

Прогнозирование изменения уровня глюкозы в крови у больных сахарным диабетом 1 типа с помощью модели машинного обучения [уточнение какая модель].

Содержание:

Введение

- 1. Актуальность темы исследования**
 - 2. Цели и задачи исследования**
 - Создание модели предсказания уровня глюкозы.
 - Определение значимости отдельных переменных.
-

Глава 1. Обзор литературы и теоретические основы

- 1. Диабет 1 типа: клиническая картина и особенности контроля**
 - 1.1.1. Динамика уровня глюкозы в крови. Факторы, влияющие на уровень глюкозы.
 - 1.1.2. Современные подходы к мониторингу уровня глюкозы (НМГ, помпы, ручки, глюкометры, их точность и ограничения).
 - 2. Прогнозирование на основе данных: применение ML**
 - 1.2.1. Математическое описание задачи.
 - 1.2.1. Подходы к моделированию изменения уровня глюкозы у людей, больных диабетом 1 типа.
 - 1.2.2. Связанные работы.
-

Глава 2. Данные

- 1. Описание набора данных**
- 2. Разведывательный анализ собранных данных**
 - 2.2.1. Базовый исследовательский анализ поведения ГК.
 - 2.2.2. Влияние физической активности на уровень ГК.
- 3. Этапы подготовки данных**

2.3.1. Предварительная обработка.

2.3.2. Извлечение признаков.

2.3.3. Нормализация.

Глава 3. Модели

- 1. Fully Connected Neural Networks (FC)**
- 2. Recurrent Neural Networks (RNN)**
- 3. Long-Short-Term Memory (LSTM)**
- 4. Support Vector Machines (SVM)**
5. Transformer (AttentionMechanism, Architecture, TimeSeries)

Глава 4. Экспериментальная часть

- 1. Оценка качества моделей.**
2. Baseline.
- 3. Fully Connected Neural Networks (FC)**
- 4. Long-Short-Term Memory (LSTM)**
- 5. Support Vector Machines (SVM)**

Глава 5. Обсуждение результатов

- 1. Анализ значимости факторов**
- 2. Сравнение с существующими подходами**

Заключение и выводы

Ссылки

Сокращения

СД1 — Сахарный диабет 1 типа

ГК — Глюкоза в крови

CGM (НМГ) — Непрерывный мониторинг уровня глюкозы

ГИ — Гликемический индекс

PH (ГП) — Горизонт прогнозирования

ML — Машинное обучение

ANN — Нейронная сеть

FC — Полносвязная нейронная сеть

RNN — Рекуррентная нейронная сеть

LSTM — Long-short-term memory

SVM — Support vector machine

RMSE — Среднеквадратическая ошибка

MAPE — Средняя абсолютная процентная ошибка

R^2 — Коэффициента детерминации

Введение

1. Актуальность темы исследования

Диабет 1 типа (СД1) — это хроническое заболевание, характеризующееся абсолютным дефицитом инсулина, что требует постоянного контроля уровня глюкозы в крови для предотвращения острых и долгосрочных осложнений. Современный подход к лечению в значительной степени зависит от самостоятельного контроля пациента, что означает активное отслеживание уровня глюкозы, инъекции и дозирование инсулина, а также контроль диеты и физической активности. Излечить СД1 невозможно, но пациенты могут жить без осложнений, если им удастся поддерживать уровень глюкозы в крови (ГК) в рекомендуемом диапазоне. Последние достижения в области технологий управления диабетом и носимых устройств сделали сбор соответствующих данных более доступным.

Методы машинного обучения (ML) могут использовать имеющиеся данные и помогать пациентам контролировать уровень ГК. В основном хочется продемонстрировать, что ML можно использовать для прогнозирования ГК. Прогнозирование ГК играет важную роль в разработке персонализированных систем принятия решений, сигналов тревоги низкого и высокого уровня ГК и замкнутых систем, все из которых направлены на снижение нагрузки на пациента и улучшение контроля СД1.

В этой работе предпринята попытка решить проблему прогнозирования уровня ГК у пациентов с СД1. В работе сначала анализируется динамика ГК, а затем исследуются и оцениваются подходящие модели для ее прогнозирования. Акцент на моделях, основанных на нейронных сетях и SVM. Эти модели были экспериментально оценены на горизонтах прогнозирования 30 минут, 1 час и 2 часа..

Эффективность моделей оценивается с помощью среднеквадратичной ошибки (RMSE), средней абсолютной процентной ошибки (MAPE), коэффициента детерминации (R^2). Для измерения клинической точности использовался анализ сетки ошибок Кларка (CEGA). [потом привести значения этих метрик тут]

Новизна этого исследования заключается в его комплексном подходе, который объединяет несколько источников данных. Используя алгоритмы машинного обучения, такие как FC, SVM и LSTM, предлагаемые модели могут улавливать сложные взаимосвязи между различными факторами, влияющими на уровень глюкозы в крови. Эта многогранная перспектива дает пациентам и поставщикам медицинских услуг действенные идеи для принятия решений в реальном времени.

2. Цели и задачи исследования

Цель исследования: Разработать модель для предсказания уровня глюкозы в крови на основе анализа данных о питании, инсулиновой терапии, физической активности с применением методов машинного обучения. Определить значимость и влияние отдельных переменных на построение прогноза: анализ влияния приема инсулина (как быстрого, так и медленного действия), диеты (с упором на углеводы) и физической активности на уровень глюкозы в крови.

Задачи исследования:

1. Выявить ключевые факторы, влияющие на изменения уровня глюкозы, и определить их значимость.
2. Собрать и подготовить датасет, включающий исторические данные уровня глюкозы, потребления углеводов, физической активности и введения инсулина.
3. Выбрать и обучить модели для предсказания уровня ГК.
4. Провести сравнительный анализ эффективности различных моделей с целью выявления наиболее эффективных для каждого горизонта прогнозирования (метрики сравнения RMSE, MAPE, R^2).
5. Разработать прототип системы и протестировать.

Глава 1. Обзор литературы и теоретические основы

1.1. Диабет 1 типа: клиническая картина и особенности контроля

Основная цель человека, больного СД1 — поддерживать уровень глюкозы в крови в безопасном диапазоне, под которым мы понимаем наблюдаемый диапазон здорового человека (**эугликемия**). Точные цифры, используемые для классификации эугликемии, различаются в академической литературе, но, как правило, составляют около 3,3 — 7,8 ммоль/л. Этот диапазон обычно используется для тестов на диабет [1].

Гипогликемия — это состояние, при котором уровень глюкозы в крови падает ниже 3,3 ммоль/л. Симптомы гипогликемии варьируются от беспокойства, изменения колебаний в голосе и цвета кожных покровов на лице до неврологических нарушений, включая поведенческие изменения, когнитивную дисфункцию и, иногда, судороги и кому [2]. Как правило, чем ниже уровень глюкозы, тем тяжелее симптомы. Главная задача пациентов это избегание гипогликемии, так как она ухудшает их состояние, а в крайних случаях — угрожает жизни.

Гипергликемия — это состояние, когда уровень глюкозы в крови превышает 10 ммоль/л. Хронические уровни глюкозы в крови выше этого порога могут со временем вызывать заметное повреждение органов: заболеваниям почек [3] и сердечно-сосудистым заболеваниям [4]. Симптомы гипергликемии обычно доброкачественные, такие как сухость во рту и полиурия, но могут быть более серьезными, если гипергликемия переходит в кетоацидоз. Наибольшую опасность хронической гипергликемии, которая является частыми и продолжительными случаями гипергликемии, представляют собой долгосрочные последствия, особенно для микрососудистой системы. Эти последствия могут быть опасными для жизни и включают повреждение глаз, почек, нервов, сердца и периферической сосудистой системы [5].

1.1.1. Динамика уровня глюкозы в крови. Факторы, влияющие на уровень глюкозы.

При анализе динамики ГК важно выделить факторы, которые влияют на уровень глюкозы в крови: они либо увеличивают, либо уменьшают его (**Таблица 1**).

Факторы, которые увеличивают уровень ГК	Факторы, которые снижают уровень ГК
<ol style="list-style-type: none"> 1. Потребление углеводов [6-8]; 2. Стресс; 3. Анаэробные упражнения; 4. Глюкагон. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Инсулин [9-10]; 2. Аэробные упражнения; 3. Употребление алкоголя.

Таблица 1. Влияние различных факторов на уровень глюкозы в крови.

Главным фактором, который повышает уровень ГК, является потребление углеводов. Они метаболизируются в глюкозу, простой сахар, который является ключевой источник энергии для различных функций организма. Время, необходимое для того, чтобы глюкоза стала доступной в кровотоке после еды, может варьироваться в зависимости от потребляемой пищи. Продолжительность и скорость, с которой глюкоза выделяется в кровь, измеряются гликемическим индексом, который ранжирует продукты соответствующим образом [6]. Кроме того, скорость выделения глюкозы в кровотоки индивидуальна для каждого человека и может варьироваться в зависимости от различных жизненных ситуаций. По данным исследований, низкоуглеводные диеты могут снижать вариабельность уровня глюкозы и уменьшать риск гипогликемии [7]. Однако строгие диетические ограничения могут ухудшить соблюдение режима питания. Кроме того, сочетание углеводов с белками и жирами замедляет их абсорбцию, что приводит к более стабильным показателям гликемии [8].

Дополнительные факторы, которые могут повысить уровень глюкозы в крови, включают стресс, анаэробные упражнения и действие глюкагона — гормона, который стимулирует высвобождение запасенной глюкозы из печени.

Основным фактором, снижающим уровень ГК, является инсулин. Существуют различные типы инсулина, которые различаются по началу действия и общей продолжительности эффекта, что приводит к различным способам воздействия на уровень ГК. Инсулин обычно вводится с помощью инсулиновых ручек или инъекций инсулиновой помпы. Современные инсулиновые помпы и системы гибридного закрытого контура существенно улучшают показатели контроля глюкозы [9].

Инсулиновые помпы вводят инсулин в основном двумя способами: базально и болюсно. Базальный инсулин подразумевает регулярные небольшие инфузии короткодействующего инсулина, в то время как дозы болюса представляют собой более крупные однократные инъекции, как правило, перед едой или в качестве корректирующих доз для управления уровнем ГК. Как было продемонстрировано Дэвидсоном и соавторами [10], влияние инсулина на уровень ГК также различается у разных людей в зависимости от индивидуальной чувствительности к инсулину. На эту чувствительность влияют такие факторы, как возраст, вес и среднее количество инсулина, введенного за последние недели.

Дополнительные факторы, которые могут снизить уровень глюкозы в крови, включают аэробные упражнения и употребление алкоголя [11].

1.1.2. Современные подходы к мониторингу уровня глюкозы (НМГ, помпы, ручки, глюкометры, их точность и ограничения)

В настоящее время большинство пациентов с СД1 должны принять решение о подходящих дозах инсулина для приема и/или положиться на дозы, рекомендованные их врачом. Такое принятие решений налагает большую нагрузку на пациентов. Как правило, существует два способа решения этой проблемы.

1. Пациенты могут решить придерживаться распорядка дня с постоянным количеством потребляемых углеводов каждый день и стабильными дозами инсулина.
2. Питаться и функционировать с меньшими ограничениями и без распорядка дня, но в этом случае пациент должен соответствующим образом изменять дозы инсулина в зависимости от ситуации.

Не существует единого и точного уравнения, которое пациенты могли бы использовать для расчета подходящей дозы инсулина. Существует два способа введения инсулина: инсулиновые помпы и инсулиновые ручки.

Ручка для инсулина — это многократный шприц с интеллектуальным управлением. Некоторые ручки имеют такие функции, как механизм памяти, с помощью которого ручка может отображать время и дозировку последней инъекции инсулина. Пациенты обычно имеют набор из 2 ручек:

одна с быстродействующим инсулином, вторая — с инсулином длительного действия.

Быстродействующий инсулин вводится, чаще всего, до еды, и его активность обычно достигает пика через 2 часа после введения и заканчивается через 6 часов. Точное время отличается в зависимости от производителя и типа инсулина. Пациенты обычно используют быстрый инсулин не менее 3 раз в день (перед основными приемами пищи), а также для введения корректирующих инъекций, когда уровень глюкозы в крови поднимается выше безопасного диапазона.

Длительно действующий инсулин вводится перед сном и имеет длительную, но мало заметную активность. Некоторые длинные инсулины могут быть эффективны только ночью в течение периода времени около 10 часов, а другие могут быть активны в течение 24 часов.

Инсулиновая помпа — это устройство, постоянно подключенное к пациенту с помощью канюли. Имеют интерфейс, который обеспечивает удобное введение инсулина. Инсулиновые помпы содержат один тип инсулина, а инсулин длительного действия заменяется более частыми низкими дозами, называемыми базальными дозами. Болюсная доза — это большая доза, закачиваемая для покрытия потребляемой пищи и скачков уровня глюкозы в крови, которые необходимо скорректировать. Инсулиновые помпы являются ступенькой для систем с замкнутым контуром, поскольку они имеют механизм для автоматического введения инсулина. Однако для работы системы с замкнутым контуром дозы инсулина должны рассчитываться автоматически. По этой причине необходимо разработать точную прогностическую модель, которая могла бы контролировать дозы инсулиновой помпы.

Самоконтроль уровня глюкозы в крови (SMBG) является важным компонентом, который помогает пациентам с диабетом 1 типа (СД1) принимать ежедневные решения, связанные с приемом пищи, дозой инсулина и физическими упражнениями. SMBG позволяет пациентам измерять свои гликемические показатели несколько раз в день с помощью глюкометра для взятия крови из пальца [12].

В последнее время достижения в области сенсорных технологий позволили пациентам измерять концентрацию глюкозы с помощью

устройств непрерывного мониторинга глюкозы (CGM) и предлагают пациентам альтернативу традиционной практике SMBG [13]. Системы непрерывного мониторинга глюкозы (CGM) — это носимые медицинские устройства, которые обеспечивают измерения подкожной концентрации глюкозы в режиме реального времени практически непрерывно, например, каждые 1–5 минут в течение нескольких последовательных дней [14–16]. Современные технологии непрерывного метаболизма глюкозы (CGM) обеспечивают реальное время отслеживания уровня сахара в крови, что позволяет пациентам получать более точные данные о своем состоянии [17].

Важно отметить, что датчики CGM измеряют не уровень глюкозы в крови напрямую, а уровень глюкозы в интерстициальной жидкости. По данным Ананды Басу и др. [18], между уровнем глюкозы в крови и уровнем глюкозы в интерстициальной жидкости существует задержка, которая составляет от 5 до 10 минут. Кроме того, ошибки также возникают из-за самого датчика из-за различных факторов.

Задержка сенсора особенно значительна в клинических условиях, особенно во время быстрых изменений уровня ГК. Например, во время эпизодов, когда уровень ГК быстро повышается или понижается, концентрация глюкозы может достичь гипогликемического или гипергликемического диапазона в течение короткого периода. При таких обстоятельствах у пациентов могут возникнуть симптомы гипергликемии или гипогликемии, даже если сенсор показывает, что уровень глюкозы находится в безопасном диапазоне.

1.2. Прогнозирование на основе данных: применение ML

1.2.1. Математическое описание задачи

Мартин Х. Кролл [19] продемонстрировал, что вариации ГК включают детерминированный компонент и что их можно описать как нелинейную колебательную или хаотическую систему, которую можно моделировать.

Задачу прогнозирования уровня глюкозы в крови можно определить как одномерное прогнозирование временных рядов, если для прогнозирования используются только прошлые уровни глюкозы в крови, или многомерное

прогнозирование временных рядов, если для прогнозирования используются несколько признаков, включая прошлые уровни глюкозы в крови. В этой работе основное внимание уделяется многомерной версии. К признакам, влияющим на уровень глюкозы в крови, относятся инсулин, потребление углеводов, физическая активность, стресс, болезнь и другие.

Формально, в качестве входных данных модель берет n последовательных предыдущих измерений векторов признаков в прошлых n временных шагах t_1, t_2, \dots, t_n из интервала $[t - (n - 1)\Delta t, t]$, где $t_i = t - \Delta t(n-i)$, в качестве входных данных. Следовательно, расширение n или Δt привносит в модель более длительный исторический контекст. Каждый компонент вектора признаков $X_s = (x_{s;1}, x_{s;2}, \dots, x_{s;p})$ связан с одним из p признаков. Выходными данными является прогноз G_{t+PH} уровня ГК G_{t+PH} в момент времени $t+PH$, где PH – горизонт планирования. В этой работе модель, представленная функцией $f(X_{t1}, \dots, X_{tn})$, аналогично [20] предсказывает изменение $G_{t+PH} - G_t$.

Ожидается, что при более длительном горизонте планирования эффективность прогнозирования снизится. Для изменения уровня глюкозы в крови требуется время, и по мере увеличения горизонта планирования у уровня ГК появляются дополнительные возможности для развития, что приводит к более широкому диапазону возможных значений уровня глюкозы в крови.

Цель состоит в том, чтобы найти модель, которая будет прогнозировать будущие значения ГК при заданном уровне горизонта с наименьшей погрешностью и хорошо обобщать для различных траекторий ГК.

1.2.1. Подходы к моделированию изменения уровня глюкозы у людей, больных диабетом 1 типа.

Моделирование является одним из методов, которые использовались для прогнозирования будущего уровня глюкозы в крови [21]. Он работает, используя информацию, скрытую в данных ввода-вывода (т. е. от CGM, инсулина, приема пищи, физической активности и т. д.), без необходимости априорных знаний о взаимосвязи между ними. Эти методы часто поддерживаются моделями машинного обучения, которые имели значительный успех в извлечении полезной информации из электронных медицинских карт, например, для прогнозирования диабета [22],

гипогликемии [23], острого повреждения почек [24], рака [25] и риска падения у пожилых людей [26]. Одним из методов машинного обучения, который использовался в предыдущих исследованиях для прогнозирования уровня глюкозы в крови, являются нейронные сети [27]. Другие методы машинного обучения, которые использовались для прогнозирования уровня глюкозы в крови. Модели с несколькими входами — это регрессия опорных векторов (SVR) [28], авторегрессия (AR) [28] и XGBoost [29]. Все методы, основанные на машинном обучении, выше показали хорошую точность в прогнозировании будущего уровня глюкозы в крови для различных горизонтов прогнозирования.

Тот факт, что прогнозирование уровня глюкозы может быть улучшено за счет использования только недавней истории из CGM, рассматривался во многих исследованиях. Модели машинного обучения смогли предсказать будущие уровни ГК с учетом истории уровня ГК или с использованием устройства CGM в качестве единственного входа. Sparacino и др. [30] продемонстрировали использование авторегрессионной модели первого порядка для прогнозирования следующих 30 минут значений уровня глюкозы в крови, в то время как Pérez-Gandía и др. [31] использовали нейросети с последними 20 минутами значений ГК в качестве входных данных для прогнозирования уровня глюкозы в крови 15 пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Wang и др. [32] объединили несколько прогностических моделей в одну структуру. Предложенная адаптивно-взвешенная-средняя структура на основе AR, ELM и SVR показала значительно улучшенные результаты при прогнозировании уровня ГК по сравнению с отдельными алгоритмами. Более поздние исследования также показали, что данные CGM можно использовать в качестве единственного входа для модели прогнозирования на основе сетей. Для улучшения производительности прогнозирования было исследовано оптимальное количество признаков для использования для каждой модели пациента [33]. Кроме того, для оптимизации параметров модели прогнозирования Hamdi и др. [34] продемонстрировали использование алгоритма дифференциальной эволюции для выбора параметров предлагаемой модели SVR. Результаты показали, что можно достичь оптимального прогнозирования, и этот подход превзошел другие модели. Наконец, Martinsson и др. [35] продемонстрировали метод долговременной краткосрочной памяти (LSTM) для этой задачи. Их

окончательные модели были обучены с использованием предыдущих 60 минут данных CGM, чтобы делать прогнозы на 30 и 60 минут вперед. Вышеупомянутые исследования показали, что процесс извлечения признаков влияет на производительность моделей прогнозирования, поэтому необходимо исследовать различные типы входных признаков, которые можно извлечь из CGM.

1.2.2. Связанные работы

В литературе описаны успешные реализации нескольких методов прогнозирования ГК, которые используют различные входные данные, предварительную обработку данных и наборы данных (**Таблица 2**). Эффективность моделей прогнозирования измерялась на основе среднеквадратической ошибки (RMSE) для каждого горизонта прогнозирования.

Модели можно разделить на две группы в зависимости от типа входных данных: это либо модели прогнозирования уровня глюкозы в крови с несколькими входными данными (например, CGM, инсулин, прием пищи, физическая активность и т. д.), либо модели прогнозирования уровня глюкозы в крови с одним входным данными (например, только CGM). Алгоритмы на основе машинного обучения, такие как ANN, SOM, SVR [36] и ARIMA [37], GP, XGBoost, в прошлом показали значительно улучшенные результаты прогнозирования уровня глюкозы в крови с использованием нескольких входных данных. Кроме того, также были успешные демонстрации моделей машинного обучения, которые прогнозируют уровень глюкозы в крови, которые используют CGM в качестве единственного входного данных, такие как модели ANN, Adaptive-weighted-advenage framework, SVR и LSTM.

Ссылка	Данные	Обработка	Метод	Мат. точность
Midroni и др. [29]	CGM, помпа, личные записи	XGBoost	XGBoost	30 min (RMSE 16.21 mg/dL)
Perez-Gandia и др. [31]	CGM	Последние 20 минут в качестве таргетов	ANN	15 min (RMSE 10 mg/dL), 30 min (RMSE 18 mg/dL), 45 min (RMSE 27 mg/dL)

Wang и др. [32]	CGM	-	Adaptive-weighted-advantage framework	15 min (RMSE 10 mg/dL), 30 min (RMSE 19 mg/dL), 45 min (RMSE 28 mg/dL)
Hamdi и др. [34]	CGM	Differential Evolution	SVR	15 min (RMSE 9.44 mg/dL), 30 min (RMSE 10.78 mg/dL), 45 min (RMSE 11.82 mg/dL), 60 min (RMSE 12.95 mg/dL)
Martinsson и др. [35]	CGM	Последние 60 минут в качестве таргетов	LSTM	30 min (RMSE 18.87 mg/dL), 60 min (RMSE 31.40 mg/dL)
Pappada и др. [38]	CGM, инсулин, глюкометр, питание, образ жизни, эмоции	-	ANN	75 min (RMSE 43.9 mg/dL)
Daskalaki и др. [39]	CGM и инсулин	Нормализация	ANN	30 min (RMSE 2.8–4.5 mg/dL), 45 min (RMSE 4.0–6.3 mg/dL)
Zecchin и др. [40]	CGM и питание	Нормализация и Байес	ANN	30 min (RMSE 16.6 mg/dL)
Bertachi и др. [41]	CGM, инсулин, еда	-	ANN	30 min (RMSE 19.33 mg/dL), 60 min (RMSE 31.72 mg/dL)
Zarkogianni и др. [42]	CGM и физическая активность	Нормализация	SOM	30 min (RMSE 11.42 mg/dL), 60 min (RMSE 19.58 mg/dL), 120 min (RMSE 31.00 mg/dL)
Georga и др.	CGM, инсулин,	Случайные леса	Gaussian processes	30 min (RMSE 5.6 mg/dL), 60 min (RMSE 6.3 mg/dL)

[43]	приемы пищи		(GP)	
Хие и др. [44]	CGM, базальный и болюсный инсулин, ЧСС, температура воздуха, пища, активность	Были рассмотрены две стратегии: рекурсивная и прямая	ARX и SVR	Рекурсия: ARX models, 30 min (RMSE 19.59 mg/dL). Линейная: SVR model, 30 min (RMSE 19.53 mg/dL)

Таблица 2. Связанные работы.

На **рис. 1** показаны наиболее частые комбинации признаков, используемых для обучения моделей для прогнозирования ГК, как сообщается в [45], причем ГК, инсулин и диета являются наиболее частыми. На **рис. 2** показаны наиболее распространенные типы моделей, используемых для прогнозирования ГК согласно [45]. Можно видеть, что чаще всего это нейронные сети прямого распространения, за которыми следуют рекуррентные нейронные сети (RNN) и гибридные подходы. Большинство гибридных моделей прогнозирования ГК включают гибридизацию физиологических моделей и различных методов ML.

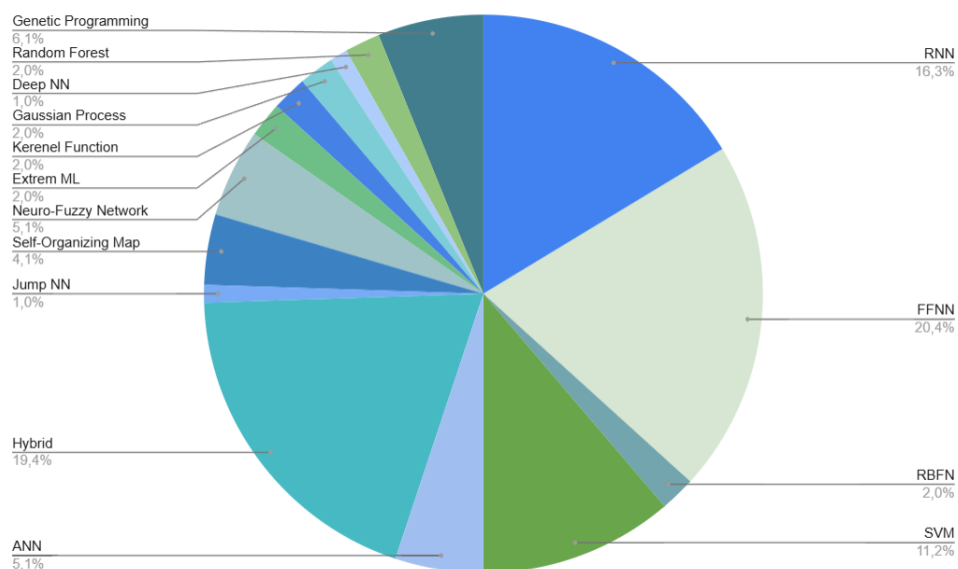


Рис.1. Классы методов ML, используемых для прогнозирования уровня глюкозы в крови.

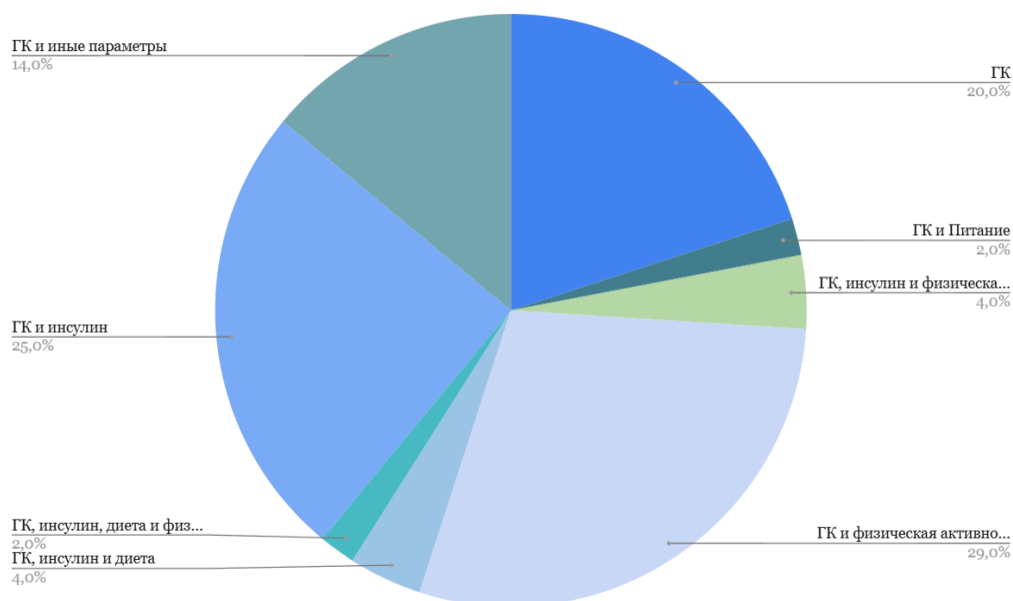


Рис.2. Типы входных характеристик, используемых для прогнозирования уровня глюкозы в крови.

Физиологические модели обычно используются для преобразования сырых характеристик, таких как дозы инсулина, потребление углеводов и потенциально физическая активность, в формат, который должен улучшить прогностическую эффективность модели. Этот процесс обычно включает преобразование этих характеристик из дискретных в непрерывные. Эти непрерывные характеристики направлены на лучшее представление динамики всасывания инсулина в кровоток и преобразования углеводов в легкодоступную глюкозу для использования организмом.

Важно отметить, что сравнение эффективности прогнозирования в разных исследованиях является сложной задачей, поскольку оценки моделей часто не используют одни и те же наборы данных. Предсказуемость динамики ГК может значительно различаться среди пациентов; например, люди с обычной повседневной деятельностью и регулярными моделями ГК могут представлять менее сложные задачи прогнозирования по сравнению с людьми с более нерегулярным образом жизни и колебаниями ГК.

Глава 2. Методология исследования

2.1. Описание набора данных

Датасет, с которым мы продолжили работать, содержит данные снятые в течение двух недель для каждого из 12 человек с диабетом 1 типа. Эти анонимные люди называются случайным `patient_id`. Участники принимали терапию инсулиновой помпой (часть испытуемых пользовалась ручками) с непрерывным мониторингом глюкозы (НМГ). Они носили инсулиновые помпы Medtronic 630G или 740G или использовался быстрый инсулин из ручки Fiasp FlexTouch, а длинный инсулин из ручки Toujeo SoloStar, каждая запись об инсулине содержит дозировку в единицах.

Использовали датчики Dexcom 6G CGM, которые передают данные в потоковом режиме, в течение 2-недельного периода сбора данных. Можно экспортировать данные со считывателя, когда он подключен к компьютеру. Считыватель имеет ограниченную емкость памяти, поэтому экспорт необходимо было выполнять регулярно. ГК в нашем наборе данных измеряется в единицах ммоль/л, что является числом молекул вещества в указанном объеме. В данном случае количество глюкозы в 1 литре. В опубликованной литературе по прогнозированию ГК принято измерять ГК в мг/дл, что дает концентрацию по отношению веса к объему, в данном случае миллиграммы глюкозы на децилитр, но мы этого перевода не делаем, для целей работы в нем нет необходимости. Важно отметить, что датчики CGM на самом деле измеряют глюкозу в интерстициальной жидкости, а не в крови. Существует задержка между ГК и интерстициальной глюкозой, которая составляет около 5 минут. Эта задержка не влияет на задачу прогнозирования, но имеет значение для пациента. Она в основном важна в случаях быстрого роста или падения ГК. Когда ГК движется с высокой скоростью, она может за короткое время достичь гипогликемического или гипергликемического диапазона. Пациент может испытывать симптомы гипергликемии или гипогликемии, даже если датчик сообщает значения ГК в безопасном диапазоне.

Углеводы, как оценка граммов потребляемых углеводов, регистрируются пациентом для каждого приема пищи. Запись делается примерно в начале приема пищи. Пациент оценивает углеводную нагрузку пищи, которую он готовит сам, взвешивая отдельные компоненты пищи, содержащие

углеводы, а затем умножая вес на процент углеводов, содержащихся в каждом компоненте. Пациент полагается на информацию о питании, указанную на упаковке и/или в базе данных из приложения FatSecret. Необходимо отметить, что точность этих записей может различаться в зависимости от точности информации о питании, а также от пищи, где углеводную нагрузку сложнее определить.

Характеристика ГИ может содержать 4 различных категориальных значения: Low, Medium, High и Very High. Их отношение к GI следующее:

1. Low: 0-30 ГИ
2. Medium: 30-60 ГИ
3. High: 60-90 ГИ
4. Very High: 90-100 ГИ

Оценка ГИ проблематична, особенно для блюд, содержащих много компонентов, и поэтому эта функция может быть не очень надежной. Однако она может быть полезной для оценки скорости изменения ГК после еды. Более высокий ГИ должен привести к более быстрому влиянию на ГК, тогда как при более низком ГИ ожидается более постепенное влияние на ГК. Не у всех больных велся учет ГИ.

Физиологические данные собирались с помощью фитнес-трекеров, мобильных приложений или ручных дневниковых записей. Перед началом сбора данных мы изучили имеющуюся литературу по оценке точности потребительских фитнес-трекеров и умных часов. В метаанализе, опубликованном в *British Journal of Sports Medicine*, был оценен широкий спектр потребительских фитнес-трекеров по их способности оценивать расход энергии. Расход энергии обычно рассчитывается на основе частоты сердечных сокращений, расстояния и температуры кожи. Не все устройства были оснащены такой функциональностью.

Больные сообщали данные о физиологической активности, типе и времени с фитнес-браслета или ручных записей о виде активности с потраченными калориями. Все данные были получены в условиях свободной жизни и с использованием оборудования потребительского уровня. Данные, собранные в лабораторной среде, вероятно, не будут

охватывать всю сложную динамику, наблюдаемую в условиях свободной жизни. Таким образом, можно утверждать, что оценка производительности на данных из условий свободной жизни более значима.

Набор данных включает в себя: уровень глюкозы в крови CGM каждые 15 минут; дозы инсулина, как болюсные, так и базальные; самооценка времени приема пищи с оценками углеводов; самооценка времени физических упражнений. Не все участники сбора данных носили фитнес браслеты на постоянной основе или не всегда записывали, поэтому в датасете есть пропуски.

Для участников с наибольшим набором учтенных параметров, подходящих для решения нашей задачи, данные представлены в одном csv-файл для данных обучения и разработки и отдельный csv-файл для тестовых данных. Каждый файл содержит следующие поля данных:.

1. <patient_id> Идентификационный номер пациента.
2. <Time> Время.
3. <Glucose> Данные НМГ.
4. <Rapid Insulin> Быстрый инсулин из ручек Fiasp FlexTouch или помп.
5. <Long Insulin> Использовался длинный инсулин из ручки Toujeo SoloStar. Каждая запись для длинного инсулина также содержит дозировку в единицах.
6. <Carbohydrates> Углеводная нагрузка для каждого приема пищи, приблизительно в начале приема пищи.
7. <GI> Гликемический индекс (ГИ) записывается пациентом как оценка ГИ потребляемой пищи для каждого приема пищи, содержащего углеводы. Характеристика ГИ является категориальной и в основном основана на таблице, представленной на Рис. 3. из Международных таблиц гликемического индекса.
8. <calories> Калории измеряются в сожженных ккал с частотой дискретизации 1 минута.
9. <bpm> ЧСС.
10. <distance> Расстояние измеряется в сантиметрах и имеет поминутную частоту дискретизации.

Food category	n	Mean	SD	Proportion of products in each category									
				Low-GI foods	Medium-GI foods	High-GI foods							
							Meal replacement and weight management products	59	30	9	100%	0%	0%
							Nutritional support products	62	42	20	90%	2%	8%
Bakery products	72	58	16	49%	31%	21%	Nuts	3	22	1	100%	0%	0%
Beverages	74	50	20	68%	18%	15%	Pasta	77	52	12	64%	29%	8%
Carbonated drinks	7	63	7	29%	43%	29%	Snack food and confectionery						
Breads	214	64	14	29%	36%	35%	Savory snack foods	35	60	15	46%	20%	34%
Breakfast cereals	148	61	15	37%	33%	30%	Sweet snacks and confectionery	53	48	16	68%	21%	11%
Cereal bars	20	54	14	45%	15%	20%	Fruit bars and snacks	41	45	21	76%	7%	17%
Cereal grains							Snack bars	47	44	16	79%	15%	6%
Rice	128	67	17	28%	34%	38%	Sports (energy) bars	35	32	13	94%	6%	0%
Other cereal grains	60	47	20	73%	15%	12%	Soups	21	49	10	71%	29%	4%
Cookies	135	49	9	84%	12%	4%	Sugars and syrups	50	58	21	44%	32%	24%
Cracker	43	55	17	47%	42%	12%	Vegetables						
Dairy products	186	35	11	95%	5%	0%	Potatoes and potato products	66	71	15	14%	29%	58%
Fruits and fruit products							Other vegetables	91	66	19	34%	14%	52%
Fruits	105	51	11	72%	22%	6%	Regional or traditional foods						
Fruit and vegetable juices	27	47	9	85%	15%	0%	African	9	56	20	56%	0%	44%
Fruit spreads, jams	28	49	15	71%	25%	4%	Arabic and Turkish	28	61	11	32%	43%	25%
Infant formula and weaning foods	43	48	17	65%	28%	7%	Asian	89	60	19	40%	34%	26%
Legumes	32	34	14	94%	6%	0%	Asian Indian	19	65	13	32%	32%	37%

Рис.3. Сводная таблица средних и стандартных значений ГИ для каждой категории продуктов питания и процентного содержания продуктов с низким, средним и высоким ГИ [1].

2.2. Разведывательный анализ собранных данных

Приведем методологию и результаты разведывательного анализа собранных данных с целью изучения влияния таких факторов, как инсулин, углеводы, физическая активность и другие, на уровень ГК. Обработка данных и визуализация были созданы в вычислительной среде Google Colab. Для обработки данных используется библиотека Pandas, а для визуализации — библиотеки matplotlib и seaborn.

2.2.1. Базовый исследовательский анализ и поведение ГК

В **Таблице 3** показаны основные описательные статистики, такие как количество образцов, среднее значение, стандартное отклонение, минимум и максимум, а также значения 25, 50 и 75 перцентилей. Это дает начальное представление о свойствах признака. Стандартное отклонение указывает на то, что потребляемые углеводы распределены больше всего. Дозы инсулина, особенно для длительного инсулина, менее разбросаны, что означает, что пациенты не склонны менять дозы слишком часто.

	patient_id	Time	Glucose	Rapid Insulin	Long Insulin	Carbohydrates	calories	bpm	distance
count	204802.0	204802	11970.0	640.0	126.0	1372.0	184321.0	180976.0	184321.0
mean	6.492632	2024-11-23 16:15:42.998920448	7.642799	5.010937	12.547619	16.01312	1.766203	70.949169	4.358538
min	1.0	2024-11-18 07:14:00	2.8	1.0	5.0	2.0	1.08	45.4	0.0
25%	3.0	2024-11-21 00:15:00	5.5	2.0	11.0	7.0	1.08	59.6	0.0
50%	6.0	2024-11-23 16:17:00	7.3	5.0	13.0	11.0	1.18	68.625	0.0
75%	9.0	2024-11-26 08:16:00	9.4	8.0	15.0	20.0	1.4	78.5	0.0
max	12.0	2024-11-29 00:45:00	18.9	10.0	15.0	70.0	19.6	180.3	194.9
std	3.450261	NaN	2.834385	2.844131	2.236451	13.266603	1.347453	14.639375	13.422485

Таблица 3. Описательная статистика уровня глюкозы в крови, быстрого инсулина, длинного инсулина и углеводов.

Чтобы получить лучшее представление о базовых распределениях, распределения ГК и углеводов, они показаны на рисунках 4.1. и 4.2. Видно, что распределение углеводов имеет более длинный хвост, чем ГК.

Долгосрочное поведение ГК показано на рисунке 4.3. с выделенными важными пороговыми значениями для одного пациента. Для того чтобы лучше понять причины изменений ГК, на рисунке 4.4. показано поведение ГК за один день с диаграммой рассеяния сверху, указывающей на приемы пищи и инъекции инсулина. Каждая точка рассеяния также содержит количество граммов углеводов или дозировку инсулина. Все точки рассеяния нормализованы по минимуму и максимуму.

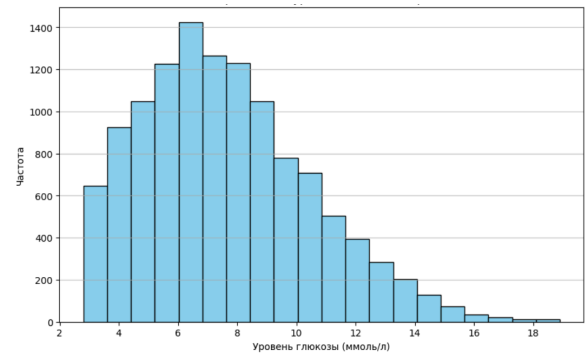


Рис. 4.1. Распределение уровней глюкозы в крови.

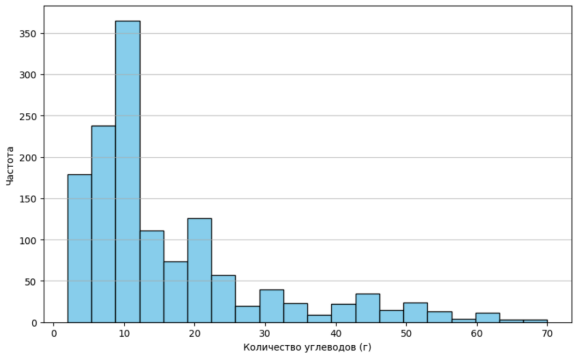


Рис. 4.2. Распределение потребляемых углеводов.

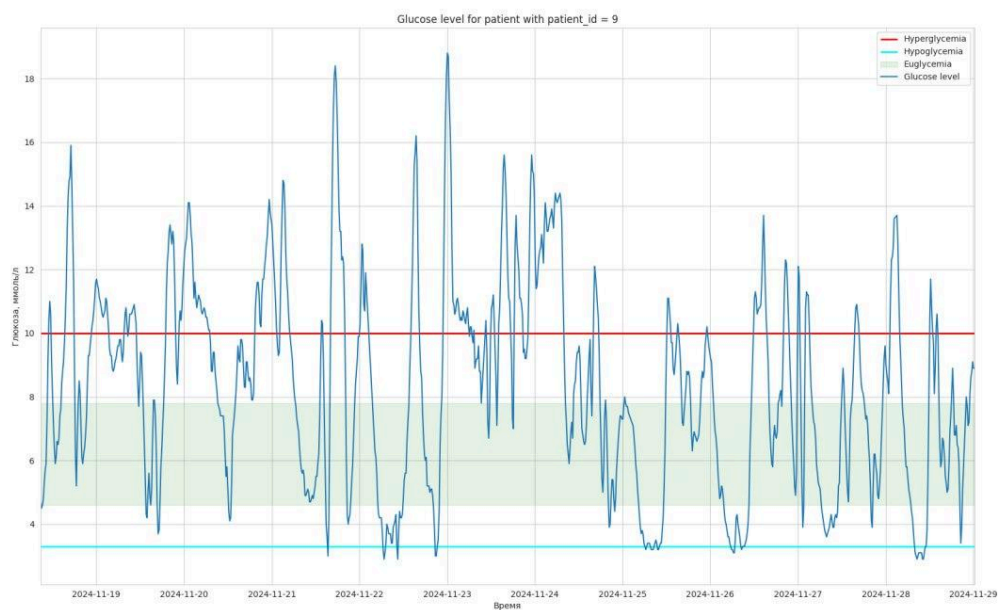


Рис. 4.3. Долгосрочное поведение ГК: голубая - пороговое значение для гипогликемии, зеленая - эугликемии, красная - гипергликемии.

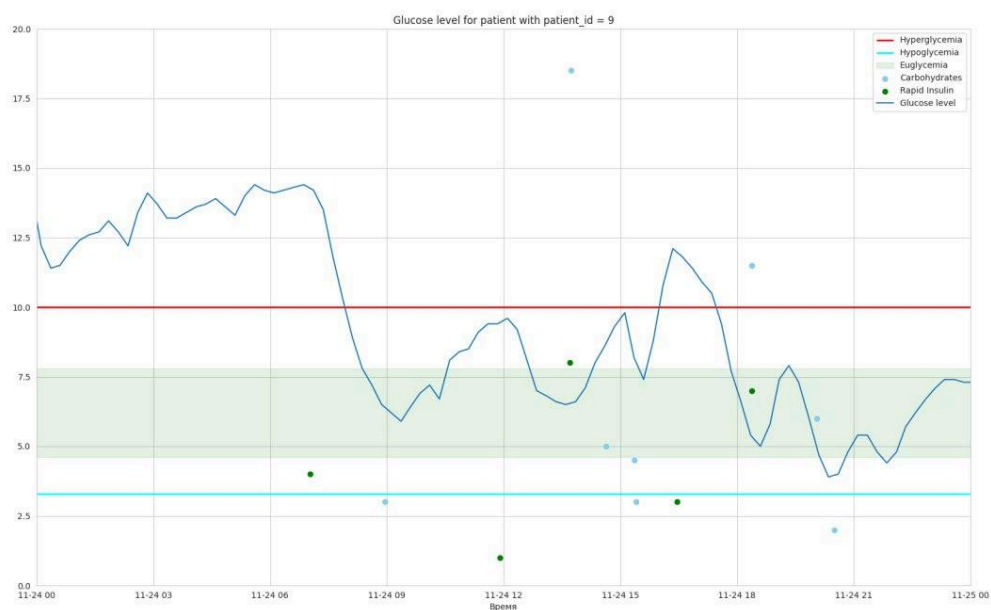


Рис. 4.4. Краткосрочное поведение уровня ГК, маркированное инсулином и углеводами.

2.2.2. Влияние физической активности на уровень глюкозы в крови

Другим важным фактором для динамики ГК является физическая активность. Наиболее доступными показателями физической активности на фитнес-трекерах являются расстояние, частота сердечных сокращений, а на более продвинутых трекерах — расход энергии. Оценивается исследование влияния этих характеристик на уровень ГК. В **таблице 4** показаны основные описательные статистики для этих признаков.

	calories	distance	bpm
count	184321.0	184321.0	180976.0
mean	1.766203	4.358538	70.949169
std	1.347453	13.422485	14.639375
min	1.08	0.0	45.4
25%	1.08	0.0	59.6
50%	1.18	0.0	68.625
75%	1.4	0.0	78.5
max	19.6	194.9	180.3

Таблица 4. Описательная статистика расстояния, частоты сердечных сокращений и сожженных калорий

Чтобы увидеть, есть ли связь между физической активностью и уровнем ГК, исследуем корреляцию между физической активностью и уровнем ГК. В частности, это корреляция между текущим уровнем ГК и историей физической активности за 1 час и 3 часа. Сумма используется как агрегирующая функция для расстояния и сожженных калорий и среднего значения для частоты сердечных сокращений. Корреляции можно увидеть на рис. 7.

Не существует сильной корреляции между уровнем ГК и предыдущей физической активностью. Физическая активность может как повышать, так и понижать ГК в зависимости от характера активности. Возможно, что это является причиной наблюдаемой слабой корреляции. Однако существует сильная корреляция между расстоянием, калориями и bpm.

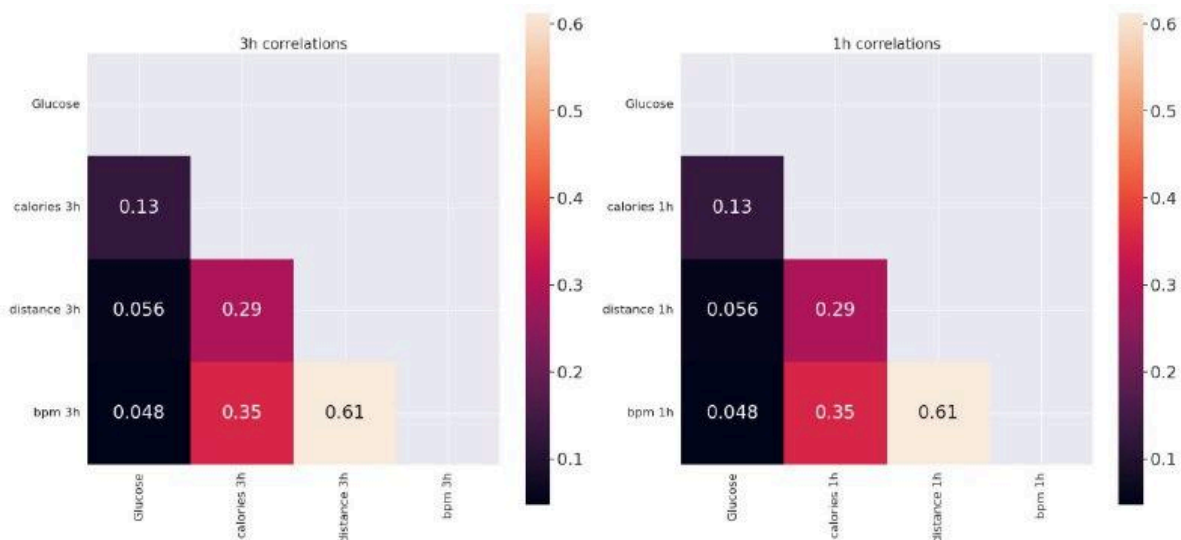


Рис.7. Корреляция между уровнем глюкозы в крови и предыдущей физической активностью.

//Надо дополнительно изучать, как какой вид активности (аэробный анаэробный) влияют на ГК. Чсс не может не влиять на сахар, это буквально индикатор стресса, который сахар повышает.

2.3. Обработка данных:

2.3.1 Предварительная обработка

2.3.2 Извлечение признаков

2.3.3 Нормализация и разделение

Глава 3. Модели

Были реализованы и оценены модели на основе ANN и SVM. В частности, это FC, рекуррентные нейронные сети (RNN) и регрессионные модели SVM с ядром радиальной базисной функции (RBF). Как ANN, так и SVM с RBF обладают способностью моделировать нелинейные явления, такие как динамика ГК.

3.1. Fully Connected Neural Networks (FC)

Полносвязная нейросеть (fully connected) — это сеть, в которой есть только линейные слои и различные функции активации.

В полносвязных слоях нейрон применяет линейное преобразование к входному вектору через матрицу весов. Затем к изданию применяется нелинейное преобразование с помощью нелинейной функции активации f . Функция активации — нелинейное преобразование, поэлементно применяющееся к пришедшим на вход данным. Благодаря функциям активации нейронные сети способны порождать более информативные признаковые описания, преобразуя данные *нелинейным* образом. Может использоваться, например, ReLU (rectified linear unit).

$$y_{jk}(x) = f\left(\sum_{i=1}^{n_H} w_{jk}x_i + w_{j0}\right)$$

Здесь мы берем скалярное произведение между матрицей весов W и входным вектором x . Член смещения (W_0) может быть добавлен внутрь нелинейной функции. Он не влияет на выходные размеры или принятие решений и является просто еще одним весом.

3.2. Recurrent Neural Networks (RNN) //из прошлой версии диплома

RNN - это тип Deep Learning-сети, используемый для работы с временными рядами или последовательными данными. Глубокие RNN используют внутреннюю память для обработки поступающих входных данных. RNN используются для анализа временных рядов данных в различных областях.

Архитектура модели RNN состоит из различного количества слоев и различных типов блоков в каждом слое. Основное отличие RNN от FNN заключается в том, что каждый блок RNN принимает текущие и предыдущие входные данные одновременно, так как выходные данные зависят от предыдущих выход. RNN обрабатывают входные последовательности по очереди в любой момент времени в процессе работы. Блоки скрытого слоя хранят информацию об истории входных данных в "векторе состояния". Когда выход блоков скрытого слоя делится на различные дискретные временные шаги, RNN преобразуется в DMLP [50].

На рис. 5 показан поток информации в скрытом слое RNN разделен на дискретные моменты времени. Состояние узла S в разные моменты времени t показано как S_t входное значение x в разные моменты времени равно X_t , а выходное значение O в разные моменты времени равно выходная величина O в разные моменты времени обозначается как O_t .

Значения параметров (U , W , V) всегда всегда используются на одном и том же шаге.

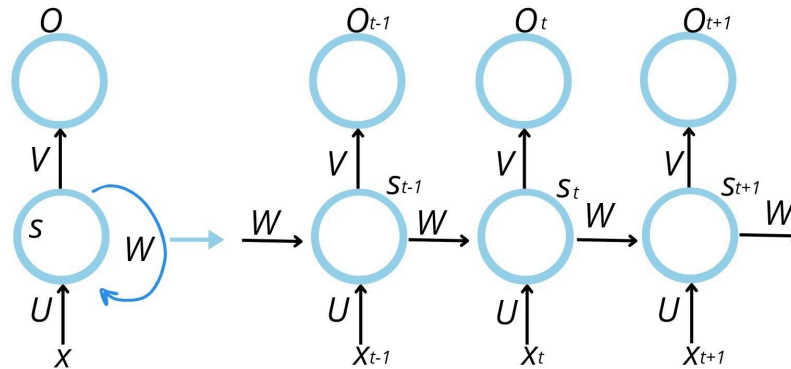


Рис.5. Ячейка RNN во времени.

Обучение RNN может осуществляться с помощью алгоритма BPTT. Для подстройки весов используются оптимизационные алгоритмы (SGD, RM-SProp, ADAM). При использовании метода обучения BPTT изменение ошибки в момент времени t отражается на входе и весах за предыдущие t раз. Из-за обратной зависимости от времени, с увеличением периода обучения RNN становятся все более сложными. Хотя основной целью использования RNN является обучение долгосрочным зависимостям, имеющиеся в литературе исследования показывают, что когда знания хранятся в течение длительных периодов времени, их нелегко обучать с помощью RNN [51]. Для решения этой проблемы были разработаны LSTM с различными структурами NN [50]. Уравнения 6 и 7 иллюстрируют более простые формулы RNN. Уравнение 8 показывает общую ошибку, которая представляет собой сумму ошибок с каждой временной итерации.

$$h_t = W f(h_{t-1}) + W^{(hx)} x_t \quad (6)$$

$$y_t = W^s f(h_t) \quad (7)$$

$$\frac{\partial E}{\partial W} = \sum_t \frac{\partial E_t}{\partial W} \quad (8)$$

Гиперпараметры RNN также определяют архитектуру сети, и от выбора параметров зависит производительность сети. В качестве параметров сети можно выбрать количество скрытых слоев, количество блоков в каждом слое, методы регуляризации, весовые коэффициенты сети функции активации, скорость обучения, значения импульса, скорость затухания, алгоритмы оптимизации.

Гиперпараметрами RNN являются модель и длина последовательности.

3.3. Long-short-term memory (LSTM) //из прошлой версии диплома

LSTM – это тип RNN, в котором сеть может запоминать как краткосрочные, так и долгосрочные значения. LSTM-сети являются предпочтительным выбором многих разработчиков DL-моделей при решении таких сложных задач, как автоматическое распознавание речи и рукописных символов. LSTM-модели в основном используются с данными временных рядов. Их применение включает в себя обработку естественного языка (NLP), языковое моделирование, языковой перевод, распознавание речи, анализ настроений, прогностический анализ и анализ FTS [52, 53]. LSTM модели отличаются своей способностью сохранять информацию в течение длительных периодов времени, улучшая базовую конструкцию RNN, которая имеет проблемы с более длинными последовательностями.

Ячейка LSTM для каждого времени t принимает вход x_t и поддерживает состояние ячейки C_t и скрытое состояние h_t (которое также является выходом ячейки). Она использует вентиль забывания, введенный в [57], и входной вентиль для обновления состояния ячейки C_{t-1} на основе t и h_{t-1} . Затем через выходной вентиль она обновляет предыдущее скрытое состояние h_{t-1} для создания нового скрытого состояния h_t на основе C_t , x_t и h_{t-1} . Схему ячейки LSTM см. на **Рис.6**.

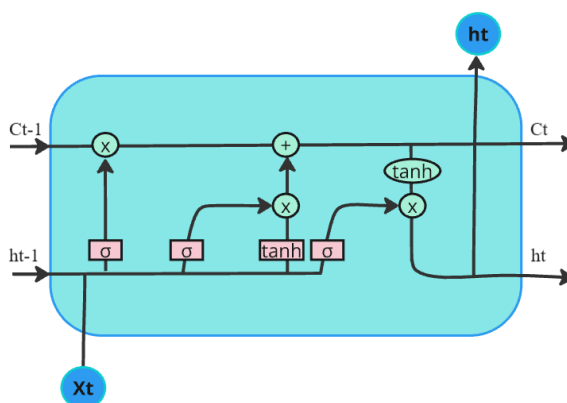


Рис. 6. LSTM ячейка.

Сети LSTM состоят из LSTM-блоков, объединенных в LSTM-слой. Блок LSTM состоит из ячеек, каждая из которых имеет входной гейт, выходной гейт и гейт забывания для регулирования потока информации.

Благодаря этим свойствам каждая ячейка запоминает нужные значения в течение произвольных временных интервалов. Уравнения 9-13 показывают форму прямого прохода блока LSTM (x_t : входной вектор блока LSTM, f_t : вектор активации затвора забывания, i_t : вектор активации входных ворот, o_t : вектор активации выходного гейта, h_t : выходной вектор блока LSTM, c_t : вектор состояния ячейки, σ_g : сигмоидальная функция, σ_s , σ_h : гиперболическая касательная функция, $*$: произведение Хадамарда, W , U : весовые матрицы, подлежащие обучению, b : вектор смещения параметры, подлежащие обучению) [53].

$$f_t = \sigma_g(W_f x_t + U_f h_{t-1} + b_f) \quad (9)$$

$$i_t = \sigma_g(W_i x_t + U_i h_{t-1} + b_i) \quad (10)$$

$$o_t = \sigma_g(W_o x_t + U_o h_{t-1} + b_o) \quad (11)$$

$$c_t = f_t \cdot c_{t-1} + i_t \cdot \sigma_s(W_c x_t + U_c h_{t-1} + b_c) \quad (12)$$

$$h_t = o_t \cdot \sigma_h(c_t) \quad (13)$$

LSTM представляет собой специализированную версию RNN, поэтому обновление весов и предпочтительные методы оптимизации одинаковы [53, 54]. Для поиска оптимальных гиперпараметров LSTM, методы оптимизации гиперпараметров, используемые для RNN, применимы и к LSTM [55, 56].

3.4. Support Vector Machines (SVM)

SVM исследуются как альтернатива подходам на основе ANN. В частности, поскольку проблема прогнозирования ГК заключается в оценке действительного числа (уровня ГК в определенный момент времени). SVM могут быть полезны в случаях ограниченных наборов данных и являются менее затратными в вычислительном отношении, чем подходы на основе ANN. Так же, как и ANN, SVM способны моделировать нелинейные явления, поэтому модель может подойти к нашей задаче.

Ядро SVM — это функция, которая берет низкоразмерное входное пространство и преобразует его в пространство более высокой размерности, т.е. преобразует неразделимые задачи в разделяемые задачи. Функция ядра RBF используется в SVM, а параметрами являются C , ϵ и γ . ϵ — максимальная ошибка, при которой в функции потерь обучения не применяется штраф с точками, предсказанными в пределах расстояния ϵ от фактического значения. C — параметр регуляризации, и, говоря проще, по мере увеличения C увеличивается и наш допуск для точек за пределами ϵ . Наконец, γ — коэффициент ядра RBF. Входные данные моделей SVM точно такие же, как и входные данные моделей FC.

Глава 4. Реализации, эксперименты и оценка моделей

4.1. Оценка качества моделей.

Для количественной оценки эффективности прогнозирования моделей используются метрики: среднеквадратическая ошибка (RMSE), MAPE, R^2 и для клинической точности — анализ сетки ошибок Кларка (CEGA).

Для серии измерений уровня глюкозы в крови Y и прогнозов уровня глюкозы в крови \hat{Y} , имеющих одинаковую длину n , среднеквадратичное отклонение определяется как

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2}$$

В метрике MAPE (mean absolute percentage error) в знаменатель помещают целевое значение:

$$MAPE(y^{true}, y^{pred}) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{|y_i - f(x_i)|}{|y_i|}$$

Коэффициент детерминации R-квадрат измеряет, какая доля вариативности зависимой переменной объясняется независимыми переменными в модели. Это хороший способ оценить адекватность модели: близость к 1 говорит о хорошем объяснении данных моделью. R-квадрат лучше всего подходит для сравнения моделей с одинаковыми данными.

CEGA — это распространенный инструмент, используемый для оценки клинической точности моделей прогнозирования ГК. Это диаграмма

рассеивания референтных значений ГК и прогнозируемых значений ГК, разделенная на пять зон (**Рис.3.**).

- Зона А содержит прогнозируемые значения ГК, которые отклоняются от фактических измерений ГК не более чем на 20%,
- Зона В содержит те точки, которые выходят за пределы 20%, но не приведут к ненадлежащему лечению,
- Зона С — это точки, которые могут привести к ненужному лечению,
- Зона D содержит точки,

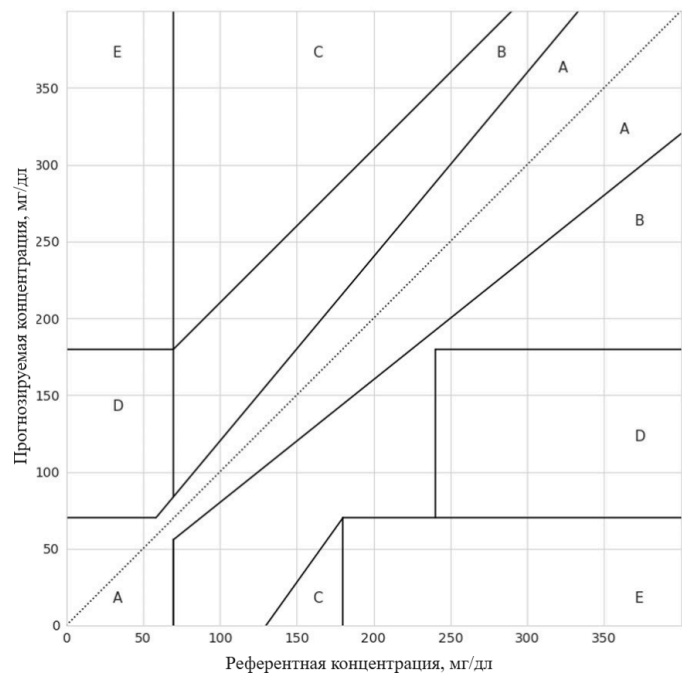


Рис. 3. Сетка ошибок Кларка

указывающие на

потенциально опасную неспособность обнаружить гипогликемию или гипергликемию, и

- Зона Е содержит клинические ошибки, при которых гипергликемию путают с гипогликемией и наоборот.

А — идеальная зона, и наша цель — иметь все точки в ней, В содержит безобидные ошибки, а остальные зоны должны содержать как можно меньше точек.

4.2. Baseline

4.3. Fully Connected Neural Networks (FC)

4.4. Long-short-term memory (LSTM)

4.5. Support Vector Machines (SVM)

Глава 5. Обсуждение результатов

Целью данной диссертации было проанализировать динамику ГК, исследовать и оценить модели для прогнозирования ГК и собрать набор данных, содержащий уровни ГК, заметки о потреблении инсулина и углеводов, а также физическую активность.

Был собран набор данных с характеристиками, релевантными для анализа и прогнозирования ГК.

Мы проанализировали набор данных, чтобы выявить и количественно оценить влияние различных факторов на уровни ГК. Это было сделано путем изучения того, как ГК изменяется в ответ на эти факторы по отдельности.

Реализовали модели на основе ANN и SVM для прогнозирования ГК для горизонтов прогнозирования 30 минут, 1 час и 2 часа (наверное).

Сравнить с др моделями - какой-то вывод

Ссылки

1. Glucose Tolerance test [online] [visited on 2022-04-18]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/ency/article/003466.htm.
2. Cryer, Philip E.; Davis, Stephen N.; Shamoon, Harry. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2003, vol. 26, no. 6, pp. 1902–1912. issn 0149-5992. Available from doi: 10.2337/diacare.26.6.1902
3. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032–45. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11491116>
4. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:122. <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
5. Hyperglycemia [online] [visited on 2022-04-18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430900/>.
6. Foster-Powell K; Miller J B. International tables of glycemic index. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1995, vol. 62, no. 4, 871S–890S. issn 0002-9165. Available from doi: 10.1093/ajcn/62.4. 871S.
7. Lennerz et al., 2018
8. Evert et al., 2019
9. Peters et al., 2020
10. Davidson, Paul C; Hebblewhite, Harry R; Steed, Robert D; Bode, Bruce W. Analysis of guidelines for basal-bolus insulin dosing: basal insulin, correction factor, and carbohydrate-to-insulin ratio. *Endocrine Practice*. 2008, vol. 14, no. 9, pp. 1095–1101. Available also from: <https://doi.org/10.4158/EP.14.9.1095>.
11. ссылка
12. Benjamin EM. Self-monitoring of blood glucose: the basics. *Clin Diabetes* 2002;20:45–7. <http://dx.doi.org/10.2337/diaclin.20.1.45>
13. Patton SR, Clements MA. Continuous Glucose Monitoring Versus Self-monitoring of Blood Glucose in Children with Type 1 Diabetes Are there Pros and Cons for Both? *US Endocrinol* 2012;8:27–9.
14. Marvicsin D, Jennings P, Ziegler-Bezaire D. What Is New in Diabetes Technology? *J Nurse Pract* 2017;13:205–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurpra.2016.12.025>
15. Acciaroli G, Vettoretti M, Facchinetti A, Sparacino G. Calibration of minimally invasive continuous glucose monitoring sensors:

state-of-the-art and current perspectives. *Biosensors* 2018;8:24.
<http://dx.doi.org/10.3390/bios8010024>

16. Olczuk D, Priefer R. A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2018;12:181–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2017.09.005>
17. Beniamino Di Martino. Evaluating machine and deep learning techniques in predicting blood sugar levels within the E-health domain. *Rev* 2023, Accepted 01 Nov 2023. <https://doi.org/10.1080/09540091.2023.2279900>
18. Bremer Troy; Grough David A. Is blood glucose predictable from previous values? A solicitation for data. *Diabetes*. 1999, vol. 48, no. 3, pp. 445–451. Available also from: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/48/3/445/12150/Is-blood-glucose-predictable-from-previous-values>.
19. Kroll Martin H. Biological variation of glucose and insulin includes a deterministic chaotic component. *Biosystems*. 1999, vol. 50, no. 3, pp. 189–201. issn 0303-2647. Available from doi: [https://doi.org/10.1016/S0303-2647\(99\)00007-6](https://doi.org/10.1016/S0303-2647(99)00007-6)
20. Zhu Taiyu; Yao Xi; Li Kezhi; Herrero Pau; Georgio Pan telis. Blood glucose prediction for type 1 diabetes using generative adversarial networks. In: *CEUR Workshop Proceedings*. 2020, vol. 2675, pp. 90–94.
21. Woldaregay AZ, Årsand E, Walderhaug S, Albers D, Mamykina L, Botsis T, et al. Data-driven modeling and prediction of blood glucose dynamics: machine learning applications in type 1 diabetes. *Artif Intell Med* 2019;98:109–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.artmed.2019.07.007>
22. Zheng T, Xie W, Xu L, He X, Zhang Y, You M, et al. A machine learning-based framework to identify type 2 diabetes through electronic health records. *Int J Med Inform* 2017;97:120–7.
23. Zhou L, Siddiqui T, Seliger SL, Blumenthal JB, Kang Y, Doerfler R, et al. Text preprocessing for improving hypoglycemia detection from clinical notes: a case study of patients with diabetes. *Int J Med Inform* 2019;129:374–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2019.06.020>
24. Kate RJ, Pearce N, Mazumdar D, Nilakantan V. A continual prediction model for inpatient acute kidney injury. *Comput Biol Med* 2020;116:103580. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compbiomed.2019.103580>
25. Richter AN, Khoshgoftaar TM. Efficient learning from big data for cancer risk modeling: a case study with melanoma. *Comput Biol Med* 2019;110:29–39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compbiomed.2019.04.039>

26. Ye C, Li J, Hao S, Liu M, Jin H, Zheng L, et al. Identification of elders at higher risk for fall with statewide electronic health records and a machine learning algorithm. *Int J Med Inform* 2020;137:104105.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2020.104105>
27. Bertachi A, Biagi L, Contreras I, Luo N, Vehí J. Prediction of blood glucose levels and nocturnal hypoglycemia using physiological models and artificial neural networks CEUR workshop proc, vol. 2148. 2018.
28. Xie J, Wang Q. Benchmark machine learning approaches with classical time series approaches on the blood glucose level prediction challenge CEUR workshop proc, vol. 2148. 2018.
29. Midroni C, Leimbigler PJ, Baruah G, Kolla M, Whitehead AJ, Fossat Y. Predicting glycemia in type 1 diabetes patients: experiments with XGBoost CEUR workshop proc, vol. 2148. 2018.
30. Sparacino G, Zanderigo F, Corazza S, Maran A, Facchinetti A, Cobelli C. Glucose concentration can be predicted ahead in time from continuous glucose monitoring sensor time series. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007;54:931–7. <http://dx.doi.org/10.1109/TBME.2006.889774>
31. Pérez-Gandía C, Facchinetti A, Sparacino G, Cobelli C, Gómez EJ, et al. Artificial neural network algorithm for online glucose prediction from continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:81–8.
<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2009.0076>
32. Wang Y, Wu X, Mo X. A novel adaptive-weighted-average framework for blood glucose prediction. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:792–801.
<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2013.0104>
33. Ben Ali J, Hamdi T, Fnaiech N, Di Costanzo V, Fnaiech F, Ginoux JM. Continuous blood glucose level prediction of Type 1 Diabetes based on Artificial Neural Network. *Biocybern Biomed Eng* 2018;38:828–40.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbe.2018.06.005>
34. Hamdi T, Ben Ali J, Di Costanzo V, Fnaiech F, Moreau E, Ginoux JM. Accurate prediction of continuous blood glucose based on support vector regression and differential evolution algorithm. *Biocybern Biomed Eng* 2018;38:362–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbe.2018.02.005>
35. Martinsson J, Schliep A, Eliasson B, Mogren O. Blood glucose prediction with variance estimation using recurrent neural networks. *Int J Healthc Inf Syst Inform* 2020;4:1–18.
<http://dx.doi.org/10.1007/s41666-019-00059-y>

36. Georga Eleni I.; Protopappas Vasilios C.; Ardigo Diego; Marina Michela; Zavaroni Ivana; Polyzos Demosthenes; Fotiadis Dimitrios I. Multivariate Prediction of Subcutaneous Glucose Concentration in Type 1 Diabetes Patients Based on Support Vector Regression. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*. 2013, vol. 17, no. 1, pp. 71–81. Available from doi: 10.1109/TITB.2012.2219876.
37. Yang Jun; Li Lei; Shi Yimeng; Xie Xiaolei. An ARIMA Model With Adaptive Orders for Predicting Blood Glucose Concentrations and Hypoglycemia. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*. 2019, vol. 23, no. 3, pp. 1251–1260. Available from doi: 10.1109/JBHI.2018.2840690.
38. Pappada SM, Cameron BD, Rosman PM, Bourey RE, Papadimos TJ, Olorunto W, et al. Neural network-based real-time prediction of glucose in patients with insulin dependent diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:135–41. <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2010.0104>
39. Daskalaki E, Prountzou A, Diem P, Mougiakakou SG. Real Time adaptive models for the personalized prediction of glycemic profile in type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:168–74. <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2011.0093>
40. Zecchin C, Facchinetti A, Sparacino G, Cobelli C. Jump neural network for online short-time prediction of blood glucose from continuous monitoring sensors and meal information. *Comput Methods Programs Biomed* 2014;113:144–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2013.09.016>
41. Bertachi A, Biagi L, Contreras I, Luo N, Vehí J. Prediction of blood glucose levels and nocturnal hypoglycemia using physiological models and artificial neural networks *CEUR workshop proc*, vol. 2148. 2018.
42. Zarkogianni K, Mitsis K, Litsa E, Arredondo MT, Fico G, Fioravanti A, et al. Comparative assessment of glucose prediction models for patients with type 1 diabetes mellitus applying sensors for glucose and physical activity monitoring. *Med Biol Eng Comput* 2015;53:1333–43. <http://dx.doi.org/10.1007/s11517-015-1320-9>
43. Georga EI, Protopappas VC, Polyzos D, Fotiadis DI. Evaluation of short-term predictors of glucose concentration in type 1 diabetes combining feature ranking with regression models. *Med Biol Eng Comput* 2015;53:1305–18. <http://dx.doi.org/10.1007/s11517-015-1263-1>

44. Xie J, Wang Q. Benchmark machine learning approaches with classical time series approaches on the blood glucose level prediction challenge CEUR workshop proc, vol. 2148. 2018.
45. Woldaregay Ashenafi Zebene; Arsand Eirik; Walderhaug, Stale; Albaers David; Mamykina Lena; Botsis Taxiarchis; Hartvigsen, Gunnar. Data-driven modeling and prediction of blood glucose dynamics: Machine learning applications in type 1 diabetes. Artificial Intelligence in Medicine. 2019, vol. 98, pp. 109–134. issn 0933-3657. Available from doi: <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2019.07.007>.
- 46.
- 47..
- 48..
- 49..
50. Yann LeCun, Yoshua Bengio, and Geoffrey Hinton. Deep learning. Nature, 521(7553):436–444, 2015.
51. Razvan Pascanu, Tomas Mikolov, and Yoshua Bengio. On the difficulty of training recurrent neural networks. In International conference on machine learning, pages 1310–1318, 2013.
52. Yonghui Wu, Mike Schuster, Zhifeng Chen, Quoc V Le, Mohammad Norouzi. Google’s neural machine translation system: Bridging the gap between human and machine translation. arXiv preprint arXiv:1609.08144, 2016.
53. Klaus Greff, Rupesh K Srivastava, Jan Koutník, Bas R Steunebrink, and Jürgen Schmidhuber. Lstm: A search space odyssey. IEEE transactions on neural networks and learning systems, 28(10):2222–2232, 2016.
54. Nils Reimers and Iryna Gurevych. Optimal hyperparameters for deep lstm-networks for sequence labeling tasks. arXiv preprint arXiv:1707.06799, 2017.
55. James S Bergstra, Rémi Bardenet, Yoshua Bengio, and Balázs Kégl. Algorithms for hyper-parameter optimization. In Advances in neural information processing systems, pages 2546–2554, 2011.
56. James Bergstra and Yoshua Bengio. Random search for hyper-parameter optimization. Journal of Machine Learning Research, 13(Feb):281–305, 2012.
57. Gers Felix A; Schmidhuber Jürgen; Cummins Fred. Learning to forget: Continual prediction with LSTM. Neural computation. 2000, vol. 12, no. 10, pp. 2451–2471.

//Из статьи для инсулиновых помп

Параметрическая задача оптимального управления для поддержания уровня глюкозы формулируется:

$$\underset{\theta}{\text{minimize}} \sum_{i=1}^m \left(\sum_{k=1}^{N-1} Q_g \cdot |g_k^i - r_k^i| + Q_N \cdot |g_N^i - r_N^i| + Q_u \cdot |u_k^i - u_k^{i-1}| \right)$$

Уравнения определяют эволюцию уровней глюкозы в крови, обозначенных как g_i , на которую влияет дифференцируемая системная модель $f(g, u)$, u представляет действия по доставке инсулина