή ως προσέγγιση wrapper [390], συνίσταται στη δημιουργία διάφορων υποσυνόλων παραμέτρων και την αξιολόγησή τους εκτελώντας αλγόριθμους εκμάθησης και μετρώντας την ακρίβεια του μοντέλου που προκύπτει.

Για τις ανάγκες της τρέχουσας εργασίας, στην παραμετροποίηση του μηχανισμού προετοιμασίας των δεδομένων εισόδου ζητήθηκε να επιλεγεί το 10% των πιο σημαντικών

⁴⁹ Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα δέντρα αποφάσεων, τα οποία, υπό προϋποθέσεις, δύνανται να λειτουργήσουν με κατηγορικά δεδομένα χωρίς χρεία μετασχηματισμού

διαθέσιμων παραμέτρων και ως διαδικασία επιλογής προκρίθηκε μέθοδος βασισμένη στον αλγόριθμο LightGBM [391], [392].

3.3.4.2 «Εκπαίδευση» μοντέλων

3.3.4.2.1 Διαμοιρασμός δεδομένων για τις ανάγκες της εκπαίδευσης και επικύρωσης Δεδομένης της αυστηρά προσωποποιημένης προσέγγισης που ακολουθείται, τα δεδομένα καθενός από τους εμπλεκόμενους ασθενείς αντιμετωπίζονται ως ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων, επί καθενός εκ των οποίων εφαρμόζονται οι διαδικασίες εκπαίδευσης και επαλήθευσης των μοντέλων. Για κάθε υπό μελέτη υποκείμενο, τα δεδομένα που παρέχει το OHIO T1DM Dataset χωρίζονται σε Train και Test Data. Όπως παρατίθεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 10), τα Train Data χωρίζονται σε Δεδομένα Εκπαίδευσης και Δεδομένα Επαλήθευσης και Ταξινόμησης σε αναλογία 7:3. Τα Test Data κρατούνται απομονωμένα από τη διαδικασία εκπαίδευσης και επαλήθευσης για να χρησιμοποιηθούν ως δοκιμή «πραγματικού κόσμου/συνθηκών».

Πίνακας 10 Διαχωρισμός δεδομένων για τις ανάγκες εκπαίδευσης και επαλήθευσης

	Πηγή	Ποσοστό	Ονομασία Αναφοράς
Δεδομένα Εκπαίδευσης	OHIO T1DM Train Data	70%	TRAIN
Δεδομένα Επαλήθευσης και Ταξινόμησης		30%	HOLDOUT
Δεδομένα Δοκιμής σε Πραγματικές Συνθήκες	OHIO T1DM Test Data	100%	UNSEEN

Σχηματικά ο εν λόγω διαχωρισμός (Εικόνα 23):



Εικόνα 23 Διαχωρισμός δεδομένων για τις ανάγκες εκπαίδευσης και επαλήθευσης

3.3.4.2.2 Διασταυρούμενη Επικύρωση (Cross Validation)

Η Διασταυρούμενη Επικύρωση (ΔΕ) είναι μία ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος, η οποία παρέχει εκτίμηση για την ακρίβεια ενός μοντέλου Μηχανικής Μάθησης βοηθώντας στη σύγκριση και επιλογή βέλτιστων μοντέλων σε δεδομένα προγνωστικά προβλήματα. Διαθέτει εύκολα κατανοητό μηχανισμό λειτουργίας, είναι σχετικά απλή στην εφαρμογή της και οι εκτιμήσεις της έχουν γενικώς μικρή προκατάληψη (bias) σε σχέση με άλλες αντίστοιχες μεθόδους.

Η διαδικασία είναι η εξής: αρχικά επιλέγεται χαρακτηριστική παράμετρος k που αντιπροσωπεύει το πλήθος των ομάδων-«πτυχών» (folds) στις οποίες θα χωριστεί το σώμα των δεδομένων εισόδου (για το λόγο αυτό συχνά ονομάζεται k -fold ΔΕ). Στη συνέχεια λαμβάνει χώρα διαίρεση των δεδομένων σε k , περίπου ισομεγέθεις, πτυχές. Η πρώτη πτυχή αναλαμβάνει το ρόλο των δεδομένων επικύρωσης και το μοντέλο «εκπαιδεύεται» με βάση τις υπόλοιπες $k-1$ πτυχές. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται με το μέσο όρο των βαθμολογιών απόδοσης του μοντέλου για τις k δοκιμές που έλαβαν χώρα. Η επιλογή της παραμέτρου k είναι σημαντική, καθώς υπάρχει μια αντιστάθμιση (trade off) μεταξύ μεροληψίας (bias) -π.χ. υπερεκτίμηση της ακρίβειας ενός μοντέλου- και διακύμανσης (variance) που σχετίζεται με την επιλογή αυτή. Συνήθως επιλέγεται $k = 5$ ή $k = 10$, καθώς αυτές οι τιμές έχουν αποδειχθεί εμπειρικά ότι αποδίδουν εκτιμήσεις σφάλματος δοκιμής που δεν υπόκεινται ούτε σε υπερβολικά υψηλή προκατάληψη ούτε σε πολύ υψηλή διακύμανση [393], [394].

Για τους σκοπούς της τρέχουσας εργασίας επελέγη $k=10$ και η διαδικασία εφαρμόστηκε στα Δεδομένα Εκπαίδευσης, όπως αυτά περιγράφονται στην προηγούμενη παράγραφο (§3.3.4.2.1).

3.3.4.2.3 Διαθέσιμοι Αλγόριθμοι Μηχανικής Μάθησης

Στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 11), παρατίθενται οι αλγόριθμοι Μηχανικής Μάθησης, οι οποίοι είναι διαθέσιμοι στις διαδικασίες εκπαίδευσης και επαλήθευσης μοντέλων και χρησιμοποιήθηκαν στην πειραματική διερεύνηση και στην ανάπτυξη του λογισμικού της πλατφόρμας.

Πίνακας 11 Διαθέσιμοι Αλγόριθμοι Μηχανικής Μάθησης

Αλγόριθμος	Αναφορές
Linear Regression	[395], [396]
Lasso Regression	[397], [398]
Ridge Regression	[399], [400]
Elastic Net	[401], [402]
Least Angle Regression	[403]
Lasso Least Angle Regression	[403]
Orthogonal Matching Pursuit	[404]–[406]
Bayesian Ridge	[407]–[409]
Automatic Relevance Determination	[407], [409], [410]
Passive Aggressive Regressor	[411]
Random Sample Consensus	[412]–[414]
TheilSen Regressor	[415]–[417]
Huber Regressor	[418]
Kernel Ridge	[419]
Support Vector Regression	[407], [420], [421]
K Neighbors Regressor	[422]
Decision Tree Regressor	[423]
Random Forest Regressor	[424]
Extra Trees Regressor	[425]
AdaBoost Regressor	[426], [427]
Gradient Boosting Regressor	[428]–[430]
MLP Regressor	[431]
Extreme Gradient Boosting	[432]
Light Gradient Boosting Machine	[391]
CatBoost Regressor	[433], [434]

3.3.4.2.4 Ταξινόμηση και επιλογή μοντέλων με βάση την απόδοση

Για κάθε συνδυασμό υποκειμένου-χρονικού παραθύρου-ορίζοντα πρόβλεψης λαμβάνει χώρα δοκιμαστική εκπαίδευση με χρήση όλων των διαθέσιμων αλγορίθμων Μηχανικής Μάθησης και προκύπτει μια ταξινομημένη λίστα στον άξονα της διάστασης απόδοσης, όπως αυτή υπολογίζεται με βάση μια σειρά από μετρικές. Για την αυτοματοποιημένη εκτέλεση αυτής της διαδικασίας χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη PyCaret [435], μια βιβλιοθήκη ανοιχτού κώδικα, που αυτοματοποιεί ροές εργασίας μηχανικής μάθησης, διαχειρίζεται τη διαδικασία από άκρου εις άκρο, επιταχύνει σημαντικά τον πειραματικό κύκλο και διασφαλίζει την αποφυγή λαθών ή/και παραλείψεων.

Η κύρια μετρική που χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση, στο βαθμό που η επιθυμητή εκτίμηση θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη και την μαθηματική και την κλινική διάσταση της αποτελεσματικότητας των υπό εξέταση μοντέλων, είναι αυτή που εισάγεται στα πλαίσια αυτής της εργασίας (§4), η MADEX και η τετραγωνική της ρίζα (RMADEx). Στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 12), παρατίθεται παράδειγμα ταξινομημένου πίνακα για μία από τις περιπτώσεις που ερευνήθηκαν:

Πίνακας 12 Leaderboard αλγορίθμων
(υποκείμενο 559, χρονικό παράθυρο=30min, προβλεπτικός ορίζοντας=30min)

Model Name	MAE	MSE	RMSE	R2	RMSLE	MAPE	MADEX	RMADEX
Light Gradient Boosting Machine	1.70E+01	5.72E+02	2.39E+01	8.84E-01	0.1552	1.14E-01	6.39E+04	1.60E+02
Decision Tree Regressor	2.35E+01	1.15E+03	3.39E+01	7.66E-01	0.2196	1.57E-01	7.97E+05	7.37E+02
Lasso Least Angle Regression	1.79E+01	6.58E+02	2.56E+01	8.66E-01	0.1672	1.21E-01	1.41E+06	8.48E+02
Elastic Net	1.79E+01	6.59E+02	2.57E+01	8.66E-01	0.1673	1.21E-01	1.51E+06	8.74E+02
Lasso Regression	1.80E+01	6.59E+02	2.56E+01	8.66E-01	0.1675	1.21E-01	1.66E+06	9.08E+02
Bayesian Ridge	1.79E+01	6.64E+02	2.57E+01	8.65E-01	0.1677	1.20E-01	2.01E+06	9.59E+02
Orthogonal Matching Pursuit	1.92E+01	7.19E+02	2.68E+01	8.54E-01	0.1749	1.29E-01	2.38E+06	9.88E+02
K Neighbors Regressor	2.36E+01	1.16E+03	3.24E+01	7.67E-01	0.2053	1.58E-01	4.00E+06	1.07E+03
Linear Regression	1.77E+01	6.59E+02	2.56E+01	8.66E-01	0.1687	1.19E-01	1.92E+07	1.86E+03
Ridge Regression	1.78E+01	6.60E+02	2.57E+01	8.66E-01	0.1695	1.19E-01	1.70E+07	1.87E+03
Dummy Regressor	5.76E+01	4.92E+03	7.02E+01	-5.00E-04	0.4426	4.32E-01	7.41E+07	8.33E+03
Huber Regressor	1.82E+01	7.59E+02	2.74E+01	8.46E-01	0.1851	1.17E-01	8.80E+08	1.04E+04
Passive Aggressive Regressor	3.94E+01	5.88E+03	6.44E+01	-1.81E-01	0.297	2.40E-01	3.10E+57	1.76E+28

3.4 Αποτελέσματα

3.4.1 Πίνακας Αποτελεσμάτων

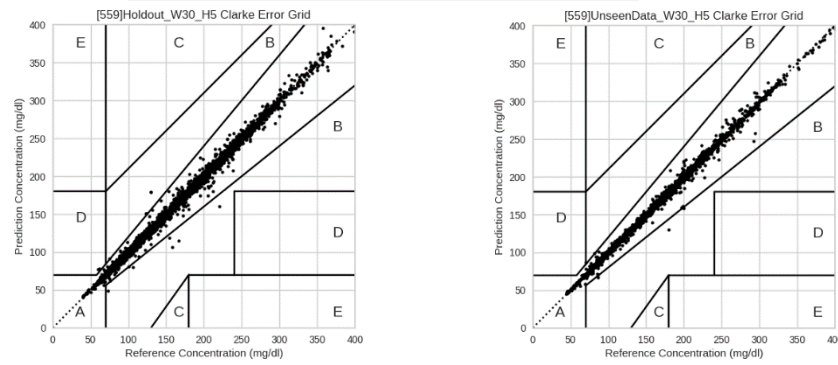
Πίνακας 13 Αποτελέσματα Μοντελοποίησης Μηχανικής Μάθησης

Id	Model name	Parameters				HoldOut							Unseen						
		gap corrections	ohio _no	Win dow	prediction _horizon	RMSE	RMADEX	CEGA					RMSE	RMADEX	CEGA				
								A	B	C	D	E			A	B	C	D	E
IN-36	LGBMRegressor	TRUE	591	12	12	31.58295814	13582.39874	2291	746	3	127	2	34.516792	131.66769	1640	888	4	156	1
IN-35	LGBMRegressor	TRUE	591	12	6	22.03088112	412.0513896	2680	421	0	89	0	22.842284	74.767549	2162	434	1	110	0
IN-34	LinearRegression	TRUE	591	12	1	5.273753678	5.994492648	3194	12	0	2	0	5.127239	9.876058	2713	6	0	3	0
IN-33	LGBMRegressor	TRUE	591	6	12	35.35810148	1513.264527	2093	950	7	137	3	33.78194129	155.6775065	1680	872	3	152	0
IN-32	LGBMRegressor	TRUE	591	6	6	23.25661482	635.4211826	2637	472	1	102	0	22.34938644	73.14881861	2199	412	1	113	0
IN-31	LinearRegression	TRUE	591	6	1	5.441582499	8.769060558	3214	16	0	0	0	5.219659059	10.33593066	2730	7	0	3	0
IN-30	LGBMRegressor	TRUE	588	12	12	26.21035476	99.94270315	2962	690	1	68	0	32.126441	339.698351	2120	559	2	39	0
IN-29	LGBMRegressor	TRUE	588	12	6	18.82246334	43.17347587	3376	328	0	35	0	19.999999	75.004626	2507	223	0	8	0
IN-28	Lasso	TRUE	588	12	1	5.083896597	5.468105398	3741	12	0	1	0	3.988407	4.400459	2572	1	0	0	0
IN-27	LGBMRegressor	TRUE	588	6	12	30.60137227	1093.050143	2835	831	4	68	1	31.91704759	285.4642021	2093	605	1	39	0
IN-26	LGBMRegressor	TRUE	588	6	6	21.20573386	77.89977729	3254	466	2	35	0	19.87029877	48.94058538	2529	222	0	5	0
IN-25	LassoLars	TRUE	588	6	1	5.605160477	72.76915762	3760	9	0	3	0	3.992377356	4.427093352	2770	1	0	0	0
IN-24	LGBMRegressor	TRUE	575	12	12	29.71231111	480.4428223	2324	841	0	237	0	39.459419	1958.648167	1581	725	8	181	0
IN-23	LGBMRegressor	TRUE	575	12	6	18.77933942	135.7081152	2977	370	0	95	0	24.143114	698.318567	2156	313	0	50	0
IN-22	LGBMRegressor	TRUE	575	12	1	6.391120284	22.11213187	3454	19	0	2	0	7.171612	13.074304	2520	17	0	2	0
IN-21	LGBMRegressor	TRUE	575	6	12	33.02917009	563.0977546	2242	958	5	236	1	37.94539885	4661.603924	1660	685	8	166	0
IN-20	LGBMRegressor	TRUE	575	6	6	20.3055566	163.2766324	2981	418	0	82	0	24.07637126	592.6412287	2199	306	1	37	0
IN-19	LGBMRegressor	TRUE	575	6	1	6.281312867	64.66659654	3496	13	0	5	0	6.19819399	10.14085125	2550	12	0	1	0
IN-18	LGBMRegressor	TRUE	570	12	12	22.3119937	49.86054155	2732	398	0	50	0	29.37070172	159.763193	2274	362	0	14	0
IN-17	LGBMRegressor	TRUE	570	12	6	15.16110484	32.16114431	3021	153	1	34	0	17.68941239	48.96907966	2553	115	0	6	0
IN-16	LinearRegression	TRUE	570	12	1	3.763368086	4.00544555	3227	5	0	1	0	4.187403957	17.41350095	2692	1	0	1	0
IN-15	LGBMRegressor	TRUE	570	6	12	25.54128358	111.3385554	2685	455	2	67	0	28.85069786	232.7188415	2326	334	0	14	0
IN-14	LGBMRegressor	TRUE	570	6	6	17.00716764	38.9733994	3008	199	1	30	0	17.23348639	49.93084328	2592	100	0	6	0
IN-13	BayesianRidge	TRUE	570	6	1	3.946761571	3.949646645	3255	6	0	1	0	3.708856694	4.877002499	2717	1	0	0	0
IN-12	LGBMRegressor	TRUE	563	12	12	24.14678279	57.63357704	2792	662	5	100	0	32.076507	523.601076	1933	541	2	47	0
IN-11	LGBMRegressor	TRUE	563	12	6	15.1670201	29.47109123	3331	209	0	39	0	19.948258	136.627886	2317	201	1	16	0

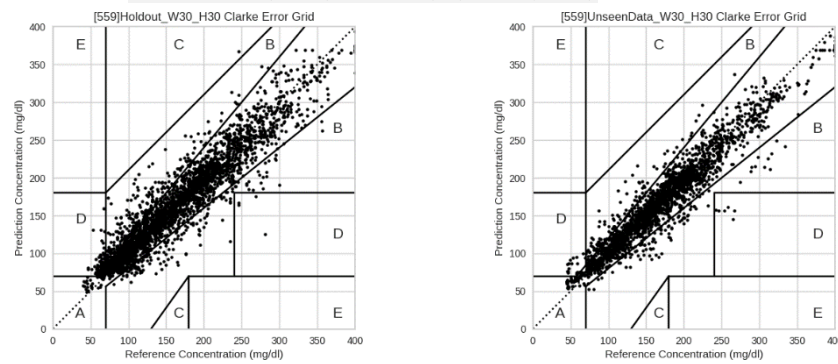
Model		Parameters				HoldOut							Unseen						
Id	name	gap corrections	ohio_no	Win dow	prediction horizon	RMSE	RMADEX	CEGA					RMSE	RMADEX	CEGA				
								A	B	C	D	E			A	B	C	D	E
IN-10	ElasticNet	TRUE	563	12	1	3.522614839	3.916849615	3591	4	0	0	0	5.401479	10.385845	2532	13	0	0	0
IN-9	LGBMRegressor	TRUE	563	6	12	26.07449212	460.8024895	2726	768	0	85	0	31.55566216	670.7196151	1944	542	1	48	0
IN-8	LGBMRegressor	TRUE	563	6	6	15.532041	38.19727598	3327	229	0	41	1	19.40997208	161.6173459	2331	198	1	17	0
IN-7	LassoLars	TRUE	563	6	1	3.500624268	3.814390103	3611	4	0	0	0	5.409828967	11.18921354	2544	13	0	0	0
IN-5	LGBMRegressor	TRUE	559	12	6	21.46293741	61.82180331	2630	378	0	64	0	20.82692017	107.8618432	2097	215	0	41	0
IN-4	ElasticNet	TRUE	559	12	1	5.643386268	25.17670306	3110	7	0	2	0	4.182677576	5.603588035	2394	3	0	1	0
IN-3	LGBMRegressor	TRUE	559	6	12	40.32295625	1540.366959	1949	945	1	167	0	34.74426782	541.7234175	1733	519	6	91	4
IN-2	LGBMRegressor	TRUE	559	6	6	22.81269069	154.6024484	2644	403	1	80	0	19.47669973	77.01037443	2173	209	0	25	0
IN-1	LassoLars	TRUE	559	6	1	5.17369478	6.523990542	3162	11	0	2	0	4.103063435	5.570032973	2447	4	0	1	0

3.4.2 CEGA Grids

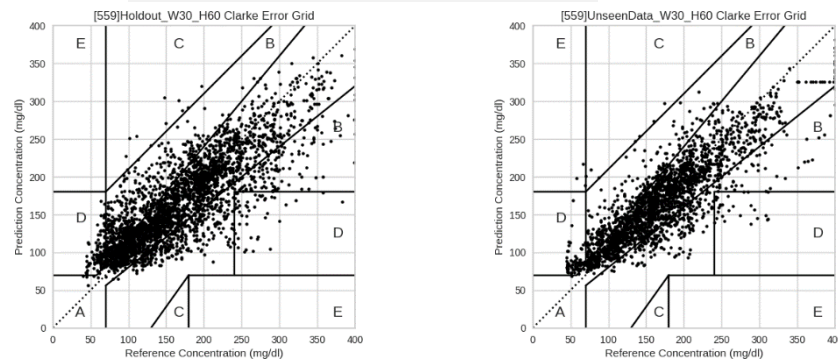
3.4.2.1 Ασθ⁵⁰:: 559, Χρ.Παρ⁵¹:: 30', Οριζ⁵²:: 5' (IN-1)



3.4.2.2 Ασθ:: 559, Χρ.Παρ.: 30', Οριζ.: 30' (IN-2)



3.4.2.3 Ασθ:: 559, Χρ.Παρ.: 30', Οριζ.: 60' (IN-3)

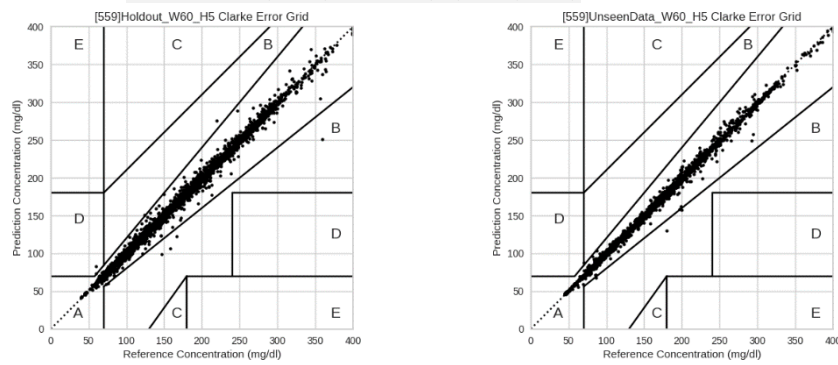


⁵⁰ Ασθενής

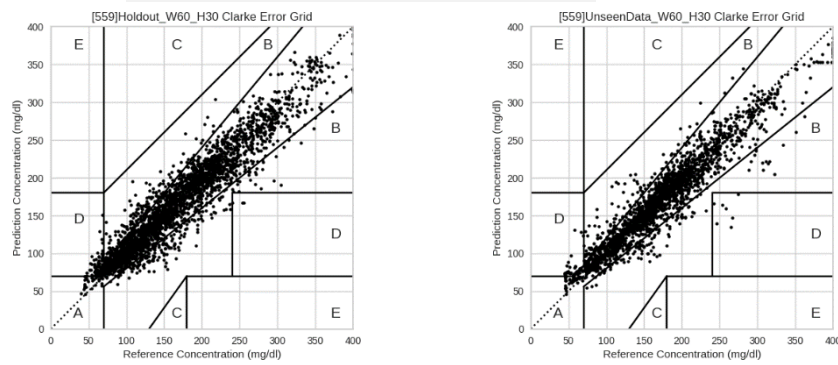
⁵¹ Χρονικό Παράθυρο (σε λεπτά)

⁵² Οριζοντας Πρόβλεψης (σε λεπτά)

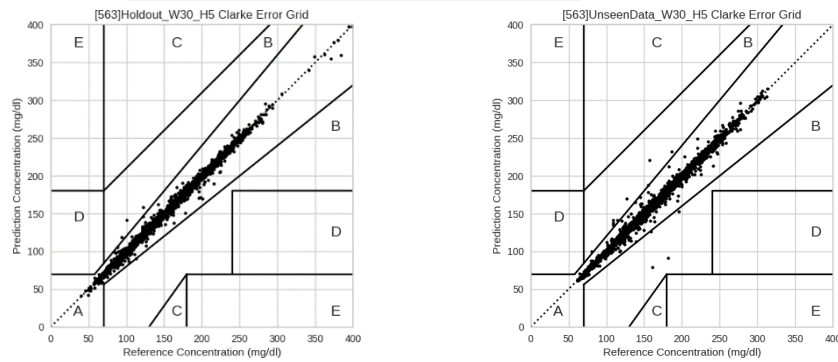
3.4.2.4 Ασθ.: 559, Χρ.Παρ.: 60', Οριζ.: 5' (IN-4)



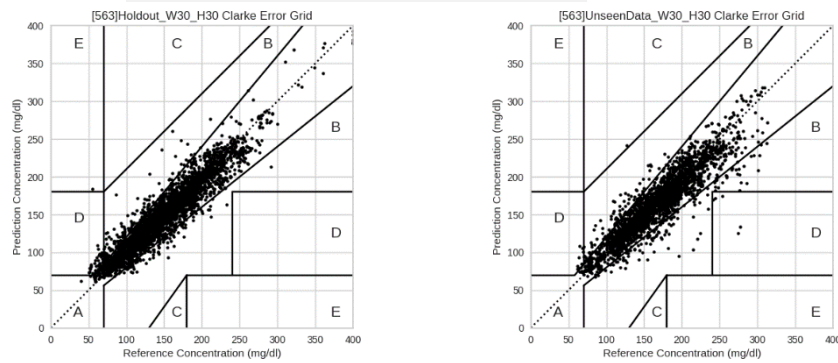
3.4.2.5 Ασθ.: 559, Χρ.Παρ.: 60', Οριζ.: 30' (IN-5)



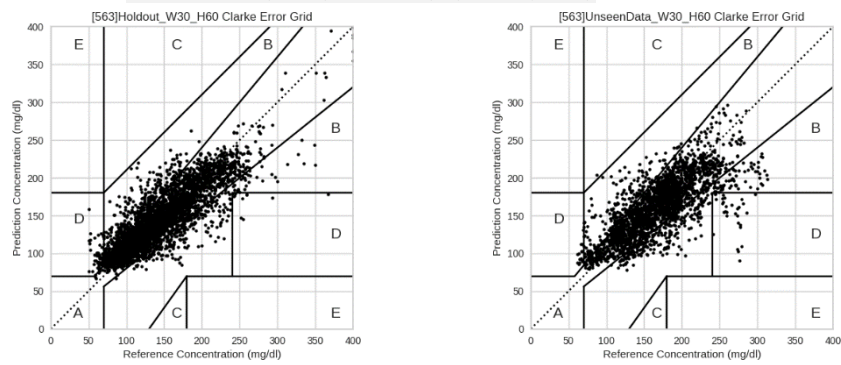
3.4.2.6 Ασθ.: 563, Χρ.Παρ.: 30', Οριζ.: 5' (IN-7)



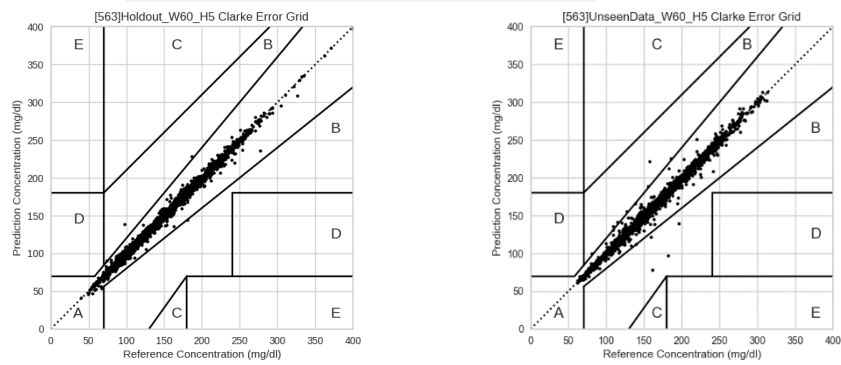
3.4.2.7 Ασθ.: 563, Χρ.Παρ.: 30', Οριζ.: 30' (IN-8)



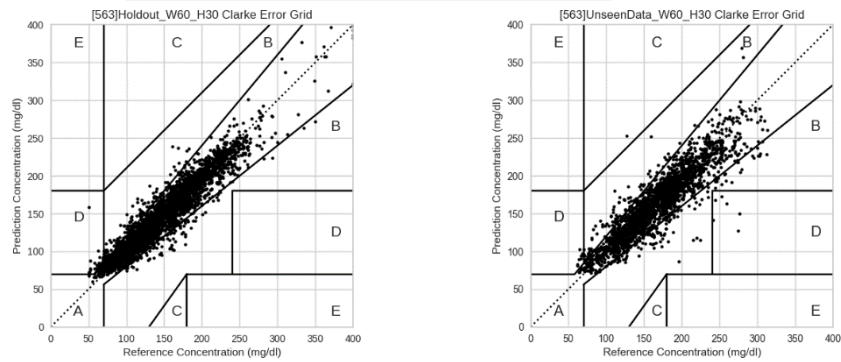
3.4.2.8 Ασθ.: 563, Χρ.Παρ.: 30', Οριζ.: 60' (IN-9)



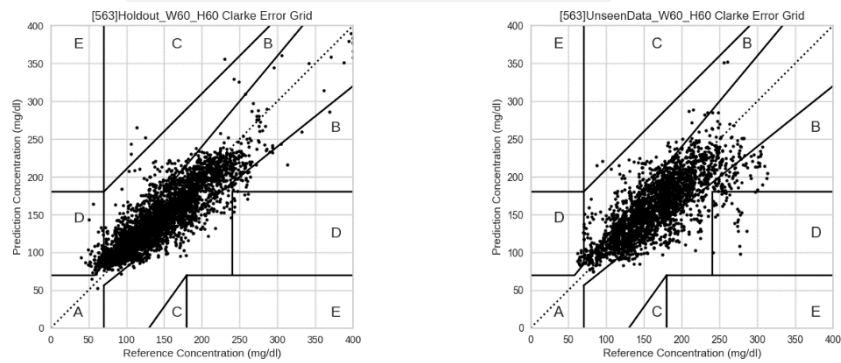
3.4.2.9 Ασθ.: 563, Χρ.Παρ.: 60', Οριζ.: 5' (IN-10)



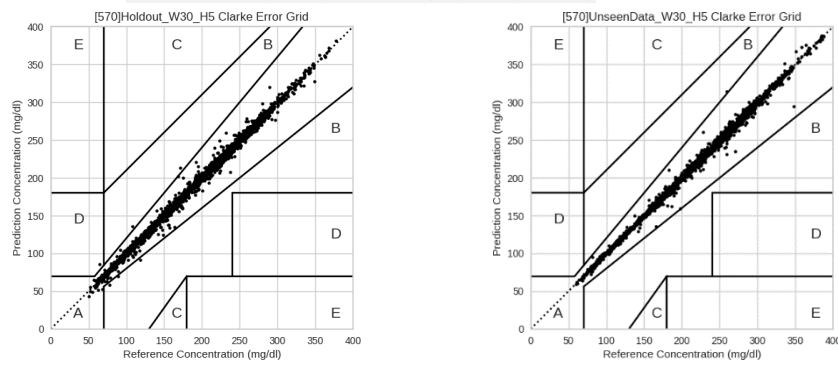
3.4.2.10 Ασθ.: 563, Χρ.Παρ.: 60', Οριζ.: 30' (IN-11)



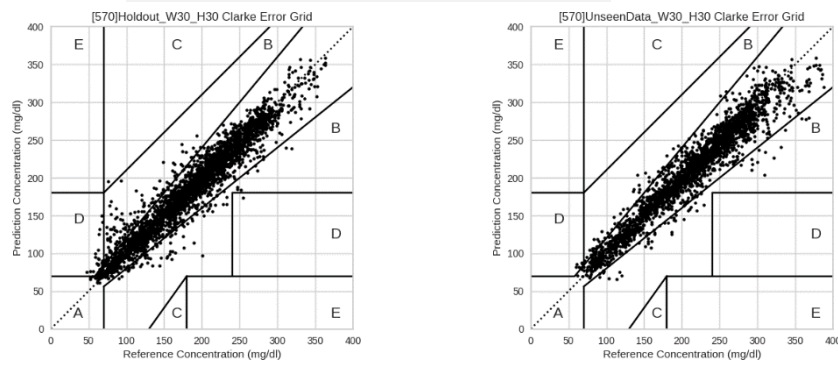
3.4.2.11 Ασθ.: 563, Χρ.Παρ.: 60', Οριζ.: 60' (IN-12)



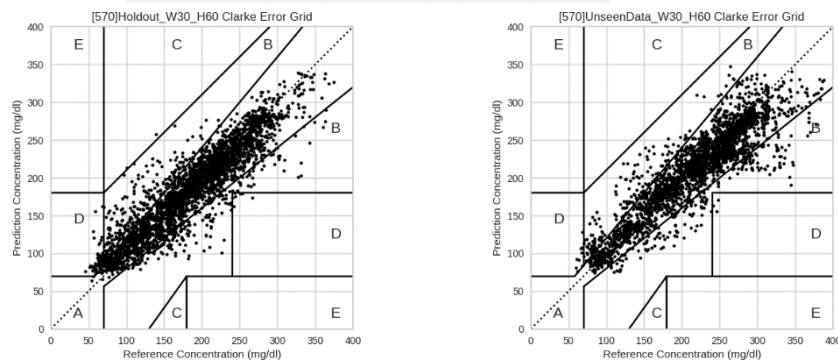
3.4.2.12 Ασθ.: 590, Χρ.Παρ.: 30', Οριζ.: 5' (IN-13)



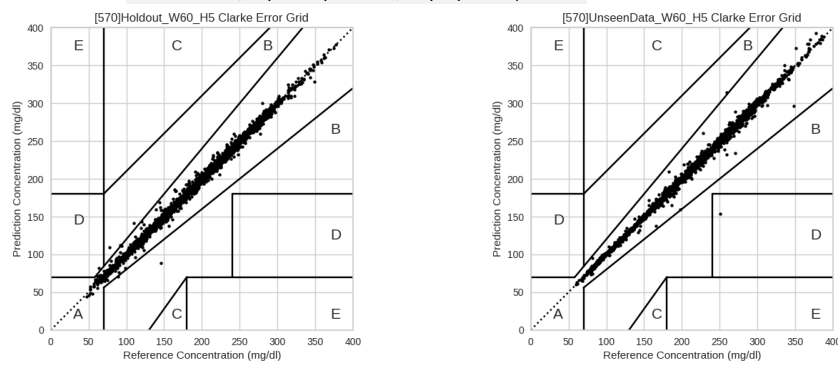
3.4.2.13 Ασθ.: 570, Χρ.Παρ.: 30', Οριζ.: 30' (IN-14)



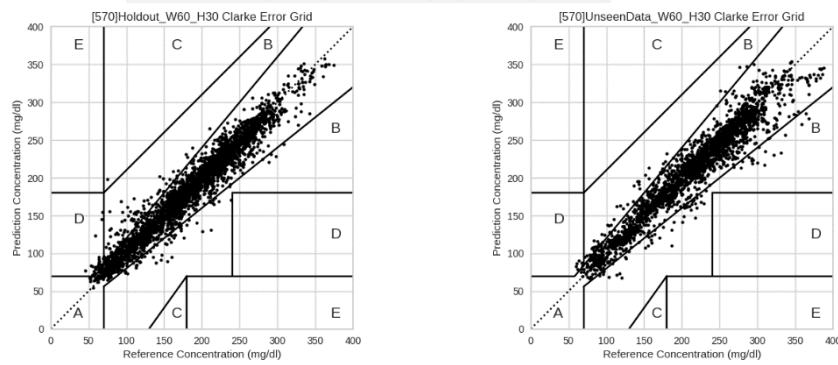
3.4.2.14 Ασθ.: 570, Χρ.Παρ.: 30', Οριζ.: 60' (IN-15)



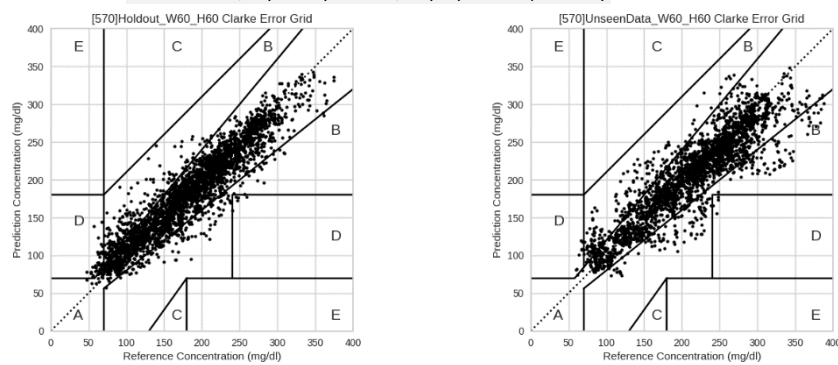
3.4.2.15 Ασθ.: 570, Χρ.Παρ.: 60', Οριζ.: 5' (IN-16)



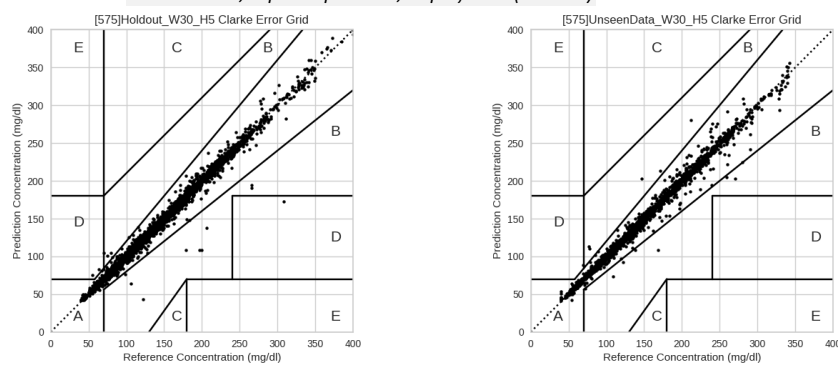
3.4.2.16 Ασθ.: 570, Χρ.Παρ.: 60', Οριζ.: 30' (IN-17)



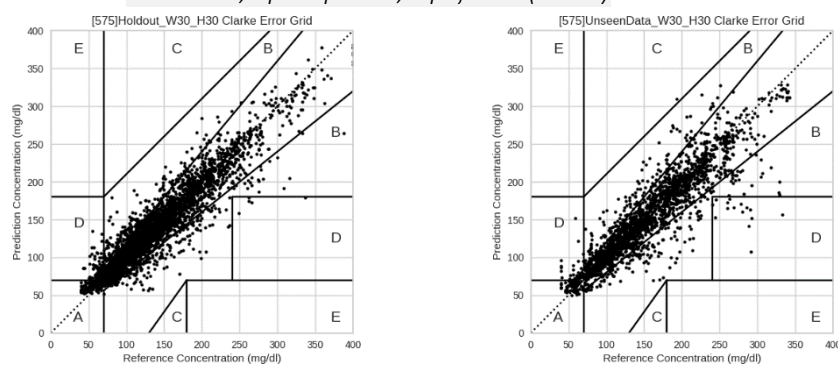
3.4.2.17 Ασθ.: 570, Χρ.Παρ.: 60', Οριζ.: 60' (IN-18)



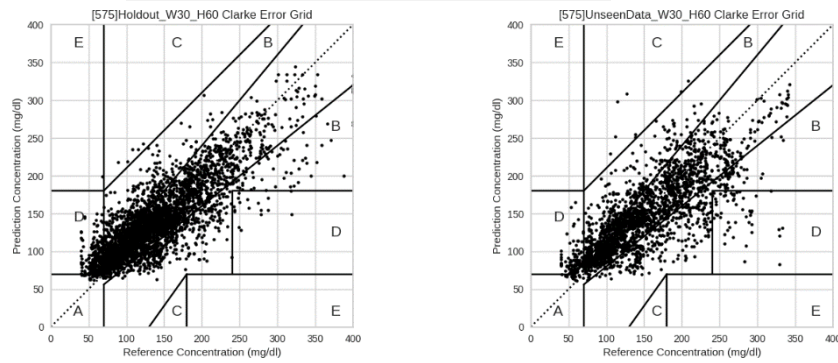
3.4.2.18 Ασθ.: 575, Χρ.Παρ.: 30', Οριζ.: 5' (IN-19)



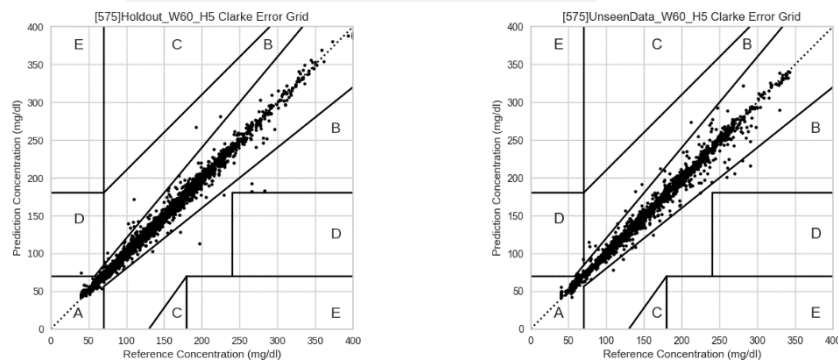
3.4.2.19 Ασθ.: 575, Χρ.Παρ.: 30', Οριζ.: 30' (IN-20)



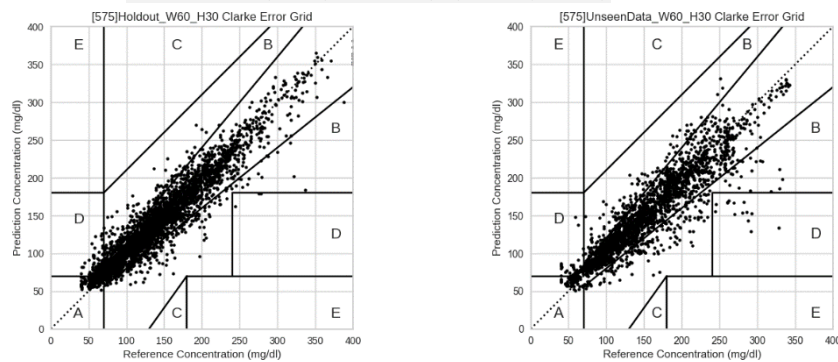
3.4.2.20 Ασθ.: 575, Χρ.Παρ.: 30', Οριζ.: 60' (IN-21)



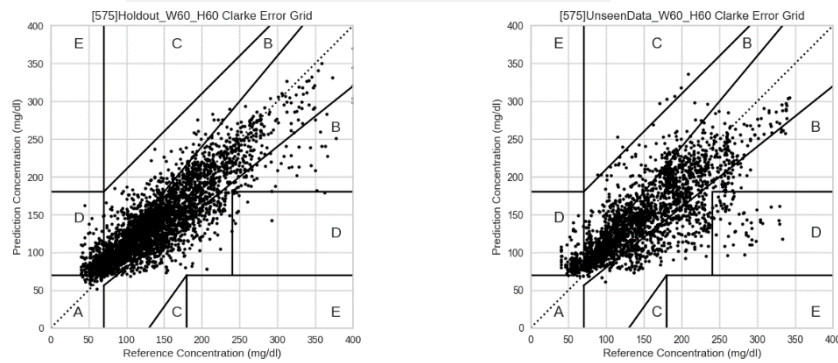
3.4.2.21 Ασθ.: 575, Χρ.Παρ.: 60', Οριζ.: 5' (IN-22)



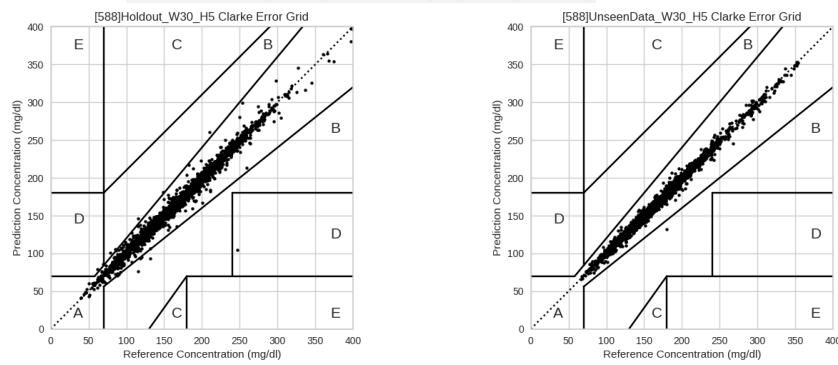
3.4.2.22 Ασθ.: 575, Χρ.Παρ.: 60', Οριζ.: 30' (IN-23)



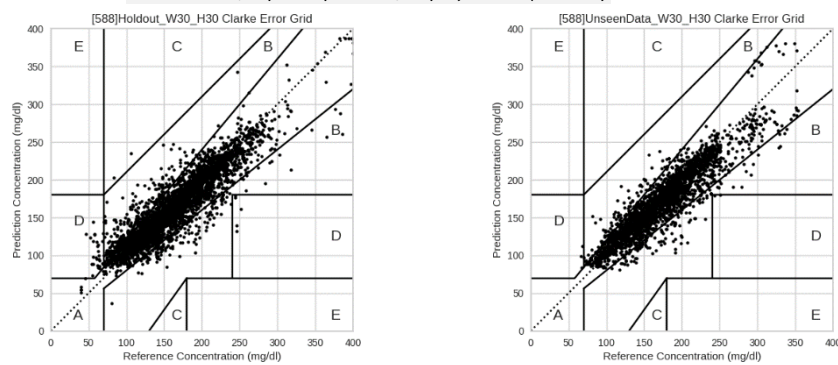
3.4.2.23 Ασθ.: 575, Χρ.Παρ.: 60', Οριζ.: 60' (IN-24)



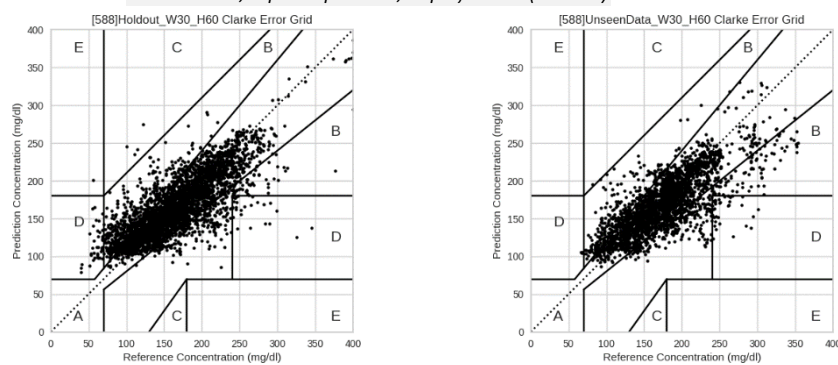
3.4.2.24 Ασθ.: 588, Χρ.Παρ.: 30', Οριζ.: 5' (IN-25)



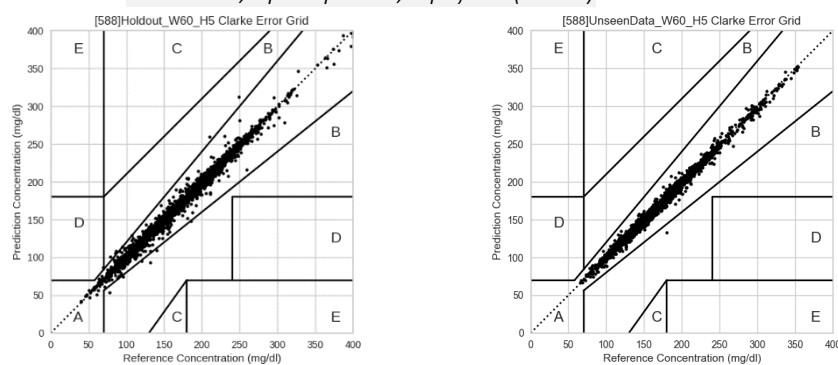
3.4.2.25 Ασθ.: 588, Χρ.Παρ.: 30', Οριζ.: 30' (IN-26)



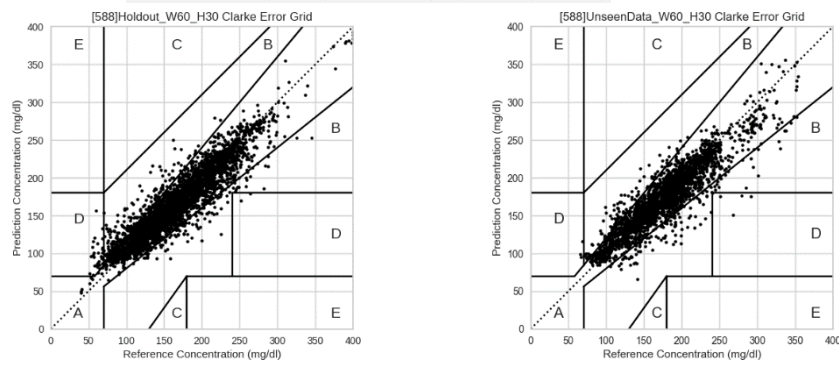
3.4.2.26 Ασθ.: 588, Χρ.Παρ.: 30', Οριζ.: 60' (IN-27)



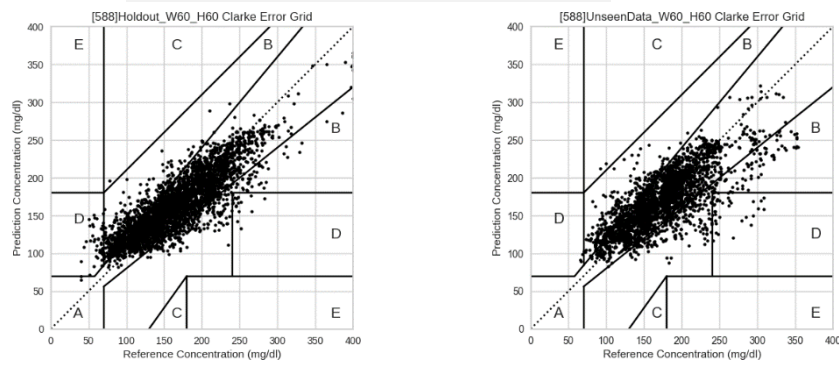
3.4.2.27 Ασθ.: 588, Χρ.Παρ.: 60', Οριζ.: 5' (IN-28)



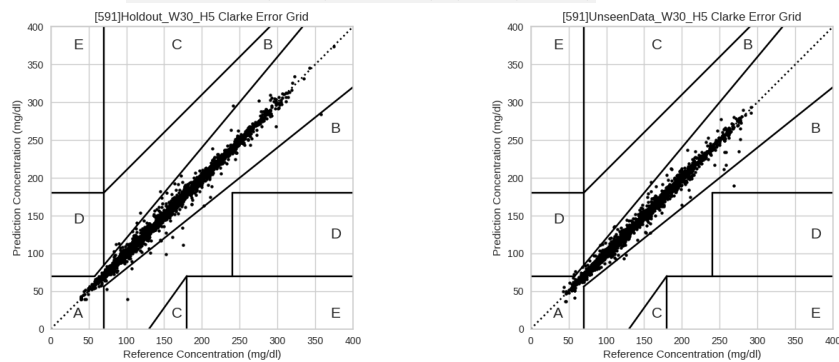
3.4.2.28 Ασθ.: 588, Χρ.Παρ.: 60', Οριζ.: 30' (IN-29)



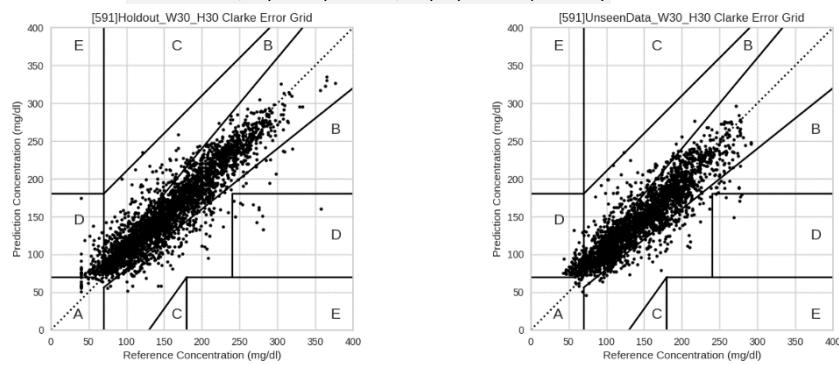
3.4.2.29 Ασθ.: 588, Χρ.Παρ.: 60', Οριζ.: 60' (IN-30)



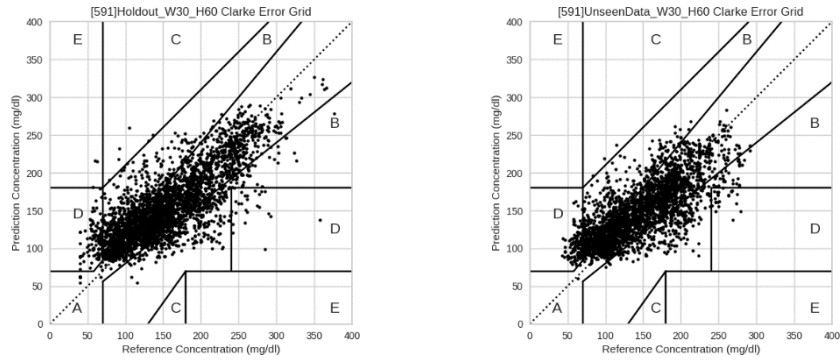
3.4.2.30 Ασθ.: 591, Χρ.Παρ.: 30', Οριζ.: 5' (IN-31)



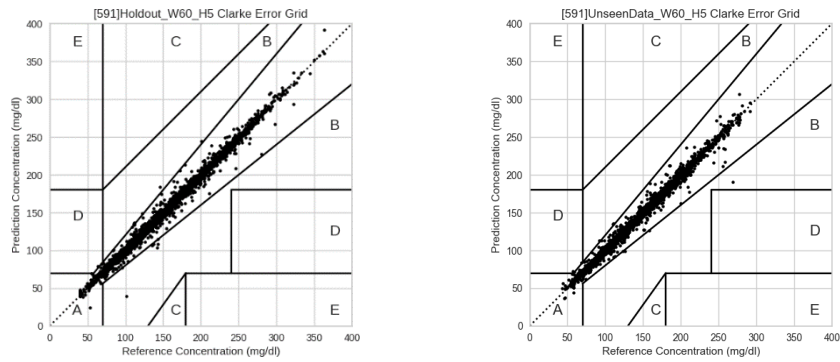
3.4.2.31 Ασθ.: 591, Χρ.Παρ.: 30', Οριζ.: 30' (IN-32)



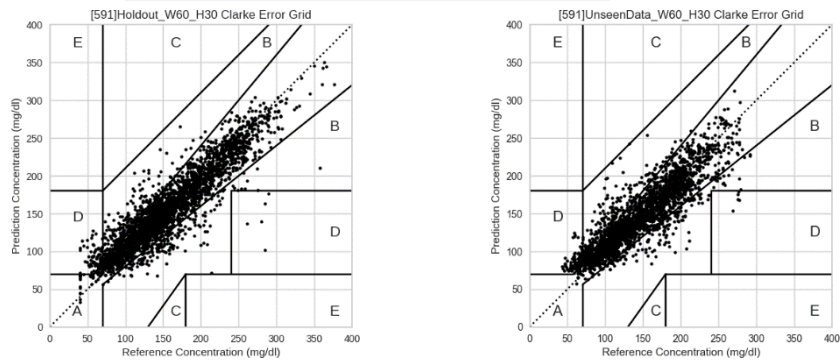
3.4.2.32 Ασθ.: 591, Χρ.Παρ.: 30', Οριζ.: 60' (IN-33)



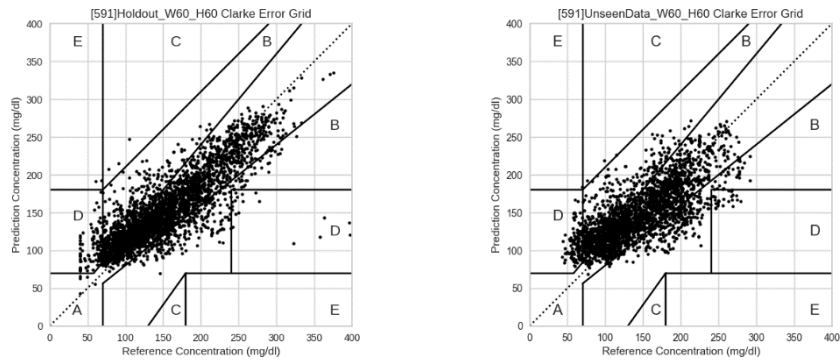
3.4.2.33 Ασθ.: 591, Χρ.Παρ.: 60', Οριζ.: 5' (IN-34)



3.4.2.34 Ασθ.: 591, Χρ.Παρ.: 60', Οριζ.: 30' (IN-35)



3.4.2.35 Ασθ.: 591, Χρ.Παρ.: 60', Οριζ.: 60' (IN-36)



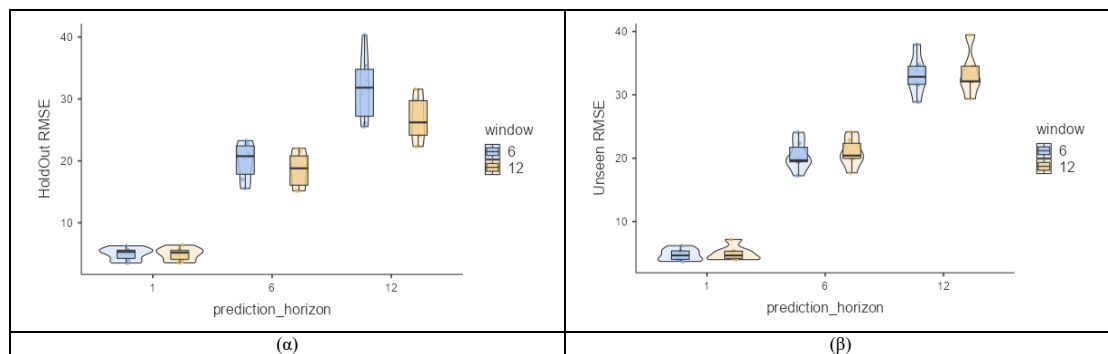
3.5 Στατιστική Ανάλυση Αποτελεσμάτων, Συμπεράσματα & Συζήτηση

Τα βασικά συμπεράσματα που προκύπτουν από την ανάλυση και την πειραματική διαδικασία που έλαβε χώρα στα πλαίσια του τρέχοντος κεφαλαίου είναι τα εξής:

- Η μελέτη των αποτελεσμάτων (Πίνακας 13), παρέχει σαφείς ενδείξεις πως η διαδικασία αυτοματοποιημένης ανεξάρτητης και σε αντικειμενική βάση επιλογής παραμέτρων και μοντέλων για κάθε υποκειμένο ξεχωριστά καταλήγει σε διαφορετικά αποτελέσματα όχι μόνο μεταξύ διαφορετικών ατόμων αλλά και για το ίδιο το άτομο όταν επιλεγούν διαφορετικά ζεύγη χρονικού παραθύρου – προβλεπτικού ορίζοντα. Το συγκεκριμένο εύρημα αποτελεί σαφή ένδειξη σε επίρρωση της υπόθεσης αναγκαιότητας της προσωποποιημένης προσέγγισης για τη διασφάλιση της κλινικής αξίας του μοντέλου.
- Η μετρούμενη απόδοση των μοντέλων (Πίνακας 14, Εικόνα 24) που δημιουργήθηκαν με βάση την προτεινόμενη ακολουθούμενη προσέγγιση είναι συγκρίσιμη με τα αναφερόμενα στη σχετική βιβλιογραφία μοντέλα. Παρατηρούμε, ως αναμενόμενα, την ακρίβεια της πρόβλεψης να μειώνεται σε ευθεία αναλογία με τον προβλεπτικό ορίζοντα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός της οριακά ασήμαντης διαφοράς μεταξύ των χρονικών παραθύρων έξι και δώδεκα βημάτων (30' και 60', αντίστοιχα), ειδικά στα δεδομένα Δοκιμής σε Πραγματικές Συνθήκες.

Πίνακας 14 Περιγραφικά στατιστικά αποτελεσμάτων (α. «w»: Χρονικό Παράθυρο, β. «rh»: Προβλεπτικός Ορίζοντας - σε βήματα των 5')

	w ^α	rh ^β	95% CI		Median	SD	Minimum	Maximum
			Lower	Upper				
HoldOut RMSE (Δεδομένα Επαλήθευσης)	6	1	4.15	5.84	5.31	1.057	3.50	6.28
		6	17.52	22.52	20.76	3.130	15.53	23.26
		12	27.29	36.35	31.82	5.660	25.54	40.32
	12	1	4.06	5.83	5.18	1.107	3.52	6.39
		6	16.21	20.93	18.80	2.955	15.16	22.03
		12	23.43	30.16	26.21	3.837	22.31	31.58
Unseen RMSE (Δεδομένα Δοκιμής σε Πραγματικές Συνθήκες)	6	1	3.99	5.56	4.66	0.983	3.71	6.20
		6	18.46	22.34	19.67	2.427	17.23	24.08
		12	30.64	35.62	32.85	3.114	28.85	37.95
	12	1	4.05	5.97	4.66	1.204	3.99	7.17
		6	19.07	22.74	20.41	2.294	17.69	24.14
		12	30.19	36.83	32.13	3.792	29.37	39.46



Εικόνα 24 Συγκριτικά γραφήματα (box plots) απόδοσης μοντέλων για διαφορετικά χρονικά παράθυρα και προβλεπτικούς ορίζοντες. (α) Δεδομένα Επαλήθευσης (β) Δεδομένα Δοκιμής σε Πραγματικές Συνθήκες

4 Mean Adjusted Exponent (MADEX): συνδυάζοντας κοινές μετρήσεις σφάλματος με κλινικές γνώσεις σε έναν μόνο μαθηματικό τύπο για καλύτερη σύγκριση και αξιολόγηση μοντέλων

4.1 Γενικά

Μια κρίσιμη πτυχή στην ανάπτυξη αλγορίθμων μηχανικής μάθησης (ή οποιουδήποτε τύπου προγνωστικών μοντέλων) είναι η σύγκριση διαφορετικών υποψηφίων αλγορίθμων/μοντέλων με βάση κριτήρια αξιολόγησης που μετρούν την ακρίβεια και την πρακτική τους αξία όσον αφορά την επιτυχή καταγραφή της πολυπλοκότητας του υποκείμενου προβλήματος και τη γενίκευση σε ένα ευρύ φάσμα πραγματικών σεναρίων. Στον τομέα του σακχαρώδη διαβήτη, οι τεχνικές μηχανικής μάθησης χρησιμοποιούνται ευρέως στην πρόβλεψη μελλοντικών τιμών συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα, προκειμένου να βοηθήσουν τον ασθενή να αποφύγει αποκλίσεις από το εύρος των φυσιολογικών τιμών συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα και τις συνέπειες των αποκλίσεων αυτών (§1.4.2 Σημασία της ομοιόστασης της γλυκόζης). Κοινός παρονομαστής κάθε σχετικής ερευνητικής προσπάθειας είναι η ανάγκη για αξιόπιστες μετρήσεις που διευκολύνουν την απόλυτη και σχετική/συγκριτική αξιολόγηση των υπό εξέταση μοντέλων και διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη ροή εργασίας κατάρτισης-αξιολόγησης των αλγορίθμων.

Στη σχετική βιβλιογραφία, παρατηρεί κανείς διάφορους συνδυασμούς μαθηματικών/στατιστικών και κλινικών κριτηρίων αξιολόγησης. Ωστόσο, παρατηρεί επίσης την προφανή έλλειψη μιας ομοιόμορφα υιοθετημένης μέτρησης αξιολόγησης που θα μπορούσε να συνδυάσει τη σαφήνεια και τον άμεσο συγκριτικό χαρακτήρα των στατιστικών μαθηματικών τύπων που λαμβάνουν υπόψη το μαθηματικό σφάλμα πρόβλεψης (π.χ. το RMSE) με τις κλινικές γνώσεις και την οπτική-ποιοτική προσέγγιση των εργαλείων κλινικής αξιολόγησης (π.χ. EGA Clarke). Οι ευρέως χρησιμοποιούμενες μαθηματικές μετρήσεις αξιολόγησης, γενικές από τη φύση τους, δεν λαμβάνουν δεόντως υπόψη τις κλινικές επιπτώσεις των αποτελεσμάτων. Αντίθετα, τα εργαλεία κλινικής αξιολόγησης, όπως οι αναλύσεις πλέγματος σφαλμάτων και οι συγκρίσεις εμπειρογνομόνων, δεν προωθούν την εύκολη σύγκριση μεταξύ των εξεταζόμενων μεθόδων.

Η μετρική Mean Adjusted Exponent (MADEX), που προτείνεται σε αυτήν τη διατριβή, φιλοδοξεί να καλύψει αυτήν την ανάγκη παρέχοντας ένα εργαλείο επικύρωσης (validation) βασισμένο σε έναν εύκολο στην εφαρμογή μαθηματικό τύπο που ενσωματώνει ρυθμιζόμενες παραμέτρους με κλινική σημασία, επιτυγχάνοντας το συνδυασμό του αριθμητικού σφάλματος με το κλινικό πλαίσιο, μια ιδιότητα η οποία, απ' όσο γνωρίζουμε, δεν έχει ακόμη προταθεί στη σχετική βιβλιογραφία.

4.2 Υφιστάμενες και ευρέως χρησιμοποιούμενες μέθοδοι

Οι Woldaregay et al. [231] διεξήγαγαν μια περιεκτική ανασκόπηση βιβλιογραφίας σχετικά με τις στρατηγικές/τεχνικές μοντελοποίησης μηχανικής μάθησης. Ανέφεραν ότι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα εργαλεία αξιολόγησης των επιδόσεων πρόβλεψης/μοντελοποίησης, που αντιπροσωπεύουν το 80% των μελετών που περιλαμβάνονται, ήταν η Ρίζα του Μέσου Τετραγωνικού Σφάλματος (Root Mean Squared Error – RMSE), η Ανάλυση Πλέγματος Σφάλματος Clarke, ο Συντελεστής Συσχέτισης (Correlation Coefficient), το Χρονικό Κέρδος,

με ποσοστά χρήσης στην υπό διερεύνηση βιβλιογραφία 36%, 19%, 12% και 8% αντίστοιχα[231].

Το μέσο απόλυτο σφάλμα (Mean Absolute Error-MAE) (Εξ. 25) είναι ένας αριθμητικός μέσος όρος των απόλυτων σφαλμάτων $|e_i| = |y_i - \hat{y}|$ όπου \hat{y} είναι η πρόβλεψη και y_i η πραγματική τιμή.

$$MAE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |y_i - \hat{y}| \quad (Εξ. 25)$$

Η Ρίζα του Μέσου Τετραγωνικού Σφάλματος (Root Mean Squared Error – RMSE) (Εξ. 27) μετρά το μέσο σφάλμα που εκτελείται από το μοντέλο στην πρόβλεψη του αποτελέσματος μιας παρατήρησης. Το RMSE είναι η τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος (Mean Squared Error– MSE) (Εξ. 26), ήτοι η μέση τετραγωνική διαφορά μεταξύ των πραγματικών και των προβλεπόμενων τιμών.

$$MSE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y})^2 \quad (Εξ. 26)$$

$$RMSE = \sqrt{MSE} \quad (Εξ. 27)$$

Ο συντελεστής συσχέτισης (Pearson's r) μετρά τη γραμμική συσχέτιση (Εξ. 28) μεταξύ της πρόβλεψης (\hat{Y}) και των πραγματικών συνόλων δεδομένων τιμών (Y) (σ : τυπική απόκλιση).

$$\rho_{Y,\hat{Y}} = \frac{cov(Y,\hat{Y})}{\sigma_Y \sigma_{\hat{Y}}} \quad (Εξ. 28)$$

Η ανάλυση Clarke (Clarke Error Grid Analysis – C-EGA) παρουσιάστηκε το 1987 ως μέσο ποσοτικοποίησης και οπτικής απεικόνισης της κλινικής ακρίβειας των εκτιμήσεων της πραγματικής γλυκόζης στο αίμα σε σύγκριση με την τιμή που λαμβάνεται από τις συσκευές μέτρησης [436]. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της κλινικής ακρίβειας των εκτιμήσεων γλυκόζης στο αίμα σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς. Τελικά, η C-EGA έγινε αποδεκτή ως ένα από τα "χρυσά πρότυπα" για τον προσδιορισμό της ακρίβειας των μετρήσεων και των προβλέψεων γλυκόζης στο αίμα. Το EGA είναι ένα γράφημα διασποράς (scatter-plot) των προβλέψεων/μετρήσεων σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές αναφοράς. Ένα πλέγμα αναλύει ένα την επιφάνεια του γραφήματος σε πέντε περιοχές: Α) τιμές εντός του 20% του αισθητήρα αναφοράς, Β) σημεία που βρίσκονται εκτός του 20%, αλλά δεν θα οδηγούσαν σε ακατάλληλη θεραπεία C) σημεία που οδηγούν σε περιττή θεραπεία, D) σημεία που υποδεικνύουν δυνητικά επικίνδυνη αποτυχία ανίχνευσης υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας και Ε) σημεία που θα μπερδεύαν τη θεραπεία της υπογλυκαιμίας για υπεργλυκαιμία και αντίστροφα. Αργότερα, μια άλλη παρόμοια προσέγγιση, που δημοσιεύθηκε τον Αύγουστο του 2000[437], το πλέγμα σφάλματος συναίνεσης (επίσης γνωστό ως πλέγμα σφάλματος Parkes), παρουσίασε ένα ενισχυμένο εργαλείο που χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο από τους κατασκευαστές συσκευών σε κλινικές μελέτες.

4.3 Mean Adjusted Exponent (MADEX)

Η προσθήκη κλινικής σημασίας στη μαθηματική αναπαράσταση της συνάρτησης σφάλματος μπορεί να επιτευχθεί με την εφαρμογή διαφορετικών βαρών με βάση την κλινική σημασία του σφάλματος σε διαφορετικές καταστάσεις. Για να επιτευχθεί αυτό, ορίζεται η επιθυμητή συμπεριφορά ως εξής:

y_i	Τιμή Αναφοράς («πραγματική» - αναμενόμενη)
\bar{y}	Μέση τιμή y
\hat{y}	Τιμή πρόβλεψης/μέτρησης y
N	Πλήθος παρατηρήσεων/μετρήσεων

Πίνακας 15 Κλειδί συμβόλων που χρησιμοποιούνται στις εξισώσεις 25-28

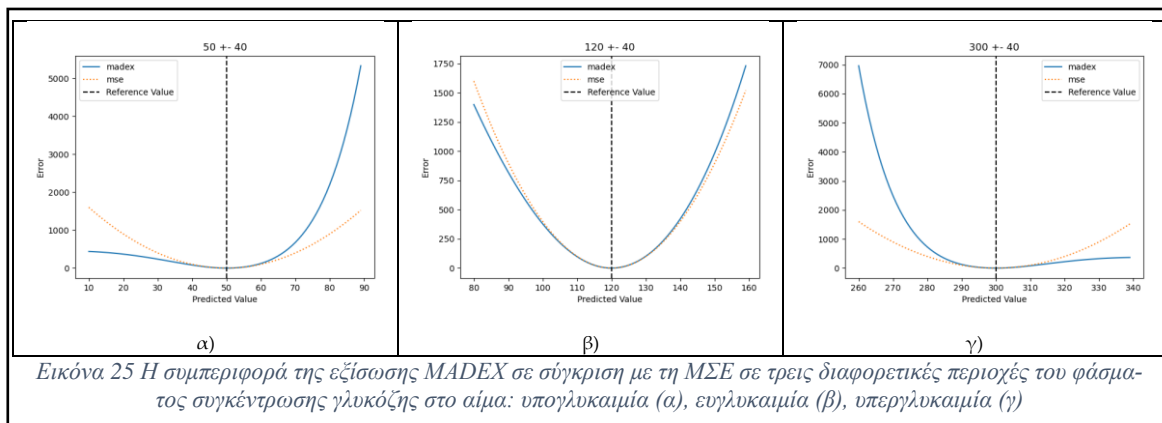
- Ο παράγοντας επιβάρυνσης (penalizing factor) που εφαρμόζεται στα κατάλοιπα του σφάλματος πρόβλεψης θα πρέπει να ποικίλλει, μεγαλώνοντας ανάλογα με την απόσταση της τιμής αναφοράς από μια συγκεκριμένη τιμή (το αριθμητικό κέντρο του φυσιολογικού εύρους). Με αυτόν τον τρόπο, το υπολογισμένο σφάλμα γίνεται πιο σημαντικό καθώς η τιμή αναφοράς απομακρύνεται από τα φυσιολογικά επίπεδα.
- Ο παράγοντας επιβάρυνσης θα πρέπει να είναι συγκεκριμένος και να συμπεριφέρεται διαφορετικά με βάση την κατεύθυνση του σφάλματος. Πιο συγκεκριμένα, θα πρέπει να επιβαρύνει πιο έντονα τις τιμές που παρέχουν μια στρεβλή αξιολόγηση της γλυκαιμικής κατάστασης αναφοράς, δηλαδή υψηλές προβλεπόμενες τιμές όταν η πραγματική τιμή βρίσκεται στο υπογλυκαιμικό εύρος και χαμηλές τιμές όταν η πραγματική τιμή βρίσκεται στο υπεργλυκαιμικό εύρος.

Με βάση αυτές τις προϋποθέσεις, η εύρεση μιας κατάλληλης μαθηματικής συνάρτησης με τέτοια συμπεριφορά υποδηλώνει τη χρήση ενός μέλους της οικογένειας συναρτήσεων σχήματος "S" (π.χ. λογιστική-logistic συνάρτηση, υπερβολική εφαπτομένη, εφαπτομένη τόξου κλπ) [438]. Αφού ελέγχθηκαν διάφορες υποψήφιες συναρτήσεις, χρησιμοποιώντας ως κριτήρια i) τη μαθηματική συμπεριφορά και ii) την ευκολία ενσωμάτωσης των σχετικών κλινικών παραμέτρων, προέκυψε η ακόλουθη συνάρτηση (Eq 4.1):

$$\text{MeanAdjustedExponentError} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n |\hat{y}_i - y_i|^{\text{exp}} \quad (\text{Εξ. 29})$$

$$\text{exp} = 2 - \tanh\left(\frac{y_i - a}{b}\right) \times \left(\frac{\hat{y}_i - y_i}{c}\right) \quad (\text{Εξ. 30})$$

Η Εξ. 29 είναι, λοιπόν, μια παραλλαγή του τύπου RMSE μέσω της αντικατάστασης του σταθερού εκθέτη (2) με δυναμική έκφραση (Eq. 30), όπου a είναι το κέντρο της ευγλυκαιμίας, b είναι το εύρος εκατέρωθεν του κέντρου στο οποίο οι τιμές θεωρούνται φυσιολογικές και c ένας συντελεστής κλίσης που μπορεί να προσαρμοστεί για καλύτερα αποτελέσματα. Η Εικόνα 25 καταδεικνύει τη διαφορά συμπεριφοράς μεταξύ του MADEX και του αντίστοιχου MSE (με σταθερό εκθέτη = 2).



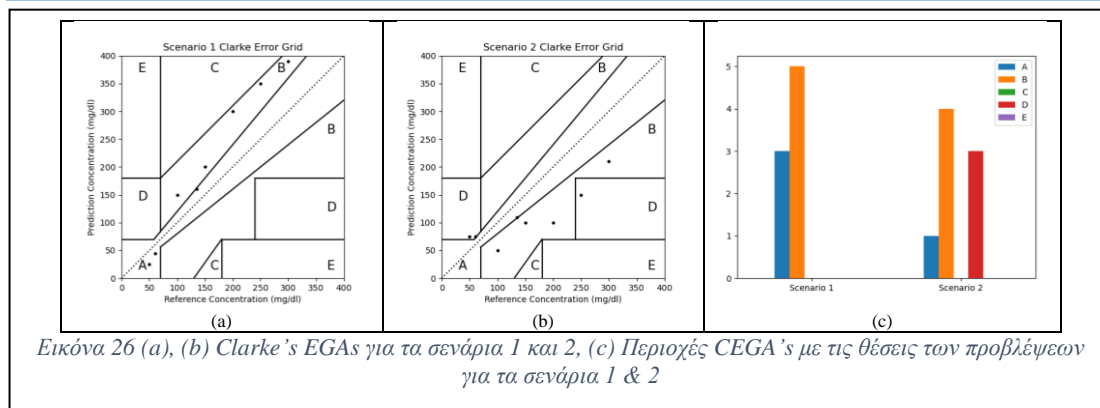
4.3.1 Σενάρια δοκιμών

Ο έλεγχος της χρησιμότητας της προτεινόμενης προσέγγισης απαιτεί να εξεταστούν μαθηματικά οριακά αλλά κλινικά αληθοφανή σενάρια στα οποία η μέτρηση MADEX αποδίδει καλύτερα από τις υπάρχουσες εναλλακτικές λύσεις "χρυσού προτύπου" όσον αφορά την επιτυχή αξιολόγηση τόσο μαθηματικά όσο και κλινικά ενός συνόλου μετρήσεων ή προβλέψεων μοντελοποίησης. Ο Πίνακας 16 παρουσιάζει τα σενάρια που χρησιμοποιούνται για τους σκοπούς των δοκιμών. Οι αποδόσεις και στα δύο σενάρια είναι ταυτόσημες όσον αφορά τις μετρήσεις MSE και RMSE, 4321,88 και 65,74, αντίστοιχα. Ωστόσο, η κλινική αξιολόγησή τους είναι εξαιρετικά διαφορετική, όπως φαίνεται στην Εικόνα 26. Όλες οι τιμές

του σεναρίου 1 εμπίπτουν στις περιοχές A και B (θεωρείται ότι δεν οδηγούν σε ακατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση), ενώ σημαντικό ποσοστό των τιμών του δεύτερου σεναρίου (3 από τις 7, ~43%) εμπίπτουν στην κατηγορία D (πιθανώς επικίνδυνες).

Πίνακας 16 Σενάρια Δοκιμών

Reference Values	Scenario 1 predictions	Scenario 2 predictions
50	25	75
60	45	75
100	150	50
135	160	110
150	200	100
200	300	100
250	350	150
300	390	210



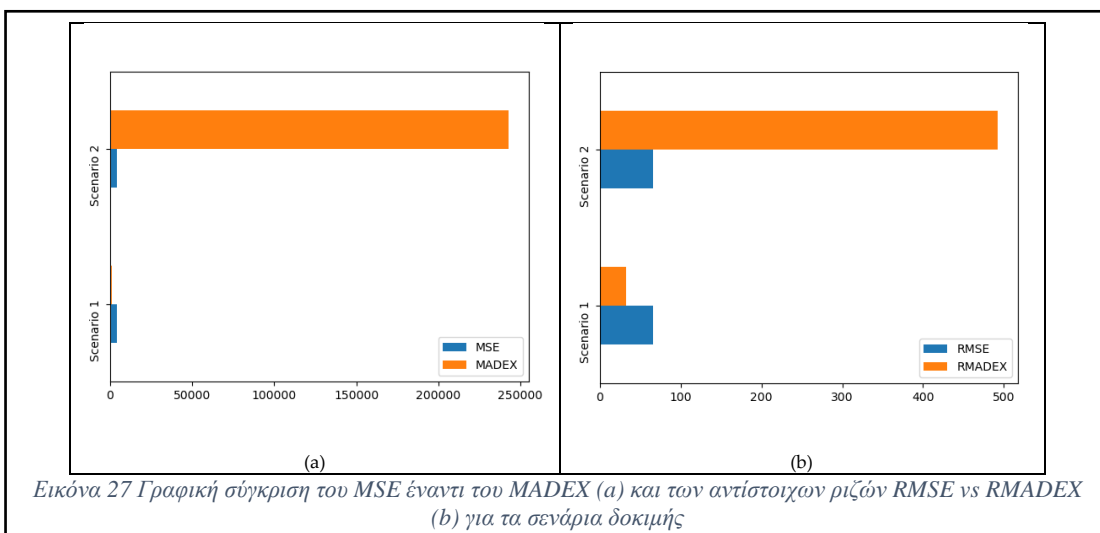
Εικόνα 26 (a), (b) Clarke's EGAs για τα σενάρια 1 και 2, (c) Περιοχές CEGA's με τις θέσεις των προβλέψεων για τα σενάρια 1 & 2

4.3.2 Αποτελέσματα

Οι τιμές των σεναρίων δοκιμής επιλέχθηκαν ρητά για να απεικονίσουν μια κατάσταση στην οποία δύο μοντέλα με την ίδια απόδοση με βάση τις μετρήσεις (R)MSE θα μπορούσαν να έχουν πολύ διαφορετική κλινική σημασία. Ο Πίνακας 17 και η Εικόνα 27 δείχνουν ότι σε σενάρια όπως αυτό, οι μετρήσεις (R)MADEX μπορούν να συλλάβουν το κλινικό πλαίσιο και να επιβαρύνουν το μοντέλο με τις χειρότερες -από κλινική άποψη- προβλέψεις.

Πίνακας 17 Αποτελέσματα σεναρίων δοκιμών

	A	B	C	D	E	MSE	RMSE	MADEX	RMADEX
Scenario 1	3	5	0	0	0	4321.88	65.74	1034.32	32.16
Scenario 2	1	4	0	3	0	4321.88	65.74	242936.4	492.89



Εικόνα 27 Γραφική σύγκριση του MSE έναντι του MADEX (a) και των αντίστοιχων ριζών RMSE vs RMADEX (b) για τα σενάρια δοκιμής

4.3.3 Συζήτηση

Η προσέγγιση αυτή, σε σύγκριση μια πιθανώς εναλλακτική προσέγγιση που θα περιλάμβανε τον καθορισμό σταθερής επιβάρυνσης σε κλινικά καθορισμένες περιοχές του χώρου τιμών αναφοράς-πρόβλεψης, έχει προφανή πλεονεκτήματα, ως εξής:

- ομαλή εξέλιξη της τιμής αποφεύγοντας τα φαινόμενα ασυνέχειας στις οριακές περιοχές
- ανεξαρτησία από αποκλίνουσες κλινικές ερμηνείες (ένα κέντρο ευγλυκαιμίας είναι εύκολο να συμφωνηθεί μεταξύ των κλινικών επαϊόντων)
- υπολογιστική αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με αλγορίθμους με ορίσματα (if_then_else, switch_case κλπ.)

Ένα από τα ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά του MADEX είναι ότι θεωρητικά θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε ιατρικούς τομείς εντελώς διαφορετικούς από τον διαβήτη, καθώς θα μπορούσε να παραμετροποιηθεί για να χειριστεί, αντί της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα, οποιαδήποτε in vitro εξέταση της οποίας οι τιμές βρίσκονται σε ένα συνεχές και διαθέτουν μια «φυσιολογική» περιοχή.

Ένας σημαντικός περιορισμός της έρευνας που περιέχεται στο τρέχον κεφάλαιο είναι ότι η εύκολη επιλογή των δεδομένων σεναρίου για τη διευκόλυνση της απόδειξης της έννοιας της μέτρησης MADEX δεν εγγυάται τις συγκρίσιμες επιδόσεις της σε ένα περιβάλλον πραγματικών δεδομένων. Έτσι, ο εκτεταμένος πειραματισμός με δεδομένα του πραγματικού κόσμου και η εφαρμογή σε πραγματικές ερευνητικές ροές εργασίας μηχανικής μάθησης είναι επιβεβλημένος προκειμένου το MADEX να καθιερωθεί ως πολύτιμο εργαλείο στο οπλοστάσιο ερευνητών, επιστημόνων δεδομένων και επαγγελματιών μηχανικής μάθησης.

5 Σύστημα Αυτό-Διαχείρισης του ΣΔ μέσω Συνδυασμού Cloud & Mobile Computing για τη Χρήση Προσωποποιημένων Μοντέλων Μηχανικής Μάθησης

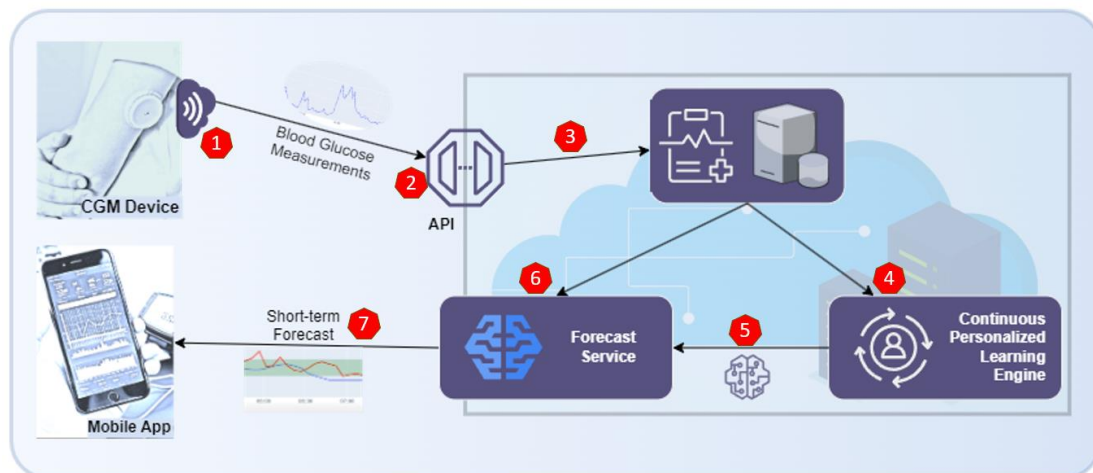
5.1 Εισαγωγή

Η κύρια πρακτική αξία των εφαρμογών βραχυπρόθεσμης πρόβλεψης της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα προκύπτει από τη δυνατότητα χρήσης τους σε συστήματα διευκόλυνσης της καθημερινής διαχείρισης του ΣΔ, τα οποία παρέχουν στον ασθενή παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο των μετρούμενων τιμών και των προβλέψεων και, ενδεχομένως, ταυτόχρονα τροφοδοτούν συστήματα κλειστού βρόχου (π.χ. τεχνητό πάγκρεας με χρήση αυτόματης αντλίας ινσουλίνης).

Στα πλαίσια της παρούσας διατριβής αναπτύχθηκε το πρωτότυπο ενός αντίστοιχου συστήματος διαχείρισης-παρακολούθησης, το οποίο χρησιμοποιεί διεθνώς αναγνωρισμένα πρότυπα οντολογιών και διαλειτουργικότητας (βλ. §5.4) ώστε να διασφαλίσει τη συνθήκη της ανοιχτής και επεκτάσιμης αρχιτεκτονικής και διαφοροποιείται από τις υφιστάμενες δόκιμες προσεγγίσεις καθώς διαθέτει μηχανισμό συνεχούς επανεκπαίδευσης των μοντέλων Μηχανικής Μάθησης που χρησιμοποιεί για την βραχυπρόθεσμη πρόβλεψη. Ο μηχανισμός αυτός αξιοποιεί τις τεχνικές που περιγράφονται στο κεφάλαιο §3.

5.2 Αρχιτεκτονική Συστήματος και Λειτουργική Περιγραφή

Στη γραφική αναπαράσταση που ακολουθεί (Εικόνα 28) παρατίθενται τα βασικά λειτουργικά στοιχεία και η αρχιτεκτονική της προτεινόμενης πλατφόρμας διαχείρισης και ακολουθεί η περιγραφή των ροών και των σημείων αποθήκευσης και επεξεργασίας των δεδομένων.



Εικόνα 28 Αρχιτεκτονική πλατφόρμας & Λειτουργικές Ροές

1. Η πηγή των δεδομένων σε πραγματικές συνθήκες είναι μια συσκευή συνεχούς παρακολούθησης CGM, η οποία παράγει την χρονοσειρά των μετρήσεων της συγκέντρωσης της γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο. Για τις ανάγκες της προσομοίωσης στα πλαίσια των δοκιμών της παρούσας διατριβής αναπτύχθηκε και χρησιμοποιείται γεννήτρια μετρήσεων βασισμένη στο διαθέσιμο σώμα δεδομένων.

2. Οι μετρήσεις αποστέλλονται σε διαδικτυακή υπηρεσία υποδοχής και διαχείρισης μετρήσεων, η οποία είναι υλοποιημένη σε μορφή Application Program Interface (API) web service, και διαθέτει τα αντίστοιχα λειτουργικά endpoints για το σκοπό αυτό.
3. Οι μετρήσεις αποστέλλονται προς αποθήκευση και περαιτέρω επεξεργασία σε κεντρικό αποθετήριο. Για τις ανάγκες της προσομοίωσης στα πλαίσια των δοκιμών της παρούσας διατριβής σχεδιάστηκαν τρεις προσαρμογείς (adaptors) για:
 - a. Αποθήκευση σε ασφαλή υποδομή Βάσης Δεδομένων Υπολογιστικού Νέφους MongoDB⁵³.
 - b. Αποθήκευση στις δομές δεδομένων του διαδικτυακού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή (PHR) MedInfoBook® (βλ. Παράρτημα II: MedInfoBook)
 - c. Αποθήκευση στις δομές δεδομένων της διαδικτυακής πλατφόρμας Μηχανικής Μάθησης Ιατρικών δεδομένων ModelHealth
4. Ο μηχανισμός που διαθέτει το δομοστοιχείο Συνεχούς Προσωποποιημένης Εκμάθησης, εκτελεί σε ατέρμονο βρόχο τις διαδικασίες μοντελοποίησης που περιγράφονται στις παραγράφους §3.3.3 και §3.3.4 και σε κάθε επανάληψη λαμβάνει το πλέον πρόσφατο σώμα αντικειμενικών μετρήσεων. Το αποτέλεσμα είναι μια συνεχής ροή νέων μοντέλων βασισμένων στην πλέον επίκαιρη πληροφορία.
5. Κάθε νέο μοντέλο αποστέλλεται στην Υπηρεσία Πρόβλεψης (βλ. επόμενο βήμα)
6. Το δομοστοιχείο Υπηρεσία Πρόβλεψης αναλαμβάνει να συνδυάσει τις πλέον πρόσφατες μετρήσεις που ανακτά από το εκάστοτε αποθετήριο με το τρέχον μοντέλο επιλογής και να παραγάγει την βραχυπρόθεσμη πρόβλεψη. Μέσω ενός παραμετροποιήσιμου (όσον αφορά στους κανόνες και τα κατώφλια απόφασης) μηχανισμού, επιλέγεται το πιο αποδοτικό μοντέλο με βάση τη συνεχή ροή νέων μοντέλων που προκύπτουν από τα βήματα 4 και 5.
7. Οι μετρήσεις και οι προβλέψεις καθίστανται διαθέσιμες μέσω API σε εφαρμογές οι οποίες μπορούν να αναλάβουν την εμφάνιση, την αξιολόγηση και περαιτέρω αξιοποίησή τους.

5.3 Υπολογιστικό Νέφος και Ιδιωτικότητα

Στα πλαίσια του σχεδιασμού του συστήματος διερευνήθηκε η αξιοποίηση δύο διαφορετικών διαθέσιμων υποδομών Υπολογιστικού Νέφους, οι οποίες παρουσιάζουν διαφορετικά χαρακτηριστικά όσον αφορά στο σκοπό, στον τρόπο λειτουργίας, αλλά και στην προβληματική διαχείρισης των δεδομένων σε συνθήκες πραγματικής παραγωγικής λειτουργίας και προστασίας της ιδιωτικότητας των ατόμων που τις χρησιμοποιούν:

Ο Προσωπικός Ιατρικός Φάκελος MedInfoBook® (βλ. Παράρτημα II: MedInfoBook). Πρόκειται για μια πλατφόρμα xPHR, η οποία από τη φύση της έχει τη δυνατότητα να αντιμετωπίσει τις προκλήσεις προστασίας των δεδομένων «εξ ορισμού και εκ σχεδιασμού».

Ο πυρήνας διαχείρισης των ροών των δεδομένων, το COnsolidation and Routing Engine, CORE [439], λαμβάνοντας υπόψη την ανάγκη τόσο της ευρείας υιοθέτησης όσο και της εφαρμογής τεχνολογιών που παίζουν κομβικό ρόλο σε πραγματικά περιβάλλοντα παραγωγής, χρησιμοποιεί: i) ξεχωριστό και πλήρως απομονωμένο διακομιστή ταυτότητας (το τμήμα της υποδομής που περιέχει τα κρυπτογραφημένα δεδομένα αναγνώρισης), ii) JSON Web Tokens (JWT) [440], με ένθετη υπογραφή και ασύμμετρη κρυπτογράφηση, που επιτρέπει στο διακομιστή ταυτότητας να εκδίδει διακριτικά ελέγχου ταυτότητας που ο διακομιστής συναλλαγών μπορεί να εμπιστευτεί χωρίς να σπάσει την απομόνωση και χωρίς την ανάγκη κοινής χρήσης ιδιωτικών κλειδιών μεταξύ των διακομιστών. Στο CORE, όλες οι λειτουργίες κρυπτογράφησης και αποκρυπτογράφησης συμβαίνουν από την πλευρά του πελάτη (στη

⁵³ <https://www.mongodb.com/>

συσκευή του χρήστη), εξασφαλίζοντας έτσι ότι δεν αποστέλλονται ποτέ προσωπικά δεδομένα απλού κειμένου στους διακομιστές.

Η διαδικτυακή πλατφόρμα MODELHealth. Η πλατφόρμα MODELHealth αποτελεί συγχρηματοδοτούμενο έργο το οποίο υλοποιήθηκε στο πλαίσιο της Δράσης ΕΡΕΥΝΩ – ΔΗΜΙΟΥΡΓΩ - ΚΑΙΝΟΤΟΜΩ και συγχρηματοδοτήθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση και εθνικούς πόρους μέσω του Ε.Π. Ανταγωνιστικότητα, Επιχειρηματικότητα & Καινοτομία (ΕΠΑ-νεΚ, κωδικός έργου:Τ1ΕΔΚ-04066). Συντονιστής του έργου και Επικεφαλής Ερευνητής από την Computer Solutions ABEE ήταν ο συγγραφέας της παρούσας διατριβής. Αποτελεί μια “ολιστική” προσέγγιση στο θέμα της εφαρμογής διαδικασιών ανάπτυξης και αξιοποίησης αλγορίθμων Μηχανικής Μάθησης και καλύπτει ολόκληρο τον κύκλο ζωής της αντίστοιχης διαδικασίας, από την άντληση, ομογενοποίηση, ανωνυμοποίηση και εμπλουτισμό των αρχικών δεδομένων, έως την τελική διάθεση των αποτελεσματικών αλγορίθμων μέσω Application Program Interfaces. Οποιοσδήποτε οργανισμός υγείας, ή εξουσιοδοτημένοι από αυτόν ερευνητές, έχουν τη δυνατότητα να συνδεθούν στο προγραμματιστικό περιβάλλον του MODELHealth και να διεξάγουν έρευνα με αλγορίθμους μηχανικής μάθησης πάνω στα διαθέσιμα δεδομένα. Οι αλγόριθμοι οι οποίοι αποδεικνύονται αποτελεσματικοί μπορούν να ενσωματωθούν στην πλατφόρμα ώστε να είναι προσβάσιμοι μέσω μηχανισμών απομακρυσμένης πρόσβασης [441], [442].

Το θέμα της «privacy-aware» μηχανικής μάθησης, έχει αρχίσει να διερευνάται πιο εντατικά τα τελευταία χρόνια ειδικά με την έλευση νέων και πιο αυστηρών νόμων περί προστασίας προσωπικών δεδομένων [443]. Παραδείγματα σχετικής έρευνας είναι η διερεύνηση της επίδρασης της ανωνυμοποίησης δεδομένων στην απόδοση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης χρησιμοποιώντας διάφορους αλγορίθμους [444]. Στο συγκεκριμένο σενάριο χρήσης, τα δεδομένα του κάθε ασθενή δεν είναι πλέον απομονωμένα και στο βαθμό που αποτελούν μέρος ενός ευρύτερου σώματος δεδομένων, οφείλουν να ανωνυμοποιούνται πριν αποθηκευτούν στο κεντρικό αποθετήριο δεδομένων της πλατφόρμας, το οποίο βρίσκεται σε κεντρική (cloud) υποδομή.

Στα πλαίσια της παρούσας διατριβής έλαβε χώρα ερευνητική διερεύνηση για το κατά πόσο η εφαρμογή τεχνικών ανωνυμοποίησης σε ιατρικά δεδομένα επηρεάζει την απόδοση αλγορίθμων Μηχανικής Μάθησης.

Για τη διεξαγωγή των πειραμάτων αξιοποιήθηκαν δεδομένα που συλλέχθηκαν από Νοσοκομειακές Μονάδες στα πλαίσια του έργου, και η ανωνυμοποίηση έλαβε χώρα με χρήση του αλγορίθμου Mondrian [445] ο οποίος υλοποιεί την τεχνική της k-ανωνυμίας (k-anonymization) [446], [447] μέσω πολυδιάστατης γενίκευσης (generalization) σε αριθμητικά και κατηγορικά δεδομένα. Οι τρεις μετρικές που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της απώλειας πληροφορίας (information loss) λόγω της ανωνυμοποίησης είναι οι: i) Generalized Information Loss, ii) Discernibility, και iii) Average Equivalence Class Size [448].

Η Generalized Information Loss αντιπροσωπεύει την επιφερόμενη «ποινή» από τη γενίκευση ενός συγκεκριμένου χαρακτηριστικού λαμβάνοντας υπόψη το κλάσμα των τιμών που έχουν υποστεί γενίκευση [448]–[450].

$$GIL(T^*) = \frac{1}{|T|n} \times \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{|T|} \begin{cases} \frac{U_{ij}-L_{ij}}{U_i-L_i}, & \text{αν } i \text{ αριθμητικό} \\ \frac{N_{ij}-1}{N_i-1}, & \text{αν } i \text{ κατηγορικό} \end{cases} \quad (Εξ. 31)^{54}$$

⁵⁴ T*: Ανωνυμοποιημένος πίνακας, |T| εγγραφή πίνακα, U, L: ανώτατες και κατώτατες τιμές, i: κλάσεις

Η μετρική Discernibility αναζητά την ομοιότητα μιας εγγραφής πίνακα σε σχέση με τις υπόλοιπες, επιβάλλοντας «ποινή» σε κάθε τέτοια εγγραφή, ανάλογη με το μέγεθος της κλάσης στην οποία ανήκει [448].

$$DM(T^*) = \sum_{\forall EQs.t. |EQ| \geq k} |EQ|^2 \quad (Eξ. 32)^{55}$$

Το Average Equivalence Class Size εκτιμά το πόσο επιτυχώς η δημιουργία των νέων κλάσεων προσεγγίζει τη βέλτιστη περίπτωση, όπου κάθε κλάση περιέχει ακριβώς k εγγραφές. [445], [448].

$$C_{AVG}(T^*) = \frac{|T|}{|EQs|k} \quad (Eξ. 33)$$

Αναλυτικά, η πειραματική διαδικασία και τα αποτελέσματα έχουν δημοσιευτεί στην επιστημονική επιθεώρηση Applied Sciences (MDPI) : *S. Pitoglou et al., "Exploring the Utility of Anonymized EHR Datasets in Machine Learning Experiments in the Context of the MODELHealth Project," Appl. Sci. 2022, vol. 12, p. 5942, 2022, doi: 10.3390/app12125942.* [451]

Συμπερασματικά, η μελέτη κατέληξε σε συμπεράσματα παρόμοια με προηγούμενες δημοσιευμένες εργασίες σχετικά με την επίδραση της ανωνυμοποίησης στην απόδοση των μοντέλων μηχανικής μάθησης. Η ανωνυμοποίηση των κλινικών δεδομένων μπορεί να έχει αρνητικό αντίκτυπο στην απόδοση ορισμένων μοντέλων μηχανικής μάθησης, ωστόσο, η επιλογή κατάλληλων μοντέλων και τιμών παραμέτρων μπορεί να αντισταθμίσει αυτό το αποτέλεσμα, παρέχοντας την ευκαιρία της εκμετάλλευσης των εφαρμογών της μηχανικής μάθησης, προστατεύοντας παράλληλα την ιδιωτικότητα των ασθενών.

Αξίζει να σημειωθεί πως, στο πλαίσιο των πειραμάτων, έχοντας υπόψη το σενάριο χρήσης που αφορά την παρούσα διατριβή, ήτοι τη διαχείριση δεδομένων χρονοσειρών γλυκόζης (όπου η ίδια η σειρά δεν αποτελεί στοιχείο ταυτοποίησης όπως τα υπόλοιπα δεδομένα που χαρακτηρίζουν το συγκεκριμένο ασθενή πχ. φύλο, ηλικία κλπ.), τα χαρακτηριστικά που χρησιμοποιήθηκαν ως δεδομένα εισόδου για τα μοντέλα μηχανικής μάθησης ήταν ένα υπερσύνολο των οιονεί (δευτερευόντων) ταυτοποιητικών στοιχείων (quasi identifiers), μια προσέγγιση που διέφερε από την αντίστοιχη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, όπου ολόκληρο το σύνολο των χαρακτηριστικών εισόδου ήταν ανώνυμο.

5.4 Οντολογίες

5.4.1 Γενικά

Πολλοί κλάδοι αναπτύσσουν πλέον τυποποιημένες οντολογίες οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το διαμοιρασμό και τη βέλτιστη αξιοποίηση της διαθέσιμης πληροφορίας. Μια οντολογία λειτουργεί ως το κοινό λεξιλόγιο που χρησιμοποιείται ούτως ώστε να είναι εφικτός και αποτελεσματικός ο διαμοιρασμός πληροφοριών σε έναν τομέα. Περιλαμβάνει τους ορισμούς των βασικών εννοιών του τομέα και τις σχέσεις που υπάρχουν μεταξύ τους [452], [453].

Οι οντολογίες χρησιμοποιούνται ευρέως στον Παγκόσμιο Ιστό, στον οποίο μπορεί κανείς να βρει από μεγάλες ταξινομίες που κατηγοριοποιούν τοποθεσίες έως κατηγορίες προϊόντων προς πώληση μαζί με τα χαρακτηριστικά τους. Το WWW Consortium (W3C) προκρίνει το Resource Description Framework (Πλατφόρμα Περιγραφής Πόρων) [454], το οποίο χρησιμοποιεί τη γλώσσα XML (eXtensible Markup Language) για την κοινή κωδικοποίηση δεδομένων και

⁵⁵ T^* : Ανωνυμοποιημένος πίνακας, $|EQ|$ πλήθος εγγραφών της ισοδύναμης κλάσης EQ

πληροφοριών, ώστε να καταστούν κατανοητά από υπολογιστικές εφαρμογές και ψηφιακά μέσα ανεξαρτήτως των λειτουργικών συστημάτων και των γλωσσών προγραμματισμού με τις οποίες έχουν αναπτυχθεί. Η πλατφόρμα του RDF προσδιορίζει τα δεδομένα χρησιμοποιώντας αναγνωριστικά ιστού (Uniform Resource Identifier - URI) και περιγράφει τους πόρους με ιδιότητες (properties) και τις τιμές τους (property values). Ο συνδυασμός μιας πηγής πόρων (υποκείμενο), μιας ιδιότητας (κατηγορήμα) και μιας τιμής για την ιδιότητα (αντικείμενο) αποτελεί μια δήλωση (Statement). Με τις «δηλώσεις» αυτές γίνεται εφικτή η περιγραφή των πόρων και των σχέσεων μεταξύ τους στο πλαίσιο της διαλειτουργικότητας. Ακολουθώντας την ίδια κατευθυντήρια οδό, το οργανισμός DARPA, σε συνεργασία με το W3C, αναπτύσσει την DARPA Agent Markup Language (DAML), επεκτείνοντας το RDF με πιο εκφραστικές δομές, που στοχεύουν στη διευκόλυνση της αλληλεπίδρασης στον Παγκόσμιο Ιστό [455].

5.4.2 Οντολογίες στην Ιατρική Πληροφορική

Απότοκο της πληθώρας των δεδομένων (π.χ. big data) που συγκεντρώνονται και επεξεργάζονται τα διάφορα ψηφιακά συστήματα (π.χ. μέσα κοινωνικής δικτύωσης, διαδίκτυο των αντικειμένων, Industry 4.0, ηλεκτρονικός φάκελος ασθενών) αποτελεί η ανάγκη της χρήσης οντολογιών γενικού και ειδικού σκοπού για την μορφοποίηση του τρόπου αποτύπωσης, χρήσης και επικοινωνίας των ιατρικών δεδομένων.

Η χρήση οντολογιών στην ιατρική επικεντρώνεται κυρίως στην αναπαράσταση και στην οργάνωση ιατρικών ορολογιών. Ιατροί και ειδικοί επαγγελματίες αναπτύσσουν τις δικές τους εξειδικευμένες γλώσσες και λεξικά για να τους βοηθήσουν να αποθηκεύουν και να επικοινωνούν αποτελεσματικά τις γενικές ιατρικές γνώσεις και τις πληροφορίες που σχετίζονται με τους ασθενείς. Υπό το πρίσμα αυτό, έχουν δημιουργηθεί τυποποιημένα και δομημένα λεξιλόγια όπως το SNOMED [456] και το σημασιολογικό δίκτυο του Unified Medical Language System [457]. Στα πλεονεκτήματα που σχετίζονται με τις ιατρικές οντολογίες, περιλαμβάνονται: i) η δυνατότητα αρωγής στην ανάπτυξη ισχυρότερων και πιο διαλειτουργικών συστημάτων πληροφοριών στην υγειονομική περίθαλψη, ii) η υποστήριξη της διαδικασίας υγειονομικής περίθαλψης στο επίπεδο της μετάδοσης, επαναχρησιμοποίησης και ανταλλαγής δεδομένων ασθενών, iii) η παροχή κριτηρίων βασισμένων στη σημασιολογία για την υποστήριξη διαφορετικών στατιστικών συνόλων για διαφορετικούς σκοπούς, iv) η χρησιμότητά τους στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων. Όσον αφορά στα μειονεκτήματα που έχουν αναδυθεί από την έως σήμερα εμπειρία των αντίστοιχων προσπαθειών, θα μπορούσαν να αναφερθούν: i) ο σκεπτικισμός σχετικά με τον αντίκτυπο που μπορούν να έχουν οι οντολογίες στο σχεδιασμό και τη συντήρηση των πραγματικών συστημάτων πληροφοριών για την υγειονομική περίθαλψη καθώς και του κόστους δύναται να προκύψει για την υιοθέτησή τους από legacy πληροφοριακά συστήματα και ii) η πληθώρα των προτύπων που υπάρχουν και τα οποία δεν έχουν χρησιμοποιηθεί πλήρως από τα διάφορα συστήματα, ώστε να προκύψει μια γενική και κατευθυντήρια οδηγία για την εφαρμογή προτυποποιημένων οντολογιών.

5.4.3 Το πρότυπο FHIR

Το FHIR® – Fast Healthcare Interoperability Resources (hl7.org/fhir) [458]- είναι ένα πλαίσιο προτύπων επόμενης γενιάς που δημιουργήθηκε από την προτυποποίηση του Health Level 7 (HL7). Το FHIR συνδυάζει τις καλύτερες δυνατότητες των σειρών προϊόντων HL7 v2, HL7 v3 και CDA, αξιοποιώντας τις πιο πρόσφατες προδιαγραφές των τεχνολογιών του Διαδικτύου, όπως -για παράδειγμα- τις αρχές REST (**R**epresentational **S**tate **T**ransfer [459] και εστιάζοντας σε θέματα ευκολίας, χρηστικότητας και αξιοπιστίας που διευκολύνουν την υλοποίηση και προωθούν την ευρεία αποδοχή. Το FHIR χρησιμοποιεί μια βαθμιαία και επαναληπτική προσέγγιση (incremental-iterative development) στην ανάπτυξη του προτύπου, σε αντιδιαστολή με κάποιους από τους προκατόχους του (HL7 versions 2 & 3).

Η οντολογία βασίζεται στις δομές που ορίζονται στο FHIR και χωρίζεται σε αντιστοιχίσεις Structural Definition και ValueSet στο OWL (Web Ontology Language)⁵⁶.

5.5 Αντικείμενα Συστήματος

Τα αντικείμενα της οντολογίας FHIR τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για τις ανάγκες διαλειτουργικότητας των δομοστοιχείων της πρότυπης πλατφόρμας που αναπτύχθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, παρατίθενται στις επόμενες παραγράφους (§5.4.#)⁵⁷.

5.5.1 Observationvitalsigns (βασικό αντικείμενο)⁵⁸

```
{ // Observationvitalsigns
  // from Element: extension
  "meta" : { Meta }, // Metadata about the resource
  "implicitRules" : "<uri>", // A set of rules under which this content was created
  "language" : "<code>", //Language of the resource content
  "text" : { Narrative }, // Text summary of the resource, for human interpretation
  "contained" : [{ Resource }], //Contained, inline Resources
  "modifierExtension" : [{ Extension }], // Extensions that cannot be ignored
  "identifier" : [{ Identifier }], // Business Identifier for observation
  // value[x]: Instantiates FHIR ObservationDefinition. One of these 2:
  "instantiatesCanonical" : "<canonical>", // Instantiates FHIR ObservationDefinition
  "instantiatesReference" : { Reference(ObservationDefinition) }, // Instantiates FHIR Obser
  vationDefinition
  "basedOn" : [{ Reference(CarePlan) }], // Fulfills plan, proposal or order
  "triggeredBy" : [{ BackboneElement }], // Triggering observation(s)
  "partOf" : [{ Reference(MedicationAdministration) }], // Part of referenced event
  "status" : "<code>", // R! registered | preliminary | final | amended +
  "category" : [ // sliced by value:coding.code, value:coding.system in the specified orde
  r, Open
    { // Classification of type of observation // R!
      // from Element: extension
      "extension" : [ // sliced by value:url in the specified order, Open ]
      "coding" : [{ Coding }], // R! Code defined by a terminology system
      "text" : "<string>" // Plain text representation of the concept
    }
  ],
  "code" : { CodeableConcept }, // R! Coded Responses from C-CDA Vital Sign Results
  "subject" : { Reference(Patient) }, // R! Who and/or what the observation is about
  "focus" : [{ Reference(Resource) }], // What the observation is about, when it is not abou
  t the subject of record
  "encounter" : { Reference(Encounter) }, // Healthcare event during which this observation i
  s made
  // value[x]: Often just a dateTime for Vital Signs. One of these 2:
  "effectiveDateTime" : "<dateTime>", // R! Often just a dateTime for Vital Signs
  "effectivePeriod" : { Period }, // R! Often just a dateTime for Vital Signs
  "issued" : "<instant>", // Date/Time this version was made available
  "performer" : [{ Reference(Practitioner) }], // Who is responsible for the observation
  // value[x]: Vital Signs value are recorded using the Quantity data type. For supporting obs
  ervations such as Cuff size could use other datatypes such as CodeableConcept.. One of these 1
  3:
  "valueQuantity" : { Quantity }, // Vital Signs value are recorded using the Quantity data t
  ype. For supporting observations such as Cuff size could use other datatypes such as CodeableC
  oncept.
  "valueCodeableConcept" : { CodeableConcept }, // Vital Signs value are recorded using the Q
  uantity data type. For supporting observations such as Cuff size could use other datatypes suc
  h as CodeableConcept.
  "valueString" : "<string>", // Vital Signs value are recorded using the Quantity data type
  . For supporting observations such as Cuff size could use other datatypes such as CodeableConc
  ept.
  "valueBoolean" : <boolean>, // Vital Signs value are recorded using the Quantity data type
  . For supporting observations such as Cuff size could use other datatypes such as CodeableConc
  ept.
```

⁵⁶ <http://w3c.github.io/hcls-fhir-rdf/spec/ontology.html>

⁵⁷ Σε εντονότερο υπόβαθρο επισήμανσης τα στοιχεία που χρησιμοποιούνται.

⁵⁸ <https://www.hl7.org/fhir/vitalsigns.html>

```

    "valueInteger" : <integer>, // Vital Signs value are recorded using the Quantity data type
    . For supporting observations such as Cuff size could use other datatypes such as CodeableConcept.
    "valueRange" : { Range }, // Vital Signs value are recorded using the Quantity data type. For
    or supporting observations such as Cuff size could use other datatypes such as CodeableConcept
    .
    "valueRatio" : { Ratio }, // Vital Signs value are recorded using the Quantity data type. For
    or supporting observations such as Cuff size could use other datatypes such as CodeableConcept
    .
    "valueSampledData" : { SampledData }, // Vital Signs value are recorded using the Quantity
    data type. For supporting observations such as Cuff size could use other datatypes such as CodeableConcept.
    "valueTime" : "<time>", // Vital Signs value are recorded using the Quantity data type. For
    or supporting observations such as Cuff size could use other datatypes such as CodeableConcept.
    "valueDateTime" : "<dateTime>", // Vital Signs value are recorded using the Quantity data type.
    For supporting observations such as Cuff size could use other datatypes such as CodeableConcept.
    "valuePeriod" : { Period }, // Vital Signs value are recorded using the Quantity data type
    . For supporting observations such as Cuff size could use other datatypes such as CodeableConcept.
    "valueAttachment" : { Attachment }, // Vital Signs value are recorded using the Quantity data
    type. For supporting observations such as Cuff size could use other datatypes such as CodeableConcept.
    "valueReference" : { Reference(MolecularSequence) }, // Vital Signs value are recorded using
    the Quantity data type. For supporting observations such as Cuff size could use other datatypes
    such as CodeableConcept.
    "dataAbsentReason" : { CodeableConcept }, // Why the result is missing
    "interpretation" : [{ CodeableConcept }], //High, low, normal, etc
    "note" : [{ Annotation }], // Comments about the observation
    "bodySite" : { CodeableConcept }, // Observed body part
    "bodyStructure" : { Reference(BodyStructure) }, // Observed body structure
    "method" : { CodeableConcept }, // How it was done
    "specimen" : { Reference(Specimen) }, // Specimen used for this observation
    "device" : { Reference(Device) }, // A reference to the device that generates the measurements
    or the device settings for the device
    "referenceRange" : [{ BackboneElement }], // Provides guide for interpretation
    "hasMember" : [{ Reference(QuestionnaireResponse) }], // Used when reporting vital signs panel
    components
    "derivedFrom" : [{ Reference(DocumentReference) }], // Related resource from which the observation
    is made
    "component" : [{ BackboneElement }], // Used when reporting systolic and diastolic blood pressure.
  }
}

```

5.5.2 Coding⁵⁹

```

{
  // from Element: extension
  "system" : "<uri>", // Identity of the terminology system
  "version" : "<string>", // Version of the system - if relevant
  "code" : "<code>", // Symbol in syntax defined by the system
  "display" : "<string>", // Representation defined by the system
  "userSelected" : <boolean> // If this coding was chosen directly by the user
}

```

5.5.3 Quantity⁶⁰

```

{
  // from Element: extension
  "value" : <decimal>, // Numerical value (with implicit precision)
  "comparator" : "<code>", // < | <= | >= | > | ad - how to understand the value
  "unit" : "<string>", // Unit representation
  "system" : "<uri>", // System that defines coded unit form
  "code" : "<code>" // Coded form of the unit
}

```

⁵⁹ <https://www.hl7.org/fhir/datatypes.html#Coding>

⁶⁰ <https://www.hl7.org/fhir/datatypes.html#Quantity>

5.5.4 Patient⁶¹

```

{
  "resourceType": "Patient",
  // from Resource: id, meta, implicitRules, and language
  // from DomainResource: text, contained, extension, and modifierExtension
  "identifier": [{ Identifier }], // An identifier for this patient
  "active": <boolean>, // Whether this patient's record is in active use
  "name": [{ HumanName }], // A name associated with the patient
  "telecom": [{ ContactPoint }], // A contact detail for the individual
  "gender": "<code>", // male | female | other | unknown
  "birthDate": "<date>", // The date of birth for the individual
  // deceased[x]: Indicates if the individual is deceased or not. One of these 2:
  "deceasedBoolean": <boolean>,
  "deceasedDateTime": "<dateTime>",
  "address": [{ Address }], // An address for the individual
  "maritalStatus": { CodeableConcept }, // Marital (civil) status of a patient
  // multipleBirth[x]: Whether patient is part of a multiple birth. One of these 2:
  "multipleBirthBoolean": <boolean>,
  "multipleBirthInteger": <integer>,
  "photo": [{ Attachment }], // Image of the patient
  "contact": [{ // A contact party (e.g. guardian, partner, friend) for the patient
    "relationship": [{ CodeableConcept }], // The kind of relationship
    "name": { HumanName }, // I A name associated with the contact person
    "telecom": [{ ContactPoint }], // I A contact detail for the person
    "address": { Address }, // I Address for the contact person
    "gender": "<code>", // male | female | other | unknown
    "organization": { Reference(Organization) }, // I Organization that is associated with the contact
    "period": { Period } // The period during which this contact person or organization is valid to be contacted relating to this patient
  }],
  "communication": [{ // A language which may be used to communicate with the patient about his or her health
    "language": { CodeableConcept }, // R! The language which can be used to communicate with the patient about his or her health
    "preferred": <boolean> // Language preference indicator
  }],
  "generalPractitioner": [{ Reference(Organization|Practitioner|PractitionerRole) }], // Patient's nominated primary care provider
  "managingOrganization": { Reference(Organization) }, // Organization that is the custodian of the patient record
  "link": [{ // Link to a Patient or RelatedPerson resource that concerns the same actual individual
    "other": { Reference(Patient|RelatedPerson) }, // R! The other patient or related person resource that the link refers to
    "type": "<code>" // R! replaced-by | replaces | refer | seealso
  }]
}

```

5.5.5 Device⁶²

```

{
  "resourceType": "Device",
  // from Resource: id, meta, implicitRules, and language
  // from DomainResource: text, contained, extension, and modifierExtension
  "identifier": [{ Identifier }], // Instance identifier
  "displayName": "<string>", // The name used to display by default when the device is referenced
  "definition": { CodeableReference(DeviceDefinition) }, // The reference to the definition for the device
  "udiCarrier": [{ // Unique Device Identifier (UDI) Barcode string
    "deviceIdentifier": "<string>", // R! Mandatory fixed portion of UDI
    "issuer": "<uri>", // R! UDI Issuing Organization
    "jurisdiction": "<uri>", // Regional UDI authority
    "carrierAIDC": "<base64Binary>", // UDI Machine Readable Barcode String
  }
}

```

⁶¹ <https://www.hl7.org/fhir/patient.html>⁶² <https://www.hl7.org/fhir/device.html>

```

    "carrierHRF" : "<string>", // UDI Human Readable Barcode String
    "entryType" : "<code>" // barcode | rfid | manual | card | self-reported | electronic-tran
    smission | unknown
  }],
  "status" : "<code>", // active | inactive | entered-in-error
  "availabilityStatus" : { CodeableConcept }, // lost | damaged | destroyed | available
  "biologicalSourceEvent" : { Identifier }, // An identifier that supports traceability to the
  event during which material in this product from one or more biological entities was obtained o
  r pooled
  "manufacturer" : "<string>", // Name of device manufacturer
  "manufactureDate" : "<dateTime>", // Date when the device was made
  "expirationDate" : "<dateTime>", // Date and time of expiry of this device (if applicable)
  "lotNumber" : "<string>", // Lot number of manufacture
  "serialNumber" : "<string>", // Serial number assigned by the manufacturer
  "name" : [{ // I The name or names of the device as known to the manufacturer and/or patient
    "value" : "<string>", // R! The term that names the device
    "type" : "<code>", // R! registered-name | user-friendly-name | patient-reported-name
    "display" : <boolean> // I The preferred device name
  }],
  "modelName" : "<string>", // The manufacturer's model number for the device
  "partNumber" : "<string>", // The part number or catalog number of the device
  "category" : [{ CodeableConcept }], // Indicates a high-level grouping of the device
  "type" : [{ CodeableConcept }], // The kind or type of device
  "version" : [{ // The actual design of the device or software version running on the device
    "type" : { CodeableConcept }, // The type of the device version, e.g. manufacturer, approv
    ed, internal
  }],
  "component" : { Identifier }, // The hardware or software module of the device to which th
  e version applies
  "installDate" : "<dateTime>", // The date the version was installed on the device
  "value" : "<string>" // R! The version text
  }],
  "conformsTo" : [{ // Identifies the standards, specifications, or formal guidances for the c
  apabilities supported by the device
    "category" : { CodeableConcept }, // Describes the common type of the standard, specificat
    ion, or formal guidance. communication | performance | measurement
    "specification" : { CodeableConcept }, // R! Identifies the standard, specification, or f
    ormal guidance that the device adheres to
    "version" : "<string>" // Specific form or variant of the standard
  }],
  "property" : [{ // Inherent, essentially fixed, characteristics of the device. e.g., time p
  roperties, size, material, etc.
    "type" : { CodeableConcept }, // R! Code that specifies the property being represented
    // value[x]: Value of the property. One of these 7:
    "valueQuantity" : { Quantity },
    "valueCodeableConcept" : { CodeableConcept },
    "valueString" : "<string>",
    "valueBoolean" : <boolean>,
    "valueInteger" : <integer>,
    "valueRange" : { Range },
    "valueAttachment" : { Attachment }
  }],
  "mode" : { CodeableConcept }, // The designated condition for performing a task
  "cycle" : { Count }, // The series of occurrences that repeats during the operation of the d
  evice
  "duration" : { Duration }, // A measurement of time during the device's operation (e.g., day
  s, hours, mins, etc.)
  "owner" : { Reference(Organization) }, // Organization responsible for device
  "contact" : [{ ContactPoint }], // Details for human/organization for support
  "location" : { Reference(Location) }, // Where the device is found
  "url" : "<uri>", // Network address to contact device
  "endpoint" : [{ Reference(Endpoint) }], // Technical endpoints providing access to electroni
  c services provided by the device
  "gateway" : [{ CodeableReference(Device) }], // Linked device acting as a communication/data
  collector, translator or controller
  "note" : [{ Annotation }], // Device notes and comments
  "safety" : [{ CodeableConcept }], // Safety Characteristics of Device
  "parent" : { Reference(Device) } // The higher level or encompassing device that this device
  is a logical part of
}

```

5.6 Προσομοίωση

Το αρχείο δέσμης ενεργειών που υλοποιεί την προσομοίωση της Γεννήτριας Μετρήσεων είναι το `client.py`⁶³, το οποίο:

- Χρησιμοποιεί τη γεννήτρια μετρήσεων από την αντίστοιχη κλάση-πάροχο του OHIO dataset⁶⁴ για να προσομοιώσει τη ροή των μετρήσεων ανά 5', όπως θα συνέβαινε με μια κανονική συσκευή CGM
- Καλεί τη συνάρτηση μετατροπής⁶⁵ των μετρήσεων σε αντικείμενο FHIR (Παράδειγμα - Πίνακας 18)
- Αποστέλλει σε τακτά προκαθορισμένα διαστήματα τις μετρήσεις στο endpoint της αντίστοιχης υπηρεσίας (Εικόνα 29)

Πίνακας 18 Μετατροπή μέτρησης σε αντικείμενο FHIR

Αρχικό Αντικείμενο Μέτρησης	FHIR JSON αντικείμενο μετά την μετατροπή
<pre>{ "timestamp": 1638840420.0, "time": "2021-12-07T01:27:00+00:00", "value": 104.0, "patient": "559", }</pre>	<pre>{ "status": "final", "category": [{ "coding": [{ "system": "http://term.hl7.org/.../observation-category"⁶⁶, "code": "vital-signs" }] }], "code": {"text": "Blood Glucose Concentration"}, "subject": {"identifier": "559"}, "effectiveDateTime": "2021-12-07T01:27:00+00:00", "valueQuantity": {"value": 104.0, "unit": "mg/dL"}, "device": { "displayName": "Software Simulator", "note": "for Stavros Pitoglou PhD thesis" } }</pre>

```
2023-11-21 15:12:17.145 SUCCESS main :stream_data:45 - {'timestamp': 1638839820.0, 'time': '2021-12-07T01:17:00+00:00', 'value': 101.0, 'patient': '559'}
2023-11-21 15:12:39.259 SUCCESS main :stream_data:45 - {'timestamp': 1638840120.0, 'time': '2021-12-07T01:22:00+00:00', 'value': 98.0, 'patient': '559'}
2023-11-21 15:13:01.366 SUCCESS main :stream_data:45 - {'timestamp': 1638840420.0, 'time': '2021-12-07T01:27:00+00:00', 'value': 104.0, 'patient': '559'}
2023-11-21 15:13:23.482 SUCCESS main :stream_data:45 - {'timestamp': 1638840720.0, 'time': '2021-12-07T01:32:00+00:00', 'value': 112.0, 'patient': '559'}
```

Εικόνα 29 Τμήμα καταγραφής (log) διαδικασίας αποστολής μετρήσεων

Η υπηρεσία υποδοχής και διαχείρισης των μετρήσεων υλοποιείται από το αρχείο δέσμης ενεργειών `server.py`⁶⁷, το οποίο περιέχει δύο endpoints (Πίνακας 19, Εικόνα 30):

Πίνακας 19 Endpoints υπηρεσίας υποδοχής μετρήσεων

HTTP Verb	URL	Λειτουργία
GET	<code>{service URL}/</code>	Δοκιμή διαθεσιμότητας της υπηρεσίας
POST	<code>{service URL}/bg/reading</code>	Υποδοχή μετρήσεων. Η κλήση δέχεται payload σε μορφή JSON αντικειμένου FHIR και ενημερώνει με τις μετρήσεις τις συνδεδεμένες Βάσεις Δεδομένων. Σε περίπτωση επιτυχίας επιστρέφει τα αντίστοιχα αναγνωριστικά ids της εισαγωγής.

⁶³ <https://github.com/spitoglou/diabetes/blob/thesis/client.py>

⁶⁴ https://github.com/spitoglou/diabetes/blob/thesis/src/bgc_providers/ohio_bgc_provider.py#L54

⁶⁵ <https://github.com/spitoglou/diabetes/blob/thesis/src/helpers/fhir.py#L5>

⁶⁶ <http://terminology.hl7.org/CodeSystem/observation-category>

⁶⁷ <https://github.com/spitoglou/diabetes/blob/thesis/server.py>

```
(thesis) C:\code\python\diabetes>python server.py
2023-11-21 15:11:17.033 | DEBUG | src.mongo.ping:18 - Pinged your deployment. You successfully connected to MongoDB!
INFO: Started server process [13860]
INFO: Waiting for application startup.
INFO: Application startup complete.
INFO: Uvicorn running on http://0.0.0.0:8000 (Press CTRL+C to quit)

2023-11-21 15:12:17.142 | SUCCESS | __main__:post_reading:65 - 655cacb178b655cd1a3c411a
INFO: 127.0.0.1:57951 - "POST /bg/reading HTTP/1.1" 200 OK
2023-11-21 15:12:39.256 | SUCCESS | __main__:post_reading:65 - 655cacc778b655cd1a3c411b
INFO: 127.0.0.1:58013 - "POST /bg/reading HTTP/1.1" 200 OK
2023-11-21 15:13:01.362 | SUCCESS | __main__:post_reading:65 - 655cacdd78b655cd1a3c411c
INFO: 127.0.0.1:58077 - "POST /bg/reading HTTP/1.1" 200 OK
2023-11-21 15:13:23.478 | SUCCESS | __main__:post_reading:65 - 655cacf378b655cd1a3c411d
INFO: 127.0.0.1:58138 - "POST /bg/reading HTTP/1.1" 200 OK
```

Εικόνα 30 Τμήματα καταγραφής (logs) διαδικασίας υποδοχής & διαχείρισης μετρήσεων

Την -σε πραγματικό χρόνο- πρόβλεψη σε κάθε νέα μέτρηση, αναλαμβάνει το αρχείο δέσμης ενεργειών `load_model_and_predict.py`⁶⁸, το οποίο περιέχει κώδικα, ο οποίος παρακολουθεί συνεχώς τη Βάση Δεδομένων των μετρήσεων για αλλαγές (Εικόνα 31). Σε περίπτωση που ανιχνευθεί μια νέα εισαγωγή μέτρησης, πυροδοτείται η εξής διαδικασία:

- Ανάκτηση χρονοσειράς μετρήσεων από τη Βάση Δεδομένων
- Προετοιμασία πίνακα χρονοσειράς σε αντιστοιχία με το Βήμα 1 της παραγράφου §3.3.3.1
- Υπολογισμός ανεξάρτητων μεταβλητών σε αντιστοιχία με το Βήμα 2 της παραγράφου §3.3.3.2
- Ανάκτηση τελευταίας έκδοσης μοντέλου μηχανικής μάθησης για το συγκεκριμένο συνδυασμό ασθενή-χρονικού παραθύρου-προβλεπτικού ορίζοντα.
- Έλεγχος και ευθυγράμμιση των πεδίων του πίνακα των ανεξάρτητων μεταβλητών με τα πεδία εισόδου του μοντέλου.
- Υπολογισμός πρόβλεψης (Εικόνα 31).
- Αποθήκευση πρόβλεψης σε πίνακα προβλέψεων.

```
(thesis) C:\code\python\diabetes>python load_model_and_predict.py
models\559_6_6_1_LGBMRegressor_3e73c509-6e25-421e-989a-e303e4a58c06
Transformation Pipeline and Model Successfully Loaded
2023-11-21 15:10:02.267 | INFO | __main__:<module>:149 - Starting Database Watch

load: | 1/1 [00:00:00, 9.28s/1t]
lg_value_value_count_value_1_217
lg_value_name_crossing_n_3_1_250
label
2023-11-21 15:13:33.306 | INFO | __main__:predict_last_n:80 - The prediction is 142.597342188154
-----Prediction-----
{"prediction_origin_time": Timestamp("2021-12-07 01:32:00+0000", tz="UTC"), "prediction_time": Timestamp("2021-12-07 02:02:00+0000", tz="UTC"), "prediction_value": 142.597342188154}
2023-11-21 15:13:33.311 | INFO | __main__:handle_new_data:136 - Inserting prediction in Database
2023-11-21 15:13:33.300 | SUCCESS | __main__:handle_new_data:139 - 655cacfd20a0d067653c83
```

Εικόνα 31 Τμήματα καταγραφής (logs) διαδικασίας παρακολούθησης και υπολογισμού προβλέψεων

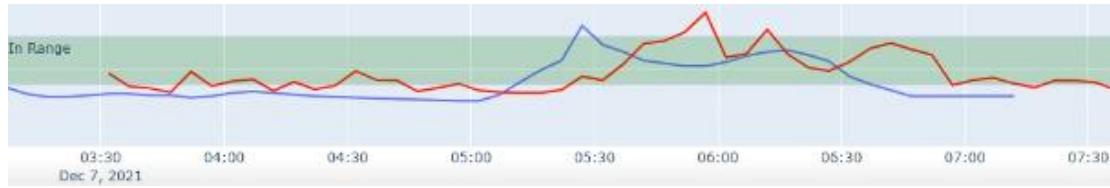
Τέλος, για την προσομοίωση της σε πραγματικό χρόνο παρακολούθησης σε οποιαδήποτε συσκευή, αναπτύχθηκε cloud εφαρμογή⁶⁹ βασισμένη στο StreamSync⁷⁰ Python Framework, η οποία:

- Ανακτά από τη Βάση Δεδομένων τις τελευταίες μετρήσεις και τις τελευταίες προβλέψεις.
- Εμφανίζει σε γραφική απεικόνιση τις δύο χρονοσειρές (Εικόνα 32)
- Εμφανίζει τις αριθμητικές τιμές της πρόσφατης μέτρησης και της τελευταίας πρόβλεψης.

⁶⁸ https://github.com/spitoglou/diabetes/blob/thesis/load_model_and_predict.py

⁶⁹ <https://github.com/spitoglou/diabetes/tree/thesis/mobile>

⁷⁰ <https://www.streamsync.cloud/>



Εικόνα 32 Παράδειγμα γραφικής απεικόνισης πρόσφατων μετρήσεων (μπλε γραμμή) σε συνδυασμό με προβλέψεις (κόκκινη γραμμή)

Οι τεχνολογίες απεικόνισης είναι βασισμένες σε HTML5 και JavaScript και ακολουθούνται τεχνικές για πλήρως responsive layout, ούτως ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες συσκευές ανεξαρτήτως λειτουργικού συστήματος, είτε μέσω φυλλομετρητή ιστοσελίδων, είτε ειδικά για κινητές smart συσκευές μέσω native apps κάνοντας χρήση του αντίστοιχου Web-View component που υποστηρίζει το εκάστοτε λειτουργικό σύστημα.

6 Συμβολή της Εργασίας – Μελλοντική Έρευνα - Συμπεράσματα

Η παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο των συγκεντρώσεων της γλυκόζης έχει αποκτήσει περίοπτη θέση ως ένας από τους πιο κρίσιμους και χρήσιμους δείκτες στον τομέα της διαχείρισης του Σακχαρώδη Διαβήτη, καθώς σε αντίθεση με τις κλασσικές μεθόδους (εργαστηριακή μέτρηση HbA1c σε μηνιαία ή τριμηνιαία βάση, καθημερινές περιοδικές μετρήσεις SMBG κλπ.) δίνει αυξημένη αντικειμενική δυνατότητα επίτευξης του μεγαλύτερου δυνατού χρονικού διαστήματος παραμονής σε τιμές εντός φυσιολογικού εύρους, αποτρέποντας έτσι το κίνδυνο είτε συσσώρευσης παθογενειών από την παρατεταμένη υπεργλυκαιμία, είτε σοβαρών επιπλοκών λόγω υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Επίσης, σε συνδυασμό με προβλεπτικούς μηχανισμούς, καθιστά εφικτή την υλοποίηση μηχανισμών κλειστού βρόχου (π.χ. τεχνητό πάγκρεας).

Είναι βέβαιο πως, προϊόντος του χρόνου, η πρόοδος και οι βελτιώσεις στον τομέα της κατασκευής αισθητήρων και συσκευών συνεχούς παρακολούθησης (CGM) θα απαντήσουν με επιτυχία στις προκλήσεις που αντιμετωπίζουμε σήμερα στο επίπεδο της ακριβούς (ποσοτικά και χρονικά) αναπαράστασης της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα. Στο πλαίσιο ανάπτυξης αξιόπιστων εφαρμογών αυτοματοποιημένης διαχείρισης, η λύση αυτού του σκέλους της προβληματικής θα οδηγήσει αναπόδραστα στην περαιτέρω ανάδειξη της ανάγκης για την αντιμετώπιση των προκλήσεων στο επίπεδο της προβλεπτικής μοντελοποίησης, όπου αποτελεί ακόμη ζητούμενη η ανάπτυξη κλινικά αξιόπιστων μοντέλων.

Η συμβολή στην αντιμετώπιση των προκλήσεων αυτών αποτελεί την κύρια φιλοδοξία της παρούσας εργασίας με την προσπάθεια να τεθεί σε νέα βάση το πρόβλημα και την πρόταση μιας συγκεκριμένης νέας μεθοδολογικής και τεχνικής προσέγγισης.

Ο πρώτος κύριος άξονας της προσέγγισης αυτής συνίσταται στην αναγκαιότητα της προσωποποιημένης προσέγγισης ως προϋπόθεση για τη διασφάλιση της κλινικής αξίας του μοντέλου. Αντικειμενικές πειραματικές ενδείξεις παρέχονται από τη μελέτη της επίδρασης των κιρκάδιων ρυθμών (κεφ. §2). Στο συγκεκριμένο πεδίο, δε, ανοίγεται ένας νέος ορίζοντας μελλοντικής έρευνας που αφορά στην επέκταση της προσωποποιημένης αυτοματοποίησης στην κατεύθυνση του αυτοματοποιημένου τρόπου για την αναγνώριση των χρονικών ορίων μεταξύ διαφορετικών τμημάτων της ημέρας (του κιρκάδιου κύκλου) για κάθε άτομο ξεχωριστά. Επίσης, αξιοσημείωτη ένδειξη αποτελούν τα διαφορετικά αποτελέσματα της αυτόματης επιλογής προβλεπτικών μοντέλων σε διαφορετικά άτομα (§3.4.1 και §3.5)

Τον δεύτερο κύριο άξονα αποτελεί η αναγνώριση της χρονοσειράς της γλυκόζης ως ικανής εισόδου δεδομένων για την εκπαίδευση των μοντέλων, στο βαθμό που μπορεί να θεωρηθεί πως περικλείει (με τη λογική της υπέρθεσης) το αποτέλεσμα της λειτουργίας όλων των εμπλεκόμενων στη γλυκαιμική ομοίωση μηχανισμών – και στο επίπεδο παραμέτρων λειτουργίας που προκύπτουν από τη φυσιολογία του εκάστοτε υποκειμένου, και στο επίπεδο της απόκρισης σε εξωγενείς παράγοντες και ερεθίσματα (§3.2, 4^η-βασική- υπόθεση).

Στην κλασική διαδικασία πρόβλεψης χρονοσειρών μέσω Μηχανικής Μάθησης και χρήση ως εισόδου πεπερασμένων τιμών του πρόσφατου παρελθόντος εισάγονται δύο νέα στοιχεία: α) σε επίπεδο μηχανικής δεδομένων (data engineering), ο μετασχηματισμός του χώρου των ανεξάρτητων μεταβλητών με χρήση στατιστικών χαρακτηριστικών του διανύσματος εμπύθισης (δηλ. της υποσειράς των πρόσφατων τιμών για πεπερασμένο αριθμό βημάτων ίσο με το επιλεγμένο χρονικό παράθυρο) προς κατασκευή του διανύσματος εισόδου και β) σε

επίπεδο αξιολόγησης της απόδοσης των μοντέλων, μια νέα μετρική, η οποία χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση τους και την επιλογή του πιο πρόσφορου προς χρήση.

Ο προτεινόμενος μετασχηματισμός του διανύσματος εισόδου, δίνει τη δυνατότητα ανεξάρτητης εκτίμησης των διάφορων στατιστικών χαρακτηριστικών της δυναμικής συμπεριφοράς των παρατηρούμενων τιμών της χρονοσειράς στο άμεσο παρελθόν, τα οποία - θα μπορούσε να υποτεθεί πως- είναι μεγέθη χαρακτηριστικά των ομοιοστατικών ρυθμιστικών μηχανισμών που βρίσκονται εν δράσει στο συγκεκριμένο οργανισμό τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή, καθώς επίσης της ποσοτικής συνεισφοράς τους στις γλυκαιμικές ροές. Στο βαθμό που κάθε τέτοια μεταβλητή θα μπορούσε να ειδωθεί σαν ένας ανεξάρτητος βιοδείκτης, αποτελεί μια εξαιρετικά ενδιαφέρουσα προσέγγιση, αφ' ενός, στην ανάλυση και πρόβλεψη χρονοσειρών που αποτελούν προβολή βιολογικών διαδικασιών που εμφανίζουν χαρακτηριστικά ντετερμινιστικού χάους, αφ' ετέρου για μελλοντικές ερευνητικές προσπάθειες data-driven αντίστροφης συστημικής δυναμικής (reverse engineering).

Η νέα μετρική (MADEX) που εισάγεται (§4.3), χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των υπό δοκιμή μοντέλων πρόβλεψης και την αυτόματη επιλογή του-ων βέλτιστου-ων και συνδυάζει σε έναν ενιαίο μαθηματικό τύπο τη κλασική στατιστική και την κλινική διάσταση αποτίμησης της ακρίβειας των προβλέψεων. Ένα από τα ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά της, καθώς επίσης πεδίο για μελλοντική έρευνα, είναι ότι, θεωρητικά, θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε ιατρικούς τομείς εντελώς διαφορετικούς από τον διαβήτη, καθώς θα μπορούσε να παραμετροποιηθεί για να χειριστεί, αντί της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα, οποιοδήποτε βιολογικό δείκτη ή in vitro εξέταση όπου οι τιμές βρίσκονται σε ένα συνεχές και διαθέτουν μια «φυσιολογική» περιοχή.

Η τρέχουσα εργασία παρέχει αρχικές πειραματικές ενδείξεις για την κλινική αξία της συγκεκριμένης προσέγγισης και στο βαθμό που μελλοντικά επιβεβαιωθεί με περαιτέρω μελέτες, φέρει τη δυναμική μιας ριζικής αναθεώρησης της σχετικής προσέγγισης μοντελοποίησης σε σχέση με μεγάλο μέρος της υφιστάμενης βιβλιογραφίας. Ταυτόχρονα, ανοίγεται ευρύ πεδίο για μελλοντικές ερευνητικές προσπάθειες α) στο τεχνικό επίπεδο της Μηχανικής Μάθησης, στο βαθμό που η μελλοντική συμπερίληψη περαιτέρω αλγορίθμων και τεχνικών βαθιάς μάθησης και η αυτοματοποιημένη ρύθμιση βέλτιστων υπερπαραμέτρων μπορούν να α οδηγήσουν σε σημαντικά μεγαλύτερη ακρίβεια, και β) στο στρατηγικό επίπεδο αξιοποίησης των μοντέλων καθώς μπορούν να δοκιμαστούν τεχνικές συνδυαστικής τους χρήσης (π.χ. bagging, voting κλπ.).

Τέλος, προτείνεται και υλοποιείται σε επίπεδο proof-of-concept συγκεκριμένη υλοποίηση πλατφόρμας λογισμικού, η οποία, εκτός από την πρακτική εφαρμογή όσων αναφέρονται παραπάνω σε ένα πλαίσιο καθημερινής λειτουργίας και αυτό-διαχείρισης της νόσου, παρέχει ένα αρχιτεκτονικό πρότυπο, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μελλοντικές αντίστοιχες υλοποιήσεις. Ειδικά η δυνατότητα διασύνδεσης με ήδη ώριμα συστήματα προσωπικής διαχείρισης της Υγείας (όπως το MedInfoBook®) ενισχύει την προοπτική γρήγορης υλοποίησης σε πραγματικό περιβάλλον υπολογιστικού νέφους και έξυπνων κινητών συσκευών, χτίζοντας πάνω στην ήδη πλούσια εμπειρία που υπάρχει σε αυτόν τον τομέα.

Παράρτημα Ι: Αποθετήριο Κώδικα

Ο κώδικας που αναπτύχθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής είναι διαθέσιμος στο ευρέως διαδεδομένο αποθετήριο ανοιχτού κώδικα github, υπό τη διεύθυνση:

<https://github.com/spitoglou/diabetes/tree/thesis>

Επίσης έλαβε χώρα εγγραφή για μοναδικό αριθμό DOI: 10.5281/zenodo.10246358 [460]. Στον πίνακα που ακολουθεί παρατίθενται οι βασικοί φάκελοι και αρχεία των εφαρμογών-εργαλείων που αναπτύχθηκαν:

Φάκελος	Αρχείο	Παρατηρήσεις
\	client.py	Προσομοίωση γεννήτριας μετρήσεων
	create_part_of_day_files.py	Δημιουργία αρχείων για στατιστική επεξεργασία σχετική με τους κηκάρδιους ρυθμούς
	dataset_generator.py	Δημιουργία αρχείων για χρήση στην εκπαίδευση των μοντέλων Μηχανικής Μάθησης
	final_run.py	Εκτέλεση πειραμάτων
	load_model_and_predict.py	Πρόβλεψη με βάση ήδη εκπαιδευμένο μοντέλο
	server.py	Προσομοίωση web service υποδοχής μετρήσεων
\archive\	*	Φάκελος που περιέχει αρχειοθετημένο κώδικα
\config	mongo_config.py	Παράμετροι σύνδεσης ΒΔ
	server_config.py	Παράμετροι web service προσομοίωσης
	simulation_config.py	Παράμετροι client προσομοίωσης
\data\ohio\test	*.xml	Αρχικά δεδομένα test OHIO-T1DM. Μορφή [Ασθενής]-ws-testing.xml
\data\ohio\train	*.xml	Αρχικά δεδομένα train OHIO-T1DM. Μορφή [Ασθενής]-ws-training.xml
\dataframes	*.pkl	Datasets που χρησιμοποιήθηκαν για την εκπαίδευση και επαλήθευση των αλγορίθμων. Μορφή ψ_[test/train]_0_[Χρονικό Παράθυρο]_[Προβλεπτικός Ορίζοντας].pkl
\excel_dataframes	features_feature_dataframe.xlsx	Βοηθητικοί Πίνακες
	features_labeled_dataframe.xlsx	
	features_target_series.xlsx	
	features_test_dataframe.xlsx	
\mobile	main.py	Προσομοίωση smart συσκευής
	ui.json	
\mobile\config	mongo_config.py	
	mongo_config.py.template	
\mobile\src	mongo.py	
\mobile\static	favicon.png	
	README.md	
\models	*.pkl	Εκπαιδευμένα μοντέλα προς επανάχρηση. Μορφή: [Ασθενής]_[Χρονικό Παράθυρο]_[Προβλεπτικός Ορίζοντας]_1_[Τύπος Μοντέλου]_[UUID].pkl
\src	mongo.py	Κλάση σύνδεσης-διαχείρισης ΒΔ
\src\bgc_providers	aida_bgc_provider.py	Κλάση πάροχος δεδομένων προσομοιωτή AIDA
	ohio_bgc_provider.py	Κλάση πάροχος δεδομένων OHIO-T1DM Dataset
\src\featurizers	tsfresh.py	Featurizer μετασχηματισμού ανεξάρτητων μεταβλητών
\src\helpers	dataframe.py	Διάφορες συναρτήσεις σχετικά με διαχείριση πινάκων δεδομένων
	experiment.py	Κλάση πειράματος
	fhir.py	Συναρτήσεις μετατροπής HL7 FHIR
	misc.py	Διάφορες βοηθητικές συναρτήσεις
\src\helpers\diabetes	cega.py	Κλάση υπολογισμού και εμφάνισης Clarke EGA
	madex.py	Συναρτήσεις υπολογισμού MADEX
\stats	*.omv	Στατιστική ανάλυση Κηκάρδιων Ρυθμών, αρχείο Jamovi, μορφή : [Ασθενής]_part_of_day.omv
\stats	*.xlsx	Στατιστική ανάλυση Κηκάρδιων Ρυθμών, αρχείο xlsx, μορφή : [Ασθενής]_part_of_day.xlsx

Παράρτημα II: MedInfoBook

Ο προσωπικός φάκελος ασθενή (Personal Health Record - PHR) ορίζεται ευρέως ως η αναπαράσταση των πληροφοριών υγείας, της ευεξίας και της ανάπτυξης ενός ατόμου [461], και πιο συγκεκριμένα ως «ηλεκτρονική εφαρμογή μέσω της οποίας τα άτομα μπορούν να έχουν πρόσβαση, να διαχειρίζονται και να μοιράζονται τις πληροφορίες υγείας τους και των άλλων για τους οποίους είναι εξουσιοδοτημένοι, σε ιδιωτικό, ασφαλές και εμπιστευτικό περιβάλλον»[462]. Το ταχέως αναπτυσσόμενο σώμα της επιστημονικής βιβλιογραφίας σχετικά με διάφορες πτυχές των PHRs ευθυγραμμίζεται με την κοινή λογική ότι οι πολλαπλάσιες σύγχρονες τάσεις, όπως η εξατομικευμένη ιατρική, η αυτό-παρακολούθηση και η αυτοδιαχείριση των χρόνιων ζητημάτων υγείας, το δικαίωμα των ατόμων να κατέχουν και να χειρίζονται τα δεδομένα υγείας τους, βρίσκουν στα PHRs μια απαραίτητη προϋπόθεση για τη μελλοντική τους πρόοδο [463].



Το ΑΣΚΛΗΠΙΟΣ™ MedInfoBook είναι μια βραβευμένη⁷¹ και εμπορικά κατοχυρωμένη⁷² πλατφόρμα xPHR. Η υποδομή της αντιμετωπίζει όλες τις προκλήσεις ενός σύγχρονου προσωπικού ηλεκτρονικού φακέλου υγείας «εξ ορισμού και εκ σχεδιασμού», καθώς και ζητήματα έγκρισης από τα ενδιαφερόμενα μέρη και υλοποίησης σε πραγματικές συνθήκες. Το COnsolidation and Routing Engine, CORE [439] είναι μια καινοτόμος προσέγγιση για την ανάπτυξη μιας υποδομής ενοποίησης δεδομένων υγείας και παροχής πρόσβασης στο cloud, λαμβάνοντας υπόψη τόσο την ανάγκη ευρείας υιοθέτησης όσο και την εφαρμογή τεχνολογιών κρίσιμης σημασίας σε πραγματικά περιβάλλοντα παραγωγής.

Εμπιστοσύνη: Ο αρχιτεκτονικός σχεδιασμός του CORE βασίζεται στην ειδικά σχεδιασμένη κατανομή υποδομών και δεδομένων σε απομονωμένα υποσυστήματα, με διακριτούς τομείς ευθύνης και τη χρήση κρυπτογραφικών μεθόδων που δεν απαιτούν εξειδικευμένες γνώσεις ή δεξιότητες από τους τελικούς χρήστες. Έτσι, η υποδομή CORE παρέχει ένα περιβάλλον για την ανάπτυξη εφαρμογών ιατρικών δεδομένων με κεντρική αποθήκευση και ατομικά ελεγχόμενη κατανομημένη πρόσβαση μέσω του Διαδικτύου, εξασφαλίζοντας: α) την απουσία αναγνώσιμων αναγνωριστικών στοιχείων σε οποιαδήποτε δικτυακή επικοινωνία μεταξύ των εμπλεκόμενων συστημάτων και β) την πλήρη αδυναμία (όσο προσφέρουν οι σύγχρονες κρυπτογραφικές μέθοδοι) οποιουδήποτε - ακόμη και των μηχανικών που διαχειρίζονται το σύστημα - να συσχετίσει τα αποθηκευμένα ιατρικά δεδομένα με τον ιδιοκτήτη / φυσικό τους πρόσωπο.

Πίνακας 20. MedInfoBook Υποστηριζόμενες προελεύσεις και σχετικοί μηχανισμοί

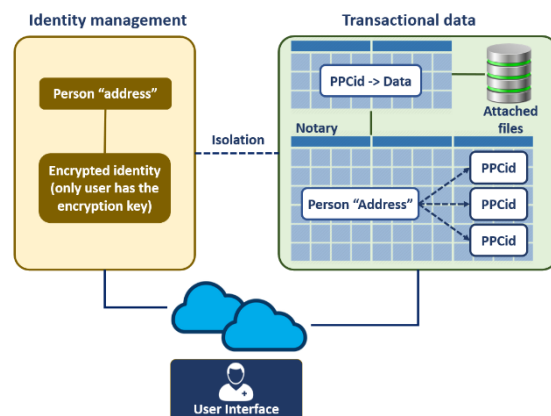
Προέλευση των δεδομένων	Μηχανισμός
Δεδομένα που δημιουργήθηκαν κατά τη διάρκεια της αλληλεπίδρασης ενός ασθενούς με πολλαπλούς παρόχους φροντίδας (νοσοκομεία, GPs, ανεξάρτητα εργαστήρια "in vitro" ή "in-vivo", εγκαταστάσεις πρωτοβάθμιας περίθαλψης κ.λπ.)	Καθολική εξωτερική διεπαφή προγράμματος εφαρμογής (A.P.I.), χρησιμοποιώντας καθιερωμένα πρότυπα και κωδικοποιήσεις (με βάση κυρίως τα συστήματα οντολογίας HL7 FHIR και την <i>οπισθοκομία</i>)
Δεδομένα που παράγονται και αντιμετωπίζονται από συσκευές/εφαρμογές προσωπικής υγείας ή/και φυσικής κατάστασης	Επικοινωνία μέσω υπηρεσιών cloud προμηθευτών ή απευθείας με τη συσκευή
Δεδομένα που βρίσκονται στην κατοχή του ασθενούς (έντυπες αναφορές, σαρωμένα έγγραφα, προσωπικές σημειώσεις κ.λπ.)	Διαδικτυακές διεπαφές σχεδιασμένες για να κάνουν χρήση εσωτερικών CO.R.E. ασφαλείας A.P.I.

⁷¹ GOLD Βραβείο, Βραβεία HealthCare Business Awards 2019, Εφαρμογές για κινητά | Κατάλογος υποψηφίων του Υπουργείου Υγείας για καινοτόμες λύσεις που σχετίζονται με τον COVID-19

⁷² Το MedInfoBook™ είναι σήμα κατατεθέν στην ΕΕ (αριθμός καταχώρισης αριθ. 014995567-7/7/2017 κατηγορίες ταξινόμησης 9 και 42).

Πληρότητα: Το πρότυπο των xPHRs στον πραγματικό κόσμο είναι εφαρμογές που παρέχονται από ένα μόνο ίδρυμα υγειονομικής περίθαλψης (ή μία ομάδα υπό κοινή διαχείριση), που διαχειρίζεται την πρόσβαση των χρηστών στα δεδομένα που παράγονται και διατηρούνται εκεί, συνήθως χωρίς κανένα μέσο διαλειτουργικότητας με άλλα παρόμοια συστήματα. Αυτή η εξαιρετικά περιορισμένη πληρότητα των δεδομένων αποτελεί σημαντικό μειονέκτημα, επειδή οι ομαδοποιημένες πληροφορίες για την υγεία σχεδόν πάντα δεν παρέχουν την ευρεία άποψη που απαιτείται για τη λήψη ενημερωμένων κλινικών αποφάσεων. Είναι τις περισσότερες φορές άχρηστο αν όχι επικίνδυνα παραπλανητικό. Αντίθετα, το CORE μπορεί να χειριστεί πολλαπλές πιθανές προελεύσεις. Καθώς η διαλειτουργικότητα και η ικανότητα ενοποίησης δεδομένων θεωρούνται κρίσιμες απαιτήσεις, η «Πηγή Παροχής» (δηλαδή η προέλευση κάθε στοιχείου προέρχεται, π.χ., από ιδρύματα υγειονομικής περίθαλψης, φορητές συσκευές, εφαρμογές m-health κ.λπ.) είναι μια βασική κατηγορία του συστήματος. Στη συγκεκριμένη περίπτωση ενός χρήστη που ενημερώνει τα ιατρικά του δεδομένα (εισάγοντας νέες τιμές στις παραμέτρους υγείας, ανεβάζοντας αρχεία κ.λπ.), θεωρούνται επίσης μια ιδιαίτερη περίπτωση «παροχής πηγής» για να διατηρήσει το σύστημα την οντολογική του ομοιογένεια μέσω διαφόρων σεναρίων περιπτώσεων χρήσης.

Διαχείριση ταυτότητας: Ο διακομιστής ταυτότητας (το τμήμα της υποδομής που περιέχει τα κρυπτογραφημένα δεδομένα αναγνώρισης) είναι ξεχωριστός και πλήρως απομονωμένος από το υπόλοιπο σύστημα (βάση δεδομένων συναλλαγών). Η χρήση των JSON Web Tokens (JWT) [440], που υλοποιείται με ένθετη υπογραφή και ασύμμετρη κρυπτογράφηση, επιτρέπει στο διακομιστή ταυτότητας να εκδίδει διακριτικά ελέγχου ταυτότητας που ο διακομιστής συναλλαγών μπορεί να εμπιστευτεί χωρίς να σπάσει την απομόνωση και χωρίς την ανάγκη κοινής χρήσης ιδιωτικών κλειδιών μεταξύ των διακομιστών. Στο CORE, όλες οι λειτουργίες κρυπτογράφησης και αποκρυπτογράφησης συμβαίνουν από την πλευρά του πελάτη (στη συσκευή του χρήστη), εξασφαλίζοντας έτσι ότι δεν αποστέλλονται ποτέ προσωπικά δεδομένα απλού κειμένου στους διακομιστές. Με στόχο την αντιμετώπιση της πολυπλοκότητας πέρα από την κλασική προσέγγιση του περιβάλλοντος εργασίας χρήστη, ο σχεδιασμός του μηχανισμού κρυπτογράφησης CORE παρέχει ισχυρή διαβεβαίωση για την προστασία της ιδιωτικής ζωής χωρίς να απαιτείται από τον χρήστη να αναπτύξει διαφορετικό πλαίσιο δεξιοτήτων χρήσης από αυτό που αποκτάται μέσω καθημερινής χρήσης. Αποφεύγουμε να βασιζόμαστε σε τυποποιημένες προσεγγίσεις κρυπτογράφησης απορρήτου (π.χ. RSA), καθώς, γενικά, οι χρήστες των οποίων το επίπεδο γνώσης χρήσης υπολογιστών δεν είναι σημαντικά υψηλότερο από το κανονικό αντιμετωπίζουν μεγάλη δυσκολία στη διαχείριση ζευγών κλειδιών δημόσιου και ιδιωτικού τομέα. Υπό αυτό το πρίσμα, η διαχείριση τέτοιων κρυπτογραφικών μέσων δεν αποτελεί μόνο ενόχληση αλλά και (ακυρώνοντας τον αρχικό σκοπό) κίνδυνο για την ασφάλεια και όχι διασφάλιση. Για το σκοπό αυτό, κατά τη δημιουργία ή την τροποποίηση του φακέλου υγείας ενός ατόμου, όλες οι πληροφορίες ταυτοποίησης που σχετίζονται με αυτό το άτομο κρυπτογραφούνται (χρησιμοποιώντας το AES-256) με τον κωδικό πρόσβασης του χρήστη ως κλειδί. Στη συνέχεια, τα δεδομένα μεταφέρονται και αποθηκεύονται μόνο στην κρυπτογραφημένη μορφή τους, καθιστώντας αναγνώσιμα ξανά μόνο όταν έχουν πρόσβαση στον ίδιο χρήστη. Οι δύο πληροφορίες που απαιτούνται για τον έλεγχο ταυτότητας χρήστη, το αναγνωριστικό χρήστη / σύνδεσης και ο κωδικός πρόσβασης δεν μπορούν να κρυπτογραφηθούν με τον



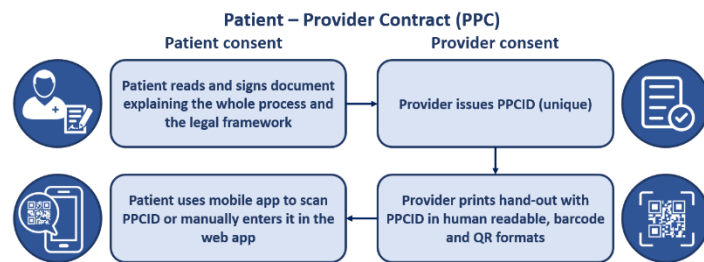
ίδιο τρόπο και αντ' αυτού περνούν από έναν αλγόριθμο κατακερασμού χωρίς σύνδεση, όπως η οικογένεια SHA-3.

Δεδομένα συναλλαγών: Όλες οι εγγραφές των δεδομένων υγείας συναλλαγών συνοδεύονται από ένα κλειδί που προσδιορίζει με μοναδικό τον μοναδικό αναγνωριστικό ενός συμπλέγματος δεδομένων που δημιουργούνται από μια συγκεκριμένη προέλευση για ένα συγκεκριμένο άτομο. Αυτό το κλειδί, που ονομάζεται PPCid (Αναγνωριστικό "Σύμβασης" προέλευσης ατόμου), δεν περιέχει πληροφορίες αναγνώρισης, καθώς η λογική σύνδεση με το συγκεκριμένο άτομο παραμένει στο σύστημα της υπηρεσίας παροχής. Αυτή η τεχνική -έραν των μέτρων κρυπτογράφησης επιπέδου μεταφοράς δικτύου- εξασφαλίζει ότι τα δεδομένα παραμένουν μη αναγνωρίσιμα όταν "κατά τη μεταφορά" (επικοινωνία μεταξύ του συστήματος ενός παρόχου και του CORE). Μετά τη λήψη, η CORE θα παραμείνει εν αγνοία του προσώπου στην οποία ανήκουν αυτά τα δεδομένα μέχρι ο χρήστης να λάβει συγκεκριμένη ενέργεια, όπως περιγράφεται περαιτέρω παρακάτω, προκειμένου να τα "επισυνάψει" στον ιατρικό του φάκελο. Ονομάζουμε "Συμβολαιογράφο" (Notary) το μέρος του συστήματος, είναι υπεύθυνοι για τη διατήρηση των πραγματικών «συμβάσεων», δηλαδή των σχέσεων πηγής που παρέχουν το πρόσωπο και των αναγνωριστικών αναφορών των χρηστών τους. Μια πλήρης "σύμβαση" αποτελείται τόσο από το PPCid (προσδιορίζοντας συμπλέγματα δεδομένων συναλλαγών) όσο και από τη "διεύθυνση" αναγνωριστικού ατόμου. Παράλληλα με αυτά τα δεδομένα υπάρχει ένας μηχανισμός περιγραφής της άδειας για το σύστημα να χειρίζεται περιορισμένη πρόσβαση ιατρού ή άλλες σύνθετες απαιτήσεις παροχής πρόσβασης. Η βάση δεδομένων συναλλαγών είναι ουσιαστικά ένα ψευδώνυμο σύνολο δεδομένων. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι παρέχει πλήρη ανωνυμία, διότι ακόμη και αν εξαιρεθούν όλα τα άμεσα αναγνωριστικά στοιχεία (ονοματεπώνυμο, αριθμός ταυτότητας, αριθμός κοινωνικής ασφάλισης) και τα περισσότερα από τα έμμεσα (ηλικία, φύλο, επάγγελμα, στοιχεία διαμονής), αυτά που παραμένουν (κωδικοί φαρμάκων και διαδικασιών, διαγνώσεις, εργαστηριακά αποτελέσματα) θα μπορούσαν θεωρητικά να αξιοποιηθούν από κακόβουλο δράστη χρησιμοποιώντας συμπληρωματικές πληροφορίες για συγκεκριμένα πρόσωπα. Για το σκοπό αυτό, η CORE χρησιμοποιεί μηχανισμούς για την ενίσχυση των δεδομένων με βάση τα πρότυπα της «πλήρους k-ανωνυμίας»[464]–[466] και της «l-ποικιλομορφίας»[467]. Αυτό επιτυγχάνεται με τη συνεχή παρακολούθηση και αξιολόγηση πιθανών ευάλωτων σημείων και τον μετριασμό κάθε σχετικού κινδύνου με τη δημιουργία αρχείων εξισορρόπησης με χρήστες που δημιουργούνται από το σύστημα, αδιαχώριστους από τους πραγματικούς.

Αυτή η διαδικασία είναι αυτόματη και χωρίς επίβλεψη, η δημιουργία δεδομένων ακολουθεί μοτίβα που βασίζονται σε σενάρια χρήσης στον πραγματικό κόσμο και δεν υπάρχει πρακτικός τρόπος να διακρίνουμε το πραγματικό από τα τεχνητά δεδομένα. Ένας άλλος κρίσιμος παράγοντας για την ηθική/κανονιστική/νομική πτυχή ενός κεντρικού xPHR και προς την οικοδόμηση εμπιστοσύνης είναι η ρητή συγκατάθεση όλων των μερών που περιλαμβάνονται και κατέχουν (με οποιονδήποτε λογικό, ηθικό ή νομικό τρόπο) τα δεδομένα που διαβιβάζονται για κεντρική αποθήκευση. Στο πλαίσιο αυτό, τα μέρη αυτά είναι τόσο ο ασθενής όσο και ο πάροχος. Η εφαρμογή CORE διασφαλίζει ότι υπάρχει ενεργή διμερής συναίνεση (μέσω συγκεκριμένων δράσεων και όχι μόνο παθητικής αποδοχής) για τη διασφάλιση ότι τα δεδομένα από μη ρητά συναινούμενα άτομα δεν θα συμμετέχουν σε καμία μεταφορά και δεν θα αποθηκεύονται κεντρικά. Η ροή εργασίας απεικονίζεται στο σχήμα 3.

Η διαδικασία ενεργοποιείται από τη ρητή συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης (έγγραφο αίτησης με φυσική υπογραφή) ενός ατόμου για τη μεταφορά (μέχρι την ανάκληση συγκατάθεσης) των δεδομένων του από το ίδρυμα υγειονομικής περίθαλψης στην υποδομή cloud του CORE. Δεδομένης αυτής της συγκατάθεσης το ίδρυμα εκδίδει ένα νέο μοναδικό PPCid. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω μιας κλήσης A.P.I. που δημιουργεί ένα μοναδικό τυχαίο

κλειδί, το στέλνει πίσω στον αιτούντα και ενημερώνει τον "Συμβολαιογράφο" με μια εκκρεμή εγγραφή που αναφέρεται σε όλα τα εισερχόμενα δεδομένα του.



Όπως προαναφέρθηκε, σε αυτό το στάδιο, το σύστημα δεν γνωρίζει την οντότητα που σχετίζεται με αυτά τα δεδομένα. Στη συνέχεια, το προσωπικό του ιδρύματος θα παραδώσει ένα έγγραφο που αντιπροσωπεύει τη ρητή συγκατάθεση του ιδρύματος και περιέχει ένα αριθμητικό διακριτικό, τόσο σε ανθρώπινη όσο και σε μηχανική (barcode ή QR) αναγνώσιμη μορφή.

Ο ασθενής, κατά τη στιγμή της εξυπηρέτησής του, θα μπορεί να πληκτρολογήσει το διακριτικό σε κατάλληλο πεδίο μιας φόρμας εφαρμογής ιστού ή να σαρώσει τη γραφική του αναπαράσταση (χρησιμοποιώντας την κάμερα του κινητού τηλεφώνου του. Αυτή τη στιγμή, ο "Συμβολαιογράφος" ενημερώνεται με τις πληροφορίες που συνδέουν το άτομο με το συγκεκριμένο PPCid, επισυνάπτοντας το αντίστοιχο σύμπλεγμα δεδομένων συναλλαγών στο ιατρικό αρχείο αυτού του ατόμου λογικά. Υπάρχει ένα πλήρες "συμβόλαιο" .



Βιβλιογραφία

- [1] T. S. Kuhn, *The Structure of Scientific Revolutions*. University of Chicago Press, 1962.
- [2] N. I. Press, “Immanuel Kant: Beantwortung der Frage: Was ist Aufklärung? (1784),” in *Immanuel Kant: Beantwortung der Frage: Was ist Aufklärung? (1784)*, De Gruyter, 2014, pp. 196–203. doi: 10.1515/9783110874129.2884.
- [3] World Health Organization, “Classification of diabetes mellitus,” 2019.
- [4] P. Zimmet, K. G. M. M. Alberti, and J. Shaw, “Global and societal implications of the diabetes epidemic,” *Nature*, vol. 414, no. 6865, pp. 782–787, Dec. 2001, doi: 10.1038/414782A.
- [5] “IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas.” Accessed: Apr. 18, 2022. [Online]. Available: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- [6] C. Bommer *et al.*, “The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study,” *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, vol. 5, no. 6, pp. 423–430, Jun. 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30097-9.
- [7] C. Bommer *et al.*, “Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030,” *Diabetes Care*, vol. 41, no. 5, pp. 963–970, May 2018, doi: 10.2337/dc17-1962.
- [8] WHO Global Report, “Global Report on Diabetes,” *Isbn*, vol. 978, p. 11, 2016.
- [9] A. Arredondo, E. Orozco, M. B. Duarte, S. M. Cuadra, A. L. Recamán, and A. Azar, “Economic Costs, from Individuals to Health Systems: Evidence from a Middle-Income Country,” *The Diabetes Textbook*, pp. 23–32, 2019, doi: 10.1007/978-3-030-11815-0_3.
- [10] C. E. Pinzón Flórez *et al.*, “Disponibilidad de indicadores para el seguimiento del alcance de la ‘Salud Universal’ en América Latina y el Caribe,” *Rev Panam Salud Publica*;39(6),jun. 2016, vol. 39, no. 6, pp. 330–370, 2016.
- [11] WHO, “Equity, social determinants and public health programmes / editors Erik Blas and Anand Sivasankara Kurup.” Accessed: Apr. 26, 2023. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44289>
- [12] H. Hashimoto, “Social Determinants of Health and Diabetes Outcomes,” in *The Diabetes Textbook*, Cham: Springer International Publishing, 2019, pp. 61–69. doi: 10.1007/978-3-030-11815-0_5.
- [13] F. Hill-Briggs *et al.*, “Social Determinants of Health and Diabetes: A Scientific Review,” *Diabetes Care*, vol. 44, no. 1, pp. 258–279, Jan. 2021, doi: 10.2337/dci20-0053.
- [14] “Fair Society Healthy Lives (The Marmot Review),” Institute of Health Equity. Accessed: Nov. 02, 2023. [Online]. Available: <https://www.instituteofhealthequity.org/resources-reports/fair-society-healthy-lives-the-marmot-review>
- [15] Pe. jpg: E. S. work: Photohound, *English: Papyrus Ebers, column 41 Deutsch: Papyrus Ebers, Kolumne 41*. 2012. Accessed: Aug. 30, 2023. [Online]. Available: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PEbers_c41-bc.jpg
- [16] T. E. of E. Britannica and T. E. of E. Britannica, *Aretaeus Of Cappadocia*. Accessed: Apr. 28, 2023. [Online]. Available: <http://www.britannica.com/EB-checked/topic/33531/Aretaeus-Of-Cappadocia>
- [17] K. Laios, K. Laios, and S. Z. Karamanou M Androustos G., “Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes,” *Hormones (Athens)*, no. 11(1), pp. 109–13, 2012.
- [18] “Γαληνός - Βικιπαίδεια.” Accessed: Apr. 28, 2023. [Online]. Available: <https://el.wikipe-dia.org/wiki/%CE%93%CE%B1%CE%BB%CE%B7%CE%BD%CF%8C%CF%82>
- [19] “Chen Chuan | Encyclopedia.com.” Accessed: Apr. 28, 2023. [Online]. Available: <https://www.encyclopedia.com/science/encyclopedias-almanacs-transcripts-and-maps/chen-chuan-0>
- [20] “Avicenna - Wikipedia.” Accessed: Apr. 28, 2023. [Online]. Available: <https://en.wik-ikipedia.org/wiki/Avicenna>

- [21] “Paracelsus,” *Wikipedia*. Aug. 07, 2023. Accessed: Aug. 30, 2023. [Online]. Available: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Paracelsus&oldid=1169222291>
- [22] “Thomas Willis,” *Wikipedia*. Aug. 25, 2023. Accessed: Nov. 28, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Thomas_Willis&oldid=1172220590
- [23] “Matthew Dobson (physician),” *Wikipedia*. Aug. 01, 2023. Accessed: Nov. 28, 2023. [Online]. Available: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Matthew_Dobson_\(physician\)&oldid=1168217755](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Matthew_Dobson_(physician)&oldid=1168217755)
- [24] “William Cullen,” *Wikipedia*. Jul. 06, 2023. Accessed: Aug. 30, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=William_Cullen&oldid=1163875372
- [25] “John Rollo,” *Wikipedia*. Mar. 17, 2023. Accessed: Aug. 30, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=John_Rollo&oldid=1145177720
- [26] “Michel Eugène Chevreul,” *Wikipedia*. Aug. 15, 2023. Accessed: Aug. 30, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Michel_Eug%C3%A8ne_Chevreul&oldid=1170482791
- [27] “Claude Bernard,” *Wikipedia*. Aug. 05, 2023. Accessed: Aug. 30, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Claude_Bernard&oldid=1168879803
- [28] “Oskar Minkowski,” *Wikipedia*. Jul. 24, 2023. Accessed: Aug. 30, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Oskar_Minkowski&oldid=1166943946
- [29] “Paul Langerhans,” *Wikipedia*. Aug. 30, 2023. Accessed: Sep. 26, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Paul_Langerhans&oldid=1172920443
- [30] “Édouard Laguesse,” *Wikipedia*. Aug. 09, 2022. Accessed: Sep. 26, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89douard_Laguesse&oldid=1103256456
- [31] “Frederick Madison Allen,” *Wikipedia*. Aug. 07, 2023. Accessed: Sep. 26, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Frederick_Madison_Allen&oldid=1169151035
- [32] “Frederick Banting,” *Wikipedia*. Jul. 22, 2023. Accessed: Aug. 30, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Frederick_Banting&oldid=1166594278
- [33] “Exploration,” “You’d Think it was a Fairy Tale:” The Discovery of Insulin Through the Eyes of Elizabeth Hughes. Accessed: Aug. 30, 2023. [Online]. Available: <http://39114918.weebly.com/exploration.html>
- [34] “John Macleod (physiologist),” *Wikipedia*. Aug. 12, 2023. Accessed: Aug. 30, 2023. [Online]. Available: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=John_Macleod_\(physiologist\)&oldid=1170001232](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=John_Macleod_(physiologist)&oldid=1170001232)
- [35] “Banting and Best (and Macleod and Collip),” Banting House. Accessed: Aug. 27, 2023. [Online]. Available: <https://bantinghouseshs.ca/2015/12/06/banting-and-best-and-macleod-and-collip/>
- [36] “Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus | The Discovery and Early Development of Insulin.” Accessed: Aug. 30, 2023. [Online]. Available: <https://insulin.library.utoronto.ca/islandora/object/insulin%3AT10011>
- [37] “The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1923,” NobelPrize.org. Accessed: Sep. 26, 2023. [Online]. Available: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1923/summary/>
- [38] “The Nobel Prize in Chemistry 1958,” NobelPrize.org. Accessed: Sep. 26, 2023. [Online]. Available: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1958/sanger/facts/>
- [39] “The Nobel Prize in Chemistry 1964,” NobelPrize.org. Accessed: Sep. 26, 2023. [Online]. Available: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1964/hodgkin/facts/>
- [40] “Ραδιοανοσοδοκιμασία (RIA) - Ορισμός, Αρχή, Διαδικασία, Αποτελέσματα, Χρήσεις.” Accessed: Aug. 27, 2023. [Online].
- [41] “The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1977,” NobelPrize.org. Accessed: Sep. 26, 2023. [Online]. Available: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1977/yalow/facts/>

- [42] R. A. Rizza *et al.*, “Control of Blood Sugar in Insulin-Dependent Diabetes: Comparison of an Artificial Endocrine Pancreas, Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, and Intensified Conventional Insulin Therapy,” <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198012043032301>, vol. 303, no. 23, pp. 1313–1318, Jun. 2009, doi: 10.1056/NEJM198012043032301.
- [43] J. Wahren, P. Felig, and L. Hagenfeldt, “Physical exercise and fuel homeostasis in diabetes mellitus,” *Diabetologia*, vol. 14, no. 4, pp. 213–222, Apr. 1978, doi: 10.1007/BF01219419.
- [44] A. Consoli, F. Kennedy, J. Miles, and J. Gerich, “Determination of Krebs cycle metabolic carbon exchange in vivo and its use to estimate the individual contributions of gluconeogenesis and glycogenolysis to overall glucose output in man.,” *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 80, no. 5, pp. 1303–1310, Nov. 1987, doi: 10.1172/JCI113206.
- [45] J. E. Gerich, “Control of glycaemia,” *Baillière’s Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 7, no. 3, pp. 551–586, Jul. 1993, doi: 10.1016/S0950-351X(05)80207-1.
- [46] J. E. Gerich, “Glucose Counterregulation and Its Impact on Diabetes Mellitus,” *Diabetes*, vol. 37, no. 12, pp. 1608–1617, Dec. 1988, doi: 10.2337/DIAB.37.12.1608.
- [47] B. K. Siesjo, “Hypoglycemia, brain metabolism, and brain damage,” *Diabetes/Metabolism Reviews*, vol. 4, no. 2, pp. 113–144, 1988, doi: 10.1002/DMR.5610040203.
- [48] O. E. Owen, A. P. Morgan, H. G. Kemp, J. M. Sullivan, M. G. Herrera, and G. F. Cahill, “Brain metabolism during fasting,” *The Journal of clinical investigation*, vol. 46, no. 10, pp. 1589–1595, 1967, doi: 10.1172/JCI105650.
- [49] A. Mitrakou *et al.*, “Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction,” *The American journal of physiology*, vol. 260, no. 1 Pt 1, 1991, doi: 10.1152/AJPENDO.1991.260.1.E67.
- [50] R. J. Jarrett and H. Keen, “HYPERGLYCÆMIA AND DIABETES MELLITUS,” *The Lancet*, vol. 308, no. 7993, pp. 1009–1012, Nov. 1976, doi: 10.1016/S0140-6736(76)90844-8.
- [51] M. Tominaga, H. Eguchi, H. Manaka, K. Igarashi, T. Kato, and A. Sekikawa, “Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: The Funagata Diabetes Study,” *Diabetes Care*, vol. 22, no. 6, pp. 920–924, Jun. 1999, doi: 10.2337/DIACARE.22.6.920.
- [52] G. Tchobroutsky, “Relation of diabetic control to development of microvascular complications,” *Diabetologia*, vol. 15, no. 3, pp. 143–152, Sep. 1978, doi: 10.1007/BF00421230.
- [53] A. Advani, “Positioning time in range in diabetes management,” *Diabetologia*, Feb. 2019, doi: 10.1007/s00125-019-05027-0.
- [54] “The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus,” *New England Journal of Medicine*, vol. 329, no. 14, pp. 977–986, Sep. 1993, doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
- [55] G. Agiostratidou *et al.*, “Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange,” *Diabetes Care*, vol. 40, no. 12, pp. 1622–1630, Nov. 2017, doi: 10.2337/dc17-1624.
- [56] A. S. Runge *et al.*, “Does Time-in-Range Matter? Perspectives From People With Diabetes on the Success of Current Therapies and the Drivers of Improved Outcomes,” *Clinical Diabetes*, vol. 36, no. 2, pp. 112–119, Apr. 2018, doi: 10.2337/cd17-0094.
- [57] D. Kelley *et al.*, “Skeletal muscle glycolysis, oxidation, and storage of an oral glucose load,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 81, no. 5, pp. 1563–1571, May 1988, doi: 10.1172/JCI113489.

- [58] M. Mueckler, "Family of glucose-transporter genes. Implications for glucose homeostasis and diabetes," *Diabetes*, vol. 39, no. 1, pp. 6–11, 1990, doi: 10.2337/DIACARE.39.1.6.
- [59] S. W. Cushman and L. J. Wardzala, "Potential mechanism of insulin action on glucose transport in the isolated rat adipose cell. Apparent translocation of intracellular transport systems to the plasma membrane," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 255, no. 10, 1980, doi: 10.1016/s0021-9258(19)85561-8.
- [60] C. Bouché, S. Serdy, C. R. Kahn, and A. B. Goldfine, "The cellular fate of glucose and its relevance in type 2 diabetes," *Endocrine Reviews*, vol. 25, no. 5, pp. 807–830, Oct. 2004, doi: 10.1210/ER.2003-0026.
- [61] I. Gottesman, L. Mandarino, and J. Gerich, "Use of glucose uptake and glucose clearance for the evaluation of insulin action in vivo," *Diabetes*, vol. 33, no. 2, pp. 184–191, 1984, doi: 10.2337/DIAB.33.2.184.
- [62] K. J. Rodnick, R. C. Piper, J. W. Slot, and D. E. James, "Interaction of insulin and exercise on glucose transport in muscle," *Diabetes Care*, vol. 15, no. 11, pp. 1678–1688, 1992, doi: 10.2337/DIACARE.15.11.1679.
- [63] E. M. Wright, "Renal Na⁺-glucose cotransporters," *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, vol. 280, no. 1 49-1, 2001, doi: 10.1152/ajprenal.2001.280.1.f10.
- [64] C. Bonner *et al.*, "Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion," *Nature Medicine*, vol. 21, no. 5, pp. 512–517, May 2015, doi: 10.1038/NM.3828.
- [65] C. Scafoglio *et al.*, "Functional expression of sodium-glucose transporters in cancer," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 112, no. 30, pp. E4111–E4119, Jul. 2015, doi: 10.1073/PNAS.1511698112.
- [66] J. E. Gerich, "Physiology of glucose homeostasis," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 2, no. 6, pp. 345–350, 2000, doi: 10.1046/J.1463-1326.2000.00085.X.
- [67] C. Meyer, J. Dostou, V. Nadkarni, and J. Gerich, "Effects of physiological hyperinsulinemia on systemic, renal, and hepatic substrate metabolism," *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, vol. 275, no. 6 44-6, 1998, doi: 10.1152/ajprenal.1998.275.6.f915.
- [68] E. Øster-Jørgensen, S. A. Pedersen, and M. L. Larsen, "The influence of induced hyperglycaemia on gastric emptying rate in healthy humans," *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, vol. 50, no. 8, pp. 831–836, 1990, doi: 10.3109/00365519009104949.
- [69] C. Meyer, V. Nadkarni, M. Stumvoll, and J. Gerich, "Human kidney free fatty acid and glucose uptake: Evidence for a renal glucose-fatty acid cycle," *American Journal of Physiology*, vol. 273, no. 3 PART 1, 1997.
- [70] M. Stumvoll *et al.*, "Assessment of insulin secretion from the oral glucose tolerance test in white patients with type 2 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 23, no. 9, pp. 1440–1441, 2000, doi: 10.2337/DIACARE.23.9.1440.
- [71] H. J. Woerle *et al.*, "Pathways for glucose disposal after meal ingestion in humans," *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, vol. 284, no. 4 47-4, pp. E716–E725, Apr. 2003, doi: 10.1152/AJPENDO.00365.2002.
- [72] P. M. Jones and S. J. Persaud, "Protein kinases, protein phosphorylation, and the regulation of insulin secretion from pancreatic β -cells," *Endocrine Reviews*, vol. 19, no. 4, 1998, doi: 10.1210/edrv.19.4.0339.
- [73] N. R. Gosmanov *et al.*, "Role of the decrement in intraislet insulin for the glucagon response to hypoglycemia in humans," *Diabetes Care*, vol. 28, no. 5, pp. 1124–1131, May 2005, doi: 10.2337/DIACARE.28.5.1124.
- [74] L. Lecavalier, G. Bolli, P. Cryer, and J. Gerich, "Contributions of gluconeogenesis and glycogenolysis during glucose counterregulation in normal humans," *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, vol. 256, no. 6, 1989, doi: 10.1152/ajpendo.1989.256.6.e844.

- [75] I. Magnusson, D. L. Rothman, D. P. Gerard, L. D. Katz, and G. I. Shulman, "Contribution of hepatic glycogenolysis to glucose production in humans in response to a physiological increase in plasma glucagon concentration," *Diabetes*, vol. 44, no. 2, pp. 185–189, 1995, doi: 10.2337/DIAB.44.2.185.
- [76] J. E. Gerich, "Physiology of glucagon.," *International review of physiology*, vol. 24, 1981.
- [77] J. Gromada, I. Franklin, and C. B. Wollheim, "α-cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains," *Endocrine Reviews*, vol. 28, no. 1, pp. 84–116, Feb. 2007, doi: 10.1210/ER.2006-0007.
- [78] G. B. Bolli, I. S. Gottesman, P. E. Cryer, and J. E. Gerich, "Glucose counterregulation during prolonged hypoglycemia in normal humans," *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, vol. 10, no. 2, 1984, doi: 10.1152/ajpendo.1984.247.2.e206.
- [79] H. Heimberg, A. De Vos, D. Pipeleers, B. Thorens, and F. Schuit, "Differences in glucose transporter gene expression between rat pancreatic α- and β-cells are correlated to differences in glucose transport but not in glucose utilization," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 270, no. 15, pp. 8971–8975, 1995, doi: 10.1074/JBC.270.15.8971.
- [80] P. Rorsman, R. Ramracheya, N. J. G. Rorsman, and Q. Zhang, "ATP-regulated potassium channels and voltage-gated calcium channels in pancreatic alpha and beta cells: Similar functions but reciprocal effects on secretion," *Diabetologia*, vol. 57, no. 9, pp. 1749–1761, 2014, doi: 10.1007/S00125-014-3279-8.
- [81] A. Munõz, M. Hu, K. Hussain, J. Bryan, L. Aguilar-Bryan, and A. S. Rajan, "Regulation of glucagon secretion at low glucose concentrations: Evidence for adenosine triphosphate-sensitive potassium channel involvement," *Endocrinology*, vol. 146, no. 12, pp. 5514–5521, Dec. 2005, doi: 10.1210/EN.2005-0637.
- [82] J. Gerich, P. Cryer, and R. Rizza, "Hormonal mechanisms in acute glucose counterregulation: The relative roles of glucagon, epinephrine, norepinephrine, growth hormone, and cortisol," *Metabolism: Clinical and Experimental*, vol. 29, no. 11, pp. 1164–1175, 1980, doi: 10.1016/0026-0495(80)90026-8.
- [83] R. A. Rizza, P. E. Cryer, M. W. Haymond, and J. E. Gerich, "Adrenergic mechanisms of catecholamine action on glucose homeostasis in man," *Metabolism: Clinical and Experimental*, vol. 29, no. 11, pp. 1155–1163, 1980, doi: 10.1016/0026-0495(80)90025-6.
- [84] M. Stumvoll, U. Chintalapudi, G. Perriello, S. Welle, O. Gutierrez, and J. Gerich, "Uptake and release of glucose by the human kidney: Postabsorptive rates and responses to epinephrine," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 96, no. 5, pp. 2528–2533, 1995, doi: 10.1172/JCI118314.
- [85] R. A. Rizza, L. J. Mandarino, and J. E. Gerich, "Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization," *Diabetes*, vol. 31, no. 8, pp. 663–669, 1982, doi: 10.2337/DIAB.31.8.663.
- [86] P. De Feo *et al.*, "Demonstration of a role for growth hormone in glucose counterregulation," *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, vol. 256, no. 6, pp. E835–E843, Jun. 1989, doi: 10.1152/ajpendo.1989.256.6.E835.
- [87] P. De Feo *et al.*, "Contribution of cortisol to glucose counterregulation in humans," *Am J Physiol*, vol. 257, no. 1 Pt 1, pp. E35–42, Jul. 1989, doi: 10.1152/ajpendo.1989.257.1.E35.
- [88] C. Fanelli *et al.*, "Demonstration of a critical role for free fatty acids in mediating counterregulatory stimulation of gluconeogenesis and suppression of glucose utilization in humans," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 92, no. 4, pp. 1617–1622, 1993, doi: 10.1172/JCI116746.
- [89] R. J. Havel, "Caloric Homeostasis and Disorders of Fuel Transport," *New England Journal of Medicine*, vol. 287, no. 23, pp. 1186–1192, Dec. 1972, doi: 10.1056/NEJM197212072872307.

- [90] G. Cahill, "Book Review Obesity.," *New England Journal of Medicine*, vol. 282, no. 10, pp. 574–574, Mar. 1970, doi: 10.1056/NEJM197003052821026.
- [91] G. Boden, "Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM," *Diabetes*, vol. 46, no. 1, pp. 3–10, 1997, doi: 10.2337/DIAB.46.1.3.
- [92] J. D. McGarry, "Glucose-fatty acid interactions in health and disease," in *American Journal of Clinical Nutrition*, 1998. doi: 10.1093/ajcn/67.3.500S.
- [93] L. L. Baggio and D. J. Drucker, "Biology of Incretins: GLP-1 and GIP," *Gastroenterology*, vol. 132, no. 6, pp. 2131–2157, 2007, doi: 10.1053/J.GASTRO.2007.03.054.
- [94] J. C. Brown, J. R. Dryburgh, S. A. Ross, and J. Dupre, "Identification and actions of gastric inhibitory polypeptide," *Recent Progress in Hormone Research*, vol. Vol.31, 1975, doi: 10.1016/b978-0-12-571131-9.50017-7.
- [95] M. A. Nauck *et al.*, "Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 87, no. 3, pp. 1239–1246, 2002, doi: 10.1210/JCEM.87.3.8355.
- [96] C. K. Rayner, M. Samsom, K. L. Jones, and M. Horowitz, "Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control," *Diabetes Care*, vol. 24, no. 2, pp. 371–381, 2001, doi: 10.2337/DIACARE.24.2.371.
- [97] M. Horowitz, M. A. L. Edelbroek, J. M. Wishart, and J. W. Straathof, "Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects," *Diabetologia*, vol. 36, no. 9, pp. 857–862, Sep. 1993, doi: 10.1007/BF00400362.
- [98] K. L. Jones, M. Horowitz, B. I. Carney, J. M. Wishart, S. Guha, and L. Green, "Gastric emptying in early noninsulin-dependent diabetes mellitus," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 37, no. 10, 1996.
- [99] I. L. MacGregor, R. Gueller, H. D. Watts, and J. H. Meyer, "The Effect of Acute Hyperglycemia on Gastric Emptying in Man," *Gastroenterology*, vol. 70, no. 2, 1976, doi: 10.1016/S0016-5085(76)80008-X.
- [100] E. S. Björnsson, V. Urbanavicius, B. Eliasson, S. Attvall, U. Smith, and H. Abrahamsson, "Effects of hyperglycemia on interdigestive gastrointestinal motility in humans," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 29, no. 12, pp. 1096–1104, 1994, doi: 10.3109/00365529409094894.
- [101] D. Gentilcore *et al.*, "Effects of fat on gastric emptying of and the glycemic, insulin, and incretin responses to a carbohydrate meal in type 2 diabetes," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 91, no. 6, pp. 2062–2067, 2006, doi: 10.1210/JC.2005-2644.
- [102] J. E. Gerich, H. J. Woerle, C. Meyer, and M. Stumvoll, "Renal gluconeogenesis: Its importance in human glucose homeostasis," *Diabetes Care*, vol. 24, no. 2, pp. 382–391, 2001, doi: 10.2337/DIACARE.24.2.382.
- [103] O. Bjorkman, P. Felig, and J. Wahren, "The contrasting responses of splanchnic and renal glucose output to gluconeogenic substrates and to hypoglucagonemia in 60-h-fasted humans," *Diabetes*, vol. 29, no. 8, pp. 610–616, 1980, doi: 10.2337/DIAB.29.8.610.
- [104] K. Ekberg *et al.*, "Contributions by kidney and liver to glucose production in the post-absorptive state and after 60 h of fasting," *Diabetes*, vol. 48, no. 2, pp. 292–298, 1999, doi: 10.2337/DIABETES.48.2.292.
- [105] C. Meyer, J. M. Dostou, and J. E. Gerich, "Role of the human kidney in glucose counterregulation," *Diabetes*, vol. 48, no. 5, pp. 943–948, 1999, doi: 10.2337/DIABETES.48.5.943.
- [106] E. Cersosimo, P. Garlick, and J. Ferretti, "Renal glucose production during insulin-induced hypoglycemia in humans," *Diabetes*, vol. 48, no. 2, pp. 261–266, 1999, doi: 10.2337/DIABETES.48.2.261.
- [107] C. Meyer, J. M. Dostou, S. L. Welle, and J. E. Gerich, "Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis," *American Journal of*

- Physiology - Endocrinology and Metabolism*, vol. 282, no. 2 45-2, 2002, doi: 10.1152/AJPENDO.00032.2001.
- [108] J. E. Gerich, “Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: Therapeutic implications,” *Diabetic Medicine*, vol. 27, no. 2, pp. 136–142, 2010, doi: 10.1111/J.1464-5491.2009.02894.X.
- [109] E. M. Wright, B. A. Hirayama, and D. F. Loo, “Active sugar transport in health and disease,” *Journal of Internal Medicine*, vol. 261, no. 1, pp. 32–43, Jan. 2007, doi: 10.1111/J.1365-2796.2006.01746.X.
- [110] G. K. Brown, “Glucose transporters: Structure, function and consequences of deficiency,” *Journal of Inherited Metabolic Disease*, vol. 23, no. 3, pp. 237–246, 2000, doi: 10.1023/A:1005632012591.
- [111] M. A. Hediger and D. B. Rhoads, “Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters,” *Physiological Reviews*, vol. 74, no. 4, 1994, doi: 10.1152/physrev.1994.74.4.993.
- [112] I. Zelikovic and A. Servais, “Aminoaciduria and Glycosuria in Children,” in *Pediatric Nephrology*, 2022. doi: 10.1007/978-3-030-52719-8_33.
- [113] O. W. Moe, S. H. Wright, and M. Palacín, “Renal Handling of Organic Solutes,” in *Brenner and Rector’s The Kidney*, 2011. doi: 10.1016/b978-1-4160-6193-9.10008-9.
- [114] J. Gerich, “Hepatorenal glucose reciprocity in physiologic and pathologic conditions.,” *Diabetes Nutr Metab.*, vol. 15, no. 5, pp. 298–302, 2002.
- [115] C. Meyer, M. Stumvoll, V. Nadkarni, J. Dostou, A. Mitrakou, and J. Gerich, “Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 102, no. 3, pp. 619–624, Aug. 1998, doi: 10.1172/JCI2415.
- [116] M. Stumvoll, C. Meyer, M. Kreider, G. Perriello, and J. Gerich, “Effects of glucagon on renal and hepatic glutamine gluconeogenesis in normal postabsorptive humans,” *Metabolism: Clinical and Experimental*, vol. 47, no. 10, pp. 1227–1232, 1998, doi: 10.1016/S0026-0495(98)90328-6.
- [117] E. Cersosimo, P. Garlick, and J. Ferretti, “Regulation of splanchnic and renal substrate supply by insulin in humans,” *Metabolism: Clinical and Experimental*, vol. 49, no. 5, pp. 676–683, 2000, doi: 10.1016/S0026-0495(00)80048-7.
- [118] E. Cersosimo, P. Garlick, and J. Ferretti, “Renal substrate metabolism and gluconeogenesis during hypoglycemia in humans,” *Diabetes*, vol. 49, no. 7, pp. 1186–1193, 2000, doi: 10.2337/DIABETES.49.7.1186.
- [119] N. Moller, R. A. Rizza, G. C. Ford, and K. S. Nair, “Assessment of postabsorptive renal glucose metabolism in humans with multiple glucose tracers,” *Diabetes*, vol. 50, no. 4, pp. 747–751, 2001, doi: 10.2337/DIABETES.50.4.747.
- [120] M. Stumvoll, C. Meyer, G. Perriello, M. Kreider, S. Welle, and J. Gerich, “Human kidney and liver gluconeogenesis: Evidence for organ substrate selectivity,” *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, vol. 274, no. 5 37-5, 1998, doi: 10.1152/ajpendo.1998.274.5.e817.
- [121] J. P. García-Ruiz, F. Moreno, F. Sánchez-Medina, and F. Mayor, “Stimulation of rat kidney phosphoenolpyruvate Carboxykinase activity in experimental liver disease induced by galactosamine,” *FEBS Letters*, vol. 34, no. 1, pp. 113–116, Aug. 1973, doi: 10.1016/0014-5793(73)80716-1.
- [122] H. Bergman and D. R. Drury, “THE RELATIONSHIP OF KIDNEY FUNCTION TO THE GLUCOSE UTILIZATION OF THE EXTRA ABDOMINAL TISSUES,” *American Journal of Physiology-Legacy Content*, vol. 124, no. 2, 1938, doi: 10.1152/ajplegacy.1938.124.2.279.
- [123] D. R. DRURY *et al.*, “Formation of glucose by the kidney,” *The American journal of physiology*, vol. 163, no. 3, 1950, doi: 10.1152/ajplegacy.1950.163.3.655.
- [124] S. E. Joseph, N. Heaton, D. Potter, A. Pernet, M. A. Umpleby, and S. A. Amiel, “Renal glucose production compensates for the liver during the anhepatic phase of liver transplantation,” *Diabetes*, vol. 49, no. 3, pp. 450–456, 2000, doi: 10.2337/DIABETES.49.3.450.

- [125] A. BATTEZZATI *et al.*, “Non-Hepatic Glucose Production In Humans,” *Diabetes*, vol. 48, no. 5, pp. SA49–SA49, May 1999.
- [126] R. A. Iles, R. D. Cohen, A. H. Rist, and P. G. Baron, “The mechanism of inhibition by acidosis of gluconeogenesis from lactate in rat liver,” *Biochemical Journal*, vol. 164, no. 1, pp. 185–191, 1977, doi: 10.1042/BJ1640185.
- [127] G. M. Aber, L. O. Morris, and E. Housley, “Gluconeogenesis by the human kidney [35],” *Nature*, vol. 212, no. 5070, pp. 1589–1590, 1966, doi: 10.1038/2121589A0.
- [128] J. E. Gerich, “Hypoglycaemia and counter-regulation in type 2 diabetes,” *Lancet*, vol. 356, no. 9246, pp. 1946–1947, Dec. 2000, doi: 10.1016/S0140-6736(00)03303-1.
- [129] E. Cersosimo, P. Garlick, and J. Ferretti, “Abnormal Glucose Handling by the Kidney in Response to Hypoglycemia in Type 1 Diabetes,” *Diabetes*, vol. 50, no. 9, pp. 2087–2093, 2001, doi: 10.2337/DIABETES.50.9.2087.
- [130] H. J. Woerle, C. Meyer, E. M. Popa, P. E. Cryer, and J. E. Gerich, “Renal Compensation for Impaired Hepatic Glucose Release During Hypoglycemia in Type 2 Diabetes,” *Diabetes*, vol. 52, no. 6, 2003, doi: 10.2337/diabetes.52.6.1386.
- [131] M. McMahan, H. Marsh, and R. Rizza, “Comparison of the pattern of postprandial carbohydrate metabolism after ingestion of a glucose drink or a mixed meal,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 68, no. 3, pp. 647–653, 1989, doi: 10.1210/JCEM-68-3-647.
- [132] P. Marin, I. Høgh-Kristiansen, S. Jansson, M. Krotkiewski, G. Holm, and P. Bjorntorp, “Uptake of glucose carbon in muscle glycogen and adipose tissue triglycerides in vivo in humans,” *The American journal of physiology*, vol. 263, no. 3 Pt 1, 1992, doi: 10.1152/AJPENDO.1992.263.3.E473.
- [133] S. Dinneen, J. Gerich, and R. Rizza, “Carbohydrate Metabolism in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus,” *New England Journal of Medicine*, vol. 327, no. 10, pp. 707–713, Sep. 1992, doi: 10.1056/NEJM199209033271007.
- [134] C. MEYER, J. M. DOSTOU, S. L. WELLE, and J. E. GERICH, “Role of Liver, Kidney and Skeletal Muscle in the Disposition of an Oral Glucose Load,” *Diabetes*, vol. 48, no. 5, pp. SA289–SA289, May 1999.
- [135] D. Kelley, M. Mookan, and T. Veneman, “Impaired postprandial glucose utilization in non-insulin-dependent diabetes mellitus,” *Metabolism*, vol. 43, no. 12, pp. 1549–1557, 1994, doi: 10.1016/0026-0495(94)90015-9.
- [136] E. Ferrannini *et al.*, “The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. A quantitative study,” *Diabetes*, vol. 34, no. 6, pp. 580–588, 1985, doi: 10.2337/DIAB.34.6.580.
- [137] R. A. Jackson, R. D. Roshania, M. I. Hawa, B. M. Sim, and L. Disilvio, “Impact of glucose ingestion on hepatic and peripheral glucose metabolism in man: An analysis based on simultaneous use of the forearm and double isotope techniques,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 63, no. 3, pp. 541–549, 1986, doi: 10.1210/JCEM-63-3-541.
- [138] M. McMahan, H. M. Marsh, and R. A. Rizza, “Effects of basal insulin supplementation on disposition of mixed meal in obese patients with NIDDM,” *Diabetes*, vol. 38, no. 3, pp. 291–303, 1989, doi: 10.2337/DIAB.38.3.291.
- [139] A. Mitrakou *et al.*, “Role of Reduced Suppression of Glucose Production and Diminished Early Insulin Release in Impaired Glucose Tolerance,” *New England Journal of Medicine*, vol. 326, no. 1, pp. 22–29, Jan. 1992, doi: 10.1056/NEJM199201023260104.
- [140] P. Butler, E. Kryshak, and R. Rizza, “Mechanism of growth hormone-induced postprandial carbohydrate intolerance in humans,” *The American journal of physiology*, vol. 260, no. 4 Pt 1, 1991, doi: 10.1152/AJPENDO.1991.260.4.E513.
- [141] N. Beckmann, R. Fried, I. Turkalj, J. Seeling, U. Keller, and G. Stalder, “Noninvasive observation of hepatic glycogen formation in man by ^{13}C MRS after Oral and intravenous glucose administration,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 29, no. 5, pp. 583–590, 1993, doi: 10.1002/MRM.1910290502.
- [142] K. F. Petersen, G. W. Cline, D. P. Gerard, I. Magnusson, D. L. Rothman, and G. I. Shulman, “Contribution of net hepatic glycogen synthesis to disposal of an oral glucose

- load in humans,” *Metabolism: Clinical and Experimental*, vol. 50, no. 5, pp. 598–601, 2001, doi: 10.1053/META.2001.22561.
- [143] R. Taylor *et al.*, “Direct assessment of liver glycogen storage by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy and regulation of glucose homeostasis after a mixed meal in normal subjects,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 97, no. 1, pp. 126–132, Jan. 1996, doi: 10.1172/JCI118379.
- [144] R. G. Firth, P. M. Bell, H. M. Marsh, I. Hansen, and R. A. Rizza, “Postprandial hyperglycemia in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. Role of hepatic and extrahepatic tissues,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 77, no. 5, pp. 1525–1532, 1986, doi: 10.1172/JCI112467.
- [145] R. Taylor, T. B. Price, L. D. Katz, R. G. Shulman, and G. I. Shulman, “Direct measurement of change in muscle glycogen concentration after a mixed meal in normal subjects,” *The American journal of physiology*, vol. 265, no. 2 Pt 1, 1993, doi: 10.1152/AJPENDO.1993.265.2.E224.
- [146] J. Radziuk and R. Inculet, “The effects of ingested and intravenous glucose on forearm uptake of glucose and glucogenic substrate in normal man,” *Diabetes*, vol. 32, no. 11, pp. 977–981, 1983, doi: 10.2337/DIAB.32.11.977.
- [147] E. Ferrannini, J. Wahren, P. Felig, and R. A. DeFronzo, “The role of fractional glucose extraction in the regulation of splanchnic glucose metabolism in normal and diabetic man,” *Metabolism*, vol. 29, no. 1, pp. 28–35, 1980, doi: 10.1016/0026-0495(80)90094-3.
- [148] M. Stumvoll, C. Meyer, A. Mitrakou, V. Nadkarni, and J. E. Gerich, “Renal glucose production and utilization: New aspects in humans,” *Diabetologia*, vol. 40, no. 7, pp. 749–757, 1997, doi: 10.1007/S001250050745.
- [149] B. R. Landau, J. Wahren, V. Chandramouli, W. C. Schumann, K. Ekberg, and S. C. Kalhan, “Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 98, no. 2, pp. 378–385, Jul. 1996, doi: 10.1172/JCI118803.
- [150] L. H. Nilsson and E. Hultman, “Liver glycogen in man - the effect of total starvation or a carbohydrate-poor diet followed by carbohydrate refeeding,” *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, vol. 32, no. 4, pp. 325–330, 1973, doi: 10.3109/00365517309084355.
- [151] G. Perriello *et al.*, “Estimation of glucose-alanine-lactate-glutamine cycles in postabsorptive humans: role of skeletal muscle,” *The American journal of physiology*, vol. 269, no. 3 Pt 1, 1995, doi: 10.1152/AJPENDO.1995.269.3.E443.
- [152] F. A. J. L. Scheer, K. P. Wright, R. E. Kronauer, and C. A. Czeisler, “Plasticity of the intrinsic period of the human circadian timing system,” *PLoS One*, vol. 2, no. 8, p. e721, Aug. 2007, doi: 10.1371/journal.pone.0000721.
- [153] J. F. Duffy and K. P. Wright, “Entrainment of the human circadian system by light,” *J Biol Rhythms*, vol. 20, no. 4, pp. 326–338, Aug. 2005, doi: 10.1177/0748730405277983.
- [154] D. Jan Stenvers, F. A. J. L. Scheer, P. Schrauwen, S. E. la Fleur, and A. Kalsbeek, “Circadian clocks and insulin resistance,” *Nature Reviews Endocrinology*, 2018, doi: 10.1038/s41574-018-0122-1.
- [155] H. J. ROBERTS, “AFTERNOON GLUCOSE TOLERANCE TESTING: A KEY TO THE PATHOGENESIS, EARLY DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF DIABETOGENIC HYPERINSULINISM,” *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 12, no. 5, pp. 423–472, May 1964, doi: 10.1111/j.1532-5415.1964.tb05730.x.
- [156] E. Van Cauter, K. S. Polonsky, and A. J. Scheen, “Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation,” *Endocrine Reviews*, vol. 18, no. 5, pp. 716–738, Oct. 1997, doi: 10.1210/er.18.5.716.
- [157] C. J. Morris *et al.*, “Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 112, no. 17, pp. E2225–E2234, Apr. 2015, doi: 10.1073/pnas.1418955112.

- [158] J. Hansen *et al.*, “Synchronized human skeletal myotubes of lean, obese and type 2 diabetic patients maintain circadian oscillation of clock genes,” *Sci Rep*, vol. 6, p. 35047, Oct. 2016, doi: 10.1038/srep35047.
- [159] L. Perrin *et al.*, “Human skeletal myotubes display a cell-autonomous circadian clock implicated in basal myokine secretion,” *Mol Metab*, vol. 4, no. 11, pp. 834–845, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.molmet.2015.07.009.
- [160] H. Guo, J. M. Brewer, M. N. Lehman, and E. L. Bittman, “Suprachiasmatic regulation of circadian rhythms of gene expression in hamster peripheral organs: effects of transplanting the pacemaker,” *J Neurosci*, vol. 26, no. 24, pp. 6406–6412, Jun. 2006, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4676-05.2006.
- [161] H. Guo, J. M. Brewer, A. Champhekar, R. B. S. Harris, and E. L. Bittman, “Differential control of peripheral circadian rhythms by suprachiasmatic-dependent neural signals,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 102, no. 8, pp. 3111–3116, Feb. 2005, doi: 10.1073/pnas.0409734102.
- [162] Y. Yamanaka, S. Honma, and K. Honma, “Scheduled exposures to a novel environment with a running-wheel differentially accelerate re-entrainment of mice peripheral clocks to new light-dark cycles,” *Genes Cells*, vol. 13, no. 5, pp. 497–507, May 2008, doi: 10.1111/j.1365-2443.2008.01183.x.
- [163] G. Wolff and K. A. Esser, “Scheduled exercise phase shifts the circadian clock in skeletal muscle,” *Med Sci Sports Exerc*, vol. 44, no. 9, pp. 1663–1670, Sep. 2012, doi: 10.1249/MSS.0b013e318255cf4c.
- [164] J. Reznick, E. Preston, D. L. Wilks, S. M. Beale, N. Turner, and G. J. Cooney, “Altered feeding differentially regulates circadian rhythms and energy metabolism in liver and muscle of rats,” *Biochim Biophys Acta*, vol. 1832, no. 1, pp. 228–238, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.bbadis.2012.08.010.
- [165] A.-L. Opperhuizen *et al.*, “Feeding during the resting phase causes profound changes in physiology and desynchronization between liver and muscle rhythms of rats,” *Eur J Neurosci*, vol. 44, no. 10, pp. 2795–2806, Nov. 2016, doi: 10.1111/ejn.13377.
- [166] A. Verrillo *et al.*, “Differential roles of splanchnic and peripheral tissues in determining diurnal fluctuation of glucose tolerance,” *Am J Physiol*, vol. 257, no. 4 Pt 1, pp. E459–465, Oct. 1989, doi: 10.1152/ajpendo.1989.257.4.E459.
- [167] D. van Moorsel *et al.*, “Demonstration of a day-night rhythm in human skeletal muscle oxidative capacity,” *Mol Metab*, vol. 5, no. 8, pp. 635–645, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.molmet.2016.06.012.
- [168] G. I. Shulman, “Cellular mechanisms of insulin resistance,” *J Clin Invest*, vol. 106, no. 2, pp. 171–176, Jul. 2000, doi: 10.1172/JCI10583.
- [169] G. I. Shulman, D. L. Rothman, T. Jue, P. Stein, R. A. DeFronzo, and R. G. Shulman, “Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy,” *N Engl J Med*, vol. 322, no. 4, pp. 223–228, Jan. 1990, doi: 10.1056/NEJM199001253220403.
- [170] D. T. Otway, G. Frost, and J. D. Johnston, “Circadian rhythmicity in murine pre-adipocyte and adipocyte cells,” *Chronobiol Int*, vol. 26, no. 7, pp. 1340–1354, Oct. 2009, doi: 10.3109/07420520903412368.
- [171] C. Ramanathan *et al.*, “Cell type-specific functions of period genes revealed by novel adipocyte and hepatocyte circadian clock models,” *PLoS Genet*, vol. 10, no. 4, p. e1004244, Apr. 2014, doi: 10.1371/journal.pgen.1004244.
- [172] T.-S. Huang, G. Grodeland, L. Sleire, M. Y. Wang, G. Kvalheim, and O. D. Laerum, “Induction of circadian rhythm in cultured human mesenchymal stem cells by serum shock and cAMP analogs in vitro,” *Chronobiol Int*, vol. 26, no. 2, pp. 242–257, Feb. 2009, doi: 10.1080/07420520902766025.
- [173] C. Gómez-Santos *et al.*, “Circadian rhythm of clock genes in human adipose explants,” *Obesity (Silver Spring)*, vol. 17, no. 8, pp. 1481–1485, Aug. 2009, doi: 10.1038/oby.2009.164.

- [174] I. Kolbe, J. Husse, G. Salinas, T. Lingner, M. Astiz, and H. Oster, "The SCN Clock Governs Circadian Transcription Rhythms in Murine Epididymal White Adipose Tissue," *J Biol Rhythms*, vol. 31, no. 6, pp. 577–587, Dec. 2016, doi: 10.1177/0748730416666170.
- [175] S. M. T. Wehrens *et al.*, "Meal Timing Regulates the Human Circadian System," *Curr Biol*, vol. 27, no. 12, pp. 1768–1775.e3, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.cub.2017.04.059.
- [176] Y. Su, E. Foppen, Z. Zhang, E. Fliers, and A. Kalsbeek, "Effects of 6-meals-a-day feeding and 6-meals-a-day feeding combined with adrenalectomy on daily gene expression rhythms in rat epididymal white adipose tissue," *Genes Cells*, vol. 21, no. 1, pp. 6–24, Jan. 2016, doi: 10.1111/gtc.12315.
- [177] M. P. Carrasco-Benso *et al.*, "Human adipose tissue expresses intrinsic circadian rhythm in insulin sensitivity," *FASEB J*, vol. 30, no. 9, pp. 3117–3123, Sep. 2016, doi: 10.1096/fj.201600269RR.
- [178] P. Lee *et al.*, "Brown Adipose Tissue Exhibits a Glucose-Responsive Thermogenic Biorhythm in Humans," *Cell Metab*, vol. 23, no. 4, pp. 602–609, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.cmet.2016.02.007.
- [179] K. Sakamoto *et al.*, "Multitissue Circadian Expression of Rat periodHomolog (rPer2) mRNA Is Governed by the Mammalian Circadian Clock, the Suprachiasmatic Nucleus in the Brain *," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 273, no. 42, pp. 27039–27042, Oct. 1998, doi: 10.1074/jbc.273.42.27039.
- [180] R. A. Akhtar *et al.*, "Circadian cycling of the mouse liver transcriptome, as revealed by cDNA microarray, is driven by the suprachiasmatic nucleus," *Curr Biol*, vol. 12, no. 7, pp. 540–550, Apr. 2002, doi: 10.1016/s0960-9822(02)00759-5.
- [181] S. Panda *et al.*, "Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock," *Cell*, vol. 109, no. 3, pp. 307–320, May 2002, doi: 10.1016/s0092-8674(02)00722-5.
- [182] B. Kornmann, O. Schaad, H. Bujard, J. S. Takahashi, and U. Schibler, "System-driven and oscillator-dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver clock," *PLoS Biol*, vol. 5, no. 2, p. e34, Feb. 2007, doi: 10.1371/journal.pbio.0050034.
- [183] M. S. Robles, J. Cox, and M. Mann, "In-vivo quantitative proteomics reveals a key contribution of post-transcriptional mechanisms to the circadian regulation of liver metabolism," *PLoS Genet*, vol. 10, no. 1, p. e1004047, Jan. 2014, doi: 10.1371/journal.pgen.1004047.
- [184] D. Mauvoisin *et al.*, "Circadian clock-dependent and -independent rhythmic proteomes implement distinct diurnal functions in mouse liver," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 111, no. 1, pp. 167–172, Jan. 2014, doi: 10.1073/pnas.1314066111.
- [185] J. J. Gooley and E. C.-P. Chua, "Diurnal regulation of lipid metabolism and applications of circadian lipidomics," *J Genet Genomics*, vol. 41, no. 5, pp. 231–250, May 2014, doi: 10.1016/j.jgg.2014.04.001.
- [186] S. Abbondante, K. L. Eckel-Mahan, N. J. Ceglia, P. Baldi, and P. Sassone-Corsi, "Comparative Circadian Metabolomics Reveal Differential Effects of Nutritional Challenge in the Serum and Liver," *J Biol Chem*, vol. 291, no. 6, pp. 2812–2828, Feb. 2016, doi: 10.1074/jbc.M115.681130.
- [187] S. Y. Krishnaiah *et al.*, "Clock Regulation of Metabolites Reveals Coupling between Transcription and Metabolism," *Cell Metab*, vol. 25, no. 4, pp. 961–974.e4, Apr. 2017, doi: 10.1016/j.cmet.2017.03.019.
- [188] G. M. Reaven, Y. D. Chen, C. C. Donner, E. Frazee, and C. B. Hollenbeck, "How insulin resistant are patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus?," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 61, no. 1, pp. 32–36, Jul. 1985, doi: 10.1210/jcem-61-1-32.
- [189] P. H. Winocour *et al.*, "A randomized cross-over study of the effects of proinsulin on lipid metabolism in type 2 diabetes," *Diabet Med*, vol. 8, no. 1, pp. 22–27, Jan. 1991, doi: 10.1111/j.1464-5491.1991.tb01511.x.

- [190] E. Vieira, T. P. Burris, and I. Quesada, "Clock genes, pancreatic function, and diabetes," *Trends Mol Med*, vol. 20, no. 12, pp. 685–693, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.molmed.2014.10.007.
- [191] P. Pulimeno *et al.*, "Autonomous and self-sustained circadian oscillators displayed in human islet cells," *Diabetologia*, vol. 56, no. 3, pp. 497–507, Mar. 2013, doi: 10.1007/s00125-012-2779-7.
- [192] C. Saini *et al.*, "A functional circadian clock is required for proper insulin secretion by human pancreatic islet cells," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 18, no. 4, pp. 355–365, 2016, doi: 10.1111/dom.12616.
- [193] D. W. Jenkins and A. Jenks, "Exercise and Diabetes: A Narrative Review," *Journal of Foot and Ankle Surgery*, vol. 56, no. 5, pp. 968–974, 2017, doi: 10.1053/j.jfas.2017.06.019.
- [194] A. Herbst, T. Kapellen, E. Schober, C. Graf, T. Meissner, and R. Holl, "Impact of regular physical activity on blood glucose control and cardiovascular risk factors in adolescents with type 2 diabetes mellitus - a multicenter study of 578 patients from 225 centres," *Pediatric Diabetes*, vol. 16, no. 3, pp. 204–210, 2015, doi: 10.1111/pedi.12144.
- [195] G. Liu *et al.*, "Influence of Lifestyle on Incident Cardiovascular Disease and Mortality in Patients With Diabetes Mellitus," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 71, no. 25, pp. 2867–2876, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.027.
- [196] J. A. Pivovarov, C. E. Taplin, and M. C. Riddell, "Current perspectives on physical activity and exercise for youth with diabetes," *Pediatric Diabetes*, vol. 16, no. 4, pp. 242–255, 2015, doi: 10.1111/pedi.12272.
- [197] B. Bohn *et al.*, "Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multi-center Study of 18,028 Patients," *Diabetes Care*, vol. 38, no. 8, pp. 1536–1543, Aug. 2015, doi: 10.2337/dc15-0030.
- [198] M. C. Riddell *et al.*, "Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 5, no. 5, pp. 377–390, May 2017, doi: 10.1016/s2213-8587(17)30014-1.
- [199] H. Quirk, H. Blake, R. Tennyson, T. L. Randell, and C. Glazebrook, "Physical activity interventions in children and young people with Type 1 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis," *Diabetic Medicine*, vol. 31, no. 10, pp. 1163–1173, 2014, doi: 10.1111/dme.12531.
- [200] L. P. Lidegaard, N. Schwennesen, I. Willaing, and K. Færch, "Barriers to and motivators for physical activity among people with Type 2 diabetes: patients' perspectives," *Diabetic Medicine*, vol. 33, no. 12, pp. 1677–1685, 2016, doi: 10.1111/dme.13167.
- [201] A.-S. Brazeau, R. Rabasa-Lhoret, I. Strychar, and H. Mircescu, "Barriers to Physical Activity Among Patients With Type 1 Diabetes," *Diabetes Care*, vol. 31, no. 11, pp. 2108–2109, Nov. 2008, doi: 10.2337/dc08-0720.
- [202] S. R. Colberg, R. Laan, E. Dassau, and D. Kerr, "Physical activity and type 1 diabetes: Time for a rewire?," *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 9, no. 3, pp. 609–618, 2015, doi: 10.1177/1932296814566231.
- [203] D. H. Wasserman, "Four grams of glucose," *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, vol. 296, no. 1, pp. E11–E21, Jan. 2009, doi: 10.1152/ajpendo.90563.2008.
- [204] R. A. DeFronzo, E. Ferrannini, Y. Sato, P. Felig, and J. Wahren, "Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake," *J Clin Invest*, vol. 68, no. 6, pp. 1468–1474, Dec. 1981, doi: 10.1172/jci110399.
- [205] P. Aarnio, T. Lauritsen, and F. Dela, "Insulin secretion and glucose kinetics during exercise with and without pharmacological alpha(1)- and alpha(2)-receptor blockade," *Diabetes*, vol. 50, no. 8, pp. 1834–1843, Aug. 2001, doi: 10.2337/diabetes.50.8.1834.
- [206] E. B. Marliss and M. Vranic, "Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in gluoregulation: implications for diabetes," *Diabetes*, vol. 51 Suppl 1, pp. S271–283, Feb. 2002, doi: 10.2337/diabetes.51.2007.s271.

- [207] G. Ahlborg and P. Felig, "Lactate and Glucose Exchange across the Forearm, Legs, and Splanchnic Bed during and after Prolonged Leg Exercise," *J Clin Invest*, vol. 69, no. 1, pp. 45–54, Jan. 1982.
- [208] G. Ahlborg, P. Felig, L. Hagenfeldt, R. Hendler, and J. Wahren, "Substrate turnover during prolonged exercise in man. Splanchnic and leg metabolism of glucose, free fatty acids, and amino acids," *J Clin Invest*, vol. 53, no. 4, pp. 1080–1090, Apr. 1974, doi: 10.1172/JCI107645.
- [209] E. M. Renkin, O. Hudlická, and R. M. Sheehan, "Influence of metabolic vasodilatation on blood-tissue diffusion in skeletal muscle," *Am J Physiol*, vol. 211, no. 1, pp. 87–98, Jul. 1966, doi: 10.1152/ajplegacy.1966.211.1.87.
- [210] S. Frank, A. Jbaily, L. Hinshaw, R. Basu, A. Basu, and A. J. Szeri, "Modeling the acute effects of exercise on glucose dynamics in healthy nondiabetic subjects," *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, vol. 48, no. 2, pp. 225–239, Apr. 2021, doi: 10.1007/s10928-020-09726-9.
- [211] G. Aleppo *et al.*, "REPLACE-BG: A Randomized Trial Comparing Continuous Glucose Monitoring With and Without Routine Blood Glucose Monitoring in Adults With Well-Controlled Type 1 Diabetes," *Diabetes Care*, vol. 40, no. 4, pp. 538–545, Apr. 2017, doi: 10.2337/dc16-2482.
- [212] S. L. Cichosz, M. H. Jensen, and O. Hejlesen, "Short-term prediction of future continuous glucose monitoring readings in type 1 diabetes: Development and validation of a neural network regression model," *International Journal of Medical Informatics*, vol. 151, p. 104472, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.ijmedinf.2021.104472.
- [213] J. M. Lachin *et al.*, "Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial," *Diabetes Care*, vol. 40, no. 6, pp. 777–783, Jun. 2017, doi: 10.2337/dc16-2426.
- [214] J. Fleischer *et al.*, "Continuous glucose monitoring adds information beyond HbA1c in well-controlled diabetes patients with early cardiovascular autonomic neuropathy," *J Diabetes Complications*, vol. 31, no. 9, pp. 1389–1393, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.06.013.
- [215] J. Fleischer *et al.*, "Glycemic variability is associated with reduced cardiac autonomic modulation in women with type 2 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 38, no. 4, pp. 682–688, Apr. 2015, doi: 10.2337/dc14-0654.
- [216] S. L. Cichosz, J. Frystyk, L. Tarnow, and J. Fleischer, "Combining information of autonomic modulation and CGM measurements enables prediction and improves detection of spontaneous hypoglycemic events," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 9, no. 1, pp. 132–137, Jan. 2015, doi: 10.1177/1932296814549830.
- [217] V. D. Funtanilla, P. Candidate, T. Caliendo, and O. Hilas, "Continuous Glucose Monitoring: A Review of Available Systems," *P T*, vol. 44, no. 9, pp. 550–553, Sep. 2019.
- [218] B. Kovatchev, W. V. Tamborlane, W. T. Cefalu, and C. Cobelli, "The Artificial Pancreas in 2016: A Digital Treatment Ecosystem for Diabetes," *Diabetes Care*, vol. 39, no. 7, pp. 1123–1126, Jul. 2016, doi: 10.2337/dc16-0824.
- [219] T. Battelino, R. Nimri, K. Dovc, M. Phillip, and N. Bratina, "Prevention of Hypoglycemia With Predictive Low Glucose Insulin Suspension in Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial," *Diabetes Care*, vol. 40, no. 6, pp. 764–770, Jun. 2017, doi: 10.2337/dc16-2584.
- [220] R. M. Bergenstal *et al.*, "Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia," *N Engl J Med*, vol. 369, no. 3, pp. 224–232, Jul. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1303576.
- [221] L. Bally *et al.*, "Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover study," *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 5, no. 4, pp. 261–270, Apr. 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30001-3.

- [222] Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group *et al.*, “Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes,” *N Engl J Med*, vol. 359, no. 14, pp. 1464–1476, Oct. 2008, doi: 10.1056/NEJMoa0805017.
- [223] J. C. Pickup, S. C. Freeman, and A. J. Sutton, “Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data,” *BMJ*, vol. 343, p. d3805, Jul. 2011, doi: 10.1136/bmj.d3805.
- [224] R. M. Bergenstal *et al.*, “Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes,” *N Engl J Med*, vol. 363, no. 4, pp. 311–320, Jul. 2010, doi: 10.1056/NEJMoa1002853.
- [225] T. Battelino, M. Phillip, N. Bratina, R. Nimri, P. Oskarsson, and J. Bolinder, “Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 34, no. 4, pp. 795–800, Apr. 2011, doi: 10.2337/dc10-1989.
- [226] H.-C. Yeh *et al.*, “Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis,” *Ann Intern Med*, vol. 157, no. 5, pp. 336–347, Sep. 2012, doi: 10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00508.
- [227] S. L. Cichosz, J. Frystyk, O. K. Hejlesen, L. Tarnow, and J. Fleischer, “A Novel Algorithm for Prediction and Detection of Hypoglycemia Based on Continuous Glucose Monitoring and Heart Rate Variability in Patients With Type 1 Diabetes,” *J Diabetes Sci Technol*, vol. 8, no. 4, pp. 731–737, Jul. 2014, doi: 10.1177/1932296814528838.
- [228] G. Schmelzeisen-Redeker, M. Schoemaker, H. Kirchsteiger, G. Freckmann, L. Heinemann, and L. del Re, “Time Delay of CGM Sensors,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 9, no. 5, pp. 1006–1015, Sep. 2015, doi: 10.1177/1932296815590154.
- [229] C. Scuffi, F. Lucarelli, and F. Valgimigli, “Minimizing the impact of time lag variability on accuracy evaluation of continuous glucose monitoring systems,” *J Diabetes Sci Technol*, vol. 6, no. 6, pp. 1383–1391, Nov. 2012, doi: 10.1177/193229681200600618.
- [230] M. H. Jensen, C. Dethlefsen, O. Hejlesen, and P. Vestergaard, “Simple Post-Processing of Continuous Glucose Monitoring Measurements Improves Endpoints in Clinical Trials,” *J Diabetes Sci Technol*, vol. 14, no. 6, pp. 1074–1078, Nov. 2020, doi: 10.1177/1932296819848721.
- [231] A. Z. Woldaregay *et al.*, “Data-driven modeling and prediction of blood glucose dynamics: Machine learning applications in type 1 diabetes,” *Artificial Intelligence in Medicine*, vol. 98, pp. 109–134, Jul. 2019, doi: 10.1016/J.ARTMED.2019.07.007.
- [232] H. Thabit and R. Hovorka, “Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes,” *Diabetologia*, vol. 59, no. 9, pp. 1795–1805, Sep. 2016, doi: 10.1007/s00125-016-4022-4.
- [233] M. L. Tanenbaum, S. J. Hanes, K. M. Miller, D. Naranjo, R. Bensen, and K. K. Hood, “Diabetes Device Use in Adults With Type 1 Diabetes: Barriers to Uptake and Potential Intervention Targets,” *Diabetes Care*, vol. 40, no. 2, pp. 181–187, Feb. 2017, doi: 10.2337/dc16-1536.
- [234] A. Saunders, L. H. Messer, and G. P. Forlenza, “MiniMed 670G hybrid closed loop artificial pancreas system for the treatment of type 1 diabetes mellitus: overview of its safety and efficacy,” *Expert Rev Med Devices*, vol. 16, no. 10, pp. 845–853, Oct. 2019, doi: 10.1080/17434440.2019.1670639.
- [235] J. C. Pickup, M. Ford Holloway, and K. Samsi, “Real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a qualitative framework analysis of patient narratives,” *Diabetes Care*, vol. 38, no. 4, pp. 544–550, Apr. 2015, doi: 10.2337/dc14-1855.
- [236] C. Marling and R. Bunescu, “The OhioT1DM dataset for blood glucose level prediction,” in *CEUR Workshop Proceedings*, 2018.
- [237] S. Pitoglou, “Machine Learning in Healthcare,” in *Quality Assurance in the Era of Individualized Medicine*, 2020, pp. 92–109. doi: 10.4018/978-1-7998-2390-2.ch004.
- [238] D. C. Howell, *Statistical Methods for Psychology*. Duxbury/Thomson Learning, 2002.

- [239] W. H. Kruskal and W. A. Wallis, "Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis," *Journal of the American Statistical Association*, vol. 47, no. 260, pp. 583–621, Dec. 1952, doi: 10.1080/01621459.1952.10483441.
- [240] H. B. Mann and D. R. Whitney, "On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other," *The Annals of Mathematical Statistics*, vol. 18, no. 1, pp. 50–60, Mar. 1947, doi: 10.1214/aoms/1177730491.
- [241] P. C. Fishburn, "Stochastic Dominance and Moments of Distributions," *Mathematics of OR*, vol. 5, no. 1, pp. 94–100, Feb. 1980, doi: 10.1287/moor.5.1.94.
- [242] C. E. Douglas and F. A. Michael, "On distribution-free multiple comparisons in the one-way analysis of variance," *Communications in Statistics - Theory and Methods*, vol. 20, no. 1, pp. 127–139, Jan. 1991, doi: 10.1080/03610929108830487.
- [243] S. Oviedo, J. Vehí, R. Calm, and J. Armengol, "A review of personalized blood glucose prediction strategies for T1DM patients," *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, vol. 33, no. 6, p. e2833, Jun. 2017, doi: 10.1002/cnm.2833.
- [244] A. Boutayeb and A. Chetouani, "A critical review of mathematical models and data used in diabetology," *BioMedical Engineering OnLine*, vol. 5, no. 1, p. 43, Dec. 2006, doi: 10.1186/1475-925X-5-43.
- [245] R. N. Bergman, D. T. Finegood, and M. Ader, "Assessment of insulin sensitivity in vivo," *Endocr Rev*, vol. 6, no. 1, pp. 45–86, 1985, doi: 10.1210/edrv-6-1-45.
- [246] R. N. Bergman, "The Minimal Model of Glucose Regulation: A Biography," in *Mathematical Modeling in Nutrition and the Health Sciences*, J. A. Novotny, M. H. Green, and R. C. Boston, Eds., in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Boston, MA: Springer US, 2003, pp. 1–19. doi: 10.1007/978-1-4419-9019-8_1.
- [247] R. N. Bergman and J. C. Lovejoy, Eds., *The Minimal Model Approach and Determinants of Glucose Tolerance: v. 7*, New ed. edition. Baton Rouge: Louisiana State University Press, 1997.
- [248] G. Nucci and C. Cobelli, "Models of subcutaneous insulin kinetics. A critical review," *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 62, no. 3, pp. 249–257, Jul. 2000, doi: 10.1016/s0169-2607(00)00071-7.
- [249] J. Sundell and J. Knutti, "Insulin and myocardial blood flow," *Cardiovascular Research*, vol. 57, no. 2, pp. 312–319, Feb. 2003, doi: 10.1016/S0008-6363(02)00718-6.
- [250] A. Mari, "Mathematical modeling in glucose metabolism and insulin secretion," *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, vol. 5, no. 5, pp. 495–501, Sep. 2002, doi: 10.1097/00075197-200209000-00007.
- [251] E. D. Lehmann and T. Deutsch, "Application of computers in diabetes care--a review. I. Computers for data collection and interpretation," *Med Inform (Lond)*, vol. 20, no. 4, pp. 281–302, 1995, doi: 10.3109/14639239509024284.
- [252] R. S. Parker, F. J. Doyle, and N. A. Peppas, "The intravenous route to blood glucose control," *IEEE Eng Med Biol Mag*, vol. 20, no. 1, pp. 65–73, 2001, doi: 10.1109/51.897829.
- [253] T. Koschinsky and L. Heinemann, "Sensors for glucose monitoring: technical and clinical aspects," *Diabetes Metab Res Rev*, vol. 17, no. 2, pp. 113–123, 2001, doi: 10.1002/dmrr.188.
- [254] "Drug infusion control: An extended direct model reference adaptive control strategy - ProQuest." Accessed: Sep. 05, 2023. [Online]. Available: <https://www.proquest.com/openview/82b3b4a4c31d4c85585d518e37ad1599/1?pq-origsite=gscholar&cbl=18750&diss=y>
- [255] A. Makroglou, J. Li, and Y. Kuang, "Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview," *Applied Numerical Mathematics*, vol. 56, no. 3, pp. 559–573, Mar. 2006, doi: 10.1016/j.apnum.2005.04.023.
- [256] M. Kalergis, E. Grandpré, and C. Andersons, "The role of the glycemic index in the prevention and management of diabetes: A review and discussion," *Canadian Journal of Diabetes*, vol. 29, pp. 27–38, Jan. 2005.

- [257] A. Boutayeb, "The double burden of communicable and non-communicable diseases in developing countries," *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 100, no. 3, pp. 191–199, Mar. 2006, doi: 10.1016/j.trstmh.2005.07.021.
- [258] C. Cobelli and A. Mari, "Validation of mathematical models of complex endocrine-metabolic systems. A case study on a model of glucose regulation," *Med Biol Eng Comput*, vol. 21, no. 4, pp. 390–399, Jul. 1983, doi: 10.1007/BF02442625.
- [259] C. Cobelli, G. Nucci, and S. Del Prato, "A physiological simulation model of the glucose-insulin system," in *Proceedings of the First Joint BMES/EMBS Conference. 1999 IEEE Engineering in Medicine and Biology 21st Annual Conference and the 1999 Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society (Cat. N, Oct. 1999, p. 999 vols.2-.* doi: 10.1109/IEMBS.1999.804153.
- [260] M. Derouich and A. Boutayeb, "The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin," *Journal of Biomechanics*, vol. 35, no. 7, pp. 911–917, Jul. 2002, doi: 10.1016/S0021-9290(02)00055-6.
- [261] R. N. Bergman, "Pathogenesis and prediction of diabetes mellitus: lessons from integrative physiology," *Mt Sinai J Med*, vol. 69, no. 5, pp. 280–290, Oct. 2002.
- [262] A. De Gaetano and O. Arino, "Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test," *J Math Biol*, vol. 40, no. 2, pp. 136–168, Feb. 2000, doi: 10.1007/s002850050007.
- [263] A. De Gaetano and O. Arino, "A statistical approach to the determination of stability for dynamical systems modelling physiological processes," *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 31, no. 4, pp. 41–51, Feb. 2000, doi: 10.1016/S0895-7177(00)00020-0.
- [264] J. Li, Y. Kuang, and B. Li, "Analysis of IVGTT Glucose-Insulin Interaction Models with time delay," *Discrete and Continuous Dynamical Systems-series B - DISCRETE CONTIN DYN SYS-SER B*, vol. 1, Feb. 2001, doi: 10.3934/dcdsb.2001.1.103.
- [265] A. Mukhopadhyay, A. D. Gaetano, and O. Arino, "Modeling the intra-venous glucose tolerance test: A global study for a single-distributed-delay model," *DCDS-B*, vol. 4, no. 2, pp. 407–417, Jan. 2004, doi: 10.3934/dcdsb.2004.4.407.
- [266] Z.-H. Lam, K.-S. Hwang, J.-Y. Lee, J. G. Chase, and G. C. Wake, "Active insulin infusion using optimal and derivative-weighted control," *Med Eng Phys*, vol. 24, no. 10, pp. 663–672, Dec. 2002, doi: 10.1016/s1350-4533(02)00147-9.
- [267] C. Cobelli and K. Thomaseth, "Optimal input design for identification of compartmental models. Theory and application to a model of glucose kinetics," *Mathematical Biosciences*, vol. 77, no. 1, pp. 267–286, Dec. 1985, doi: 10.1016/0025-5564(85)90101-4.
- [268] C. Cobelli and K. Thomaseth, "The minimal model of glucose disappearance: optimal input studies," *Mathematical Biosciences*, vol. 83, no. 2, pp. 127–155, Apr. 1987, doi: 10.1016/0025-5564(87)90107-6.
- [269] C. Cobelli and K. Thomaseth, "On optimality of the impulse input for linear system identification," *Mathematical Biosciences*, vol. 89, no. 2, pp. 127–133, Jun. 1988, doi: 10.1016/0025-5564(88)90094-6.
- [270] C. Cobelli and K. Thomaseth, "Optimal equidose inputs and role of measurement error for estimating the parameters of a compartmental model of glucose kinetics from continuous- and discrete-time optimal samples," *Mathematical Biosciences*, vol. 89, no. 2, pp. 135–147, Jun. 1988, doi: 10.1016/0025-5564(88)90095-8.
- [271] C. D. Man, R. A. Rizza, and C. Cobelli, "Meal Simulation of Glucose-Insulin System," *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 54, no. 10, pp. 1–33, 2007.
- [272] R. Hovorka *et al.*, "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes," *Physiol Meas*, vol. 25, no. 4, pp. 905–920, Aug. 2004, doi: 10.1088/0967-3334/25/4/010.
- [273] M. E. Wilinska, L. J. Chassin, C. L. Acerini, J. M. Allen, D. B. Dunger, and R. Hovorka, "Simulation environment to evaluate closed-loop insulin delivery systems in type 1 diabetes," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 4, no. 1, pp. 132–144, Jan. 2010, doi: 10.1177/193229681000400117.

- [274] S. S. Kanderian, S. Weinzimer, G. Voskanyan, and G. M. Steil, "Identification of Intraday Metabolic Profiles during Closed-Loop Glucose Control in Individuals with Type 1 Diabetes," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 3, no. 5, pp. 1047–1057, Sep. 2009, doi: 10.1177/193229680900300508.
- [275] G. Sparacino, F. Zanderigo, S. Corazza, A. Maran, A. Facchinetti, and C. Cobelli, "Glucose concentration can be predicted ahead in time from continuous glucose monitoring sensor time-series," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 54, no. 5, pp. 931–937, May 2007, doi: 10.1109/TBME.2006.889774.
- [276] M. Frandes, B. Timar, R. Timar, and D. Lungeanu, "Chaotic time series prediction for glucose dynamics in type 1 diabetes mellitus using regime-switching models," *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, Art. no. 1, Jul. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-06478-4.
- [277] J. Yang, L. Li, Y. Shi, and X. Xie, "An ARIMA Model With Adaptive Orders for Predicting Blood Glucose Concentrations and Hypoglycemia," *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 23, no. 3, pp. 1251–1260, May 2019, doi: 10.1109/JBHI.2018.2840690.
- [278] X. Yu *et al.*, "Online Glucose Prediction Using Computationally Efficient Sparse Kernel Filtering Algorithms in Type-1 Diabetes," *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, vol. 28, no. 1, pp. 3–15, Jan. 2020, doi: 10.1109/TCST.2018.2843785.
- [279] S. Faccioli, A. Facchinetti, G. Sparacino, G. Pillonetto, and S. Del Favero, "Linear Model Identification for Personalized Prediction and Control in Diabetes," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 69, no. 2, pp. 558–568, Feb. 2022, doi: 10.1109/TBME.2021.3101589.
- [280] E. I. Georga, V. C. Protopappas, D. Ardigò, D. Polyzos, and D. I. Fotiadis, "A glucose model based on support vector regression for the prediction of hypoglycemic events under free-living conditions," *Diabetes Technol Ther*, vol. 15, no. 8, pp. 634–643, Aug. 2013, doi: 10.1089/dia.2012.0285.
- [281] C. Pérez-Gandía *et al.*, "Artificial Neural Network Algorithm for Online Glucose Prediction from Continuous Glucose Monitoring," *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 12, no. 1, pp. 81–88, Jan. 2010, doi: 10.1089/dia.2009.0076.
- [282] F. D'Antoni, M. Merone, V. Piemonte, G. Iannello, and P. Soda, "Auto-Regressive Time Delayed jump neural network for blood glucose levels forecasting," *Knowledge-Based Systems*, vol. 203, p. 106134, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.knosys.2020.106134.
- [283] A. Aliberti *et al.*, "A Multi-Patient Data-Driven Approach to Blood Glucose Prediction," *IEEE Access*, vol. 7, pp. 69311–69325, 2019, doi: 10.1109/ACCESS.2019.2919184.
- [284] J. Daniels, P. Herrero, and P. Georgiou, "A Multitask Learning Approach to Personalized Blood Glucose Prediction," *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 26, no. 1, pp. 436–445, Jan. 2022, doi: 10.1109/JBHI.2021.3100558.
- [285] T. Zhu, L. Kuang, J. Daniels, P. Herrero, K. Li, and P. Georgiou, "IoMT-Enabled Real-Time Blood Glucose Prediction With Deep Learning and Edge Computing," *IEEE Internet of Things Journal*, vol. 10, no. 5, pp. 3706–3719, Mar. 2023, doi: 10.1109/JIOT.2022.3143375.
- [286] F. Allam, Z. Nossai, H. Gomma, I. Ibrahim, and M. Abdelsalam, "A recurrent neural network approach for predicting glucose concentration in type-1 diabetic patients," *IFIP Advances in Information and Communication Technology*, vol. 363 AICT, no. PART 1, pp. 254–259, 2011, doi: 10.1007/978-3-642-23957-1_29.
- [287] F. Allam, Z. Nossair, H. Gomma, I. Ibrahim, and M. Abd-el Salam, "Prediction of subcutaneous glucose concentration for type-1 diabetic patients using a feed forward neural network," in *The 2011 International Conference on Computer Engineering & Systems*, IEEE, Nov. 2011, pp. 129–133. doi: 10.1109/ICCES.2011.6141026.
- [288] G. Baghdadi and A. M. Nasrabadi, "Controlling blood glucose levels in diabetics by neural network predictor," *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2007, pp. 3216–3219, 2007, doi: 10.1109/IEMBS.2007.4353014.
- [289] R. Bunesco, N. Struble, C. Marling, J. Shubrook, and F. Schwartz, "Blood Glucose Level Prediction Using Physiological Models and Support Vector Regression," in *2013*

- 12th International Conference on Machine Learning and Applications*, IEEE, Dec. 2013, pp. 135–140. doi: 10.1109/ICMLA.2013.30.
- [290] S. Chernetsov, A. Emelyanov, and A. Karpenko, “Research of neural network-based blood glucose level forecasting systems for insulin-dependant diabetes patients,” in *Proceedings of the 6th International Workshop on Wearable, Micro, and Nano Technologies for Personalized Health*, IEEE, Jun. 2009, pp. 29–32. doi: 10.1109/PHEALTH.2009.5754820.
- [291] E. Daskalaki, A. Prountzou, P. Diem, and S. G. Mougiakakou, “Real-Time Adaptive Models for the Personalized Prediction of Glycemic Profile in Type 1 Diabetes Patients,” *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 14, no. 2, pp. 168–174, Feb. 2012, doi: 10.1089/dia.2011.0093.
- [292] C. Zecchin, A. Facchinetti, G. Sparacino, G. De Nicolao, and C. Cobelli, “Neural Network Incorporating Meal Information Improves Accuracy of Short-Time Prediction of Glucose Concentration,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 59, no. 6, pp. 1550–1560, Jun. 2012, doi: 10.1109/TBME.2012.2188893.
- [293] C. Zecchin, A. Facchinetti, G. Sparacino, G. De Nicolao, and C. Cobelli, “A new neural network approach for short-term glucose prediction using continuous glucose monitoring time-series and meal information,” in *2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, IEEE, Aug. 2011, pp. 5653–5656. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6091368.
- [294] C. Zecchin, A. Facchinetti, G. Sparacino, and C. Cobelli, “Jump neural network for real-time prediction of glucose concentration,” *Methods in Molecular Biology*, vol. 1260, pp. 245–259, 2015, doi: 10.1007/978-1-4939-2239-0_15/COVER.
- [295] K. Zarkogianni *et al.*, “Comparative assessment of glucose prediction models for patients with type 1 diabetes mellitus applying sensors for glucose and physical activity monitoring,” *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 53, no. 12, pp. 1333–1343, Dec. 2015, doi: 10.1007/S11517-015-1320-9/METRICS.
- [296] K. Zarkogianni, K. Mitsis, M.-T. Arredondo, G. Fico, A. Fioravanti, and K. S. Nikita, “Neuro-fuzzy based glucose prediction model for patients with Type 1 diabetes mellitus,” in *IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI)*, IEEE, Jun. 2014, pp. 252–255. doi: 10.1109/BHI.2014.6864351.
- [297] K. Zarkogianni, E. Litsa, A. Vazeou, and K. S. Nikita, “Personalized glucose-insulin metabolism model based on self-organizing maps for patients with Type 1 Diabetes Mellitus,” in *13th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering*, IEEE, Nov. 2013, pp. 1–4. doi: 10.1109/BIBE.2013.6701604.
- [298] Z. Zainuddin and P. Ong, “A Neural Network Approach in Predicting the Blood Glucose Level for Diabetic Patients Metaheuristic Optimization Algorithm View project Deep Learning View project,” 2009, Accessed: Jul. 04, 2023. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/242595444>
- [299] W. Xiao, F. Shao, J. Ji, R. Sun, and C. Xing, “Fasting Blood Glucose Change Prediction Model Based on Medical Examination Data and Data Mining Techniques,” *2015 IEEE International Conference on Smart City/SocialCom/SustainCom (SmartCity)*, pp. 742–747, Dec. 2015, doi: 10.1109/SmartCity.2015.157.
- [300] Y. Wang, X. Wu, and X. Mo, “A Novel Adaptive-Weighted-Average Framework for Blood Glucose Prediction,” *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 15, no. 10, pp. 792–801, Oct. 2013, doi: 10.1089/dia.2013.0104.
- [301] J. M. Tomczak, “Gaussian process regression with categorical inputs for predicting the blood glucose level,” *Advances in Intelligent Systems and Computing*, vol. 539, pp. 98–108, 2017, doi: 10.1007/978-3-319-48944-5_10/COVER.
- [302] F. Ståhl, R. Johansson, and E. Renard, “Ensemble Glucose Prediction in Insulin-Dependent Diabetes,” pp. 37–71, 2014, doi: 10.1007/978-3-642-54464-4_2.
- [303] F. Stahl, R. Johansson, and E. Renard, “Bayesian combination of multiple plasma glucose predictors,” *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE*

- Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, pp. 2839–2844, 2012, doi: 10.1109/EMBC.2012.6346555.
- [304] V. Naumova, S. V. Pereverzyev, and S. Sivananthan, “A meta-learning approach to the regularized learning—Case study: Blood glucose prediction,” *Neural Networks*, vol. 33, pp. 181–193, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.neunet.2012.05.004.
- [305] S. Shanthi and D. Kumar, “Prediction of Blood Glucose Concentration Ahead of Time with Feature Based Neural Network,” *Malaysian Journal of Computer Science*, vol. 25, no. 3, pp. 136–148, Sep. 2012.
- [306] S. Shanthi, P. Balamurugan, and D. Kumar, “Performance comparison of featured neural network with gradient descent and levenberg-marquart algorithm trained neural networks for prediction of blood glucose values with continuous glucose monitoring sensor data,” in *2012 International Conference on Emerging Trends in Science, Engineering and Technology (INCOSET)*, IEEE, Dec. 2012, pp. 385–391. doi: 10.1109/INCOSET.2012.6513938.
- [307] W. A. Sandham, E. D. Lehmann, D. J. Hamilton, and M. L. Sandilands, “Simulating and predicting blood glucose levels for improved diabetes healthcare,” in *4th IET International Conference on Advances in Medical, Signal and Information Processing (MED-SIP 2008)*, IEE, 2008, pp. 121–121. doi: 10.1049/cp:20080433.
- [308] W. A. Sandham, D. J. Hamilton, A. Japp, and K. Patterson, “Neural network and neuro-fuzzy systems for improving diabetes therapy,” in *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Vol.20 Biomedical Engineering Towards the Year 2000 and Beyond (Cat. No.98CH36286)*, IEEE, Nov. 2002, pp. 1438–1441. doi: 10.1109/IEMBS.1998.747154.
- [309] G. Robertson, E. D. Lehmann, W. Sandham, and D. Hamilton, “Blood Glucose Prediction Using Artificial Neural Networks Trained with the AIDA Diabetes Simulator: A Proof-of-Concept Pilot Study,” *Journal of Electrical and Computer Engineering*, vol. 2011, pp. 1–11, 2011, doi: 10.1155/2011/681786.
- [310] M. P. Reymann, E. Dorschky, B. H. Groh, C. Martindale, P. Blank, and B. M. Eskofier, “Blood glucose level prediction based on support vector regression using mobile platforms,” in *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, IEEE, Aug. 2016, pp. 2990–2993. doi: 10.1109/EMBC.2016.7591358.
- [311] S. A. Quchani and E. Tahami, “Comparison of MLP and Elman Neural Network for Blood Glucose Level Prediction in Type 1 Diabetics,” in *IFMBE Proceedings*, Springer Verlag, 2007, pp. 54–58. doi: 10.1007/978-3-540-68017-8_15.
- [312] K. Plis, R. Bunescu, C. Marling, J. Shubrook, and F. Schwartz, “A Machine Learning Approach to Predicting Blood Glucose Levels for Diabetes Management”, Accessed: Jul. 04, 2023. [Online]. Available: www.aaai.org
- [313] S. M. Pappada *et al.*, “Neural Network-Based Real-Time Prediction of Glucose in Patients with Insulin-Dependent Diabetes,” *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 13, no. 2, pp. 135–141, Feb. 2011, doi: 10.1089/dia.2010.0104.
- [314] S. M. Pappada *et al.*, “Development of a neural network model for predicting glucose levels in a surgical critical care setting,” *Patient Safety in Surgery*, vol. 4, no. 1, p. 15, Dec. 2010, doi: 10.1186/1754-9493-4-15.
- [315] S. M. Pappada and B. D. Cameron, “Neural Network Modeling Approaches for Patient Specific Glycemic Forecasting,” *Studies in Mechanobiology, Tissue Engineering and Biomaterials*, vol. 9, pp. 505–529, 2012, doi: 10.1007/8415_2011_98/COVER.
- [316] E. Otto, C. Semotok, J. Andrysek, and O. Basir, “An Intelligent Diabetes Software Prototype: Predicting Blood Glucose Levels and Recommending Regimen Changes,” *Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 2, no. 4, pp. 569–576, Dec. 2000, doi: 10.1089/15209150050501989.
- [317] S. G. Mougiakakou, A. Prountzou, D. Iliopoulou, K. S. Nikita, A. Vazeou, and C. S. Bartsocas, “Neural Network based Glucose - Insulin Metabolism Models for Children with Type 1 Diabetes,” in *2006 International Conference of the IEEE Engineering in*

- Medicine and Biology Society*, IEEE, Aug. 2006, pp. 3545–3548. doi: 10.1109/IEMBS.2006.260640.
- [318] S. G. Mougiakakou, K. Proutzou, and K. S. Nikita, “A Real Time Simulation Model of Glucose-Insulin Metabolism for Type 1 Diabetes Patients,” in *2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*, IEEE, 2005, pp. 298–301. doi: 10.1109/IEMBS.2005.1616403.
- [319] H. N. Mhaskar, S. V. Pereverzyev, and M. D. van der Walt, “A Deep Learning Approach to Diabetic Blood Glucose Prediction,” *Frontiers in Applied Mathematics and Statistics*, vol. 3, p. 14, Jul. 2017, doi: 10.3389/fams.2017.00014.
- [320] N. Mathiyazhagan and H. B. Schechter, “Soft computing approach for predictive blood glucose management using a fuzzy neural network,” in *2014 IEEE Conference on Norbert Wiener in the 21st Century (21CW)*, IEEE, Jun. 2014, pp. 1–3. doi: 10.1109/NORBERT.2014.6893906.
- [321] J. Li and C. Fernando, “Smartphone-based personalized blood glucose prediction,” *ICT Express*, vol. 2, no. 4, pp. 150–154, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.icte.2016.10.001.
- [322] K. Eskaf, T. Ritchings, and O. Bedawy, “Online Prediction of Blood Glucose Levels using Genetic Algorithm,” in *Advances in Data Mining and Database Management - Biologically-Inspired Techniques for Knowledge Discovery and Data Mining*, IGI GLOBAL, 635241312000000000, pp. 299–310. doi: 10.4018/978-1-4666-6078-6.ch014.
- [323] M. V. Jankovic, S. Mosimann, L. Bally, C. Stettler, and S. Mougiakakou, “Deep prediction model: The case of online adaptive prediction of subcutaneous glucose,” in *2016 13th Symposium on Neural Networks and Applications (NEUREL)*, IEEE, Nov. 2016, pp. 1–5. doi: 10.1109/NEUREL.2016.7800095.
- [324] E. I. Georga, V. C. Protopappas, D. Polyzos, and D. I. Fotiadis, “Online prediction of glucose concentration in type 1 diabetes using extreme learning machines,” *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*, vol. 2015, pp. 3262–5, Nov. 2015, doi: 10.1109/EMBC.2015.7319088.
- [325] E. I. Georga, V. C. Protopappas, D. Polyzos, and D. I. Fotiadis, “Evaluation of short-term predictors of glucose concentration in type 1 diabetes combining feature ranking with regression models,” *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 53, no. 12, pp. 1305–1318, Dec. 2015, doi: 10.1007/S11517-015-1263-1.
- [326] E. I. Georga, V. C. Protopappas, D. Polyzos, and D. I. Fotiadis, “A predictive model of subcutaneous glucose concentration in type 1 diabetes based on Random Forests,” in *2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, IEEE, Aug. 2012, pp. 2889–2892. doi: 10.1109/EMBC.2012.6346567.
- [327] E. I. Georga, V. C. Protopappas, D. Polyzos, and D. I. Fotiadis, “Predictive modeling of glucose metabolism using free-living data of type 1 diabetic patients,” in *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, IEEE, Aug. 2010, pp. 589–592. doi: 10.1109/IEMBS.2010.5626374.
- [328] E. I. Georga, V. C. Protopappas, and D. Polyzos, “Prediction of glucose concentration in type 1 diabetic patients using support vector regression,” in *Proceedings of the 10th IEEE International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine*, IEEE, Nov. 2010, pp. 1–4. doi: 10.1109/ITAB.2010.5687764.
- [329] E. I. Georga *et al.*, “Multivariate Prediction of Subcutaneous Glucose Concentration in Type 1 Diabetes Patients Based on Support Vector Regression,” *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 17, no. 1, pp. 71–81, Jan. 2013, doi: 10.1109/TITB.2012.2219876.
- [330] J. Fernandez de Canete, S. Gonzalez-Perez, and J. C. Ramos-Diaz, “Artificial neural networks for closed loop control of in silico and ad hoc type 1 diabetes,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 106, no. 1, pp. 55–66, Apr. 2012, doi: 10.1016/j.cmpb.2011.11.006.

- [331] H. B. Ahmed and A. Serener, “Effects of External Factors in CGM Sensor Glucose Concentration Prediction,” *Procedia Computer Science*, vol. 102, pp. 623–629, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.procs.2016.09.452.
- [332] J. J. Valletta, A. J. Chipperfield, and C. D. Byrne, “Gaussian process modelling of blood glucose response to free-living physical activity data in people with type 1 diabetes,” in *2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, IEEE, Sep. 2009, pp. 4913–4916. doi: 10.1109/IEMBS.2009.5332466.
- [333] R. H. Botwey, E. Daskalaki, P. Diem, and S. G. Mougiakakou, “Multi-model data fusion to improve an early warning system for hypo-/hyperglycemic events,” in *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, IEEE, Aug. 2014, pp. 4843–4846. doi: 10.1109/EMBC.2014.6944708.
- [334] E. Daskalaki, K. Nørgaard, T. Züger, A. Proutzou, P. Diem, and S. Mougiakakou, “An Early Warning System for Hypoglycemic/Hyperglycemic Events Based on Fusion of Adaptive Prediction Models,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 7, no. 3, pp. 689–698, May 2013, doi: 10.1177/193229681300700314.
- [335] J. I. Hidalgo, J. M. Colmenar, G. Kronberger, S. M. Winkler, O. Garnica, and J. Lanchares, “Data Based Prediction of Blood Glucose Concentrations Using Evolutionary Methods,” *Journal of Medical Systems*, vol. 41, no. 9, pp. 1–20, Sep. 2017, doi: 10.1007/S10916-017-0788-2/METRICS.
- [336] I. Contreras, S. Oviedo, M. Vettoretti, R. Visentin, and J. Vehí, “Personalized blood glucose prediction: A hybrid approach using grammatical evolution and physiological models,” *PLOS ONE*, vol. 12, no. 11, p. e0187754, Nov. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0187754.
- [337] I. Contreras and J. Vehí, “Mid-Term prediction of blood glucose from continuous glucose sensors, meal information and administered insulin,” *IFMBE Proceedings*, vol. 57, pp. 1131–1137, 2016, doi: 10.1007/978-3-319-32703-7_222/COVER.
- [338] M. Frandes, B. Timar, and D. Lungeanu, “A Risk Based Neural Network Approach for Predictive Modeling of Blood Glucose Dynamics,” *Studies in Health Technology and Informatics*, vol. 228, pp. 577–581, 2016, doi: 10.3233/978-1-61499-678-1-577.
- [339] A. Y. Alanis, E. N. Sanchez, E. Ruiz-Velazquez, and B. S. Leon, “Neural model of blood glucose level for Type 1 Diabetes Mellitus Patients,” in *The 2011 International Joint Conference on Neural Networks*, IEEE, Jul. 2011, pp. 2018–2023. doi: 10.1109/IJCNN.2011.6033474.
- [340] T. Briegel and V. Tresp, “A Nonlinear State Space Model for the Blood Glucose Metabolism of a Diabetic (Ein nichtlineares Zustandsraummodell für den Blutglukosemetabolismus eines Diabetikers),” *auto*, vol. 50, no. 5, p. 228, May 2002, doi: 10.1524/auto.2002.50.5.228.
- [341] E. I. Georga, V. C. Protopappas, and D. I. Fotiadis, “Predictive metabolic modeling for type 1 diabetes using free-living data on mobile devices,” *Lecture Notes of the Institute for Computer Sciences, Social-Informatics and Telecommunications Engineering*, vol. 55 LNICST, pp. 187–193, 2011, doi: 10.1007/978-3-642-20865-2_24/COVER.
- [342] J. I. Hidalgo *et al.*, “Modeling glycemia in humans by means of Grammatical Evolution,” *Applied Soft Computing*, vol. 20, pp. 40–53, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.asoc.2013.11.006.
- [343] J. I. Hidalgo *et al.*, “Clarke and parkes error grid analysis of diabetic glucose models obtained with evolutionary computation,” in *Proceedings of the Companion Publication of the 2014 Annual Conference on Genetic and Evolutionary Computation*, New York, NY, USA: ACM, Jul. 2014, pp. 1305–1312. doi: 10.1145/2598394.2609856.
- [344] S. Mirshekarian, R. Bunescu, C. Marling, and F. Schwartz, “Using LSTMs to learn physiological models of blood glucose behavior,” in *2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, IEEE, Jul. 2017, pp. 2887–2891. doi: 10.1109/EMBC.2017.8037460.
- [345] E. Ruiz-Velazquez, A. Y. Alanis, R. Femat, and G. Quiroz, “Neural modeling of the blood glucose level for Type 1 Diabetes Mellitus patients,” *2011 IEEE International*

- Conference on Automation Science and Engineering*, pp. 696–701, Aug. 2011, doi: 10.1109/CASE.2011.6042485.
- [346] T. Hamdi, J. Ben Ali, V. Di Costanzo, F. Fnaiech, E. Moreau, and J.-M. Ginoux, “Accurate prediction of continuous blood glucose based on support vector regression and differential evolution algorithm,” *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, vol. 38, no. 2, pp. 362–372, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.bbe.2018.02.005.
- [347] J. Ben Ali, T. Hamdi, N. Fnaiech, V. Di Costanzo, F. Fnaiech, and J. M. Ginoux, “Continuous blood glucose level prediction of Type 1 Diabetes based on Artificial Neural Network,” *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, vol. 38, no. 4, pp. 828–840, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.bbe.2018.06.005.
- [348] C. Dalla Man *et al.*, “The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator: New features,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 8, no. 1, pp. 26–34, Jan. 2014, doi: 10.1177/1932296813514502.
- [349] G. Cappon, A. Facchinetti, G. Sparacino, and S. D. Favero, “A Bayesian Framework to Identify Type 1 Diabetes Physiological Models Using Easily Accessible Patient Data,” in *2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Jul. 2019, pp. 6914–6917. doi: 10.1109/EMBC.2019.8856846.
- [350] G. Cappon, F. Prendin, A. Facchinetti, G. Sparacino, and S. D. Favero, “Individualized Models for Glucose Prediction in Type 1 Diabetes: Comparing Black-box Approaches To a Physiological White-box One,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, pp. 1–11, 2023, doi: 10.1109/TBME.2023.3276193.
- [351] N. C. Borle, E. A. Ryan, and R. Greiner, “The challenge of predicting blood glucose concentration changes in patients with type I diabetes,” *Health Informatics Journal*, vol. 27, no. 1, 2021, doi: 10.1177/1460458220977584.
- [352] C. C. L. Wang and A. C. Shah, *Medical Management of Type 1 Diabetes*. American Diabetes Association, 2016.
- [353] L. F. Meneghini, *Medical Management of Type 2 Diabetes*. American Diabetes Association, 2023.
- [354] T. W. Anderson, *The Statistical Analysis of Time Series*. Wiley, 1971.
- [355] M. Casdagli, S. Eubank, J. D. Farmer, and J. Gibson, “State space reconstruction in the presence of noise,” *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 51, no. 1, pp. 52–98, Aug. 1991, doi: 10.1016/0167-2789(91)90222-U.
- [356] J. D. Farmer and J. J. Sidorowich, “Predicting chaotic time series,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 59, no. 8, pp. 845–848, Aug. 1987, doi: 10.1103/PhysRevLett.59.845.
- [357] H. G. Schuster, *Deterministic chaos : an introduction*. Weinheim, Federal Republic of Germany : VCH ; New York, NY, USA : Distribution, USA and Canada, VCH, 1988. Accessed: Nov. 27, 2023. [Online]. Available: <http://archive.org/details/deterministic-cha00schu>
- [358] G. Bontempi, S. Ben Taieb, and Y.-A. Le Borgne, “Machine Learning Strategies for Time Series Forecasting,” in *Business Intelligence: Second European Summer School, eBISS 2012, Brussels, Belgium, July 15-21, 2012, Tutorial Lectures*, M.-A. Aufaure and E. Zimányi, Eds., in *Lecture Notes in Business Information Processing.*, Berlin, Heidelberg: Springer, 2013, pp. 62–77. doi: 10.1007/978-3-642-36318-4_3.
- [359] J. G. De Gooijer and R. J. Hyndman, “25 years of time series forecasting,” *International Journal of Forecasting*, vol. 22, no. 3, pp. 443–473, Jan. 2006, doi: 10.1016/j.ijforecast.2006.01.001.
- [360] D. S. Poskitt and A. R. Tremayne, “The selection and use of linear and bilinear time series models,” *International Journal of Forecasting*, vol. 2, no. 1, pp. 101–114, Jan. 1986, doi: 10.1016/0169-2070(86)90033-6.
- [361] H. Tong, *Threshold Models in Non-linear Time Series Analysis*. Springer-Verlag, 1983.
- [362] H. Tong, *Non-linear Time Series: A Dynamical System Approach*. Clarendon Press, 1993.

- [363] H. Tong and K. S. Lim, “Threshold Autoregression, Limit Cycles and Cyclical Data,” *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, vol. 42, no. 3, pp. 245–268, 1980, doi: 10.1111/j.2517-6161.1980.tb01126.x.
- [364] R. F. Engle, “Autoregressive Conditional Heteroscedasticity with Estimates of the Variance of United Kingdom Inflation,” *Econometrica*, vol. 50, no. 4, p. 987, Jul. 1982, doi: 10.2307/1912773.
- [365] J. G. De Gooijer and K. Kumar, “Some recent developments in non-linear time series modelling, testing, and forecasting,” *International Journal of Forecasting*, vol. 8, no. 2, pp. 135–156, Oct. 1992, doi: 10.1016/0169-2070(92)90115-P.
- [366] N. K. Ahmed, A. F. Atiya, N. E. Gayar, and H. El-Shishiny, “An Empirical Comparison of Machine Learning Models for Time Series Forecasting,” *Econometric Reviews*, vol. 29, no. 5–6, pp. 594–621, Aug. 2010, doi: 10.1080/07474938.2010.481556.
- [367] A. K. Palit and D. Popovic, *Computational Intelligence in Time Series Forecasting: Theory and Engineering Applications*, 2005th edition. Springer, 2006.
- [368] G. Zhang, B. Eddy Patuwo, and M. Y. Hu, “Forecasting with artificial neural networks:: The state of the art,” *International Journal of Forecasting*, vol. 14, no. 1, pp. 35–62, Mar. 1998, doi: 10.1016/S0169-2070(97)00044-7.
- [369] T. M. Mitchell, *Machine Learning*. McGraw-Hill, 1997.
- [370] G. C. Tiao and R. S. Tsay, “Some advances in non-linear and adaptive modelling in time-series,” *Journal of Forecasting*, vol. 13, no. 2, pp. 109–131, 1994, doi: 10.1002/for.3980130206.
- [371] A. S. Weigend and N. A. Gershenfeld, “Time Series Prediction: Forecasting The Future And Understanding The Past,” Routledge & CRC Press. Accessed: Nov. 26, 2023. [Online]. Available: <https://www.routledge.com/Time-Series-Prediction-Forecasting-The-Future-And-Understanding-The-Past/Weigend-Gershenfeld/p/book/9780201626025>
- [372] A. Sorjamaa, J. Hao, N. Reyhani, Y. Ji, and A. Lendasse, “Methodology for long-term prediction of time series,” *Neurocomputing*, vol. 70, no. 16–18, pp. 2861–2869, Oct. 2007, doi: 10.1016/j.neucom.2006.06.015.
- [373] “Autocorrelation,” *Wikipedia*. Oct. 21, 2023. Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Autocorrelation&oldid=1181265069#Estimation>
- [374] S. M. Pincus, I. M. Gladstone, and R. A. Ehrenkranz, “A regularity statistic for medical data analysis,” *Journal of Clinical Monitoring*, vol. 7, no. 4, pp. 335–345, Oct. 1991, doi: 10.1007/BF01619355.
- [375] J. M. Yentes, N. Hunt, K. K. Schmid, J. P. Kaipust, D. McGrath, and N. Stergiou, “The appropriate use of approximate entropy and sample entropy with short data sets,” *Annals of biomedical engineering*, vol. 41, no. 2, pp. 349–365, Feb. 2013, doi: 10.1007/S10439-012-0668-3.
- [376] J. S. Richman and J. R. Moorman, “Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy,” *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, vol. 278, no. 6, 2000, doi: 10.1152/AJPHEART.2000.278.6.H2039.
- [377] “Approximate entropy - Wikipedia.” Accessed: Apr. 20, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Approximate_entropy
- [378] J. MacKinnon, “Approximate Asymptotic Distribution Functions for Unit-Root and Cointegration Tests,” *Journal of Business & Economic Statistics*, vol. 12, no. 2, pp. 167–76, 1994.
- [379] J. MacKinnon, “Critical Values For Cointegration Tests,” Economics Department, Queen’s University, Working Paper 1227, Jan. 2010. Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: <https://econpapers.repec.org/paper/qedwpaper/1227.htm>
- [380] W. H. Greene, *Econometric Analysis*. Prentice Hall, 2003.
- [381] T. Schreiber and A. Schmitz, “Discrimination power of measures for nonlinearity in a time series,” *Physical Review E*, vol. 55, no. 5, p. 5443, May 1997, doi: 10.1103/PhysRevE.55.5443.

- [382] G. E. A. P. A. Batista, E. J. Keogh, O. M. Tataw, and V. M. A. de Souza, "CID: an efficient complexity-invariant distance for time series," *Data Mining and Knowledge Discovery*, vol. 28, no. 3, pp. 634–669, May 2014, doi: 10.1007/s10618-013-0312-3.
- [383] "Ricker wavelet," *Wikipedia*. Aug. 01, 2023. Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Ricker_wavelet&oldid=1168208905
- [384] R. Friedrich *et al.*, "Extracting model equations from experimental data," *Physics Letters A*, vol. 271, no. 3, pp. 217–222, Jun. 2000, doi: 10.1016/S0375-9601(00)00334-0.
- [385] G. E. P. Box, G. M. Jenkins, G. C. Reinsel, and G. M. Ljung, *Time Series Analysis: Forecasting and Control, 5th Edition* | Wiley. 2015.
- [386] "Sample entropy," *Wikipedia*. Jun. 20, 2023. Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Sample_entropy&oldid=1161090604
- [387] B. D. Fulcher and N. S. Jones, "Highly comparative feature-based time-series classification," *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, vol. 26, no. 12, pp. 3026–3037, Dec. 2014, doi: 10.1109/TKDE.2014.2316504.
- [388] M. Christ, N. Braun, J. Neuffer, and A. W. Kempa-Liehr, "Time Series Feature Extraction on basis of Scalable Hypothesis tests (tsfresh – A Python package)," *Neurocomputing*, vol. 307, pp. 72–77, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.neucom.2018.03.067.
- [389] "Using Categorical Data with One Hot Encoding." Accessed: Oct. 10, 2023. [Online]. Available: <https://kaggle.com/code/dansbecker/using-categorical-data-with-one-hot-encoding>
- [390] R. Kohavi and G. H. John, "Wrappers for feature subset selection," *Artificial Intelligence*, vol. 97, no. 1, pp. 273–324, Dec. 1997, doi: 10.1016/S0004-3702(97)00043-X.
- [391] G. Ke *et al.*, "LightGBM: A Highly Efficient Gradient Boosting Decision Tree," in *Advances in Neural Information Processing Systems*, Curran Associates, Inc., 2017. Accessed: Aug. 30, 2023. [Online]. Available: https://proceedings.neurips.cc/paper_files/paper/2017/hash/6449f44a102fde848669bdd9eb6b76fa-Abstract.html
- [392] I. Bhattacharyya, "Feature Selection (Boruta /Light GBM/Chi Square)-Categorical Feature Selection," Medium. Accessed: Aug. 30, 2023. [Online]. Available: <https://medium.com/@indreshbhattacharyya/feature-selection-categorical-feature-selection-boruta-light-gbm-chi-square-bf47e94e2558>
- [393] M. Kuhn and K. Johnson, *Applied Predictive Modeling*, 1st ed. 2013, Corr. 2nd printing 2018 edition. New York: Springer, 2013.
- [394] G. James, D. Witten, T. Hastie, and R. Tibshirani, *An Introduction to Statistical Learning: with Applications in R*, 1st ed. 2013, Corr. 7th printing 2017 edition. New York: Springer, 2013.
- [395] "Linear regression," *Wikipedia*. Oct. 23, 2023. Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Linear_regression&oldid=1181530004
- [396] "Linear regression | Definition, Formula, & Facts | Britannica." Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: <https://www.britannica.com/topic/linear-regression>
- [397] Zach, "Introduction to Lasso Regression," Statology. Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: <https://www.statology.org/lasso-regression/>
- [398] G. L. Team, "A Complete understanding of LASSO Regression," Great Learning Blog: Free Resources what Matters to shape your Career! Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: <https://www.mygreatlearning.com/blog/understanding-of-lasso-regression/>
- [399] "Ridge regression," *Wikipedia*. Aug. 29, 2023. Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Ridge_regression&oldid=1172832572
- [400] "Tikhonov Regularization - an overview | ScienceDirect Topics." Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/topics/computer-science/tikhonov-regularization>
- [401] J. Friedman, T. Hastie, and R. Tibshirani, "Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent," *J Stat Softw*, vol. 33, no. 1, pp. 1–22, 2010.
- [402] S.-J. Kim, K. Koh, M. Lustig, S. Boyd, and D. Gorinevsky, "An Interior-Point Method for Large-Scale ℓ_1 -Regularized Least Squares," *IEEE Journal of Selected Topics in*

- Signal Processing*, vol. 1, no. 4, pp. 606–617, Dec. 2007, doi: 10.1109/JSTSP.2007.910971.
- [403] B. Efron, T. Hastie, I. Johnstone, and R. Tibshirani, “Least angle regression,” *Ann. Statist.*, vol. 32, no. 2, Apr. 2004, doi: 10.1214/009053604000000067.
- [404] S. G. Mallat and Z. Zhang, “Matching pursuits with time-frequency dictionaries,” *IEEE Transactions on Signal Processing*, vol. 41, no. 12, pp. 3397–3415, Dec. 1993, doi: 10.1109/78.258082.
- [405] R. Rubinstein, M. Zibulevsky, and M. Elad, “Efficient Implementation of the K-SVD Algorithm using Batch Orthogonal Matching Pursuit,” 2008. Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: <https://www.semanticscholar.org/paper/Efficient-Implementation-of-the-K-SVD-Algorithm-Rubinstein-Zibulevsky/7f98bd398a6b422e140b9cd83f0d64444f8dbca5>
- [406] H. Zhu, W. Chen, and Y. Wu, “Efficient Implementations for Orthogonal Matching Pursuit,” *Electronics*, vol. 9, no. 9, Art. no. 9, Sep. 2020, doi: 10.3390/electronics9091507.
- [407] *Pattern Recognition and Machine Learning*. Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: <https://link.springer.com/book/9780387310732>
- [408] D. J. C. MacKay, “Bayesian Interpolation,” *Neural Computation*, vol. 4, no. 3, pp. 415–447, 1992, doi: 10.1162/neco.1992.4.3.415.
- [409] M. E. Tipping, “Sparse bayesian learning and the relevance vector machine,” *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 1, pp. 211–244, Sep. 2001, doi: 10.1162/15324430152748236.
- [410] D. Wipf and S. Nagarajan, “A new view of automatic relevance determination,” in *Proceedings of the 20th International Conference on Neural Information Processing Systems*, in NIPS’07. Red Hook, NY, USA: Curran Associates Inc., Dec. 2007, pp. 1625–1632.
- [411] K. Crammer, O. Dekel, J. Keshet, S. Shalev-Shwartz, and Y. Singer, “Online Passive-Aggressive Algorithms,” *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 7, pp. 551–585, Dec. 2006.
- [412] S. Choi, T. Kim, and W. Yu, “Performance Evaluation of RANSAC Family,” in *Proceedings of the British Machine Vision Conference 2009*, London: British Machine Vision Association, 2009, p. 81.1-81.12. doi: 10.5244/C.23.81.
- [413] M. A. Fischler and R. C. Bolles, “Random sample consensus: a paradigm for model fitting with applications to image analysis and automated cartography,” *Commun. ACM*, vol. 24, no. 6, pp. 381–395, Jun. 1981, doi: 10.1145/358669.358692.
- [414] “Random sample consensus,” *Wikipedia*. Oct. 11, 2023. Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Random_sample_consensus&oldid=1179652738
- [415] “Theil–Sen estimator,” *Wikipedia*. Sep. 20, 2023. Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Theil%E2%80%93Sen_estimator&oldid=1176301934
- [416] X. Wang, X. Dang, H. Peng, and H. Zhang, “THE THEIL-SEN ESTIMATORS IN A MULTIPLE LINEAR REGRESSION MODEL,” 2009. Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: <https://www.semanticscholar.org/paper/THE-THEIL-SEN-ESTIMATORS-IN-A-MULTIPLE-LINEAR-MODEL-Wang-Dang/63167c5dbb9bae6f0a269237a9b6a28fa7e1ac20>
- [417] T. Kärkkäinen and S. Äyrämö, “ON COMPUTATION OF SPATIAL MEDIAN FOR ROBUST DATA MINING,” Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: <https://www.semanticscholar.org/paper/ON-COMPUTATION-OF-SPATIAL-MEDIAN-FOR-ROBUST-DATA-K%C3%A4rkk%C3%A4inen-%C3%84yr%C3%A4m%C3%B6/4db73e6aac3c7b7390a912ec0a6bbd9344622586>
- [418] P. J. Huber and E. M. Ronchetti, *Robust Statistics*. John Wiley & Sons, 2011.
- [419] K. P. Murphy, *Machine Learning: A Probabilistic Perspective*, Illustrated edition. Cambridge, MA: The MIT Press, 2012.
- [420] J. Platt and N. Karampatziakis, “Probabilistic Outputs for SVMs and Comparisons to Regularized Likelihood Methods,” 2007. Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available:

- <https://www.semanticscholar.org/paper/Probabilistic-Outputs-for-SVMs-and-Comparisons-to-Platt-Karampatziakis/18a72c64859a700c16685386514c30d70765a63e>
- [421] “A tutorial on support vector regression | Statistics and Computing.” Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: <https://dl.acm.org/doi/10.1023/B%3ASTCO.0000035301.49549.88>
- [422] “*k*-nearest neighbors algorithm,” *Wikipedia*. Sep. 27, 2023. Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=K-nearest_neighbors_algorithm&oldid=1177452500
- [423] L. Breiman, J. H. Friedman, R. A. Olshen, and C. J. Stone, *Classification and Regression Trees*, vol. 19. 1984. doi: 10.1371/journal.pone.0015807.
- [424] L. Breiman, “Random forests,” *Machine Learning*, vol. 45, no. 1, pp. 5–32, 2001, doi: 10.1023/A:1010933404324.
- [425] P. Geurts, D. Ernst, and L. Wehenkel, “Extremely randomized trees,” *Mach Learn*, vol. 63, no. 1, pp. 3–42, Apr. 2006, doi: 10.1007/s10994-006-6226-1.
- [426] Y. Freund and R. E. Schapire, “A Decision-Theoretic Generalization of On-Line Learning and an Application to Boosting,” *Journal of Computer and System Sciences*, vol. 55, no. 1, pp. 119–139, Aug. 1997, doi: 10.1006/jcss.1997.1504.
- [427] H. Drucker, “Improving Regressors using Boosting Techniques,” presented at the International Conference on Machine Learning, Jul. 1997. Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: <https://www.semanticscholar.org/paper/Improving-Regressors-using-Boosting-Techniques-Drucker/6d8226a52ebc70c8d97ccae10a74e1b0a3908ec1>
- [428] J. H. Friedman, “Greedy function approximation: A gradient boosting machine.,” *The Annals of Statistics*, vol. 29, no. 5, pp. 1189–1232, Oct. 2001, doi: 10.1214/aos/1013203451.
- [429] J. H. Friedman, “Stochastic gradient boosting,” *Comput. Stat. Data Anal.*, vol. 38, no. 4, pp. 367–378, Feb. 2002, doi: 10.1016/S0167-9473(01)00065-2.
- [430] T. Hastie, R. Tibshirani, and J. Friedman, *The Elements of Statistical Learning*. in Springer Series in Statistics. New York, NY: Springer, 2009. doi: 10.1007/978-0-387-84858-7.
- [431] G. E. Hinton, “Connectionist learning procedures,” *Artificial Intelligence*, vol. 40, no. 1–3, pp. 185–234, Sep. 1989, doi: 10.1016/0004-3702(89)90049-0.
- [432] “Extreme Gradient Boosting - an overview | ScienceDirect Topics.” Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/topics/computer-science/extreme-gradient-boosting>
- [433] L. Ostroumova, G. Gusev, A. Vorobev, A. V. Dorogush, and A. Gulin, “CatBoost: unbiased boosting with categorical features,” presented at the Neural Information Processing Systems, Jun. 2017. Accessed: Oct. 26, 2023. [Online]. Available: <https://www.semanticscholar.org/paper/CatBoost%3A-unbiased-boosting-with-categorical-Ostroumova-Gusev/ee0a0f04d45f86bf50b24d7258e884725fcaa621>
- [434] “CatBoost.” Accessed: Oct. 26, 2023. [Online]. Available: <https://catboost.ai/en/docs/>
- [435] “PyCaret 3.0.” Accessed: Dec. 01, 2023. [Online]. Available: <https://pycaret.gitbook.io/docs/>
- [436] W. L. Clarke, D. Cox, L. A. Gonder-Frederick, W. Carter, and S. L. Pohl, “Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose,” *Diabetes Care*, vol. 10, no. 5, pp. 622–628, 1987, doi: 10.2337/diacare.10.5.622.
- [437] J. L. Parkes, S. L. Slatin, S. Pardo, and B. H. Ginsberg, “A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose,” *Diabetes Care*, vol. 23, no. 8, pp. 1143–1148, 2000, doi: 10.2337/diacare.23.8.1143.
- [438] “Sigmoid Function Definition | DeepAI.” Accessed: Apr. 18, 2022. [Online]. Available: <https://deepai.org/machine-learning-glossary-and-terms/sigmoid-function>
- [439] S. Pitoglou, V. Kostalas, A. Paidi, A. Anastasiou, and D. Koutsouris, “The CO.R.E. Project. An Integrated Security Approach to Self-Monitoring and Medical Record Keeping,” *International Journal of Computers in Clinical Practice*, vol. 4, no. 1, pp. 1–8, 2019, doi: 10.4018/IJCCP.2019010101.

- [440] M. Jones, J. Bradley, and N. Sakimura, "JSON Web Token (JWT)," May 2015. doi: 10.17487/RFC7519.
- [441] S. Pitoglou *et al.*, "MODELHealth: Facilitating Machine Learning on Big Health Data Networks," in *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), Oct. 2019, pp. 2174–2177. doi: 10.1109/EMBC.2019.8857394.
- [442] S. Pitoglou, "Machine Learning in Healthcare, Introduction and Real World Application Considerations," *International Journal of Reliable and Quality E-Healthcare*, vol. 7, no. 2, pp. 27–36, 2018, doi: <http://doi.org/10.4018/IJRQEH.2018040102>.
- [443] M. Al-Rubaie and J. M. Chang, "Privacy-Preserving Machine Learning: Threats and Solutions," *IEEE Security and Privacy*, vol. 17, no. 2, pp. 49–58, Mar. 2019, doi: 10.1109/MSEC.2018.2888775.
- [444] B. Malle, P. Kieseberg, E. Weippl, and A. Holzinger, "The right to be forgotten: Towards machine learning on perturbed knowledge bases," in *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, Springer Verlag, 2016, pp. 251–266. doi: 10.1007/978-3-319-45507-5_17.
- [445] K. LeFevre, D. J. DeWitt, and R. Ramakrishnan, "Mondrian multidimensional K-anonymity," in *Proceedings - International Conference on Data Engineering*, 2006, p. 25. doi: 10.1109/ICDE.2006.101.
- [446] P. Samarati and L. Sweeney, "Protecting Privacy when Disclosing Information: k-Anonymity and Its Enforcement through Generalization and Suppression," 1998.
- [447] A. Gkoulalas-Divanis, G. Loukides, and J. Sun, "Publishing data from electronic health records while preserving privacy: A survey of algorithms," *Journal of Biomedical Informatics*, vol. 50. Academic Press Inc., pp. 4–19, 2014. doi: 10.1016/j.jbi.2014.06.002.
- [448] V. Ayala-Rivera, P. McDonagh, T. Cerqueus, and L. Murphy, "A Systematic Comparison and Evaluation of k-Anonymization Algorithms for Practitioners," *Transactions on Data Privacy*, vol. 7, no. 3, pp. 337–370, 2014.
- [449] V. S. Iyengar, "Transforming data to satisfy privacy constraints," in *Proceedings of the eighth ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining - KDD '02*, New York, New York, USA: ACM Press, 2002, p. 279. doi: 10.1145/775047.775089.
- [450] M. E. Nergiz and C. Clifton, "Thoughts on k-Anonymization," in *ICDEW 2006 - Proceedings of the 22nd International Conference on Data Engineering Workshops*, Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., 2006. doi: 10.1109/ICDEW.2006.147.
- [451] S. Pitoglou, A. Filntisi, A. Anastasiou, G. K. Matsopoulos, and D. Koutsouris, "Exploring the Utility of Anonymized EHR Datasets in Machine Learning Experiments in the Context of the MODELHealth Project," *Appl. Sci.* 2022, vol. 12, p. 5942, 2022, doi: 10.3390/app12125942.
- [452] N. F. Noy and D. L. McGuinness, "Ontology Development 101: A Guide to Creating Your First Ontology," *Stanford Knowledge Systems Laboratory*, p. 25, 2001, doi: 10.1016/j.artmed.2004.01.014.
- [453] T. R. Gruber, "A translation approach to portable ontology specifications," *Knowledge Acquisition*, 1993, doi: 10.1006/knac.1993.1008.
- [454] Dan Brickley and R.V. Guha, "resource description framework (rdf) schema specification 1.0," W3C.
- [455] O. Lassila, F. van Harmelen, I. Horrocks, J. Hendler, and D. McGuinness, "The DARPA agent markup language," *Ieee*, 2000.
- [456] K. Price, C. and Spackman, "SNOMED clinical terms," *BJHC&IM-British Journal of Healthcare Computing & Information Management*, vol. 17, no. 3, pp. 27–31, 2000.
- [457] B. L. Humphreys and D. A. Lindberg, "The UMLS project: making the conceptual connection between users and the information they need.," *Bulletin of the Medical Library Association*, 1993.

- [458] D. Bender and K. Sartipi, “HL7 FHIR: An Agile and RESTful Approach to Healthcare Information Exchange,” pp. 1–6, 2015, doi: 10.1109/CBMS.2013.6627810.
- [459] R. T. Fielding, “Architectural Styles and the Design of Network-based Software Architectures,” *Building*, vol. 54, p. 162, 2000, doi: 10.1.1.91.2433.
- [460] Stavros Pitoglou, “spitoglou/diabetes: Stavros Pitoglou PhD Thesis (b).” Zenodo, Dec. 01, 2023. doi: 10.5281/ZENODO.10246346.
- [461] ISO, “ISO/TR 14292:2012(en), Health informatics — Personal health records — Definition, scope and context.” Accessed: Jun. 07, 2018. [Online]. Available: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:tr:14292:ed-1:v1:en>
- [462] F. Markle, “The personal health working group final report 2003,” *Connecting for Health*, 2003.
- [463] A. Roehrs, C. A. da Costa, R. da R. Righi, and K. S. F. de Oliveira, “Personal Health Records: A Systematic Literature Review,” *Journal of Medical Internet Research*, vol. 19, no. 1, p. e13, Jan. 2017, doi: 10.2196/jmir.5876.
- [464] Y. He and J. F. Naughton, “Anonymization of set-valued data via top-down, local generalization,” *Proceedings of the VLDB Endowment*, vol. 2, no. 1, pp. 934–945, Aug. 2009, doi: 10.14778/1687627.1687733.
- [465] D. Patil, R. K. Mohapatra, and K. S. Babu, “Evaluation of generalization based K-anonymization algorithms,” in *2017 Third International Conference on Sensing, Signal Processing and Security (ICSSS)*, IEEE, May 2017, pp. 171–175. doi: 10.1109/SSPS.2017.8071586.
- [466] P. Samarati and L. Sweeney, “Protecting Privacy when Disclosing Information: k-Anonymity and its Enforcement Through Generalization and Suppression,” *Proceedings of the IEEE Symposium on Research in Security and Privacy*, pp. 384–393, 1998, doi: 10.1145/1150402.1150499.
- [467] A. Machanavajjhala, D. Kifer, J. Gehrke, and M. Venkatasubramanian, “ ℓ -diversity: Privacy beyond k-anonymity,” *ACM Transactions on Knowledge Discovery from Data*, vol. 1, no. 1, Mar. 2007, doi: 10.1145/1217299.1217302.

Δημοσιεύσεις σε Διεθνή Περιοδικά και Συνέδρια⁷³

- Pitoglou, Stavros.** “Machine Learning in Healthcare.” In *Quality Assurance in the Era of Individualized Medicine*, 92–109, 2020. <https://doi.org/10.4018/978-1-7998-2390-2.ch004>.
- Pitoglou, Stavros.** “Machine Learning in Healthcare, Introduction and Real World Application Considerations.” *International Journal of Reliable and Quality E-Healthcare* 7, no. 2 (April 2018): 27–36. <https://doi.org/10.4018/IJRQEH.2018040102>.
- Pitoglou, Stavros,** et al. “MODELHealth: Facilitating Machine Learning on Big Health Data Networks.” In *2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2174–77. IEEE, 2019. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8857394>.
- Pitoglou, Stavros,** et al. “Exploring the Utility of Anonymized EHR Datasets in Machine Learning Experiments in the Context of the MODELHealth Project.” *Appl. Sci.* 2022 12 (2022): 5942. <https://doi.org/10.3390/app12125942>.
- Pitoglou, Stavros,** et al. “Measuring the Impact of Anonymization on Real-World Consolidated Health Datasets Engineered for Secondary Research Use: Experiments in the Context of MODELHealth Project.” *Frontiers in Digital Health* 4, no. September (September 1, 2022): 177. <https://doi.org/10.3389/FDGTH.2022.841853>.
- Pitoglou, Stavros,** et al. “Cybercrime and Private Health Data.” In *Encyclopedia of Criminal Activities and the Deep Web*, 763–87. IGI Global, 2020. <https://doi.org/10.4018/978-1-5225-9715-5.ch052>.
- Pitoglou, Stavros,** et al. “The CO.R.E. Project. An Integrated Security Approach to Self-Monitoring and Medical Record Keeping.” *International Journal of Computers in Clinical Practice* 4, no. 1 (2019): 1–8. <https://doi.org/10.4018/IJCCP.2019010101>.
- Pitoglou, Stavros,** et al. “Using Electronic Health Records and Machine Learning to Make Medical-Related Predictions from Non-Medical Data.” *2018 International Conference on Machine Learning and Data Engineering (iCMLDE)*, December 2019, 56–60. <https://doi.org/10.1109/icmlde.2018.00021>.
- Anastasiou, Athanasios, Angeliki Nikaki, **Stavros Pitoglou,** and Yiannis Koumpourous. “Proposed Design and Assessment Methodology of a Wearable Device for Prevention and Performance Evaluation of Athletes.” *International Journal of Reliable and Quality E-Healthcare* 11, no. 1 (January 2022): 1–13. <https://doi.org/10.4018/IJRQEH.297089>.
- Anastasiou, Athanasios, **Stavros Pitoglou,** Thelma Androutsou, Evaggelos Kostalas, Georgios Matsopoulos, and Dimitrios Koutsouris. “MODELHealth: An Innovative Software Platform for Machine Learning in Healthcare Leveraging Indoor Localization Services.” In *2019 20th IEEE International Conference on Mobile Data Management (MDM)*, 443–46. IEEE, 2019. <https://doi.org/10.1109/MDM.2019.000-5>.

⁷³ Orcid profile: <https://orcid.org/0000-0002-5309-4683>

- Koklonis, Kyriakos, Athanasios Anastasiou, Ourania Petropoulou, **Stavros Pitoglou**, Dimitra Iliopoulou, and Dimitris Koutsouris. “Utilizing Key Item Method to Manage Musculoskeletal Disorders in a Hospital Workplace.” In *2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 3420–23. IEEE, 2019. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8857649>.
- Parioti, Evgenia, **Stavros Pitoglou**, Arianna Filntisi, Athanasios Anastasiou, Ourania Petropoulou, and Dimitris Dionisios Koutsouris. “The Added Value of 3D Imaging and 3D Printing in Head and Neck Surgeries.” *International Journal of Reliable and Quality E-Healthcare* 10, no. 3 (July 2021): 68–81. <https://doi.org/10.4018/IJRQEH.2021070105>.
- Sarafidis, Michail, Marilena Tarousi, Athanasios Anastasiou, **Stavros Pitoglou**, Efstratios Lampoukas, Athanasios Spetsarias, George Matsopoulos, and Dimitrios Koutsouris. “Data Quality Challenges in a Learning Health System.” *Studies in Health Technology and Informatics* 270 (2020): 143–47. <https://doi.org/10.3233/SHTI200139>.
- Tarousi, Marilena, Michail Sarafidis, Panagiotis Katrakazas, Ioannis Kouris, **Stavros Pitoglou**, Ourania Petropoulou, Athanasios Anastasiou, and Dimitrios Koutsouris. “A Cloud Based Decision Support System Aimed to Contribute in Policy Making for Natural Disaster Related Incidents.” *International Journal of Reliable and Quality E-Healthcare* 8, no. 3 (2019): 36–46. <https://doi.org/10.4018/ijrqeh.2019070103>.