



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

Ανάπτυξη Εξατομικευμένων Μοντέλων Ανίχνευσης Διαταραχών Γεύματος σε Άτομα με
Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 με χρήση Τεχνικών Βαθιάς Μάθησης

Διπλωματική Εργασία

του

Κωνσταντίνου Δ. Καρύτσα

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Νικήτα

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Φεβρουάριος 2021



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

Ανάπτυξη Εξατομικευμένων Μοντέλων Ανίχνευσης Διαταραχών Γεύματος σε Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 με χρήση Τεχνικών Βαθιάς Μάθησης

Διπλωματική Εργασία

του

Κωνσταντίνου Δ. Καρύτσα

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή επιτροπή την 15/02/2021

(Υπογραφή)

.....

Κωνσταντίνα Νικήτα

Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

(Υπογραφή)

.....

Ανδρέας-Γεώργιος
Σταφυλοπάτης

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

(Υπογραφή)

.....

Γεώργιος Στάμου

Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Φεβρουάριος 2021

.....

Κωνσταντίνος Καρύτσας

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός & Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Κωνσταντίνος Καρύτσας 2021.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

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

Περίληψη

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η σχεδίαση, η ανάπτυξη και η αξιολόγηση εξατομικευμένων υπολογιστικών μοντέλων για την ανίχνευση διαταραχών γεύματος σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔΤ1) που εφαρμόζουν Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης Γλυκόζης (ΔΣΜΓ). Αν και τα σύγχρονα συστήματα ελέγχου γλυκόζης επιτυγχάνουν ικανοποιητική ρύθμιση της χορήγησης βασικής ινσουλίνης, ουσιαστική πρόκληση για τον πλήρως αυτοματοποιημένο γλυκαιμικό έλεγχο αποτελεί η αποτελεσματική διαχείριση των διαταραχών γεύματος χωρίς την απαίτηση ανακοίνωσης των γευμάτων από τον χρήστη. Η ενσωμάτωση αυτόματης ανίχνευσης των διαταραχών γεύματος μπορεί να συμβάλει ουσιαστικά στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και της ποιότητας ζωής του ατόμου με ΣΔΤ1.

Η ανάπτυξη των εξατομικευμένων μοντέλων βασίστηκε στη χρήση των Νευρωνικών Δικτύων Μακράς Βραχείας Μνήμης (Long Short-Term Memory Neural Networks-LSTM), που αξιοποιήθηκαν λόγω της ικανότητάς τους να διαχειρίζονται αποτελεσματικά δεδομένα χρονοσειρών. Τα μοντέλα δέχθηκαν ως είσοδο δεδομένα καταγραφών γλυκόζης από ΔΣΜΓ αλλά και πληροφορίες σχετικά με τη χρονική στιγμή κατανάλωσης των λαμβανόμενων γευμάτων. Τα δεδομένα υπέστησαν επεξεργασία ώστε η ανίχνευση γεύματος να αναχθεί σε ένα πρόβλημα επιβλεπόμενης μάθησης, κατά το οποίο χρονικές ακολουθίες μετρήσεων γλυκόζης διάρκειας 2 ωρών κατηγοριοποιήθηκαν ως σχετιζόμενες με έναρξη γεύματος ή όχι (Meal-Onset ή Not Meal-Onset).

Για την αντιμετώπιση της μη ισορροπημένης φύσης των δεδομένων και την επίτευξη υψηλής επίδοσης εφαρμόστηκε προσέγγιση συλλογικής μάθησης, κατά την οποία εκπαιδεύτηκαν πολλαπλά πρωταρχικά μοντέλα βασισμένα στη μέθοδο των δικτύων LSTM, και χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά συνδυαστικά σχήματα με στόχο τον συνδυασμό των αποφάσεων των πρωταρχικών μοντέλων και την κατηγοριοποίηση των ακολουθιών ως σχετιζόμενων ή μη σχετιζόμενων με έναρξη γεύματος.

Για την ανάπτυξη και αξιολόγηση των μοντέλων χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα 30 *in silico* ατόμων με ΣΔΤ1 που διατίθενται από τον UVa T1DM Simulator, καθώς και δεδομένα ιατρικού φακέλου 7 ατόμων με ΣΔΤ1 που παραχωρήθηκαν από το Διαβητολογικό Κέντρο, Α΄ Παιδιατρική Κλινική, του Νοσοκομείου Π.&Α. Κυριακού. Τα μοντέλα αξιολογήθηκαν ως προς τη διακριτική τους ικανότητα, καθώς και ως προς την ικανότητά τους να διαχειρίζονται τη διαφορετική συμπεριφορά του μεταβολισμού γλυκόζης που παρατηρείται μεταξύ διαφορετικών ατόμων με ΣΔΤ1 αλλά και μεταξύ διαφορετικών χρονικών στιγμών στα δεδομένα ενός συγκεκριμένου ασθενούς.

Λέξεις Κλειδιά

Σακχαρώδης Διαβήτης, Τεχνητό Πάγκρεας, Γλυκόζη, Ανίχνευση Γεύματος, Βαθιά Μάθηση, Νευρωνικά Δίκτυα Μακράς Βραχείας Μνήμης, Συλλογική Μάθηση

Abstract

The scope of the present diploma thesis is the design, the development, and the evaluation of personalized computational models for the detection of meal disturbances in people with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) who use any kind of Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). Although state-of-the-art glucose control systems manage to optimally regulate basal insulin infusion, maintaining prandial glucose levels within the normal range, without the requirement of meal announcements by the user, still constitutes a real challenge towards fully automated glycemic control. The integration of automated meal detection modules can eliminate the need for manual user entries and contribute in significantly improving glucose regulation.

The development of the personalized models is based on the use of Long Short-Term Memory Neural Networks (LSTMs), which are utilized due to their ability to efficiently handle time series data. Glucose measurements, which are provided by the CGMS, as well as information about the ingested meals are considered in order to compose the models' input space. Appropriate data pre-processing is performed towards the construction of 2-hour glucose measurement sequences, which are labelled as related or not to the onset of a meal. In order to address the unbalanced nature of the data and achieve high performance, an ensemble learning approach is applied, in which multiple primary LSTM models are trained, and different combination schemes are deployed towards the creation of ensembles for the final classification of sequences.

Data generated from 30 *in silico* patients of the UVa T1DM Simulator as well as data derived from the medical records of 7 individuals with T1DM which were provided by the Diabetes Centre, First Department of Pediatrics, P.& A. Kyriakou Children's Hospital, Athens, are used for development and evaluation purposes. The ensemble models are assessed in terms of their discrimination ability as well as their ability to effectively handle the intra and inter-variability among patients with T1DM.

Key Words

Diabetes Mellitus, Artificial Pancreas, Glucose, Meal Detection, Deep Learning, Long Short-Term Memory Neural Networks, Ensemble Learning

Ευχαριστίες

Πρώτα από όλα θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κα. Κωνσταντίνα Νικήτα για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον θέμα, η διερεύνηση του οποίου διεύρυνε τους γνωστικούς μου ορίζοντες στον τομέα της Βιοϊατρικής Μηχανικής.

Εν συνεχεία θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την υποψήφια διδάκτορα Μαρία Αθανασίου για τη βοήθεια και την καθοδήγηση που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας καθώς και τη διδάκτορα κα. Κωνσταντία Ζαρκογιάννη για τις πολύτιμες συμβουλές της.

Τέλος, ευχαριστώ εκ βάθους καρδιάς τους γονείς μου καθώς και τον (ξ)άδελφο μου Γιώργο για τη συνεχή στήριξη τους.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	5
Abstract	6
Ευχαριστίες	7
Πρόλογος.....	10
Κεφάλαιο 1 Μεταβολισμός Γλυκόζης.....	12
1.1 Εισαγωγή	12
1.2 Ομοιόσταση Γλυκόζης	12
1.3 Σακχαρώδης Διαβήτης.....	16
1.3.1 Διάγνωση ΣΔ	16
1.3.2 Στατιστικά Στοιχεία	17
1.3.3 Επιπλοκές ΣΔ.....	23
Κεφάλαιο 2 Γλυκαιμικός Έλεγχος	27
2.1 Εισαγωγή	27
2.2 Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης	27
2.2.1 Συμβατικές Διατάξεις	27
2.2.2 Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης.....	28
2.3 Εξωγενής Έγχυση Ινσουλίνης	38
2.3.1 Ημερήσιες Πολλαπλές Ενέσιμες Δόσεις Ινσουλίνης	40
2.3.2 Αντλίες Έγχυσης Ινσουλίνης.....	41
Κεφάλαιο 3 Αλγόριθμοι Ανίχνευσης Διαταραχών Γεύματος.....	45
3.1 Τεχνητό Πάγκρεας.....	45
3.1.1 Αλγόριθμοι Ελέγχου Γλυκόζης Κλειστού Βρόχου.....	47
3.2 Ανίχνευση Γεύματος & Τεχνητό Πάγκρεας	47
3.2.1 Αλγόριθμοι ανίχνευσης διαταραχών γεύματος οδηγούμενοι από δεδομένα (Data-Driven Meal Detection Algorithms)	49
3.2.2 Αλγόριθμοι ανίχνευσης διαταραχών γεύματος που βασίζονται σε μαθηματική μοντελοποίηση (Model-Based Meal Detection Algorithms)	56
Κεφάλαιο 4 Ανάπτυξη Εξατομικευμένων Μοντέλων Ανίχνευσης Διαταραχών Γεύματος με Χρήση Τεχνικών Βαθιάς Μάθησης.....	63
4.1 Εισαγωγή	63

4.2 Δεδομένα	65
4.3 Μετατροπή του προβλήματος ανίχνευσης διαταραχών γεύματος σε πρόβλημα επιβλεπόμενης μάθησης	66
4.4 Ταξινόμηση χρονοσειρών γλυκόζης με χρήση της αρχιτεκτονικής Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων Μακράς Βραχείας Μνήμης	69
4.5 Εκπαίδευση των μοντέλων LSTM.....	71
4.5.1 Διαχωρισμός Δεδομένων	71
4.5.2 Βελτιστοποίηση Υπερπαραμέτρων	72
4.6 Εφαρμογή Μεθόδων Συλλογικής Μάθησης (Ensemble Learning Methods).....	73
4.6.1 Εισαγωγή	73
4.6.2 Μέθοδοι Συλλογικής Μάθησης.....	73
4.6.3 Εξαγωγή των βέλτιστων τιμών κατωφλίων με χρήση του στατιστικού δείκτη Youden.....	75
Κεφάλαιο 5 Αξιολόγηση.....	77
5.1 Εισαγωγή	77
5.2 Κριτήρια Αξιολόγησης.....	77
5.3 Αποτελέσματα	79
Κεφάλαιο 6 Συμπεράσματα – Μελλοντική Έρευνα	97
6.1 Εισαγωγή	97
6.2 Συμπεράσματα.....	97
6.3 Μελλοντική Έρευνα	98
Βιβλιογραφία.....	101

Πρόλογος

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

Στην παρούσα διπλωματική εργασία σχεδιάστηκε, αναπτύχθηκε και αξιολογήθηκε ένα σύστημα ανίχνευσης διαταραχών γεύματος το οποίο ταξινομεί ακολουθίες μετρήσεων γλυκόζης δύο ωρών, οι οποίες παρέχονται από μια διάταξη συνεχούς μέτρησης γλυκόζης, ως σχετιζόμενες με έναρξη γεύματος ή όχι. Οι ακολουθίες αυτές ανανεώνονται σε κάθε χρονικό βήμα και έτσι το σύστημα έχει τη δυνατότητα να ανιχνεύει το γεύμα όσο το δυνατόν πιο κοντά στη χρονική στιγμή κατανάλωσης του. Η εργασία διαρθρώνεται ως εξής:

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

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

Το **Κεφάλαιο 3** περιγράφει το «Τεχνητό Πάγκρεας» και αποτελεί βιβλιογραφική επισκόπηση των μεθοδολογιών που έχουν προταθεί, με σκοπό την υλοποίηση αλγορίθμων ανίχνευσης διαταραχών γεύματος.

Στο **Κεφάλαιο 4** περιγράφεται η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε προς την ανάπτυξη των μοντέλων ανίχνευσης διαταραχών γεύματος για άτομα με ΣΔ Τύπου 1. Τα μοντέλα ταξινόμησης που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση των γευμάτων βασίζονται στην αρχιτεκτονική των Νευρωνικών Δικτύων Μακράς Βραχείας Μνήμης (Long Short-Term Memory Neural Networks), και αξιοποιούν τα προσεγγίσεις συλλογικής μάθησης, εφαρμόζοντας τέσσερα συνδυαστικά σχήματα.

Στο **Κεφάλαιο 5** παρατίθενται τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του προτεινόμενου συστήματος ανίχνευσης διαταραχών γεύματος σε εικονικούς και πραγματικούς ασθενείς.

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

Κεφάλαιο 1

Μεταβολισμός Γλυκόζης

1.1 Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μια ασθένεια γνωστή από τα αρχαία χρόνια. Συγκεκριμένα, η πρώτη γνωστή αναφορά στα συμπτώματα του διαβήτη έγινε το 1500 π.Χ. από έναν Αιγύπτιο ιατρό. Η πρώτη αποτελεσματική θεραπεία της ασθένειας πραγματοποιήθηκε το 1922 χάρις τη θεωρία του ιατρού Frederick Banting, ο οποίος σκέφτηκε να χρησιμοποιήσει την ινσουλίνη για τη θεραπεία των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη [1]. Αν και έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος σχετικά με τη διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη, η ασθένεια αυτή παρουσιάζει συνεχώς αυξητικές τάσεις και αποτελεί στην εποχή μας μια από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Πρόκειται για μια μεταβολική ασθένεια, η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού γλυκόζης. Η διαταραχή αυτή οφείλεται είτε στην μειωμένη έκκριση ινσουλίνης στον οργανισμό είτε στην μειωμένη δράση της ινσουλίνης, λόγω της μειωμένης ευαισθησίας των κυττάρων στην ινσουλίνη και έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία). Ο ΣΔ σχετίζεται με τη λειτουργία του παγκρέατος, έναν αδένα που βρίσκεται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και παράγει ορμόνες, κρίσιμες για την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού. Αναλυτικότερα, από την ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος παράγονται οι ορμόνες ινσουλίνη και γλυκαγόνη, οι οποίες ρυθμίζουν τα επίπεδα γλυκόζης στο σώμα, καθώς και άλλες ορμόνες που λειτουργούν ως αρωγοί στην διαδικασία της πέψης. Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό πως οι ορμόνες που παράγονται από το πάγκρεας παίζουν κρίσιμο ρόλο στην αποθήκευση ενέργειας από την λήψη τροφής και στην ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Η γλυκόζη αποτελεί τη σημαντικότερη πηγή ενέργειας για τον οργανισμό αφού μέσω της διάσπασης της παράγονται ενώσεις με δεσμούς υψηλής χημικής ενέργειας. Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα παραπάνω, συνάγεται το συμπέρασμα, ότι η διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης είναι εξαιρετικά σημαντική για την υγεία ενός ατόμου.

1.2 Ομοιόσταση Γλυκόζης

Η γλυκόζη και τα λιπαρά οξέα αποτελούν τις πηγές ενέργειας του ανθρώπινου οργανισμού, η λήψη των οποίων γίνεται μέσω τροφής και οξυγόνου. Σε περιόδους ασιτίας, κύρια πηγή ενέργειας του ανθρώπινου οργανισμού αποτελούν τα αμινοξέα. Στο εσωτερικό του κυττάρου τα συστατικά των τροφών αντιδρούν χημικά με το οξυγόνο, υπό την επίδραση διαφόρων ενζύμων, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ενέργειας.

Ο οργανισμός μετατρέπει σχεδόν κάθε τροφή σε γλυκόζη, η οποία αποτελεί απαραίτητο συστατικό για τον κυτταρικό μεταβολισμό. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η γλυκόζη αποτελεί το μοναδικό θρεπτικό συστατικό, το οποίο χρησιμοποιείται από τα κύτταρα του εγκεφάλου και από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η παραγωγή της γλυκόζης πραγματοποιείται είτε μέσω της διαδικασίας της γλυκογένεσης είτε μέσω της διαδικασίας της γλυκογονόλυσης. Η γλυκογονόλυση και η γλυκογένεση ελέγχονται, μερικώς, από την ορμόνη γλυκαγόνη, η οποία παράγεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος. Η γλυκόζη στον οργανισμό προέρχεται επίσης από το έντερο κατά τη λήψη γευμάτων, σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν παραπάνω. Ο ομοιοστατικός μηχανισμός του οργανισμού έχει ως στόχο να διατηρεί εντός φυσιολογικών ορίων την ποσότητα γλυκόζης που παρέχεται στα κύτταρα. Η εισαγωγή της γλυκόζης στο εσωτερικό των κυττάρων πραγματοποιείται χάρη στην παρουσία και τη

δράση της ινσουλίνης, η οποία ενεργεί ως το «κλειδί» που ανοίγει τις θύρες των κυττάρων για την είσοδο της γλυκόζης. Η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης προάγει την έκκριση ινσουλίνης, η οποία με τη σειρά της μειώνει την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, ενώ προωθεί τη χρήση και την αποθήκευση της γλυκόζης στο λίπος και τους μύες με τη μορφή γλυκογόνου (γλυκογένεση). Ταυτόχρονα, όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι αυξημένη, μειώνεται η έκκριση γλυκαγόνης και συνεπώς επικρατεί η δράση της ινσουλίνης. Αντίθετα, όταν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι χαμηλά, τότε είτε ξεκινά η διάσπαση του αποθηκευμένου στο ήπαρ γλυκογόνου σε γλυκόζη κατά τη διάρκεια της γλυκογονόλυσης, είτε παράγεται γλυκόζη από άλλα οργανικά μόρια, όπως το πυροσταφυλικό οξύ, η γλυκερόλη, η λακτόζη και τα αμινοξέα κατά τη διάρκεια της γλυκογένεσης. Σε αυτή την περίπτωση δηλαδή επικρατεί η δράση της γλυκαγόνης. Χαρακτηριστικά, κατά τις 8-12 ώρες νηστείας, η παροχή γλυκόζης στον οργανισμό γίνεται μέσω της γλυκογονόλυσης [2]. Σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα νηστείας, κύρια παροχή γλυκόζης αποτελεί το ήπαρ, μέσω της γλυκογένεσης.

Όπως αναφέρθηκε ήδη, ο οργανισμός διαθέτει μηχανισμούς ώστε να διατηρεί τα επίπεδα γλυκόζης εντός επιπέδων που επιτρέπουν την εύρυθμη λειτουργία του. Όπως συμπεραίνουμε και από τα παραπάνω, συμμετέχουν πολλές ορμόνες στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης. Αναλυτικά στις εν λόγω ορμόνες περιλαμβάνονται, η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη, η αμυλίνη, η GLP-1 (παρόμοιο με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο 1), η GIP (εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινοτρόπο πεπτίδιο), η επινεφρίνη, η κορτιζόλη, και η αυξητική ορμόνη. Στη συνέχεια πραγματοποιείται η ανάλυση του ρόλων των πέντε πρώτων ορμονών στο ρυθμιστικό μηχανισμό της γλυκόζης.

Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη είναι ορμόνη που παράγεται από την ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος και συγκεκριμένα από ομάδες κυττάρων που ονομάζονται νησίδια του Langerhans ή β-κύτταρα. Η ινσουλίνη είναι μια μικρή πρωτεΐνη, η οποία αποτελείται από μια α-αλυσίδα 21 αμινοξικών καταλοίπων που είναι συνδεδεμένη με μια β-αλυσίδα 30 αμινοξικών καταλοίπων με δύο δισουλφιδικές γέφυρες [3]. Παίζει πρωτεύοντα ρόλο στον μεταβολισμό των υδατανθράκων του οργανισμού και δρα σε όλους τους ιστούς, ιδιαίτερα όμως στο ήπαρ, στους μύς και στο λιπώδη ιστό, καθώς εκεί απαντώνται οι περισσότεροι υποδοχείς ινσουλίνης, και συμβάλλει στην πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα. Η ινσουλίνη εξασφαλίζει με τη δράση της τη διατήρηση επαρκών ενεργειακών αποθεμάτων, ώστε να καθίσταται δυνατή η ανάπτυξη και η αναπαραγωγή. Η ινσουλίνη εκκρίνεται με κύριο στόχο τον έλεγχο των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης (υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα), τον οποίο επιτυγχάνει με τρεις τρόπους: Αρχικά δίνει το σήμα να αυξηθεί η απορρόφηση γλυκόζης από τους περιφερειακούς ιστούς. Έπειτα, επιδρά στο ήπαρ για την προώθηση της γλυκογένεσης, ενώ ταυτόχρονα αναστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης και συνεπώς αναστέλλονται οι διαδικασίες της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης. Η έκκριση της ινσουλίνης συμβαίνει μόνο όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι μεγαλύτερη από 3.3 mmol/l . Μεταγευματικά η έκκριση της ινσουλίνης πραγματοποιείται σε δύο φάσεις. Αρχικά ταχύτατη απελευθέρωση πρόδρομης ινσουλίνης, ακολουθούμενη από αυξημένη σύνθεση ινσουλίνης, ως απόκριση στην αυξημένη συγκέντρωση σακχάρου στο αίμα. Παρόλο που η γλυκόζη αποτελεί το βασικό ερέθισμα για την έκκριση της ινσουλίνης, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που την προκαλούν, όπως οι ορμόνες GLP-1 και GIP, οι οποίες εκκρίνονται από το έντερο κατά τη λήψη γεύματος.

Γλυκαγόνη

Η γλυκαγόνη αποτελεί ορμόνη που παράγεται από την ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος και συγκεκριμένα από τα α-κύτταρα στα νησίδια του Langerhans. Είναι ουσιαστικά μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 29 αμινοξέα [4]. Η δράση της είναι αντίστροφη της ινσουλίνης και ο κύριος ρόλος

της είναι η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης. Η γλυκαγόνη κινείται σε δύο άξονες όσον αφορά το μεταβολισμό της γλυκόζης. Αφενός, διασπά το γλυκογόνο του ήπατος και αφετέρου αυξάνει τη γλυκονεογένεση στο ήπαρ, με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα. Συνεπώς, η γλυκαγόνη είναι αυτή που εξασφαλίζει τη διατήρηση επιπέδων γλυκόζης εντός επιτρεπτών ορίων για την ομαλή λειτουργία του οργανισμού σε περιόδους νηστείας, αποτρέποντας το φαινόμενο της υπογλυκαιμίας. Η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης δεν είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά την κατανάλωση τροφής, για αυτό το λόγο στη συγκεκριμένη περίπτωση αναστέλλεται η έκκριση γλυκαγόνης και προωθείται η δράση της ινσουλίνης. Όταν η αναστολή γλυκαγόνης συνδυάζεται με άμεση δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ, οδηγεί σε σχεδόν ολική αναστολή στην παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ. Στο ΣΔ δεν παρατηρείται επαρκής αναστολή της μεταγευματικής έκκρισης γλυκαγόνης, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, και να εμφανίζεται το φαινόμενο της υπεργλυκαιμίας.

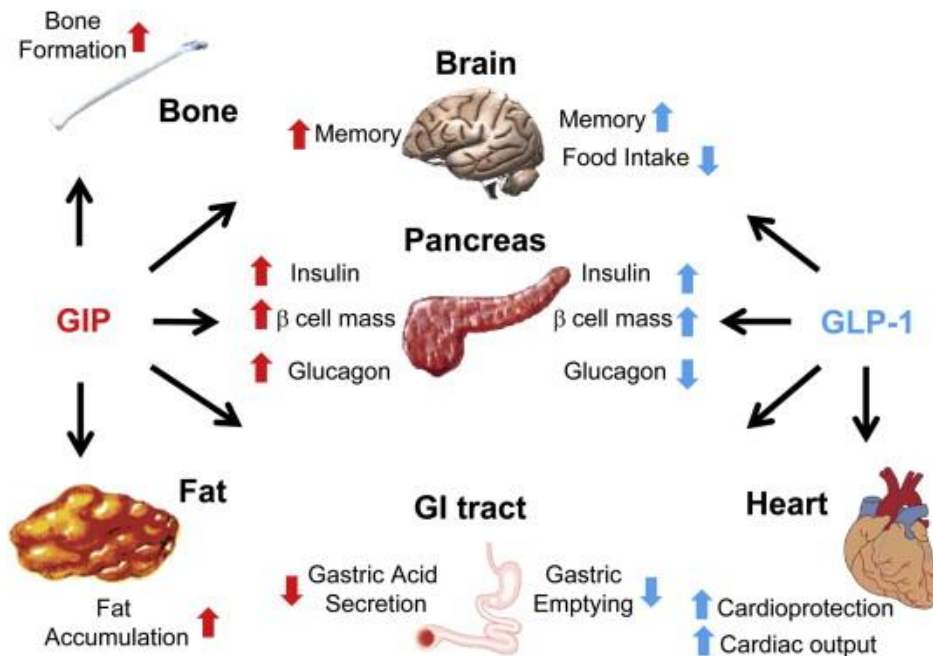
Αμυλίνη

Η αμυλίνη ανακαλύφθηκε το 1987 όταν απομονώθηκε από εναποθέσεις αμυλοειδούς, που πάρθηκαν μετά θάνατον, από πάγκρεας ασθενών με διαβήτη τύπου II. Είναι μια πεπτιδική ορμόνη αποτελούμενη από 37 αμινοξέα, που βρίσκεται μαζί με την ινσουλίνη στα εκκριτικά κοκκία των β-κυττάρων του παγκρέατος [5]. Και οι δύο ορμόνες εκκρίνονται σε απάντηση τροφικών ερεθισμάτων και άλλων εκκριταγωγών. Μελέτες σε ανθρώπους έχουν αποδείξει ότι, οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης και της αμυλίνης στο πλάσμα αυξάνονται και ελαττώνονται παράλληλα, ακολουθώντας τα γεύματα. Η αμυλίνη κυκλοφορεί σε συγκεντρώσεις μετρούμενες σε picomole: σε φυσιολογικούς ανθρώπους, η αμυλίνη πλάσματος νηστείας είναι 4 - 8 pmol/L, αυξανόμενη σε 15 - 25 pmol/L ακολουθώντας μια per os φόρτιση γλυκόζης ή ένα γεύμα. Η ινσουλίνη και η αμυλίνη είναι προϊόντα διαφορετικών γονιδίων. Η ινσουλίνη είναι το προϊόν ενός γονιδίου τοποθετημένου στο χρωμόσωμα 1112, ενώ η αμυλίνη παράγεται από ένα locus στο χρωμόσωμα 1213. Σε πάσχοντες από ΣΔ τύπου 1 η αμυλίνη είναι ανεπαρκής ενώ μειωμένης δράσης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Η δράση της αμυλίνης είναι συμπληρωματική σε αυτή της ινσουλίνης. Αναλυτικότερα, αναστέλλει τη μεταγευματική έκκριση της γλυκαγόνης και καθυστερεί την γαστρική κένωση κατά τη λήψη γεύματος. Συμπερασματικά, η αμυλίνη ρυθμίζει το ρυθμό εισαγωγής της γλυκόζης στο κυκλοφορικό σύστημα, είτε από εγωγενείς πηγές (τροφή), είτε από ενδογενείς πηγές (ήπαρ), ενώ η ινσουλίνη ελέγχει το ρυθμό απομάκρυνσης της γλυκόζης από το κυκλοφορικό σύστημα.

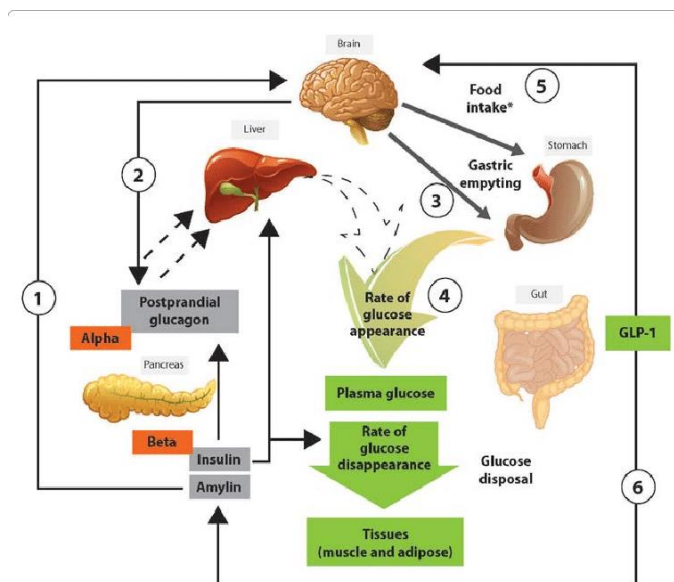
GLP-1 και GIP

Οι ινκρετίνες αποτελούν πεπτίδια που εκκρίνονται από το εντερικό βλεννογόνο και προκαλούν την έκκριση ινσουλίνης μετά την κατανάλωση γεύματος. Οι βασικές λειτουργίες τους περιλαμβάνουν τη γλυκοεξαρτώμενη διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης και την προστασία των β-κυττάρων του παγκρέατος [6]. Οι δύο βασικές ινκρετίνες είναι το πεπτίδιο GLP-1 και το εξαρτώμενο από τη γλυκόζη πολυπεπτίδιο απελευθέρωσης ινσουλίνης GIP. Το GLP-1 καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης από το πάγκρεας, καθυστερεί τη γαστρική κένωση και επιταχύνει το αίσθημα κορεσμού. Η ορμόνη GIP προωθεί την έκκριση ινσουλίνης και ρυθμίζει το μεταβολισμό των λιπών, αλλά δεν αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης ή τη γαστρική κένωση. Συνεπώς, οι ορμόνες αυτές ρυθμίζουν και το ρυθμό γαστρικής κένωσης καθώς και την κίνηση του εντέρου. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, τα επίπεδα της GLP-1 είναι μειωμένα, αλλά η εξωγενής χρήση της ορμόνης αυτής με συνεχή έγχυση αποκαθιστά την ισορροπία.

Από όλα τα παραπάνω συνάγεται το συμπέρασμα πως ο ομοιοστατικός μηχανισμός της γλυκόζης, δηλαδή η προσπάθεια του οργανισμού να διατηρήσει τα επίπεδα γλυκόζης σε συγκεκριμένα όρια που επιτρέπουν την εύρυθμη λειτουργία του, αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία. Οι ορμόνες που εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία είναι πολλές και πρέπει να δρουν σε απόλυτη ισορροπία ώστε να επιτυγχάνεται ο γλυκαιμικός έλεγχος.



Σχήμα 1.1 Οι διάφορες βιολογικές λειτουργίες των GIP και GLP-1. Το GIP δρα άμεσα στο ενδοκρινικό πάγκρεας, στα οστά, στο λίπος, στο γαστρεντερικό σωλήνα και στον εγκέφαλο. Το GLP-1 δρα απευθείας στο ενδοκρινικό πάγκρεας, στο γαστρεντερικό σωλήνα, στην καρδιά και τον εγκέφαλο.



Σχήμα 1.2 Σχηματικό διάγραμμα της ομοιόστασης της γλυκόζης: Απεικονίζονται οι ρόλοι της ινσουλίνης, της γλυκαγόνης, της αμυλίνης και της GLP-1. Κατά την λήψη γεύματος, η αμυλίνη επικοινωνεί μέσω νευρικών οδών (1) προκειμένου να καταστείλει την μεταγευματική έκκριση γλυκαγόνης (2), ενώ ταυτόχρονα βοηθά στην επιβράδυνση του ρυθμού γαστρικής κένωσης (3). Αυτές οι δράσεις ρυθμίζουν το ρυθμό εμφάνισης της γλυκόζης στο αίμα (4). Επίσης, οι ινκρετινικές ορμόνες όπως η GLP-1, ενισχύουν την έκκριση ινσουλίνης, συναρτήσει της γλυκόζης (6), μειώνει την έκκριση γλυκαγόνης (2) και βοηθά την αργή γαστρική κένωση, ενώ ενιχρύει το αίσθημα κορεσμού.

1.3 Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί μεταβολικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης (σακχάρου) στο αίμα, ως συνέπεια της ελαττωμένης έκκρισης ινσουλίνης ή της μειωμένης ευαισθησίας των κυττάρων του σώματος στη δράση της ορμόνης αυτής. Η ασθένεια αυτή μπορεί να προκαλέσει πλήθος σοβαρών επιπλοκών, ή να επιφέρει ακόμη και θάνατο, αν δεν αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά. Αναλυτικότερα, ο σακχαρώδης διαβήτης έχει χρόνια πορεία και μπορεί να προκαλέσει καρδιακή νόσο, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, βλάβες του αμφιβληστροειδούς, βλάβες των νεύρων κ.α. Κύριο ρόλο στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη διαδραματίζει η ινσουλίνη. Η διάγνωση του διαβήτη πραγματοποιείται εύκολα όταν εντοπίζονται τα κλασικά συμπτώματα που τον χαρακτηρίζουν όπως αφυδάτωση, διαβητική κετοξέωση, υπνηλία κ.α. και επιβεβαιώνεται με τη μέτρηση του σακχάρου του αίματος. Οι κυριότεροι τύποι του Σακχαρώδη Διαβήτη [7] είναι :

- **Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 – ΣΔΤ1** (ή ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης): Αποτελεί αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από την καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, με αποτέλεσμα την τακτική εμφάνιση αυξημένων επιπέδων γλυκόζης, λόγω της ολικής έλλειψης ή ελάχιστης έκκρισης ινσουλίνης στον οργανισμό. Ο συγκεκριμένος τύπος διαβήτη σχετίζεται με γενετική προδιάθεση και συναντάται κυρίως σε παιδιά, αλλά δυνητικά προσβάλλει και ενήλικες. Αφορά το 5-10% των ασθενών με διαβήτη.
- **Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 – ΣΔΤ2** (ή μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης): Προέρχεται από το συνδυασμό μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος (δηλαδή παράγεται λιγότερη ποσότητα ινσουλίνης από αυτήν που απαιτείται για την αντιμετώπιση των μεταβολικών αναγκών) και ελαττωμένης ευαισθησίας των κυττάρων στην ινσουλίνη. Παρόλο που τα επίπεδα ινσουλίνης στον οργανισμό είναι αυξημένα, η μειωμένη δράση της ινσουλίνης αποτελεί την κύρια διαταραχή στα αρχικά στάδια της νόσου. Ο ΣΤΔ2 αποτελεί τη συχνότερη αιτία διαβήτη στους ενήλικες. Προδιάθεση σε αυτόν τον τύπο σακχαρώδους διαβήτη παρουσιάζουν τα παχύσαρκα άτομα, οι ηλικιωμένοι και άτομα με οικογενειακό ιστορικό της νόσου (γενετική προδιάθεση).
- **Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης**: Αυτός ο τύπος ΣΔ εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και υποχωρεί με τον τοκετό. Προσβάλλει το 3-5% των κυήσεων. Όμοια με τον ΣΔΤ2, ο ΣΔ κύησης χαρακτηρίζεται από μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και ελαττωμένη ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη. Η παχυσαρκία αυξάνει την πιθανότητα ΣΔ κύησης, ενώ το 30-40% των γυναικών με ΣΔ κύησης εμφανίζουν ΣΔΤ2 κάποια στιγμή αργότερα στη ζωή τους.

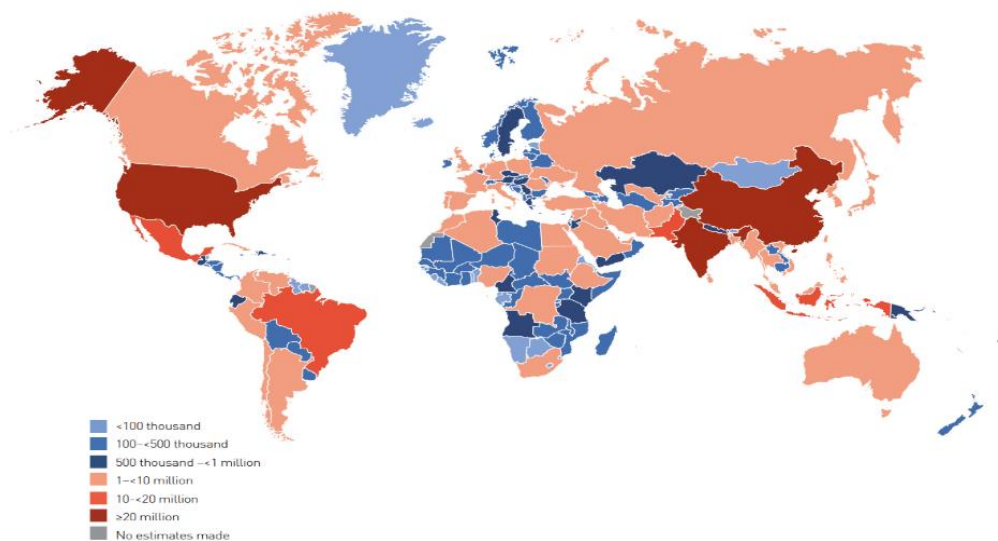
1.3.1 Διάγνωση ΣΔ

Τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν θεσπιστεί για τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη είναι τα ακόλουθα [8] :

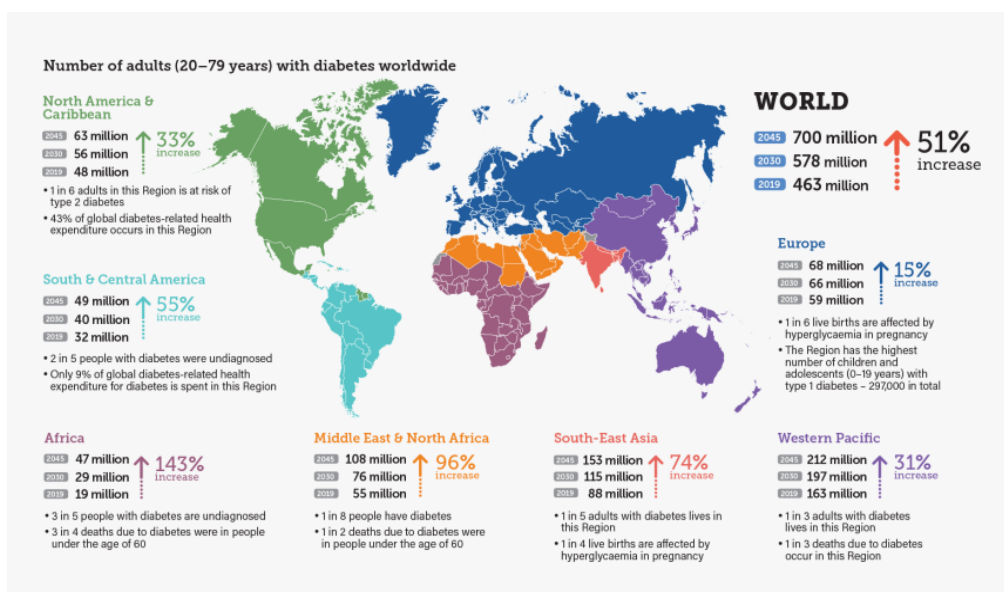
- Παρουσία κλασικών συμπτωμάτων του διαβήτη και τιμή γλυκόζης σε οποιαδήποτε στιγμή $> 200 \text{ mg/dl}$
- Τιμή σακχάρου νηστείας (που λαμβάνεται δηλαδή μετά από 8 τουλάχιστον ώρες αποχής από την πρόσληψη τροφής) $> 126 \text{ mg/dl}$
- Τιμή σακχάρου 2 ώρες μετά από φόρτιση με 75g γλυκόζης από του στόματος $> 200 \text{ mg/dl}$

1.3.2 Στατιστικά Στοιχεία

Το 2000, η εκτίμηση για τον πληθυσμό των ενηλίκων, πασχόντων από σακχαρώδη διαβήτη ήταν 151 εκατομμύρια. Μέχρι το 2009, αυτό το νούμερο είχε αυξηθεί κατά 88%, δηλαδή σε 285 εκατομμύρια. Σήμερα, υπολογίζουμε ότι το 9.3% των ενηλίκων ηλικίας 20-79 ετών, πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη. Αυτό αντιστοιχεί σε 463 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Επιπλέον 1.1 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι κάτω των 20 ετών, ζουν με διαβήτη τύπου 1. Πριν από μια δεκαετία, το 2010, οι προβλέψεις για τον διαβήτη παγκοσμίως για το έτος 2025, έκαναν λόγο για 438 εκατομμύρια ασθενείς. Με περίπου πέντε χρόνια να απομένουν, αυτή η πρόβλεψη έχει ήδη ξεπεραστεί κατά 25 εκατομμύρια. Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις της Διεθνούς Ομοσπονδίας για το Διαβήτη (International Diabetes Federation ή IDF) θα υπάρχουν 578 εκατομμύρια ενήλικες με διαβήτη έως το 2030 και 700 εκατομμύρια έως το 2045 [9]. Η αυξητικές τάσεις που παρουσιάζει ο ΣΔ αποτυπώνονται στον ακόλουθο Χάρτη 1.2 .



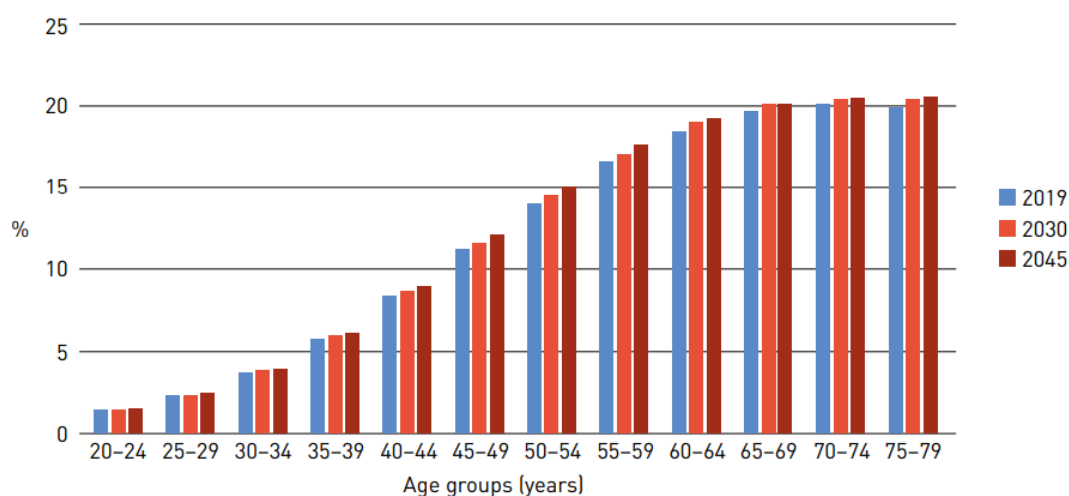
Χάρτης 1.1 : Εκτιμώμενος αριθμός ασθενών με ΣΔ (ηλικίας 20-79 ετών) παγκοσμίως ανά περιοχή το έτος 2019 [9]



Χάρτης 1.2 : Εκτιμώμενος αριθμός ασθενών με ΣΔ (ηλικίας 20-79 ετών) παγκοσμίως ανά περιοχή το 2019, με επιπλέον σχετικά στατιστικά στοιχεία και οι αντίστοιχες προβλέψεις για τα έτη 2030 και 2045.

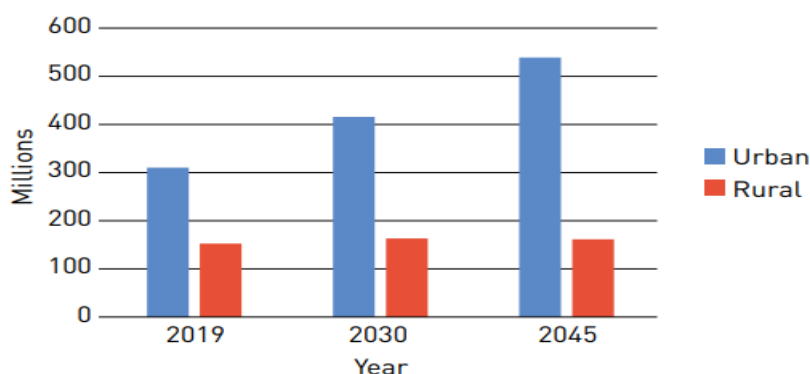
Συχνότητα Εμφάνισης

Ο επιπολασμός της νόσου του σακχαρώδους διαβήτη είναι χαμηλότερος στους ενήλικες ηλικίας 20-24 ετών (1.4% το 2019) ενώ μεταξύ ενηλίκων 75-79 ετών χρόνων εκτιμάται ότι είναι αρκετά υψηλός. Συγκεκριμένα, το έτος 2019, το 19.9% των ενηλίκων ηλικίας 75-79 ετών έπασχε από ΣΔ. Το ποσοστό αυτό αναμένεται να αυξηθεί σε 20.4% και 20.5% το 2030 και 2045, αντίστοιχα. Το 2019, ο εκτιμώμενος αριθμός των ατόμων με διαβήτη ηλικίας 65–99 ετών ήταν 135,6 εκατομμύρια (19.3%). Εάν συνεχιστεί αυτή η τάση, ο αριθμός ατόμων άνω των 65 ετών (65–99 ετών) με διαβήτη θα είναι 195.2 εκατομμύρια το 2030 και 276.2 εκατομμύρια το 2045. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός του ΣΔ στις γυναίκες, ηλικίας 20-79 ετών είναι ελαφρώς χαμηλότερος σε σχέση με τον αντίστοιχο στους άνδρες (9.0% έναντι 9.6%). Το 2019, υπήρχαν περίπου 17.2 εκατομμύρια περισσότεροι διαβητικοί άντρες από ό,τι γυναίκες με διαβήτη. Η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη αναμένεται να αυξηθεί τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες έως το 2030 και το 2045.



Σχήμα 1.3 Επιπολασμός ΣΔ ανά ηλικιακή ομάδα για τα έτη 2019, 2030 και 2045.

Περίπου το 67% των ασθενών με διαβήτη, ζει σε κάποιο αστικό κέντρο ενώ το υπόλοιπο 33% σε κάποια αγροτική περιοχή. Ο επιπολασμός στις αστικές περιοχές είναι στο 10.8% ενώ στις αγροτικές στο 7.2%. Ο επιπολασμός του ΣΔ στα αστικά κέντρα αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά λόγω της παγκόσμιας αστικοποίησης.



Σχήμα 1.4 Αριθμός ατόμων με διαβήτη (20-79 ετών) που ζουν σε αστικές και αγροτικές περιοχές τα έτη 2019, 2030 και 2045.

Μη Διαγνωσμένος Διαβήτης

Το 2019, περίπου ένας στους δύο ασθενείς με ΣΔ (50.1%) δεν γνώριζε πως πάσχει από την ασθένεια. Δηλαδή 231.9 εκατομμύρια από τα 463 εκατομμύρια των διαβητικών ενηλίκων. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με μη διαγνωσμένο ΣΔ, πάσχει από ΣΔΤ2. Το ποσοστό των μη διαγνωσμένων περιπτώσεων σακχαρώδους διαβήτη παρουσιάζει διαφορές ανάλογα με την υπό εξέταση γεωγραφική περιοχή. Αναλυτικότερα, το υψηλότερο ποσοστό μη διαγνωσμένων περιπτώσεων διαβήτη (59.7%) εμφανίζεται στην Αφρική ενώ το χαμηλότερο ποσοστό του μη διαγνωσμένου διαβήτη παρουσιάζει η περιοχή της Β.Αμερικής και της Καραϊβικής (37.8%).

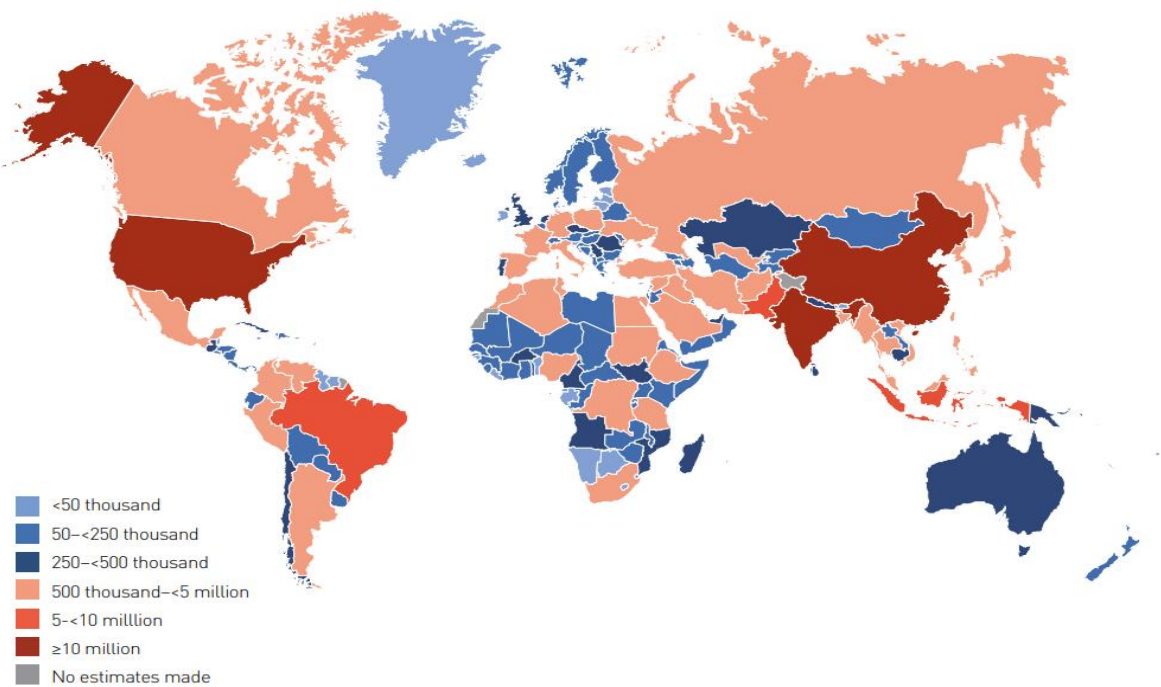
Πίνακας 1.1 Ποσοστό μη διαγνωσμένου ΣΔ ανά περιοχή για το έτος 2019

Rank	IDF Region	Proportion undiagnosed (%)	Number of people with undiagnosed diabetes (millions)
	World	50.1	231.9 (186.4-300.3) ^j
1	AFR	59.7	11.6 (6.6-21.0)
2	SEA	56.7	49.6 (40.2-62.8)
3	WP	55.8	90.8 (81.9-113.1)
4	MENA	44.7	24.5 (13.7-33.4)
5	SACA	41.9	13.3 (11.1-16.3)
6	EUR	40.7	24.2 (18.8-32.4)
7	NAC	37.8	18.0 (14.1-21.3)

Λόγω της περιορισμένης πρόσβασης στις υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης, οι χώρες χαμηλού εισοδήματος έχουν τα υψηλότερα ποσοστά μη διαγνωσμένου διαβήτη (66.8%). Ωστόσο, ακόμη και στις χώρες με υψηλό εισόδημα, το ποσοστό των ανθρώπων που δεν γνωρίζουν την κατάστασή τους, είναι αρκετά υψηλό (38.3%), και φυσικά προκαλεί ανησυχία.

Πίνακας 1.2 Περιπτώσεις μη διαγνωσμένου ΣΔ σε άτομα ηλικίας 20-79 ετών σε κατηγορίες ανάλογα με το εισόδημα κατά τη διάρκεια του έτους 2019

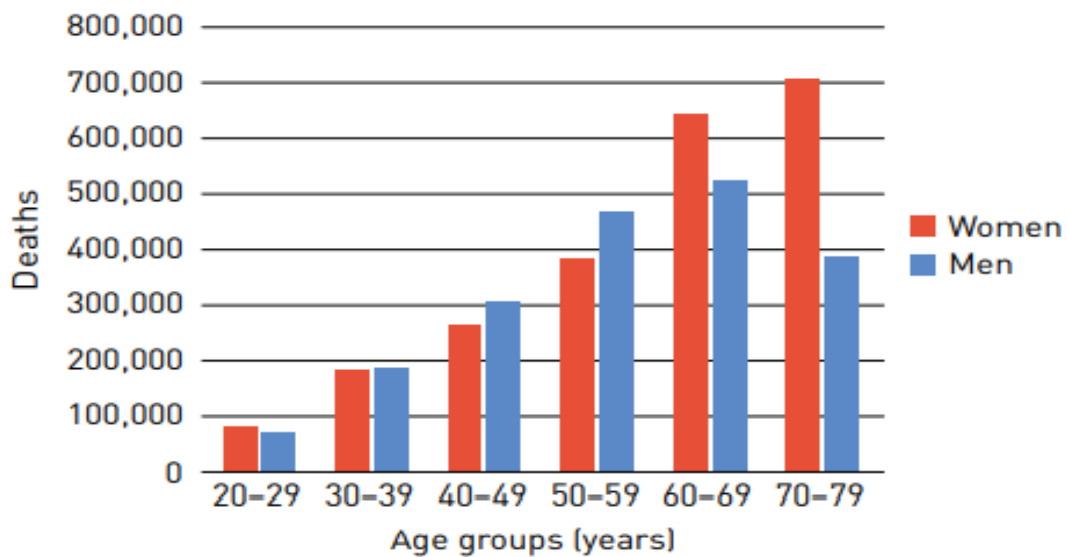
World Bank income classification	Proportion undiagnosed (%)	Number of people with undiagnosed diabetes (millions)
High-income countries	38.3	36.4 (30.1-46.1) ^j
Middle-income countries	52.6	185.8 (149.6-238.1)
Low-income countries	66.8	9.7 (6.7-16.1)



Χάρτης 1.3: Άτομα ηλικίας 20-79 ετών με μη διαγνωσμένο ΣΔ ανά τον κόσμο κατά τη διάρκεια του έτους 2019

Θνησιμότητα

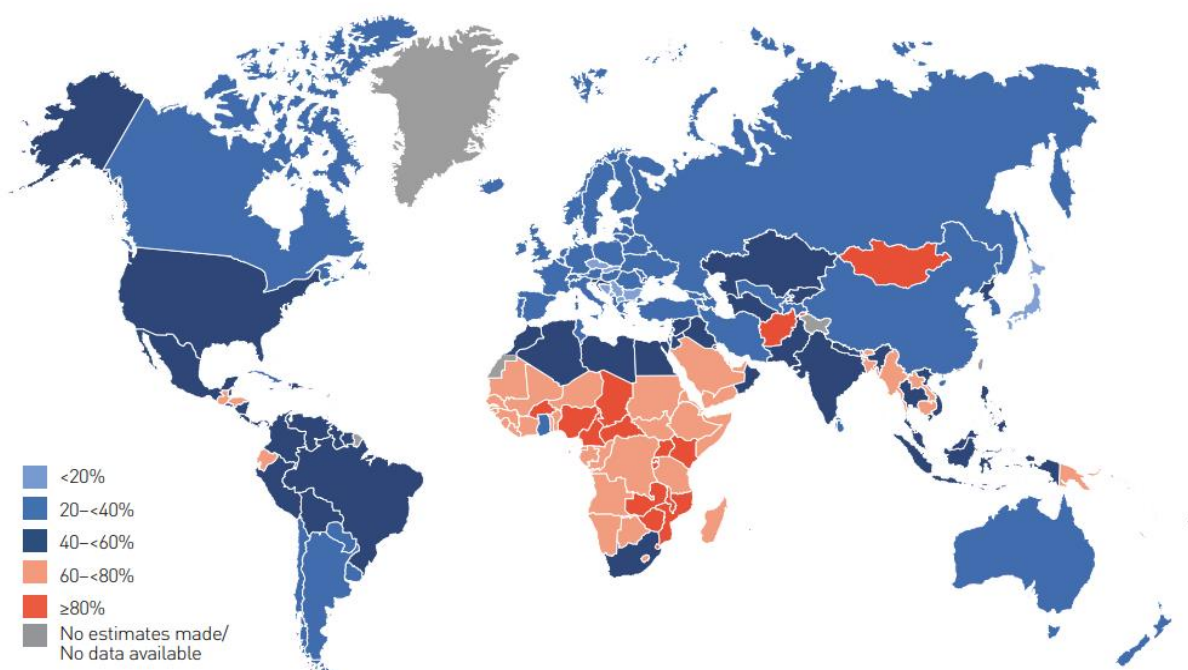
Περίπου 4,2 εκατομμύρια ενήλικες ηλικίας 20-79 ετών εκτιμάται ότι πέθαναν από ΣΔ και επιπλοκές του κατά τη διάρκεια του 2019. Αυτό ισοδυναμεί με ένα θάνατο κάθε οκτώ δευτερόλεπτα. Υπολογίζεται ότι ο διαβήτης σχετίζεται με το 11.3% των παγκόσμιων θανάτων σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Σχεδόν οι μισοί από τους θανάτους (46.2%) που σχετίζονται με τον ΣΔ, για την ηλικιακή ομάδα 20-79 ετών, αφορά άτομα κάτω των 60 ετών. Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι γυναίκες παρουσιάζουν μεγαλύτερη θνησιμότητα σε σχέση με τους άνδρες. Αναλυτικότερα, το 2019 υπήρξαν 4.2 εκατομμύρια θάνατοι από ΣΔ, εκ των οποίων τα 2.3 εκατομμύρια αφορούσαν γυναίκες και τα 1.9 εκατομμύρια άνδρες.



Σχήμα 1.5 Αριθμός θανάτων από ΣΔ κατά το έτος 2019 ανά φύλο και ηλικιακή ομάδα.

Πίνακας 1.3: Ποσοστό (%) ανθρώπων που πέθαναν από ΣΔ το 2019 πριν την ηλικία των 60 ετών

IDF Region	Number of deaths due to diabetes before the age of 60 years (thousands)	Proportion of deaths due to diabetes occurring before the age of 60 years (%)
World	1,945.1 (1,528.7–2,525.3) ^a	46.2
AFR	267.6 (157.4–461.8)	73.1
MENA	223.3 (131.0–281.1)	53.3
SEA	592.3 (499.5–713.5)	51.5
NAC	132.7 (106.4–151.1)	44.0
SACA	105.8 (90.6–126.8)	43.5
WP	477.1 (428.3–590.7)	37.7
EUR	146.2 (115.5–200.3)	31.4



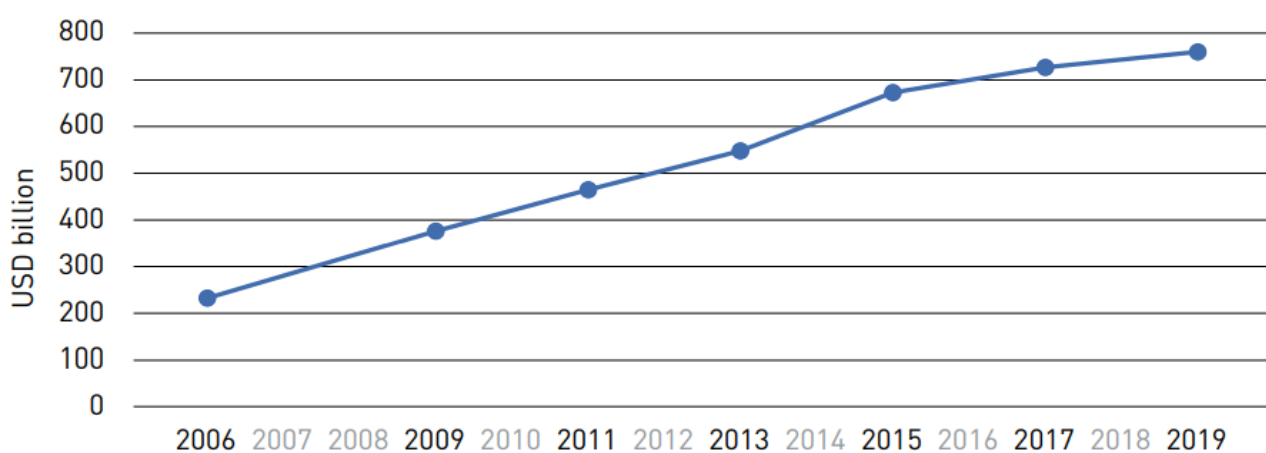
Χάρτης 1.4: Ποσοστό (%) ανθρώπων που πέθαναν από ΣΔ το 2019 πριν την ηλικία των 60 ετών.

Οικονομικές Επιπτώσεις του ΣΔ

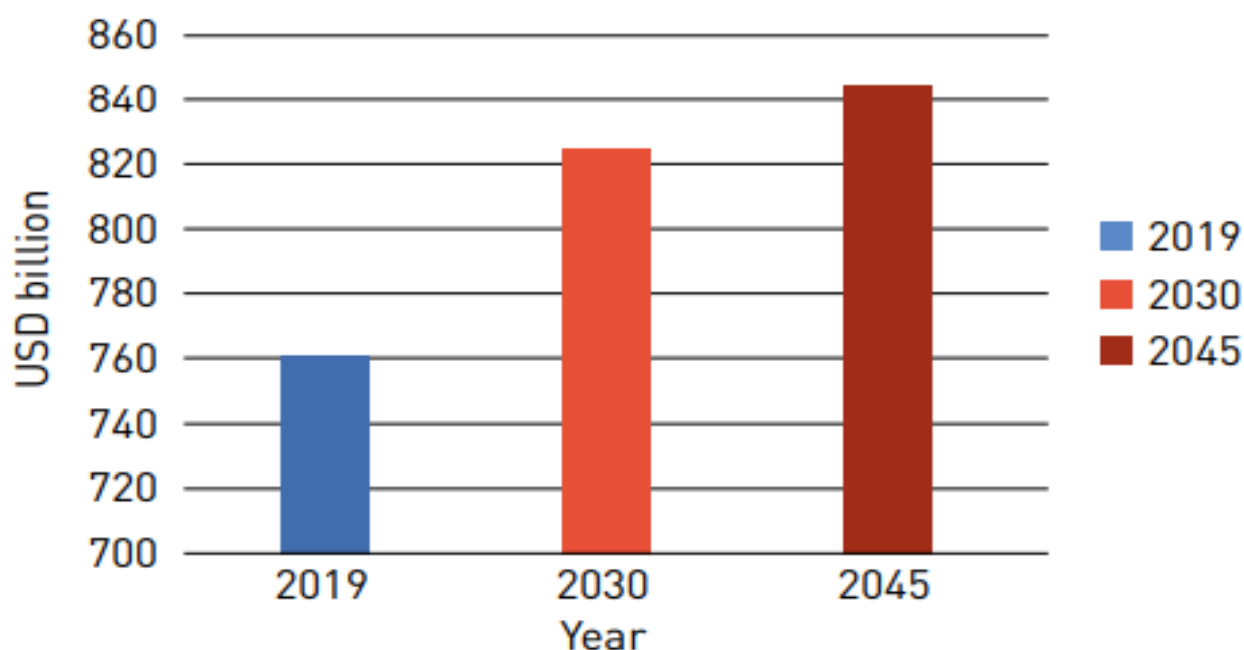
Ο ΣΔ επηρεάζει αρνητικά τις ζωές των ασθενών, καθώς χαρακτηρίζεται από πρόωρη θνησιμότητα και χαμηλότερη ποιότητα ζωής λόγω επιπλοκών που παρουσιάζει. Οι αρνητικές συνέπειες του σακχαρώδους διαβήτη δεν περιορίζονται μόνο στις ζωές των ατόμων που πάσχουν από αυτόν. Ο ΣΔ ευθύνεται επίσης για σημαντικές οικονομικές επιπτώσεις στα κράτη, στα συστήματα υγείας τους αλλά και στα ταμεία των ίδιων των ασθενών. Το άμεσο κόστος για δαπάνες που σχετίζονται με το ΣΔ παρουσιάζει σημαντική άνοδο. Συγκεκριμένα, από 232 δισεκατομμύρια δολάρια που δαπανήθηκαν παγκοσμίως το 2007, το κόστος έφτασε στα 727 δισεκατομμύρια δολάρια το 2017 (για ενήλικες ηλικίας 20-79 ετών), δηλαδή μέσα σε 10 έτη παρατηρήθηκε αύξηση στις περίπου 213% δαπάνες περίπου. Το 2019, η IDF εκτιμά ότι οι συνολικές δαπάνες που σχετίζονται με τον ΣΔ θα αγγίξουν τα

760 δισεκατομμύρια δολάρια. Αυτό αντιπροσωπεύει αύξηση 4.5% σε σχέση με την εκτίμηση για το 2017. Ο οικονομικός αντίκτυπος του διαβήτη αναμένεται να γίνει ακόμη αισθητός. Προβλέπεται ότι οι δαπάνες θα φτάσουν τα 825 δισεκατομμύρια δολάρια έως το 2030 και τα 845 δισεκατομμύρια δολάρια έως το 2045. Αυτό αντιπροσωπεύει αύξηση 8.6% και 11.2%, αντίστοιχα σε σχέση με τις τωρινές εκτιμήσεις.

Για τις περισσότερες Χώρες, οι δαπάνες για την υγειονομική περίθαλψη του ΣΔ αποτελούν το 8 – 20 % των συνολικών δαπανών για την Υγεία. Η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ στην Ελλάδα υπολογίζεται σε 7.5%, οι θάνατοι που σχετίζονται με τον διαβήτη σε 4.963 (για το έτος 2015) και το μέσο ετήσιο κόστος σχετιζόμενο με τον διαβήτη ανά άτομο με διαβήτη σε 2.562 ευρώ [10]. Με τόσο υψηλό κόστος σε χρήμα αλλά και ανθρώπινες ζωές, ο διαβήτης αποτελεί μία σημαντική πρόκληση για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και ένα εμπόδιο για τη βιώσιμη οικονομική ανάπτυξη.



Σχήμα 1.6: Οι συνολικές δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης ατόμων με ΣΔ ηλικίας 20-79 ετών



Σχήμα 1.7: Εκτιμήσεις δαπανών σχετικές με τον ΣΔ (σε δολάρια) για τα έτη 2019, 2030 και 2045

1.3.3 Επιπλοκές ΣΔ

Η πιθανότητα ανάπτυξης επιπλοκών λόγω του ΣΔ μειώνεται όσο καλύτερα ρυθμίζονται οι τιμές του σακχάρου στο αίμα [69][70][73]. Μία σειρά παραγόντων, όπως το κάπνισμα, τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση και η καθιστική ζωή, επιταχύνουν την ανάπτυξη επιπλοκών. Οι επιπλοκές του ΣΔ διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες ή αλλιώς βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες [11].

Οξείες Επιπλοκές του ΣΔ

- **Διαβητική Κετοξέωση και Διαβητικό κώμα**

Η διαβητική κετοξέωση είναι μια επικίνδυνη επιπλοκή, θεωρείται επείγον περιστατικό και απαιτεί την άμεση διακομιδή του ασθενούς στο νοσοκομείο. Ο ασθενής εμφανίζει σημεία αφυδάτωσης, αναπνοή Kussmaul (βαθιές, παρατεταμένες και συνοδευόμενες από αναστεναγμό αναπνοές) και απόπνοια ακετόνης. Συχνά, τα σημεία αυτά συνοδεύονται από διάχυτο κοιλιακό άλγος. Το επίπεδο συνείδησης δεν επηρεάζεται αρχικά, στη συνέχεια όμως μπορεί να εμφανιστούν σταδιακά πτώση του επιπέδου συνείδησης, υπνηλία, λήθαργος και τελικά κώμα.

Σε σοβαρότερες περιπτώσεις παρατηρούνται υπόταση και κυκλοφορική καταπληξία (shock). Με την κατάλληλη και έγκαιρη θεραπεία, η διαβητική κετοξέωση αποτελεί κατάσταση πλήρως αναστρέψιμη. Είναι πιο συχνή σε ΣΔΤ1.

- **Υπερωσμωτικό μη κετωτικό κώμα**

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

- **Υπογλυκαιμία**

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

Η συχνή διακύμανση των επιπέδων γλυκόζης εκτός των φυσιολογικών ορίων προκαλούν μακροπρόθεσμες επιπλοκές. Αυτό οφείλεται σε αλλοίωση της λειτουργίας των αιμοφόρων αγγείων κατά την αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης [12]. Διακρίνονται σε μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές.

Χρόνιες Επιπλοκές εξαιτίας του ΣΔ

Μικροαγγειακές Επιπλοκές

- **Αμφιβληστροειδοπάθεια**

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

- **Νεφροπάθεια**

Η διαβητική νεφροπάθεια οφείλεται σε βλάβες του σπειράματος, των αγγείων και του διάμεσου ιστού των νεφρών με τελικό αποτέλεσμα την νεφρική ανεπάρκεια. Αναλυτικότερα, τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης αναγκάζουν τα νεφρά να φιλτράρουν πάρα πολύ αίμα, καθιστώντας τα ιδιαίτερα σκληρά. Στο τελικό στάδιο τα νεφρά δεν μπορούν να φιλτράρουν τα απόβλητα του οργανισμού. Οι επιπτώσεις της σοβαρής νεφροπάθειας είναι συχνά καταστροφικές και στο τελικό στάδιο απαιτείται αιμοκάθαρση τρεις φορές την εβδομάδα. Μέρος του ελέγχου του διαβήτη είναι οι εργαστηριακές εξετάσεις για τον έλεγχο των προβλημάτων νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, το μεγαλύτερο μέρος των διαβητικών δεν πάσχει από νεφροπάθεια. Αν όμως ένας διαβητικός έχει και υπέρταση (εμφανίζεται πιο συχνά στους διαβητικούς) αυξάνονται οι πιθανότητες εκδήλωσης νεφροπάθειας.

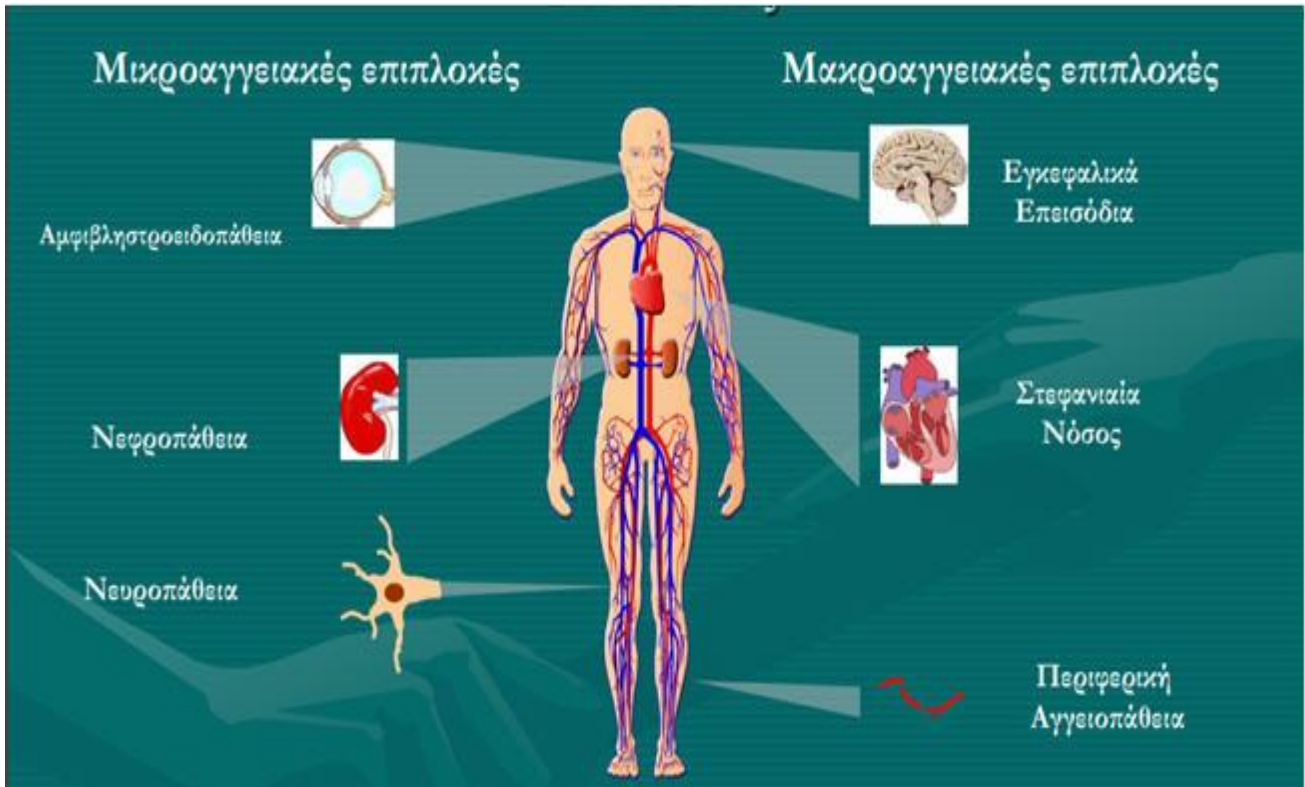
- **Νευροπάθεια**

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

Μακροαγγειακές Επιπλοκές

- **Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια**, κυρίως ισχαιμικού τύπου, που συναντώνται όταν μία περιοχή του εγκεφάλου σταματήσει να παίρνει αίμα, με αποτέλεσμα τον θάνατο των κυττάρων της συγκεκριμένης περιοχής.

- **Στεφανιαία νόσος**, που χαρακτηρίζεται από αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών και μπορεί να οδηγήσει σε στηθαγχή ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- **Περιφερική Αγγειοπάθεια**, που αποτελεί νόσο των αγγείων του κυκλοφορικού συστήματος.



Σχήμα 1.8: Εικονική αναπαράσταση των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ

Κεφάλαιο 2

Γλυκαιμικός Έλεγχος

2.1 Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) μπορεί να προκαλέσει μια σειρά από σοβαρές επιπλοκές, μακροπρόθεσμες ή βραχυπρόθεσμες, θέτοντας έτσι σε κίνδυνο την υγεία του ασθενούς. Όλες αυτές οι επιπλοκές μπορούν να αποφευχθούν μέσω του τακτικού γλυκαιμικού ελέγχου. Οι τακτικές μετρήσεις της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα, κατά τη διάρκεια της ημέρας, αποτελούν οδηγό για το θεραπευτικό σχήμα που πρέπει να εφαρμόσει ο ασθενής, προκειμένου να διατηρήσει τα επίπεδα της γλυκόζης του εντός φυσιολογικών ορίων. Συνεπώς, Οι τακτικές μετρήσεις της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα, κατά τη διάρκεια της ημέρας και η ρύθμιση της ώστε να βρίσκεται μεταξύ 70 *mg/dl* και 110 *mg/dl*, συντελούν τον γλυκαιμικό έλεγχο. Η πληροφορία για τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα, αν και άκρως απαραίτητη, δεν μπορεί μεμονωμένα να οδηγήσει σε επιτυχή γλυκαιμικό έλεγχο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι παράγοντες όπως η εξωγενής έγχυση ινσουλίνης, οι διατροφικές συνήθειες, το άγχος, η σωματική άσκηση, αλλά και ενδογενείς παράμετροι όπως η λειτουργία του ήπατος και των νεφρών, επηρεάζουν τις τιμές συγκέντρωσης της γλυκόζης, συνεπώς η έμμεση αυτή εμπλοκή τους πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν. Φυσικά ο έλεγχος όλων αυτών των παραμέτρων και η ποσοτικοποίηση της επίδρασης τους στη συγκέντρωση γλυκόζης του ασθενούς κρίνεται ιδιαίτερα δύσκολη. Επομένως, προκειμένου να στεφθεί με επιτυχία ο γλυκαιμικός έλεγχος, απαιτείται διαρκής ενασχόληση από τη μεριά του ασθενούς αλλά και από την ομάδα που του παρέχει ιατρική υποστήριξη [72][73]. Οι διατάξεις συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης, καθώς και οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης, διευκολύνουν σημαντικά τη διαδικασία του γλυκαιμικού ελέγχου, και προτιμώνται όλο και περισσότερο από τους διαβητικούς ασθενείς έναντι των συμβατικών μεθόδων ινσουλινοθεραπείας. Ταυτόχρονα, οι διατάξεις αυτές αποτελούν συνεχές πεδίο έρευνας για τους μηχανικούς βιοϊατρικής τεχνολογίας, προκειμένου να γίνουν όσο το δυνατόν πιο αποδοτικές.

2.2 Διατάξεις Μέτρησης Γλυκόζης

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

2.2.1 Συμβατικές Διατάξεις

Οι συμβατικές διατάξεις μέτρησης γλυκόζης πραγματοποιούν τη μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης αίματος χρησιμοποιώντας μια μικρή ποσότητα του τριχοειδικού αίματος. Η λήψη αυτής της μικρής ποσότητας τριχοειδικού αίματος, γίνεται με τη βοήθεια μιας μικρής βελόνας που υπάρχει στη διάταξη, από το ακροδάκτυλο του ασθενούς. Στη συνέχεια, το δείγμα αυτό τοποθετείται πάνω σε μια ειδική ταινία μιας χρήσης, η οποία είναι καλυμμένη με ειδικές χημικές ενώσεις που αντιδρούν με τη γλυκόζη και εισάγεται στη συσκευή, όπου υπολογίζεται η τιμή της συγκέντρωσης της γλυκόζης [13]. Αναφορικά με τις συσκευές, υπάρχουν δύο τρόποι υπολογισμού της γλυκόζης. Συγκεκριμένα, η γλυκόζη μετράται είτε μέσω της ποσότητας του ηλεκτρικού ρεύματος που μπορεί να διέλθει από το αίμα, είτε μέσω της ποσότητας της ανακλώμενης ακτινοβολίας από το δείγμα. Οι πιο σύγχρονες διατάξεις μέτρησης γλυκόζης, παρέχουν τόσο τη δυνατότητα αποθήκευσης των μετρήσεων όσο και της σύνδεσης (μέσω θύρας USB ή ασύρματα) με τον υπολογιστή για επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, κάποιες από αυτές τις συσκευές διαθέτουν ειδικό λογισμικό για την

εξαγωγή στατιστικών στοιχείων. Το κύριο πλεονέκτημα των συμβατικών διατάξεων είναι ότι αποτελούν εύχρηστες συσκευές και ότι παρέχουν ταχείες και αξιόπιστες μετρήσεις. Βασικό μειονέκτημα τους αποτελεί η επεμβατική φύση τους, καθώς η χρήση τους αποτελεί μία επίπονη διαδικασία για τον ασθενή. Για τον λόγο αυτό, γίνεται προσπάθεια λήψης αίματος από άλλα, λιγότερο ευαίσθητα σημεία, όπως ο ανώτερος βραχίονας, ο μηρός και η βάση του βραχίονα. Ωστόσο, αυτά τα σημεία παρουσιάζουν πιο αργές μεταβολές στα επίπεδα συγκριτικά σε σχέση με τα ακροδάκτυλα.



Εικόνα 2.1: Μέτρηση της γλυκόζης με τη συμβατική διάταξη μέτρησης γλυκόζης (Fingerstick)

2.2.2 Διατάξεις Συνεχούς Μέτρησης

Παρά τα σαφή πλεονεκτήματα που διαθέτουν ως προς την ευκολία χρήσης, την ταχύτητα και την αξιοπιστία των μετρήσεων που παρέχουν, οι συμβατικές διατάξεις μέτρησης της γλυκόζης δεν αποτελούν τη βέλτιστη λύση για τον διαβητικό ασθενή. Αναλυτικότερα, αυτές οι διατάξεις επιτρέπουν την ενημέρωση των επιπέδων γλυκόζης μόνο σε συγκεκριμένες διακριτές χρονικές στιγμές, με αποτέλεσμα ο ασθενής να μην γνωρίζει που κυμαίνονται οι τιμές της γλυκόζης του στο μεσοδιάστημα μεταξύ των μετρήσεων. Επομένως, γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι οι συμβατικές διατάξεις δεν παρέχουν μία συνολική εικόνα των διακυμάνσεων των επιπέδων γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας. Τη λύση σε αυτό το πρόβλημα παρέχουν οι διατάξεις συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης (ΔΣΜΓ), καθώς παρέχουν μετρήσεις των επιπέδων γλυκόζης σε συνεχή χρόνο, συνήθως κάθε ένα ή πέντε λεπτά. Μια ΔΣΜΓ αποτελείται από τα εξής:

- Έναν αισθητήρα γλυκόζης μίας χρήσης, ο οποίος τοποθετείται κάτω από το δέρμα και χρησιμοποιείται για λίγες μέρες μέχρι την αντικατάστασή του
- Μία σύνδεση μεταξύ του αισθητήρα και ενός μη εμφυτεύσιμου πομπού, ο οποίος επικοινωνεί με έναν ραδιοφωνικό δέκτη

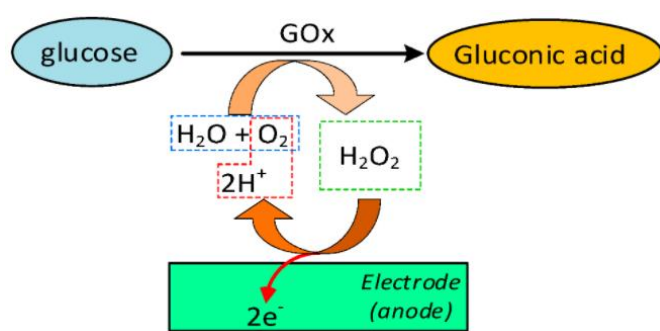
- Έναν ηλεκτρονικό δέκτη, ο οποίος τοποθετείται πάνω στον ασθενή και απεικονίζει τα επίπεδα γλυκόζης με συνεχείς ενημερώσεις, καταγράφοντας τις ανοδικές και πτωτικές τάσεις των επιπέδων γλυκόζης [14].

Οι ΔΣΜΓ χωρίζονται σε κατηγορίες με βάση τη βιοχημική μέθοδο που εφαρμόζουν για τη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης [15]. Επίσης, διακρίνονται σε επεμβατικές και μη επεμβατικές διατάξεις, ανάλογα με τον τρόπο παρέμβασής τους στο σημείο λήψης της μέτρησης. Οι επεμβατικοί αισθητήρες μετρούν τα επίπεδα γλυκόζης στον υποδόριο χώρο μέσω συνεχών μετρήσεων των υγρών του διάμεσου ιστού και παρέχουν ακριβείς μετρήσεις, ενώ οι μη επεμβατικοί χρησιμοποιούν κυρίως οπτικούς ή δερματικούς αισθητήρες, χωρίς όμως οι μετρήσεις τους να είναι απόλυτα αξιόπιστες και ακριβείς.

Επεμβατικοί Αισθητήρες Γλυκόζης

➤ Υποδόριος Αισθητήρας που χρησιμοποιεί το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης

Η χρήση υποδόριου αισθητήρα από τις ΔΣΜΓ αποτελεί την πλέον διαδεδομένη τεχνική. Η συγκεκριμένη διάταξη περιλαμβάνει τον αισθητήρα γλυκόζης και τη φορητή συσκευή παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης. Ο αισθητήρας γλυκόζης αποτελείται από ένα ηλεκτρόδιο, το άκρο του οποίου περιέχει το ένζυμο της οξειδάσης της γλυκόζης και τοποθετείται στον υποδόριο ιστό. Το ένζυμο καταλύει την οξείδωση της γλυκόζης σε γλυκονολακτόνη και υπεροξείδιο του υδρογόνου (Γλυκόζη + $H_2O \rightarrow$ Γλυκονικό οξύ + H_2O_2), το οποίο με τη σειρά του, υπό την επίδραση ηλεκτρικού ρεύματος, διασπάται σε $2H^+ + O_2 + 2e^-$. Η διάσπαση αυτή τροποποιεί το ηλεκτρικό σήμα και το ηλεκτρόδιο μετρά το επιπλέον ηλεκτρικό φορτίο που παράγεται. Δεδομένου ότι η ισχύς του παραγόμενου από τη διάσπαση ηλεκτρικού σήματος είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της γλυκόζης, υπολογίζεται εύκολα η συγκέντρωση της γλυκόζης μέσω της μέτρησης του πλεονάζοντος ηλεκτρικού φορτίου.



Εικόνα 2.2: Ενζυματική-αμπερομετρική μέθοδος για τη μέτρηση της συγκέντρωσης γλυκόζης in-vitro.

Τα πρώτα πρωτότυπα των ΔΣΜΓ, που βασίζοντας στη συγκεκριμένη τεχνική δημιουργήθηκαν στα τέλη του 1990, αλλά τα προβλήματα βιοσυμβατότητας συχνά οδηγούσαν σε εμπορικά ανεπιτυχή προϊόντα. Η πρώτη ΔΣΜΓ έγινε εμπορικά διαθέσιμη το 2005 και αποκλειστικά για προσωπική χρήση μόνο λίγα χρόνια αργότερα, ξεκινώντας από το 2005. Τα τρία πρώτα επιτυχημένα εμπορικά προϊόντα ήταν τα Medtronic Guardian (Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA), Dexcom Seven Plus (Dexcom, San Diego, CA, USA) και το Abbott Navigator (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, USA). Ωστόσο τα μοντέλα αυτά χαρακτηρίζονταν από αρκετά προβλήματα που συνδέονταν με το γεγονός ότι χρησιμοποιούσαν φυσική σύνδεση μεταξύ του αισθητήρα και της συσκευής παρακολούθησης

των επιπέδων γλυκόζης. Επίσης, απαιτούνταν μεγάλο χρονικό διάστημα προκειμένου να «ξεσταθεί» ο αισθητήρας και να δίνει ακριβείς μετρήσεις.

Το 2011, η Medtronic κυκλοφόρησε τον νέο αισθητήρα Enlite, ο οποίος έλαβε την έγκριση CE το 2011 και την έγκριση του FDA το 2013, παρέχοντας στους χρήστες έναν πιο ακριβή και άνετο αισθητήρα. Πράγματι, σε σχέση με την προηγούμενη συσκευή πρώτης γενιάς, ο αισθητήρας Enlite παρουσιάζει σημαντικές βελτιώσεις σε πολλαπλούς παράγοντες. Η διάταξη του ηλεκτροδίου επανασχεδιάστηκε για να περιοριστεί η εμφάνιση τοπικών φλεγμονών. Επιπλέον, το μέγεθος του αισθητήρα μειώθηκε, το χρονικό διάστημα κατά το οποίο μπορεί να φορά τη διάταξη χωρίς να αλλάξει τον αισθητήρα επεκτάθηκε από 3 σε 6 ημέρες, με αποτέλεσμα η συσκευή να γίνει πιο φιλική προς τον χρήστη. Όλες αυτές οι αλλαγές βελτίωσαν τη χρηστικότητα και την ακρίβεια της διάταξης. Το 2016, η ίδια εταιρεία πρότεινε έναν νέο και πιο ακριβή αισθητήρα, τον Guardian Sensor 3, ο οποίος εγκρίθηκε πρόσφατα από το FDA για χρήση στο σύστημα κλειστού βρόχου Minimed 670 Ghybrid. Η Hexcom παρουσίασε το νέο G4 Platinum CGM αισθητήρα το 2012, αφού έλαβε έγκριση CE τον Ιούνιο και FDA τον Οκτώβριο του ίδιου έτους. Το νέο σύστημα Dexcom G4 Platinum, απαιτεί αλλαγή αισθητήρα κάθε επτά ημέρες, και χρησιμοποιεί έναν πλήρως επανασχεδιασμένο μικρότερο πομπό και αρκετές βελτιώσεις αισθητήρα που επέτρεψαν την αύξηση της ακρίβειας. Το 2014, οι αλγοριθμικές αλλαγές στον Dexcom G4 Platinum sensor αύξησαν περαιτέρω την ακρίβεια. Εκτός από τις βελτιώσεις ακρίβειας, η Dexcom προσπάθησε να καταστήσει τα νέα προϊόντα της πιο αποτελεσματικά και φιλικά προς το χρήστη ενσωματώνοντας τον αισθητήρα G4 Platinum με την τεχνολογία Share (2015).. Η τεχνολογία Share επιτρέπει την ασφαλή ασύρματη σύνδεση μέσω Bluetooth χαμηλής ενέργειας, μεταξύ του δέκτη του ασθενούς και μιας εφαρμογής στο smartphone του ασθενούς, και έως και πέντε καθορισμένους παραλήπτες. Στην ίδια κατεύθυνση, το 2015, η Dex παρουσίασε το σύστημα G5 Mobile CGM που επιτρέπει την άμεση ασύρματη επικοινωνία σε smartphone χωρίς να χρειάζεται να έχει αποκλειστικό δέκτη. Η Abbott κυκλοφόρησε το σύστημα FreeStyle Navigator II CGM το 2011 σε ορισμένες χώρες της Ευρώπης. Ο νέος αισθητήρας, έχει διάρκεια για πέντε ημέρες, παρουσιάζει έναν πλήρως επανασχεδιασμένο δέκτη, έναν μικρό πομπό, έναν ελαφρώς μικρότερο και επανασχεδιασμένο αισθητήρα που επέτρεψε τη μείωση του χρόνου προθέρμανσης από 10 ώρες σε μόλις 1 ώρα [16].

Ο πιο διαδεδομένος αισθητήρας γλυκόζης όμως αυτή τη στιγμή, είναι ο Freestyle Libre της εταιρίας Abbott, ο οποίος βασίζεται επίσης στην ενζυματική-αμπερομετρική μέθοδο μέτρησης της συγκέντρωσης γλυκόζης στον υποδόριο χώρο. Το μέγεθος του είναι όσο ενός κέρματος και τοποθετείται στο χέρι του ασθενούς, γεγονός που καθιστά τον συγκεκριμένο αισθητήρα ιδιαίτερα εύχρηστο. Κάθε φορά που το συγκεκριμένο σύστημα πραγματοποιεί μέτρηση γλυκόζης, ανανεώνει το ιστορικό των μετρήσεων που διατηρεί στη μνήμη του, διάρκειας 8 ωρών. Με αυτόν τον τρόπο, ο ασθενής διαθέτει μια συνολική εικόνα σχετικά με το αν τα επίπεδα γλυκόζης του παρουσιάζουν ανοδικές ή καθοδικές τάσεις. Η ανάγνωση και η διαχείριση των καταγραφών γλυκόζης πραγματοποιείται είτε μέσω της εφαρμογής για smartphones Freestyle Librelink App είτε μέσω του Freestyle Librelink Reader, ενώ το σύστημα προειδοποιεί το χρήστη για τυχόν υπεργλυκαιμίες ή υπογλυκαιμίες χρησιμοποιώντας αλγορίθμους ανίχνευσης προτύπων. Τέλος, είναι σημαντικό να επισημανθεί πως απαιτείται

αλλαγή του αισθητήρα ανά 14 ημέρες, χρονικό διάστημα που παρέχει στο χρήστη σημαντική ευελιξία.



Εικόνα 2.3: Παραδείγματα ελάχιστα επεμβατικών ΔΣΜΓ που βασίζονται σε ηλεκτροχημική τεχνική ανίχνευσης (Από αριστερά προς τα δεξιά: Ασθενής φορά ΔΣΜΓ, Medtronic Enlite αισθητήρας με ειδική συσκευή εισαγωγής, Dexcom G5 Mobile με τεχνολογία Share, Abbott FreeStyle Navigator I, Abbott FreeStyle Libre)

Συμπερασματικά, τα σύγχρονα μοντέλα έχουν πλέον τη δυνατότητα να αποστέλλουν τις πληροφορίες από τον αισθητήρα, με τη βοήθεια ενός πομπού που τοποθετείται σε αυτόν, στη φορητή συσκευή παρακολούθησης με ασύρματο τρόπο. Ο αισθητήρας πρέπει να αντικαθίσταται κάθε 3-7 μέρες, καθώς οι πρωτεΐνες φράσσουν το σύστημα και εμποδίζουν τη διάχυση της γλυκόζης και έτσι αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης τοπικών φλεγμονών. Επίσης, μετά την τοποθέτηση του αισθητήρα απαιτείται ένα χρονικό διάστημα μεταξύ 2-10 ωρών, έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η λήψη αξιόπιστων μετρήσεων από τον αισθητήρα, το λεγόμενο χρονικό διάστημα προθέρμανσης του αισθητήρα. Τέλος, μετά από κάθε αλλαγή αισθητήρα απαιτείται βαθμονόμηση του συστήματος χρησιμοποιώντας συμβατικές διατάξεις μέτρησης γλυκόζης.

Οι σύγχρονες ΔΣΜΓ χρησιμοποιούν τα MiniLink™ REAL-Time, Guardian REAL-Time και MiniMed Paradigm . Αναλυτικότερα το MiniLink™ REAL-Time είναι ένας πομπός που συνδέεται με τον αισθητήρα, στέλνοντας τα αποτελέσματα της μέτρησης σε μία οθόνη (Guardian REAL-Time) αξιοποιώντας την τεχνολογία της τηλεμετρίας. Επιπλέον, υπάρχει η δυνατότητα σύνδεσης του συστήματος με την αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης MiniMed Paradigm. Ο αισθητήρας γλυκόζης είναι διακριτός, εύκολος στην τοποθέτηση και σχεδόν ανώδυνος, ενώ και αυτός και ο πομπός MiniLink REALTime είναι αδιάβροχοι. Ο βιοαισθητήρας έχει χρόνο ζωής 7 ημερών και η μέτρηση της γλυκόζης πραγματοποιείται στον υποδόριο ιστό με τη μέθοδο της οξειδάσης της γλυκόζης. Πραγματοποιούνται 288 μετρήσεις ανά 24 ώρες, δηλαδή μία μέτρηση ανά 5 λεπτά. Απαιτείται βαθμονόμηση του συστήματος με συγκεντρώσεις τριχοειδικού αίματος 2-4 φορές ανά 24 ώρες. Εξαιτίας της μέτρησης στο διάμεσο υγρό, υπάρχει καθυστέρηση στο αποτέλεσμα, σε σχέση με το τριχοειδικό αίμα, περίπου 10-20 λεπτά. Για τον λόγο αυτό, το σύστημα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στην καταγραφή της τάσης του σακχάρου και όχι στην ακριβή τιμή αυτού [17].



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

➤ Αισθητήρας με βάση τη μέθοδο της μικροδιάλυσης

Η Μικροδιάλυση αποτελεί μια μέθοδο, η οποία επιτρέπει την μέτρηση της συγκέντρωσης ουσιών στο εξωκυττάριο υγρό ενός οργάνου ή/και σε ιστούς. Η αρχή λειτουργίας της βασίζεται στη διάχυση υδατοδιαλυτών ουσιών μικρού μοριακού βάρους διαμέσου ημιδιαπερατής μεμβράνης, με κινητήριο δύναμη τη διαφορά συγκέντρωσης των ουσιών εκατέρωθεν της μεμβράνης. Η μέτρηση της συγκέντρωσης συγκεκριμένων μεταβολιτών, όπως γλυκόζης μπορεί να μας δώσει σημαντικές πληροφορίες για τη βιοχημική κατάσταση του παγκρέατος [18].

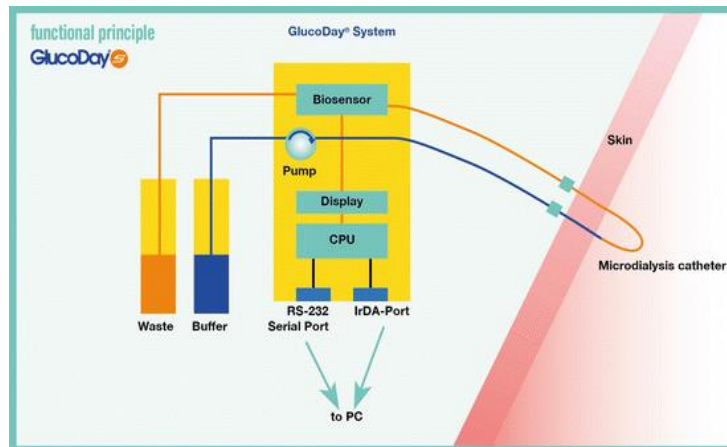
Στην αγορά υπάρχει ο αισθητήρας GlucoDay® S , ο οποίος είναι ένας επεμβατικός αισθητήρας συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης, που βασίζεται στην τεχνική της μικροδιάλυσης. Η συγκεκριμένη διάταξη διαθέτει τα εξής χαρακτηριστικά:

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

Η παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης πραγματοποιείται με τη βοήθεια μιας μικροϊνας μικροδιάλυσης, με μήκος 2 cm και εσωτερική οπή 0.17 mm, στον υποδόριο ιστό της περιομφαλικής χώρας, μέσω μίας βελόνας. Η μικροϊνα είναι συνδεδεμένη με τον πλαστικό σωλήνα του συστήματος ροής υγρών. Από εκεί παραλαμβάνεται η γλυκόζη με διάχυση, διαμέσου του τοιχώματος κυτταρίνης της μικροϊνας, και μεταφέρεται στο βιοαισθητήρα με το διάλυμα του συστήματος ροής για μέτρηση. Ο βιοαισθητήρας, που βρίσκεται στο εσωτερικό της συσκευής, αποτελείται από μία άνοδο από λευκόχρυσο, η οποία καλύπτεται από τρεις μεμβράνες. Το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης είναι τοποθετημένο σε ένα πλέγμα από πλαστικό, από το οποίο ξεκινά η οξείδωση της γλυκόζης, με τελικό προϊόν την παραγωγή ηλεκτρονίων, η οποία μεταφράζεται στην αντίστοιχη συγκέντρωση γλυκόζης [17]. Το μέγεθος του είναι ίδιο με μιας φορητής συσκευής τύπου Walkman [19].

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

σε μέγεθος συσκευή σε σύγκριση με τις υπόλοιπες, καθώς και η μικρή διάρκεια του αισθητήρα (έως 48 ώρες) [20].



Εικόνα 2.5: Σχηματική αναπαράσταση της διάταξης του συστήματος GlucoDay® S.



Εικόνα 2.6: Η συσκευή GlucoDay® S εξωτερικά,.

➤ Εμφυτεύσιμοι Αισθητήρες Γλυκόζης

Οι φορητοί υποδόριοι αισθητήρες καθώς και οι αισθητήρες που βασίζονται στην τεχνική της μικροδιάλυσης παρουσιάζουν περιορισμούς, που συνδέονται με τον τρόπο εφαρμογής τους στο σώμα του ασθενούς, τη συχνότητα βαθμονόμησης και αντικατάστασης των τμημάτων τους αλλά και φυσικά με την τάση τους να προκαλούν μολύνσεις. Συνεπώς, η έρευνα προσανατολίζεται προς πιο εύχρηστες διατάξεις. Αναλυτικότερα, την πλέον υποσχόμενη προσέγγιση αποτελούν τα εξολοκλήρου εμφυτεύσιμα συστήματα μέτρησης της γλυκόζης, τα οποία παρέχουν τη δυνατότητα συνεχούς μέτρησης της γλυκόζης και τη διασύνδεση με μια επίσης εμφυτευμένη αντλία έγχυσης ινσουλίνης, με σκοπό τη δημιουργία ενός κλειστού κυκλώματος χορήγησης ινσουλίνης.

Η ΔΣΜΓ Eversense αποτελεί ένα τέτοιο σύστημα, εγκεκριμένο από τον FDA (U.S Food and Drug Administration) και χρησιμοποιεί ένα μικρό αισθητήρα που εμφυτεύεται ακριβώς κάτω από το δέρμα. Μετά την εμφύτευση, ο αισθητήρας αποστέλλει τακτικές μετρήσεις των επιπέδων γλυκόζης για έως και 90 ημέρες. Ο εμφυτευμένος αισθητήρας λειτουργεί με μία νέα τεχνολογία βασισμένη στο φως για τη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης και αποστέλλει πληροφορίες σε μία εφαρμογή για κινητά, ώστε να ειδοποιεί τους χρήστες εάν τα επίπεδα

γλυκόζης είναι υπερβολικά υψηλά (υπεργλυκαιμία) ή πολύ χαμηλά (υπογλυκαιμία). Συγκεκριμένα, η μέθοδος που χρησιμοποιεί το εν λόγω σύστημα είναι η ακόλουθη: Ο αισθητήρας επικαλύπτεται με μία φθορίζουσα χημική ουσία η οποία, όταν εκτίθεται στο σάκχαρο του αίματος, παράγει μία μικρή ποσότητα φωτός που μετράται από τον αισθητήρα. Κάθε πέντε λεπτά, οι μετρήσεις αποστέλλονται σε μία συμβατή κινητή συσκευή (π.χ. smartphone ή tablet).



Εικόνα 2.7: Η εμφυτεύσιμη ΔΣΜΓ Eversense.

Ο FDA αξιολόγησε τα δεδομένα των κλινικών μελετών από 125 άτομα ηλικίας 18 ετών και άνω με ΣΔ και εξέτασε την αποτελεσματικότητα της συσκευής συγκρίνοντας τις μετρήσεις που ελήφθησαν με το σύστημα Eversense με εκείνες που λαμβάνονται από εργαστηριακό αναλυτή γλυκόζης. Η ασφάλεια του εμφυτεύσιμου αισθητήρα 90 ημερών του συστήματος Eversense και η διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για την εμφύτευσή του αξιολογήθηκε, επίσης, κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Κατά τη διάρκεια αυτών των μελετών, το ποσοστό των ατόμων που βίωσαν ένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν με τον εμφυτευμένο αισθητήρα ήταν μικρότερο από 1%, ποσοστό που είναι σχεδόν αμελητέο μπροστά στα οφέλη του συστήματος, σύμφωνα με τον FDA [21].

Μη Επεμβατικοί Αισθητήρες Γλυκόζης

- **Οπτικοί Αισθητήρες**

Η χρήση οπτικών αισθητήρων για τη μέτρηση της γλυκόζης αποτελεί μια μη επεμβατική τεχνική, η οποία πραγματοποιείται εστιάζοντας μια δέσμη φωτός σε κάποιο σημείο του οργανισμού. Η φωτεινή ακτινοβολία τροποποιείται από τον ιστό κατά την μετάδοση της διαμέσου της εστιαζόμενης περιοχής, ενώ η διάχυση της δημιουργεί συγκεκριμένο αποτύπωμα της σύστασης του ιστού. Η απορρόφηση του φωτός από το δέρμα εξαρτάται από τα χημικά συστατικά του

δέρματος, όπως το νερό, η αιμογλοβίνη, η μελανίνη, το λίπος και η γλυκόζη. Κατά συνέπεια, η συγκέντρωση της γλυκόζης μπορεί να προσδιοριστεί μέσα από την ανάλυση των μεταβολών της έντασης, του μήκους κύματος και της πόλωσης του διερχόμενου οπτικού σήματος. Αναλυτικότερα, οι μέθοδοι που χρησιμοποιούν οι οπτικοί αισθητήρες μέτρησης της γλυκόζης διακρίνονται στις ακόλουθες:

➤ **Φασματοσκοπία με ακτίνες πλησίον της συχνότητας της υπέρυθρης ακτινοβολίας**

Η ακτινοβολία εγγύς υπέρυθρου διεισδύει στους ιστούς 1-100 χιλιοστά, όπου γενικά το βάθος αυξάνεται με την αύξηση του μήκους κύματος. Συνεπώς, η ακτινοβολία εγγύς υπέρυθρου μπορεί να διεισδύσει σε μεγάλο βάθος και επομένως να δειγματίσει ένα μεγάλο μέρος του ιστού. Το 90-95% του φωτός καταφέρνει να διέλθει στον υποδόριο χώρο διαμέσου της κεράτινης στιβάδας και της επιδερμίδας. Για τον υπολογισμό της γλυκόζης από το φάσμα απορρόφησης, χρησιμοποιούνται τεχνικές διάδοσης και ανάκλασης της ακτινοβολίας. Πειράματα μέτρησης της διάχυτης αντανάκλαστικότητας της ακτινοβολίας εγγύς υπέρυθρου στο δάχτυλο και στην απονεκρωμένη επιδερμίδα στη βάση των νυχιών έδειξαν καλή συσχέτιση με τη γλυκόζη αίματος, με το 10 % των μετρήσεων να είναι κλινικά μη αποδεκτές. Επίσης, μελέτες μέτρησης της διάχυτης αντανάκλαστικότητας της ακτινοβολίας εγγύς υπέρυθρου από το εσωτερικό χείλος έδειξαν καλή συσχέτιση με τη γλυκόζη αίματος, αλλά παρουσίασαν 10 λεπτά χρονική καθυστέρηση από αυτή [22].

➤ **Φασματοσκοπία Raman**

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

➤ **Υπέρυθρη φασματοσκοπία**

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

➤ **Φωτοακουστική Φασματοσκοπία**

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

➤ **Μέτρηση της διάχυσης του σκεδαζόμενου φωτός**

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

➤ **Μέτρηση με βάση τις αλλαγές της πόλωσης**

Μολονότι οι μεταβολές του οπτικού σήματος που οφείλονται στη γλυκόζη είναι μικρές, η γλυκόζη είναι καλός οπτικός επιστροφέας. Αναλυτικότερα, το δέρμα παρουσιάζει αυξημένη σκέδαση του φωτός, και για ακριβώς αυτό το λόγο, αποτελεί ακατάλληλο μέσο εφαρμογής της συγκεκριμένης τεχνικής. Ως σημείο μέτρησης της γλυκόζης με βάση την αλλαγή πόλωσης του φωτός, προτείνεται το υδατοειδές υγρό του οφθαλμού. Η συγκεκριμένη μέθοδος όμως παρουσιάζει δυσκολίες καθώς η ανάλυση του οπτικού σήματος αποτελεί ιδιαίτερα απαιτητική διαδικασία, λόγω της παρεμβολής οπτικά ενεργών ουσιών. Επίσης, είναι ευαίσθητη σε μεταβολές της θερμοκρασίας και του PH του δέρματος.

• **Δερματικοί Αισθητήρες**

Μια άλλη κατηγορία μη επεμβατικών ΔΣΜΓ αποτελούν οι δερματικοί αισθητήρες γλυκόζης. Οι συγκεκριμένοι αισθητήρες δεν απαιτούν την παραβίαση το φράγματος του δέρματος, καθώς πραγματοποιούν μετρήσεις της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα ή στο μεσοκυττάριο υγρό. Οι μεθοδολογίες που χρησιμοποιούν αναλύονται παρακάτω:

➤ **Αντίστροφος Ιονισμός**

Η αρχή λειτουργίας των ΔΣΜΓ που βασίζονται στον αντίστροφο ιονισμό, στηρίζεται στη διέλευση σταθερού ηλεκτρικού ρεύματος μικρής ισχύος, από το δέρμα, το οποίο προκαλεί κίνηση της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό, η οποία εξέρχεται από το δέρμα και η συγκέντρωση της μετράται από έναν προσκολλημένο στο δέρμα βιο-αισθητήρα. Μία συσκευή που εφήρμοξε την εν λόγω μεθοδολογία είναι η συσκευή Cygnus GlucoWatch [23]. Αναλυτικότερα, ένα μικρό ρεύμα διαπερνούσε τα δύο ηλεκτρόδια που εφάπτονταν στην επιφάνεια του δέρματος του χεριού και με αυτόν τον τρόπο ιόντα προσελκύνονταν μεταξύ της ανόδου και της καθόδου παρασύροντας ταυτόχρονα γλυκόζη και νερό από τον διάμεσο χώρο προς την επιφάνεια του δέρματος με τη μέθοδο της ενδοώσμωσης. Το υγρό αυτό που περιείχε και γλυκόζη έπρεπε να απορροφηθεί στη συνέχεια από ένα στρώμα τζέλ που βρισκόταν στην επιφάνεια της συσκευής και επαπτόταν με το χέρι. Για τη μέτρηση της γλυκόζης του υγρού χρησιμοποιούνταν ένας αισθητήρας γλυκόζης, ο οποίος λειτουργούσε με την ηλεκτροχημική μέθοδο, με αποτέλεσμα να απαιτούνται δύο στάδια διάρκειας 10 λεπτών το καθένα για τη μέτρηση της γλυκόζης (3 λεπτά για την ιοντοφόρηση και 7 λεπτά για τη μέτρηση με τον αισθητήρα), δηλαδή η συσκευή μπορούσε να πραγματοποιήσει τρεις μετρήσεις ανά ώρα.

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

χειριού. Συνεπώς η συσκευή, λόγω των προβλημάτων που παρουσίασε δεν είναι πλέον διαθέσιμη και έχει αποσυρθεί από το 2005.



Εικόνα 2.8: Η συσκευή Cygnus GlucoWatch (αριστερά) και ο αισθητήρας γλυκόζης (δεξιά).

➤ Φασματοσκόπηση της αντίστασης των ιστών

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



Εικόνα 2.9: Η ΔΣΜΓ Pendra.

2.3 Εξωγενής Έγχυση Ινσουλίνης

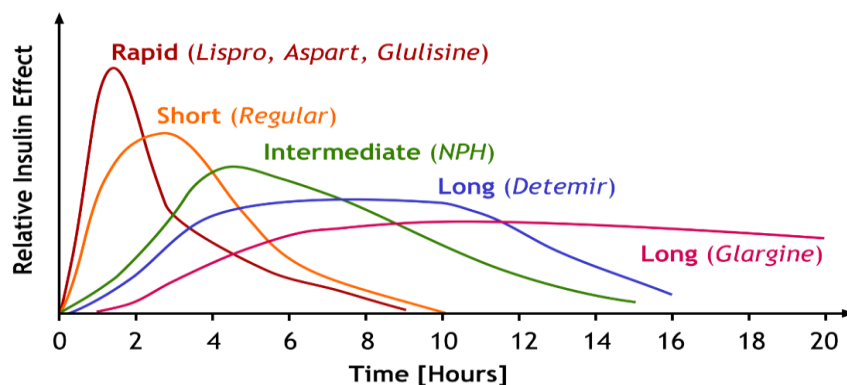
Προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα γλυκόζης ενός ασθενή με ΣΔ εντός των φυσιολογικών ορίων είναι απαραίτητη η χορήγηση ινσουλίνης, είτε με ενέσιμη μορφή, είτε μέσω αντλιών ινσουλίνης. Η ινσουλίνη χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση όλων των τύπων ΣΔ. Ειδικότερα, οι ασθενείς με ΣΔ τύπου I πρέπει να καταγράφουν πολλές φορές κατά τη διάρκεια της ημέρας τα επίπεδα γλυκόζης τους και να χορηγούν στον εαυτό τους, 3 με 4 φορές τη μέρα, την κατάλληλη ποσότητα ινσουλίνης, λαμβάνοντας υπόψιν τους παράγοντες όπως η σωματική άσκηση, η διατροφή, οι προηγούμενες τιμές γλυκόζης, το ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης (θετικός ή αρνητικός). Επιπλέον, το θεραπευτικό σχήμα που ακολουθούν πολλοί ασθενείς με ΣΔ τύπου II περιλαμβάνει εξωγενή έγχυση ινσουλίνης καθώς με την πάροδο του χρόνου η λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος φθίνει.

Τύποι Ινσουλίνης

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

Πίνακας 2.1: Οι συνηθέστεροι τύποι ινσουλίνης και τα χαρακτηριστικά τους.

Type of Insulin & Brand Names	Onset	Peak	Duration	Role in Blood Sugar Management
Rapid-Acting				
Lispro (Humalog)	15-30 min.	30-90 min	3-5 hours	Rapid-acting insulin covers insulin needs for meals eaten at the same time as the injection. This type of insulin is often used with longer-acting insulin.
Aspart (Novolog)	10-20 min.	40-50 min.	3-5 hours	
Gulisine (Apidra)	20-30 min.	30-90 min.	1-2½ hours	
Short-Acting				
Regular (R) humulin or novolin	30 min. -1 hour	2-5 hours	5-8 hours	Short-acting insulin covers insulin needs for meals eaten within 30-60 minutes.
Velosulin (for use in the insulin pump)	30 min. -1 hour	1-2 hours	2-3 hours	
Intermediate-Acting				
NPH (N)	1-2 hours	4-12 hours	18-24 hours	Intermediate-acting insulin covers insulin needs for about half the day or overnight. This type of insulin is often combined with a rapid- or short-acting type.
Long-Acting				
Insulin glargine (Basaglar, Lantus)	1-1½ hour	No peak time. Insulin is delivered at a steady level.	20-24 hours	Long-acting insulin covers insulin needs for about one full day. This type is often combined, when needed, with rapid- or short-acting insulin.
Insulin detemir (Levemir)	1-2 hours	6-8 hours	Up to 24 hours	
Ultra-Long-Acting				
Insulin degludec (Tresiba) 30-90 min.		No Peak onset.	42 hours	Ultra-Long-Acting insulin provides steady insulin levels for over 24 hours. Injected once daily to provide base insulin levels. May be combined with short-acting insulin to cover meals.
Pre-Mixed*				
Humulin 70/30	30 min.	2-4 hours	14-24 hours	These products are generally taken two or three times a day before mealtimes.
Novolin 70/30	30 min.	2-12 hours	Up to 24 hours	
Novolog 70/30	10-20 min.	1-4 hours	Up to 24 hours	
Humulin 50/50	30 min.	2-5 hours	18-24 hours	
Humalog mix 75/25	15 min.	30 min. -2½ hours	16-20 hours	
*Premixed insulins combine specific amounts of intermediate-acting and short-acting insulin in one bottle or insulin pen. (The numbers following the brand name indicate the percentage of each type of insulin.)				



Εικόνα 2.10: Γραφική παράσταση των δράσεων των διαφορετικών τύπων ινσουλίνης συναρτήσει του χρόνου (σε ώρες).

2.3.1 Ημερήσιες Πολλαπλές Ενέσιμες Δόσεις Ινσουλίνης

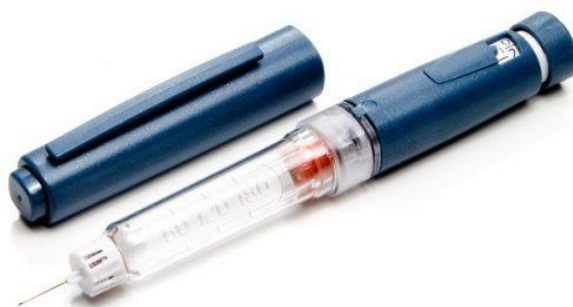
Οι ασθενείς με ΣΔ, συνήθως, ακολουθούν ένα θεραπευτικό σχήμα που περιλαμβάνει τη χορήγηση μίας ή δύο ενέσιμων δόσεων ινσουλίνης μακράς δράσης κατά τη διάρκεια της μέρας και τη χορήγηση ενέσιμων δόσεων ινσουλίνης βραχείας δράσης πριν από κάθε γεύμα. Ο συνδυασμός των χορηγούμενων ενέσιμων δόσεων, καθώς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

Στις μέρες μας, οι κλασικές σύριγγες χορήγησης ινσουλίνης αντικαθίστανται από τα στυλό ινσουλίνης και τις συσκευές χορήγησης ινσουλίνης με τη μορφή πίδακα υψηλής πίεσης καθώς είναι πιο εύχρηστες και λιγότερο επίπονες διατάξεις, συγκριτικά με τις παραδοσιακές σύριγγες.

Στυλό Ινσουλίνης (Insulin Pens)

Το στυλό ινσουλίνης αποτελείται από ένα φύσιγγα και ένα όργανο ένδειξης, που βοηθάει στη μέτρηση ενός χορηγούμενης δόσης. Η χορήγηση ενός επιλεγμένης δόσης γίνεται αφού πρώτα ο ασθενής προσαρμόσει στη συσκευή τη βελόνα και πατήσει το έμβολο. Υπάρχουν δύο είδη στυλό:

- τα **στυλό ινσουλίνης διάρκειας**, τα οποία χρησιμοποιούν επανατοποθετούμενους φύσιγγες, οι οποίοι όταν εξαντλείται το περιεχόμενο ενός φύσιγγα, αντικαθίστανται με νέο.
- τα **εκ των προτέρων γεμισμένα στυλό ινσουλίνης**, τα οποία όταν εξαντληθεί η ινσουλίνη ενός φύσιγγα, ολόκληρη η συσκευή αντικαθίσταται.



Εικόνα 2.11: Στυλό ινσουλίνης.

Πίδακες Υψηλής Πίεσης (Jet Injectors)

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



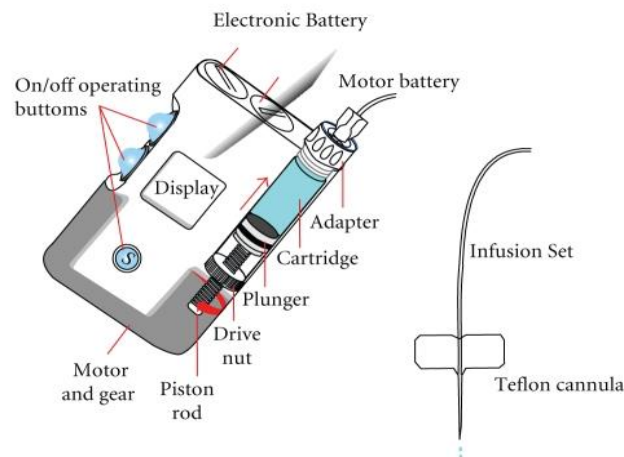
Εικόνα 2.12: Συσκευή χορήγησης ινσουλίνης με τη μορφή πίδακα υψηλής πίεσης.

2.3.2 Αντλίες Έγχυσης Ινσουλίνης

Οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης πραγματοποιούν μία συνεχή εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης καθ' όλο το 24ώρο σε προκαθορισμένη δοσολογία. Η χορήγηση αυτή υποκαθιστά τη βασική έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας σε ασθενείς με ΣΔ και μπορεί να ακολουθήσει την ημερονύκτια διακύμανση, καθώς προσομοιάζει τη λειτουργία ενός φυσιολογικού παγκρέατος, σε αντίθεση με τη χορήγηση ινσουλίνης ενέσιμης μορφής που συμβαίνει κατά διαστήματα. Κατά τα γεύματα ο ασθενής χορηγεί επιπλέον δόσεις ανάλογα με την ποσότητα του γεύματος.

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

Η αντλία ινσουλίνης περιλαμβάνει τα ακόλουθα μέρη: την κύρια συσκευή που αποτελείται από έναν πλαστικό χώρο αποθήκευσης ινσουλίνης, ένα μηχανισμό προώθησης της ινσουλίνης με δυνατότητα χορήγησής της με διαφορετικούς ρυθμούς, έναν μικροϋπολογιστή με μνήμη για να παρέχει την ινσουλίνη σύμφωνα με τους ρυθμούς που έχει προγραμματιστεί και μπαταρίες για την παροχή ενέργειας. Επίσης, περιλαμβάνει μία πλαστική βελόνα με μεταλλικό οδηγό για την είσοδο στον υποδόριο ιστό και έναν πλαστικό σωλήνα που συνδέει τη βελόνα με την αντλία. Η χορήγηση γίνεται με ανώδυνο τρόπο, καθώς η αντλία είναι συνδεδεμένη με ένα σωληνάκι, το οποίο έχει μία κάνουλα μέσω της οποίας χορηγείται η ινσουλίνη. Η κάνουλα αυτή βρίσκεται κάτω από το δέρμα του ατόμου με διαβήτη [24]. Τα μέρη της διάταξης απεικονίζονται στην Εικόνα 2.13.



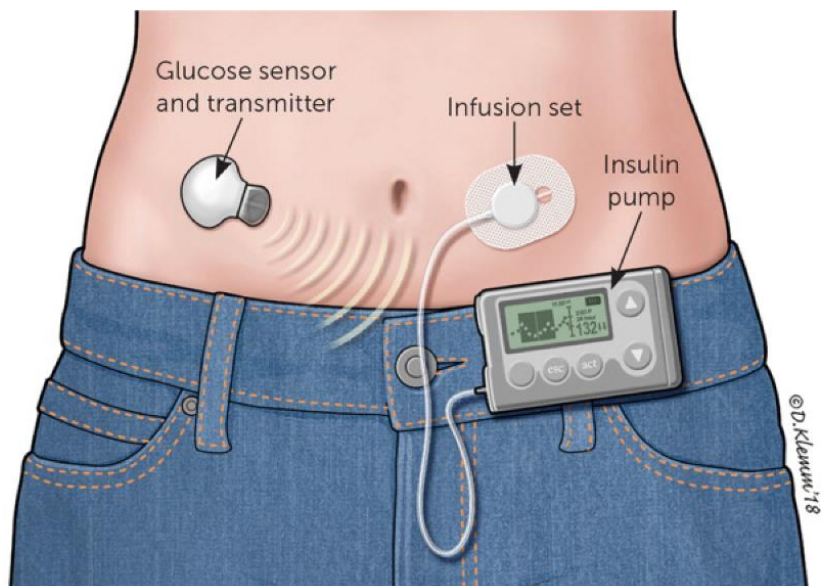
Εικόνα 2.13: Τα μέρη που αποτελούν μια διάταξη αντλίας έγχυσης ινσουλίνης.

Ο κύριος στόχος της θεραπείας με αντλία είναι η επίτευξη άριστου γλυκαιμικού ελέγχου και η πρόληψη ή στη χειρότερη περίπτωση η καθυστέρηση εμφάνισης των επιπλοκών του ΣΔ. Η απόδοση της θεραπείας με αντλία ινσουλίνης είναι αξιοσημείωτη διότι ο τρόπος λειτουργία της προσομοιάζει τη φυσιολογική λειτουργία του παγκρέατος σε ό,τι αφορά την έγχυση ινσουλίνης. Κατά τη θεραπεία με αντλία έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση της αιμοσφαιρίνης HbA1C και των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, σε αντίθεση με τα θεραπευτικά σχήματα πολλαπλών ενέσεων. Επιπροσθέτως, έχει παρατηρηθεί σε αρκετές μελέτες ότι η 24ωρη δόση ινσουλίνης μειώνεται στη θεραπεία με αντλία έναντι της συνολικής δόσης που χορηγούνταν στον ασθενή με το σχήμα των ενέσεων. Το γεγονός αυτό πιθανόν να συμβάλλει στη διατήρηση του βάρους των ασθενών, καθώς η ινσουλινοθεραπεία με το σχήμα των πολλαπλών ενέσεων απαιτούσε μεγαλύτερες δόσεις ινσουλίνης που πιθανόν να ευθύνονται για την αύξηση του βάρους των ασθενών.

Σημαντική αύξηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος παρατηρείται κατά τις πρώτες πρωινές του 24ώρου σε αρκετούς ασθενείς με ΣΔ. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό και ως "φαινόμενο της αυγής" και οφείλεται αφενός στην πρωινή έκκριση της αυξητικής ορμόνης και αφετέρου στην εξασθένηση της δράσης της μακράς διάρκειας ινσουλίνης που συμβαίνει τις ώρες πριν το δείπνο. Η αντιμετώπιση του φαινομένου, όταν ο ασθενής ακολουθεί θεραπεία με σχήματα δύο ή τριών ενέσεων, γίνεται με τη μεταφορά της ένεσης της ινσουλίνης μακράς διάρκειας πριν τον ύπνο ή με την αύξηση της δόσης της ινσουλίνης. Ωστόσο, με αυτό τον τρόπο αυξάνεται ο κίνδυνος νυχτερινής υπογλυκαιμίας και αρκετές φορές δεν επιτυγχάνεται ευγλυκαιμία κατά τις πρώτες πρωινές ώρες. Η αντλία έγχυσης δίνει τη δυνατότητα χορήγησης της ανάλογης ποσότητας ινσουλίνης ακριβώς κατά το χρονικό διάστημα που απαιτείται η χορήγησή της και συνεπώς επιτυγχάνεται καλύτερη αντιμετώπιση του φαινομένου.

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

ο ασθενής δεν το αντιληφθεί άμεσα. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς που χρησιμοποιούν αντλίες έγχυσης είναι σημαντικό να ελέγχουν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος προκειμένου να αποφευχθούν τέτοιου είδους καταστάσεις [24].



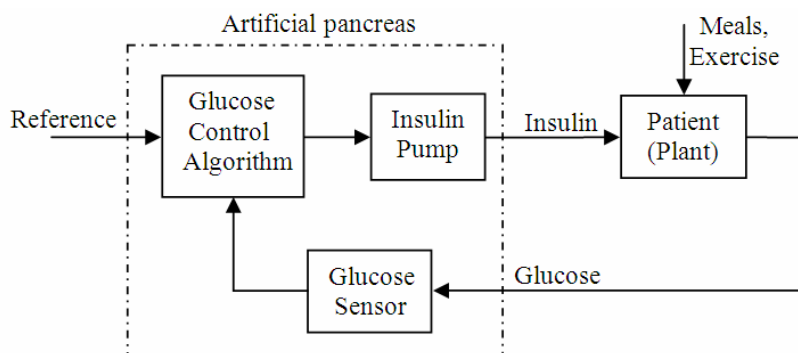
Εικόνα 2.14: Συνολικό σύστημα γλυκαιμικού ελέγχου που περιλαμβάνει ΔΣΜΓ (αισθητήρας γλυκόζης και πομπός) και αντλία έγχυσης ινσουλίνης.

Κεφάλαιο 3

Αλγόριθμοι Ανίχνευσης Διαταραχών Γεύματος

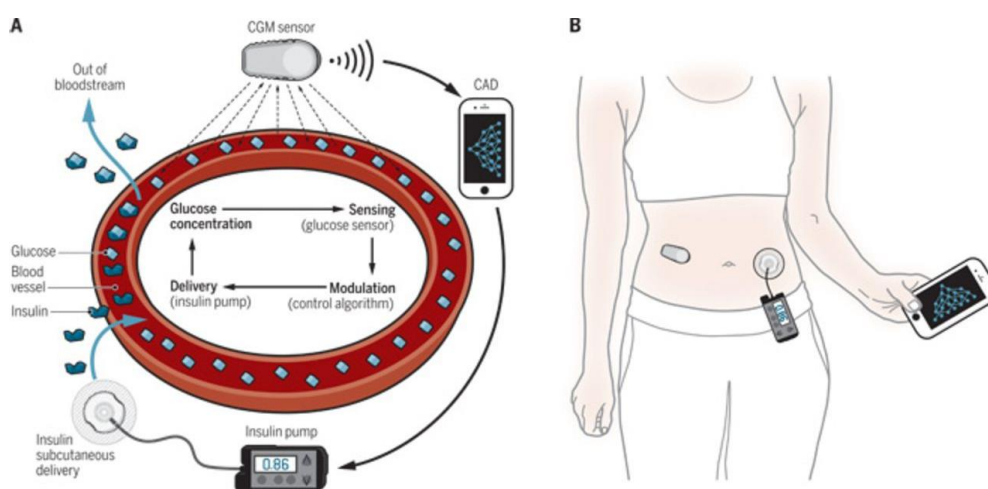
3.1 Τεχνητό Πάγκρεας

Η αποτελεσματική αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη απαιτεί ακριβή και συνεχή γλυκαιμικό έλεγχο, ο οποίος συνίσταται σε δύο μέρη: στην τακτική μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης και στην εξωγενή χορήγηση κατάλληλης δόσης ινσουλίνης, με τελικό σκοπό τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης του ασθενούς εντός φυσιολογικών ορίων. Όπως ήδη αναλύθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, ο σύγχρονος γλυκαιμικός έλεγχος πραγματοποιείται με τη βοήθεια μιας ΔΣΜΓ και μιας αντλίας έγχυσης ινσουλίνης. Η ΔΣΜΓ παρέχει ακριβείς και συνεχείς μετρήσεις των επιπέδων γλυκόζης ικανοποιώντας το πρώτο μέρος του γλυκαιμικού ελέγχου, που αφορά την τακτική παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης. Το δεύτερο μέρος όμως της διαδικασίας του γλυκαιμικού ελέγχου είναι αρκετά πιο σύνθετο, καθώς ο υπολογισμός της κατάλληλης δόσης ινσουλίνης που πρέπει να χορηγηθεί εξωγενώς στον ασθενή κάθε φορά, αποτελεί μια ιδιαίτερα δύσκολη διαδικασία. Αναλυτικότερα, ελλείπει ενός αλγορίθμου ελέγχου για την εκτίμηση της απαιτούμενης δόσης ινσουλίνης κάθε φορά, ο ασθενής είναι αυτός που θα πρέπει να λαμβάνει τη απόφαση σχετικά με την ποσότητα της ινσουλίνης που πρέπει να χορηγήσει στον εαυτό του, λαμβάνοντας υπόψιν πολλές φορές και παράγοντες που δεν μπορούν να ποσοτικοποιηθούν όπως π.χ. το άγχος, η σωματική άσκηση κ.α. Η συχνή παρέμβαση του ίδιου του ασθενή στη λήψη αποφάσεων που αφορούν τη χορήγηση ινσουλίνης, καθιστά το σύστημα μη δυναμικό και οδηγεί συχνά σε υπογλυκαιμικά ή υπεργλυκαιμικά επεισόδια λόγω των λανθασμένων εκτιμήσεων του ασθενούς [25]. Το «Τεχνητό Πάγκρεας» αξιοποιώντας την εξέλιξη των υπολογιστικών συστημάτων, επιχειρεί να επιλύσει ακριβώς αυτό το πρόβλημα, καθώς επιτρέπει την αυτόματη εύρεση του βέλτιστου ρυθμού έγχυσης ινσουλίνης κλείνοντας το βρόχο μεταξύ των ΔΣΜΓ και των αντλιών έγχυσης ινσουλίνης (Σχήμα 3.1). Με άλλα λόγια, ελαχιστοποιείται η ανθρώπινη παρέμβαση στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τον υπολογισμό της δόσης ινσουλίνης που πρέπει να χορηγηθεί εξωγενώς, και ανάγεται τελικά το δεύτερο μέρος του γλυκαιμικού ελέγχου σε μια αυτοματοποιημένη διαδικασία. Συγκεκριμένα, στη διάταξη που ορίζεται ως «Τεχνητό Πάγκρεας», η πληροφορία από τη ΔΣΜΓ μεταβιβάζεται σε ειδικό υπολογιστικό σύστημα και με βάση κατάλληλο αλγόριθμο ελέγχου (ελεγκτής) προσδιορίζονται οι παράμετροι της αντλίας έγχυσης για την απελευθέρωση της βέλτιστης, για το συγκεκριμένο άτομο με ΣΔ τύπου 1, ποσότητας ινσουλίνης. Από



Σχήμα 3.1: Σχηματικό διάγραμμα που αναπαριστά το σύστημα αυτόματου ελέγχου γλυκόζης, κλειστού βρόχου, σε ασθενή με ΣΔ τύπου 1. Το τεχνητό πάγκρεας (απεικονίζεται εντός των διακεκομμένων γραμμών) αποτελείται από ένα υπολογιστικό σύστημα που παίζει το ρόλο του ελεγκτή γλυκόζης, μια ΔΣΜΓ, και μια αντλία έγχυσης ινσουλίνης. Δέχεται ως εισόδους την επιθυμητή τιμή της γλυκόζης και την μετρούμενη γλυκόζη και δίνει ως έξοδο τον βέλτιστο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης, αυτοματοποιώντας τη διαδικασία του γλυκαιμικού ελέγχου.

τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό πως χωρίς τον ελεγκτή γλυκόζης, το σύστημα ελέγχου γλυκόζης αποτελεί ένα σύστημα ανοιχτού βρόχου, δηλαδή δεν υπάρχει ανατροφοδότηση και ο έλεγχος της γλυκόζης βασίζεται στην ενεργό συσκευή που παράγει το σήμα εισόδου του συστήματος δηλαδή την αντλία έγχυσης ινσουλίνης. Η εισαγωγή του ελεγκτή γλυκόζης μεταξύ της ΔΣΜΓ και της αντλίας έγχυσης, δημιουργεί τη διάταξη που ονομάζεται «τεχνητό πάγκρεας», το οποίο επιτρέπει το κλείσιμο του βρόχου μεταξύ ΔΣΜΓ και αντλίας έγχυσης ινσουλίνης, οδηγώντας τελικά σε ένα σύστημα αυτομάτου ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου, το οποίο χαρακτηρίζεται από υψηλή ακρίβεια, μεγάλο εύρος λειτουργίας και αυξημένη σταθερότητα. Στο σύστημα ελέγχου γλυκόζης η προς έλεγχο μεταβλητή είναι τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, ενώ η μετρούμενη έξοδος είναι η υποδόρια γλυκόζη που μετράται από μία διάταξη συνεχούς μέτρησης. Η αντλία έγχυσης ινσουλίνης χορηγεί τη δόση ινσουλίνης. Ο ελεγκτής συγκρίνει το επιθυμητό επίπεδο γλυκόζης (είσοδος αναφοράς ή setpoint του συστήματος) με αυτό που καταγράφεται από τη διάταξη συνεχούς μέτρησης και ανάλογα ορίζει τον ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.1 .



Εικόνα 3.1: (Α) Ο τρόπος λειτουργίας του τεχνητού παγκρέατος στο πλαίσιο του γλυκαιμικού ελέγχου κλειστού βρόχου. (Β) Οι συσκευές που απαρτίζουν το τεχνητό πάγκρεας (ΔΣΜΓ, υπολογιστικό σύστημα, αντλία έγχυσης ινσουλίνης) και τα σημεία εφαρμογής του στο σώμα του ασθενούς.

Αν και οι τελευταίες τεχνολογίες ΔΣΜΓ και οι αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης είναι αρκετά ακριβείς, τόσο η χρήση της υποδόριας οδού για τη λήψη μετρήσεων και την έγχυση ινσουλίνης, όσο και ο θόρυβος που δημιουργούν στις μετρήσεις οι ΔΣΜΓ εισάγουν σφάλματα. Για τον λόγο αυτό, είναι σημαντικό ο ελεγκτής να λαμβάνει υπόψη αυτές τις καθυστερήσεις, που συμβαίνουν, είτε λόγω του χρόνου που απαιτείται, έτσι ώστε να ανιχνευθούν οι μεταβολές της γλυκόζης αίματος στον υποδόριο χώρο, είτε λόγω του χρόνου που απαιτείται μέχρι να δράσει η ινσουλίνη που χορηγείται υποδόρια, έτσι ώστε να αποφευχθεί μία λανθασμένη εκτίμηση της βέλτιστης ποσότητας ινσουλίνης που πρέπει να χορηγηθεί. Προκειμένου να ξεπεραστεί αυτός ο κίνδυνος, εφαρμόζονται αλγόριθμοι ελέγχου βασισμένοι στο γεγονός ότι για να χορηγηθεί ινσουλίνη πρέπει να έχει εξαντληθεί η επιρροή της προηγούμενης ποσότητας που χορηγήθηκε (insulin on board). Ο αποτελεσματικός έλεγχος της γλυκόζης με το σύστημα ελέγχου κλειστού βρόχου που σχηματίζει το τεχνητό πάγκρεας απαιτεί την άμεση απόκριση του συστήματος, τόσο στις διαφοροποιήσεις που λαμβάνουν χώρα μεταξύ των ατόμων με ΣΔ (inter-individual variability), όσο και στις διαφοροποιήσεις που συμβαίνουν στο ίδιο άτομο κατά τη διάρκεια της ημέρας (intra-individual variability). Οι διαφοροποιήσεις αυτές εντοπίζονται στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, στην απορρόφηση της ινσουλίνης, στη σωματική δραστηριότητα, στα γεύματα, και στο ρυθμό απορρόφησης της χορηγούμενης υποδόριας ινσουλίνης [26][66][67][68]. Τα προηγμένα συστήματα ελέγχου γλυκόζης κλειστού βρόχου καταφέρνουν να

διατηρούν επίπεδα γλυκόζης του ασθενούς εντός φυσιολογικών ορίων για το 70-75% του χρόνου, ενώ για το υπόλοιπο 25-30% τα επίπεδα γλυκόζης του ασθενούς είναι εκτός φυσιολογικού εύρους, κυρίως λόγω μεταγευματικών υπεργλυκαιμιών.

3.1.1 Αλγόριθμοι Ελέγχου Γλυκόζης Κλειστού Βρόχου

Ο αλγόριθμος ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης πρόκειται για ένα μη γραμμικό σύστημα, όπως και όλα τα συστήματα που προσομοιάζουν φυσιολογικές λειτουργίες. Ήδη από το 1964, ο Kadish διατύπωσε για πρώτη φορά την ιδέα ενός συστήματος που αποκρίνεται στις μεταβολές των επιπέδων γλυκόζης μέσω της ρύθμισης της χορηγούμενης ποσότητας ινσουλίνης σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 [27]. Συγκεκριμένα, το σύστημα αποτελούνταν από έναν καθετήρα για την ενδοφλέβια μέτρηση της γλυκόζης και από δύο σύριγγες για χορήγηση των ορμονών, ινσουλίνης και γλυκαγόνης. Όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων (50- 150 mg/dl), ανακοπτόταν η λειτουργία των δύο συρίγγων. Αν τα επίπεδα γλυκόζης ήταν μεγαλύτερα από το άνω όριο των 150 mg/dl, τότε χορηγούνταν ινσουλίνη μέσω της σύριγγας, ενώ αν τα επίπεδα γλυκόζης ήταν μικρότερα από το κατώφλι των 50 mg/dl, τότε χορηγούνταν γλυκαγόνη μέσω της σύριγγας. Βασισμένο σε αυτή την ιδέα, αναπτύχθηκε το 1977 το σύστημα Biostator [28], το οποίο πρόκειται για ένα καινοτόμο σύστημα αλλά αρκετά ογκώδες, που λαμβάνει διαρκώς ενδοφλέβιες ποσότητες αίματος για τη μέτρηση της γλυκόζης. Λόγω μειονεκτημάτων, όπως η αδυναμία ρύθμισης των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης, η ανάγκη συνεχούς επίβλεψης και το μέγεθος του συστήματος που καθιστά απαγορευτική την ευρεία χρήση του, το Biostator δε γνώρισε επιτυχία. Λόγω της ραγδαίας τεχνολογικής ανάπτυξης που οδήγησε στην περαιτέρω βελτίωση των ΔΣΜΓ και των αντλιών έγχυσης ινσουλίνης, πολλές έρευνες επικεντρώνονται στην ανάπτυξη προηγμένων αλγορίθμων ελέγχου γλυκόζης[60][61][62][64]. Έχουν προταθεί πολλοί αλγόριθμοι ελέγχου που βασίζονται:

- στον Αναλογικό - Ολοκληρωτικό - Διαφορικό Έλεγχο (Proportional Integral Derivative /PID Control)
- στον Προβλεπτικό Έλεγχο (Model Predictive Control/MPC)
- στον Βέλτιστο Γραμμικό Έλεγχο (Linear Optimal Control)
- στον Αυτοσυντονιζόμενο Έλεγχο (Self-tuning Adaptive Control)
- στον Η∞ Έλεγχο
- στον Έλεγχο που βασίζεται στην Ασαφή Λογική (Fuzzy Logic)

3.2 Ανίχνευση Γεύματος & Τεχνητό Πάγκρεας

Ο κύριος στόχος του γλυκαιμικού ελέγχου κλειστού βρόχου είναι η εξάλειψη των επεισοδίων οξείας υπογλυκαιμίας και ο περιορισμός του χρονικού διαστήματος, κατά το οποίο, η συγκέντρωση γλυκόζης του ασθενούς είναι υψηλότερη από 180 mg/dl , δηλαδή ο περιορισμός της εμφάνισης περιστατικών υπεργλυκαιμίας. Η επίτευξη του συγκεκριμένου στόχου εξασφαλίζει βελτιωμένη ποιότητα ζωής για τον ασθενή και μειώνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης κάποιας από τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη. ύστερα από πολλά χρόνια έρευνας και

ανάπτυξης, ο έλεγχος του ΣΔ τύπου 1 με τη βοήθεια του τεχνητού παγκρέατος, χαρακτηρίζεται πλέον ως ασφαλής και αποτελεσματικός. Παρόλα αυτά υπάρχουν ακόμη πολλές προκλήσεις που το εν λόγω σύστημα καλείται να αντιμετωπίσει. Αυτές οι προκλήσεις σχετίζονται με την απόκριση του συστήματος σε περιπτώσεις μεγάλων διαταραχών γεύματος, σωματικής δραστηριότητας, καθυστερήσεων στην αντίχνευση της υποδόριας γλυκόζης και καθυστερήσεων στην απορρόφηση της χορηγούμενης, υποδόρια, ινσουλίνης [29]. Οι μικρές διαταραχές γεύματος, δηλαδή η κατανάλωση μικρών γευμάτων τύπου σνακ από τον ασθενή, φαίνεται να είναι διαχειρίσιμες για τον ελεγκτή γλυκόζης του τεχνητού παγκρέατος, παρά την απουσία της πληροφορίας για έγχυση προγευματικής bolus δόσης ινσουλίνης [30][31]. Αντίθετα, οι μεγάλες διαταραχές γεύματος (περιεκτικότητα γεύματος σε υδατάνθρακες, μεγαλύτερη των 50 gr), δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν από το τεχνητό πάγκρεας, λόγω της καθυστερημένης έναρξης δράσης, και συνεπώς απορρόφησης, των σύγχρονων ταχείας δράσης ινσουλινών σε σχέση με τον μεταγευματικό ρυθμό αύξησης γλυκόζης αλλά και της χρονικής καθυστέρησης 5 έως 15 λεπτών μεταξύ των τιμών γλυκόζης στον υποδόριο χώρο που παρέχουν οι ΔΣΜΓ, και των αντίστοιχων τιμών γλυκόζης στο πλάσμα. Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό πως οι μεγάλες διαταραχές γεύματος, αποτελούν τη μεγαλύτερη πρόκληση για το τεχνητό πάγκρεας [32] και κατά συνέπεια για τον γλυκαιμικό έλεγχο κλειστού βρόχου, καθώς η πληροφορία του γεύματος πρέπει να παρέχεται από τον χρήστη-ασθενή και πολύ συχνά χαρακτηρίζεται από ανακρίβειες που σχετίζονται με τα διατροφικά στοιχεία του γεύματος που καταναλώνει. Αυτό συμβαίνει διότι ο ίδιος ο ασθενής είναι υπεύθυνος για τον υπολογισμό της περιεκτικότητας των γευμάτων στα τρία μακροθρεπτικά συστατικά (πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, λιπαρά). Πρόκειται δηλαδή για ένα σχήμα που χρησιμοποιεί πρόσθια τροφοδότηση, καθώς βασίζεται στην ανακοίνωση του γεύματος στο σύστημα και συνεπώς στην έγχυση bolus δόσης ινσουλίνης σε κάποια χρονική στιγμή κοντά στη χρονική στιγμή ανακοίνωσης του γεύματος.

Τόσο οι ασθενείς όσο και οι θεράποντες ιατροί επιθυμούν την αναγωγή του γλυκαιμικού ελέγχου σε μια πλήρως αυτοματοποιημένη διαδικασία, αφαιρώντας εντελώς τον ανθρώπινο παράγοντα από τη λήψη των αποφάσεων σχετικών με τη χορηγούμενη δόση ινσουλίνης και συνεπώς όλων των πιθανών ανακρίβειών που οφείλονται σε αυτόν. Ο πλήρης αυτόματος έλεγχος της γλυκόζης του ασθενούς προϋποθέτει το σχεδιασμό ειδικού αλγορίθμου αντίχνευσης γεύματος και την ενσωμάτωση του στο τεχνητό πάγκρεας. Με άλλα λόγια, ο αλγόριθμος αντίχνευσης γεύματος καθιστά μη απαραίτητη την παροχή της πληροφορίας του γεύματος από τον ασθενή για την πραγματοποίηση της bolus έγχυσης ινσουλίνης, και αποτελεί ένα εξαιρετικά σημαντικό βήμα προς τον πλήρως αυτόματο έλεγχο γλυκόζης. Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω η αντίχνευση γεύματος αποτελεί στην πράξη τη διαδικασία αντίχνευσης μιας εισόδου του συστήματος (ασθενής) μέσω ελέγχου υποθέσεων.

Τα τελευταία χρόνια, σύμφωνα με τις επιταγές της εποχής μας, παρουσιάζεται έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με το σχεδιασμό ενός αξιόπιστου και ανθεκτικού αλγορίθμου αντίχνευσης γεύματος, ο οποίος θα μπορεί να ενσωματωθεί επιτυχώς στο τεχνητό πάγκρεας. Συνεπώς, έχουν ήδη προταθεί διάφοροι τύποι αλγορίθμων αντίχνευσης γεύματος που βασίζονται σε διαφορετικές τεχνικές και χρησιμοποιούν διαφορετικά δεδομένα για τον συντονισμό του και τον έλεγχο λειτουργίας του. Αναλυτικότερα, οι πρώτοι αλγόριθμοι αντίχνευσης γεύματος χρησιμοποιούσαν δεδομένα μετρήσεων γλυκόζης από ΔΣΜΓ με δειγματοληψία 1-λεπτού, η χρήση των οποίων πιθανόν να αυξάνει την ταχύτητα αντίχνευσης του γεύματος και να οδηγεί σε μεγαλύτερη ακρίβεια αντίχνευσης. Ωστόσο, οι σύγχρονες ΔΣΜΓ παρέχουν δεδομένα μετρήσεων γλυκόζης με δειγματοληψία 5-λεπτών, με αποτέλεσμα οι αλγόριθμοι αντίχνευσης να προσανατολίζονται στη διαχείριση αυτού του τύπου δεδομένων. Οι αλγόριθμοι αντίχνευσης γεύματος, ανάλογα με τις τεχνικές που χρησιμοποιούν διακρίνονται στις ακόλουθες βασικές κατηγορίες:

- Αλγόριθμοι ανίχνευσης διαταραχών γεύματος που βασίζονται σε μαθηματική μοντελοποίηση (Model-Based Meal Detection Algorithms)
- Αλγόριθμοι ανίχνευσης διαταραχών γεύματος οδηγούμενοι από δεδομένα (Data-Driven Meal Detection Algorithms)

3.2.1 Αλγόριθμοι ανίχνευσης διαταραχών γεύματος οδηγούμενοι από δεδομένα (Data-Driven Meal Detection Algorithms)

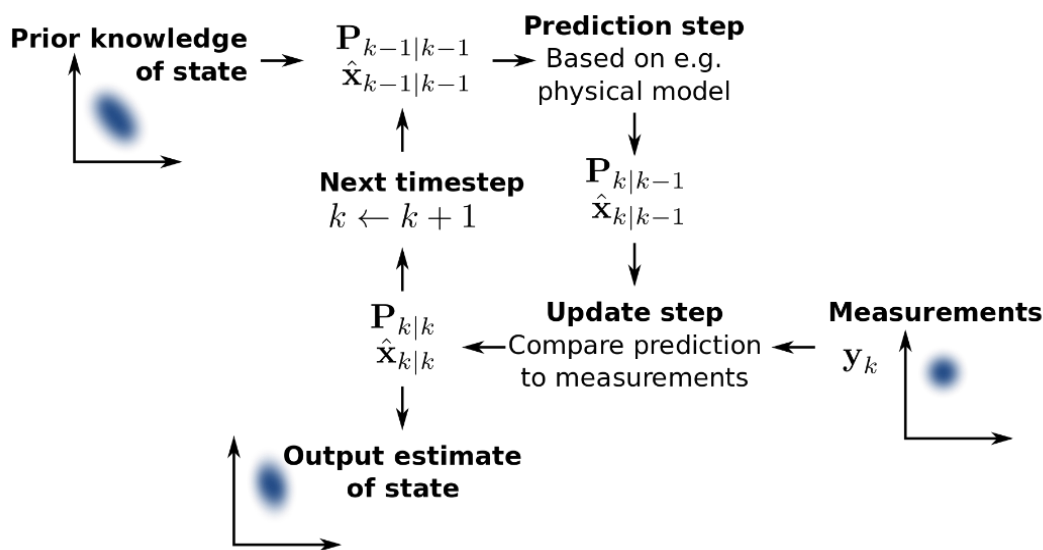
Τα σύγχρονα πληροφοριακά συστήματα καθιστούν τη συλλογή και αποθήκευση δεδομένων, τόσο με τη μορφή ιστορικών δεδομένων, δηλαδή δεδομένων που προέρχονται από παρελθοντικές μετρήσεις, όσο και με τη μορφή δεδομένων μέτρησης πραγματικού χρόνου, μια αρκετά απλή διαδικασία. Συνεπώς, παρουσιάζεται μια ροπή προς τη δημιουργία συστημάτων ελέγχου και μάθησης που βασίζονται σε δεδομένα (Data-Driven Control and Learning Systems) καθώς η εφαρμογή τους πλέον κρίνεται, πέρα από εφικτή, ιδιαίτερα αποτελεσματική [33]. Στα συγκεκριμένα συστήματα, τα συλλεγόμενα δεδομένα αρκούν για την πρόβλεψη και εκτίμηση των καταστάσεων του συστήματος, για την αξιολόγηση της απόδοσης του συστήματος, για την λήψη αποφάσεων από το σύστημα, για την βελτιστοποίηση του συστήματος και για την διάγνωση σφαλμάτων του συστήματος. Έτσι γίνεται εύκολα αντιληπτό, πως οι αλγόριθμοι ανίχνευσης γεύματος που οδηγούνται από δεδομένα, δεν απαιτούν την ακριβή μαθηματική μοντελοποίηση του ασθενή με τη μορφή μιας συνάρτησης μεταφοράς. Αντίθετα, αποτελούν αλγορίθμους μάθησης όπως ονομάζονται, που σχετίζονται με τη δυναμική μοντελοποίηση με βάση δεδομένα. Με αυτό τον τρόπο οι αλγόριθμοι αυτοί εκτιμούν τη δυναμική συμπεριφορά και τα μεταβαλλόμενα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη συστήματος και του περιβάλλοντος του.

Οι πρώτοι αλγόριθμοι ανίχνευσης γεύματος που υλοποιήθηκαν ανήκουν στη συγκεκριμένη κατηγορία, καθώς χρησιμοποιούσαν αποκλειστικά δεδομένα μετρήσεων επιπέδων γλυκόζης από ΔΣΜΓ. Αναλυτικότερα, οι πρώτοι Data-Driven αλγόριθμοι ανίχνευσης γεύματος πραγματοποιούσαν εκτιμήσεις για την πρώτη και δεύτερη παράγωγο του σήματος γλυκόζης, είτε με αριθμητικό φιλτράρισμα των δεδομένων είτε με τη χρήση φίλτρου Kalman.

Βασικό Φίλτρο Kalman

Στην επιστήμη της στατιστικής και της θεωρίας ελέγχου, ως φιλτράρισμα Kalman, (ή γραμμική τετραγωνική εκτίμηση ή LQE), ορίζεται ο αλγόριθμος που χρησιμοποιεί μια σειρά μετρήσεων που παρατηρούνται με την πάροδο του χρόνου, οι οποίες περιέχουν στατιστικό θόρυβο και άλλες ανακρίβειες, και παράγει εκτιμήσεις για τις άγνωστες μεταβλητές. Αυτές οι εκτιμήσεις τείνουν να είναι περισσότερο ακριβείς σε σχέση με εκείνες που βασίζονται σε μία μόνο μέτρηση, καθώς παράγονται μέσω της εκτίμησης μιας κοινής κατανομής πιθανότητας για τις μεταβλητές, για κάθε χρονικό πλαίσιο. Συνεπώς, το φίλτρο Kalman μπορεί να οριστεί ως ένα αναδρομικό φίλτρο, που υπολογίζει και εκτιμά τις μεταβλητές κατάστασης ενός δυναμικού συστήματος και λαμβάνει ως είσοδο προηγούμενες τιμές και θόρυβο. Ο υπολογισμός της εξόδου γίνεται σε δύο στάδια. Κατά το στάδιο της πρόβλεψης, εκτιμάται η μεταβλητή κατάσταση και η αβεβαιότητα της εκτίμησης της, με βάση την εκτίμηση της μεταβλητής την προηγούμενη χρονική στιγμή. Κατά το στάδιο της ενημέρωσης, γίνεται επανεκτίμηση της τρέχουσας μεταβλητής κατάστασης με χρήση της τρέχουσας μέτρησής της και έτσι βελτιώνεται η αρχική πρόβλεψη [34]. Το βασικό φίλτρο Kalman βρίσκει εφαρμογή στη μελέτη γραμμικών δυναμικών συστημάτων διακριτού χρόνου. Αναλυτικότερα, μοντελοποιείται πάνω στην αλυσίδα Markov, η οποία είναι κατασκευασμένη πάνω σε γραμμικούς

τελεστές αλλοιωμένους από γκαουσιανό θόρυβο (Gaussian Noise). Η κατάσταση του συστήματος αναπαρίσταται από ένα διάνυσμα πραγματικών αριθμών. Το φίλτρο Kalman βρίσκει μεγάλο πλήθος εφαρμογών, και βοηθά σημαντικά στην επίλυση προβλημάτων στο πεδίο της μηχανικής. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιείται ευρέως στην πλοήγηση οχημάτων και ιδιαίτερα αεροσκαφών ενώ πολύ συχνά χρησιμοποιείται για την ανάλυση δεδομένων χρονοσειρών. Επίσης, τα φίλτρα Kalman αποτελούν αντικείμενο έρευνας στο πεδίο της ρομποτικής, ενώ μπορούν να επιλύσουν πολλά προβλήματα βελτιστοποίησης. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, η μοντελοποίηση του ελέγχου της κίνησης του κεντρικού νευρικού συστήματος πραγματοποιείται με τη βοήθεια του φίλτρου Kalman. Ο τρόπος λειτουργίας ενός κλασικού φίλτρου Kalman αποτυπώνεται στο Σχήμα 3.2 που ακολουθεί.



Σχήμα 3.2: Το φίλτρο Kalman σε κάθε διακριτή χρονική στιγμή, έχει δύο εισόδους: α) την προηγούμενη εκτίμηση της μεταβλητής κατάστασης του συστήματος ($\hat{x}_{k-1|k-1}$) καθώς και την αβεβαιότητα αυτής της εκτίμησης ($P_{k-1|k-1}$) β) Την τρέχουσα μέτρηση της μεταβλητής κατάστασης, με το θόρυβο που τη συνοδεύει. Η εκτίμηση της μεταβλητής κατάστασης ανανεώνεται με τη χρήση ενός μοντέλου μετάβασης κατάστασης και της αφιλιτράριστης μέτρησης παράγεται η τελική εκτίμηση ($\hat{x}_{k|k}$) και αβεβαιότητα ($P_{k|k}$), που ανατροφοδοτείται.

Ο πρώτος data-driven αλγόριθμος ανίχνευσης γεύματος, δημοσιεύτηκε το 2008 από τον Dassau και την ομάδα του [35]. Πρόκειται για έναν αλγόριθμο που βασίζεται στην εκτίμηση της πρώτης και δεύτερης παραγώγου του σήματος γλυκόζης που λαμβάνει από τη ΔΣΜΓ, με χρήση αριθμητικού φιλτραρίσματος και βασικού φίλτρου Kalman, χρησιμοποιώντας δεδομένα μετρήσεων από ΔΣΜΓ, με δειγματοληψία ενός λεπτού. Αναλυτικότερα, ο αλγόριθμος ανίχνευσης γεύματος που προτάθηκε είναι ένας επαναληπτικός αλγόριθμος ο οποίος δέχεται ως είσοδο τις πέντε πιο πρόσφατες μετρήσεις γλυκόζης κάθε φορά, και εκτελείται σε πέντε στάδια:

1. Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την απόκτηση των δεδομένων. Στο συγκεκριμένο βήμα, η μέτρηση του τελευταίου 5-λέπτου από τη ΔΣΜΓ, μεταφέρεται στον αλγόριθμο και επεξεργάζεται παράλληλα από το αριθμητικό φίλτρο και το φίλτρο Kalman.
2. Στο δεύτερο στάδιο, πραγματοποιείται η διαδικασία εκτίμησης της μεταβολής της γλυκόζης. Η διαδικασία αυτή, ανάγεται σε τέσσερις διαφορετικούς υπολογισμούς:

- Εκτίμηση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης με χρήση αφιλτράριστων δεδομένων, τριών σημείων, της τρέχουσας χρονικής στιγμής και των δυο προηγούμενων, σύμφωνα με τη σχέση:

$$\frac{dG_i}{dt} = \frac{3G_i - 4G_{i-1} + G_{i-2}}{\Delta t}$$

Όπου G είναι η μέτρηση της γλυκόζης, t ο χρόνος, Δt το χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο προηγούμενων μετρήσεων, και οι δείκτες i , $i-1$, $i-2$ συμβολίζουν την τρέχουσα, και τις δύο προηγούμενες μετρήσεις αντίστοιχα.

- Εκτίμηση του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης, με βάση την παραπάνω σχέση, αλλά χρησιμοποιώντας τις εκτιμήσεις γλυκόζης που παρέχει το φίλτρο Kalman αντί των αφιλτράριστων μετρήσεων από τη ΔΣΜΓ.
 - Εκτίμηση της γλυκόζης και του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης, με τη βοήθεια του φίλτρου Kalman.
 - Εκτίμηση της δεύτερης παραγώγου της γλυκόζης, με χρήση του φίλτρου Kalman.
3. Στο τρίτο στάδιο, ο εκτιμώμενος ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης συγκρίνεται με μια τιμή κατώφλιου, η οποία αντιστοιχεί σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης λόγω παρουσίας γεύματος, ενώ μια σειρά από ευριστικές συναρτήσεις, ελαχιστοποιούν την πιθανότητα λανθασμένης ανίχνευσης. Αναλυτικότερα, ορίζονται τέσσερις παράμετροι (ρυθμός μεταβολής γλυκόζης, μέγιστος ρυθμός μεταβολής γλυκόζης, κατώφλι γλυκόζης, κατώφλι δεύτερης παραγώγου της γλυκόζης ή επιτάχυνσης της γλυκόζης) με συγκεκριμένα εύρη τιμών, που μπορούν να ρυθμιστούν εξατομικευμένα για κάθε ασθενή. Συγκεκριμένα, η τιμή κατώφλιου του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης (glucose ROC) κυμαίνεται μεταξύ 1.8 mg/dl-min και 3 mg/dl-min , ενώ η μέγιστη τιμή του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης μεταξύ 2 mg/dl-min και 5 mg/dl-min . Το κατώφλι γλυκόζης ορίζεται στο διάστημα ($150-220 \text{ mg/dl}$) και το κατώφλι της επιτάχυνσης της γλυκόζης στο ($0.4-0.8 \text{ mg/dl per min}^2$). Επιπλέον, απαιτείται οι τιμές γλυκόζης να αυξάνονται μονοτονικά. Αυτή η απαίτηση του αλγορίθμου, σχεδιάστηκε προκειμένου να ελαχιστοποιούνται τα στοιχεία θορύβου. Επίσης, προκειμένου να περιοριστούν στο ελάχιστο δυνατό οι λανθασμένες ανιχνεύσεις γεύματος, ο αλγόριθμος δεν επιτρέπει την ανίχνευση γεύματος 15-20 λεπτά νωρίτερα από το αναμενόμενο, ενώ αποτρέπει την ανίχνευση γεύματος κατά τη διάρκεια της νύχτας. Αυτή η ρύθμιση όμως μπορεί να προσαρμοστεί στον τρόπο ζωής του ατόμου.
 4. Σε αυτό το σημείο, εφαρμόζεται ένας αλγόριθμος ψηφοφορίας προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα bolus έγχυσης ινσουλίνης χωρίς να υπάρχει παρουσία γεύματος. Συγκεκριμένα, ανίχνευσης γεύματος θα πραγματοποιηθεί μόνο εάν δύο από τις τρεις συνθήκες ανίχνευσης γεύματος (ή τρεις από τις τέσσερις) ικανοποιούνται ταυτόχρονα και ανιχνεύουν κάθε φορά γεύμα στο ίδιο χρονικό παράθυρο 5-λεπτών.
 5. Τέλος, ο ελεγκτής γλυκόζης θα λάβει έναν συναγερμό γεύματος ή/και ο αλγόριθμος θα επανεκκινηθεί καθώς αναμένεται η λήψη της επόμενης τιμής γλυκόζης.

Η ρύθμιση παραμέτρων του συγκεκριμένου αλγόριθμου πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα ασθενών, που δεν χορήγησαν στον εαυτό τους bolus δόσεις ινσουλίνης. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα, ο αλγόριθμος να παρουσιάζει αυξημένη ευαισθησία στις περιπτώσεις γεύματος και στην ταχύτερη ανίχνευση αυτών των περιπτώσεων. Η αποτελεσματικότητα του αλγορίθμου κρίθηκε στα δεδομένα 17 πραγματικών ασθενών, τα οποία περιελάμβαναν μεμονωμένα γεύματα και όχι ολόκληρες ακολουθίες με πολλαπλά γεύματα. Με άλλα λόγια, στόχο του αλγορίθμου αποτελούσε η ανίχνευση 17 πρωινών γευμάτων. Ο αλγόριθμος πέτυχε μέσο χρόνο ανίχνευσης γεύματος 32 min και μέση αύξηση της συγκέντρωσης γλυκόζης του αίματος 21mg/dl με τυπική απόκλιση 9mg/dl χρησιμοποιώντας το σχήμα ψηφοφορίας που απαιτεί την ικανοποίηση τριών εκ των τεσσάρων κριτηρίων. Η χρήση του σχήματος ψηφοφορίας που απαιτεί την ικανοποίηση δύο εκ των τριών κριτηρίων έδωσε ελαφρώς καλύτερα αποτελέσματα, καθώς πέτυχε μέσο χρόνο ανίχνευσης γεύματος 30 min και μέση αύξηση της συγκέντρωσης γλυκόζης του αίματος 15 mg/dl με τυπική απόκλιση 10 mg/dl. Τα ποσοστά ανίχνευσης γεύματος, προτού παρουσιαστεί αύξηση των επιπέδων γλυκόζης κατά 40 mg/dl, ήταν 100%, 94% 100% και 94% για τη μέθοδο των αφιλτράριστων δεδομένων τριών σημείων, τη μέθοδο που περιλαμβάνει αποκλειστικά φίλτρο Kalman, τη μέθοδο που συνδυάζει τις δύο, και για τη μέθοδο που χρησιμοποιεί τη δεύτερη παράγωγο της γλυκόζης, αντίστοιχα. Μεταβάλλοντας την οριακή τιμή αύξησης στα 30 mg/dl τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 94%, 59%, 100% και 94%.

Περίπου έναν χρόνο αργότερα, ο Lee και η ομάδα του [36] δημοσίευσαν και εκείνοι με τη σειρά τους έναν Data-Driven αλγόριθμο ανίχνευσης γεύματος, ο οποίος βασιζόταν στη χρήση βασικού φίλτρου Kalman. Ο αλγόριθμος αυτός ενσωματώθηκε στη διάταξη του τεχνητού παγκρέατος ώστε να λειτουργεί παράλληλα με τον ελεγκτή γλυκόζης για την επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου. Επιπλέον, ο συγκεκριμένος αλγόριθμος εισήγαγε και τη δυνατότητα εκτίμησης της περιεκτικότητας του ανιχνευόμενου μη-ανακοινωμένου γεύματος σε υδατάνθρακες, χρησιμοποιώντας ένα φίλτρο πεπερασμένων παλμών (Finite Impulse Response Filter). Συγκεκριμένα ο αλγόριθμος χρησιμοποιούσε ένα φίλτρο Kalman τριών καταστάσεων, με σκοπό την εκτίμηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης, καθώς και της πρώτης και δεύτερης παραγώγου της γλυκόζης. Επιπλέον, το φίλτρο Kalman χρησιμοποιείται για αποθορυβοποίηση της μέτρησης γλυκόζης, πριν αυτή δοθεί ως είσοδος στον ελεγκτή γλυκόζης. Συνεπώς η έξοδος του φίλτρου Kalman σε μια (διακριτή) χρονική στιγμή k περιέχει τις εκτιμήσεις των παραπάνω μεταβλητών κατάστασης και αποτελεί ουσιαστικά ένα διάνυσμα της μορφής $\hat{x}_{k|k} = [\hat{y}_{k|k}^f \ \widehat{\Delta y}_{k|k}^f \ \widehat{\Delta^2 y}_{k|k}^f]$. Οι εκτιμήσεις της πρώτης και δεύτερης παραγώγου της γλυκόζης χρησιμοποιούνταν τόσο για την ανίχνευση γεύματος όσο και για την εκτίμηση της περιεκτικότητας του ανιχνευόμενου γεύματος. Αναλυτικότερα, προκειμένου να πραγματοποιηθεί η ανίχνευση ενός γεύματος από τον συγκεκριμένο αλγόριθμο πρέπει να ικανοποιείται μία από τις παρακάτω συνθήκες (οι μετρήσεις γλυκόζης εφαρμόστηκε δειγματοληψία 5min) :

- $\widehat{\Delta y}_k^f \geq 1.2$ και $\widehat{\Delta^2 y}_{k-1}^f < 0.45$ και $\widehat{\Delta^2 y}_k^f \geq 0.45$
- $\widehat{\Delta y}_k^f \geq 1.5$ και $\widehat{\Delta^2 y}_k^f \geq 0.45$

Για την αξιολόγηση του αλγορίθμου χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα προσομοίωσης 3 ημερών. Κάθε ημέρα περιείχε 3 γεύματα με συγκεκριμένες περιεκτικότητες σε υδατάνθρακα, σε συγκεκριμένες ώρες της ημέρας. Ο αλγόριθμος κατάφερε να τα ανιχνεύσει όλα, χωρίς να υποδείξει κανένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα ανίχνευσης. Το μέσο χρονικό διάστημα ανίχνευσης του γεύματος, από τη στιγμή που ξεκίνησε η κατανάλωση του (Meal Onset), ήταν 35 ± 8.2 min.

Λίγο αργότερα, ο Lee και η ομάδα του [37], πρότειναν μια βελτιωμένη έκδοση του αλγορίθμου ανίχνευσης γεύματος που υλοποίησαν στο [36]. Όπως και ο προηγούμενος, έτσι και αυτός βασιζόταν στη χρήση βασικού φίλτρου Kalman και ενώ παράλληλα βελτιώθηκε η διαδικασία υπολογισμού της απαιτούμενης bolus δόσης ινσουλίνης που πρέπει να χορηγηθεί στον ασθενή, μέσω της αντλίας έγχυσης ινσουλίνης, και συνεπώς η έμμεση εκτίμηση της περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες του μη-ανακοινωμένου γεύματος που ανιχνεύεται. Αναλυτικότερα, ο προτεινόμενος αλγόριθμος βασίζεται σε συνεχείς παρατηρήσεις της πρώτης και δεύτερης παραγώγου της γλυκόζης προκειμένου να παραχθεί μια σειρά παλμικών αποκρίσεων που σχετίζονται με γεύμα. Με άλλα λόγια, οι παλμικές αποκρίσεις γεύματος εμφανίζονται όταν ικανοποιούνται συγκεκριμένες συνθήκες που οφείλονται στην κατανάλωση γεύματος. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να τονισθεί το γεγονός ότι ένα μεμονωμένο γεύμα παράγει πολλαπλές παλμικές αποκρίσεις. Τα γεύματα διαχωρίζονται στη συγκεκριμένη δημοσίευση με τον ακόλουθο τρόπο: Το άθροισμα 15 παλμικών αποκρίσεων γεύματος σε χρονικό διάστημα 30 λεπτών αντιστοιχεί σε ένα γεύμα. Ο αλγόριθμος στη συνέχεια αντιστοιχίζει τις παλμικές αποκρίσεις γεύματος (meal impulses) σε γραμμάρια υδατανθράκων, μέσω μιας εξατομικευμένης κλίμακας για τον κάθε ασθενή.

Συγκεντρωτικά ο αλγόριθμος ανίχνευσης και εκτίμησης γεύματος που προτάθηκε λειτουργεί ως εξής:

- **Βήμα 1^ο** : Ανίχνευση γεύματος χρησιμοποιώντας τις εκτιμήσεις της πρώτης και δεύτερης παραγώγου της γλυκόζης που παρέχει το βασικό φίλτρο Kalman.
Οι παράμετροι του αλγορίθμου στο κομμάτι της ανίχνευσης του γεύματος ρυθμίστηκαν με βάση το γεγονός ότι ένα καθημερινό γεύμα παράγει εκτιμήσεις του ρυθμού μεταβολής της γλυκόζης $\Delta\hat{g}$ που κυμαίνονται μεταξύ 0-2 mg/dl min καθώς και εκτιμήσεις της δεύτερης παραγώγου γλυκόζης $\Delta^2\hat{g}$ που βρίσκονται μεταξύ 0-0.02 mg/dl min². Όταν καταναλώνεται γεύμα τα $\Delta\hat{g}$, $\Delta^2\hat{g}$ ξεπερνούν το 0 ενώ οι μέγιστες τιμές που λαμβάνουν σχετίζονται με το μέγεθος του γεύματος που ανιχνεύεται. Τα μεγέθη των meal impulses καθώς και οι τιμές κατωφλίου ρυθμίστηκαν βάση μελέτης προσομοίωσης που περιλάμβανε 20 εικονικούς (*in silico*) ασθενείς.
- **Βήμα 2^ο** : Ορισμός επιπλέον κριτηρίου για την ανίχνευση γεύματος. Το επιπλέον κριτήριο είναι το ακόλουθο: Όταν οι τιμές των $\Delta\hat{g}$, $\Delta^2\hat{g}$ συναντιούνται πραγματοποιείται ανίχνευση γεύματος. Αυτό το κριτήριο είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για τον εντοπισμό γευμάτων, σε περιπτώσεις καθυστερημένης απόκριση σε αυτά, καθώς και σε περιπτώσεις γευμάτων μεγάλου μεγέθους.
- **Βήμα 3^ο** : Διαδικασία ενίσχυσης των meal impulses
- **Βήμα 4^ο** : Προσαρμογές παραμέτρων ανάλογα με την ευαισθησία του ασθενή στην ινσουλίνη. Ασθενείς με χαμηλή ευαισθησία στην ινσουλίνη, χρειάζονται μεγαλύτερες bolus δόσεις ινσουλίνης σε σχέση με ασθενείς με υψηλή ευαισθησία στην ινσουλίνη, οι μπορούν επιτύχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, ακόμη και με τη χρήση του ελεγκτή γλυκόζης.
- **Βήμα 5^ο** : Οι παλμικές αποκρίσεις γεύματος, για ένα αυστηρά ορισμένο χρονικό διάστημα ώστε να σχετίζονται με μεμονωμένο γεύμα, μετατρέπονται σε γραμμάρια υδατανθράκων.

Όπως έχει ήδη τονισθεί, η κατανάλωση γεύματος χωρίς να ανακοινωθεί από τον ασθενή, καθιστά τον αυτόματο γλυκαιμικό έλεγχο ως μια ιδιαίτερα δύσκολη διαδικασία. Παρόλα αυτά, εφόσον είναι γνωστό ότι τα γεύματα καταναλώνονται κυρίως σε διακριτές χρονικές στιγμές, ανάμεσα στις οποίες παρεμβάλλονται μικρότερα ή μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα νηστείας, τα γεύματα μπορούν να αντιμετωπισθούν ως ξεχωριστά γεγονότα. Με βάση αυτή την υπόθεση ο Cameron και η ομάδα του

[38] παρουσίασαν το 2011 τη μελέτη τους, σκοπός της οποίας ήταν η εξαγωγή πιθανοτήτων σχετικά με την ύπαρξη διακριτού γεύματος ή όχι, χωρίς να λαμβάνεται υπόψιν το καθημερινό μοτίβο που ακολουθούν τα γεύματα. Χρησιμοποιώντας αυτές τις πιθανότητες, ο ελεγκτής γλυκόζης μπορεί να προβλέψει πότε τα γεύματα είναι πιο πιθανό να συμβούν, και κατά συνέπεια ο αυτόματος γλυκαιμικός έλεγχος χαρακτηρίζεται ως πιο εύρωστος. Με άλλα λόγια, κατασκευάστηκε ένα μοντέλο πιθανοτήτων το οποίο προβλέπει την ύπαρξη γεύματος και συνεπώς μπορεί έμμεσα να ανιχνεύσει ένα μη ανακοινωμένο γεύμα. Περιληπτικά, η μέθοδος πρόβλεψης των γευμάτων βασίζεται στην πιθανότητα κατανάλωσης γεύματος η οποία εκφράζεται ως συνάρτηση του χρόνου από τα προηγούμενα γεύματα. Η μοντελοποίηση των γευμάτων γίνεται ως εξής: τα γεύματα αποτελούν ξεχωριστά γεγονότα που συμβαίνουν σε μία περίοδο δειγματοληψίας (T_s), ενώ η μοντελοποίηση του γεγονότος ότι τα γεύματα συμβαίνουν μόνο όταν ο ασθενής είναι ξύπνιος πραγματοποιείται σύμφωνα με τη συνάρτηση πιθανότητας $\Gamma(k) = \Gamma_d * T_s$, αν ο ασθενής είναι ξύπνιος και το ακέραιο πηλίκο του χρονικού βήματος k με την περίοδο της δειγματοληψίας είναι μηδέν ($k \bmod T_s = 0$) ή την $\Gamma(k) = 0$, σε κάθε άλλη περίπτωση. Τα γεύματα ξεκινούν μόνο ανά T_s χρονικά βήματα, και ως Γ_d συμβολίζουμε την πιθανότητα γεύματος σε δεδομένη περίοδο δειγματοληψίας, όταν δεν έχουν γίνει γεύματα στο κοντινό παρελθόν. Η $\Gamma(k)$ πολλαπλασιάζεται με έναν συντελεστή ποινής για παρελθοντικά γεύματα καθώς τα προσφάτως παρελθοντικά γεύματα αναστέλλουν τα γεύματα στο παρόν. Με τη συγκεκριμένη τεχνική, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός φυσιολογικών ορίων, καθώς οι διαταραχές γεύματος μπορούσαν να προβλεφθούν.

Το 2017 αναπτύχθηκε ένας ακόμη data-driven αλγόριθμος ανίχνευσης γεύματος από τον Samadi και την ομάδα του [39]. Ο συγκεκριμένος αλγόριθμος ανιχνεύει την κατανάλωση ενός γεύματος και εκτιμά την περιεκτικότητα του σε υδατάνθρακες, με σκοπό την εκτίμηση της απαιτούμενης bolus δόσης ινσουλίνης για το συγκεκριμένο γεύμα. Αναλυτικότερα, χρησιμοποιώντας ποιοτική αναπαράσταση του φιλτραρισμένου σήματος που λαμβάνεται από τη ΔΣΜΓ, αναγνωρίζεται μια χρονική περίοδος ως σχετιζόμενη με γεύμα και στη συνέχεια της αποδίδεται η «ετικέτα» σημαία γεύματος (meal flag). Σε κάθε χρονικό βήμα κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου, ένα ασαφές σύστημα (fuzzy system) εκτιμά την ποσότητα των υδατανθράκων του γεύματος. Ο εκτιμητής μεγέθους του γεύματος χρησιμοποιεί τόσο τα δεδομένα από τον αισθητήρα γλυκόζης όσο και δεδομένα ινσουλίνης. Η γευματική δόση ινσουλίνης καθορίζεται από την εκτιμώμενη ποσότητα υδατανθράκων όπως και σε όλους τους σχετικούς αλγόριθμους που εξετάστηκαν μέχρι αυτό το σημείο. Επίσης ο αλγόριθμος δεν μεταβάλλει το βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης. Πιο συγκεκριμένα, στο πλαίσιο του αλγόριθμου ανίχνευσης γεύματος που προτάθηκε, χρησιμοποιείται φίλτρο κύματος (wavelet filter) προκειμένου να πραγματοποιηθεί αποθορυβοποίηση του σήματος που λαμβάνεται από τη ΔΣΜΓ, που έχει ως αποτέλεσμα την ευκολότερη παρατήρηση των μεταβολών στη συγκέντρωση γλυκόζης που προκαλούν τα γεύματα. Στη συνέχεια από το φιλτραρισμένο σήμα θα πρέπει να εξαχθούν χαρακτηριστικά που θα χρησιμοποιηθούν για την εκπαίδευση του συστήματος γνώσης, σχετικά με την αναγνώριση γεύματος. Αυτή η εξαγωγή χαρακτηριστικών γίνεται με ποιοτική ανάλυση των δεδομένων χρονοσειράς. Ο αλγόριθμος αποτελείται από 3 βήματα:

1. Αρχικοποίηση παραμέτρων και απενεργοποίηση του meal-flag.

2. Έλεγχος της κατάστασης του meal flag. Αν δεν υπάρχει meal flag, ελέγχεται αν ικανοποιούνται τα κριτήρια (επιτάχυνση φιλτραρισμένου σήματος γλυκόζης) για meal flag. Αν ικανοποιούνται τότε γίνεται ενεργοποίηση του meal flag, ενώ αν δεν ικανοποιούνται επιστρέφει στο πρώτο βήμα στο επόμενο χρονικό βήμα. Αν το meal flag είναι ενεργοποιημένο τότε ο αλγόριθμος προχωράει στην εκτίμηση της ποσότητας των υδατανθράκων.

3. Εκτίμηση ποσότητας υδατανθράκων και επιστροφή στο βήμα 1.

Η αξιολόγηση του αλγορίθμου έγινε σε δεδομένα 30 *in-silico* ασθενών του προσομοιωτή UVa / Padova. Για το σύνολο των δεδομένων αξιολόγησης, η ευαισθησία του αλγορίθμου ήταν 91,3%, και ο ρυθμός των ψευδών θετικών αποτελεσμάτων 9,3%. Το απόλυτο σφάλμα στην εκτίμηση CHO ήταν 23,1%, ενώ η μέση τιμή της γλυκόζης στο αίμα ήταν 142 mg / dl και η συγκέντρωση γλυκόζης παρέμεινε στο εύρος 70 έως 180 mg / dl για το 76,8% της χρονικής διάρκειας της προσομοίωσης.

Τον επόμενο χρόνο, ο Samadi και η ομάδα του [40] δημοσίευσαν έναν βελτιωμένο αλγόριθμο ανίχνευσης γεύματος και υπολογισμού της ποσότητας του, που βασίστηκε σε μεγάλο βαθμό σε αυτόν που εξετάστηκε προηγουμένως. Αναλυτικότερα, τα γεύματα εντοπίζονται με βάση τις ποσοτικές μεταβλητές που περιγράφουν τις εναλλαγές στις μετρήσεις γλυκόζης που παρέχει η ΔΣΜΓ και η περιεκτικότητα του γεύματος σε υδατάνθρακες εκτιμάται από ένα ασαφές σύστημα και πάλι, που χρησιμοποιεί δεδομένα γλυκόζης και ινσουλίνης, όπως ακριβώς και στην προηγούμενη περίπτωση [39]. Στη συνέχεια η bolus δόση ινσουλίνης υπολογίζεται σύμφωνα με το λόγο της ινσουλίνης προς τον αριθμό των υδατανθράκων. Η διαφοροποίηση του συγκεκριμένου αλγορίθμου εντοπίζεται στο γεγονός ότι παρέχει στο σύστημα τη δυνατότητα επανεκτίμησης της περιεκτικότητας του γεύματος σε υδατάνθρακες, λαμβάνοντας υπόψιν πληροφορίες σχετικές με τον ύπνο, τη φυσική δραστηριότητα και την πιθανότητα υπογλυκαιμικού επεισοδίου, πριν λάβει την απόφαση για τη ποσότητα της bolus έγχυσης ινσουλίνης. Ο αλγόριθμος αξιολογήθηκε σε δεδομένα 11 πραγματικών ασθενών, που περιλάμβαναν 117 γεύματα. Η ευαισθησία του αλγορίθμου ήταν 93,5 % για τα κύρια γεύματα και 68% για γεύματα τύπου σνακ. Περίπου το 21% των λανθασμένων αποτελεσμάτων ήταν τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Ρύθμιση μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης με τεχνικές Μηχανικής Μάθησης/Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων

Η ανίχνευση της διαταραχής λόγω γεύματος καθώς και η πρόβλεψη των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης του ασθενούς με ΣΔ αποτελεί μια σημαντική πρόκληση, αφού η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ύστερα από την κατανάλωση γεύματος διαφέρει σημαντικά από άτομο σε άτομο (inter-variability). Επίσης, ακόμη και στο ίδιο άτομο, παρατηρούνται διαφοροποιήσεις στο πόσο αυξάνεται η γλυκόζη μεταγευματικά, σε διαφορετικές χρονικές στιγμές (intra-variability). Η κατανόηση των παραγόντων που ευθύνονται για το inter-variability και intra-variability στις αποκρίσεις των γευμάτων αποτελεί το κλειδί για το σχεδιασμό αλγορίθμων που στοχεύουν στην πρόβλεψη των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης. Για το λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια υπάρχει μια έντονη ροπή προς τη χρήση τεχνικών μηχανικής μάθησης (Machine Learning) για τον έλεγχο των επιπέδων της μεταγευματικής γλυκόζης των ασθενών με ΣΔ, καθώς αυτές οι τεχνικές παρέχουν βελτιωμένες και εξατομικευμένες προβλέψεις γλυκόζης. Σε αυτό το πνεύμα, σχεδιάστηκαν διάφοροι αλγόριθμοι πρόβλεψης των επιπέδων γλυκόζης που βασίζονται σε διάφορες τεχνικές μηχανικής μάθησης, που προσπαθούσαν να συσχετίσουν τα γεύματα του ασθενούς με τις παρατηρούμενες μετρήσεις γλυκόζης [41] [42]. Οι αλγόριθμοι πρόβλεψης γλυκόζης που βασίζονται σε τεχνικές μηχανικής μάθησης μπορεί να είναι πιο αποδοτικοί από τους αντίστοιχους αλγορίθμους που βασίζονται σε μαθηματικά μοντέλα, καθώς λαμβάνουν υπόψιν τους παράγοντες που μπορούν να προβλέψουν τα μελλοντικά επίπεδα γλυκόζης [43] [59]. Αν και δεν αποτελούν κλασικούς αλγορίθμους ανίχνευσης γεύματος με την έννοια της ταξινόμησης των χρονικών στιγμών ως σχετιζόμενες με γεύμα ή όχι, παρέχουν σημαντικές ενδείξεις πως αλγόριθμοι ανίχνευσης γεύματος που βασίζονται στη μηχανική μάθηση μπορεί να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί.

Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί πως τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα που επιστρατεύονται κατά την υλοποίηση των αλγορίθμων μηχανικής μάθησης, φαίνεται να παρέχουν αξιόλογες προβλέψεις, και βρίσκουν ιδιαίτερη εφαρμογή σε ένα μεγάλο φάσμα προβλημάτων της βιοϊατρικής μηχανικής [56][57][61][63].

3.2.2 Αλγόριθμοι ανίχνευσης διαταραχών γεύματος που βασίζονται σε μαθηματική μοντελοποίηση (Model-Based Meal Detection Algorithms)

Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει αλγορίθμους ανίχνευσης γεύματος οι οποίοι βασίζονται σχεδόν αποκλειστικά σε τεχνικές της θεωρίας ελέγχου. Σε αντίθεση με τους Data-Driven αλγορίθμους ανίχνευσης γεύματος, πραγματοποιείται μαθηματική μοντελοποίηση των επιμέρους μεταβλητών, που σχετίζονται με την κατανάλωση γεύματος, με βάση τη μέθοδο των διαμερισματικών μοντέλων. Διαφορικές εξισώσεις και περιγράφονται από τις εξισώσεις του Bergman [44] ή/και του Honouka [45], οι οποίες παρέχουν μια μαθηματική περιγραφή του συστήματος μεταβολισμού γλυκόζης-ινσουλίνης. Αναλυτικότερα, οι συγκεκριμένοι αλγόριθμοι λειτουργούν παράλληλα με τον ελεγκτή γλυκόζης και πραγματοποιούν εκτίμηση των μεταβλητών κατάστασης του συστήματος που συνδέονται με την κατανάλωση γεύματος (π.χ. ρυθμό μεταβολής γλυκόζης πλάσματος), είτε με τη χρήση γραμμικών φίλτρων Kalman είτε συχνότερα με επεκτάσεις του βασικού φίλτρου Kalman.

Το 2009, ο Cameron και η ομάδα του, παρουσίασαν έναν αλγόριθμο ανίχνευσης γεύματος, που βασίζεται σε μια πιθανοτική μέθοδο, η οποία ανανεώνει τις εκτιμήσεις της ενώ ταυτόχρονα παρέχει και τους συντελεστές αβεβαιότητας για τις εκτιμήσεις αυτές. Η μέθοδος αυτή ανιχνεύει την κατανάλωση ή μη του γεύματος καθώς και τη συνολική εμφάνιση γλυκόζης λόγω του γεύματος. Ο αλγόριθμος λειτουργεί σε τρεις φάσεις. Αρχικά, συγκρίνει το σήμα από τη ΔΣΜΓ με προβλέψεις που δηλώνουν πως δεν υπάρχει γεύμα. Οι προβλέψεις αυτές γίνονται από ένα απλό μοντέλο ινσουλίνης-γλυκόζης. Πρακτικά, μοντελοποιήθηκε ο ρυθμός μεταβολής της υποδόριας γλυκόζης ως εξαρτώμενος αποκλειστικά από τη δράση της ινσουλίνης και της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης ενώ η περίοδος δειγματοληψίας ορίστηκε στο 1 min. Οι διαφοροποιήσεις μεταξύ των προβλέψεων και των πραγματικών μετρήσεων γλυκόζης παρέχουν όλη την πληροφορία του γεύματος. Στη συνέχεια δοκιμάζονται διάφορα πιθανά σχήματα γεύματος και πιθανές χρονικές στιγμές έναρξης του και εξάγονται οι σχετικές τους πιθανότητες, ανάλογα με το πόσο εξηγούν τη διαφοροποίηση που παρατηρήθηκε, και τελικά επιλέγεται το σχήμα γεύματος με το μεγαλύτερο μέτρο πιθανότητας. Μέσω σύγκρισης και συνδυασμού, των πιθανών σχημάτων γεύματος, πραγματοποιείται η ανίχνευση γεύματος καθώς και η εκτίμηση της αύξησης της γλυκόζης λόγω του γεύματος. Η αξιολόγηση του αλγορίθμου έγινε τόσο σε συνδυασμό με ελεγκτή γλυκόζης όσο και ξεχωριστά. Σε συνεργασία με το ελεγκτή γλυκόζης, επιτεύχθηκε μέση γλυκόζη αίματος 132-127mg/dl κατά τη διάρκεια 1.5 ημέρας ελέγχου χωρίς αυξημένες υπεργλυκαιμίες. Ξεχωριστά ο αλγόριθμος αξιολογήθηκε σε 99 in-silico περιπτώσεις, και κατάφερε να ανιχνεύσει τα γεύματα που προκάλεσαν συνολική εμφάνιση γλυκόζης άνω των 100 mg/dl, με αποτέλεσμα πολλά μικρότερα γεύματα να μην γίνονταν αντιληπτά από τον αλγόριθμο.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί οι ελεγκτές γλυκόζης θα πρέπει να εκτιμούν με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια τα μελλοντικά επίπεδα γλυκόζης πριν επιτρέψουν της έγχυση ινσουλίνης στο σώμα, καθώς η επίδραση της ινσουλίνης είναι παρατεταμένη, μη αναστρέψιμη, και σε κάποιες περιπτώσεις έως και θανατηφόρα. Η κατανάλωση γευμάτων περιπλέκει ιδιαίτερα τη διαδικασία του γλυκαιμικού ελέγχου με «τεχνητό πάγκρεας», καθώς οι διαταραχές που προκαλούν στο σύστημα, τα γεύματα που καταναλώνονται, είναι μεγάλες και εξαιρετικά ταχείες. Ωστόσο, όταν το μέγεθος και η χρονική στιγμή κατανάλωσης του γεύματος είναι γνωστά, τότε η επίδραση του στα επίπεδα της γλυκόζης, μπορεί να

χαρακτηριστεί ως προβλέψιμη. Ακριβώς το γεγονός αυτό εκμεταλλεύτηκαν, ο Cameron και η ομάδα του [47] και το 2010 παρουσίασαν έναν προβλεπτικό αλγόριθμο, ο οποίος ενσωματώνει τη διαδικασία της ανίχνευσης γεύματος και της εκτίμησης του μεγέθους του, στη διαδικασία πρόβλεψης των μελλοντικών επιπέδων γλυκόζης. Ο αλγόριθμος χρησιμοποιεί ανιχνευτή σφάλματος πολλαπλών υποθέσεων, προκειμένου να αναγνωρίζει τις περιπτώσεις γεύματος ενώ χρησιμοποιεί και γραμμικό φίλτρο Kalman για να εκτιμά την ποσότητα των υδατανθράκων του γεύματος. Ο αλγόριθμος χρησιμοποιεί ένα γραμμικό μοντέλο για να περιγράψει τις βασικές δυναμικές εξισώσεις που χαρακτηρίζουν τη γλυκόζη του αίματος. Το μοντέλο αποτελείται από τις εξισώσεις κατάστασης:

$$\mathbf{x}(\mathbf{k} + 1) = \mathbf{A}\mathbf{x}(\mathbf{k}) + \mathbf{B}\mathbf{u}(\mathbf{k}) + \mathbf{v}(\mathbf{k}) \quad (3.1)$$

$$\mathbf{y}(\mathbf{k}) = \mathbf{C}\mathbf{x}(\mathbf{k}) + \mathbf{w}(\mathbf{k}) \quad (3.2)$$

$$\mathbf{z}(\mathbf{k}) = \mathbf{F} \mathbf{x}(\mathbf{k}) \quad (3.3)$$

ώστε να ενημερώνει τη μεταβλητή κατάστασης $\mathbf{x}(\mathbf{k})$, να υπολογίζει τις μετρήσεις του αισθητήρα $\mathbf{y}(\mathbf{k})$ και να εξάγει τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος $\mathbf{z}(\mathbf{k})$. Το φίλτρο Kalman παρέχει εκτιμήσεις της μεταβλητής κατάστασης καθώς και εκτιμήσεις της συνδιακύμανσης της. Βάσει αυτών των εκτιμήσεων, γίνεται η πρόβλεψη των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Η πληροφορία του γεύματος εισάγεται στο μοντέλο, υποθέτοντας πολλαπλά γεύματα, το κάθε ένα από τα οποία έχει σχήμα, στιγμή έναρξης και μέγεθος. Στόχος του αλγορίθμου είναι η ανίχνευση της χρονικής στιγμής που ξενικά το γεύμα, ο αριθμός των γευμάτων αλλά και η εκτίμηση της ποσότητας των υδατανθράκων που περιέχει. Τα διαφορετικά μοντέλα που δημιουργούνται χαρακτηρίζονται ως υποθέσεις και κάθε υπόθεση ελέγχεται στο πόσο καλά ταιριάζει με τα δεδομένα της ΔΣΜΓ. Με αυτόν τον τρόπο επιλέγεται το βέλτιστο μοντέλο σε κάθε περίπτωση. Ο αλγόριθμος αξιολογήθηκε σε εικονικούς ασθενείς και ανίχνευσε τα μεσαία μεγέθους γεύματα σε 29 λεπτά ενώ τα μεγαλύτερα σε 27 λεπτά από την έναρξη τους.

Περίπου 5 χρόνια αργότερα, ο Chen και η ομάδα του [48], ανέπτυξαν έναν αλγόριθμο ανίχνευσης της χρονικής στιγμής που πραγματοποιείται ένα άγνωστο για τον ελεγκτή γλυκόζης γεύμα, ο οποίος χρησιμοποιεί ένα γραμμικοποιημένο μοντέλο φυσιολογίας ώστε να αντιλαμβάνεται ένα σταθερό ρυθμό ψευδών συναγευμάτων (Constant False Alarm Rate ή CFAR). Ο CFAR αλγόριθμος ανίχνευσης γεύματος χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια (bin-counting) ευριστική συνάρτηση η οποία μετράει τον αριθμό των αποφάσεων που παράγονται σε κάθε χρονικό βήμα χρησιμοποιώντας στατιστικές τεχνικές (dual parameter-invariant statistics). Όπως αναφέρθηκε ήδη, το απλοποιημένο γραμμικό μοντέλο γλυκόζης-ινσουλίνης που βασίζεται στο μοντέλο Bergman χρησιμοποιήθηκε για το σχεδιασμό του αλγορίθμου και με βάση αυτό εξήχθησαν οι εξισώσεις κατάστασης σύμφωνα με τις κλασικές τεχνικές της θεωρίας ελέγχου. Συγκεκριμένα, συνδυάζοντας τις διαφορικές εξισώσεις του μοντέλου Bergman, σχηματίζεται ένα γραμμικό σύστημα 5^{ης} τάξης το οποίο περιγράφει την κινητική γλυκόζης-ινσουλίνης δεδομένων των εισόδων της ποσότητας υδατανθράκων του γεύματος και της υποδόριας ινσουλίνης που χορηγείται. Οι εξισώσεις κατάστασης διακριτού χρόνου για τις εξόδους του συστήματος είναι της γνωστής μορφής $\mathbf{y} = \mathbf{F} \boldsymbol{\theta} + \mathbf{G}\mathbf{u} + \boldsymbol{\sigma}\mathbf{n}$. Ο CFAR αλγόριθμος ανίχνευσης χρησιμοποιεί την τεχνική του μετατοπιζόμενου χρονικού παραθύρου (sliding window). Αναλυτικότερα, ορίζεται ως \mathbf{w}_i ο κρίσιμος χρόνος παραθύρου που καθορίζει τον μέγιστο αριθμό χρονικών βημάτων που είναι διαθέσιμα από παρελθοντικά δεδομένα. Σε κάθε χρονικό βήμα, ο ανιχνευτής λαμβάνει ένα διάνυσμα παρελθοντικών μετρήσεων T στοιχείων, $\mathbf{y} \in \mathbf{R}^T$, και τις εισόδους bolus ινσουλίνης εντός του χρονικού διαστήματος \mathbf{w}_i . Αρχικά, ο CFAR υποθέτει ότι ένα γεύμα συνέβη \mathbf{w}_a χρονικά βήματα πριν από την τρέχουσα χρονική στιγμή όπου \mathbf{w}_a σταθερή παράμετρος. Ο αλγόριθμος κάνει δύο υποθέσεις: ένα γεύμα έγινε πράγματι σε ένα χρονικό παράθυρο γύρω από την υποτιθέμενη ώρα γεύματος (H_0) ή το γεύμα έγινε σε ένα προηγούμενο χρονικό παράθυρο από ότι το

H0,(H1). Τέλος χρησιμοποιούνται στατιστικά μεγέθη για την λήψη της απόφασης σχετικά με το παράθυρο ανίχνευσης που εξηγεί καλύτερα τις μετρήσεις γλυκόζης. Ο αλγόριθμος αξιολογήθηκε σε 10.000 εικονικούς ασθενείς και πέτυχε ακρίβεια ανίχνευσης 99.6% και μόλις 1.4% ρυθμό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

Το ίδιο έτος, παρουσιάστηκε ένας ακόμη αλγόριθμος ανίχνευσης γεύματος από τους Xie και Wang [49]. Ο αλγόριθμος που αναπτύχθηκε βασίζεται επίσης σε ένα γραμμικό μοντέλο που περιγράφει την κινητική της γλυκόζης-ινσουλίνης. Η προσέγγιση του συγκεκριμένου αλγορίθμου βασίζεται σε μια τεχνική της θεωρίας ελέγχου που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση και εκτίμηση μιας άγνωστης εισόδου σε ένα σύστημα. Η τεχνική αυτή ονομάζεται *maneuvering targets*. Συγκεκριμένα, για το κομμάτι της εκτίμησης, χρησιμοποιήθηκε φίλτρο Kalman στον συγκεκριμένο αλγόριθμο. Αυτό το φίλτρο λειτουργεί σε κατάσταση «ηρεμίας» απουσίας *maneuver*. Μόλις εντοπιστεί ένα *maneuver*, προστίθενται νέες μεταβλητές κατάστασης και εκτιμώνται από το φίλτρο Kalman, έως ότου να τερματιστεί η ανίχνευση *maneuver*. Έπειτα το μοντέλο επανέρχεται στην κατάσταση ηρεμίας. Συνεπώς, όταν λείπουν οι πληροφορίες του γεύματος, ο αλγόριθμος λαμβάνει την πραγματική τιμή της γλυκόζης στο αίμα, σύμφωνα με τις εξισώσεις του μοντέλου στο οποίο βασίζεται, και το ορίζει σαν *maneuver target* και εντάσσεται στο διάνυσμα των μεταβλητών κατάστασης. Μόλις εντοπιστεί, το άγνωστο για τον ελεγκτή, γεύμα με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να εκτιμηθεί και η περιεκτικότητα του σε υδατάνθρακες. Η αξιολόγηση του αλγορίθμου πραγματοποιήθηκε με χρήση του προσομοιωτή UVa/Padova. Ο αλγόριθμος παρουσίασε 95% ακρίβεια στο κομμάτι της ανίχνευσης γεύματος ενώ η πιθανότητα να ανιχνεύσει γεύμα ενώ δεν υπάρχει ήταν 17%.

Πολύ συχνά όμως τα υπό μελέτη συστήματα είναι μη-γραμμικά και χαρακτηρίζονται από υψηλή πολυπλοκότητα, όπως ακριβώς το σύστημα γλυκόζης-ινσουλίνης. Οι εξισώσεις κατάστασης του εν λόγω συστήματος διακριτού χρόνου (όταν βασίζεται σε κάποιο μη-απλοποιημένο μαθηματικό μοντέλο) είναι της μορφής:

$$\mathbf{x}(k+1) = \mathbf{f}(\mathbf{x}(k), \mathbf{u}(k)) + \mathbf{w}(k) \quad (3.4)$$

$$\mathbf{y}(k) = \mathbf{g}(\mathbf{x}(k)) + \mathbf{v}(k) \quad (3.5)$$

όπου το $\mathbf{x}(k)$ είναι το διάνυσμα των μεταβλητών κατάστασης το χρονικό βήμα k , $\mathbf{u}(k)$ είναι η είσοδος του συστήματος, ενώ τα $\mathbf{v}(k)$ και $\mathbf{w}(k)$ ως οι θόρυβοι από τη διαδικασία και την μέτρηση αντίστοιχα. Οι μη-γραμμικές συναρτήσεις \mathbf{f} και \mathbf{g} προκύπτουν από τις διαφορικές εξισώσεις που περιγράφουν το σύστημα.

Σε κάθε περίπτωση, όταν το σύστημα που μελετάται είναι μη-γραμμικό, το βασικό φίλτρο Kalman δεν ενδείκνυται, καθώς περιορίζεται σε γραμμικές εκτιμήσεις. Οι πιο συχνές παραλλαγές του βασικού φίλτρου Kalman, για τη μελέτη μη-γραμμικών συστημάτων είναι τα εκτεταμένα φίλτρα Kalman (Extended Kalman Filters ή EKF) και τα Unscented Kalman Filters ή UKF.

Extended Kalman Filters

Τα μη γραμμικά μοντέλα που μελετώνται με χρήση του EKF έχουν εξισώσεις κατάστασης της μορφής:

$$\mathbf{x}(k+1) = \mathbf{f}(\mathbf{x}(k), \mathbf{u}(k)) + \mathbf{w}(k) \quad (3.6)$$

$$\mathbf{y}(k) = \mathbf{g}(\mathbf{x}(k)) + \mathbf{v}(k) \quad (3.7)$$

όπου η μη-γραμμική συνάρτηση \mathbf{f} μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της προβλεπόμενης μεταβλητής κατάστασης από την προηγούμενη εκτίμηση της και ομοίως, η συνάρτηση \mathbf{h} μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό την προβλεπόμενη μέτρηση από την προβλεπόμενη μεταβλητή

κατάστασης. Ωστόσο, οι f , h δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της συνδιακύμανσης απευθείας. Έτσι υπολογίζεται ένας πίνακας μερικών παραγώγων, ο λεγόμενος Ιακωβιανός πίνακας (Jacobian). Σε κάθε χρονικό βήμα ο Ιακωβιανός πίνακας αξιολογείται με βάση τις τρέχουσες προβλεπόμενες μεταβλητές κατάστασης. Οι Ιακωβιανοί πίνακες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στις εξισώσεις του φίλτρου Kalman. Η διαδικασία που περιγράφεται αποτελεί ουσιαστικά γραμμικοποίηση της μη-γραμμικής συνάρτησης γύρω από την τρέχουσα εκτίμηση.

Unscented Kalman Filter

Όταν οι εξισώσεις κατάστασης του μοντέλου που μελετάται είναι ιδιαίτερα μη-γραμμικές, το EKF παρουσιάζει χαμηλή απόδοση. Αυτό συμβαίνει διότι η συνδιακύμανση παρέχεται μέσω γραμμικοποίησης του μη-γραμμικού μοντέλου. Το UKF χρησιμοποιεί μια ντετερμινιστική τεχνική δειγματοληψίας ώστε να διαλέξει τον μικρότερο αριθμό από δείγματα (sigma points) γύρω από μια μέση τιμή. Τα sigma points, μέσω των μη γραμμικών συναρτήσεων οδηγούν στο σχηματισμό νέων εκτιμήσεων για τη συνδιακύμανση και τη μέση τιμή. Συνεπώς η απόδοση του UKF εξαρτάται από την επιλογή των sigma points. Επίσης, ένα πλεονέκτημα των UKF είναι το γεγονός ότι δεν απαιτούν το υπολογισμό των Ιακωβιανών πινάκων, ο υπολογισμός των οποίων έχει πολύ υψηλό υπολογιστικό κόστος.

Model-Based αλγόριθμοι ανίχνευσης γεύματος που χρησιμοποιούν UKFs

Πολλοί αλγόριθμοι ανίχνευσης γεύματος που βασίζονται σε μη-γραμμικά μαθηματικά μοντέλα προσομοίωσης του συστήματος γλυκόζης-ινσουλίνης χρησιμοποιούν κάποιο από τα παραπάνω φίλτρα κατά τη λειτουργία τους. Αναλυτικότερα, το 2016 ο Turksoy και η ομάδα του [50], παρουσίασαν έναν αλγόριθμο ανίχνευσης γεύματος που λειτουργεί παράλληλα με τον ελεγκτή γλυκόζης του τεχνητού παγκρέατος. Ο συγκεκριμένος αλγόριθμος βασίστηκε σε ένα μη-γραμμικό μοντέλο γλυκόζης-ινσουλίνης το οποίο αποτελεί επέκταση του μοντέλου Bergman και για την εκτίμηση των μεταβλητών κατάστασης του συστήματος χρησιμοποιεί UKF. Συγκεκριμένα, το UKF παρέχει εκτιμήσεις για το ρυθμό εμφάνισης γλυκόζης. Αναλυτικότερα, ένα γεύμα ανιχνεύεται αν ο εκτιμώμενος ρυθμός εμφάνισης γλυκόζης, $\hat{R} a(k)$ είναι μεγαλύτερος του 2 mg/dl . Όταν ο $\hat{R} a(k)$ είναι μικρότερη του 2 mg/dl τότε ο αλγόριθμος παύει να δίνει ένδειξη γεύματος και ένα νέο γεύμα ανιχνεύεται όταν η τιμή της εκτίμησης που παρέχει UKF είναι $\hat{R} a(k) > 2 \text{ mg/dl}$. Δεδομένα εννέα πραγματικών ασθενών χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση των επιδόσεων του αλγόριθμου. Τα αποτελέσματα από εξήχθησαν έδειξαν πως ο αλγόριθμος λειτουργεί επιτυχώς και χαρακτηρίζεται από υψηλή ακρίβεια. Από τα 63 γεύματα συνολικά, μόνο 2 γεύματα δεν αναγνωρίστηκαν από τον αλγόριθμο ενώ μόνο ένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε ενώ ο χρόνος ανίχνευσης των γευμάτων κυμάνθηκε από 10-20 λεπτά.

Περίπου έναν χρόνο αργότερα η ομάδα του Mahmoudi [51] ανέπτυξε μια μέθοδο τόσο για την ανίχνευση ανωμαλιών στο σήμα που παρέχεται από τη ΔΣΜΓ, όσο και για την ανίχνευση μη ανακοινωμένων γευμάτων στο πλαίσιο του τεχνητού παγκρέατος. Η συγκεκριμένη μέθοδος λοιπόν, πραγματοποιεί ταυτόχρονα, διόρθωση των μετρήσεων που λαμβάνονται από τη ΔΣΜΓ και ανίχνευση γεύματος. Στόχος της μεθόδου είναι η διάκριση μεταξύ των σφαλμάτων στις μετρήσεις της ΔΣΜΓ και σφαλμάτων που οφείλονται σε μεταβολικές διαταραχές, δηλαδή σε κατανάλωση γεύματος. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται δύο ΔΣΜΓ, δύο ανιχνευτές σφάλματος, ένας απομονωτής σφάλματος και ένα προσαρμοζόμενο UKF. Η προσομοίωση των σφαλμάτων των αισθητήρων πραγματοποιείται με το Gaussian Random Walk μοντέλο. Κάθε ανιχνευτής σφάλματος διαθέτει ένα τοπικό UKF που λαμβάνει σήμα από τον αντίστοιχο αισθητήρα γλυκόζης και ανιχνεύει σφάλματα ρυθμίζοντας τις παραμέτρους του προσαρμοζόμενου UKF. Τα UKFs επιλέχθηκαν καθώς το σύστημα γλυκόζης-

ινσουλίνης που χρησιμοποιήθηκε είναι έντονα μη γραμμικό και περιγράφεται σε μορφή διαφορικών εξισώσεων ως εξής:

$$dx(t) = f(x(t), u(t), d(t))dt + \sigma \cdot d\omega(t) \quad (3.8)$$

όπου με f συμβολίζεται το μη-γραμμικό χώρο-κατάσταση, και με x το διάνυσμα των μεταβλητών κατάστασης. Ο απομονωτής σφάλματος δέχεται δεδομένα από τους ανιχνευτές σφάλματος και κάνει την απαιτούμενη διάκριση μεταξύ των σφαλμάτων. Συνεπώς η αναγνώριση γεύματος ακολουθεί μετά την απομόνωση του σφάλματος και προκειμένου να πραγματοποιηθεί ανίχνευση γεύματος θα πρέπει και οι δύο ανιχνευτές σφάλματος να υποδείξουν σφάλμα. Συγκεκριμένα αν και οι δύο ανιχνευτές σφάλματος υποδείξουν σφάλμα, απαιτείται επιπλέον έλεγχος στα δεδομένα της ΔΣΜΓ. Αν δηλαδή ο αριθμός των φορών που τα σφάλματα και των δύο αισθητήρων έχουν το ίδιο πρόσημο στο ίδιο χρονικό παράθυρο, ξεπερνά τον αριθμό 15 τότε η ανωμαλία στα δεδομένα γλυκόζης χαρακτηρίζεται ως οφειλόμενη σε μη ανακοινωμένο γεύμα. Σε εικονικούς ασθενείς και ιδανικές συνθήκες, ο απομονωτής σφάλματος κατάφερε να διακρίνει τα σφάλματα που οφείλονταν σε γεύμα με επιτυχία. Από τα 200 μη ανακοινωμένα γεύματα, τα 199 ανιχνεύτηκαν με επιτυχία. Το αρνητικό της συγκεκριμένης μεθόδου εντοπίζεται στο χρόνο ανίχνευσης του μη ανακοινωμένου γεύματος, ο οποίος ήταν μεγαλύτερος από 20 λεπτά για κάθε γεύμα.

Την ίδια περίοδο αναπτύχθηκε ένας ακόμη αλγόριθμος ανίχνευσης γεύματος που βασίζεται σε μαθηματικό μοντέλο και ενσωματώνει τη χρήση UKF. Η ομάδα του Ramkissoon [52] ανέπτυξε έναν αλγόριθμο που χρησιμοποιεί την διασταυρούμενη συνδιακύμανση (cross-covariance) για τον εντοπισμό γευμάτων σε in-silico ασθενείς, σε συνθήκες ηρεμίας και σωματικής άσκησης. Το UKF χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη των μεταβλητών κατάστασης ενός μη-γραμμικού μοντέλου γλυκόζης-ινσουλίνης, που αποτελεί επέκταση των μοντέλων του Bergman και Honorka, ενώ περιλαμβάνει και μια παράμετρο διαταραχής, η οποία περιγράφει μια διαταραχή που δεν μπορεί να εξηγηθεί η προέλευση της. Ένας αλγόριθμος χρησιμοποιεί το cross-covariance που υπολογίζεται μεταξύ της παραμέτρου διαταραχής και των μετρήσεων γλυκόζης από τη ΔΣΜΓ. Μια τιμή κατωφλίου ορίζεται ώστε αν το cross-covariance μεταξύ της γλυκόζης και της παραμέτρου διαταραχής ξεπεράσει ένα προκαθορισμένο κατώφλι και η τιμή χωρίς κλιμάκωση της παραμέτρου διαταραχής είναι θετική, ο αλγόριθμος υποθέτει ότι καταναλώθηκε γεύμα.

Ο αλγόριθμος αξιολογήθηκε σε δεδομένα 10 ημέρων από 10 ενήλικες εικονικούς ασθενείς του προσομοιωτή UVA/Padova. Κάθε ημέρα περιλάμβανε 3 γεύματα καθώς και σωματική άσκηση. Ο αλγόριθμος παρουσίασε υψηλά ποσοστά ευαισθησίας κατά μέσο όρο, 90 ± 12.67 και χαμηλά ποσοστά ψευδών θετικών αποτελεσμάτων, κατά μέσο όρο, 5 ± 1.84 στην περίπτωση που δεν υπήρχε ο παράγοντας της σωματικής άσκησης και ελαφρώς χαμηλότερα, στην περίπτωση που περιλαμβανόταν σωματική δραστηριότητα. Ένα σημαντικό μειονέκτημα του αλγορίθμου αυτού, ήταν οι καθυστερήσεις που παρουσιάζει στην ανίχνευση των γευμάτων. Ο χρόνος ανίχνευσης μη-ανακοινωμένου γεύματος στον συγκεκριμένο αλγόριθμο είναι περίπου 30 λεπτά από την έναρξη του γεύματος.

Ο συγκεκριμένος αλγόριθμος επεκτάθηκε έναν χρόνο αργότερα [53] εισάγοντας ένα παραπάνω κριτήριο στη συνθήκη για τον εντοπισμό γεύματος. Δηλαδή, πέρα από τη σύγκριση του cross-covariance μεταξύ της γλυκόζης και της παραμέτρου διαταραχής με ένα κατώφλι, ελέγχεται και αν η τελευταία τιμή της παραμέτρου διαταραχής, (χωρίς να έχει ενταχθεί στην κλίμακα -1 έως 1) και ο ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης είναι θετικές σε σχέση με τις μετρήσεις προ 15 λεπτών, προκειμένου να ανιχνευθεί γεύμα. Επιπλέον, εισήχθη έλεγχος σχετικά με το στάδιο της ημέρας. Ο αλγόριθμος δεν

ανιχνεύει γεύματα κατά τη διάρκεια της νύχτας ως μέτρο προστασίας του ασθενούς. Ο αλγόριθμος παρουσίασε λίγο βελτιωμένα αποτελέσματα σε σύγκριση με την προηγούμενη έκδοση του.

Ένας ακόμη σημαντικός αλγόριθμος ανίχνευσης γεύματος βασίζεται στο μοντέλο MVP (Medtronic Virtual Patient). Το συγκεκριμένο μοντέλο περιλαμβάνει τις δυναμικές και κινητικές εξισώσεις που περιγράφουν την αλληλεπίδραση ινσουλίνης- γλυκόζης, καθώς και δύο διαμερισματικά μοντέλα απορρόφησης υδατανθράκων. Η σχέση εισόδου εξόδου μεταξύ γλυκόζης αίματος και ινσουλίνης είναι γραμμική όπως ακριβώς και η αντίστοιχη μεταξύ γλυκόζης αίματος και υδατανθράκων. Επιπλέον, οι εξισώσεις κατάστασης που περιγράφουν το μοντέλο είναι γραμμικές, οπότε χρησιμοποιείται γραμμικό φίλτρο Kalman αντί για κάποια επέκταση του. Ο συγκεκριμένος αλγόριθμος αναπτύχθηκε από τον Mahmoudi και την ομάδα του [54] και χρησιμοποιεί φίλτρο Kalman για την εκτίμηση της μεταβλητής κατάστασης του συστήματος που αποτελεί την διαταραχή (γεύματος) του συστήματος. Η καινοτομία εντοπίζεται στην εισαγωγή ενός αλγορίθμου ανίχνευσης συσσωρευμένων αλλαγών αθροίσματος. Αυτός ο αλγόριθμος εφαρμόζει ένα στατιστικό έλεγχο στην εκτίμηση που παρέχει το φίλτρο Kalman και έτσι ανακοινώνει την ύπαρξη ή όχι σημαντικών μεταβολών. Όταν αναγνωρίζεται σημαντική μεταβολή και η εκτίμηση της μεταβλητής κατάστασης που περιγράφει τη διαταραχή γεύματος, που παρέχει το φίλτρο Kalman ξεπεράσει ένα προκαθορισμένο κατώφλι, λαμβάνονται εκτιμήσεις της $ud1$ για όλα τα χρονικά βήματα ανάμεσα στη χρονική στιγμή ανίχνευσης του γεύματος και στη χρονική στιγμή έναρξης του γεύματος. Αυτές οι εκτιμήσεις γίνονται με χρήση συγκεκριμένου αλγορίθμου εξομάλυνσης. Τέλος ένας ολοκληρωτής εκτιμά την περιεκτικότητα του γεύματος σε υδατάνθρακες και αν η τιμή που υπολογίζεται είναι μεγαλύτερη από ένα προκαθορισμένο κατώφλι, τότε ανιχνεύεται το γεύμα. Ο αλγόριθμος αξιολογήθηκε σε εικονικούς ασθενείς και είχε μέσο χρόνο ανίχνευσης γεύματος 40 λεπτά, ευαισθησία ανίχνευσης 80% αλλά κανένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα.

Τέλος, το 2019 προτάθηκε ένας ακόμη model-based αλγόριθμος ανίχνευσης γεύματος για το τεχνητό πάγκρεας, ο οποίος ταυτόχρονα υπολογίζει αυτόματα την περιεκτικότητα του μη ανακοινωμένου γεύματος σε υδατάνθρακες. Η ομάδα του Chen [55] εισήγαγε μια τεχνική που αποτελεί επέκταση της εκτίμησης μετακινούμενου ορίζοντα (Moving Horizon Estimation ή MHE). Η MHE αποτελεί μια τεχνική βελτιστοποίησης που χρησιμοποιεί μια σειρά από μετρήσεις που περιέχουν θόρυβο και άλλες ανακρίβειες και παράγει εκτιμήσεις για άγνωστες μεταβλητές ή παραμέτρους. Πρακτικά αποτελεί μια τεχνική που μοιάζει αρκετά με φιλτράρισμα Kalman αλλά στη γενική περίπτωση χαρακτηρίζεται από υψηλότερη πολυπλοκότητα. Ο συγκεκριμένος αλγόριθμος λαμβάνει την τελική εκτίμηση γεύματος αφού λάβει υπόψιν τις εκτιμήσεις από τις MHE που πραγματοποιούνται σε κάθε χρονικό βήμα και ταυτόχρονα υποχρεώνει την ανίχνευση γεύματος να πραγματοποιηθεί εντός συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος. Η αξιολόγηση του αλγορίθμου πραγματοποιήθηκε σε συνθετικά δεδομένα που περιλάμβαναν συνθετικές μετρήσεις από ΔΣΜΓ. Η ακρίβεια ανίχνευσης υπολογίστηκε στο 88.5%, ενώ για τα κύρια γεύματα ήταν 100%. Ο μέσος χρόνος ανίχνευσης υπολογίστηκε στα 18.86 λεπτά.

Κεφάλαιο 4

Ανάπτυξη Εξατομικευμένων Μοντέλων Ανίχνευσης Διαταραχών Γεύματος με Χρήση Τεχνικών Βαθιάς Μάθησης

4.1 Εισαγωγή

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι ασθενείς που πάσχουν από ΣΔ Τύπου 1 λαμβάνουν εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη, προκειμένου να διατηρούν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τους, εντός φυσιολογικών ορίων. Οι τελευταίες εξελίξεις στους τομείς των ΔΣΜΓ, των αντλιών συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης και των αλγορίθμων ελέγχου έχουν καταστήσει εφικτή την ανάπτυξη του «τεχνητού παγκρέατος», που αποτελεί ένα σύστημα αυτομάτου ελέγχου κλειστού βρόχου και στοχεύει στην υποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας του παγκρέατος μέσω της βελτιστοποίησης του σχήματος χορηγούμενης ινσουλίνης σε πραγματικό χρόνο. Ουσιαστική πρόκληση για το τεχνητό πάγκρεας αποτελεί η αποτελεσματική διαχείριση των διαταραχών γεύματος. Η διατήρηση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης εντός των επιτρεπτών ορίων συνήθως επιτυγχάνεται μέσω της υποκειμενικής ανακοίνωσης γευμάτων, κατά την οποία ο χρήστης εισάγει πληροφορίες σχετικά με τη χρονική στιγμή λήψης των γευμάτων και την περιεχόμενη ποσότητα των υδατανθράκων. Σε αυτή την περίπτωση, λανθασμένες ή ελλιπείς ανακοινώσεις μπορούν να θέσουν σε κίνδυνο την απόδοση του συστήματος, συντελώντας στην εμφάνιση μεταγευματικών υπεργλυκαιμικών και υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Η μετατόπιση σε πιο αυτοματοποιημένα συστήματα, που δεν απαιτούν τη χειροκίνητη εισαγωγή πληροφορίας από τον χρήστη, μπορεί να επιτευχθεί μέσα από την ενσωμάτωση αλγορίθμων για την ανίχνευση των γευμάτων.

Προς αυτή την κατεύθυνση, στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας σχεδιάζονται και αξιολογούνται εξατομικευμένα μοντέλα ανίχνευσης διαταραχών γεύματος. Η ανάπτυξη των μοντέλων βασίζεται στη χρήση τεχνικών μηχανικής μάθησης, και πιο συγκεκριμένα στα Νευρωνικά Δίκτυα Βραχείας Μακράς Μνήμης (Long Short-Term Memory Neural Networks-LSTM). Τα μοντέλα δέχονται ως είσοδο προηγούμενες καταγραφές γλυκόζης από ΔΣΜΓ και εξάγουν την πιθανότητα έναρξης γεύματος. Για την αντιμετώπιση της μη ισορροπημένης φύσης των δεδομένων εφαρμόζεται προσέγγιση συλλογικής μάθησης, κατά την οποία εκπαιδεύονται πολλαπλά πρωταρχικά μοντέλα βασισμένα στη μέθοδο των δικτύων LSTM με χρήση διαφορετικού συνδυασμού υπερπαραμέτρων, και επιστρατεύονται ποικίλα συνδυαστικά σχήματα για τον συνδυασμό των αποφάσεων των πρωταρχικών μοντέλων. Για την εκπαίδευση και αξιολόγηση των μοντέλων, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα εικονικών και πραγματικών ασθενών. Τα δεδομένα των εικονικών ασθενών προέρχονται από τον προσομοιωτή UVa T1DM. Στη συνέχεια ακολουθούν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον εν λόγω προσομοιωτή.

Προσομοιωτής UVa T1DM

Ο προσομοιωτής UVa T1DM [75] αποτελεί ένα υπολογιστικό σύστημα με σκοπό την *in silico* αξιολόγηση της απόδοσης των ελεγκτών γλυκόζης για άτομα με ΣΔ τύπου 1. Το συγκεκριμένο σύστημα αποτελείται από το μοντέλο Dalla Man, το οποίο τροποποιήθηκε κατάλληλα, ώστε να προσομοιώνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης σε άτομα με ΣΔ τύπου 1, τις μετρήσεις γλυκόζης από τον υποδόριο χώρο και την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης στον υποδόριο χώρο. Το μοντέλο περιγράφει τη σχέση γλυκόζης - ινσουλίνης μετά τη λήψη γεύματος και συσχετίζει τη συγκέντρωση

της γλυκόζης πλάσματος και ινσουλίνης πλάσματος με τις ροές γλυκόζης και τις ροές ινσουλίνης. Ένα διαμερισματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων αναπαριστά το υποσύστημα γλυκόζης, με το πρώτο διαμερίσμα να περιγράφει την ινσουλινο-ανεξάρτητη χρήση της γλυκόζης με ένα σταθερό όρο, που αντιστοιχεί στην απορρόφηση της γλυκόζης από τον εγκέφαλο και τα ερυθροκύτταρα και το δεύτερο να περιγράφει την ινσουλινο-εξαρτώμενη χρήση της γλυκόζης, που αντιστοιχεί στην απορρόφηση της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. Το υποσύστημα γλυκόζης λαμβάνει ως εισόδους τον ρυθμό εμφάνισης της γλυκόζης και την ενδογενή παραγωγή της γλυκόζης. Ο ρυθμός εμφάνισης της γλυκόζης αναπαρίσταται από ένα μη γραμμικό διαμερισματικό μοντέλο για την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο, το οποίο αποτελείται από τρία διαμερίσματα. Τα δύο διαμερίσματα περιγράφουν το στομάχι (στερεή και υγρή κατάσταση) και το τρίτο το έντερο. Η ενδογενής παραγωγή της γλυκόζης στο ήπαρ εξαρτάται γραμμικά από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα και από ένα σήμα ινσουλίνης, που υπόκειται σε καθυστέρηση. Ο ρυθμός γαστρικής κένωσης θεωρείται μη γραμμική συνάρτηση της ποσότητας των υδατανθράκων στο στομάχι. Οι έξοδοι του υποσυστήματος γλυκόζης περιγράφουν την έκκριση της γλυκόζης από τους νεφρούς, την ινσουλινο-εξαρτώμενη δράση και την ινσουλινο-ανεξάρτητη χρήση. Το υποσύστημα της ινσουλίνης αποτελείται από δύο διαμερίσματα, που αναπαριστούν το ήπαρ και το πλάσμα. Το υποσύστημα λαμβάνει ως είσοδο τον ρυθμό εμφάνισης της ινσουλίνης στο πλάσμα, ενώ οι δύο έξοδοί του περιγράφουν με γραμμικό τρόπο την εξασθένηση της ινσουλίνης. Η κινητική της υποδόριας γλυκόζης περιγράφεται από ένα μοντέλο πρώτης τάξης και η κινητική της υποδόριας ινσουλίνης από ένα διαμερισματικό μοντέλο τριών διαμερισμάτων. Επίσης, ο προσομοιωτής έχει τη δυνατότητα να προσομοιώνει την αντλία έγχυσης υποδόριας ινσουλίνης και τις ανακρίβειες των μετρήσεων γλυκόζης. Ο προσομοιωτής αποτελείται από τρία σύνολα εικονικών ασθενών, που αντιστοιχούν σε ενήλικους, εφήβους και παιδιά και έτσι προσομοιώνει τις διαφοροποιήσεις, που παρατηρούνται μεταξύ των ατόμων με ΣΔ τύπου 1. Οι παράμετροι του μοντέλου των ατόμων με ΣΔ τύπου 1 προέκυψαν από κατάλληλες τροποποιήσεις των αντίστοιχων παραμέτρων υγιών ατόμων, έτσι ώστε να προσομοιώνουν την υψηλή βασική συγκέντρωση γλυκόζης, που χαρακτηρίζει τα άτομα με ΣΔ τύπου 1. Ο προσδιορισμός των παραμέτρων στα παιδιά και στους εφήβους βασίστηκε στις παραμέτρους των ενηλίκων με ΣΔ τύπου 1 με κατάλληλες αλλαγές, έτσι ώστε να προσεγγίζουν τις ιδιαιτερότητες της κάθε ηλικιακής ομάδας, δηλαδή η ευαισθησία στην ινσουλίνη να είναι υψηλότερη για τα παιδιά και χαμηλότερη για τους εφήβους σε σύγκριση με την ευαισθησία των ενηλίκων. Στην τελευταία έκδοση του προσομοιωτή UVa T1DM [74], προστέθηκε μοντέλο προσομοίωσης της εξωγενούς χορήγησης της γλυκαγόνης στον υποδόριο χώρο. Η κινητική της γλυκαγόνης πλάσματος αναπαρίσταται με ένα διαμερισματικό μοντέλο ενός διαμερίσματος, δύο από τις παραμέτρους του οποίου αντιπροσωπεύουν την απόκριση των α -κυττάρων στο επίπεδο γλυκόζης και στο ρυθμό μεταβολής της γλυκόζης. Το υποσύστημα της γλυκόζης επεκτάθηκε, ώστε να περιλαμβάνει τη δράση της γλυκαγόνης με την προσθήκη στο μοντέλο ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης της καθυστερημένης επίδρασης της γλυκαγόνης στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Η κινητική της υποδόριας γλυκαγόνης προσομοιώνεται, χρησιμοποιώντας ένα διαμερισματικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων και τριών παραμέτρων. Επίσης, προστέθηκε στον προσομοιωτή μοντέλο για την περιγραφή της κινητικής της γλυκόζης σε κατάσταση υπογλυκαιμίας. Τέλος, πραγματοποιήθηκε περαιτέρω ρύθμιση σημαντικών κλινικών παραμέτρων, όπως ο λόγος ινσουλίνης - υδατανθράκων και ο συντελεστής διόρθωσης, έτσι ώστε τα προφίλ των εικονικών ασθενών του προσομοιωτή να προσεγγίζουν όσο το δυνατό περισσότερο πραγματικούς ασθενείς.

Στη συνέχεια του κεφαλαίου, θα αναλυθούν:

- Ο τρόπος με τον οποίο πραγματοποιήθηκε η προ-επεξεργασία των δεδομένων
- Ο τρόπος με τον οποίο αξιοποιούνται τα προ-επεξεργασμένα δεδομένα για την μετατροπή του προβλήματος ανίχνευσης διαταραχών γεύματος σε πρόβλημα επιβλεπόμενης μάθησης (Supervised Learning Problem)
- Η μεθοδολογία που εφαρμόζεται για την ανάπτυξη των μοντέλων, αξιοποιώντας τα δίκτυα LSTM σε συνδυασμό με τεχνικές συλλογικής μάθησης

4.2 Δεδομένα

Για την ανάπτυξη και την αξιολόγηση των μοντέλων χρησιμοποιούνται δεδομένα από 30 *in silico* ασθενείς καθώς και δεδομένα από 7 πραγματικούς ασθενείς. Οι *in silico* ασθενείς προσομοιώνονται από τον UVa T1DM Simulator και ο πληθυσμός τους αποτελείται από 10 εφήβους, 10 ενήλικες και 10 παιδιά ενώ ο πληθυσμός των πραγματικών ασθενών απαρτίζεται από 2 ενήλικες, 3 εφήβους και 2 παιδιά. Τα *in silico* δεδομένα προέκυψαν από την προσομοίωση ενός σεναρίου 7 ημερών. Τα δεδομένα των πραγματικών ασθενών με ΣΔΤ1 παραχωρήθηκαν από το Διαβητολογικό Κέντρο, Α΄ Παιδιατρική Κλινική, του Νοσοκομείου Π.&Α. Κυριακού, και περιλαμβάνουν καταγραφές της γλυκόζης από ΔΣΜΓ, καθώς και πληροφορίες για τη χορηγούμενη ινσουλίνη από Αντλία Συνεχούς Έγχυσης Ινσουλίνης και τα λαμβανόμενα γεύματα, για χρονικό διάστημα δέκα ημερών. Τα χαρακτηριστικά των ατόμων αυτών παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.1. Για κάθε ασθενή κατασκευάζεται ένας πίνακας 2 στηλών, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 4.1. Η πρώτη στήλη περιλαμβάνει τις καταγραφές γλυκόζης που παρέχονται από τη ΔΣΜΓ σε κάθε χρονικό βήμα 5 λεπτών ενώ η δεύτερη περιλαμβάνει τα γραμμάρια των υδατανθράκων που καταναλώνονται σε κάθε χρονικό βήμα. Καθώς στην περίπτωση των πραγματικών ασθενών, τα δεδομένα περιλαμβάνουν απούσες τιμές, παραλείπονται τα γεύματα που καταγράφονται στα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα.

Πίνακας 4.1: Τα χαρακτηριστικά πραγματικών ασθενών

A/A Ατόμου	Ηλικία (έτη)	Φύλο	Διάρκεια του Διαβήτη (έτη)	Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)	HbA1c (%)
1	3	A	2	18,9	6,3
2	9	Θ	5	16,47	6,6
3	13	Θ	12	24,29	7,5
4	18	Θ	12	18,25	7,2
5	18	A	10	18,56	5,7
6	>35	A	-	-	-
7	38	A	19	27,44	6

229	178	0
230	188	0
231	200	0
232	214	0
233	230	15
234	240	0
235	246	0
236	254	0
237	262	0
238	266	0
239	266	0
240	268	0
241	270	9
242	270	0
243	298	0

Σχήμα 4.1: Η πρώτη στήλη περιλαμβάνει τις μετρήσεις γλυκόζης ενώ η δεύτερη τα γραμμάρια των υδατανθράκων που καταναλώνονται. Στη συγκεκριμένη εικόνα φαίνεται πως ένα γεύμα που περιέχει 15 γραμμάρια υδατανθράκων ξεκινά να καταναλώνεται το χρονικό βήμα 233.

4.3 Μετατροπή του προβλήματος ανίχνευσης διαταραχών γεύματος σε πρόβλημα επιβλεπόμενης μάθησης

Στόχος των μοντέλων ανίχνευσης διαταραχών γεύματος είναι να διακρίνουν τις χρονικές στιγμές που συνδέονται με την έναρξη γεύματος (Meal-Onset) από εκείνες που δεν σχετίζονται με την έναρξη γεύματος (Not Meal-Onset), λαμβάνοντας ως είσοδο κάθε φορά αποκλειστικά δεδομένα μετρήσεων γλυκόζης. Είναι προφανές ότι τα δεδομένα στη μορφή του Σχήματος 4.1 δεν συσχετίζουν τις τιμές γλυκόζης με τις διαταραχές γεύματος με τρόπο κατανοητό για έναν αλγόριθμο ταξινόμησης. Με άλλα λόγια, απαιτείται ο μετασχηματισμός των δεδομένων με τέτοιο τρόπο ώστε να αναχθεί το πρόβλημα ανίχνευσης διαταραχών γεύματος σε ένα πρόβλημα επιβλεπόμενης μάθησης (supervised learning problem). Ως supervised learning problem ορίζεται η διαδικασία εκμάθησης μιας συνάρτησης να αντιστοιχίζει τα δεδομένα εισόδου σε συγκεκριμένες εξόδους. Αυτή η συνάρτηση εκπαιδεύεται σε συγκεκριμένα δεδομένα που ονομάζονται παραδείγματα, τα οποία αποτελούν ζεύγη εισόδων-εξόδων. Ο αλγόριθμος επιβλεπόμενης μάθησης (supervised learning algorithm) «μαθαίνει» δηλαδή με βάση τα παραδείγματα στα οποία εκπαιδεύεται να αντιστοιχίζει νέα δεδομένα δηλαδή δεδομένα που δεν έχει ξαναδεί, στις επιθυμητές εξόδους [76].

Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας, τα αρχικά δεδομένα υφίστανται κατάλληλη προ-επεξεργασία με στόχο τη δημιουργία επιμέρους χρονοσειρών τιμών γλυκόζης, διάρκειας 2 ωρών, σε καθεμία από τις οποίες αποδίδεται η ετικέτα «Meal-Onset» ή «Not Meal-Onset», ανάλογα με το αν σχετίζεται ή όχι με έναρξη γεύματος. Προς αυτή την κατεύθυνση αρχικά αποδίδονται ετικέτες στις μετρήσεις γλυκόζης, ανάλογα με το αν αυτές αντιστοιχούν στην έναρξη κατανάλωσης γεύματος ή όχι. Η απόδοση των σχετικών ετικετών πραγματοποιείται με βάση τα γνωστά στοιχεία για το μεταγευματικό προφίλ γλυκόζης, δηλαδή τις επιπτώσεις της κατανάλωσης γεύματος στα επίπεδα γλυκόζης του ασθενούς. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αυξάνονται περίπου 10 λεπτά μετά την έναρξη κατανάλωσης του γεύματος [77], ενώ η χρονική υστέρηση μεταξύ της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα και στο διάμεσο υγρό είναι περίπου 15 λεπτά [78][79]. Συνεπώς, εφόσον η χρονική στιγμή έναρξης των γευμάτων είναι γνωστή, στις τιμές γλυκόζης που αντιστοιχούν στη χρονική στιγμή έναρξης του εκάστοτε γεύματος καθώς και στις τιμές γλυκόζης των επόμενων 30 λεπτών, αποδίδεται η τιμή «1», ενώ στις υπόλοιπες τιμές γλυκόζης που δεν συνδέονται με γεύμα αποδίδεται η τιμή «0», όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.2 .

110	0
110	0
110	0
110	1
114	1
118	1
166	1
168	1
166	1
164	1
166	0
164	0
160	0
160	0
160	0
158	0

Σχήμα 4.2: Απόδοση των τιμών «1» ή «0» στις τιμές γλυκόζης που παρέχει η ΔΣΜΓ ανά 5 λεπτά, ανάλογα με το αν συνδέονται με έναρξη γεύματος ή όχι.

Οι επισημασμένες τιμές γλυκόζης χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία των χρονοσειρών διάρκειας δύο ωρών. Σε κάθε χρονικό βήμα η χρονοσειρά μετρήσεων γλυκόζης ανανεώνεται, δηλαδή προστίθεται η νέα μέτρηση γλυκόζης και αφαιρείται η παλαιότερη. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργούνται χρονοσειρές 25 στοιχείων (μετρήσεων γλυκόζης) που αντιστοιχούν σε προφίλ γλυκόζης 2 ωρών και αποτελούν τις εισόδους του μοντέλου. Διαδοχικές χρονοσειρές παρουσιάζουν επικάλυψη κατά 24 στοιχεία.

Η παραπάνω διαδικασία αποτυπώνεται στο ακόλουθο σχήμα:

t=0	t=5	t=10	t=120
113	113	114	115	116	117	118	118	118	119	120	122	123	124	124	125	125	126	127	127	127	128	128	128	129
t=5	t=10	t=125
113	114	115	116	117	118	118	118	119	120	122	123	124	124	125	125	126	127	127	127	128	128	128	129	130

Σχήμα 4.3: Ο τρόπος σχηματισμού των προφίλ γλυκόζης 2 ωρών. Σε κάθε χρονικό βήμα τα προφίλ ανανεώνονται, πραγματοποιώντας ένα «shift» δεξιά.

Όμως, όπως ήδη έχει τονισθεί, η εκπαίδευση ενός αλγορίθμου επιβλεπόμενης μάθησης απαιτεί ως δεδομένα εκμάθησης, ζεύγη εισόδων- εξόδων. Στην προκειμένη περίπτωση ζεύγη πρέπει να έχουν την ακόλουθη μορφή.

G ₀ G ₁ G ₂ G ₃ G ₄ G ₅ G ₆ G ₇ G ₈ ... G ₂₄	Meal-Onset/Not Meal Onset
--	---------------------------

Σχήμα 4.4: Κάθε παράδειγμα αποτελεί ένα ζεύγος χρονοσειράς μετρήσεων γλυκόζης 2 ωρών– ετικέτας.

Για την απόδοση της σχετικής ετικέτας στις χρονοσειρές (προφίλ) γλυκόζης, αξιοποιείται η προηγούμενη διαδικασία, κατά την οποία σε κάθε μια τιμή γλυκόζης, έχει αποδοθεί η τιμή 1 ή 0 ανάλογα με το αν συνδέεται με έναρξη γεύματος ή όχι. Συγκεκριμένα, αν στα τελευταία 30 λεπτά κάθε χρονοσειράς περιλαμβάνεται τουλάχιστον μια τιμή γλυκόζης με ετικέτα «1», τότε η χρονοσειρά χαρακτηρίζεται ως «Meal-Onset», διαφορετικά χαρακτηρίζεται ως «Not Meal-Onset». Κατά αυτόν τον τρόπο, ο χρόνος ανίχνευσης κάθε γεύματος κυμαίνεται από 0 λεπτά έως 60 λεπτά. Το ακόλουθο σχήμα διευκολύνει την κατανόηση της προηγούμενης διαδικασίας.

t=5	t=10	t=95	t=125	
113	113	114	115	116	117	118	118	118	119	120	122	123	124	124	125	125	126	127	127	127	128	128	128	129
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

Σχήμα 4.5: Με γαλάζιο χρώμα σημειώνονται τα τελευταία 30 λεπτά του συγκεκριμένου δίωρου προφίλ γλυκόζης, ενώ το γεύμα πραγματοποιήθηκε τη χρονική στιγμή t=120 min στο συγκεκριμένο παράδειγμα.

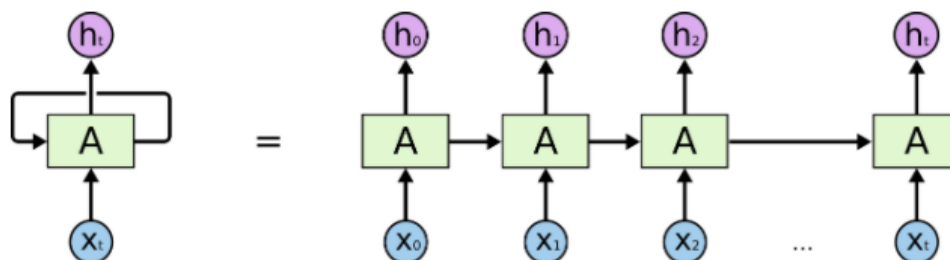
Τόσο στους πραγματικούς όσο και στους εικονικούς ασθενείς, για την εκπαίδευση των μοντέλων χρησιμοποιείται το 70% των δεδομένων χρονοσειρών που προκύπτουν σύμφωνα με την διαδικασία που αναλύεται στην παρούσα παράγραφο, ενώ για την αξιολόγηση των μοντέλων χρησιμοποιείται το υπόλοιπο 30%.

4.4 Ταξινόμηση χρονοσειρών γλυκόζης με χρήση της αρχιτεκτονικής Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων Μακράς Βραχείας Μνήμης

Στο πλαίσιο του υπό μελέτη προβλήματος, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να επιλεγεί μια αρχιτεκτονική τεχνητών νευρωνικών δικτύων (Artificial Neural Networks), η οποία να μπορεί να ταξινομήσει αποτελεσματικά δεδομένα χρονοσειράς, και συγκεκριμένα χρονοσειρών. Η αρχιτεκτονική Νευρωνικών Δικτύων Μακράς Βραχείας Μνήμης (Long short-term Memory – LSTM) χρησιμοποιείται ευρέως για την ταξινόμηση δεδομένων χρονοσειρών.

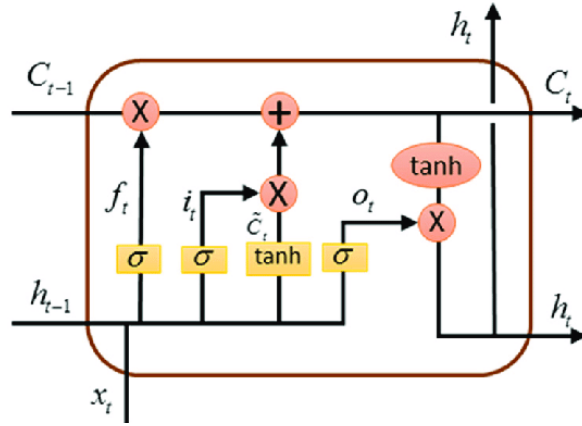
Long short-term Memory (LSTM)

Η αρχιτεκτονική Long short-term Memory (LSTM) αποτελεί μια υποκατηγορία των αρχιτεκτονικών αναδρομικών νευρωνικών δικτύων (Recurrent Neural Network Architectures ή RNN Architectures) και προτάθηκε από τους Hochreiter και Schmidhuber το 1997 [80]. Η συγκεκριμένη αρχιτεκτονική χρησιμοποιείται κατά κόρον στο πεδίο της βαθιάς μάθησης (Deep Learning). Σε αντίθεση με τα κλασικά νευρωνικά δίκτυα πρόσθιας τροφοδότησης (Feed-Forward Neural Networks) το LSTM διαθέτει το χαρακτηριστικό της ανατροφοδότησης, όπως κάθε RNN αλλά ο σχεδιασμός του, του επιτρέπει επιπλέον να διατηρεί στη μνήμη του πληροφορία για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Έτσι μαθαίνει εύκολα μακροπρόθεσμες εξαρτήσεις εντός των χρονοσειρών (Long-term Dependencies). Όπως κάθε RNN, μπορεί να περιγραφεί σαν μια αλυσίδα επαναλαμβανόμενων ενότητων ενός νευρωνικού δικτύου. Σε κάθε χρονικό βήμα, η ενότητα νευρωνικών δικτύων του LSTM (LSTM unit), δέχεται ως είσοδο ένα διάνυσμα X_t , και εξάγει ένα διάνυσμα κρυφών μεταβλητών h_t , όπως φαίνεται στο ακόλουθο σχήμα.



Σχήμα 4.6: Διαγραμματική αναπαράσταση του LSTM. Το δεξί μέρος της ισότητας δεν απεικονίζει με ακρίβεια τη δομή ενός LSTM αλλά βοηθά στην κατανόηση της αναδρομικής του λειτουργίας, ενώ με A συμβολίζεται το LSTM unit.

Η θεμελιώδης διαφορά του σε σχέση με τα υπόλοιπα RNN, εντοπίζεται στο γεγονός ότι αφενός εισάγει το χαρακτηριστικό της μνήμης C_t (cell state), και αφετέρου κάθε μονάδα LSTM, κάθε LSTM unit δηλαδή, περιλαμβάνει 4 επίπεδα νευρωνικών δικτύων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με ιδιαίτερο τρόπο. Με άλλα λόγια, κάθε LSTM unit περιλαμβάνει 4 «πύλες», δηλαδή μια πύλη εισόδου i (input gate), μια πύλη απόλειψης μνήμης f (forget gate), μια πύλη ελέγχου \tilde{C} (control gate), και μια πύλη εξόδου o (output gate) [81].



Σχήμα 4.7: Η δομή ενός LSTM unit.

Το LSTM έχει τη δυνατότητα να διαγράφει και να προσθέτει πληροφορία στη μνήμη του, δηλαδή στο διάνυσμα του cell state. Τρεις από τις προαναφερθείσες πύλες είναι αυτές που καθορίζουν ποια πληροφορία θα διατηρηθεί και ποια θα διαγραφεί. Αρχικά το LSTM αποφασίζει ποια πληροφορία θα «ξεχάσει», δηλαδή ποια πληροφορία θα απομακρυνθεί από το cell state. Αυτή η απόφαση λαμβάνεται ουσιαστικά από μια σιγμοειδή συνάρτηση, που ονομάζεται forget gate, η οποία λαμβάνει ως εισόδους το διάνυσμα του hidden state από το προηγούμενο χρονικό βήμα \mathbf{h}_{t-1} και το διάνυσμα εισόδου του τρέχοντος χρονικού βήματος \mathbf{x}_t , και δίνει σαν έξοδο τιμές μεταξύ του 0 και του 1 για κάθε τιμή στο διάνυσμα \mathbf{C}_{t-1} . Η τιμή 1 σημαίνει ότι η συγκεκριμένη πληροφορία πρέπει να διατηρηθεί οπωσδήποτε ενώ η τιμή 0 πως η συγκεκριμένη πληροφορία πρέπει να διαγραφεί. Μαθηματικά η forget gate ορίζεται ως εξής:

$$f_t = \sigma(W_f \cdot [h_{t-1}, x_t] + b_f) \quad (4.1)$$

Στη συνέχεια το LSTM καλείται να αποφασίσει αν θα προσθέσει νέα πληροφορία. Η πρόσθεση νέας πληροφορίας πραγματοποιείται σε δύο βήματα και ελέγχεται από δύο πύλες. Πρώτα, η input gate μέσω μια σιγμοειδούς συνάρτησης αποφασίζει ποιες τιμές θα ενημερωθούν, σύμφωνα με τη σχέση:

$$i_t = \sigma(W_i \cdot [h_{t-1}, x_t] + b_i) \quad (4.2)$$

Ακολούθως, μια συνάρτηση υπερβολικής εφαπτομένης δημιουργεί ένα διάνυσμα με πιθανές τιμές $\tilde{\mathbf{C}}_t$ που μπορούν να προστεθούν στο cell state διάνυσμα. Επίσης το παλαιότερο cell state διάνυσμα \mathbf{C}_{t-1} θα πρέπει να ενημερωθεί ώστε να προκύψει το διάνυσμα cell state \mathbf{C}_t του τρέχοντος χρονικού βήματος. Συνεπώς η control gate ελέγχει την ενημέρωση του cell state σύμφωνα με τις παρακάτω εξισώσεις:

$$\tilde{\mathbf{C}}_t = \tanh(W_c \cdot [h_{t-1}, x_t] + b_c) \quad (4.3)$$

$$\mathbf{C}_t = f_t * \mathbf{C}_{t-1} + i_t * \tilde{\mathbf{C}}_t \quad (4.4)$$

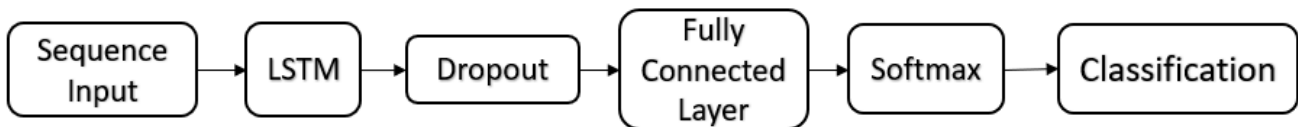
Τέλος η output gate είναι υπεύθυνη για την δημιουργία του διανύσματος εξόδου καθώς και για την ενημέρωση του διανύσματος hidden state του h_{t-1} . Η διαδικασία αυτή περιγράφεται από τις ακόλουθες εξισώσεις:

$$o_t = \sigma(W_o \cdot [h_{t-1}, x_t] + b_o) \quad (4.5)$$

$$h_t = o_t * \tanh(C_t) \quad (4.6)$$

Στις εξισώσεις (1)-(6) το σ αναπαριστά την σιγμοειδή συνάρτηση, τα W είναι οι αντίστοιχοι πίνακες με τα βάρη, και η συνάρτηση \tanh χρησιμοποιείται για τον περιορισμό των τιμών στο εύρος -1 έως 1.

Ανάλογα με το πρόβλημα προς επίλυση, η αρχιτεκτονική ενός LSTM νευρωνικού δικτύου διαφοροποιείται. Για παράδειγμα, όταν ο στόχος είναι η κατηγοριοποίηση μιας χρονοσειράς δεδομένων, χρησιμοποιείται η αρχιτεκτονική many to one, στην οποία μόνο το διάνυσμα h_t του τελευταίου χρονικού βήματος της χρονοσειράς οδηγείται τελικά στο επίπεδο ταξινόμησης (classification layer), προκειμένου να ταξινομηθεί η χρονοσειρά. Στην περίπτωση που εξετάζεται στην παρούσα διπλωματική εργασία, μια χρονοσειρά 25 μετρήσεων γλυκόζης εισάγεται στο LSTM νευρωνικό δίκτυο, και στη συνέχεια το διάνυσμα hidden state που αντιστοιχεί στην τελευταία μέτρηση οδηγείται σε ένα πλήρως συνδεδεμένο επίπεδο (fully connected layer) 2 κόμβων, εφόσον οι κλάσεις που διακρίνονται είναι δύο. Μεταξύ του LSTM επιπέδου και του πλήρως συνδεδεμένου επιπέδου παρεμβάλλεται το επίπεδο dropout (Dropout Layer) το οποίο μηδενίζει με τυχαίο τρόπο τιμές του διανύσματος hidden state σε κάθε στάδιο της εκπαίδευσης. Στη συνέχεια παρεμβάλλεται ένα επίπεδο (softmax layer) που έχει ως στόχο να αντιστοιχεί τις τιμές που λαμβάνει σε ένα μέτρο πιθανότητας, σύμφωνα με τη συνάρτηση softmax. Τέλος, το επίπεδο ταξινόμησης (classification layer) αποδίδει τιμή σε κάθε εισαγόμενη χρονοσειρά.



Σχήμα 4.8: Απλοστευμένο διάγραμμα που απεικονίζει την αρχιτεκτονική του LSTM δικτύου που χρησιμοποιήθηκε για την κατηγοριοποίηση των 2-ώρων προφίλ γλυκόζης. Για την πρόβλεψη των ταμπελών το δίκτυο τελειώνει με ένα fully connected layer, ένα softmax layer και ένα classification layer.

4.5 Εκπαίδευση των μοντέλων LSTM

4.5.1 Διαχωρισμός Δεδομένων

Η ανάπτυξη των εξατομικευμένων μοντέλων LSTM πραγματοποιείται στο περιβάλλον MATLAB, αξιοποιώντας το Machine Learning & Statistics Toolbox που παρέχει η εταιρία Mathworks. Τα δεδομένα κάθε ασθενούς χωρίζονται σε δεδομένα εκπαίδευσης (training set) και δεδομένα ελέγχου (testing set). Αναλυτικότερα, το training set κάθε ασθενούς αποτελεί το 70% των αρχικών δεδομένων του, ενώ το testing set αποτελεί το υπόλοιπο 30%. Η αναλογία μεταξύ των δύο κατηγοριών Meal-Onset/Not Meal-Onset διατηρείται σχεδόν ίδια σε κάθε set. Επιπλέον τα δεδομένα χωρίζονται με τέτοιο τρόπο ώστε να μην υπάρχουν χρονοσειρές που αντιστοιχούν στο ίδιο γεύμα και στο training set και στο testing set.

4.5.2 Βελτιστοποίηση Υπερπαραμέτρων

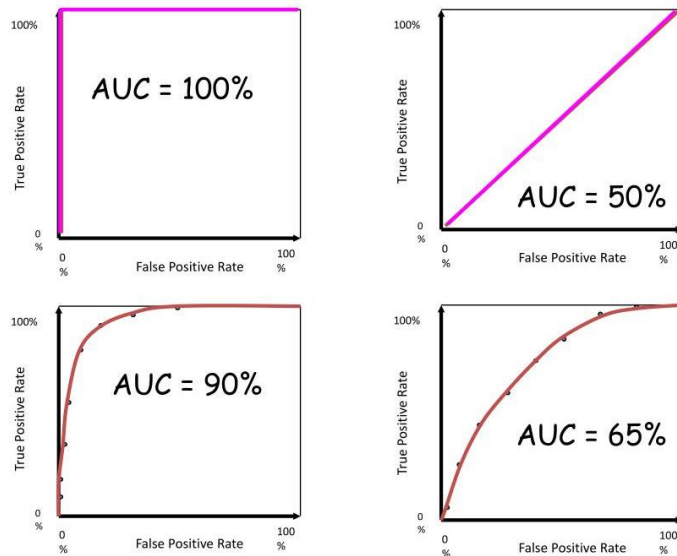
Οι υπερπαραμέτροι των μοντέλων που επιλέγονται για βελτιστοποίηση είναι ο ρυθμός μάθησης (learning rate), ο αριθμός των νευρώνων (numHiddenUnits), ο μέγιστος αριθμός εποχών (MaxEpochs), η L2 κανονικοποίηση (L2Regularization), και το ποσοστό απόσυρσης (Dropout). Οι δύο τελευταίοι συντελεστές βελτιστοποιούνται με στόχο την αποφυγή υπερπροσαρμογής (overfitting). Ο ρυθμός μάθησης (Learning Rate) αποτελεί την πιο κρίσιμη προς ρύθμιση υπερπαραμέτρο, καθώς καθορίζει το πόσο αργά ή γρήγορα μαθαίνει ένα μοντέλο νευρωνικών δικτύων. Οι παράμετροι MaxEpochs και numHiddenUnits πρέπει επίσης να ρυθμιστούν ώστε να επιτυγχάνεται υψηλή απόδοση χωρίς overfitting.

Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα παραπάνω, εφαρμόζεται η μέθοδος της μπεϋζιανής βελτιστοποίησης (Bayesian Optimization) με στόχο τον προσδιορισμό βέλτιστων συνδυασμών υπερπαραμέτρων για την ανάπτυξη των μοντέλων [82]. Πιο συγκεκριμένα, με χρήση της συνάρτησης του MATLAB **bayesopt**, διερευνώνται για κάθε ασθενή, 30 διαφορετικοί συνδυασμοί υπερπαραμέτρων, οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση 30 LSTM μοντέλων, αντίστοιχα. Κατά τη δημιουργία των διαφορετικών συνδυασμών υπερπαραμέτρων, το εύρος τιμών για τον ρυθμό μάθησης ορίζεται στο διάστημα [0.0001, 0.01] σε λογαριθμική κλίμακα, για την υπερπαραμέτρο L2Regularization στο διάστημα [0.0001, 0.01] σε λογαριθμική κλίμακα, για τις υπερπαραμέτρους numHiddenUnits και MaxEpochs στο διάστημα [50, 1000], ενώ για το ποσοστό dropout στο διάστημα [0 1].

Ο προσδιορισμός των συνδυασμών που οδηγούν σε μοντέλα με υψηλή διακριτική ικανότητα πραγματοποιείται με βάση την αξιολόγηση της επίδοσής τους σε ένα υποσύνολο των δεδομένων εκπαίδευσης (validation set). Το validation set ορίζεται ως το 15% του training set για κάθε ασθενή και διατηρεί αναλογία Meal-Onset/Not Meal-Onset πολύ κοντά σε αυτή του εκάστοτε testing set. Η διακριτική ικανότητα κάθε μοντέλου αξιολογείται μέσω του δείκτη διακριτικής ικανότητας Area Under Curve-Receiver Operating Characteristics ή AUC-ROC.

AUC-ROC

Η Receiver Operating Characteristics καμπύλη ή απλά καμπύλη ROC αποτελεί μια γραφική παράσταση που απεικονίζει τη διακριτική ικανότητα ενός μοντέλου, σε διαφορετικές τιμές κατωφλίου, οι οποίες στην πραγματικότητα αποτελούν μέτρα πιθανοτήτων [83]. Η καμπύλη ROC αποτελεί την γραφική παράσταση της πιθανότητας ανίχνευσης αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (True Positive Rate) ως προς την πιθανότητα ανίχνευσης ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (False Positive Rate), για διάφορες τιμές κατωφλίου. Ως Area Under Curve ορίζεται το ολοκλήρωμα της καμπύλης ROC ή απλά το εμβαδόν που σχηματίζεται κάτω από την καμπύλη ROC. Σύμφωνα με τα παραπάνω είναι εύκολα αντιληπτό, πως ένα ιδανικό μοντέλο ταξινόμησης εμφανίζει AUC=1, ένα πλήρως αποτυχημένο εμφανίζει AUC=0, ενώ ένα μοντέλο ταξινόμησης με AUC=0.5 θεωρούμε ότι ταξινομεί με τυχαίο τρόπο τα εισαγόμενα δεδομένα. Συνεπώς, στο πλαίσιο της βελτιστοποίησης με την **bayesopt** εκπαιδεύονται LSTM μοντέλα με διαφορετικούς συνδυασμούς υπερπαραμέτρων με στόχο να εντοπιστεί ο συνδυασμός για τον οποίο επιτυγχάνεται το υψηλότερο AUC-ROC.



Σχήμα 4.9: Μοντέλα ταξινόμησης με διαφορετικές τιμές AUC.

4.6 Εφαρμογή Μεθόδων Συλλογικής Μάθησης (Ensemble Learning Methods)

4.6.1 Εισαγωγή

Μια μέθοδος συλλογικής μάθησης, έχει ως στόχο τη δημιουργία ενός συλλογικού μοντέλου (Ensemble Model) το οποίο προκύπτει από την αξιοποίηση επιμέρους μοντέλων. Με άλλα λόγια, στη μηχανική μάθηση, τα ensemble models συνδυάζουν αποφάσεις διαφορετικών μοντέλων, με στόχο την επίτευξη υψηλής απόδοσης. Τα συλλογικά μοντέλα παρέχουν συνήθως καλύτερα αποτελέσματα, καθώς οι μέθοδοι συλλογικής μάθησης ελαχιστοποιούν τους παράγοντες που προκαλούν σφάλματα στα εκάστοτε μοντέλα μάθησης. Συγκεκριμένα, ελαχιστοποιούν το θόρυβο, προσεγγίζουν καλύτερα τη σύνθετη συνάρτηση που συνδέει τις ανεξάρτητες μεταβλητές (features) με την προς πρόβλεψη μεταβλητή (target), ενώ ταυτόχρονα ελαχιστοποιούν την ευαισθησία του μοντέλου στις αλλαγές των ανεξάρτητων μεταβλητών. Με άλλα λόγια, οι μέθοδοι συλλογικής μάθησης βελτιώνουν την ακρίβεια (accuracy) και την ευρωστία (robustness) ενός συστήματος [84].

Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας παράγονται για κάθε 30 μοντέλα LSTM, όσα και οι συνδυασμοί υπερπαραμέτρων που διερευνώνται κατά την μπεϋζιανή βελτιστοποίηση. Για κάθε ένα από τα εξατομικευμένα μοντέλα υπολογίζεται το επίπεδο AUC που επιτυγχάνεται κατά την αξιολόγηση στο validation set. Στη συνέχεια, τα επιμέρους μοντέλα κάθε ασθενούς που επιτυγχάνουν $AUC \geq 85\%$ επιλέγονται ως τα πρωταρχικά μοντέλα που αξιοποιούν οι μέθοδοι συλλογικής μάθησης προς την εξαγωγή των εξατομικευμένων συλλογικών μοντέλων ανίχνευσης διαταραχών γεύματος.

4.6.2 Μέθοδοι Συλλογικής Μάθησης

Οι μέθοδοι συλλογικής μάθησης διακρίνονται ανάλογα με τον τρόπο που συνδυάζονται οι προβλέψεις των επιμέρους μοντέλων νευρωνικών δικτύων που αυτές αξιοποιούν. Στην παρούσα

εργασία εξετάζονται 4 συνδυαστικά σχήματα που οδηγούν στη δημιουργία 4 συλλογικών μοντέλων για κάθε ασθενή:

- **Συνδυαστικό σχήμα 1:** Βασίζεται στην εξαγωγή του συλλογικού μέσου όρου (Ensemble Averaging). Στο συγκεκριμένο σχήμα, υπολογίζεται ο απλός μέσος όρος των πιθανοτήτων που εξάγουν τα πρωταρχικά μοντέλα (Συλλογικό Μοντέλο 1).
- **Συνδυαστικό σχήμα 2:** Βασίζεται στην εξαγωγή του δυναμικά σταθμισμένου μέσου όρου των εξόδων των πρωταρχικών μοντέλων (Συλλογικό Μοντέλο 2). Οι πιθανότητες που εξάγει το συλλογικό μοντέλο προκύπτουν από την ακόλουθη σχέση:

$$\bar{y}(x) = \frac{1}{m} \cdot \sum_{net=1}^m w_{net} y_{net}(x) \quad (4.7)$$

όπου το $\bar{y}(x)$ αποτελεί το διάνυσμα των τελικών πιθανοτήτων του συλλογικού μοντέλου, το m των αριθμό των πρωταρχικών μοντέλων που αξιοποιήθηκαν, το w_{net} και το $y_{net}(x)$ αναπαριστούν τα βάρη και τις εξόδους των επιμέρους μοντέλων, αντίστοιχα. Για τον υπολογισμό των βαρών w_{net} χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος δυναμικής στάθμισης που βασίζεται σε πιθανότητες (Dynamic Weighting based on Certainties ή DWC). Έτσι τα βάρη των πρωταρχικών μοντέλων αντιστοιχίζονται σε ένα διάνυσμα πιθανοτήτων c_{net} , σύμφωνα με τις παρακάτω εξισώσεις:

$$w_{net} = \frac{c_{net}}{\sum_{net=1}^m c_{net}} \quad (4.8)$$

$$c_{net} = \begin{cases} y_{net} & , \text{αν } y_{net} \geq 0.5 \\ \mathbf{1} - y_{net} & , \text{αν } y_{net} < 0.5 \end{cases} \quad (4.9)$$

- **Συνδυαστικό σχήμα 3:** Βασίζεται στην επιλογή της ελάχιστης ή μέγιστης εκτιμώμενης πιθανότητας από αυτές που εξάγονται από τα πρωταρχικά μοντέλα για κάθε εισαγόμενη χρονοσειρά γλυκόζης (Συλλογικό Μοντέλο 3). Κάθε πρωταρχικό μοντέλο υπολογίζει την πιθανότητα να ανήκει κάθε χρονοσειρά στην κατηγορία «Meal-Onset». Το συνδυαστικό σχήμα 3 επιλέγει τη μέγιστη πιθανότητα μεταξύ των αποφάσεων των πρωταρχικών μοντέλων, όταν η εκάστοτε εισαγόμενη χρονοσειρά μετρήσεων γλυκόζης χαρακτηρίζεται Meal-Onset από την πλειοψηφία των πρωταρχικών μοντέλων ενώ στην αντίθετη περίπτωση επιλέγει την ελάχιστη.
- **Συνδυαστικό σχήμα 4:** Πρόκειται για ένα σχήμα ψηφοφορίας (Voting Scheme). Κάθε ένα από τα επιμέρους εκπαιδευμένα μοντέλα «ψηφίζει» για το αν μια είσοδος ανήκει στην θετική ή αρνητική κλάση. Σε περίπτωση ισοψηφίας, το συλλογικό μοντέλο κατατάσσει την είσοδο στην αρνητική κλάση, για τον περιορισμό των ψευδών θετικών αποτελεσμάτων (Συλλογικό Μοντέλο 4). Για την εξαγωγή των επιμέρους ψήφων των πρωταρχικών μοντέλων, χρησιμοποιείται ο στατιστικός δείκτης Youden για τον υπολογισμό των βέλτιστων τιμών κατωφλίων.

4.6.3 Εξαγωγή των βέλτιστων τιμών κατωφλίων με χρήση του στατιστικού δείκτη Youden

Επειδή τα γεύματα αποτελούν διαταραχές που συμβαίνουν αραιά κατά τη διάρκεια της μέρας είναι εύληπτο πως το πρόβλημα ανίχνευσης διαταραχών γεύματος στη μορφή που εξετάζεται στην παρούσα εργασία ανήκει στα προβλήματα μη-ισορροπημένης δυαδικής ταξινόμησης (Unbalanced Binary Classification Problems) δηλαδή σε προβλήματα που τα δεδομένα δεν μοιράζονται εξίσου στις δύο κλάσεις. Αναλυτικότερα, τα προφίλ γλυκόζης που αντιστοιχούν σε έναρξη γεύματος αποτελούν περίπου το 25% επί του συνόλου των δεδομένων. Συνεπώς, για την αντιμετώπιση των προβλημάτων της μη ισορροπημένης φύσης των δεδομένων κρίνεται απαραίτητος ο προσδιορισμός της βέλτιστης τιμής κατωφλίου που καθορίζει σε ποια κλάση θα καταταχθεί η έξοδος του μοντέλου (Moving Decision Threshold). Προς αυτή την κατεύθυνση, εφαρμόζεται η μέθοδος στατιστικής Youden J [85]. στην απόδοση που επιφέρει ένα τέτοιου είδους πρόβλημα μηχανικής μάθησης, κρίθηκε απαραίτητη μεταβολή της τιμής του κατωφλίου που καθορίζει σε ποια κλάση θα καταταχθεί η είσοδος του μοντέλου (Moving Decision Threshold). Η μέθοδος αυτή επιτρέπει τον εντοπισμό του βέλτιστου κατωφλίου, με βάση την εκάστοτε καμπύλη ROC, για ένα πρόβλημα δυαδικής ταξινόμησης. Αναλυτικότερα, για κάθε μοντέλο (πρωταρχικό ή συλλογικό) εξάγεται η καμπύλη ROC με χρήση της συνάρτησης του MATLAB `perfcurve`. Στη συνέχεια υπολογίζεται ο γεωμετρικός μέσος ή στατιστικός δείκτης Youden J με βάση τη σχέση:

$$G_{means} = \sqrt{TPR \cdot (1 - FPR)} \quad (4.10)$$

για κάθε τιμή κατωφλίου που εξετάζει η καμπύλη ROC. Τέλος, επιλέγεται η τιμή κατωφλίου για την οποία μεγιστοποιείται η τιμή γεωμετρικού μέσου. Με αυτόν τον τρόπο προσδιορίζονται το βέλτιστο κατώφλι για κάθε πρωταρχικό μοντέλο, όπως απαιτεί η εφαρμογή του συνδυαστικού σχήματος με βάση την ψηφοφορία, καθώς και οι βέλτιστες τιμές κατωφλίου για τα υπόλοιπα συλλογικά μοντέλα.

Κεφάλαιο 5

Αξιολόγηση

5.1 Εισαγωγή

Σε αυτό το κεφάλαιο πραγματοποιείται η αξιολόγηση των εξατομικευμένων μοντέλων ανίχνευσης διαταραχών γεύματος που παρουσιάστηκαν στο κεφάλαιο 4. Αναλυτικότερα, η αξιολόγηση των μοντέλων πραγματοποιείται τόσο σε δεδομένα *in silico* ασθενών, τα οποία προέρχονται από τον προσομοιωτή UVa T1DM, όσο και σε δεδομένα πραγματικών ασθενών που παραχωρήθηκαν από το Διαβητολογικό Κέντρο, Α΄ Παιδιατρική Κλινική του Νοσοκομείου Π.&Α. Κυριακού. Οι *in silico* ασθενείς του προσομοιωτή διακρίνονται σε τρεις ομάδες των 10 ατόμων, που περιλαμβάνουν ενήλικες, εφήβους, και παιδιά ενώ τα δεδομένα πραγματικών ασθενών συλλέχθηκαν από 7 παιδιά που πάσχουν από ΣΔΤ1. Τα δεδομένα των *in silico* ασθενών αποτελούνται από μετρήσεις γλυκόζης 7 ημερών, και διαχωρίζονται σε σύνολα εκπαίδευσης και ελέγχου με αναλογία 70% / 30%. Με όμοιο τρόπο διαχωρίζονται τα δεδομένα μετρήσεων γλυκόζης των πραγματικών ασθενών που αντιστοιχούν σε λίγο λιγότερο από 10 ημέρες (9.6 ημέρες). Συνεπώς το σύστημα ανίχνευσης διαταραχών γεύματος αξιολογήθηκε σε δεδομένα *in silico* ασθενών που αντιστοιχούν σε 2 περίπου ημέρες καθώς και σε δεδομένα πραγματικών ασθενών που αντιστοιχούν λιγότερο από 3 ημέρες (2.8 ημέρες). Τα γεύματα που περιέχονται στο επιμέρους σύνολο ελέγχου κάθε ασθενούς ποικίλλουν ως προς την περιεκτικότητά τους σε υδατάνθρακες, καθιστώντας εφικτό να ελεγχθεί η αποδοτικότητα του συστήματος στην ανίχνευση μικρών και μεγάλων γευμάτων.

5.2 Κριτήρια Αξιολόγησης

Για την αξιολόγηση της απόδοσης των μοντέλων ανίχνευσης διαταραχών γεύματος που αναπτύχθηκαν με βάση ποικίλες μεθόδους συλλογικής μάθησης, εφαρμόστηκαν τα ακόλουθα κριτήρια:

- **Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC (Area Under Curve - AUC):** Το κριτήριο AUC αποτελεί μέτρο αξιολόγησης της διακριτικής ικανότητας ενός μοντέλου ταξινόμησης, το οποίο υπολογίζεται λαμβάνοντας το ολοκλήρωμα της καμπύλης ROC όπως περιγράφεται στο κεφάλαιο 4.
- **Κατώφλι Απόφασης (Decision Threshold):** Το κατώφλι απόφασης προκύπτει από τη στατιστική μέθοδο Youden J, η οποία περιγράφεται στο κεφάλαιο 4. Ως κατώφλι απόφασης ορίζεται η τιμή (μέτρο πιθανότητας) η οποία διχοτομεί το αποτέλεσμα ενός τεστ σε μια απλή δυαδική απόφαση.
- **Ακρίβεια (Accuracy):** Ο συγκεκριμένος δείκτης υπολογίζει το ποσοστό των επιτυχών ταξινομήσεων των χρονοσειρών μετρήσεων (προφίλ) γλυκόζης στο σύνολο αξιολόγησης. Περιγράφεται από τη σχέση:

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{n} \quad (5.1)$$

όπου TP είναι ο αριθμός των προφίλ γλυκόζης που αντιστοιχούν σε έναρξη γεύματος και χαρακτηρίστηκαν από το μοντέλο ως Meal-Onset, TN είναι ο αριθμός των προφίλ γλυκοζών

που δεν αντιστοιχούν σε έναρξη γεύματος και χαρακτηρίστηκαν από το μοντέλο ως Not Meal-Onset, και n είναι ο συνολικός αριθμός των προφίλ γλυκόζης στο σύνολο αξιολόγησης.

- **Ευαισθησία (Sensitivity ή True Positive Rate ή TPR):** Ο συγκεκριμένος δείκτης υπολογίζει τον λόγο του αριθμού των προφίλ γλυκόζης που σχετίζονται με έναρξη γεύματος και ανιχνεύονται ορθά από το μοντέλο προς τον αριθμό των προφίλ γλυκόζης που σχετίζονται με γεύμα στο σύνολο αξιολόγησης. Η ευαισθησία ορίζεται από τη σχέση:

$$\text{Sensitivity} = \frac{TP}{P} \quad (5.2)$$

όπου TP είναι ο αριθμός των προφίλ γλυκόζης που αντιστοιχούν σε έναρξη γεύματος και χαρακτηρίστηκαν από το μοντέλο ως Meal-Onset και P ο συνολικός αριθμός των προφίλ γλυκόζης που σχετίζονται με γεύμα στο σύνολο αξιολόγησης.

- **Ειδικότητα (Specificity ή True Negative Rate ή TNR):** Ο συγκεκριμένος δείκτης υπολογίζει τον λόγο του αριθμού των προφίλ γλυκόζης που δεν σχετίζονται με έναρξη γεύματος και ταξινομούνται ορθά από το μοντέλο προς τον αριθμό των προφίλ γλυκόζης που δεν σχετίζονται με γεύμα στο σύνολο αξιολόγησης. Στην πράξη, η ειδικότητα εκφράζει την πιθανότητα ανίχνευσης μιας «Not Meal-Onset» χρονοσειράς δεδομένου ότι αυτή είναι πράγματι «Not Meal-Onset» χρονοσειρά. Η ειδικότητα ορίζεται από τη σχέση:

$$\text{Specificity} = \frac{TN}{N} \quad (5.3)$$

όπου TN είναι ο αριθμός των προφίλ γλυκόζης που δεν αντιστοιχούν σε έναρξη γεύματος και χαρακτηρίστηκαν από το μοντέλο ως Not Meal-Onset και N ο συνολικός αριθμός των προφίλ γλυκόζης που δεν σχετίζονται με έναρξη γεύματος στο σύνολο αξιολόγησης.

- **F1 Score:** Ο συγκεκριμένος αποτελεί ένα σημαντικό μέτρο ακρίβειας σε προβλήματα δυαδικής ταξινόμησης. Εκφράζει τον αρμονικό μέσο όρο της ευαισθησίας και της ορθότητας, που αντιστοιχεί στον λόγο των ορθά ανιχνευμένων ως «Meal-Onset» προφίλ προς το σύνολο των ορθά ή μη ανιχνευμένων ως Meal-Onset προφίλ γλυκόζης. Προκύπτει από τη μαθηματική σχέση:

$$\text{F1 Score} = \frac{TP}{TP + 0.5(FP + FN)} \quad (5.4)$$

όπου TP είναι ο αριθμός των προφίλ γλυκόζης που αντιστοιχούν σε έναρξη γεύματος και χαρακτηρίστηκαν από το μοντέλο ως Meal-Onset, FP ο αριθμός των προφίλ γλυκόζης που δεν αντιστοιχούν σε έναρξη γεύματος αλλά χαρακτηρίστηκαν από το μοντέλο ως Meal-Onset, και FN ο αριθμός των προφίλ γλυκόζης που αντιστοιχούν σε έναρξη γεύματος αλλά χαρακτηρίστηκαν από το μοντέλο ως Not Meal-Onset.

Επίσης υπολογίζεται ο μέσος χρόνος ανίχνευσης γεύματος για κάθε ασθενή και η τυπική απόκλιση, καθώς και το ποσοστό των γευμάτων που ανιχνεύθηκαν. Σε αυτό το σημείο είναι σημαντικό να περιγραφεί ο τρόπος με τον οποίο υπολογίζεται οι χρόνος ανίχνευσης κάθε γεύματος. Όπως έχει ήδη αναφερθεί στο κεφάλαιο 4, ο τρόπος οργάνωσης των δεδομένων εισόδου, επιτρέπει την ανίχνευση έως και μια ώρα μετά την έναρξή του. Αυτό σημαίνει πως σε κάθε γεύμα αντιστοιχούν 13 διαδοχικές

«Meal-Onset» χρονοσειρές μετρήσεων γλυκόζης με χρονική διαφορά 5 λεπτών η μια από την άλλη. Έτσι λοιπόν, ως χρονική στιγμή ανίχνευσης θεωρείται το χρονικό βήμα στο οποίο χαρακτηρίζεται για πρώτη φορά μια από αυτές τις χρονοσειρές ως «Meal-Onset». Με βάση τη χρονική στιγμή κατανάλωσης κάθε γεύματος και τη χρονική στιγμή ανίχνευσης του, είναι απλό να υπολογιστεί το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την ανίχνευση ενός γεύματος.

5.3 Αποτελέσματα

In silico Ασθενείς

Η αξιολόγηση των εξατομικευμένων συλλογικών μοντέλων ανίχνευσης διαταραχών γεύματος βασίστηκε σε ένα σενάριο περίπου δύο ημερών, το οποίο περιλαμβάνει συνολικά 11 γεύματα. Κάθε ημέρα περιλαμβάνει 5 γεύματα, τα οποία αποτελούν (κύρια γεύματα και σνακς). Η διαφοροποίηση του μεταβολισμού γλυκόζης μεταξύ των 30 εικονικών ασθενών του προσομοιωτή UVa T1DM, επιτρέπει την αξιολόγηση της ικανότητας των μοντέλων να διαχειρίζονται αποτελεσματικά την μεταβλητότητα του μεταβολισμού γλυκόζης μεταξύ των ατόμων με ΣΔΤ1. Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι επιδόσεις των διαφορετικών συλλογικών μοντέλων για τους 10 ενήλικες, 10 εφήβους, και 10 παιδιά.

Συλλογικό Μοντέλο 1

Το πρώτο συνδυαστικό σχήμα αφορά την εφαρμογή της μεθόδου συλλογικής μάθησης ensemble averaging που αναλύθηκε εκτενώς στο κεφάλαιο 4. Ακολουθούν οι σχετικοί πίνακες αξιολόγησης των εξατομικευμένων μοντέλων των εικονικών ασθενών.

Πίνακας 5.1: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 1 στους ενήλικες εικονικούς ασθενείς

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (± τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Ενήλικας 1	0.6801	0.8042	0.6410	0.5463	0.7750	0.0814	6.3636 (10.0227)	100%
Ενήλικας 2	0.6566	0.6014	0.6740	0.4562	0.6969	0.1603	11 (14.4914)	90.0909%
Ενήλικας 3	0.6817	0.5594	0.7203	0.4571	0.6421	0.3418	16 (20.5210)	90.0909%
Ενήλικας 4	0.6114	0.6573	0.5969	0.4476	0.6655	0.0666	9.5000 (19.2137)	90.0909%
Ενήλικας 5	0.7169	0.8252	0.6828	0.5827	0.7949	0.1778	7.2727 (10.3353)	100%
Ενήλικας 6	0.7655	0.6713	0.7952	0.5783	0.8190	0.1905	12.7273 (14.3812)	100%
Ενήλικας 7	0.7789	0.6923	0.8062	0.6000	0.8288	0.1515	17.7273 (15.8688)	100%
Ενήλικας 8	0.7270	0.7273	0.7269	0.5606	0.8228	0.0591	13.1818 (14.3654)	100%

Ενήλικας 9	0.6549	0.6783	0.6476	0.4850	0.7416	0.0547	7.2727 (8.7646)	100%
Ενήλικας 10	0.6834	0.6783	0.6850	0.5065	0.7426	0.1282	14.0909 (17.0027)	100%

Πίνακας 5.2: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 1 στους έφηβους εικονικούς ασθενείς

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (± τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Έφηβος 1	0.8325	0.7413	0.8612	0.6795	0.8577	0.2538	10.9091 (14.9697)	100%
Έφηβος 2	0.7102	0.8601	0.6630	0.5871	0.8195	0.0865	6.8182 (11.4614)	100%
Έφηβος 3	0.7102	0.8951	0.6520	0.5967	0.8029	0.0754	0.4545 (1.5076)	100%
Έφηβος 4	0.6951	0.6713	0.7026	0.5134	0.7454	0.1749	16.8182 (17.3598)	100%
Έφηβος 5	0.6633	0.8252	0.6123	0.5400	0.7673	0.0896	2.7273 (9.0453)	100%
Έφηβος 6	0.7320	0.7203	0.7357	0.5628	0.8003	0.1280	8.1818 (16.6242)	100%
Έφηβος 7	0.7621	0.6853	0.7863	0.5799	0.8183	0.2023	8.5 (13.7538)	90.0909%
Έφηβος 8	0.6633	0.7063	0.6498	0.5012	0.7422	0.1590	11.8182 (19.5285)	100%
Έφηβος 9	0.6332	0.8112	0.5771	0.5144	0.7586	0.0645	8.6364 (15.1807)	100%
Έφηβος 10	0.7253	0.8531	0.6850	0.5980	0.8398	0.0859	5 (8.9443)	100%

Πίνακας 5.3: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 1 στους εικονικούς ασθενείς παιδικής ηλικίας.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος αντίχρευσσης σε min (\pm τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Παιδί 1	0.6968	0.8042	0.6630	0.5596	0.7656	0.0691	5 (10.5409)	90.0909%
Παιδί 2	0.7755	0.8042	0.7665	0.6319	0.8763	0.1218	6.3636 (10.2691)	100%
Παιδί 3	0.7002	0.7692	0.6784	0.5514	0.7926	0.1612	6.3636 (12.2660)	100%
Παιδί 4	0.7705	0.5734	0.8326	0.5449	0.7169	0.1969	19.0909 (19.9773)	100%
Παιδί 5	0.7688	0.7413	0.7775	0.6057	0.8140	0.1039	7.7273 (12.1169)	100%
Παιδί 6	0.7588	0.7902	0.7489	0.6108	0.8382	0.2063	0.5 (1.5811)	90.0909%
Παιδί 7	0.6516	0.8951	0.5749	0.5517	0.8093	0.0418	3.6364 (9.2442)	100%
Παιδί 8	0.7002	0.7133	0.6960	0.5326	0.7751	0.0691	13.6364 (18.5864)	100%
Παιδί 9	0.6097	0.7273	0.5727	0.4717	0.7309	0.0209	14.0909 (20.2260)	100%
Παιδί 10	0.6516	0.8112	0.6013	0.5273	0.7860	0.1464	4.5455 (10.1130)	100%

Συλλογικό Μοντέλο 2

Το συλλογικό μοντέλο βασίζεται στην εξαγωγή του δυναμικά σταθμισμένου μέσου όρου των πιθανοτήτων που εκτιμούν τα πρωταρχικά μοντέλα. Ακολουθούν οι σχετικοί πίνακες αξιολόγησης, για κάθε ηλικιακή ομάδα εικονικών ασθενών.

Πίνακας 5.4: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 2 στους ενήλικες εικονικούς ασθενείς.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος αντίχρευσσης σε min (\pm τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Ενήλικας 1	0.6801	0.7762	0.6498	0.5375	0.7749	0.0051	7.7273 (9.8396)	100%
Ενήλικας 2	0.6449	0.6084	0.6564	0.4508	0.6934	0.0064	11 (14.4914)	90.0909%
Ενήλικας 3	0.6817	0.5524	0.7225	0.4540	0.6427	0.0158	16.5 (20.8233)	100%
Ενήλικας 4	0.5997	0.6783	0.5749	0.4480	0.6643	0.0027	14.0909 (23.7506)	100%
Ενήλικας 5	0.7136	0.8182	0.6806	0.5778	0.7921	0.0072	7.7273 (11.2614)	100%

Ενήλικας 6	0.7605	0.6783	0.7863	0.5757	0.8212	0.0079	12.7273 (14.3812)	100%
Ενήλικας 7	0.7705	0.7063	0.7907	0.5959	0.8272	0.0052	17.2727 (15.3889)	100%
Ενήλικας 8	0.7270	0.7273	0.7269	0.5606	0.8227	0.0031	13.1818 (14.3654)	100%
Ενήλικας 9	0.6901	0.6154	0.7137	0.4875	0.7405	0.0042	14.0909 (15.1357)	100%
Ενήλικας 10	0.6834	0.6713	0.6872	0.5039	0.7402	0.0058	14.0909 (17.0027)	100%

Πίνακας 5.5: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 2 στους έφηβους εικονικούς ασθενείς.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (± τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Έφηβος 1	0.8308	0.7413	0.8590	0.6773	0.8583	0.0186	10.9091 (14.9697)	100%
Έφηβος 2	0.7069	0.8671	0.6564	0.5863	0.8194	0.0042	6.3636 (11.4217)	100%
Έφηβος 3	0.7152	0.8741	0.6652	0.5952	0.8019	0.0132	0.4545 (1.5076)	100%
Έφηβος 4	0.6951	0.6713	0.7026	0.5134	0.7460	0.0087	16.8182 (17.3598)	100%
Έφηβος 5	0.6784	0.7832	0.6454	0.5385	0.7674	0.0041	5 (11.6190)	100%
Έφηβος 6	0.7370	0.7133	0.7445	0.5651	0.7989	0.0078	8.6364 (17.9012)	100%
Έφηβος 7	0.7504	0.6923	0.7687	0.5706	0.8164	0.0078	8.5 (13.7538)	90.0909%
Έφηβος 8	0.6583	0.7133	0.6410	0.5000	0.7419	0.0063	11.8182 (19.5285)	100%
Έφηβος 9	0.6348	0.8042	0.5815	0.5134	0.7585	0.0035	9.0909 (15.9402)	100%
Έφηβος 10	0.7085	0.9021	0.6476	0.5972	0.8403	0.0024	3.1818 (7.1668)	100%

Πίνακας 5.6: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 2 στους εικονικούς ασθενείς παιδικής ηλικίας.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (\pm τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Παιδί 1	0.7052	0.7832	0.6806	0.5600	0.7638	0.0033	5 (10.5409)	90.0909%
Παιδί 2	0.7705	0.8112	0.7577	0.6287	0.8766	0.0036	5.9091 (9.4388)	100%
Παιδί 3	0.7052	0.7552	0.6894	0.5510	0.7922	0.0076	6.3636 (12.2660)	100%
Παιδί 4	0.7722	0.5734	0.8348	0.5467	0.7159	0.0133	19.0909 (19.9773)	100%
Παιδί 5	0.7722	0.7273	0.7863	0.6047	0.8138	0.0059	7.7273 (12.1169)	100%
Παιδί 6	0.7672	0.7692	0.7665	0.6128	0.8390	0.0107	3 (6.7495)	90.0909%
Παιδί 7	0.6382	0.9580	0.5374	0.5592	0.8061	0.0017	2.7273 (7.5378)	100%
Παιδί 8	0.7002	0.7203	0.6938	0.5351	0.7730	0.0023	13.6364 (18.5864)	100%
Παιδί 9	0.6131	0.7273	0.5771	0.4738	0.7302	0.7302	14.0909 (20.2260)	100%
Παιδί 10	0.6332	0.8811	0.5551	0.5350	0.7848	0.0070	4.5455 (10.1130)	100%

Συλλογικό Μοντέλο 3

Κάθε πρωταρχικό μοντέλο υπολογίζει την πιθανότητα να ανήκει κάθε χρονοσειρά στην κατηγορία «Meal-Onset». Το συνδυαστικό σχήμα 3 επιλέγει τη μέγιστη πιθανότητα μεταξύ των αποφάσεων των πρωταρχικών μοντέλων, όταν η εκάστοτε εισαγόμενη χρονοσειρά μετρήσεων γλυκόζης χαρακτηρίζεται Meal-Onset από την πλειοψηφία των πρωταρχικών μοντέλων ενώ στην αντίθετη περίπτωση επιλέγει την ελάχιστη. Με βάση τη συγκεκριμένη μέθοδο συλλογικής μάθησης προκύπτουν οι ακόλουθοι πίνακες αξιολόγησης.

Πίνακας 5.7: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 3 στους ενήλικες εικονικούς ασθενείς.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (\pm τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Ενήλικας 1	0.7052	0.7972	0.6762	0.5644	0.7542	0.1999	3.1818 (5.6000)	100%
Ενήλικας 2	0.7337	0.5664	0.7863	0.5047	0.7075	0.5863	18.0000 (15.3116)	90.0909%
Ενήλικας 3	0.6985	0.5455	0.7467	0.4643	0.6485	0.9876	17.0000 (20.4396)	90.0909%

Ενήλικας 4	0.6566	0.5804	0.6806	0.4474	0.6530	0.3637	6.6667 (10.3078)	81.8181%
Ενήλικας 5	0.7286	0.8392	0.6938	0.5970	0.7673	0.4247	6.3636 (9.2442)	100%
Ενήλικας 6	0.7203	0.8462	0.6806	0.5917	0.8333	0.0004	2.7273 (6.4667)	100%
Ενήλικας 7	0.7270	0.8531	0.6872	0.5995	0.8514	1.0710e-05	8.6364 (12.4681)	100%
Ενήλικας 8	0.7588	0.6923	0.7797	0.5789	0.8278	0.3273	14.0909 (15.1357)	100%
Ενήλικας 9	0.7169	0.6154	0.7489	0.5101	0.7276	0.5559	12.2727 (14.0292)	100%
Ενήλικας 10	0.6600	0.7692	0.6256	0.5201	0.7412	0.0002	13.1818 (16.9223)	100%

Πίνακας 5.8: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 3 στους έφηβους εικονικούς ασθενείς.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (±τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Έφηβος 1	0.8543	0.7343	0.8921	0.7071	0.8397	0.7299	10.9091 (13.7510)	100%
Έφηβος 2	0.7420	0.8182	0.7181	0.6031	0.8204	0.3429	7.7273 (12.3215)	100%
Έφηβος 3	0.7286	0.8182	0.7004	0.5909	0.7851	0.1939	0.9091 (3.0151)	100%
Έφηβος 4	0.6549	0.7902	0.6123	0.5231	0.7489	0.1871	9.0909 (14.9697)	100%
Έφηβος 5	0.7069	0.8112	0.6740	0.5700	0.7513	0.5345	4.5455 (10.3573)	100%
Έφηβος 6	0.7487	0.7063	0.7621	0.5739	0.7893	0.0062	9.0909 (18.5497)	100%
Έφηβος 7	0.7806	0.6783	0.8128	0.5969	0.7724	0.5321	9.5000 (12.7911)	90.0909%
Έφηβος 8	0.6834	0.6853	0.6828	0.5091	0.7151	0.6476	12.2727 (19.7944)	100%
Έφηβος 9	0.6650	0.7832	0.6278	0.5283	0.7361	0.2053	8.6364 (15.0151)	100%
Έφηβος 10	0.7320	0.8741	0.6872	0.6098	0.8221	0.1803	4.5455 (9.0704)	100%

Πίνακας 5.9: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 3 στους εικονικούς ασθενείς παιδικής ηλικίας.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (±τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Παιδί 1	0.7052	0.7832	0.6806	0.5600	0.7387	0.2520	6.5000 (13.3437)	90.0909%
Παιδί 2	0.7688	0.8462	0.7445	0.6368	0.8761	0.2064	5.9091 (9.4388)	100%
Παιδί 3	0.7018	0.8042	0.6696	0.5637	0.7940	0.3103	9.0909 (15.9402)	100%
Παιδί 4	0.7253	0.7203	0.7269	0.5568	0.7475	0.0019	13.1818 (20.5271)	100%
Παιδί 5	0.8090	0.6853	0.8480	0.6323	0.8047	0.8121	9.5455 (13.6848)	100%
Παιδί 6	0.8074	0.6923	0.8436	0.6326	0.8079	0.9313	4.5000 (9.5598)	90.0909%
Παιδί 7	0.7002	0.7552	0.6828	0.5468	0.7967	0.0001	9.0909 (14.2860)	100%
Παιδί 8	0.6935	0.6713	0.7004	0.5120	0.7399	0.3725	14.5455 (18.7689)	100%
Παιδί 9	0.6281	0.8252	0.5661	0.5153	0.7403	0.0001	9.5455 (12.5408)	100%
Παιδί 10	0.7303	0.7972	0.7093	0.5861	0.7786	0.2703	7.2727 (12.5227)	100%

Συλλογικό Μοντέλο 4

Το συλλογικό μοντέλο εφαρμόζει το σχήμα ψηφοφορίας που εξηγήθηκε στο κεφάλαιο 4 παράγονται οι τελικές εκτιμήσεις του τελικού συλλογικού μοντέλου. Οι σχετικοί πίνακες αξιολόγησης παρουσιάζονται παρακάτω:

Πίνακας 5.10: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 4 στους ενήλικες εικονικούς ασθενείς.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (±τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Ενήλικας 1	0.7052	0.7972	0.6762	0.5644	3.1818 (5.6003)	100%
Ενήλικας 2	0.7320	0.5664	0.7841	0.5031	18.0000 (15.3116)	90.0909%
Ενήλικας 3	0.6784	0.5524	0.7181	0.4514	16.5000 (20.1453)	90.0909%
Ενήλικας 4	0.6432	0.5804	0.6630	0.4380	6.6667 (10.3078)	81.8181%
Ενήλικας 5	0.7203	0.8392	0.6828	0.5897	6.3636 (9.2442)	100%
Ενήλικας 6	0.7320	0.7622	0.7225	0.5767	5.9091 (10.6813)	100%
Ενήλικας 7	0.7822	0.6853	0.8128	0.6012	17.7273 (15.8688)	100%
Ενήλικας 8	0.7152	0.7133	0.7159	0.5455	12.7273 (14.2063)	100%
Ενήλικας 9	0.6901	0.6294	0.7093	0.4932	9.0909 (11.7937)	100%
Ενήλικας 10	0.6717	0.6923	0.6652	0.5025	13.6364 (17.4773)	100%

Πίνακας 5.11: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 4 στον έφηβους εικονικούς ασθενείς.

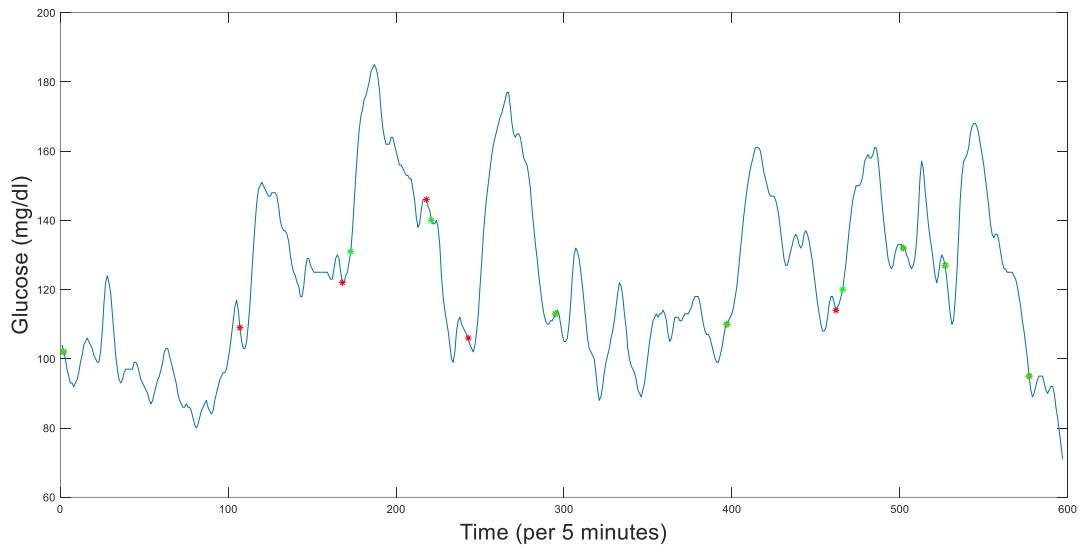
Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (±τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Έφηβος 1	0.8241	0.7622	0.8436	0.6749	10.0000 (13.7840)	100%
Έφηβος 2	0.7219	0.8392	0.6850	0.5911	6.3636 (12.0605)	100%
Έφηβος 3	0.7253	0.8252	0.6938	0.5900	0.9091 (3.0151)	100%
Έφηβος 4	0.6549	0.7902	0.6123	0.5231	9.0909 (14.9697)	100%
Έφηβος 5	0.6985	0.8112	0.6630	0.5631	4.5455 (10.3573)	100%
Έφηβος 6	0.7471	0.6993	0.7621	0.5698	9.5455 (18.6353)	100%
Έφηβος 7	0.7353	0.6993	0.7467	0.5587	8.5000 (11.3162)	90.0909%

Έφηβος 8	0.6449	0.7622	0.6079	0.5070	8.6364 (14.8477)	100%
Έφηβος 9	0.6650	0.7832	0.6278	0.5283	8.6364 (15.0151)	100%
Έφηβος 10	0.7286	0.8741	0.6828	0.6068	4.5455 (9.0704)	100%

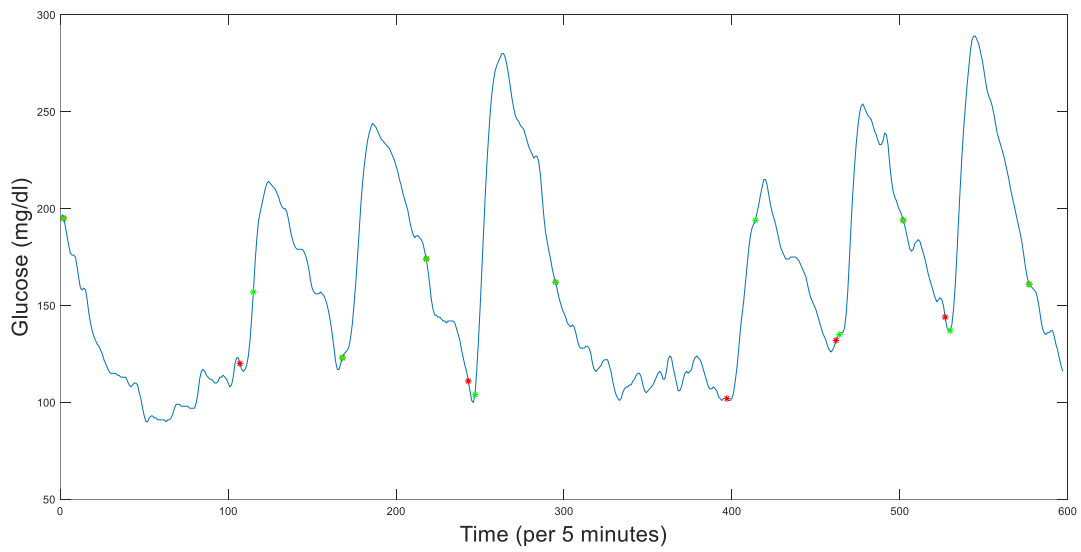
Πίνακας 5.12: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 4 στους εικονικούς ασθενείς παιδικής ηλικίας.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (±τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Παιδί 1	0.6935	0.7902	0.6630	0.5526	6.5000 (13.3437)	90.0909%
Παιδί 2	0.7688	0.8462	0.7445	0.6368	5.9091 (9.4388)	100%
Παιδί 3	0.7002	0.8042	0.6674	0.5623	9.0909 (15.9402)	100%
Παιδί 4	0.7420	0.6713	0.7643	0.5549	14.5455 (20.1810)	100%
Παιδί 5	0.7621	0.7203	0.7753	0.5920	9.0909 (13.9317)	100%
Παιδί 6	0.7655	0.7343	0.7753	0.6000	4.5000 (9.5598)	90.0909%
Παιδί 7	0.7219	0.6713	0.7379	0.5363	10.4545 (16.5007)	100%
Παιδί 8	0.6851	0.6783	0.6872	0.5079	14.5455 (18.7689)	100%
Παιδί 9	0.6415	0.7622	0.6035	0.5046	12.2727 (14.5540)	100%
Παιδί 10	0.7286	0.7972	0.7070	0.5846	7.2727 (12.5227)	100%

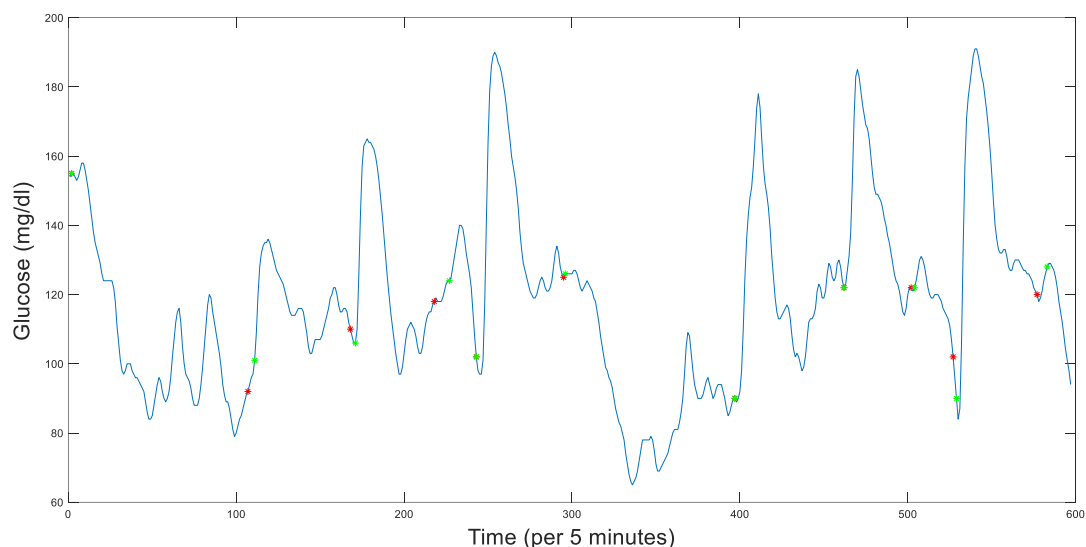
Στη συνέχεια παρουσιάζονται ενδεικτικά οι γραφικές παραστάσεις των καταγραφών γλυκόζης κατά το αντίστοιχο χρονικό διάστημα ελέγχου για 3 εικονικούς ασθενείς (1 ενήλικα, 1 έφηβο, 1 παιδί). Με κόκκινο αστερίσκο επισημαίνεται η έναρξη κατανάλωσης κάθε γεύματος (*) ενώ με πράσινο σημειώνεται η χρονική στιγμή ανίχνευσης του εκάστοτε γεύματος (*).



Σχήμα 5.1: Γραφική παράσταση των επιπέδων γλυκόζης του ενήλικα 4 κατά το χρονικό διάστημα ελέγχου.



Σχήμα 5.2: Γραφική παράσταση των επιπέδων γλυκόζης του έφηβου 1 κατά το χρονικό διάστημα ελέγχου.



Σχήμα 5.3: Γραφική παράσταση των επιπέδων γλυκόζης του παιδιού 9 κατά το χρονικό διάστημα ελέγχου.

Σχολιασμός Αποτελεσμάτων

Παρατηρώντας τα αποτελέσματα που εξάγονται, μπορεί να διαμορφωθεί μια γενική εικόνα για την απόδοση των μοντέλων ανίχνευσης γεύματος, στους *in silico* ασθενείς του προσομοιωτή. Αναλυτικότερα, τα συλλογικά μοντέλα ανεξαρτήτως του συνδυαστικού σχήματος που χρησιμοποιούν, παρουσιάζουν σχετικά υψηλή διακριτική ικανότητα ευαισθησία και ειδικότητας για κάθε ασθενή. Η βέλτιστη απόδοση παρατηρείται στην περίπτωση των εικονικών εφήβων και παιδιών, ενώ η απόδοση είναι ελαφρώς χαμηλότερη στους ενήλικες ασθενείς ανεξάρτητα από την εφαρμοζόμενη συλλογική μέθοδο, με τη χειρότερη απόδοση να παρατηρείται στους ενήλικες 3 και 4. Ταυτόχρονα, όλα τα συλλογικά μοντέλα επιτυγχάνουν την ανίχνευση της συντριπτικής πλειοψηφίας των γευμάτων που καταναλώνονται (82-100%). Θα πρέπει να τονισθεί πως οι τυπικές αποκλίσεις των μέσων τιμών ανίχνευσης γεύματος παρουσιάζονται υψηλές, καθώς εντοπίζεται μεγάλη διασπορά στις τιμές των χρονικών διαστημάτων ανίχνευσης κάθε μεμονωμένου γεύματος. Ωστόσο, πολλά γεύματα ανιχνεύονται πολύ κοντά στη χρονική στιγμή κατανάλωσής τους, και συγκεκριμένα περισσότερο από το 90% των γευμάτων ανιχνεύονται σε χρονικό διάστημα μικρότερο ή ίσο της μισής ώρας από την στιγμή κατανάλωσης του γεύματος.

Όπως έχει ήδη επισημανθεί, δεν εντοπίζεται συλλογική μέθοδος που να υπερέχει συνολικά, καθώς για κάθε ασθενή φαίνεται να διαφοροποιείται η βέλτιστη συλλογική μέθοδος. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα του συλλογικού μοντέλου 1 είναι παρόμοια με αυτά του συλλογικού μοντέλου 2, με το τελευταίο να εμφανίζει ελαφρώς καλύτερη διακριτική ικανότητα. Το συλλογικό μοντέλο 3 χαρακτηρίζεται από καλύτερη διακριτική ικανότητα, καθώς σε όλους τους εικονικούς ασθενείς επιτυγχάνονται υψηλές τιμές AUC με εξαίρεση τους ενήλικες 3 και 4. Επίσης τα αποτελέσματα στους ενήλικες ασθενείς συνολικά φαίνονται ελαφρώς βελτιωμένα σε αυτήν την περίπτωση, παρόλο που ανιχνεύονται λιγότερα γεύματα, καθώς παρατηρούνται λιγότερες ψευδείς ανιχνεύσεις γεύματος. Τέλος τα αποτελέσματα του συλλογικού μοντέλου 4 είναι αρκετά παρόμοια με αυτά του αντίστοιχου του συλλογικού μοντέλου 3.

Πραγματικοί Ασθενείς

Ακολουθούν τα αποτελέσματα της απόδοσης όλων των συλλογικών μοντέλων που υλοποιούνται αξιοποιώντας τα 4 συνδυαστικά σχήματα που αναλύθηκαν στο κεφάλαιο 4, για τους 7 πραγματικούς ασθενείς.

Συλλογικό Μοντέλο 1

Πίνακας 5.13: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 1 στους ενήλικες

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (±τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Ενήλικας 1	0.4769	0.5098	0.4705	0.2407	0.4520	0.0076	13.3333 (20.8966)	75%
Ενήλικας 2	0.5506	0.6688	0.5106	0.4297	0.6078	0.0703	2.9167 (7.5203)	92.3077%

Πίνακας 5.14: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 1 στους εφήβους.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (±τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Έφηβος 1	0.6154	0.6085	0.6319	0.3807	0.6064	0.1235	15.6250 (21.2867)	88.8888%
Έφηβος 2	0.5090	0.8267	0.4688	0.2743	0.5792	0.0013	0.0000 (0.0000)	83.3333%
Έφηβος 3	0.5608	0.5411	0.5660	0.3398	0.5534	0.1397	16.6667 (20.1556)	81.8181%

Πίνακας 5.15: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 1 στα παιδιά.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (±τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Παιδί 1	0.6532	0.7350	0.6380	0.4000	0.7088	0.1514	6.2500 (8.7627)	88.8888%
Παιδί 2	0.6235	0.4231	0.6980	0.3784	0.5693	0.2542	8.3333 (11.7260)	64.2857%

Συλλογικό Μοντέλο 2

Πίνακας 5.16: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 2 στους πραγματικούς ενήλικους ασθενείς.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (±τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Ενήλικας 1	0.5502	0.4608	0.5676	0.2500	0.4780	0.0025	13.3333 (18.8856)	75%
Ενήλικας 2	0.5506	0.6438	0.5191	0.4204	0.6060	0.0038	2.9167 (7.5252)	92.3076%

Πίνακας 5.17: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 2 στους πραγματικούς έφηβους ασθενείς.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (±τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Έφηβος 1	0.6018	0.5470	0.6136	0.3265	0.5848	0.0078	15.0000 (21.2132)	88.8888%
Έφηβος 2	0.5105	0.8267	0.4705	0.2749	0.5791	0.0001	0.0000 (0.0000)	83.3333%
Έφηβος 3	0.5637	0.5548	0.5660	0.3469	0.5570	0.0132	11.1111 (16.3512)	81.8181%

Πίνακας 5.18: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 2 στους πραγματικούς ασθενείς παιδικής ηλικίας.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (±τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Παιδί 1	0.6599	0.7179	0.6491	0.3990	0.7113	0.0051	6.8750 (9.6130)	88.8888%
Παιδί 2	0.6161	0.4231	0.6878	0.3738	0.5747	0.0106	8.3333 (11.7260)	64.2867%

Συλλογικό Μοντέλο 3

Πίνακας 5.19: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 3 στους πραγματικούς ασθενείς.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (±τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Ενήλικας 1	0.5805	0.4706	0.6019	0.2674	0.4458	0.5466	13.3333 (19.4079)	75%
Ενήλικας 2	0.5934	0.5437	0.6102	0.4037	0.6007	0.0114	10.9091 (15.3000)	84.6154%

Πίνακας 5.20: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 3 στους πραγματικούς έφηβους ασθενείς.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (±τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Έφηβος 1	0.5339	0.7265	0.4927	0.3549	0.6099	0.0049	11.8750 (19.6282)	88.8888%
Έφηβος 2	0.6542	0.7333	0.6442	0.3326	0.6554	1,7050e-05	0.0000 (0.0000)	100%
Έφηβος 3	0.4950	0.7123	0.4376	0.3708	0.5337	0.0146	11.0000 (18.9737)	90.0909%

Πίνακας 5.21: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 3 στους πραγματικούς ασθενείς παιδικής ηλικίας.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	AUC	Decision Threshold	Μέσος χρόνος ανίχνευσης σε min (±τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Παιδί 1	0.6680	0.7436	0.6539	0.4133	0.7083	0.2696	6.2500 (8.7627)	88.8888%
Παιδί 2	0.6161	0.5989	0.6224	0.4580	0.5959	0.2417	5.8333 (10.6244)	85.7143%

Συλλογικό Μοντέλο 4

Πίνακας 5.22: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 4 στους πραγματικούς ενήλικες ασθενείς.

Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	Μέσος χρόνος αντίχνευσης σε min (±τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Ενήλικας 1	0.5726	0.4706	0.5924	0.2637	13.3333 (19.4079)	75%
Ενήλικας 2	0.6018	0.5405	0.6202	0.4000	10.0991 (15.300)	84.6154%

Πίνακας 5.23: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 4 στους πραγματικούς έφηβους ασθενείς.

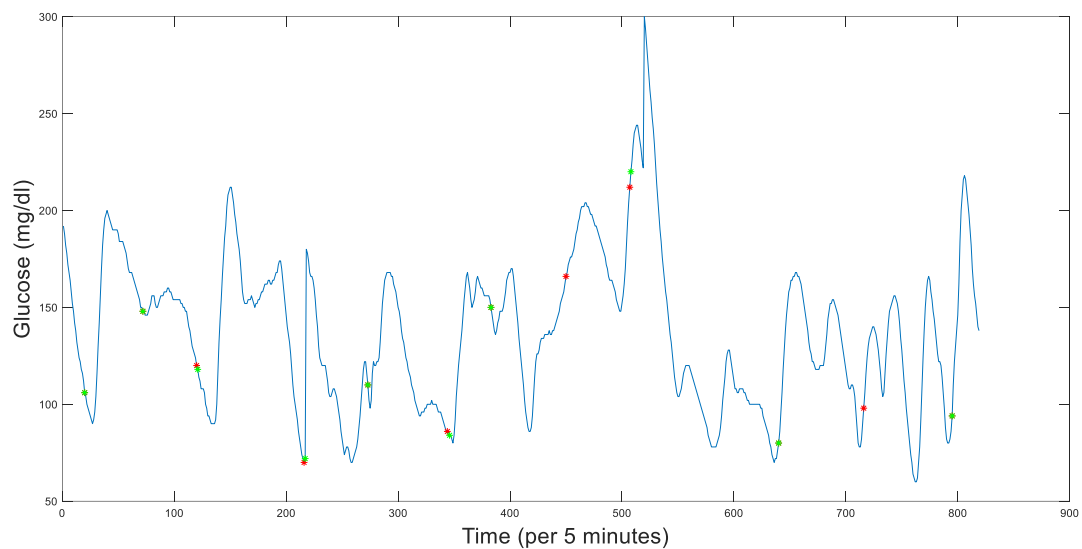
Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	Μέσος χρόνος αντίχνευσης σε min (±τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Έφηβος 1	0.5747	0.6154	0.5659	0.3380	13.7500 (21.8354)	88.8888%
Έφηβος 2	0.5778	0.8133	0.5481	0.3020	0.0000 (0.0000)	83.3333%
Έφηβος 3	0.5122	0.5753	0.4955	0.3301	12.2222 (19.7027)	81.8181%

Πίνακας 5.24: Στατιστικοί δείκτες αξιολόγησης του συλλογικού μοντέλου που εφαρμόζει το συνδυαστικό σχήμα 4 στους πραγματικούς ασθενείς παιδικής ηλικίας.

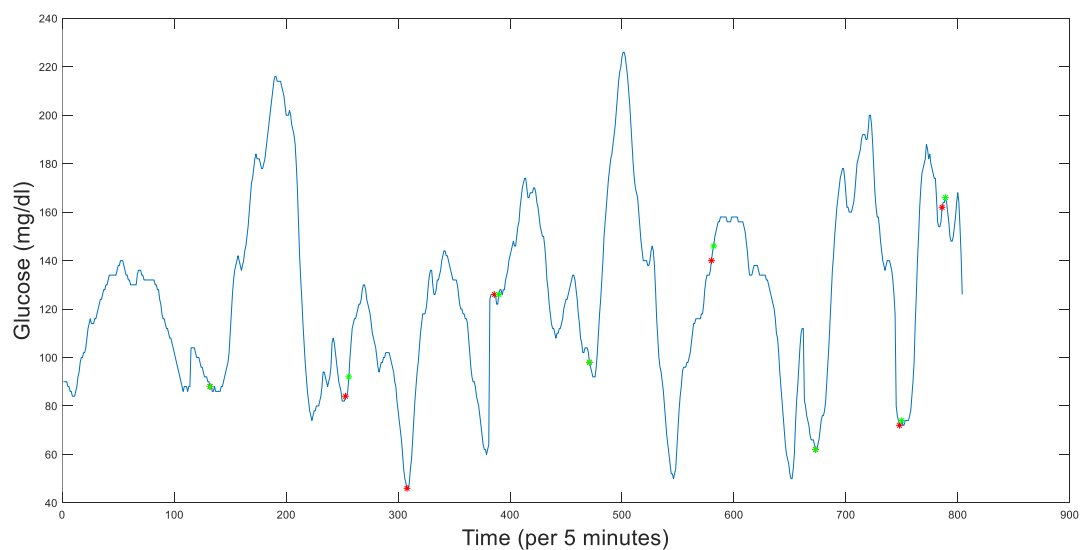
Ηλικιακή Ομάδα	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1 score	Μέσος χρόνος αντίχνευσης σε min (±τυπική απόκλιση)	Ποσοστό ανιχνευόμενων γευμάτων
Παιδί 1	0.6519	0.7521	0.6332	0.4046	5.6250 (8.2104)	88.8888%
Παιδί 2	0.6161	0.6009	0.6224	0.4580	5.8333 (10.6244)	85.7143%

Στη συνέχεια παρουσιάζονται ενδεικτικά 3 γραφικές παραστάσεις οι οποίες αφορούν 3 πραγματικούς ασθενείς (1 ενήλικα, 1 έφηβο, 1 παιδί) και απεικονίζουν τα επίπεδα γλυκόζης τους κατά το χρονικό διάστημα ελέγχου που αντιστοιχεί στον κάθε έναν. Με κόκκινο αστερίσκο επισημαίνεται η έναρξη

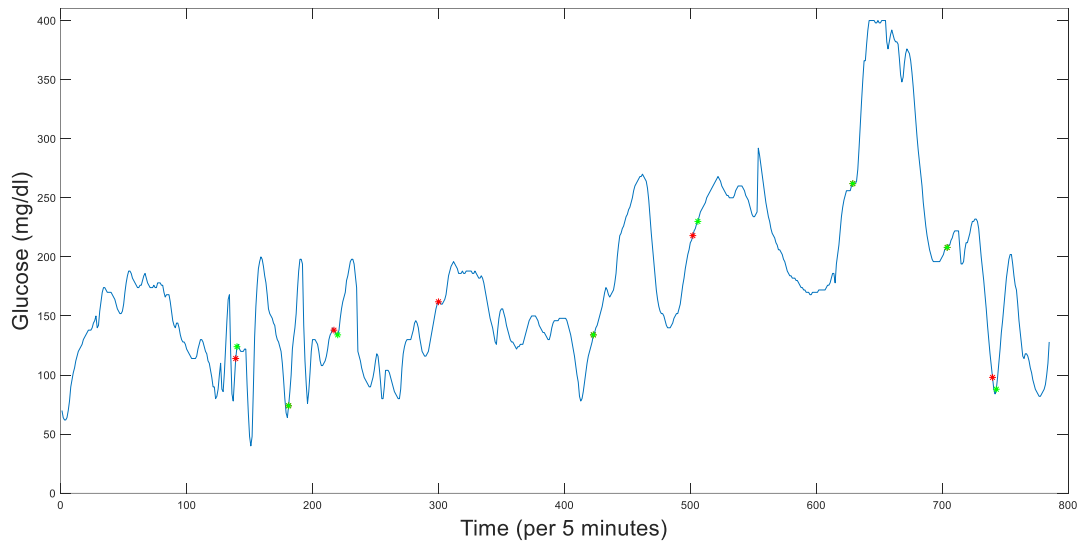
κατανάλωσης γεύματος (*) ενώ με πράσινο σημειώνεται η χρονική στιγμή αντίχτυσης του από το μοντέλο (*).



Σχήμα 5.4: Γραφική παράσταση των επιπέδων γλυκόζης του ενήλικα 2 κατά το χρονικό διάστημα ελέγχου.



Σχήμα 5.5: Γραφική παράσταση των επιπέδων γλυκόζης του εφήβου 1 κατά το χρονικό διάστημα ελέγχου.



Σχήμα 5.6: Γραφική παράσταση των επιπέδων γλυκόζης του παιδιού 1 κατά το χρονικό διάστημα ελέγχου.

Σχολιασμός Αποτελεσμάτων

Από τους παραπάνω πίνακες αξιολόγησης, προκύπτει ότι η απόδοση των συλλογικών μοντέλων στα δεδομένα των πραγματικών ασθενών είναι σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με την αντίστοιχη απόδοση στα δεδομένα των εικονικών ασθενών. Ωστόσο, είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικό πως τα συλλογικά μοντέλα πέτυχαν ικανοποιητική απόδοση στον πραγματικό ασθενή «Παιδί 1», παρουσιάζοντας διακριτική ικανότητα μεγαλύτερη του 70%. Τα υπόλοιπα συλλογικά μοντέλα ταξινόμησης παρουσιάζουν χαμηλή ικανότητα διάκρισης ($AUC \approx 60\%$), ενώ για τον ασθενή «Ενήλικας 1», τα συλλογικά μοντέλα εμφανίζουν μη αποδεκτή διακριτική ικανότητα. Αρνητικό στοιχείο αποτελεί το γεγονός ότι στους περισσότερους ασθενείς παρατηρούνται συνολικά υψηλά ποσοστά ψευδών ανιχνεύσεων.

Όπως και στην περίπτωση των εικονικών ασθενών δεν παρατηρείται κάποιο συνδυαστικό σχήμα που να υπερέχει συνολικά, αν και φαίνεται ότι το συνδυαστικό σχήμα 3 βελτιώνει τα αποτελέσματα της πλειοψηφίας των πραγματικών ασθενών. Τα περισσότερα γεύματα ανιχνεύονται, με περισσότερο από το 92% των γευμάτων να ανιχνεύονται μέχρι και 30 λεπτά πριν την κατανάλωση. Ωστόσο, σε περιπτώσεις που η ειδικότητα είναι ιδιαίτερα χαμηλή ($specificity < 60\%$), η γρήγορη ανίχνευση δεν αποτελεί ένδειξη ενός ικανού μοντέλου καθώς αυτό στερείται αξιοπιστίας. Οι τυπικές αποκλίσεις των μέσων χρόνων ανίχνευσης παρατηρούνται και πάλι υψηλές, καθώς εντοπίζεται μεγάλη διασπορά στις τιμές των χρονικών διαστημάτων ανίχνευσης κάθε μεμονωμένου γεύματος.

Κεφάλαιο 6

Συμπεράσματα – Μελλοντική Έρευνα

6.1 Εισαγωγή

Στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αναπτύχθηκαν και αξιολογήθηκαν εξατομικευμένα υπολογιστικά μοντέλα ανίχνευσης διαταραχών γεύματος. Η ανάπτυξη των μοντέλων βασίστηκε στη χρήση των LSTM νευρωνικών δικτύων, τα οποία δύνανται να διαχειριστούν αποτελεσματικά δεδομένα χρονοσειρών. Για την αντιμετώπιση της μη ισορροπημένης φύσης των δεδομένων αλλά και την επίτευξη υψηλής επίδοσης εφαρμόστηκε προσέγγιση συλλογικής μάθησης, κατά την οποία εκπαιδεύτηκαν πολλαπλά πρωταρχικά μοντέλα βασισμένα στη μέθοδο των νευρωνικών δικτύων LSTM. Η εφαρμογή τεσσάρων μεθόδων συλλογικής μάθησης (Ensemble Averaging, Ensemble Weighted Averaging, Minimum/Maximum Estimated Probability, Voting Scheme) οδήγησε στη δημιουργία τεσσάρων εξατομικευμένων συλλογικών μοντέλων για κάθε ασθενή. Οι επιδόσεις των μοντέλων αυτών αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια που αναλύθηκαν στο κεφάλαιο 5, και μελετήθηκαν συγκριτικά. Στη συνέχεια του κεφαλαίου παρουσιάζονται τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την αξιολόγηση των μοντέλων ανίχνευσης διαταραχών γεύματος, καθώς και οι κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα που προκύπτουν από την εργασία.

6.2 Συμπεράσματα

Για την ανάπτυξη των εξατομικευμένων μοντέλων ανίχνευσης διαταραχών γεύματος, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα μετρήσεων γλυκόζης από ΔΣΜΓ αλλά και πληροφορίες σχετικά με τη χρονική στιγμή κατανάλωσης των λαμβανόμενων γευμάτων. Τα δεδομένα αυτά υπέστησαν επεξεργασία ώστε η ανίχνευση γεύματος να αναχθεί σε ένα πρόβλημα επιβλεπόμενης μάθησης, κατά το οποίο χρονοσειρές μετρήσεων γλυκόζης διάρκειας 2 ωρών κατηγοριοποιούνταν ως σχετιζόμενες με έναρξη γεύματος ή όχι (Meal-Onset ή Not Meal-Onset). Οι χρονοσειρές γλυκόζης ανανεώνονται σε κάθε χρονικό βήμα δηλαδή κάθε 5 λεπτά με αποτέλεσμα να ελέγχεται αν καταναλώθηκε γεύμα σε κάθε χρονικό βήμα και αξιοποιήθηκαν για την εκπαίδευση των μοντέλων LSTM, ενώ εφαρμόστηκε μπεϋζιανή βελτιστοποίηση (Bayesian Optimization) προκειμένου να διερευνηθούν πολλαπλοί συνδυασμοί υπερπαραμέτρων και τελικά να εντοπιστούν οι αποδοτικότεροι. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργήθηκαν 30 επιμέρους μοντέλα LSTM για κάθε ασθενή. Οι ομάδες των πρωταρχικών LSTM μοντέλων που αξιοποιούνται από τις μεθόδους συλλογικής μάθησης απαρτίζονται από επιμέρους μοντέλα τα οποία χαρακτηρίζονται από πολύ υψηλή διακριτική ικανότητα ($AUC \geq 85\%$) στο σύνολο επικύρωσης (validation set) που τους αντιστοιχεί. Αντικειμενικό στόχο των μεθόδων συλλογικής μάθησης αποτελεί η εξαγωγή τελικών εξατομικευμένων μοντέλων ανίχνευσης διαταραχών γεύματος που χαρακτηρίζονται από ευστάθεια και υψηλή διακριτική ικανότητα.

Για την αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 7 πραγματικούς ασθενείς καθώς και δεδομένα από 30 εικονικούς ασθενείς. Τα μοντέλα ανίχνευσης διαταραχών γεύματος αξιολογήθηκαν ως προς την ικανότητα τους να διαχωρίζουν σωστά τις περιπτώσεις κατανάλωσης γεύματος από εκείνες από τις οποίες δεν σχετίζονται με γεύμα. Τα αποτελέσματα στην περίπτωση των εικονικών ασθενών κατέδειξαν ικανοποιητική έως και υψηλή διακριτική ικανότητα ($70\% < AUC < 88\%$) των συλλογικών μοντέλων με εξαίρεση 3 εικονικούς ενήλικες, χωρίς να ξεχωρίζει κάποια συγκεκριμένη μέθοδος συλλογικής μάθησης συνολικά. Με άλλα λόγια διαφοροποιείται η συλλογική μέθοδος που παράγει το βέλτιστο συλλογικό μοντέλο για κάθε ασθενή. Στην περίπτωση των εικονικών ασθενών ωστόσο όλα τα

συλλογικά μοντέλα παρουσίασαν υψηλές επιδόσεις ανιχνεύοντας τη συντριπτική πλειοψηφία των γευμάτων (82%-100%), ενώ το 90% των γευμάτων ανιχνεύθηκε έως και μισή ώρα μετά από την κατανάλωση του. Επίσης το σύστημα χαρακτηρίζεται από ευστάθεια και ευρωστία λόγω της ισορροπίας μεταξύ sensitivity και specificity. Η μέση πιθανότητα ψευδούς ανίχνευσης (FPR) γεύματος είναι 0.2851 ± 0.0723 ενώ η μέση πιθανότητα αληθούς ανίχνευσης (TPR) είναι 0.7462 ± 0.0899 με το συνδυαστικό σχήμα 3 και στην ίδια περίπου περιοχή για τα υπόλοιπα. Στην περίπτωση των πραγματικών ασθενών παρουσιάζεται σχετικά χαμηλή απόδοση του συστήματος κυρίως λόγω των πολλών ψευδών ανιχνεύσεων που καθιστούν το σύστημα αναξιόπιστο, με εξαίρεση την περίπτωση ενός παιδιού και ενός εφήβου, στα δεδομένα του οποίου φαίνεται να αποδίδει ικανοποιητικά το σύστημα.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω στοιχεία, καταλήγουμε στο γεγονός ότι το προτεινόμενο σύστημα ανίχνευσης διαταραχών γεύματος επιτυγχάνει τη γρήγορη και σχετικά αξιόπιστη ανίχνευση κάποιου μη ανακοινωμένου γεύματος, στους εικονικούς ασθενείς του προσομοιωτή αλλά και σε 2 πραγματικούς ασθενείς. Η ύπαρξη αρκετών ψευδών ανιχνεύσεων αποτελεί αποτρεπτικό παράγοντα στην ενσωμάτωση του εν λόγω συστήματος στη συγκεκριμένη του μορφή, στο «τεχνητό πάγκρεας» καθώς ο κίνδυνος υπογλυκαιμικών επεισοδίων είναι υψηλός. Ωστόσο, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ένα συμβουλευτικό σχήμα το οποίο θα ειδοποιεί τον ασθενή ότι αμέλησε να ανακοινώσει στο «τεχνητό πάγκρεας» ότι κατανάλωσε κάποιο γεύμα, με σκοπό την αποφυγή οξέων υπεργλυκαιμικών επεισοδίων.

6.3 Μελλοντική Έρευνα

Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του προτεινόμενου συστήματος ανίχνευσης διαταραχών γεύματος επιβεβαιώνουν την ικανοποιητική του απόδοση στην διάκριση των περιπτώσεων κατανάλωσης γεύματος από εκείνες που δεν σχετίζονται με γεύμα καθώς και την ικανότητα του για την ταχεία ανίχνευση των μη ανακοινωμένων γευμάτων. Ωστόσο παρά το γεγονός ότι πρόκειται για ένα σχετικά ευσταθές και εύρωστο σύστημα, η ύπαρξη αρκετών ψευδών ανιχνεύσεων καθιστά το σύστημα ανεπαρκώς αξιόπιστο καθώς καλείται να λάβει μια απόφαση στην οποία ενδεχομένως να διακυβευεται η ζωή του ασθενούς. Προς την κατεύθυνση αυτή, παρατίθεται παρακάτω μια σειρά κατευθύνσεων προς μελλοντική έρευνα:

- Τα επίπεδα γλυκόζης ενός ασθενούς που πάσχει από ΣΔΤ1, παρουσιάζουν αυξητικές τάσεις όχι μόνο λόγω της κατανάλωσης γεύματος. Πολύ συχνά τα επίπεδα σακχάρου αυξάνονται παροδικά λόγω άγχους ή σωματικής άσκησης. Συνεπώς ένα πιο αποτελεσματικό σύστημα ανίχνευσης διαταραχών γεύματος θα πρέπει να λαμβάνει ως είσοδο όχι μόνο χρονοσειρές μετρήσεων γλυκόζης αλλά και χρονοσειρές από άλλα σήματα όπως π.χ. καρδιακούς παλμούς ώστε να βελτιωθεί η διακριτική του ικανότητα.
- Η εφαρμογή πιο σύνθετων μεθόδων συλλογικής μάθησης ενδεχομένως να βελτιώσουν την απόδοση του συστήματος.
- Η εφαρμογή διαφορετικών αρχιτεκτονικών νευρωνικών δικτύων αντί του κλασικού LSTM όπως το GRU ή bi-LSTM ενδεχομένως να έχουν θετική επίδραση στην απόδοση του συστήματος.
- Η εκπαίδευση μοντέλων σε περισσότερα δεδομένα εικονικών ή πραγματικών ασθενών θα μπορούσε να οδηγήσει στη δημιουργία πιο αξιόπιστων μοντέλων ταξινόμησης. Ιδιαίτερα στην περίπτωση των δεδομένων πραγματικών ασθενών, κρίνεται απαραίτητη η αξιολόγηση του προτεινόμενου συστήματος σε φιλτραρισμένα δεδομένα που έχουν «καθαριστεί» από εσφαλμένες μετρήσεις.

- Η αξιοπιστία του συστήματος θα μπορούσε να αυξηθεί με τη εισαγωγή μιας «δικλείδας ασφαλείας» η οποία θα απέτρεπε την αντίχρευση γεύματος κατά τη διάρκεια της νύχτας που ο ασθενής κοιμάται.

Βιβλιογραφία

- [1] Marianna Karamanou, Athanase Protogerou, Gregory Tsoucalas, George Androutsos, and Effie Poulakou-Rebelakou "Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors", World Journal of Diabetes, 2016 Jan 10; 7(1): 1–7.
- [2] S. L. Aronoff, K. Berkowitz, B. Shreiner, and L. Want, —Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon, Diabetes Spectrum, vol. 17, Number 3, pp. 183-190, 2004
- [3] [Online]. Available: <https://el.wikipedia.org/wiki/Ινσουλίνη>
- [4] [Online]. Available: <https://el.wikipedia.org/wiki/Γλυκαγόνη>
- [5] [Online]. Available: http://www.iatrikionline.gr/IB_84_WEB/amilini_exo.htm
- [6] Ζ. Μούσλεχ, "Ο ρόλος των ινκρετινών, των αναλόγων ινκρετινών και των αναστολέων της διπεπτιλ-πεπτιδάσης 4 στην παθοφυσιολογία και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2", Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά, vol. 22, pp. 25-38, 2009.
- [7] Κ. Νικήτα, «Προσομοίωση Φυσιολογικών Συστημάτων», Κεφ.9, Τζιόλας, 2010
- [8] Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Αντιμετώπιση του Διαβητικού Ασθενούς. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, Αθήνα, 2013.
- [9] "International Diabetes Federation, 9th edition 2019" [Online]. Available: <https://www.diabetesatlas.org/>
- [10] Π. Μήτρου, "Νεότερα δεδομένα στα μεταβολικά νοσήματα: Σακχαρώδης Διαβήτης", Επιστημονικά Χρονικά, vol. 22, pp. 89-91, 2017.
- [11] [Online]. Available: [https://el.wikipedia.org/wiki/Διαβήτης_\(ασθένεια\)](https://el.wikipedia.org/wiki/Διαβήτης_(ασθένεια))
- [12] Κ. Ζαρκογιάννη, "Ευφυή Συστήματα Υποστήριξης Εξατομικευμένων Ιατρικών Αποφάσεων για τη Διαχείριση του Σακχαρώδους Διαβήτη", Διδακτορική Διατριβή, Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, ΕΜΠ, 2011.
- [13] J.A.Tanada, M. Lesho, M.J. Tierney _Keeping Watch on Glucose_
- [14] [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Blood_glucose_monitoring
- [15] C. M. Girardin, C. Huot, M. Gonthier, E. Delvin, "Continuous glucose monitoring: A review of biochemical perspectives and clinical use in type 1 diabetes", Clinical Biochemistry, vol. 42, pp. 136-142, 2009.
- [16] Giacomo Cappon, Giada Acciaroli, Martina Vettoretti, Andrea Facchinetti ID and Giovanni Sparacino, "Wearable Continuous Glucose Monitoring Sensors: A Revolution in Diabetes Treatment", Electronics 2017, 6, 65.
- [17] Β. Χ. Χαριζοπούλου, "Διερεύνηση του μεταβολισμού των υδατανθράκων κατά τη διάρκεια του τοκετού σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη κατά την κύηση", Διδακτορική Διατριβή, Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ, 2014.
- [18] Α.Καραθάνου, «ΘΕΜΑΤΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ», Τόμος 18.19, Τεύχος 19.39, Κεφ. 13, Δεκέμβριος 2009.
- [19] [Online]. Available: <https://www.diabetesnet.com/diabetes-technology/meters-monitors/future-meters-monitors/amenarini-diagnostics/>

- [20] J. Bolinder, E. Hagstrom-Toft, U. Ungerstedt, P. Arner, "Self-monitoring of blood glucose in type I diabetic patients: comparison with continuous microdialysis measurements of glucose in subcutaneous adipose tissue during ordinary life conditions", *Diabetes Care*, vol. 20, pp. 64-70, 1997.
- [21] [Online]. Available: <https://www.eversensedidiabetes.com/eversense-cgm-system>
- [22] R. Marbach, Th. Koschinsky, F.A. Gries, H.M. Heise, "Non-invasive Blood Glucose Assay by Near-Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy of the Human Inner Lip", *Appl. Spectrosc.*, vol. 47, pp. 875-881, 1993.
- [23] Τ. Διδάγγελος, Φ. Ηλιάδη, "Συνεχής καταγραφής των επιπέδων γλυκόζης με τη χρήση ειδικών αισθητήρων", *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, vol. 21, pp. 123-129, 2008.
- [24] C. C. Palerm, "Physiologic insulin delivery with insulin feedback: A control systems perspective", *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 102, no. 2, pp. 130- 137, 2011.
- [25] Ε. Ζιώγα, "Ανάπτυξη Διορμονικού Ελεγκτή Γλυκόζης για Άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 ", *Διπλωματική Εργασία, Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών*, ΕΜΠ, 2019.
- [26] Anas El Fathi, Mohamed Raef Smaoui, Veronique Gingras, Benoit Boulet, Ahmad Haidar, "The Artificial Pancreas and Meal Control: An Overview of Postprandial Glucose Regulation in Type 1 Diabetes", *IEEE Control Systems Magazine*, February 2018.
- [27] A. H. Kadish, "Automation control of blood sugar. A servomechanism for glucose monitoring and control", *Am. J. Med. Electron*, vol. 3, pp. 82-86, 1964.
- [28] Rizza RA, Gerich JE, Haymond MW, "Control of blood sugar in insulin-dependent diabetes: comparison of an artificial endocrine pancreas, continuous subcutaneous insulin infusion and intensified conventional insulin therapy", *N Engl J Med*, vol. 303, pp. 1313- 1318, 1980.
- [29] Bequette BW. Challenges and recent progress in the development of a closed-loop artificial pancreas. *Annu Rev Control*. 2012;36(2):255-266.
- [30] Reddy, M.; Herrero, P.; El Sharkawy, M.; Pesl, P.; Jugnee, N.; Pavitt, D.; Godsland, I.F.; Alberti, G.; Toumazou, C.; Johnston, D.G. Metabolic Control With the Bio-inspired Artificial Pancreas in Adults with Type 1 Diabetes A 24-Hour Randomized Controlled Crossover Study. *J. Diabetes Sci. Technol*. 2015, 10, 405–413.
- [31] Dassau, E.; Zisser, H.; Harvey, R.A.; Percival, M.W.; Grosman, B.; Bevier, W.; Atlas, E.; Miller, S.; Nimri, R.; Jovanovic, L.; et al. Clinical evaluation of a personalized artificial pancreas. *Diabetes Care* 2013, 36, 801–809.
- [32] Bruttomesso D, Farret A, Costa S, et al. Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: preliminary studies in Padova and Montpellier. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(5):1014-1021.
- [33] "Data-Driven Control and Learning Systems", *IEEE TRANSACTIONS ON INDUSTRIAL ELECTRONICS*, VOL. 64, NO. 5, MAY 2017
- [34] [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Kalman_filter
- [35] E. Dassau, B. W. Bequette, B. A. Buckingham, and F. J. Doyle, III, "Detection of a meal using continuous glucose monitoring: Implications for an artificial beta-cell," *Diabetes Care*, vol. 31, pp. 295–300, Feb. 2008.
- [36] Lee H, Bequette BW. A closed-loop artificial pancreas based on MPC: human-friendly identification and automatic meal disturbance rejection. *Biomed Signal Processing Control*. In press 2009.

- [37] Lee H, Buckingham BA, Wilson DM, Bequette BW. A closed-loop artificial pancreas using model predictive control and a sliding meal size estimator. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(5):1082-1090.
- [38] Fraser Cameron, B. Wayne Bequette, Bruce A. Buckingham, Darrell M. Wilson, Hyunjin Lee, Günter Niemeyer. Anticipatory Behavior in Blood Glucose Control: Using Meal Prior Probabilities to Prepare for Future Meal Disturbances. Proceedings of the 18th World Congress The International Federation of Automatic Control. August 28 - September 2, 2011, Milano, Italy.
- [39] Sediqeh Samadi, Kamuran Turksoy, Iman Hajizadeh, Jianyuan Feng, Mert Sevil, Ali Cinar. Meal Detection and Carbohydrate Estimation Using Continuous Glucose Sensor Data. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2017.
- [40] Sediqeh Samadi, Mudassir Rashid, Kamuran Turksoy, Jianyuan Feng, Iman Hajizadeh, Nicole Hobbs, Caterina Lazaro, Mert Sevil, Elizabeth Littlejohn and Ali Cinar. Automatic Detection and Estimation of Unannounced Meals for Multivariable Artificial Pancreas System. *DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS* Volume 20, Number 3, 2018.
- [41] G. Shi, S. Zou, and A. Huang, "Glucose-tracking: A postprandial glucose prediction system for diabetic self-management," in Proc. 2nd Int. Symp. Future Information Communication Technologies Ubiquitous HealthCare, 2015, pp. 1–9.
- [42] Qingnan Sun, Marko V. Jankovic, Lia Bally, Stavroula G. Mougiakakou, Member IEEE Predicting Blood Glucose with an LSTM and Bi-LSTM Based Deep Neural Network, 2018.
- [43] M. E. Dumas, "Is the way we're dieting wrong?" *Genome Med.*, vol. 8, pp. 7, Jan. 2016.
- [44] Bergman, R.N.; Phillips, L.S.; Cobelli, C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J. Clin. Investig.* 1981, 68, 1456–1467.
- [45] Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L.J., Haueter, U., Massi-benedetti, M., Federici, M.O., Pieber, T.R., Schaller, H.C., Schaupp, L., Vering, T., and Wilinska, M.E. (2004). Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological Measurement*, 25, 905–20.
- [46] Cameron F, Niemeyer G, Buckingham BA. Probabilistic evolving meal detection and estimation of meal total glucose appearance. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(5):1022-1030.
- [47] Cameron F, Niemeyer G. Predicting Blood Glucose Levels around Meals for Patients with Type I Diabetes. Proceedings of the ASME 2010 Dynamic Systems and Control Conference. September 12-15, 2010, Cambridge, Massachusetts, USA.
- [48] Sanjian Chen, James Weimer, Michael R. Rickels, Amy Peleckis, and Insup Lee, "Towards a Model-Based Meal Detector for Type I Diabetics", 6th Workshop on Medical Cyber-Physical Systems (MedicalCPS 2015). April 2015.
- [49] Jinyu Xie, Qian Wang. MEAL DETECTION AND MEAL SIZE ESTIMATION FOR TYPE 1 DIABETES TREATMENT: A VARIABLE STATE DIMENSION APPROACH, Proceedings of the ASME 2015 Dynamic Systems and Control Conference, October 28-30, 2015, Columbus, Ohio, USA.
- [50] Kamuran Turksoy, Sediqeh Samadi, Jianyuan Feng, Elizabeth Littlejohn, Laurie Quinn, Ali Cinar. Meal-Detection in Patients with Type 1 Diabetes: A New Module for The Multivariable Adaptive Artificial Pancreas Control System, , *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2016.
- [51] Z. Mahmoudi et al. / *Biomedical Signal Processing and Control* 38 (2017) 86–99
- [52] Charrise M. Ramkissoon et al. / *IFAC PapersOnLine* 50-1 (2017) 5462–5467

- [53] Charrise M. Ramkissoon , Pau Herrero , Jorge Bondia, Josep Vehi. Unannounced Meals in the Artificial Pancreas: Detection Using Continuous Glucose Monitoring, *Sensors* 2018, 18, 884.
- [54] Zeinab Mahmoudi et al. / *IFAC PapersOnLine* 51-27 (2018) 168–173
- [55] Hongkai Chen, Nicola Paoletti, Scott A. Smolka, Shan Lin. Committed Moving Horizon Estimation for Meal Detection and Estimation in Type 1 Diabetes, 2019.
- [56] S. G. Mougiakakou, K.S. Nikita, M.D. Protonotarios, G.K. Matsopoulos, “Neural Network based Decision Support System for Outpatients Diabetes Management,” *Diabetes, Nutrition and Metabolism*, vol. 11(1), p. 74, 1998
- [57] S. Mougiakakou and K.S. Nikita, “A Neural Network Approach for Insulin Regime and Dose Adjustment in IDDM,” *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 2, no. 3, pp. 381-389, November 2000
- [58] D. Iliopoulou, K. Giokas, S. Mougiakakou, J. Stoitsis, A. Prentza, K. Nikita, “A Telematic System for Diabetes Management, Reporting and Patient Advice”, *The Journal on Information Technology in Healthcare* 2005, 3(5), pp. 307-313, 2005.
- [59] S. Mougiakakou, A. Prountzou, K. Zarkogianni, and K.S. Nikita, “Prediction of glucose profile in children with type 1 diabetes mellitus using continuous glucose monitors and insulin pumps”, *Hormone Research* 70: 22-23 Suppl. 1, 2008.
- [60] S. G. Mougiakakou, C. Bartsocas, E. Bozas, N. Chaniotaki, D. Iliopoulou, I. Kouris, S. Pavlopoulos, A. Prountzou, M. Skevofylakas, A. Tsoukalis, K. Varotsis, A. Vazeou, K. Zarkogianni, K. S. Nikita, “SMARTDIAB: A Communication and Information Technology Approach for the Intelligent Monitoring, Management and Follow-up of Type 1 Diabetes Patients”, *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, Special Issue: New and Emerging Trends in Bioinformatics and Bioengineering, 14 (3), pp. 622-633, 2010.
- [61] M. Skevofilakas, K. Zarkogianni, B. G. Karamanos, K. S. Nikita, “A hybrid Decision Support System for the Risk Assessment of retinopathy development as a long term complication of Type 1 Diabetes Mellitus”, *32nd International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, August 31 - September 4, Buenos Aires, Argentina, 2010.
- [62] K. Zarkogianni, A. Vazeou, S.G. Mougiakakou, A. Prountzou, K.S. Nikita, “An insulin infusion advisory system based on autotuning nonlinear model-predictive control”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 58, no. 9, pp. 2467-77, 2011
- [63] K. Dalakleidi, K. Zarkogianni, V. Karamanos, K.S. Nikita, "A hybrid genetic algorithm for the selection of critical features for cardiovascular complications prognosis in type 2 diabetes patients," 13th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering (BIBE 2013), November 11-13, 2013, Chania, Greece.
- [64] K.Zarkogianni, E.Litsa, A.Vazaiou, K.S. Nikita, "Personalized glucose-insulin metabolism model based on self-organizing maps for patients with type 1 diabetes mellitus," 13th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering (BIBE 2013), November 11-13, 2013, Chania, Greece.
- [65] K. Zarkogianni, K. Mitsis, M-T.Arredondo, G. Fico, A. Fioravanti, K.S. Nikita, “Neuro-fuzzy based glucose prediction model for patients with Type 1 diabetes mellitus”, *IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI)*, June 1-4, 2014, Valencia, Spain.
- [66] Dagliati, L. Sacchi, M. Bucalo, D. Segagni, K. Zarkogianni, A.M. Milana, J. Cancela, F. Sambo, G. Fico, M.T.M. Barreira, C. Cerra, K.S. Nikita, C. Cobelli, L. Chiovato, M.T. Arredondo, R. Bellazzi, “A data gathering framework to collect Type 2 diabetes patients data”, *IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI)*, June 1-4, 2014, Valencia, Spain.

- [67] K. Zarkogianni, K. Mitsis, E. Litsa, M.T. Arredondo, G. Fico, A. Fioravanti, and K.S. Nikita, “Comparative assessment of glucose prediction models for Patients with Type 1 Diabetes Mellitus applying sensors for glucose and physical activity monitoring”, *Journal of Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 53, no. 12, pp. 1333-1343, 2015.
- [68] K. Zarkogianni, E. Litsa, K. Mitsis, P. Wu, C. Kaddi, C. Cheng, M. Wang, K.S. Nikita, “A Review of Emerging Technologies for the Management of Diabetes Mellitus,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 62, no. 12, pp. 2735-2749, 2015.
- [69] K. Dalakleidi, K. Zarkogianni, A. Thanopoulou, K.S. Nikita, “Comparative assessment of statistical and machine learning techniques towards estimating the risk of developing type 2 diabetes and cardiovascular complications”, *Expert Systems*, 2017.
- [70] K. Zarkogianni, M. Athanasiou, A.C. Thanopoulou, K.S. Nikita, “Comparison of machine learning approaches towards assessing the risk of developing Cardiovascular disease as a long-term diabetes complication”, *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, September 2018.
- [71] G. Fico, L. Hernandez, J. Cancela, A. Dagliati, L. Sacchi, A. Martinez-Millana, J. Posada, L. Manero, J. Verdú, A. Facchinetti, M. Ottaviano, K. Zarkogianni, K. S. Nikita, L. Groop, R. Gabriel-Sanchez, L. Chiovato, V. Traver, J. Francisco Merino-Torres, C. Cobelli, R. Bellazzi, M. T. Arredondo, “What do healthcare professionals need to turn risk models for type 2 diabetes into usable computerized clinical decision support systems? Lessons learned from the MOSAIC project”, *BMC medical informatics and decision making*, vol. 19(1), December 2019.
- [72] K. Zarkogianni, K. S. Nikita, “Personal health systems for diabetes management, early diagnosis and prevention”, *Consumer-Driven Technologies in Healthcare: Breakthroughs in Research and Practice*, pp. 191-218, IGI Global, 2019.
- [73] M. Athanasiou, K. Sfrintzeri, A. C. Thanopoulou, K. S. Nikita, "An Explainable XGBoost-Based Approach Towards Assessing the Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus," , " 20th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering (BIBE 2020), 2020
- [74] C. Dalla Man, F. Micheletto, D. Lv, M. Breton, B. Kovatchev, C. Cobelli, "The UVA/ PADOVA Type I Diabetes Simulator: New Features", *J Diabet. Sci. Technol.*, vol. 8, no. 1, pp. 26-34, 2014.
- [75] B. P. Kovatchev, M. Breton, C. Dalla Man, C. Cobelli, "In Silico Preclinical Trials A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes", *J Diabetes Sci Technol.*, vol. 3, no. 1, pp. 44-55, 2009.
- [76] [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Supervised_learning.
- [77] American Diabetes Association, “Postprandial blood glucose,” *Diabetes Care*, vol. 24, pp. 775–778, Apr. 2001.
- [78] M. Schiavon, C. Dalla Man, S. Dube, M. Slama, Y. C. Kudva, T. Peyser, A. Basu, R. Basu, and C. Cobelli, “Modeling plasma-to-interstitium glucose kinetics from multitracer plasma and microdialysis data,” *Diabetes Technol. Therapeut.*, vol. 17, pp. 825–831, Nov. 2015.
- [79] A. Facchinetti, S. Del Favero, G. Sparacino, and C. Cobelli, “Model of glucose sensor error components: Identification and assessment for new Dexcom G4 generation devices,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 53, pp. 1259– 1269, Dec. 2015.
- [80] S. Hochreiter and J. Schmidhuber, “Long Short-Term Memory,” *Neural Comput.*, vol. 9, no. 8, pp. 1735–1780, 1997.

[81] C. Olah, "Understanding LSTM Networks," 2015. [Online]. Available: <http://colah.github.io/posts/2015-08-Understanding-LSTMs/>.

[82] [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Bayesian_optimization

[83] [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Receiver_operating_characteristic

[84] Konstantia Zarkogianni, Member, IEEE, Maria Athanasiou, Anastasia C. Thanopoulou and Konstantina S. Nikita, Senior Member, IEEE, "Comparison of machine learning approaches towards assessing the risk of developing cardiovascular disease as a long-term diabetes complication", IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics.

[85] [Online]. Available: <https://machinelearningmastery.com/threshold-moving-for-imbalanced-classification/>

