

Δράση 1:

Προπαρασκευαστικές δραστηριότητες

Δ.1.3: Ενέργειες Ερευνητικού Χαρακτήρα για Τεχνολογικής Αριστείας και Διαμόρφωση Μεθόδων, Τύπος ΒΙΕ

ΠΑΡΑΔΟΤΕΟ: Π.Δ 1.3.

ΤΙΤΛΟΣ: Έκθεση Αποτελεσμάτων Δράσεων Τεχνολογικής Αριστείας και Διαμόρφωση Μεθόδων

ΑΚΡΩΝΥΜΙΟ: MediBRAIN



ΚΩΔΙΚΟΣ ΕΡΓΟΥ

116911

Φεβρουάριος 2024



«ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΨΗΦΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ», ΑΞΟΝΑΣ 2.3- “Ψηφιοποίηση των Επιχειρήσεων”.
Δράση 16706 - “Ψηφιακός Μετασχηματισμός των Μικρομεσαίων Επιχειρήσεων”.

για το έργο: «**MediBRAIN - Ανάπτυξη Συστήματος υποστήριξης προσωπικών αποφάσεων, με χρήση των εργαλείων της Τεχνητής Νοημοσύνης**» με κωδικό **116911** στο πλαίσιο της δράσης «**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΨΗΦΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ**» ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ 2.3 “Ψηφιοποίηση των Επιχειρήσεων”, της Δράσης 16706 “Ψηφιακός Μετασχηματισμός των Μικρομεσαίων Επιχειρήσεων”, του Εθνικού Σχεδίου Ανάκαμψης και Ανθεκτικότητας Ελλάδα 2.0.

Ημερομηνία Έναρξης του Έργου: 1η Νοεμβρίου 2023

Ημερομηνία Παράδοσης του Παραδοτέου Π.Δ 1.3: 28 Φεβρουαρίου 2024

Ημερομηνία Λήξης του έργου: 31 Οκτωβρίου 2025

Δράσεις:

Δ 1.3. [Ενέργειες Ερευνητικού Χαρακτήρα για Τεχνολογικής Αριστείας και Διαμόρφωση Μεθόδων, Τύπος BIE] (Υπεύθυνος Φορέας: CSSA)

Παραδοτέο: Π.Δ 1.3.

Τίτλος Παραδοτέου: [Εκθεση Αποτελεσμάτων Δράσεων Τεχνολογικής Αριστείας και Διαμόρφωση Μεθόδων]

Υπεύθυνος φορέας: CSSA

Συμμετέχοντες Φορείς στο Έργο:



«ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΨΗΦΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ», ΑΞΟΝΑΣ 2.3- “Ψηφιοποίηση των Επιχειρήσεων”.
Δράση 16706 - “Ψηφιακός Μετασχηματισμός των Μικρομεσαίων Επιχειρήσεων”.

Πίνακας Περιεχομένων

1. Εισαγωγή.....	4
2. Στόχοι Δράσεων Ανασκόπησης Τεχνολογικής Αριστείας	5
3. Τομέας εφαρμογής στον χώρο της υγείας	6
3.1 Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) ως Πεδίο Εφαρμογής του MediBRAIN.....	6
3.2 Ορισμός και Ταξινόμησης του ΣΔ.....	7
3.3 Ο ΣΔ ως Παγκόσμια Υγειονομική Κρίση	10
Επιπολασμός (prevalence).....	10
Οικονομική επιβάρυνση	12
Ο ΣΔ ως παράγοντας κοινωνικής ανισότητας.....	12
4. Προηγμένοι Αλγόριθμοι.....	13
4.1 Ανασκόπηση της Επιστημονικής Βιβλιογραφίας σχετικά με τις Προσεγγίσεις Μοντελοποίησης	14
Μαθηματικά Μοντέλα Συστημικής Δυναμικής	14
4.2 Μηχανική Μάθηση.....	19
5 Τεχνολογία Εφαρμογών και Διασυνδέσεων.....	1
5.1 Οντολογίες.....	1
Γενικά.....	1
Οντολογίες στην Ιατρική Πληροφορική.....	1
Το πρότυπο FHIR	2
5.2 MedInfoBook	2
Συμπεράσματα.....	6
Βιβλιογραφία.....	7

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψηφιακή υγεία εξελίσσεται ραγδαία, μετασχηματίζοντας τον τρόπο με τον οποίο οι άνθρωποι διαχειρίζονται την υγεία τους. Τα **έξυπνα φορητά συστήματα (wearables)**, η **μηχανική μάθηση (ML)** και οι **τεχνολογίες τεχνητής νοημοσύνης (AI)** προσφέρουν **καινοτόμες λύσεις** για τη συλλογή, ανάλυση και πρόβλεψη κρίσιμων υγειονομικών δεδομένων. Στο πλαίσιο αυτό, το **MediBRAIN** επιδιώκει να συνδυάσει **προηγμένες τεχνολογίες** με ένα **ασφαλές και διαλειτουργικό περιβάλλον**, ώστε να παρέχει εξατομικευμένη υποστήριξη υγείας στους χρήστες του.

Η παρούσα έκθεση περιγράφει τα αποτελέσματα των **δράσεων τεχνολογικής αριστείας**, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν κατά την **προπαρασκευαστική φάση του έργου MediBRAIN**. Οι δράσεις αυτές είχαν ως στόχο τον καθορισμό των πλέον **προηγμένων τεχνολογικών μεθόδων και προτύπων**, που θα αποτελέσουν τη βάση για την ανάπτυξη της πλατφόρμας, καθώς και την επιλογή των βασικών **περιοχών ενδιαφέροντος και στόχευσης**.

Στο πλαίσιο αυτών των δράσεων, εξετάστηκαν και αξιολογήθηκαν:

- Οι τεχνολογικές λύσεις για τη συλλογή και ανάλυση βιοσημάτων μέσω wearables.
- Οι δυνατότητες ενσωμάτωσης αλγορίθμων μηχανικής μάθησης για τη βελτίωση της πρόγνωσης και της λήψης αποφάσεων.
- Η διαλειτουργικότητα του συστήματος με διεθνή πρότυπα δεδομένων υγείας (HL7, FHIR, IEEE 11073).
- Η σημασία της συμμόρφωσης με τις κανονιστικές απαιτήσεις, όπως ο GDPR, για την προστασία των προσωπικών δεδομένων.

Ένας από τους βασικούς **άξονες εφαρμογής του MediBRAIN** είναι η **υποβοήθηση της διαχείρισης χρόνιων παθήσεων**. Με βάση τα υγειονομικά δεδομένα και τις διεθνείς τάσεις, το έργο εστιάζει στον **Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ)**, καθώς αποτελεί μια **ταχέως αυξανόμενη παγκόσμια υγειονομική πρόκληση**. Σύμφωνα με τη **Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (IDF, 2021)**, ο αριθμός των ατόμων με διαβήτη αναμένεται να αυξηθεί στα **783 εκατομμύρια έως το 2045**, καθιστώντας απαραίτητη την **εξατομικευμένη και προληπτική διαχείριση της νόσου**.

Η **ανάγκη για ανάλυση δεδομένων σε πραγματικό χρόνο** είναι πλέον επιτακτική, καθώς η αποτελεσματική διαχείριση του διαβήτη απαιτεί **συνεχή παρακολούθηση κρίσιμων βιοσημάτων**, όπως:

- Τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, μέσω **συνεχών μετρητών γλυκόζης (CGM - Continuous Glucose Monitoring)**.
- Ο καρδιακός ρυθμός και η μεταβλητότητα (HRV), που σχετίζονται με το **άγχος και τις μεταβολικές διαταραχές**.
- Η **σωματική δραστηριότητα** και οι **κιρκάδιοι ρυθμοί** του ατόμου, που επηρεάζουν τη γλυκαιμική ανταπόκριση.

Η παρούσα μελέτη **αναλύει τις τεχνολογικές επιλογές και τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε** κατά την αναζήτηση των **βέλτιστων λύσεων** για την ανάπτυξη του

MediBRAIN. Στόχος είναι η δημιουργία μιας **έξυπνης πλατφόρμας**, η οποία θα ενσωματώνει **αλγόριθμους AI, real-time data analytics, wearables και ασφαλή διασύνδεση με ηλεκτρονικούς φακέλους υγείας (EHRs)**.

Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται:

- Στη **σύγκριση των διαθέσιμων τεχνολογιών** και στην αξιολόγηση των **πιο ώριμων λύσεων** για τη βελτίωση της φροντίδας υγείας.
- Στη **διερεύνηση των βέλτιστων πρακτικών** που ακολουθούνται διεθνώς και στην ανάλυση των **τεχνολογικών τάσεων**.
- Στην **ανάπτυξη και δοκιμή νέων μεθοδολογιών**, που μπορούν να εφαρμοστούν για την αποτελεσματικότερη διαχείριση της υγείας των χρηστών.

Η ανάπτυξη του **MediBRAIN** απαιτεί μια ολοκληρωμένη στρατηγική ανάλυσης δεδομένων, όπου οι εξελίξεις στην AI, τα Big Data, τα wearables και η διασύνδεση IoT θα διαμορφώσουν ένα ενοποιημένο οικοσύστημα. Η πλατφόρμα στοχεύει όχι μόνο στην παρακολούθηση και ανάλυση δεδομένων, αλλά και στη δημιουργία προγνωστικών μοντέλων υγείας, τα οποία θα επιτρέψουν την προληπτική αντιμετώπιση παθήσεων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των χρηστών.

Τέλος, η παρούσα έκθεση καταγράφει τα ευρήματα των δράσεων τεχνολογικής αριστείας, τεκμηριώνοντας τις επιλογές που έγιναν για την ανάπτυξη του MediBRAIN. Η ανάλυση αυτή συνεισφέρει στη χάραξη της στρατηγικής ανάπτυξης της πλατφόρμας, παρέχοντας μια ολοκληρωμένη προσέγγιση για τη βέλτιστη ενσωμάτωση προηγμένων τεχνολογιών στη διαχείριση της υγείας.

2. ΣΤΟΧΟΙ ΔΡΑΣΕΩΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΡΙΣΤΕΙΑΣ

Οι κύριοι στόχοι της ανασκόπησης περιλαμβάνουν:

- Τομέας στόχευσης από πλευράς υγείας
 - Επιλογή συγκεκριμένης χρόνιας πάθησης με γνώμονα τον επιπολασμό στο γενικό πληθυσμό, την καταλληλότητα για εφαρμογή προηγμένων μεθόδων διαχείρισης/παρακολούθησης και την ευρεία διαθεσιμότητα αντίστοιχων φορητών συσκευών.
- Προηγμένοι Αλγόριθμοι:
 - Ανασκόπηση επιστημονικής βιβλιογραφίας για τη χρήση εξελιγμένων αλγορίθμων στον επιλεγμένο τομέα στόχευσης
 - Επιλογή και προσαρμογή μεθόδων μηχανικής μάθησης για ανάλυση δεδομένων υγείας.
- Τεχνολογία εφαρμογών και διασυνδέσεων
 - Εξέταση τεχνολογικών εργαλείων για την υλοποίηση της πλατφόρμας, όπως υποδομές cloud, APIs και SDKs.

- Καθορισμός τεχνολογιών για τη διασύνδεση δεδομένων από wearables, προσωπικούς φακέλους υγείας (PHR) και άλλες πηγές.
- Ενσωμάτωση διεθνών προτύπων, όπως HL7 και FHIR, για την ασφαλή και αποδοτική ανταλλαγή δεδομένων.

3. ΤΟΜΕΑΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΣΤΟΝ ΧΩΡΟ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

3.1 Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ (ΣΔ) ΩΣ ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΟΥ MEDI BRAIN

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μια από τις σημαντικότερες παγκόσμιες υγειονομικές προκλήσεις, με την επίπτωσή του να αυξάνεται συνεχώς. Σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF), το 2021 υπήρχαν 537 εκατομμύρια ενήλικες με διαβήτη παγκοσμίως, αριθμός που προβλέπεται να αυξηθεί στα 783 εκατομμύρια μέχρι το 2045 (IDF, 2021)¹. Η αυξανόμενη εξάπλωση της ασθένειας επιβαρύνει σημαντικά τα συστήματα υγείας και τις εθνικές οικονομίες, με τις ετήσιες δαπάνες για τη διαχείριση του διαβήτη να ανέρχονται σε 966 δισεκατομμύρια δολάρια (IDF Diabetes Atlas, 10th Edition)¹.

Η επιλογή του ΣΔ ως κύριου πεδίου εφαρμογής του **MediBRAIN** βασίζεται σε τέσσερις βασικούς άξονες:

1. Υψηλός επιπολασμός και κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις

Ο διαβήτης τύπου 1 και τύπου 2 αποτελούν σοβαρούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις, νεφρική ανεπάρκεια, απώλεια όρασης, νευροπάθειες και ακρωτηριασμούς (World Health Organization, WHO, 2022)². Επίσης, η ανεπαρκής γλυκαιμική ρύθμιση αυξάνει τη θνησιμότητα και τις επιπλοκές που σχετίζονται με την ασθένεια, καθιστώντας αναγκαία τη συνεχή παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης μέσω φορητών ιατρικών συσκευών και ψηφιακών τεχνολογιών (American Diabetes Association, ADA, 2023)¹.

2. Ανάγκη για εξατομικευμένη διαχείριση

Η νόσος χαρακτηρίζεται από μεταβαλλόμενα επίπεδα γλυκόζης, που επηρεάζονται από γενετικούς, περιβαλλοντικούς και τρόπον ζωής παράγοντες³. Η ανάγκη για προσωποποιημένες παρεμβάσεις είναι επιτακτική, καθώς κάθε ασθενής παρουσιάζει διαφορετική αντίδραση στη διατροφή, τη φυσική δραστηριότητα και τη φαρμακευτική αγωγή (ADA, 2023)¹. Το MediBRAIN θα χρησιμοποιήσει αλγορίθμους μηχανικής μάθησης (ML) για να αναλύει τα δεδομένα των χρηστών και να παρέχει εξατομικευμένες προτάσεις διαχείρισης.

3. Τεχνολογική ωριμότητα στον τομέα των wearables

Η χρήση συνεχών μετρητών γλυκόζης (CGMs - Continuous Glucose Monitors) και άλλων wearables υγείας έχει βελτιώσει σημαντικά τη διαχείριση του διαβήτη⁴.

¹ <https://diabetes.org/>

² <https://www.who.int/publications/i/item/global-report-on-diabetes>

³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28358037/>

⁴ <https://diabetesjournals.org/compensia/article/2018/1/3/144618/The-Evidence-Base-for-Continuous-Glucose>

Συσκευές όπως Dexcom G6, Abbott FreeStyle Libre και Medtronic Guardian Connect επιτρέπουν την αδιάλειπτη καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης, παρέχοντας προβλέψεις και ειδοποιήσεις για απότομες μεταβολές⁵. Το MediBRAIN θα διασυνδεθεί με τέτοιες τεχνολογίες, συλλέγοντας real-time δεδομένα και χρησιμοποιώντας τεχνητή νοημοσύνη για την αξιολόγηση και επεξεργασία των πληροφοριών υγείας.

4. Δυνατότητα έγκαιρης παρέμβασης και βελτίωσης της ποιότητας ζωής

Με τη χρήση real-time data streaming και predictive analytics, το MediBRAIN θα παρέχει συνεχή αξιολόγηση του γλυκαιμικού προφίλ των χρηστών. Το σύστημα θα υποστηρίζει έγκαιρες ειδοποιήσεις για επικείμενα επεισόδια υπεργλυκαιμίας ή υπογλυκαιμίας, συμβάλλοντας στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και στην αποφυγή σοβαρών επιπλοκών. Παράλληλα, θα προτείνει διατροφικές και φαρμακευτικές παρεμβάσεις, προσαρμοσμένες στις ανάγκες κάθε ασθενούς.

3.2 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΔ

Με τον όρο «Σακχαρώδης Διαβήτης» (ΣΔ) περιγράφεται ομάδα μεταβολικών διαταραχών με κύριο προσδιοριστικό χαρακτηριστικό την -εκτός φυσιολογικού εύρους- υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία) κατά την απουσία ρύθμισης/θεραπείας. Η ετερογενής του αιτιοπαθολογία περιλαμβάνει ανωμαλίες στην έκκριση ή/και τη δράση της ορμόνης ινσουλίνης, καθώς επίσης διάφορες διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, του λίπους και των πρωτεϊνών. Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της νόσου περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, την εμφάνιση διαφόρων μορφών μικροαγγειοπάθειας όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια (στο περιφερικό νευρικό σύστημα). Τα άτομα με ΣΔ διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση μιας σειράς άλλων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής, της περιφερικής αρτηριακής και της εγκεφαλοαγγειακής νόσου (μακροαγγειοπάθειες), της παχυσαρκίας, του καταρράκτη, της στυτικής δυσλειτουργίας και της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου. Διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για την προσβολή από ορισμένες μολυσματικές ασθένειες, όπως η φυματίωση [1].

Ο ΣΔ εμφανίζεται με μια σειρά χαρακτηριστικών συμπτωμάτων, που περιλαμβάνουν πολυουρία, έντονη δίψα, απώλεια βάρους και θόλωση της όρασης. Παρουσιάζει επίσης και πιο κλινικά σοβαρές εκδηλώσεις από τις οποίες ξεχωρίζει η κετοξέωση, η οποία προκαλεί αφυδάτωση, και, ελλείψει αποτελεσματικής θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε κώμα, ακόμα και στο θάνατο. Με δεδομένο πως, σε πολλές περιπτώσεις (όπως π.χ. στο ΣΔ Τύπου 2), λόγω του αργού ρυθμού με τον οποίο επέρχεται η επιδείνωση στη γλυκαιμική ισορροπία, τα συμπτώματα δεν είναι εμφανή, ελλοχεύει ο κίνδυνος, ελλείψει εργαστηριακού βιοχημικού ελέγχου, να προκληθούν παθολογικές λειτουργικές αλλοιώσεις και να εμφανιστούν επιπλοκές λόγω της παρατεταμένης (και αδιάγνωστης) υπεργλυκαιμίας. Σημαντικό ποσοστό (30-80%, ανάλογα με τη χώρα) των περιπτώσεων ασθενών με ΣΔ εκτιμάται πως παραμένουν χωρίς διάγνωση [1], [2].

Παρότι η υπεργλυκαιμία είναι ο χαρακτηριστικός κοινός παρονομαστής όλων των διαφορετικών τύπων ΣΔ, το γεγονός ότι η αιτιολογία, οι υφιστάμενοι παθογόνοι μηχανισμοί

⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27899489/>

και η θεραπευτική διαχείριση παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ διαφορετικών περιπτώσεων ασθενών, δημιουργεί την ανάγκη για ένα σύστημα ταξινόμησης, το οποίο θα μπορεί να χρησιμοποιηθεί α) για να κατευθύνει τη διαδικασία της κλινικής απόφασης, β) να συστηματοποιήσει την έρευνα επί της αιτιοπαθολογίας, γ) να παρέχει βάση για επιδημιολογικές μελέτες. Η πλέον πρόσφατη ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το ΣΔ, παρότι -ομολογουμένως- δεν καλύπτει πλήρως αυτήν την τριπλή στοχοθεσία, και με δεδομένο πως κάποιοι τύποι ΣΔ είναι εξαιρετικά δύσκολο να ταξινομηθούν, περιλαμβάνει τις εξής κατηγορίες [1]:

Πίνακας 1: Τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη

Τύπος Διαβήτη	Σύντομη περιγραφή
ΣΔ Τύπου 1 / I	Χαρακτηρίζεται από την (κυρίως ανοσοδιαμεσολαβούμενη) καταστροφή των β-κυττάρων και την απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης. Εμφανίζεται πιο συχνά κατά την παιδική ηλικία και την πρόωμη ενηλικίωση.
ΣΔ Τύπου 2 / II	Πρόκειται για τον πιο κοινό τύπο. Αφορά δυσλειτουργία των β-κυττάρων και αντίσταση στην ινσουλίνη σε διάφορους βαθμούς και είναι συνήθως συνδεδεμένος με το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία.
Υβριδικές μορφές διαβήτη	
Αργά εξελισσόμενος, ανοσοδιαμεσολαβούμενος διαβήτης ενηλίκων (Slowly evolving, immune-mediated diabetes of adults)	Παρόμοιος με τον αργά εξελισσόμενο τύπο 1 σε ενήλικες, αλλά πιο συχνά έχει χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, ένα μόνο αυτο-αντίσωμα GAD και διατηρεί μεγαλύτερη λειτουργία των β-κυττάρων. Γνωστός και ως Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA)
Διαβήτης τύπου 2 επιρρεπής σε κέτωση (Ketosis-prone type 2 diabetes)	Παρουσιάζεται με κέτωση και ανεπάρκεια ινσουλίνης, χωρίς να απαιτεί χορήγηση ινσουλίνης κατά την εξέλιξή του. Εμφανίζει συχνά επεισόδια κέτωσης, τα οποία δεν είναι ανοσοδιαμεσολαβούμενα
Άλλες ειδικές μορφές	
Μονογονικός διαβήτης⁶-Μονογονιδιακά ελαττώματα της λειτουργίας των Β-κυττάρων	Προκαλείται από συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις, συγκεκριμένα από ένα ελαττωματικό γονίδιο, που σχετίζεται με την διαφοροποίηση των β-κυττάρων του παγκρέατος.

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

(Monogenic diabetes - Monogenic defects of β-cell function)	Έχει αρκετές κλινικές εκδηλώσεις που απαιτούν διαφορετική θεραπεία, μερικές που εμφανίζονται στη νεογνική περίοδο, άλλες σε νεαρούς ενήλικες
Μονογονικός διαβήτης¹- Μονογονιδιακά ελαττώματα στη δράση της ινσουλίνης (Monogenic diabetes - Monogenic defects in insulin action)	Προκαλείται από συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις (συνήθως στο γονίδιο της ινσουλίνης) και έχει χαρακτηριστικά σοβαρής αντίστασης στην ινσουλίνη χωρίς απαραίτητα συνθήκη παχυσαρκίας. Ο διαβήτης αναπτύσσεται όταν τα β -κύτταρα δεν μπορούν πλέον να αντισταθμίσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη.
Ασθένειες του εξωκρινούς παγκρέατος (Diseases of the exocrine pancreas)	Υπό τον τύπο αυτό ομαδοποιούνται διάφορες καταστάσεις που επηρεάζουν το πάγκρεας και μπορεί να οδηγήσουν σε υπεργλυκαιμία (τραύμα, όγκος, φλεγμονή κλπ.)
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος (Endocrine disorders)	Εμφανίζεται σε ασθένειες που παρουσιάζουν υπερβολική έκκριση ορμονών που είναι ανταγωνιστές ινσουλίνης
Προκαλούμενος από φάρμακα ή χημικά (Drug- or chemical-induced)	Προκαλείται από ορισμένα φάρμακα και χημικές ουσίες που επηρεάζουν την έκκριση ή τη δράση της ινσουλίνης. Μερικά μπορούν να καταστρέψουν τα β -κύτταρα
Διαβήτης σχετιζόμενος με λοίμωξη (Infection-related diabetes)	Υπό τον τύπο αυτό ομαδοποιείται η δράση ορισμένων ιών, που έχουν συσχετιστεί με την άμεση καταστροφή των β -κυττάρων
Σπάνιες ειδικές μορφές ανοσοδιαμεσολαβούμενου διαβήτη (Uncommon specific forms of immune-mediated diabetes)	Συνδέεται με σπάνιες ανοσοδιαμεσολαβούμενες ασθένειες
Άλλα γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με διαβήτη (Other genetic syndromes associated with diabetes)	Προκαλείται από διάφορες γενετικές διαταραχές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες που ενοχοποιούνται για την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη
Υπεργλυκαιμία διαγνωσθείσα πρώτη φορά κατά την εγκυμοσύνη	
Σακχαρώδης διαβήτης κύησης (Gestational diabetes mellitus)	Περιγράφει την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας (κάτω από τα διαγνωστικά όρια) κατά την εγκυμοσύνη

Σακχαρώδης διαβήτης κατά την εγκυμοσύνη
(Diabetes mellitus in pregnancy)

Πρόκειται για τον διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2 που διαγνώστηκε για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

3.3 Ο ΣΔ ΩΣ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗ ΚΡΙΣΗ

Επιπολασμός (prevalence)

Ο ΣΔ είναι μια σημαντική παγκόσμια πρόκληση για την υγεία και ο επιπολασμός της αυξάνεται ραγδαία παγκοσμίως. Ακολουθώς παρατίθενται ορισμένα βασικά επιδημιολογικά δεδομένα και προβλέψεις σχετικά με τον επιπολασμό του ΣΔ σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation – IDF) [3]:

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

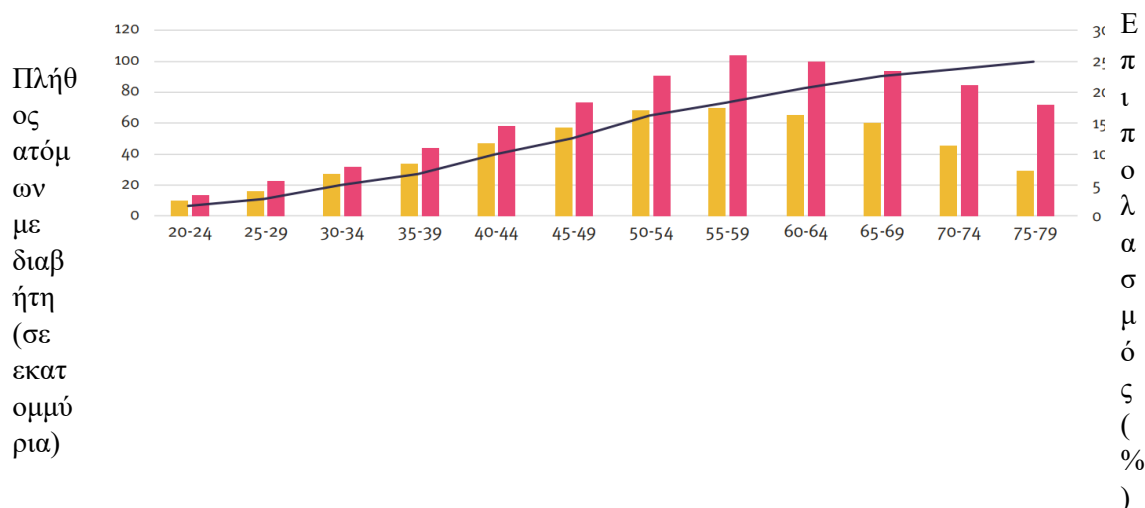
Πίνακας 2: Στατιστικά Στοιχεία ΣΔ 2021-2045

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

		Πλήθος ανθρώπων με ΣΔ (εκατομμύρια)		Επιπολασμός (prevalence) ^α %		Συγκριτικός Επιπολασμός (comparative prevalence) ^β %	
		2021	2045	2021	2045	2021	2045
Εισοδηματική ταξινόμηση (Παγκόσμια Τράπεζα)	Χώρες Υψηλού Εισοδήματος	103.9	117.7	11.1 %	12.4 %	8.4%	10.3 %
	Χώρες Μεσαίου Εισοδήματος	414.0	623.3	10.8 %	13.1 %	10.5 %	12.0 %
	Χώρες Χαμηλού Εισοδήματος	18.7	42.2	5.5%	6.1%	6.7%	7.0%

536. 6	783. 2	10.5 %	12.2 %	9.8%	11.2 %
-----------	-----------	-----------	-----------	------	-----------

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

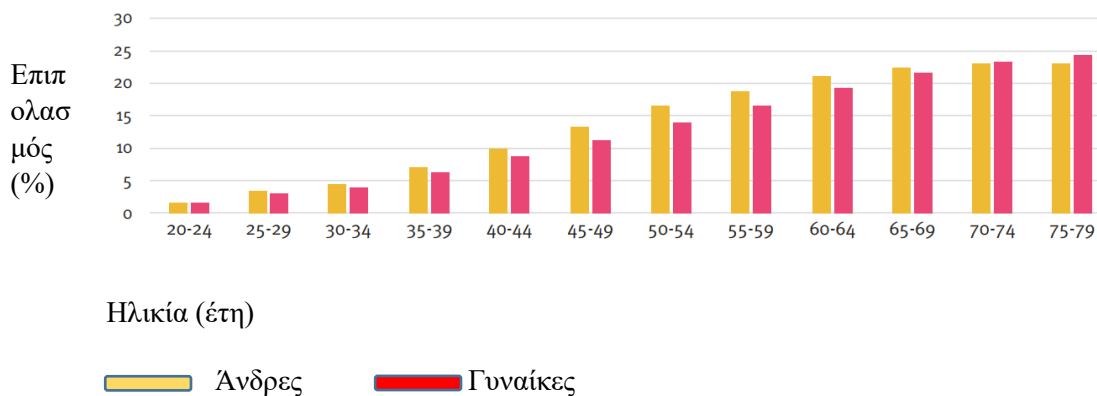


Ηλικία (έτη)

2021(εκατομμύρια) 2045(εκατομμύρια) 2045(%)

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

- Η ασθένεια μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες επιπλοκές, όπως καρδιαγγειακή νόσο, νεφρική νόσο, οφθαλμική νόσο και ακρωτηριασμό κάτω άκρων. Το 2021, προκάλεσε 6.7 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως εντός του ηλικιακού εύρους 20-79, το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό 12.2% της συνολικής θνησιμότητας σε αυτήν την ηλικιακή κατηγορία. Περίπου το ένα τρίτο (32,6%) όλων των σχετιζόμενων θανάτων συμβαίνουν σε άτομα που βρίσκονται σε ηλικία εργασίας (<60), αντιστοιχώντας στο 11,8% των συνολικών παγκόσμιων θανάτων.



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

Οικονομική επιβάρυνση

Ο ΣΔ επιβάλλει σημαντική οικονομική επιβάρυνση στα άτομα, τις οικογένειες, τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και την κοινωνία στο σύνολό της [4], [5], [6]. Το 2021, ο IDF εκτίμησε ότι οι παγκόσμιες δαπάνες για την υγειονομική περίθαλψη για τον διαβήτη ανήλθαν σε 966 δισεκατομμύρια δολάρια⁷, από 232 δισεκατομμύρια δολάρια το 2007, εμφανίζοντας αύξηση 316% μέσα σε περίπου 15 χρόνια.

Οι ανισορροπίες στην αγορά υγείας αποτελούν μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις που πρέπει να ξεπεραστούν κατά την επανεξέταση των συστημάτων υγείας, κυρίως λόγω των ανισοτήτων που υπάρχουν σε αντίθεση με τις διαθέσιμες υπηρεσίες υγείας έναντι των απαιτήσεων που απαιτούνται από τις επιδημιολογικές αλλαγές. Καθώς τα έργα μεταρρύθμισης της υγείας προχωρούν, το κόστος παροχής υπηρεσιών μόνο για την κάλυψη περιπτώσεων νοσοκομειακών εισαγωγών λόγω χρόνιων εκφυλιστικών ασθενειών θα είναι υψηλότερο σε σχέση με το κόστος παροχής υπηρεσιών στη ζήτηση εξωτερικών ασθενών και περιπτώσεων εισαγωγών μολυσματικών ασθενειών. Έτσι, η οικονομική επίπτωση στην παραγωγή υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης για τις βραχυπρόθεσμες, μεσοπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες απαιτήσεις [7], [8] αναμένεται να είναι τεράστια.

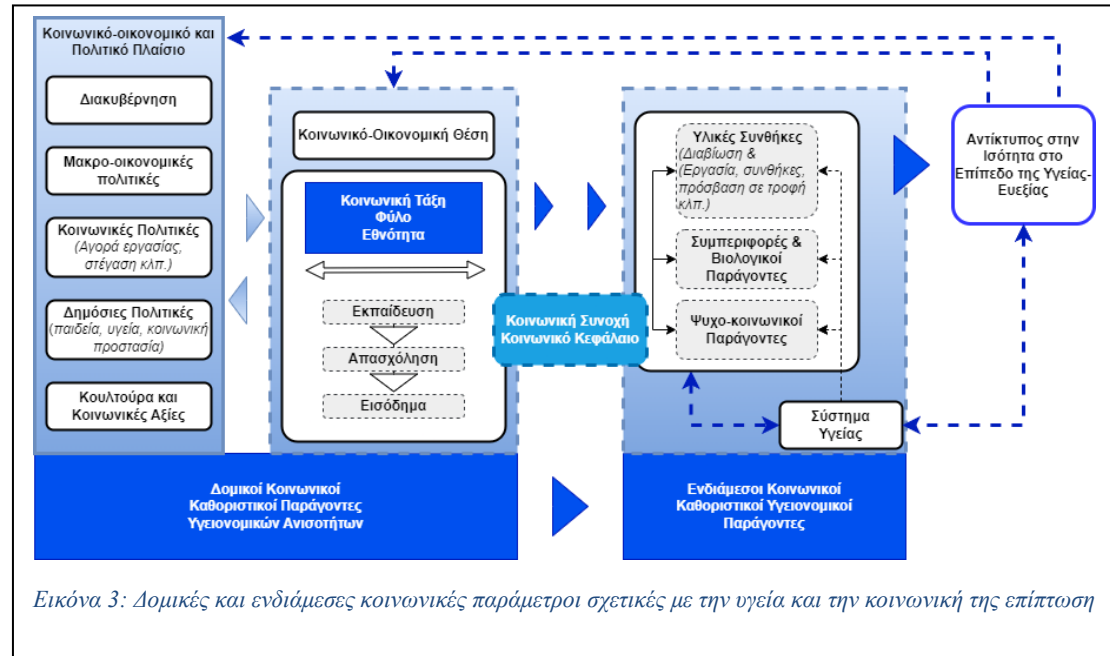
Ο ΣΔ ως παράγοντας κοινωνικής ανισότητας

Παρά τις εξελίξεις στην τεχνολογία και την επιστήμη, ο ΣΔ παραμένει μια κοινωνική πρόκληση επειδή η διαδικασία και η συνέπεια της ανάπτυξης της νόσου έχουν τις ρίζες τους στο ίδιο το πλαίσιο της ανθρώπινης συμπεριφοράς και των εμπειριών της ζωής. Πράγματι, συσσωρευμένα στοιχεία επιβεβαίωσαν ότι το βάρος της νόσου κατανέμεται άνισα σε πληθυσμούς και χώρες [9].

Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει πειστικά ότι το βάρος της νόσου του διαβήτη κατανέμεται δυσανάλογα σε όλη την κοινωνία, επειδή η επίπτωση, θνησιμότητα, και η νοσηρότητα του διαβήτη επηρεάζονται από τους κοινωνικοοικονομικούς και περιβαλλοντικούς καθοριστικούς παράγοντες του διαβήτη [10], [11]. Στην Εικόνα 3

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

παρουσιάζονται οι οδοί επίδρασης των δομικών κοινωνικών παραμέτρων (κοινωνικό-οικονομική κατάσταση μέσα από το τρίπτυχο εκπαίδευση-επάγγελμα-εισόδημα σε όποιο βαθμό αυτό επηρεάζεται από έμφυλους ή φυλετικούς παράγοντες) στη δημιουργία ανισότητας στο πεδίο της υγείας μέσω της οικονομικής ευχέρειας και πρόσβασης σε αγαθά και υπηρεσίες,



συμπεριφορικών και ψυχολογικών παραγόντων.

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

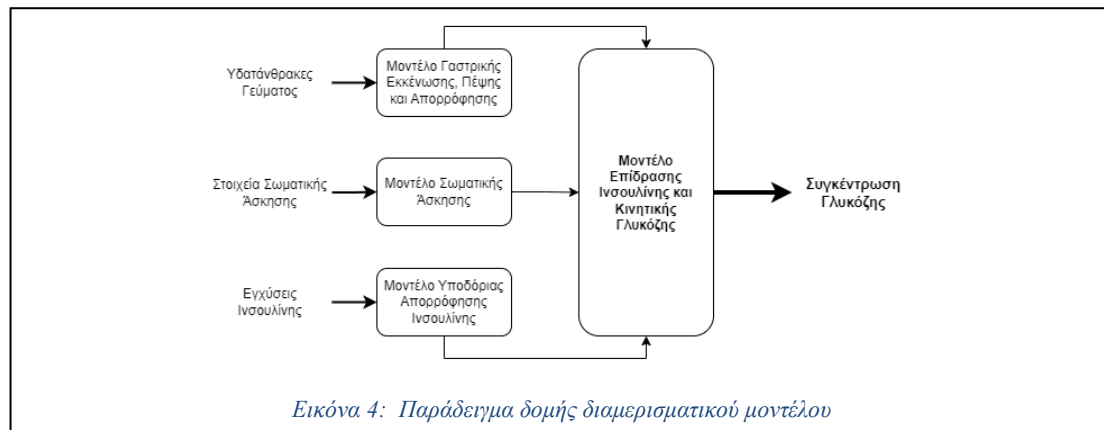
Ως εναλλακτική λύση, η προσέγγιση του αναλογικού οικουμενισμού [12], που προτείνει διαρθρωτικές παρεμβάσεις για την αλλαγή των κοινωνικών περιβαλλοντικών καθοριστικών παραγόντων του διαβήτη, είναι ελπιδοφόρα, αν και θα απαιτήσει περαιτέρω έρευνα και αξιολόγηση πολιτικής για την αποτελεσματική μετάφραση της έννοιας σε δράση, βοηθώντας τους ανθρώπους να ξεπεράσουν τις κοινωνικές προκλήσεις του διαβήτη.

4. ΠΡΟΗΓΜΕΝΟΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ

4.1 ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗΣ

Όσον αφορά στην σε-πραγματικό-χρόνο πρόβλεψη της βραχυπρόθεσμης τιμής της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα, παρά το γεγονός ότι έχουν προταθεί πολλές διαφορετικές μεθοδολογίες [13], το πρόβλημα παραμένει ανοιχτό λόγω αρκετών άγνωστων διαταραχών που την επηρεάζουν και της υψηλής μεταβλητότητας μεταξύ/εντός των ασθενών στη φυσιολογία της γλυκόζης. Στην σχετική επιστημονική βιβλιογραφία υπάρχουν πλέον αρκετές ανασκοπήσεις, οι οποίες αφιερώνονται στην πλειάδα μαθηματικών μοντέλων, στατιστικών μεθόδων και αλγορίθμων υπολογιστών που έχουν προταθεί για την κατανόηση διαφορετικών πτυχών του διαβήτη όπως: δυναμική γλυκόζης-ινσουλίνης, επιδημιολογία του διαβήτη και των επιπλοκών του, κόστος του διαβήτη και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των στρατηγικών αντιμετώπισης του διαβήτη [14]. Σημαντικό τμήμα αυτής της βιβλιογραφίας αφορά στις προσεγγίσεις μαθηματικής μοντελοποίησης του διαβήτη. Η πλειοψηφία των μαθηματικών μοντέλων που έχουν προταθεί επικεντρώνεται σε συγκεκριμένες πλευρές του προβλήματος όπως στη δυναμική της αλληλεπίδρασης γλυκόζης-ινσουλίνης [15], [16], [17], [18], [19], [20], σε υπολογιστικούς αλγορίθμους και συσκευές [21], [22], σε αισθητήρες και τεχνικές ελέγχου [23], [24], σε ζητήματα μαθηματικού λογισμικού [25], στο γλυκαιμικό δείκτη [26], στο φόρτο και το κόστος που κατάγει ο διαβήτης σε διάφορα επίπεδα [27]. Η επιλογή ενός κατάλληλου μοντέλου ρύθμισης της γλυκόζης-ινσουλίνης είναι ένα κρίσιμο βήμα και οι επιλογές εκτείνονται από μοντέλα που βασίζονται σε μηχανιστική/ημι-μηχανιστική μη γραμμική περιγραφή της μεταβολικής φυσιολογίας, σε μοντέλα "μαύρου κουτιού", πλήρως βασισμένα σε δεδομένα.

Μαθηματικά Μοντέλα Συστημικής Δυναμικής



Τα βασισμένα στη φυσιολογία μαθηματικά μοντέλα συστημικής δυναμικής προϋποθέτουν προηγούμενη κατανόηση των διεργασιών του μεταβολισμού της ινσουλίνης και της γλυκόζης, ποιοτικά και ποσοτικά. Είναι χρήσιμα για την εκτέλεση προσομοιώσεων του μεταβολισμού με τη μορφή διαμερισματικών μοντέλων (compartmental models) και για τη μελέτη των φυσιολογικών διεργασιών που εμπλέκονται στη ρύθμιση της γλυκόζης. Στην Εικόνα 4 απεικονίζεται η δομή ενός μοντέλου που είναι κοινή για αυτήν την προσέγγιση, στην οποία η πρόβλεψη της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα, των συμβάντων ή των κινδύνων είναι το

αποτέλεσμα της χρήσης συμπληρωματικών υπό-μοντέλων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων της υποδόριας απορρόφησης ινσουλίνης, της πέψης και απορρόφησης υδατανθράκων, της δράσης της ινσουλίνης και της κινητικής της γλυκόζης [13].

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

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

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

Όπου:

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

Παρότι μέσα στις επόμενες δεκαετίες διάφορα μοντέλα (με διάφορους βαθμούς πολυπλοκότητας) προτάθηκαν από διαφορετικούς συγγραφείς⁸ [25-28], η σύγχρονη μοντελοποίηση της δυναμικής γλυκόζης-ινσουλίνης θεωρείται ότι ξεκινά με το λεγόμενο “minimal model” (MM) που προτάθηκε από την ομάδα των *Bergman* και *Cobelli* στις αρχές της δεκαετίας του ογδόντα⁹ [29,30]. Το μοντέλο διατυπώνεται ως εξής:

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

$$dX(t)/dt = -p_2 X(t) + p_3 (I(t) - I_b), X(0) = 0 \quad (Εξ. 4)$$

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

Όπου:

- $(G(t) - p_5)^+ = G(t) - p_5$ εάν $G(t) > p_5$ και 0 διαφορετικά.
- $X(t)$: βοηθητική λειτουργία που αντιπροσωπεύει τη δραστηριότητα ινσουλινο-εξαρτώμενης πρόσληψης γλυκόζης από τους ιστούς,

⁸ (βλ. επίσης τις 244 αναφορές στην ανασκόπηση των *Bergman et al.* (1985)) [15]

⁹ Ενδεικτική της σημασίας του ελάχιστου μοντέλου και της επακόλουθης έρευνας για την κατανόηση του διαβήτη είναι η απονομή του μεταλλίου Banting το 2006 από την Αμερικανική Ένωση Διαβήτη στον καθηγητή *Bergman* για τα επιτεύγματά του.

- G_b και I_b : η βασική γλυκαιμία και η ινσουλιναιμία του υποκειμένου αντίστοιχα, και
- b_0 έως b_7 είναι παράμετροι.

Μία από τις κύριες συμβολές του μοντέλου MM ήταν η παροχή μέσων εκτίμησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη $SI = p_3/p_2$. Έχει δημοσιευθεί μεγάλος αριθμός εργασιών, στις οποίες παρουσιάζονται τροποποιημένες εκδόσεις του MM με παρεμβάσεις στις Εξ. (3)–(4) για την περιγραφή των δοκιμών OGTT και λήψης γευμάτων, ενώ τα μοντέλα ινσουλίνης που προέρχονται από την Εξ. (5) εξακολουθούν να περιορίζονται σε δοκιμές IVGTT. Οι συγγραφείς του αρχικού MM δημοσίευσαν στη συνέχεια περαιτέρω εργασίες, συμπληρώνοντας, δοκιμάζοντας ή επικυρώνοντας τα αποτελέσματα του [15], [28], [29]. Οι παραλλαγές που βασίζονται στο MM εξετάστηκαν από διαφορετικούς συγγραφείς. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η πρόταση των *Derouich* και *Boutayeb* οι οποίοι χρησιμοποίησαν μια τροποποιημένη έκδοση για να εισαγάγουν παραμέτρους που σχετίζονται με τη σωματική άσκηση [30]:

$$dG(t)/dt = - (1 + q_2) X(t)G(t) + (p_1 + q_1) (G_b - G(t)) \quad (\text{Εξ. 6})$$

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

Όπου:

- q_1, q_2, q_3 : παράμετροι που σχετίζονται με τη σωματική δραστηριότητα και ορίζονται ως εξής:
 - q_1 : η επίδραση της σωματικής άσκησης στην επιτάχυνση της χρήσης της γλυκόζης από τους μύες και η ηπατική ινσουλίνη
 - q_2 : η επίδραση της σωματικής άσκησης στην αύξηση της μυϊκής και ηπατικής ευαισθησίας στη δράση της ινσουλίνης.
 - q_3 : η επίδραση της σωματικής άσκησης στην αύξηση της χρήσης ινσουλίνης. Με άλλα λόγια, το q_3 αυξάνει την αποτελεσματικότητα της ινσουλίνης στην ενίσχυση της διάθεσης της γλυκόζης και κατά συνέπεια βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη ώστε να γίνει: $SI = (p_3 + q_3) (1 + p_2)/p_2$.

Σύμφωνα με μια εργασία που δημοσιεύτηκε από τον *Bergman* το 2002 [31], περισσότερες από 500 μελέτες που σχετίζονται με το MM μπορούν να βρεθούν στη βιβλιογραφία. Περισσότερες πληροφορίες για αυτό το ιστορικό μοντέλο και σχετικά μοντέλα μπορούν να βρεθούν στη βιβλιογραφία [16], [17]. Ωστόσο, ορισμένοι συγγραφείς [25], [32], [33], [34] υπέδειξαν ότι ενώ το MM έχει ελάχιστο αριθμό σταθερών (p_0 έως p_7) και η αξία του στην έρευνα της σχετικής φυσιολογίας είναι αδιαμφισβήτητη, έχει μια σειρά από αδυναμίες:

1. Το μοντέλο, όπως προτάθηκε αρχικά, πρέπει να θεωρηθεί ότι αποτελείται από δύο χωριστά μέρη. Το πρώτο μέρος χρησιμοποιεί τις εξισώσεις (3) και (4) και το δεύτερο μέρος χρησιμοποιεί την εξίσωση (5). Στο τελευταίο μέρος, η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα πρέπει να θεωρηθεί ως ήδη γνωστή «συνάρτηση εξαναγκασμού» (forcing function)¹⁰. Με άλλα λόγια, η προσαρμογή των παραμέτρων

¹⁰ "Forcing Function (Differential Equations)." In *Wikipedia*, August 11, 2023. [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Forcing_function_\(differential_equations\)&oldid=1169872376](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Forcing_function_(differential_equations)&oldid=1169872376).

του μοντέλου πρέπει να διεξαχθεί σε δύο βήματα: πρώτα, χρησιμοποιώντας την καταγεγραμμένη συγκέντρωση ινσουλίνης ως είσοδο για να εξαχθούν οι παράμετροι των δύο πρώτων εξισώσεων, και στη συνέχεια χρησιμοποιώντας την καταγεγραμμένη γλυκόζη ως είσοδο για την εξαγωγή των παραμέτρων στην τρίτη εξίσωση.

2. Ορισμένα από τα μαθηματικά αποτελέσματα που παράγονται από αυτό το μοντέλο δεν είναι ρεαλιστικά (προβλήματα θετικής ισορροπίας -positive equilibrium- και λύσεων χωρίς περιορισμό -not bounded solutions-).
3. Η τεχνητή, μη παρατηρήσιμη μεταβλητή $X(t)$ εισάγεται για να ληφθεί υπόψη η καθυστέρηση στη δράση της ινσουλίνης.

Λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις παρατηρήσεις και τονίζοντας ότι το σύστημα γλυκόζης-ινσουλίνης είναι ένα ολοκληρωμένο φυσιολογικό δυναμικό σύστημα το οποίο θα πρέπει να αντιμετωπιστεί συνολικά, οι De Gaetano και Arino [32], [33] πρότειναν ένα διαφορικό μοντέλο συγκεντρωτικής καθυστέρησης (aggregated delay differential model), το δυναμικό μοντέλο (Dynamical Model – DM): Το DM παίρνει την εξής μορφή [32]:

$$dG(t)/dt = -b_1G(t) - b_4I(t)G(t) + b_7 \quad G(0) = G_b + b_0 \quad (\text{Εξ. 8})$$

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

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

Οι Mukhopadhyay *et al.* [35] παρατήρησαν ότι αυτό το μοντέλο έχει αποδειχθεί ότι επιτρέπει την ταυτόχρονη εκτίμηση των παραμέτρων τόσο της έκκρισης ινσουλίνης όσο και της πρόσληψης γλυκόζης, ότι έχει θετικές, φραγμένες λύσεις και ότι είναι ασυμπτωτικά σταθερό γύρω από τις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα πριν από την χορήγηση της δοκιμής. Πρότειναν μια επέκταση εισάγοντας μια γενική συνάρτηση επιβάρυνσης ω στον ενσωματωμένο πυρήνα συνέλιξης (kernel) της χρονικής καθυστέρησης για την παγκρεατική απόκριση στη γλυκόζη. Το νέο μοντέλο που προέκυψε έχει ως εξής:

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

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

με $G(t) = G_b$ για $t < 0$

Οι Lam *et al.* [36] χρησιμοποίησαν μια ελαφρώς τροποποιημένη έκδοση του MM για την αξιολόγηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και ένα πιο γενικό μοντέλο προτάθηκε από τους Li *et al.* (2001) [34]. Οι συγγραφείς σημείωσαν ότι, ενώ το DM επιλύει τα προβλήματα του MM, βασίζεται (έμμεσα ή ρητά) σε υποθέσεις που μπορεί να μην είναι αναγκαστικές ή ακόμα ρεαλιστικές. Συγκεκριμένα, ορισμένοι από τους χρησιμοποιούμενους όρους είναι πολύ ειδικοί και επομένως πολύ περιοριστικοί. Για παράδειγμα, ο όρος $b_4I(t)G(t)$ προϋποθέτει ότι η αρχή της δράσης των μαζών¹¹ για τη χημική ισορροπία ισχύει στο συγκεκριμένο πλαίσιο¹².

¹¹ “Law of Mass Action.” In Wikipedia, April 16, 2023. https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Law_of_mass_action.

¹² μια πιο δημοφιλής και ρεαλιστική εναλλακτική είναι η αντικατάσταση αυτού του όρου από $b_4I(t)G(t)/(aG(t) + 1)$

Περιοριστικός είναι και ο τρόπος προσέγγισης της καθυστέρησης. Κατά συνέπεια, το μοντέλο που πρότειναν είναι το εξής:

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

$$dI(t)/dt = -p(I(t)) + q(L(G)) \quad I(0) = I_b + b_3 b_0 \quad (Eξ. 13)$$

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

Άλλα μοντέλα της δυναμικής γλυκόζης-ινσουλίνης, χρησιμοποιώντας τεχνικές βέλτιστου ελέγχου (Optimal Control – OC) ή μερικές διαφορικές εξισώσεις (Partial Differential Equations - PDE) προτάθηκαν από διαφορετικούς συγγραφείς [24], [37], [38], [39], [40]. Οι *Cobelli* και *Tomaseth* [38] συζήτησαν τον βέλτιστο σχεδιασμό της εισόδου σε ένα μοντέλο κινητικής της γλυκόζης και πρότειναν το εξής μοντέλο:

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

$$y(t) = c(p) x(t) \quad (Eξ. 15)$$

$$z(t) = y(t) + e(t) \quad (Eξ. 16)$$

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

Μια ενδιαφέρουσα έρευνα μαθηματικών μοντέλων που χρησιμοποιούν τεχνικές ελέγχου για γλυκόζη και ινσουλίνη καθώς και για τη διαχείριση του διαβήτη δίνεται από τον *Palerm* στη διδακτορική του διατριβή, με περίπου 350 αναφορές [24]. Ο συγγραφέας επικεντρώθηκε στο Direct Model Reference Adaptive Control (DMRAC) και στην αναδιατύπωσή του. Η διατύπωση του γενικού αλγορίθμου DMRAC βασίζεται στο ακόλουθο σύστημα:

$$dx/dt = Ax(t) + Bu(t) \quad | \quad y(t) = Cx(t) \quad (Eξ. 18)$$

ή πιο γενικά:

$$dx/dt = Ax(t) + Bu(t) \quad | \quad y(t) = Cx(t) + Du(t) \quad (Eξ. 19)$$

Όπου:

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

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

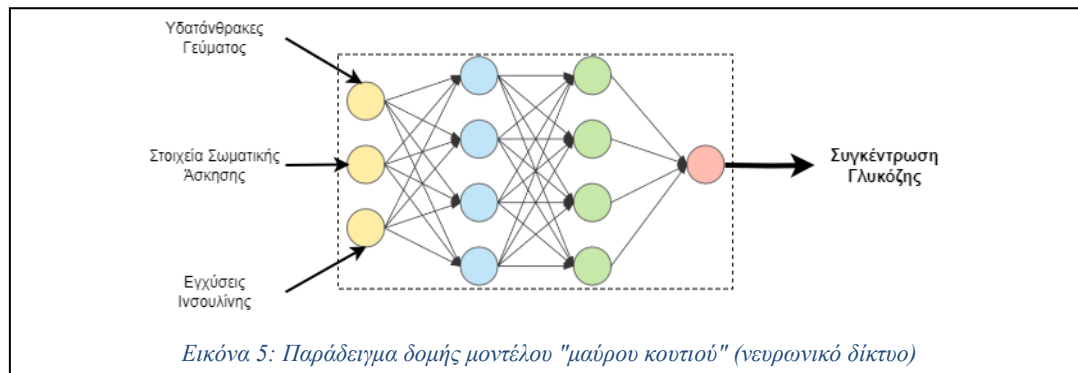
Συμπερασματικά, όσον αφορά στα μη γραμμικά φυσιολογικά μοντέλα που διατίθενται στη σχετική βιβλιογραφία για το διαβήτη, υπάρχουν τα λεγόμενα «ελάχιστα μοντέλα», που προτείνουν απλοποιημένες περιγραφές της φυσιολογίας με λίγες εξισώσεις και παραμέτρους. Αυτή η «φειδωλή» παραμετροποίηση παρέχει περιορισμένες δυνατότητες σε προκαθορισμένες πειραματικές συνθήκες. Δυστυχώς, αυτά τα μοντέλα έχουν αποδειχθεί πολύ άκαμπτα και απλοικά για να επιτρέψουν ακριβή πρόβλεψη [13]. Ως πιθανή εναλλακτική λύση προτάθηκαν τα λεγόμενα «μέγιστα μοντέλα», που χρησιμοποιούνται συνήθως σε προσομοιώσεις υπολογιστών [41], [42], [43], [44] και παρέχουν μια πιο ρεαλιστική φυσιολογική περιγραφή

χρησιμοποιώντας διάφορες εξισώσεις με πολλές παραμέτρους. Παρά το ελκυστικό χαρακτηριστικό τους ότι έχουν ένα σαφές και σταθερό υπόβαθρο βασισμένο στη φυσιολογία, η χρήση τους για την πρόβλεψη της γλυκόζης διερευνήθηκε σημαντικά λιγότερο, καθώς οι πολλές παράμετροι τους είναι δύσκολο να εκτιμηθούν από εύκολα προσβάσιμα δεδομένα ασθενών (π.χ. δεδομένα CGM, γεύματος και ινσουλίνης), καθιστώντας δύσκολο να εξατομικευτούν και περιορίζοντας έτσι την προγνωστική τους αποτελεσματικότητα.

4.2 ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΜΑΘΗΣΗ

Τα μοντέλα που δεν βασίζονται στην ποιοτική ή/και ποσοτική ανάλυση της υποκείμενης φυσιολογίας, γνωστά και ως data based/data driven μοντέλα, βασίζονται πλήρως σε διαθέσιμα δεδομένα που έχουν ήδη καταγραφεί (τις περισσότερες περιπτώσεις σε δεδομένα CGM) και, μερικές φορές, πρόσθετα σήματα για τη μοντελοποίηση της απόκρισης της εξαρτημένης μεταβλητής χωρίς τη συμμετοχή φυσιολογικών παραμέτρων (Εικόνα 5) [13].

Μια πλούσια βιβλιογραφία έχει επικεντρωθεί στην εξερεύνηση ενός ευρέως φάσματος προσεγγίσεων «μαύρου κουτιού» [13], [45], που κυμαίνεται από γραμμικές τεχνικές (auto-regressive, auto-regressive moving average, κλπ.), που χρησιμοποιούνται συνήθως στην



ανάλυση χρονοσειρών [46], [47] και αναγνώριση συστήματος, [48], [49], [50], έως τις μη γραμμικές προσεγγίσεις που υιοθετούνται συνήθως στη μηχανική μάθηση (support vector regression, random forests, gaussian process, feed forward neural networks, autoregressive networks, κλπ.) [51], [52], [53], συμπεριλαμβανομένων ισχυρών τεχνικών βαθιάς μάθησης [54], [55], [56].

Η ενδεικτική βιβλιογραφία που ακολουθεί βασίζεται:

- Στον οδηγό των *Woldaregay et al.* [45] σχετικά με τις δόκιμες επιλογές μοντελοποίησης και τις στρατηγικές μηχανικής μάθησης εστιάζοντας στην πρόβλεψη της δυναμικής της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα σε ασθενείς με ΣΔ Τύπου 1. Πρόκειται για συστηματική ανασκόπηση άρθρων και συνεδριακών παρουσιάσεων μεταξύ 2000 και 2018 με πηγές: Google Scholar, IEEE Xplore, DBLP Computer Science Bibliography, ScienceDirect, PubMed/Medline, Journal of Diabetes Science and Technology, and Diabetes Technology & Therapeutics. Συμπεριλαμβάνονται εργασίες, οι οποίες αναπτύσσουν, δοκιμάζουν και συζητούν τεχνικές μηχανικής μάθησης και υβριδικών αλγορίθμων, εστιάζοντας στη μοντελοποίηση της πρόβλεψης της συγκέντρωσης της γλυκόζης.

- Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που έλαβε χώρα στα πλαίσια εκπόνησης της παρούσας εργασίας για άρθρα και παρουσιάσεις που πληρούν τις παραπάνω προϋποθέσεις στο διάστημα 2018 έως 2024
- Σε βιβλιογραφική έρευνα σε άρθρα και παρουσιάσεις που δημοσιεύτηκαν μεταξύ 2019 και 2024, η οποία έλαβε χώρα στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.

Ο βιβλιογραφικός πίνακας περιέχει τις εξής στήλες (Πίνακας 4):

Πίνακας 4: Στήλες πίνακα βιβλιογραφικής ανασκόπησης

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

Πίνακας 5: Βιβλιογραφία προβλεπτικών μοντέλων Μηχανικής Μάθησης

(Προσαρμογή - Μετάφραση από Woldaregay et al. "Data-Driven Modeling and Prediction of Blood Glucose Dynamics: Machine Learning Applications in Type 1 Diabetes." [45])

@	Υποκείμενα	Είσοδος	Πηγή Data	Ορίζοντας Πρόβλεψης	Μετρικές	Ηλικίες	Πλήθος Δεδομένων	Προσέγγιση επικύρωσης (validation)	Μαθημ. Δείκτες	Κλιν. Δείκτες
[57]	9 αληθ.	Γλυκόζη	CGM	15, 30, 45, 60 λ.	RMSE, FIT, Normalized NPE, CEGA	N/A	Μέση διάρκεια των μετρήσεων γλυκόζης για κάθε ασθενή = 2 ημέρες, 288 δείγματα για κάθε ημέρα	Random subsampling	15 λ. (FIT (%)-95.33, RMSE (mmol/l)- 0.14, NPE (%)-1.7), 30 λ. (FIT (%)-85.83, RMSE (mmol/l)- 0.42, NPE (%)-5.27), 45 λ. (FIT (%)-72.3, RMSE (mmol/l)- 0.84, NPE (%)-10.28), 60 λ. (FIT (%)-56.61, RMSE (mmol/l)- 1.32, NPE (%)-16.2)	CEGA: 15 λ. (A- 100, B-0, C-0, D-0, E-0), 30 λ. (A- 98.6, B-1.3, C-0, D-0, E-0), 45 λ. (A- 91.5, B-8.4, C-0, D-0, E-0), 60 λ. (A- 78.7, B-19.3, C-0, D- 1.95, E-0),
[58]				15, 30, 45 λ.					15 λ. (FIT (%)-94.68, RMSE (mmol/l)- 0.15, NPE (%)-1.94), 30 λ. (FIT (%)-85.5, RMSE (mmol/l)- 0.42, NPE (%)-5.37),	CEGA: 15 λ. (A-100, B-0, C-0, D-0, E-0), 30 λ. (A-98.53, B-1.47, C-0, D-0, E-0),

									45 λ. (FIT (%)-72.1, RMSE (mmol/l)- 0.83, NPE (%)-10.2)	45 λ. (A-86.7, B-10.5, C-0, D-2.7, E-0)
[59]	1 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, σωματική άσκηση, άγχος	Ημερολόγιο	N/A	RMSE	N/A	Μια συνεχής περίοδος 77 ημερών από έναν ασθενή	Repeated Hold-out	RMSE– Πρωί (0.0710), Μεσημέρι (0.0491), Απόγευμα (0.0263), Νύχτα (0.0119)	N/A
[60]	5 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα	N/A	30, 60 λ.	RMSE, experts	N/A	Κλινικά δεδομένα ασθενών περίπου 1400 ημερών	Random subsampling	N/A	Αναφορές Ειδικών
[61]	N/A	N/A	N/A	20, 40, 60, 80, 100, 120 λ.	N/A	N/A	Δεδομένα 9 ημερών με 626 διανύσματα	N/A	40 λ. (RMSE-0.313), 50 λ. (RMSE-0.338), 60 λ. (RMSE-0.346)	N/A
[62]	30 in silico	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα	Προσομοίωση Software	30 and 45 λ.	CEGA, ευαισθησία & εξειδίκευση	10 adults, 10 adolescents, and 10 children	Δεδομένα 8 ημερών που προέρχονται από εικονικό πληθυσμό 30 ασθενών με διαβήτη	Hold-out	M.O. (SD) 30 λ.- (Ενήλικες (RMSE (mg/dL)- 2.8 (0.4)), Έφηβοι (RMSE-3.1 (0.8)), Παιδιά (RMSE-4.5 (2.2))), 45 λ.-	CEGA: > 89% των προβλέψεων και 93–94% των προβλέψεων στο υπογλυκαιμικό εύρος ήταν ακριβείς

									(Ενήλικες (RMSE-4.0 (0.7)), Έφηβοι (RMSE-4.4 (0.8)), Παιδιά (RMSE -6.3 (3.0))	
[63], [64]	20 in silico, 15 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δίαιτα	Προσομοί ωση Software, CGM	30 λ.	RMSE, TG, ESOD, Index J	N/A	Προσομοίωση δεδομένων 11 συνεχόμενων ημερών παρακολούθησης BG, ινσουλίνης μαζί με 3 γεύματα την ημέρα	k-fold cross- validation	M.O.± SD:30 λ. (RMSE (mg/dL) -14±4.1)	N/A
							Αληθ. δεδομένα δεκαπέντε διαβητικών ασθενών τύπου 1 για επτά συνεχόμενες ημέρες (γεύματα, πρόσληψη υδατανθράκων και δοσολογίες ινσουλίνης)		M.O.± SD:30 λ. (RMSE (mg/dL) - 9.4±1.5)	Χρ. Υστέρηση (TG) σε λ.: 24.9±4.4
[65]	20 αληθ.	Γλυκόζη, δίαιτα	CGM	30 λ.	RMSE, μέσο TG, ESOD	N/A	20 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, για 2 ή 3 συνεχόμενες ημέρες σε αληθ.- συνθήκες ζωής.	k-fold cross- validation, Bayesian regularizati on	M.O.± SD: 30 λ. (RMSE (mg/dL)- 16.6 ± 3.1)	Χρ. Υστέρηση (TG) in λ.: 18.5 ± 3.4

[66]	10 αληθ.	Γλυκόζη, δραστηριότητα	CGM, Wearables	30, 60 and 120 λ.	RMSE, CC, MARD, και CEGA	7 males and 3 females (41.8 ± 14.39 of age)	Δεδομένα που αντιστοιχούν στον ίδιο αριθμό ημερών (6) για κάθε ασθενή	10-fold cross-validation	M.O.± SD: 30 λ. (RMSE - 13.31 ± 4.47), 60 λ. (RMSE - 22.66 ± 6.86), 120 λ. (RMSE - 37.62 ± 11.79) CEGA-Ακριβείς Μετρήσεις (AR): 30 λ. (Υπογλυκαιμία (73.29%), Φυσιολογικό Εύρος (88.46%), Υπεργλυκαιμία (84%)), 60 λ. (Υπογλυκαιμία (54.25%), Φυσιολογικό Εύρος (88.83%), Υπεργλυκαιμία (83.95%)), 120 λ. (Υπογλυκαιμία (33.65%), Φυσιολογικό Εύρος (88.18%), Υπεργλυκαιμία (82.81%))
									M.O.± SD: 30 λ. (RMSE - 11.42 ± 2.33), 60 λ. (RMSE - 19.58 ± 3.80), 120 λ. (RMSE - 31.00 ± 6.07) CEGA- Ακριβείς Μετρήσεις (AR): 30 λ. (Υπογλυκαιμία (91.11%), Φυσιολογικό Εύρος (91.86%), Υπεργλυκαιμία (88.59%)), 60 λ. (Υπογλυκαιμία (78.47%),

										Φυσιολογικό Εύρος (90.45%), Υπεργλυκαιμία (86.96%)), 120 λ. (Υπογλυκαιμία (56.40%), Φυσιολογικό Εύρος (88. 86%), Υπεργλυκαιμία (84.73%))
									M.O± SD: 30 λ. (RMSE - 15.22 ± 2.17), 60 λ. (RMSE - 24.66 ± 3.39), 120 λ. (RMSE - 39.59 ± 5.03)	CEGA- Ακριβείς Μετρήσεις (AR): 30 λ. (Υπογλυκαιμία (76.18%), Φυσιολογικό Εύρος (89.48%), Υπεργλυκαιμία (85.13%)), 60 λ. (Υπογλυκαιμία (64.74%), Φυσιολογικό Εύρος (88.89%), Υπεργλυκαιμία (84.57%)), 120 λ. (Υπογλυκαιμία (51.51%), Φυσιολογικό Εύρος (87.34%),

										Υπεργλυκαιμία (82.36%)
[67]	6 αληθ.	Γλυκόζη, δραστηριότητα	CGM Wearables	15, 30, 45, 60 λ.	RMSE, CC, MARD, και CEGA	N/A	Δεδομένα από τα ιατρικά αρχεία 6 ασθενών με διαβήτη τύπου 1 για μια περίοδο παρατήρησης = 7 έως 15 ημέρες (10,83 ± 3,86).	10-fold cross-validation	N/A	CEGA- Ζώνη A (15 λ. (94.35 ± 5.66), 30 λ. (86.70 ± 3.76), 45 λ. (78.08 ± 7.56), 60 λ. (71.89 ± 9.33))
[68]	12 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δίαιτα	Αντλία Ινσ. CGMS	30 and 60 λ.	RMSE, CC, και CEGA	7 male and 5 female (19.83 ± 12 .28 of age)	Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για περίοδο δέκα ημερών.	Hold-out	30 λ. (RMSE (M.O. ± SD): 14.10 ± 4.57) and CC (M.O. ± SD: 0.94 ± 0.02)), 60 λ. (RMSE (M.O. ± SD: 23.19 ± 6.40) and the CC (M.O. ± SD: 0.84 ± 0.05))	CEGA: 30 λ. (hypoglycaemia (81.06%), Φυσιολογικό Εύρος (92.18%), hyperglycaemia (88.27%)), 60 λ. (hypoglycaemia (63.22%), Φυσιολογικό Εύρος (92.18%), hyperglycaemia (87.19%))
[69]	1 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δίαιτα, σωμα. άσκηση, άγχος	EH(M)R Data	Interval	RMSE	N/A	Σύνολο δεδομένων από έναν ασθενή που καλύπτει περίοδο 77 ημερών	Multi-fold cross validation- (10-fold	RMSE (Morning (0.0450), Afternoon (0.0348), Evening (0.0330), Night (0.0170))	N/A

								cross validation)		
[70]	7109 users	17 ιατρικές εξετάσεις	EH(M)R Data	N/A	ROC, MARD και RMSE	4095 males, and 3501 females (20-50 of age)	Δεδομένα ιατρικής εξέτασης 4 ετών	Random subsampling	FS-random Forest (AUC(74.92%), RMSE (0.5706), MAE(0.3200)), Random Forest (AUC(71.96%), RMSE (0.5996),MAE(0.3347)),FS-SVM (AUC(72.19%), RMSE (0.6672),MAE(0.3533)),SVM (AUC(71.67%), RMSE (0.6909),MAE(0.3685))	N/A
[71]	10 αληθ.	Γλυκόζη	CGM	15, 30 and 45 λ.	RMSE, CEGA, και J index.	N/A	Οι μετρήσεις CGMS κάθε ασθενούς περιλαμβάνουν 860 σημεία δεδομένων CGMS με περίοδο δειγματοληψίας 5 λεπτών (συνολικά, 4300 λεπτά)	Hold-out	RMSE (mg/dL): 30 λ. (19.0 ± 0.3)	CEGA- Ζώνη Α: (30 λ. (85.7 ± 0.3))
[72]	10 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, σωμα.άσκηση, διαίτα	Ημερολόγιο	N/A	MAE	N/A	Το ιατρικό ιστορικό κάθε ασθενούς αντιστοιχεί σε μια περίοδο από 116 (926 παρατηρήσεις) έως 149 (1327 παρατηρήσεις) ημέρες μετρήσεων.	Hold-out	MAE: 21.5-23 mg/dL	N/A

[73], [74]	6 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, σωμα. άσκηση, δίαιτα	Αντλία Ινσ., CGM	40 λ.	CEGA, RMSE	3 Men and 3 women (32–68 of age)	Κάθε δοκιμή διήρκεσε τρεις ημέρες	Hold-out	Διάμεσος RMSE/ Βέλτιστος RMSE [Λ.-Max]: 40 λ. (1.03 [0.75–1.04])	CEGA- Ζώνη Α: 40 λ. (95.5%)
[75]	10 αληθ.	Γλυκόζη	Αντλία Ινσ., CGM	30, 60, 75 λ.	CEGA, PRED-EGA	Male and female between 18 -70 years old	Κλινικό αρχείο της δοκιμής DAQ σχεδόν 10 ημερών δεδομένων CGM που συλλέχθηκαν με το Freestyle Navigator της Abbott ($\Delta t = 10$ (λ.)) και ένα άλλο αρχείο δεδομένων CGM τριών ημερών με τη χρήση του DexCom SEVEN PLUS ($\Delta t = 5$ (λ.)).	Hold-out	N/A	CEGA- Ζώνη Α: 30 λ. (91.3%), 60 λ. (75.14%), 75 λ. (68.77%)
[76], [77]	4 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη	SMBG, CGM	3045 and 60 λ.	RMSE και Χρ. Υστέρηση	Age 10 ± 4	Δεδομένα μίας ημέρας (24 ωρών) μέσω αυτοπαρακολούθησης γλυκόζης αίματος (SMBG), Medtronic CGMS και άλλων πηγών.	Random subsampling	RMSE (mg/dL): 30 λ. (10), 45 λ. (15), 60 λ. (20)	Χρ. Υστέρηση σε λ. (Μ.Ο. $\pm$ SD): 30 λ. (3.2 ± 2), 45 λ. (4.5 ± 3), 60 λ. (7.6 ± 4.1),
[78], [79]	2 αληθ., 1 in silico	Δίαιτα, ινσουλίνη, Γλυκόζη, ασθένεια, άγχος, εγκυμοσύνη	Προσομοίωση Software	1, 2, 4, 8 hours	Μέσο Σφάλμα	15 old girl and 32 old pregnant woman	Και οι δύο ασθενείς παρακολουθούσαν τακτικά και κατέγραφαν, σε ημερολόγιο, τη BG, την ινσουλίνη, τη	Hold-out	RMSE (mg/dL): Ένα βήμα (27)	N/A

							δίαιτα και τη σωματική τους άσκηση για περίοδο 10 ημερών και συνολικά 122 συμβάντα.			
[80]	1 in silico	Γλυκόζη, δίαιτα, ινσουλίνη	Προσομοίωση Software	15, 30, 45, and 60 λ., 2, 4, 6, 8, or 10 hours	RMSE	N/A	Για έναν μόνο ασθενή 28 ημέρες δεδομένων που παρήχθησαν από την AIDA	Random subsampling	15, 30, 45, and 60 λ. (RMSE5day of 0.15 ± 0.04 SD mmol/Lt, and an errormax of 0.27 mmol/Lt), 8 hr (RMSE5day: 0.14 ± 0.16 SD mmol/Lt, errormax: 0.20 mmol/Lt), 10 hrs. (RMSE5day: 0.14 ± 0.16 SD mmol/Lt, errormax: 0.36 mmol/Lt).	N/A
[81]	5 in silico	Γλυκόζη	Simulator program (AIDA) and CGM	30 and 60 λ.	Αριθμητικός Μέσος Σχετικού Σφάλματος	N/A	Για κάθε ασθενή, προσομοιώθηκαν 25 ημέρες	Five-fold cross validation	Arithmetic M.O. of the relative error over all samples of one day T: 30 λ. ute (0.2-4 %), 60 λ. (0.3-7 %)	N/A
							Τα δεδομένα CGM ενός ασθενούς ανήλθαν σε 4635 μετρήσεις σε μια περίοδο περίπου 35 ημερών		Arithmetic M.O. of the relative error over all samples of one day T: 30 λ. (19 %)	

[82]	10 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, σωμα. άσκηση, διαίτα, άγχος	N/A	N/A	N/A	Woman, ages between 17 and 26 years	Τα καταγεγραμμένα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν καλύπτουν μια συνεχή περίοδο 75 ημερών για ορισμένους ασθενείς και 135 ημερών για άλλους.	Hold-out	Μέσο Σφάλμα: (24.1449 (mg/dL))	N/A
									Μέσο Σφάλμα: (10.4023 (mg/dL))	
[83]	5 αληθ.	Γλυκόζη, διαίτα, ινσουλίνη	N/A	30 and 60 λ.	RMSE, experts	N/A	Κλινικά δεδομένα ασθενών άνω των 1600 ημερών	Random subsampling	RMSE(mg/dL): 30 λ. (22.6), 60 λ. (35.8)	N/A
[52]	15 αληθ.	Γλυκόζη	CGM	15, 30 and 45 λ.	RMSE και Καθυστέρηση	N/A	Guardian: περιλαμβάνει δεδομένα από εννέα ασθενείς που φορούσαν το CGM κατά διαστήματα για 72 ώρες / εβδομάδα για περίοδο 4 εβδομάδων. FreeStyle Navigator: περιλαμβάνει δεδομένα από έξι ασθενείς που φορούσαν το σύστημα CGM για περίπου 72 ώρες.	Hold-out.	CGM 1 (RMSE (M.O. $\pm$ SD mg/dL): 15 λ. (9.74 $\pm$ 2.71), 30 λ. (17.45 $\pm$ 5.44), 45 λ. (25.08 $\pm$ 8.73)), CGM 2 (RMSE (M.O. $\pm$ SD mg/dL): 15 λ. (10.38 $\pm$ 3.15), 30 λ. (19.51 $\pm$ 5.53), 45 λ. (29.07 $\pm$ 6.77))	CGM 1 (Καθυστέρηση (M.O. $\pm$ SD λ.): Upward-15 λ. (3.92 $\pm$ 1.21), 30 λ. (11.65 $\pm$ 4.11), 45 λ. (16.46 $\pm$ 4.79)), Downward-15 λ. (5.10 $\pm$ 1.65), 30 λ. (15.92 $\pm$ 3.64), 45 λ. (23.82 $\pm$ 5.13)), CGM2 (Delay (M.O. $\pm$ SD λ.): Upward-15 λ. (4.58 $\pm$ 1.42), 30 λ. (7.26 $\pm$ 3.34), 45 λ. (11.50 $\pm$ 6.85)), Downward-15 λ. (5.37 $\pm$ 2.16), 30 λ.

										(14.56 ± 3.81), 45 λ. (28.67 ± 4.62)),
[84]	27 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, lifestyle, συναισθηματικός παράγοντες, υπερ- / υπό – γλυκαιμικά συμπτώματα	CGM	75 λ.	CEGA, RMSE και MAD%	N/A	Δεδομένα 27 ασθενών που καταγράφηκαν χρησιμοποιώντας CGM και ηλεκτρονικό ημερολόγιο.	Hold-out	75 λ. (Overall MAD% (22.1), MAD% (non-hypoglycemic) (18.1), RMSE (M.O. ± SD mg/dL) (43.9 ± 6.5), RMSE (M.O. ± SD mg/dL) (non-hypoglycemic) (43.0 ± 6.4))	CEGA- 75 λ.: Zones A (62.3%), Zones (30.0%)
[85], [86]	18 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, lifestyle, συναισθηματικός παράγοντες, υπερ- / υπό – γλυκαιμικά συμπτώματα	CGM, Ημερολόγιο	50, 75, 100, 120, 150 and 180 λ.	MAD%	N/A	Δεκαοκτώ ασθενείς χρησιμοποίησαν CGM για διάρκεια μεταξύ 3 και 9 ημερών	Hold-out	Overall MAD% (50 λ. (6.7), 75 λ. (8.9), 100 λ. (11.7), 120 λ. (14.5), 150 λ. (16.6), 180 λ. (18.9))	N/A
[85]	5 αληθ.	Γλυκόζη, Electronic Medical Records data	CGM	75 λ.	CEGA, MAD%	38 years old	283,9 ώρες (3407 σημεία δεδομένων) CGM και δεδομένα ταυτόχρονων ιατρικών αρχείων από έναν ασθενή τραύματος 38 ετών (ο οποίος είχε παραμονή εντατικής θεραπείας 16 ημερών).	Hold-out	Overall error (MAD%): 75 λ. (7.9%)	75 λ. – Ζώνη A 95.1% Ζώνη B 4.9%.

						N/A	556 ώρες (6672 σημεία δεδομένων) CGM και δεδομένα ιατρικών αρχείων από 5 ασθενείς κρίσιμης φροντίδας	Hold-out	Overall error (MAD%): 75 λ. (15.9%)	75 λ. - CEGA Ζώνη A 69.8% Ζώνη B 30.2%
[87]	1 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δίαιτα, σωμα. άσκηση	N/A	N/A	MPE και MAPE					
[88]	4 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δίαιτα	CGM	N/A	RMSE, CC	Παιδιά (13-22), 2 γυναίκες και 2 άνδρες	Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για μια περίοδο μεταξύ 3 και 5 ημερών.	Hold-out	RMSE (mg/dL): 7.19	N/A
[89]	1 αληθ.	Γλυκόζη, ενέσεις ινσουλίνης, δίαιτα	Ημερολόγιο	15 λ.	RMSE, CC, MAD%, SD	N/A	Δεδομένα από έναν ασθενή με διαβήτη τύπου 1 που καλύπτουν περίοδο 69 ημερών	Hold-out	On – Line RTRL – FR (RMSE(mg/dL): 41)	N/A
									On – Line RTRL - TF(RMSE(mg/dL): 45)	
[90]	25 αληθ.	Γλυκόζη	EH(M)R Data	30 λ.	PRED-EGA grid	Παιδιά κάτω των 18 ετών	Δεδομένα από το Κεντρικό Εργαστήριο DirectNet, το οποίο παραθέτει τα επίπεδα BG διαφορετικών ασθενών που λαμβάνονται σε διαστήματα 5 λεπτών με τη συσκευή CGM	Hold-out	N/A	Μέσο σκορ PRED-EGA (%): 30 λ. (Υπογλυκαιμία (86.41), Φυσιολογικό Εύρος (85.05), Υπεργλυκαιμία (62.24))

[91]	2 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, σωμα. άσκηση	Αντλία Ινσ. CGMs, Ημερολόγιο	120 λ.	Μέσο Σφάλμα Πρόβλεψης	N/A	Τα σύνολα δεδομένων από δύο ασθενείς σε διάστημα οκτώ εβδομάδων. Τα δεδομένα από το CGM και την αντλία χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με ένα ημερολόγιο των τροφίμων που καταναλώθηκαν, των υδατανθράκων, του τύπου και της διάρκειας της άσκησης και των ωρών γεύματος	Hold-out	Average error of prediction: 30 λ. (31 mg/dL), 60 λ. (57 mg/dL), 120 λ. (103 mg/dL)	N/A
[92]	70 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, σωμα. άσκηση, ύπνος, υπογλυκαιμικά συμπτώματα	Ημερολόγιο	N/A	MAE, RMSE	N/A	70 σύνολα δεδομένων από το αποθετήριο μηχανικής μάθησης UCI	N/A	RMSE (SVM (68.76), DT (41.06), RF (39.73)), MAE (SVM (63.097), DT (36.423), RF (37.586))	N/A
[93]	4 in silico, 3 αληθ.	Γλυκόζη	Προσομοίωση Software, CGM	30 λ.	N/A					
[94]	6 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, δραστηριότητα	CGM, Wearables	15, 30 and 45 λ.	RMSE, CC και TL	Ηλικία 22-29 έτη	Εξι άτομα με διαβήτη τύπου 1 (HbA1c: 6,83 ± 0,75%, δείκτης μάζας σώματος: 24,79	Hold-out	RMSE(mg/dL): M.O. (SD) - 15 λ. (8.9 (1.70)), 30 λ. (18.9 (4.60)) and 45 λ. (21.6 (4.39))	TL (Λ.): M.O. (SD)- 15 λ. (4.2 (2.04)), 30 λ. (9.2 (3.76))

							$\pm 4,71 \text{ kg / m}^2$ υπό θεραπεία με αντλία με αισθητήρα (SAP)			and 45 λ. (10.0 (4.47)))
[95]	15 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δίαιτα, δραστηριότητα	CGM, Wearables, Ημερολόγιο	30 λ.	RMSE, TG, ESOD	Ηλικία 40.3 ± 13.5	Δεκαπέντε διαβητικοί ασθενείς τύπου 1, μετά από θεραπεία με ινσουλίνη πολλαπλών δόσεων και χωρίς σημαντικές μικρο- και μακρο-αγγειακές επιπλοκές, παρακολουθήθηκαν από 5 έως 22 ημέρες (μέσος όρος $12,5 \pm 4,6$) σε συνθήκες ελεύθερης διαβίωσης.	10-fold cross-validation	RMSE (mg/dL): M.O. $\pm$ SD - 30 λ. (6.1 ± 1.6) ESODnorm: M.O. $\pm$ SD - 30 λ. (6.4 ± 2.7)	TG (λ.): M.O. $\pm$ SD - 30 λ. (7.7 ± 3.7)
[96]	15 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δίαιτα, δραστηριότητα	CGM, Wearables, Ημερολόγιο	30 and 60 λ.	RMSE	Ηλικία 40.3 ± 13.6	Δεκαπέντε διαβητικοί ασθενείς τύπου 1, μετά από θεραπεία πολλαπλών δόσεων ινσουλίνης και χωρίς σημαντικές μικρο- και μακρο-αγγειακές επιπλοκές, παρακολουθήθηκαν από 5 έως 22 ημέρες (μέσος όρος $12,5 \pm 4,6$) σε συνθήκες ελεύθερης διαβίωσης.	10-fold cross-validation	SVR—RF (RMSE (mg/dL): M.O. $\pm$ standard - 30 λ. (5.7 ± 1.5), 60 λ. (6.4 ± 2.1)), SVR—RRF (RMSE (mg/dL): M.O. $\pm$ standard - 30 λ. (5.9 ± 1.4), 60 λ. (6.8 ± 2.0)) GP—RF (RMSE (mg/dL): M.O. $\pm$ standard - 30 λ. (5.6 ± 1.7), 60 λ. (6.3 ± 2.6)), GP—RRF (RMSE (mg/dL): M.O. $\pm$ standard - 30 λ.	N/A

									(5.9 ± 1.6), 60 λ. (6.8 ± 2.9))	
[97]	27	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δραστηριότητα	CGM, SenseWear Armband, Ημερολόγιο	15, 30, 60 and 120 λ.	RMSE, CEGA	Ηλικία 43.5 ± 13.4, 12 γυναίκες, 15 άνδρες	Το σύνολο δεδομένων περιλαμβάνει 27 διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 μετά από θεραπεία ινσουλίνης πολλαπλών δόσεων και συλλέχθηκε στο πλαίσιο του ευρωπαϊκού ερευνητικού έργου METABO από τους συμμετέχοντες κλινικούς εταίρους.	10-fold cross-validation	RMSE (mg/dL): 15 λ. (6.60), 30 λ. (8.15), 60 λ. (9.25) and 120 λ. (10.83)	CEGA: 15 λ. (Ζώνη A (99.26), Ζώνη B (0.62)), 30 λ. (Ζώνη A (98.23), Ζώνη B (1.39)), 60 λ. (Ζώνη A (97.59), Ζώνη B (1.90)), and 120 λ. (Ζώνη A (96.43), Ζώνη B (2.75))
[98], [99], [100]	2 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, δραστηριότητα	CGM, Wearables, Ημερολόγιο	15, 30, 60 and 120 λ.	RMSE	N/A	Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από τρεις διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 σε μια περίοδο 5, 11 και 13 ημερών, αντίστοιχα	V-fold cross validation	RMSE (mg/dL): 15 λ. (9.28), 30 λ. (15.59), 60 λ. (24.06) and 120 λ. (31.24)	CEGA: η συντριπτική πλειοψηφία των σημείων ανήκουν στις ζώνες A και B
							Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από δύο διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 για περίοδο 5	Random subsampling	RMSE (mg/dL): 15 λ. (9.1), 30 λ. (14.8), 60 λ. (22.4) and 120 λ. (28.2)	N/A

							και 11 ημερών, αντίστοιχα.			
	7 αληθ.						Επτά ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 με μέση περίοδο παρατήρησης 10 ημερών (εύρος από 5 – 14 ημέρες)	V-fold cross validation	RMSE (mg/dL): M.O. $\pm$ SD - 15 λ. (9.51 ± 2.39), 30 λ. (16.02 ± 3.55), 60 λ. (24.81 ± 4.74) and 120 λ. (36.15 ± 9.70)	CEGA: 15 λ. (Ζώνη A (98.86 %), Ζώνη B (1.08 %)), 30 λ. (Ζώνη A (92.54 %), Ζώνη B (6.89 %)), 60 λ. (Ζώνη A (80.02 %), Ζώνη B (18.49 %)), and 120 λ. (Ζώνη A (62.91 %), Ζώνη B (33.78 %))
	27 αληθ.					12 γυναίκες, 15 άνδρες, ηλικία 19- 72 ($43.5 \pm$ 13.4)	Τα δεδομένα από 27 διαβητικούς τύπου 1 της μελέτης κυμαίνονταν από 5 έως 22 ημέρες	10-fold cross- validation	RMSE (mg/dL): 15 λ. (5.21), 30 λ. (6.03), 60 λ. (7.14) and 120 λ. (7.62)	CEGA: Ακριβείς Μετρήσεις - Υπογλυκαιμία (15 λ. (96.76), 30 λ. (94.56), 60 λ. (92.16), 120 λ. (90.05)), Φυσιολογικό Εύρος (15 λ. (96.56), 30 λ. (95.80), 60 λ. (94.93), 120 λ. (93.57)), Υπεργλυκαιμία (15 λ. (90.00), 30 λ. (89.28), 60 λ. (87.45), 120 λ. (84.85))
									MAPE: 15 λ. (2.06), 30 λ. (2.41), 60 λ. (2.79), 120 λ. (3.02)	

[101]	20 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, δραστηριότητα	CGM	N/A	RMSE, CC	N/A	Κλινικά δεδομένα από μια ομάδα 20 ασθενών με διαβήτη τύπου 1 που συλλέχθηκαν για περίοδο 30 ημερών	Hold-out	Μέσο RMS (mg/dL): Πρόβλεψη ενός βήματος – 5.965	N/A
[102]	25 in silico	Γλυκόζη	Προσομοίωση Software	60 and 120 λ.	MAD%	N/A	Τα δεδομένα 25 προσομοιώσεων συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος για 25 ασθενείς με διάφορα βάρη	Hold-out	NN with KF: MADavg% (60 λ. (29.10), 120 λ. (33.08))	N/A
[103]	18 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, διαίτα, ροές θερμότητας, θερμοκρασία δέρματος, METs (Metabolic Equivalent)	Wearables, CGM Ημερολόγιο	25 λ., 1 hour and 4 hours	N/A	9 αρσενικά, 9 θηλυκά, ηλικία 36.9 ± 11.6 ετών	Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για περίπου δύο εβδομάδες	Hold-out	N/A	N/A
[104], [105]	23 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη	Αντλία Ινσ., CGM	15, 30 and 45 λ.	RMSE, Χρ. Υστέρηση (TL), και CC	17 έως 70 ετών	Χρόνος συλλογής δεδομένων (ημέρες) – Δεδομένα εκπαίδευσης (122 ημέρες), Σύνολο αξιολόγησης (111 ημέρες)	Hold-out	RMSE (mg/dL): Διάμεσος (50–95ο ποσοστημόριο)– 15 (11.9 (7.7–22.7)), 30 (18.9 (12.8–32.3)), και 45 λ. (26.1 (17.2–39.8)).	TL (Λ.): Διάμεσος (50–95ο ποσοστημόριο) – 15 λ. (5.0 (0.5–10.0)), 30 λ. (10.0 (5.5–15.0)), 45 λ. (20.0 (10.0–25.0))

[106]	10 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δίαιτα	CGM	30, 60, 90 and 120 λ.	CEGA	Γυναίκες (80%), μέση ηλικία 42,3 (+/-11,07)	Δέκα πλήρεις ημέρες δεδομένων για κάθε ασθενή	Fold cross-validation	N/A	CEGA: – 30 λ. (Ζώνη A (91.5%), + Ζώνη B (7.0%)), 60 λ. (Ζώνη A (75.5%), + Ζώνη B (22.8%))
[107], [108]	100 virtual, 5 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δίαιτα	Προσομοίωση Software	N/A	CEGA, RMSE, MAD & MARD	40% Άνδρες and 60% Γυναίκες. M.O. (SD) ηλικίας 42.9.	5 ασθενείς της Νοσοκομειακής Κλινικής των Πανεπιστημίων της Βαρκελώνης για περίοδο 6 μηνών.	Hold-out	RMSE (mg/dL): 60 λ. (5.12)	CEGA: – 60 λ. (Ζώνη A (61.98%), + Ζώνη B (34.76%))
						N/A	Δεδομένα που ελήφθησαν σε διάστημα 14 ημερών για 100 εικονικούς ασθενείς που δημιουργήθηκαν από τον προσομοιωτή UVA/Padova T1D	N/A	RMSE (mg/dL): 6-h (Νύχτα (11.80), Πρωινό (22.09), Γεύμα (20.93), Δείπνο (29.00), Μέσο-24 hr (20.96))	CEGA: Ζώνη A + B (Νύχτα (99.37), Πρωινό (98.68), Γεύμα (98.02), Δείπνο (97.16), Μέσο-24 hr (98.31)),
[109]	17 αληθ.	Γλυκόζη	CGM	30, 60 and 90 λ.	MAE, και RMSE	8 γυναίκες και 9 άνδρες (28 έως 64 ετών (μέσος όρος, 41,2 ± 13,36)	Δεκαεπτά ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 παρακολούθηθηκαν για περίπου 4 έως 7 ημέρες (5,73 ± 1,03 κατά μέσο όρο) σε συνθήκες ελεύθερης διαβίωσης.	N/A	RMSE (mg/dL): M.O. (SD)-30 λ. (2.37 (0.67)), 60 λ. (4.36 (3.86)), 90 λ. (22.23 (24.13))	N/A

[110]	1 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δίαιτα	Αντλία Ινσ., CGM	N/A	N/A	23 ετών	Δεδομένα πέντε φυσιολογικών ημερών, υπό ιατρική παρακολούθηση, με τυπική κατάποση (τρία γεύματα την ημέρα και μερικά σνακ) και χωρίς συμβάντα σωμ.άσκησης.	N/A	N/A	N/A
[111]	1 αληθ.	ινσουλίνη, δίαιτα, σωμ.άσκηση, Γλυκόζη	N/A	N/A	Εξηγημένη Διακύμανση ως συνάρτηση του RMSE	Άνδρες	Δεδομένα για μια περίοδο 63 ημερών, η οποία είχε 463 μετρήσεις γλυκόζης αίματος	Hold-out	Πρόβλεψη ενός βήματος: Εξηγημένη Διακύμανση 45.7%.	N/A
[112]	2 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, σωμ.άσκηση, δίαιτα	CGM, Ημερολόγιο	15, 30, 60 and 120 λ.	RMSE, CC, CEGA	N/A	Δεδομένα από δύο διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 που παρακολούθηθηκαν για περίοδο 5 και 11 ημερών, αντίστοιχα	Hold-one-day-out	RMSE (mg/dL): Σωμ.άσκηση Αισθητήρες (15 λ. (11.13), 30 λ. (18.84), 60 λ. (28.79), 120 λ. (46.7)), Σωμ.άσκηση Modelling (15 λ. (10.84), 30 λ. (17.92), 60 λ. (27.5), 120 λ. (43.34))	CEGA: - 60 λ. (Ζώνη A (72.075%) και B (25.22%))
[113], [114]	5 in silico, 8 in silico	Γλυκόζη, δίαιτα, ινσουλίνη	Προσομοίωση Software	N/A	MAPE, CEGA	N/A	In silico ασθενείς 48-h σύνολο δεδομένων	Hold-out	MAPE(SD): 14.12 (2.11).	CEGA: Ζώνη A >95%

[115]	10 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δίαιτα	N/A	30, and 60 λ.	RMSE	N/A	Σύνολο δεδομένων που περιέχει 400 χρονικές σημάνσεις που συλλέχθηκαν από 10 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, 40 σημεία από τον καθένα.	Hold-out	RMSE (mg/dL): 30 λ. (21.4), 60 λ. (38.0)	N/A
[116]	1 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δίαιτα	CGM & Αντλία Ινσ.	N/A	MSE και AE	Γυναίκα ασθενής, 23 ετών	N/A	Hold-out	Μέσο Σφάλμα (SD): 0.0039 mg/dL (0.0209 mg/dL)	N/A
	12 αληθ.	Γλυκόζη, ινσουλίνη, δίαιτα	Αντλία Ινσ. CGMs	30 and 60 λ.	RMSE, CC, CEGA	7 άνδρες και 5 γυναίκες (ηλικία-19.83 ± 12.28)	Δώδεκα ασθενείς παρακολουθήθηκαν για μια περίοδο δέκα ημερών.	Hold-out	RMSE (mg/dL): M.O. ± (SD) - 30 λ. (14.10 ± 4.57), 60 λ. (23.19 ± 6.40)	CEGA: Υπογλυκαιμία (30 λ. (81.06%), 60 λ. (63.22%)), Φυσιολογικό Εύρος (30 λ. (92.18%), 60 λ. (91.71%)), Υπεργλυκαιμία (30 λ. (88.27%), 60 λ. (87.19%))
[117]	12 αληθ.	Γλυκόζη	CGM	15 λ., 30 λ., 45 λ. and 60 λ.	RMSE MAPE και R2	N/A	Δώδεκα ασθενείς παρακολουθήθηκαν για περισσότερο από 14 ημέρες	Hold-out	Μέσο RMSE (mg/dL): 15 λ. (9.44), 30 λ. (10.78), 45 λ. (11.82) και 60 λ. (12.95)	N/A
[118]	13 αληθ.	Γλυκόζη	CGM	15 λ., 30 λ., 45 λ. and 60 λ.	RMSE,	N/A	Δώδεκα ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 χρησιμοποίησαν το	Hold-out	Μέσο RMSE (mg/dL): 15 λ. (6.43),	CEGA: η πλειοψηφία των σημείων βρίσκεται

					MAPE, R2, REA, SSGPE, CEGA.		σύστημα Freestyle Libre για 14 ημέρες. Για κάθε ασθενή με διαβήτη τύπου 1, έχουμε 1344 τιμές γλυκόζης αίματος.		30 λ. (7.45), 45 λ. (8.13) and 60 λ. (9.03)	στη ζώνη Α που επαληθεύει ένα κλινικά ικανοποιητικό αποτέλεσμα, ενώ μια μικρή ποσότητα σημείων βρίσκεται στις άλλες ζώνες (Β και Δ).
--	--	--	--	--	--------------------------------------	--	---	--	---	--

5 ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΕΩΝ

5.1 ΟΝΤΟΛΟΓΙΕΣ

Γενικά

Πολλοί κλάδοι αναπτύσσουν πλέον τυποποιημένες οντολογίες οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το διαμοιρασμό και τη βέλτιστη αξιοποίηση της διαθέσιμης πληροφορίας. Μια οντολογία λειτουργεί ως το κοινό λεξιλόγιο που χρησιμοποιείται ούτως ώστε να είναι εφικτός και αποτελεσματικός ο διαμοιρασμός πληροφοριών σε έναν τομέα. Περιλαμβάνει τους ορισμούς των βασικών εννοιών του τομέα και τις σχέσεις που υπάρχουν μεταξύ τους [119], [120].

Οι οντολογίες χρησιμοποιούνται ευρέως στον Παγκόσμιο Ιστό, στον οποίο μπορεί κανείς να βρει από μεγάλες ταξινομίες που κατηγοριοποιούν τοποθεσίες έως κατηγορίες προϊόντων προς πώληση μαζί με τα χαρακτηριστικά τους. Το WWW Consortium (W3C) προκρίνει το Resource Description Framework (Πλατφόρμα Περιγραφής Πόρων) [121], το οποίο χρησιμοποιεί τη γλώσσα XML (eXtensible Markup Language) για την κοινή κωδικοποίηση δεδομένων και πληροφοριών, ώστε να καταστούν κατανοητά από υπολογιστικές εφαρμογές και ψηφιακά μέσα ανεξαρτήτως των λειτουργικών συστημάτων και των γλωσσών προγραμματισμού με τις οποίες έχουν αναπτυχθεί. Η πλατφόρμα του RDF προσδιορίζει τα δεδομένα χρησιμοποιώντας αναγνωριστικά ιστού (Uniform Resource Identifier - URI) και περιγράφει τους πόρους με ιδιότητες (properties) και τις τιμές τους (property values). Ο συνδυασμός μιας πηγής πόρων (υποκείμενο), μιας ιδιότητας (κατηγορήμα) και μιας τιμής για την ιδιότητα (αντικείμενο) αποτελεί μια δήλωση (Statement). Με τις «δηλώσεις» αυτές γίνεται εφικτή η περιγραφή των πόρων και των σχέσεων μεταξύ τους στο πλαίσιο της διαλειτουργικότητας. Ακολουθώντας την ίδια κατευθυντήρια οδό, το οργανισμός DARPA, σε συνεργασία με το W3C, αναπτύσσει την DARPA Agent Markup Language (DAML), επεκτείνοντας το RDF με πιο εκφραστικές δομές, που στοχεύουν στη διευκόλυνση της αλληλεπίδρασης στον Παγκόσμιο Ιστό [122].

Οντολογίες στην Ιατρική Πληροφορική

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

Η χρήση οντολογιών στην ιατρική επικεντρώνεται κυρίως στην αναπαράσταση και στην οργάνωση ιατρικών ορολογιών. Ιατροί και ειδικοί επαγγελματίες αναπτύσσουν τις δικές τους εξειδικευμένες γλώσσες και λεξικά για να τους βοηθήσουν να αποθηκεύουν και να επικοινωνούν αποτελεσματικά τις γενικές ιατρικές γνώσεις και τις πληροφορίες που σχετίζονται με τους ασθενείς. Υπό το πρίσμα αυτό, έχουν δημιουργηθεί τυποποιημένα και δομημένα λεξιλόγια όπως το SNOMED [123] και το σημασιολογικό δίκτυο του Unified Medical Language System [124]. Στα πλεονεκτήματα που σχετίζονται με τις ιατρικές οντολογίες, περιλαμβάνονται: i) η δυνατότητα αρωγής στην ανάπτυξη ισχυρότερων και πιο διαλειτουργικών συστημάτων πληροφοριών στην υγειονομική περίθαλψη, ii) η υποστήριξη της διαδικασίας υγειονομικής περίθαλψης στο επίπεδο της μετάδοσης, επαναχρησιμοποίησης και ανταλλαγής δεδομένων ασθενών, iii) η παροχή κριτηρίων βασισμένων στη σημασιολογία για

την υποστήριξη διαφορετικών στατιστικών συνόλων για διαφορετικούς σκοπούς, iv) η χρησιμότητά τους στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων. Όσον αφορά στα μειονεκτήματα που έχουν αναδυθεί από την έως σήμερα εμπειρία των αντίστοιχων προσπαθειών, θα μπορούσαν να αναφερθούν: i) ο σκεπτικισμός σχετικά με τον αντίκτυπο που μπορούν να έχουν οι οντολογίες στο σχεδιασμό και τη συντήρηση των πραγματικών συστημάτων πληροφοριών για την υγειονομική περίθαλψη καθώς και του κόστους δύναται να προκύψει για την υιοθέτησή τους από legacy πληροφοριακά συστήματα και ii) η πληθώρα των προτύπων που υπάρχουν και τα οποία δεν έχουν χρησιμοποιηθεί πλήρως από τα διάφορα συστήματα, ώστε να προκύψει μια γενική και κατευθυντήρια οδηγία για την εφαρμογή προτυποποιημένων οντολογιών.

Το πρότυπο FHIR

Το FHIR® – Fast Healthcare Interoperability Resources (hl7.org/fhir) [125]- είναι ένα πλαίσιο προτύπων επόμενης γενιάς που δημιουργήθηκε από την προτυποποίηση του Health Level 7 (HL7). Το FHIR συνδυάζει τις καλύτερες δυνατότητες των σειρών προϊόντων HL7 v2, HL7 v3 και CDA, αξιοποιώντας τις πιο πρόσφατες προδιαγραφές των τεχνολογιών του Διαδικτύου, όπως -για παράδειγμα- τις αρχές REST (**R**epresentational **S**tate **T**ransfer [126] και εστιάζοντας σε θέματα ευκολίας, χρηστικότητας και αξιοπιστίας που διευκολύνουν την υλοποίηση και προωθούν την ευρεία αποδοχή. Το FHIR χρησιμοποιεί μια βαθμιαία και επαναληπτική προσέγγιση (incremental-iterative development) στην ανάπτυξη του προτύπου, σε αντιδιαστολή με κάποιους από τους προκατόχους του (HL7 versions 2 & 3).

Η οντολογία βασίζεται στις δομές που ορίζονται στο FHIR και χωρίζεται σε αντιστοιχίσεις Structural Definition και ValueSet στο OWL (Web Ontology Language)¹³.

5.2 MEDINFOBOOK

Ο προσωπικός φάκελος ασθενή (Personal Health Record - PHR) ορίζεται ευρέως ως η αναπαράσταση των πληροφοριών υγείας, της ευεξίας και της ανάπτυξης ενός ατόμου [127], και πιο συγκεκριμένα ως «ηλεκτρονική εφαρμογή μέσω της οποίας τα άτομα μπορούν να έχουν πρόσβαση, να διαχειρίζονται και να μοιράζονται τις πληροφορίες υγείας τους και των άλλων για τους οποίους είναι εξουσιοδοτημένοι, σε ιδιωτικό, ασφαλές και εμπιστευτικό περιβάλλον»[128]. Το ταχέως αναπτυσσόμενο σώμα της επιστημονικής βιβλιογραφίας σχετικά με διάφορες πτυχές των PHRs ευθυγραμμίζεται με την κοινή λογική ότι οι πολλαπλάσιες σύγχρονες τάσεις, όπως η εξατομικευμένη ιατρική, η αυτό-παρακολούθηση και η αυτοδιαχείριση των χρόνιων ζητημάτων υγείας, το δικαίωμα των ατόμων να κατέχουν και να χειρίζονται τα δεδομένα υγείας τους, βρίσκουν στα PHRs μια απαραίτητη προϋπόθεση για τη μελλοντική τους πρόοδο [129].



Το **ΑΣΚΛΗΠΙΟΣ™ MedInfoBook** είναι μια βραβευμένη¹⁴ και εμπορικά κατοχυρωμένη¹⁵ πλατφόρμα xPHR. Η υποδομή της αντιμετωπίζει όλες τις προκλήσεις ενός σύγχρονου προσωπικού ηλεκτρονικού φακέλου υγείας «εξ ορισμού και εκ σχεδιασμού», καθώς και ζητήματα έγκρισης από τα ενδιαφερόμενα μέρη και υλοποίησης σε πραγματικές συνθήκες. Το

¹³ <http://w3c.github.io/hcls-fhir-rdf/spec/ontology.html>

¹⁴ GOLD Βραβείο, Βραβεία HealthCare Business Awards 2019, Εφαρμογές για κινητά | Κατάλογος υποψηφίων του Υπουργείου Υγείας για καινοτόμες λύσεις που σχετίζονται με τον COVID-19

¹⁵ Το MedInfoBook™ είναι σήμα κατατεθέν στην ΕΕ (αριθμός καταχώρισης αριθ. 014995567-7/7/2017 κατηγορίες ταξινόμησης 9 και 42).

COnsolidation and Routing Engine, CORE [130] είναι μια καινοτόμος προσέγγιση για την ανάπτυξη μιας υποδομής ενοποίησης δεδομένων υγείας και παροχής πρόσβασης στο cloud, λαμβάνοντας υπόψη τόσο την ανάγκη ευρείας υιοθέτησης όσο και την εφαρμογή τεχνολογιών κρίσιμης σημασίας σε πραγματικά περιβάλλοντα παραγωγής.

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

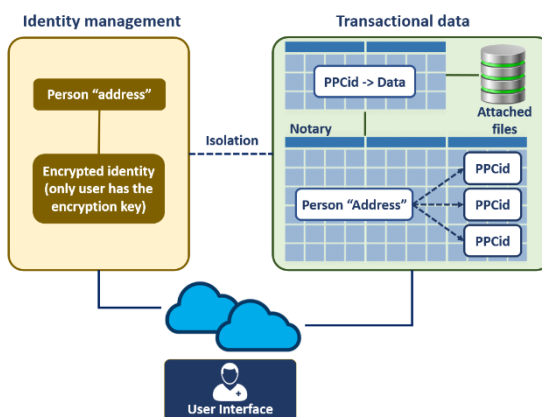
Πίνακας 6: MedInfoBook Υποστηριζόμενες προελεύσεις και σχετικοί μηχανισμοί

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

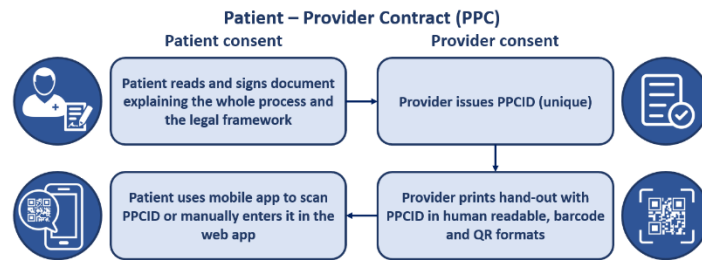
Πληρότητα: Το πρότυπο των xPHRs στον πραγματικό κόσμο είναι εφαρμογές που παρέχονται από ένα μόνο ίδρυμα υγειονομικής περίθαλψης (ή μία ομάδα υπό κοινή διαχείριση), που διαχειρίζεται την πρόσβαση των χρηστών στα δεδομένα που παράγονται και διατηρούνται εκεί, συνήθως χωρίς κανένα μέσο διαλειτουργικότητας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

Διαχείριση ταυτότητας: Ο διακομιστής ταυτότητας (το τμήμα της υποδομής που περιέχει τα κρυπτογραφημένα δεδομένα αναγνώρισης) είναι ξεχωριστός και πλήρως απομονωμένος από το υπόλοιπο σύστημα (βάση δεδομένων συναλλαγών). Η χρήση των JSON Web Tokens (JWT) [131], που υλοποιείται με ένθετη υπογραφή και ασύμμετρη κρυπτογράφηση, επιτρέπει στο διακομιστή ταυτότητας να εκδίδει διακριτικά ελέγχου ταυτότητας που ο διακομιστής συναλλαγών μπορεί να εμπιστευτεί χωρίς να σπάσει την απομόνωση και χωρίς την ανάγκη κοινής χρήσης ιδιωτικών κλειδιών μεταξύ των διακομιστών. Στο CORE, όλες οι λειτουργίες κρυπτογράφησης και αποκρυπτογράφησης συμβαίνουν από την πλευρά του πελάτη (στη συσκευή του χρήστη), εξασφαλίζοντας έτσι ότι δεν αποστέλλονται ποτέ προσωπικά δεδομένα απλού κειμένου στους διακομιστές. Με στόχο την αντιμετώπιση της πολυπλοκότητας πέρα από την κλασική προσέγγιση του περιβάλλοντος εργασίας χρήστη, ο σχεδιασμός του μηχανισμού κρυπτογράφησης CORE παρέχει ισχυρή διαβεβαίωση για την προστασία της ιδιωτικής ζωής χωρίς να απαιτείται από τον χρήστη να αναπτύξει διαφορετικό πλαίσιο δεξιοτήτων χρήσης από αυτό που αποκτάται μέσω καθημερινής χρήσης. Αποφεύγουμε να βασιζόμαστε σε τυποποιημένες προσεγγίσεις κρυπτογράφησης απορρήτου (π.χ. RSA), καθώς, γενικά, οι χρήστες των οποίων το επίπεδο γνώσης χρήσης υπολογιστών δεν είναι σημαντικά υψηλότερο από το κανονικό αντιμετωπίζουν μεγάλη δυσκολία στη διαχείριση ζευγών κλειδιών δημόσιου και ιδιωτικού τομέα. Υπό αυτό το πρίσμα, η διαχείριση τέτοιων κρυπτογραφικών μέσων δεν αποτελεί μόνο ενόχληση αλλά και (ακυρώνοντας τον αρχικό σκοπό) κίνδυνο για την ασφάλεια και όχι διασφάλιση. Για το σκοπό αυτό, κατά τη δημιουργία ή την τροποποίηση του φακέλου υγείας ενός ατόμου, όλες οι πληροφορίες ταυτοποίησης που σχετίζονται με αυτό το άτομο κρυπτογραφούνται (χρησιμοποιώντας το AES-256) με τον κωδικό πρόσβασης του χρήστη ως κλειδί. Στη συνέχεια, τα δεδομένα μεταφέρονται και αποθηκεύονται μόνο στην κρυπτογραφημένη μορφή τους, καθιστώντας αναγνώσιμα ξανά μόνο όταν έχουν πρόσβαση στον ίδιο χρήστη. Οι δύο πληροφορίες που απαιτούνται για τον έλεγχο ταυτότητας χρήστη, το αναγνωριστικό χρήστη / σύνδεσης και ο κωδικός πρόσβασης δεν μπορούν να κρυπτογραφηθούν με τον ίδιο τρόπο και αντ' αυτού περνούν από έναν αλγόριθμο κατακερασμού χωρίς σύνδεση, όπως η οικογένεια SHA-3.

Δεδομένα συναλλαγών: Όλες οι εγγραφές των δεδομένων υγείας συναλλαγών συνοδεύονται από ένα κλειδί που προσδιορίζει με μοναδικό τον μοναδικό αναγνωριστικό ενός συμπλέγματος δεδομένων που δημιουργούνται από μια συγκεκριμένη προέλευση για ένα συγκεκριμένο άτομο. Αυτό το κλειδί, που ονομάζεται PPCid (Αναγνωριστικό "Σύμβασης" προέλευσης ατόμου), δεν περιέχει πληροφορίες αναγνώρισης, καθώς η λογική σύνδεση με το συγκεκριμένο άτομο παραμένει στο σύστημα της υπηρεσίας παροχής. Αυτή η τεχνική -πέραν των μέτρων κρυπτογράφησης επιπέδου μεταφοράς δικτύου- εξασφαλίζει ότι τα δεδομένα παραμένουν μη αναγνωρίσιμα όταν "κατά τη μεταφορά" (επικοινωνία μεταξύ του συστήματος ενός παρόχου και του CORE). Μετά τη λήψη, η CORE θα παραμείνει εν αγνοία του προσώπου στην οποία ανήκουν αυτά τα δεδομένα μέχρι ο χρήστης να λάβει συγκεκριμένη ενέργεια, όπως περιγράφεται περαιτέρω παρακάτω, προκειμένου να τα "επισυνάψει" στον ιατρικό του φάκελο. Ονομάζουμε "Συμβολαιογράφο" (Notary) το μέρος του συστήματος, είναι υπεύθυνοι για τη διατήρηση των πραγματικών «συμβάσεων», δηλαδή των σχέσεων πηγής που παρέχουν το



πρόσωπο και των αναγνωριστικών αναφορών των χρηστών τους. Μια πλήρης "σύμβαση" αποτελείται τόσο από το PPCid (προσδιορίζοντας συμπλέγματα δεδομένων συναλλαγών) όσο και από τη "διεύθυνση" αναγνωριστικού



ατόμου. Παράλληλα με αυτά τα δεδομένα υπάρχει ένας μηχανισμός περιγραφής της άδειας για το σύστημα να χειρίζεται περιορισμένη πρόσβαση ιατρού ή άλλες σύνθετες απαιτήσεις παροχής πρόσβασης. Η βάση δεδομένων συναλλαγών είναι ουσιαστικά ένα ψευδώνυμο σύνολο δεδομένων. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι παρέχει πλήρη ανωνυμία, διότι ακόμη και αν εξαιρεθούν όλα τα άμεσα αναγνωριστικά στοιχεία (ονοματεπώνυμο, αριθμός ταυτότητας, αριθμός κοινωνικής ασφάλισης) και τα περισσότερα από τα έμμεσα (ηλικία, φύλο, επάγγελμα, στοιχεία διαμονής), αυτά που παραμένουν (κωδικοί φαρμάκων και διαδικασιών, διαγνώσεις, εργαστηριακά αποτελέσματα) θα μπορούσαν θεωρητικά να αξιοποιηθούν από κακόβουλο δράστη χρησιμοποιώντας συμπληρωματικές πληροφορίες για συγκεκριμένα πρόσωπα. Για το σκοπό αυτό, η CORE χρησιμοποιεί μηχανισμούς για την ενίσχυση των δεδομένων με βάση τα πρότυπα της «πλήρους k-ανωνυμίας» [132], [133], [134] και της «l-ποικιλομορφίας» [135]. Αυτό επιτυγχάνεται με τη συνεχή παρακολούθηση και αξιολόγηση πιθανών ευάλωτων σημείων και τον μετριασμό κάθε σχετικού κινδύνου με τη δημιουργία αρχείων εξισορρόπησης με χρήστες που δημιουργούνται από το σύστημα, αδιαχώριστους από τους πραγματικούς.

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

Η διαδικασία ενεργοποιείται από τη ρητή συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης (έγγραφο αίτησης με φυσική υπογραφή) ενός ατόμου για τη μεταφορά (μέχρι την ανάκληση συγκατάθεσης) των δεδομένων του από το ίδρυμα υγειονομικής περίθαλψης στην υποδομή cloud του CORE. Δεδομένης αυτής της συγκατάθεσης το ίδρυμα εκδίδει ένα νέο μοναδικό PPCid. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω μιας κλήσης A.P.I. που δημιουργεί ένα μοναδικό τυχαίο κλειδί, το στέλνει πίσω στον αιτούντα και ενημερώνει τον "Συμβολαιογράφο" με μια εκκρεμή εγγραφή που αναφέρεται σε όλα τα εισερχόμενα δεδομένα του.

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

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



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

έκθεση τεχνολογικής αριστείας που παρουσιάστηκε στο πλαίσιο του έργου MediBRAIN ανέδειξε τη σημασία του στρατηγικού σχεδιασμού σε τεχνολογικό επίπεδο για την επιτυχή υλοποίηση μιας καινοτόμου ψηφιακής πλατφόρμας υγείας. Μέσα από τη μεθοδική ανασκόπηση των διεθνών τεχνολογικών τάσεων, των υπάρχουσών λύσεων και των εξελίξεων στον τομέα της τεχνητής νοημοσύνης και των wearables, καταγράφηκαν οι πλέον κατάλληλες προσεγγίσεις που μπορούν να υιοθετηθούν για τη διαχείριση χρόνιων νοσημάτων — με έμφαση στον σακχαρώδη διαβήτη.

Κατά τη διάρκεια της έρευνας τεχνολογικής αριστείας, εντοπίστηκαν βασικές συνιστώσες επιτυχίας για την πλατφόρμα MediBRAIN, όπως η διαλειτουργικότητα μέσω προτύπων HL7/FHIR, η υιοθέτηση αρχιτεκτονικών cloud-first, και η δυνατότητα διασύνδεσης με σύγχρονες wearable συσκευές. Η ανάλυση της διεθνούς βιβλιογραφίας και η επισκόπηση state-of-the-art τεχνολογιών έδωσε έμφαση σε μοντέλα πρόβλεψης με χρήση LSTM και decision trees, καθώς και στην αξιοποίηση real-time streams βιοσημάτων, τα οποία συνθέτουν έναν νέο τρόπο αλληλεπίδρασης του ασθενή με την τεχνολογία.

Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στις τεχνολογικές προκλήσεις και στα κρίσιμα ζητήματα που καλείται να διαχειριστεί η ομάδα υλοποίησης, όπως η αξιοπιστία των μετρήσεων από αισθητήρες, η προστασία προσωπικών δεδομένων (GDPR), και η επεκτασιμότητα του

συστήματος. Οι λύσεις που προτάθηκαν για την αντιμετώπιση αυτών των ζητημάτων καθορίζουν και την τεχνολογική κατεύθυνση για τα επόμενα βήματα της ανάπτυξης.

Το MediBRAIN, όπως περιγράφηκε στην παρούσα φάση, παρουσιάζει σαφή πλεονεκτήματα σε σχέση με τις υπάρχουσες λύσεις, χάρη στη διασύνδεση προηγμένων αλγορίθμων μηχανικής μάθησης με αξιόπιστες πηγές δεδομένων και στη δυνατότητα ενσωμάτωσης αυτών των τεχνολογιών σε ένα φιλικό προς τον χρήστη περιβάλλον. Η ευελιξία που προσφέρει η αρχιτεκτονική του, σε συνδυασμό με τη συνεχή παρακολούθηση των διεθνών εξελίξεων, διαμορφώνει ένα ισχυρό θεμέλιο για την επιτυχή μετάβαση από τη θεωρητική διερεύνηση στην πρακτική εφαρμογή.

Εν κατακλείδι, το έργο MediBRAIN, όπως παρουσιάζεται στην έκθεση τεχνολογικής αριστείας, ενσωματώνει την καινοτομία με τον ρεαλισμό, διασφαλίζοντας ότι η τελική πλατφόρμα θα είναι όχι μόνο τεχνολογικά προηγμένη αλλά και λειτουργικά αποτελεσματική, προσφέροντας ουσιαστικό όφελος στην υγεία των ασθενών και στις διαδικασίες λήψης κλινικών αποφάσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] World Health Organization, “Classification of diabetes mellitus,” 2019.
- [2] P. Zimmet, K. G. M. M. Alberti, and J. Shaw, “Global and societal implications of the diabetes epidemic,” *Nature*, vol. 414, no. 6865, pp. 782–787, Dec. 2001, doi: 10.1038/414782A.
- [3] “IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas.” Accessed: Apr. 18, 2022. [Online]. Available: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- [4] C. Bommer *et al.*, “The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study,” *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, vol. 5, no. 6, pp. 423–430, June 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30097-9.
- [5] C. Bommer *et al.*, “Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030,” *Diabetes Care*, vol. 41, no. 5, pp. 963–970, May 2018, doi: 10.2337/dc17-1962.
- [6] WHO Global Report, “Global Report on Diabetes,” *Isbn*, vol. 978, p. 11, 2016.
- [7] A. Arredondo, E. Orozco, M. B. Duarte, S. M. Cuadra, A. L. Recamán, and A. Azar, “Economic Costs, from Individuals to Health Systems: Evidence from a Middle-Income Country,” *The Diabetes Textbook*, pp. 23–32, 2019, doi: 10.1007/978-3-030-11815-0_3.
- [8] C. E. Pinzón Flórez *et al.*, “Disponibilidad de indicadores para el seguimiento del alcance de la ‘Salud Universal’ en América Latina y el Caribe,” *Rev Panam Salud Publica*;39(6),jun. 2016, vol. 39, no. 6, pp. 330–370, 2016.
- [9] WHO, “Equity, social determinants and public health programmes / editors Erik Blas and Anand Sivasankara Kurup.” Accessed: Apr. 26, 2023. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44289>
- [10] H. Hashimoto, “Social Determinants of Health and Diabetes Outcomes,” in *The Diabetes Textbook*, Cham: Springer International Publishing, 2019, pp. 61–69. doi: 10.1007/978-3-030-11815-0_5.
- [11] F. Hill-Briggs *et al.*, “Social Determinants of Health and Diabetes: A Scientific Review,” *Diabetes Care*, vol. 44, no. 1, pp. 258–279, Jan. 2021, doi: 10.2337/dci20-0053.
- [12] “Fair Society Healthy Lives (The Marmot Review),” Institute of Health Equity. Accessed: Nov. 02, 2023. [Online]. Available:

- <https://www.instituteofhealthequity.org/resources-reports/fair-society-healthy-lives-the-marmot-review>
- [13] S. Oviedo, J. Vehí, R. Calm, and J. Armengol, "A review of personalized blood glucose prediction strategies for T1DM patients," *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, vol. 33, no. 6, p. e2833, June 2017, doi: 10.1002/cnm.2833.
 - [14] A. Boutayeb and A. Chetouani, "A critical review of mathematical models and data used in diabetology," *BioMedical Engineering OnLine*, vol. 5, no. 1, p. 43, Dec. 2006, doi: 10.1186/1475-925X-5-43.
 - [15] R. N. Bergman, D. T. Finegood, and M. Ader, "Assessment of insulin sensitivity in vivo," *Endocr Rev*, vol. 6, no. 1, pp. 45–86, 1985, doi: 10.1210/edrv-6-1-45.
 - [16] R. N. Bergman, "The Minimal Model of Glucose Regulation: A Biography," in *Mathematical Modeling in Nutrition and the Health Sciences*, J. A. Novotny, M. H. Green, and R. C. Boston, Eds., in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Boston, MA: Springer US, 2003, pp. 1–19. doi: 10.1007/978-1-4419-9019-8_1.
 - [17] R. N. Bergman and J. C. Lovejoy, Eds., *The Minimal Model Approach and Determinants of Glucose Tolerance*: v. 7, New ed. edition. Baton Rouge: Louisiana State University Press, 1997.
 - [18] G. Nucci and C. Cobelli, "Models of subcutaneous insulin kinetics. A critical review," *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 62, no. 3, pp. 249–257, July 2000, doi: 10.1016/s0169-2607(00)00071-7.
 - [19] J. Sundell and J. Knuuti, "Insulin and myocardial blood flow," *Cardiovascular Research*, vol. 57, no. 2, pp. 312–319, Feb. 2003, doi: 10.1016/S0008-6363(02)00718-6.
 - [20] A. Mari, "Mathematical modeling in glucose metabolism and insulin secretion," *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, vol. 5, no. 5, pp. 495–501, Sept. 2002, doi: 10.1097/00075197-200209000-00007.
 - [21] E. D. Lehmann and T. Deutsch, "Application of computers in diabetes care--a review. I. Computers for data collection and interpretation," *Med Inform (Lond)*, vol. 20, no. 4, pp. 281–302, 1995, doi: 10.3109/14639239509024284.
 - [22] R. S. Parker, F. J. Doyle, and N. A. Peppas, "The intravenous route to blood glucose control," *IEEE Eng Med Biol Mag*, vol. 20, no. 1, pp. 65–73, 2001, doi: 10.1109/51.897829.
 - [23] T. Koschinsky and L. Heinemann, "Sensors for glucose monitoring: technical and clinical aspects," *Diabetes Metab Res Rev*, vol. 17, no. 2, pp. 113–123, 2001, doi: 10.1002/dmrr.188.
 - [24] "Drug infusion control: An extended direct model reference adaptive control strategy - ProQuest." Accessed: Sept. 05, 2023. [Online]. Available: <https://www.proquest.com/openview/82b3b4a4c31d4c85585d518e37ad1599/1?pq-origsite=gscholar&cbl=18750&diss=y>
 - [25] A. Makroglou, J. Li, and Y. Kuang, "Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview," *Applied Numerical Mathematics*, vol. 56, no. 3, pp. 559–573, Mar. 2006, doi: 10.1016/j.apnum.2005.04.023.
 - [26] M. Kalergis, E. Grandpré, and C. Andersons, "The role of the glycemic index in the prevention and management of diabetes: A review and discussion," *Canadian Journal of Diabetes*, vol. 29, pp. 27–38, Jan. 2005.
 - [27] A. Boutayeb, "The double burden of communicable and non-communicable diseases in developing countries," *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 100, no. 3, pp. 191–199, Mar. 2006, doi: 10.1016/j.trstmh.2005.07.021.
 - [28] C. Cobelli and A. Mari, "Validation of mathematical models of complex endocrine-metabolic systems. A case study on a model of glucose regulation," *Med Biol Eng Comput*, vol. 21, no. 4, pp. 390–399, July 1983, doi: 10.1007/BF02442625.

- [29] C. Cobelli, G. Nucci, and S. Del Prato, "A physiological simulation model of the glucose-insulin system," in *Proceedings of the First Joint BMES/EMBS Conference. 1999 IEEE Engineering in Medicine and Biology 21st Annual Conference and the 1999 Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society (Cat. N, Oct. 1999, p. 999 vols.2-*. doi: 10.1109/IEMBS.1999.804153.
- [30] M. Derouich and A. Boutayeb, "The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin," *Journal of Biomechanics*, vol. 35, no. 7, pp. 911–917, July 2002, doi: 10.1016/S0021-9290(02)00055-6.
- [31] R. N. Bergman, "Pathogenesis and prediction of diabetes mellitus: lessons from integrative physiology," *Mt Sinai J Med*, vol. 69, no. 5, pp. 280–290, Oct. 2002.
- [32] A. De Gaetano and O. Arino, "Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test," *J Math Biol*, vol. 40, no. 2, pp. 136–168, Feb. 2000, doi: 10.1007/s002850050007.
- [33] A. De Gaetano and O. Arino, "A statistical approach to the determination of stability for dynamical systems modelling physiological processes," *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 31, no. 4, pp. 41–51, Feb. 2000, doi: 10.1016/S0895-7177(00)00020-0.
- [34] J. Li, Y. Kuang, and B. Li, "Analysis of IVGTT Glucose-Insulin Interaction Models with time delay," *Discrete and Continuous Dynamical Systems-series B - DISCRETE CONTIN DYN SYS-SER B*, vol. 1, Feb. 2001, doi: 10.3934/dcdsb.2001.1.103.
- [35] A. Mukhopadhyay, A. D. Gaetano, and O. Arino, "Modeling the intra-venous glucose tolerance test: A global study for a single-distributed-delay model," *DCDS-B*, vol. 4, no. 2, pp. 407–417, Jan. 2004, doi: 10.3934/dcdsb.2004.4.407.
- [36] Z.-H. Lam, K.-S. Hwang, J.-Y. Lee, J. G. Chase, and G. C. Wake, "Active insulin infusion using optimal and derivative-weighted control," *Med Eng Phys*, vol. 24, no. 10, pp. 663–672, Dec. 2002, doi: 10.1016/s1350-4533(02)00147-9.
- [37] C. Cobelli and K. Thomaseth, "Optimal input design for identification of compartmental models. Theory and application to a model of glucose kinetics," *Mathematical Biosciences*, vol. 77, no. 1, pp. 267–286, Dec. 1985, doi: 10.1016/0025-5564(85)90101-4.
- [38] C. Cobelli and K. Thomaseth, "The minimal model of glucose disappearance: optimal input studies," *Mathematical Biosciences*, vol. 83, no. 2, pp. 127–155, Apr. 1987, doi: 10.1016/0025-5564(87)90107-6.
- [39] C. Cobelli and K. Thomaseth, "On optimality of the impulse input for linear system identification," *Mathematical Biosciences*, vol. 89, no. 2, pp. 127–133, June 1988, doi: 10.1016/0025-5564(88)90094-6.
- [40] C. Cobelli and K. Thomaseth, "Optimal equidose inputs and role of measurement error for estimating the parameters of a compartmental model of glucose kinetics from continuous- and discrete-time optimal samples," *Mathematical Biosciences*, vol. 89, no. 2, pp. 135–147, June 1988, doi: 10.1016/0025-5564(88)90095-8.
- [41] C. D. Man, R. A. Rizza, and C. Cobelli, "Meal Simulation of Glucose-Insulin System," *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 54, no. 10, pp. 1–33, 2007.
- [42] R. Hovorka *et al.*, "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes," *Physiol Meas*, vol. 25, no. 4, pp. 905–920, Aug. 2004, doi: 10.1088/0967-3334/25/4/010.
- [43] M. E. Wilinska, L. J. Chassin, C. L. Acerini, J. M. Allen, D. B. Dunger, and R. Hovorka, "Simulation environment to evaluate closed-loop insulin delivery systems in type 1 diabetes," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 4, no. 1, pp. 132–144, Jan. 2010, doi: 10.1177/193229681000400117.
- [44] S. S. Kanderian, S. Weinzimer, G. Voskanyan, and G. M. Steil, "Identification of Intraday Metabolic Profiles during Closed-Loop Glucose Control in Individuals with Type 1 Diabetes," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 3, no. 5, pp. 1047–1057, Sept. 2009, doi: 10.1177/193229680900300508.

- [45] A. Z. Woldaregay *et al.*, “Data-driven modeling and prediction of blood glucose dynamics: Machine learning applications in type 1 diabetes,” *Artificial Intelligence in Medicine*, vol. 98, pp. 109–134, July 2019, doi: 10.1016/J.ARTMED.2019.07.007.
- [46] G. Sparacino, F. Zanderigo, S. Corazza, A. Maran, A. Facchinetti, and C. Cobelli, “Glucose concentration can be predicted ahead in time from continuous glucose monitoring sensor time-series,” *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 54, no. 5, pp. 931–937, May 2007, doi: 10.1109/TBME.2006.889774.
- [47] M. Frandes, B. Timar, R. Timar, and D. Lungeanu, “Chaotic time series prediction for glucose dynamics in type 1 diabetes mellitus using regime-switching models,” *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, Art. no. 1, July 2017, doi: 10.1038/s41598-017-06478-4.
- [48] J. Yang, L. Li, Y. Shi, and X. Xie, “An ARIMA Model With Adaptive Orders for Predicting Blood Glucose Concentrations and Hypoglycemia,” *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 23, no. 3, pp. 1251–1260, May 2019, doi: 10.1109/JBHI.2018.2840690.
- [49] X. Yu *et al.*, “Online Glucose Prediction Using Computationally Efficient Sparse Kernel Filtering Algorithms in Type-1 Diabetes,” *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, vol. 28, no. 1, pp. 3–15, Jan. 2020, doi: 10.1109/TCST.2018.2843785.
- [50] S. Faccioli, A. Facchinetti, G. Sparacino, G. Pillonetto, and S. Del Favero, “Linear Model Identification for Personalized Prediction and Control in Diabetes,” *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 69, no. 2, pp. 558–568, Feb. 2022, doi: 10.1109/TBME.2021.3101589.
- [51] E. I. Georga, V. C. Protopappas, D. Ardigò, D. Polyzos, and D. I. Fotiadis, “A glucose model based on support vector regression for the prediction of hypoglycemic events under free-living conditions,” *Diabetes Technol Ther*, vol. 15, no. 8, pp. 634–643, Aug. 2013, doi: 10.1089/dia.2012.0285.
- [52] C. Pérez-Gandía *et al.*, “Artificial Neural Network Algorithm for Online Glucose Prediction from Continuous Glucose Monitoring,” *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 12, no. 1, pp. 81–88, Jan. 2010, doi: 10.1089/dia.2009.0076.
- [53] F. D’Antoni, M. Merone, V. Piemonte, G. Iannello, and P. Soda, “Auto-Regressive Time Delayed jump neural network for blood glucose levels forecasting,” *Knowledge-Based Systems*, vol. 203, p. 106134, Sept. 2020, doi: 10.1016/j.knosys.2020.106134.
- [54] A. Aliberti *et al.*, “A Multi-Patient Data-Driven Approach to Blood Glucose Prediction,” *IEEE Access*, vol. 7, pp. 69311–69325, 2019, doi: 10.1109/ACCESS.2019.2919184.
- [55] J. Daniels, P. Herrero, and P. Georgiou, “A Multitask Learning Approach to Personalized Blood Glucose Prediction,” *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 26, no. 1, pp. 436–445, Jan. 2022, doi: 10.1109/JBHI.2021.3100558.
- [56] T. Zhu, L. Kuang, J. Daniels, P. Herrero, K. Li, and P. Georgiou, “IoMT-Enabled Real-Time Blood Glucose Prediction With Deep Learning and Edge Computing,” *IEEE Internet of Things Journal*, vol. 10, no. 5, pp. 3706–3719, Mar. 2023, doi: 10.1109/JIOT.2022.3143375.
- [57] F. Allam, Z. Nossai, H. Gomma, I. Ibrahim, and M. Abdelsalam, “A recurrent neural network approach for predicting glucose concentration in type-1 diabetic patients,” *IFIP Advances in Information and Communication Technology*, vol. 363 AICT, no. PART 1, pp. 254–259, 2011, doi: 10.1007/978-3-642-23957-1_29.
- [58] F. Allam, Z. Nossair, H. Gomma, I. Ibrahim, and M. Abd-el Salam, “Prediction of subcutaneous glucose concentration for type-1 diabetic patients using a feed forward neural network,” in *The 2011 International Conference on Computer Engineering & Systems*, IEEE, Nov. 2011, pp. 129–133. doi: 10.1109/ICCES.2011.6141026.
- [59] G. Baghdadi and A. M. Nasrabadi, “Controlling blood glucose levels in diabetics by neural network predictor,” *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2007, pp. 3216–3219, 2007, doi: 10.1109/IEMBS.2007.4353014.
- [60] R. Bunesco, N. Struble, C. Marling, J. Shubrook, and F. Schwartz, “Blood Glucose Level Prediction Using Physiological Models and Support Vector Regression,” in *2013*

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

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

- Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 2, no. 4, pp. 569–576, Dec. 2000, doi: 10.1089/15209150050501989.
- [88] S. G. Mougiakakou, A. Prountzou, D. Iliopoulou, K. S. Nikita, A. Vazeou, and C. S. Bartsocas, “Neural Network based Glucose - Insulin Metabolism Models for Children with Type 1 Diabetes,” in *2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, IEEE, Aug. 2006, pp. 3545–3548. doi: 10.1109/IEMBS.2006.260640.
 - [89] S. G. Mougiakakou, K. Prountzou, and K. S. Nikita, “A Real Time Simulation Model of Glucose-Insulin Metabolism for Type 1 Diabetes Patients,” in *2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*, IEEE, 2005, pp. 298–301. doi: 10.1109/IEMBS.2005.1616403.
 - [90] H. N. Mhaskar, S. V. Pereverzyev, and M. D. van der Walt, “A Deep Learning Approach to Diabetic Blood Glucose Prediction,” *Frontiers in Applied Mathematics and Statistics*, vol. 3, p. 14, July 2017, doi: 10.3389/fams.2017.00014.
 - [91] N. Mathiyazhagan and H. B. Schechter, “Soft computing approach for predictive blood glucose management using a fuzzy neural network,” in *2014 IEEE Conference on Norbert Wiener in the 21st Century (21CW)*, IEEE, June 2014, pp. 1–3. doi: 10.1109/NORBERT.2014.6893906.
 - [92] J. Li and C. Fernando, “Smartphone-based personalized blood glucose prediction,” *ICT Express*, vol. 2, no. 4, pp. 150–154, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.ict.2016.10.001.
 - [93] K. Eskaf, T. Ritchings, and O. Bedawy, “Online Prediction of Blood Glucose Levels using Genetic Algorithm,” in *Advances in Data Mining and Database Management - Biologically-Inspired Techniques for Knowledge Discovery and Data Mining*, IGI GLOBAL, 635241312000000000, pp. 299–310. doi: 10.4018/978-1-4666-6078-6.ch014.
 - [94] M. V. Jankovic, S. Mosimann, L. Bally, C. Stettler, and S. Mougiakakou, “Deep prediction model: The case of online adaptive prediction of subcutaneous glucose,” in *2016 13th Symposium on Neural Networks and Applications (NEUREL)*, IEEE, Nov. 2016, pp. 1–5. doi: 10.1109/NEUREL.2016.7800095.
 - [95] E. I. Georga, V. C. Protopappas, D. Polyzos, and D. I. Fotiadis, “Online prediction of glucose concentration in type 1 diabetes using extreme learning machines,” *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*, vol. 2015, pp. 3262–5, Nov. 2015, doi: 10.1109/EMBC.2015.7319088.
 - [96] E. I. Georga, V. C. Protopappas, D. Polyzos, and D. I. Fotiadis, “Evaluation of short-term predictors of glucose concentration in type 1 diabetes combining feature ranking with regression models,” *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 53, no. 12, pp. 1305–1318, Dec. 2015, doi: 10.1007/S11517-015-1263-1.
 - [97] E. I. Georga, V. C. Protopappas, D. Polyzos, and D. I. Fotiadis, “A predictive model of subcutaneous glucose concentration in type 1 diabetes based on Random Forests,” in *2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, IEEE, Aug. 2012, pp. 2889–2892. doi: 10.1109/EMBC.2012.6346567.
 - [98] E. I. Georga, V. C. Protopappas, D. Polyzos, and D. I. Fotiadis, “Predictive modeling of glucose metabolism using free-living data of type 1 diabetic patients,” in *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, IEEE, Aug. 2010, pp. 589–592. doi: 10.1109/IEMBS.2010.5626374.
 - [99] E. I. Georga, V. C. Protopappas, and D. Polyzos, “Prediction of glucose concentration in type 1 diabetic patients using support vector regression,” in *Proceedings of the 10th IEEE International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine*, IEEE, Nov. 2010, pp. 1–4. doi: 10.1109/ITAB.2010.5687764.
 - [100] E. I. Georga *et al.*, “Multivariate Prediction of Subcutaneous Glucose Concentration in Type 1 Diabetes Patients Based on Support Vector Regression,” *IEEE Journal of*

- Biomedical and Health Informatics*, vol. 17, no. 1, pp. 71–81, Jan. 2013, doi: 10.1109/TITB.2012.2219876.
- [101] J. Fernandez de Canete, S. Gonzalez-Perez, and J. C. Ramos-Diaz, “Artificial neural networks for closed loop control of in silico and ad hoc type 1 diabetes,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 106, no. 1, pp. 55–66, Apr. 2012, doi: 10.1016/j.cmpb.2011.11.006.
 - [102] H. B. Ahmed and A. Serener, “Effects of External Factors in CGM Sensor Glucose Concentration Prediction,” *Procedia Computer Science*, vol. 102, pp. 623–629, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.procs.2016.09.452.
 - [103] J. J. Valletta, A. J. Chipperfield, and C. D. Byrne, “Gaussian process modelling of blood glucose response to free-living physical activity data in people with type 1 diabetes,” in *2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, IEEE, Sept. 2009, pp. 4913–4916. doi: 10.1109/IEMBS.2009.5332466.
 - [104] R. H. Botwey, E. Daskalaki, P. Diem, and S. G. Mougiakakou, “Multi-model data fusion to improve an early warning system for hypo-/hyperglycemic events,” in *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, IEEE, Aug. 2014, pp. 4843–4846. doi: 10.1109/EMBC.2014.6944708.
 - [105] E. Daskalaki, K. Nørgaard, T. Züger, A. Prountzou, P. Diem, and S. Mougiakakou, “An Early Warning System for Hypoglycemic/Hyperglycemic Events Based on Fusion of Adaptive Prediction Models,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 7, no. 3, pp. 689–698, May 2013, doi: 10.1177/193229681300700314.
 - [106] J. I. Hidalgo, J. M. Colmenar, G. Kronberger, S. M. Winkler, O. Garnica, and J. Lanchares, “Data Based Prediction of Blood Glucose Concentrations Using Evolutionary Methods,” *Journal of Medical Systems*, vol. 41, no. 9, pp. 1–20, Sept. 2017, doi: 10.1007/S10916-017-0788-2/METRCS.
 - [107] I. Contreras, S. Oviedo, M. Vettoretti, R. Visentin, and J. Vehí, “Personalized blood glucose prediction: A hybrid approach using grammatical evolution and physiological models,” *PLOS ONE*, vol. 12, no. 11, p. e0187754, Nov. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0187754.
 - [108] I. Contreras and J. Vehí, “Mid-Term prediction of blood glucose from continuous glucose sensors, meal information and administered insulin,” *IFMBE Proceedings*, vol. 57, pp. 1131–1137, 2016, doi: 10.1007/978-3-319-32703-7_222/COVER.
 - [109] M. Frandes, B. Timar, and D. Lungeanu, “A Risk Based Neural Network Approach for Predictive Modeling of Blood Glucose Dynamics,” *Studies in Health Technology and Informatics*, vol. 228, pp. 577–581, 2016, doi: 10.3233/978-1-61499-678-1-577.
 - [110] A. Y. Alanis, E. N. Sanchez, E. Ruiz-Velazquez, and B. S. Leon, “Neural model of blood glucose level for Type 1 Diabetes Mellitus Patients,” in *The 2011 International Joint Conference on Neural Networks*, IEEE, July 2011, pp. 2018–2023. doi: 10.1109/IJCNN.2011.6033474.
 - [111] T. Briegel and V. Tresp, “A Nonlinear State Space Model for the Blood Glucose Metabolism of a Diabetic (Ein nichtlineares Zustandsraummodell für den Blutglukosemetabolismus eines Diabetikers),” *auto*, vol. 50, no. 5, p. 228, May 2002, doi: 10.1524/auto.2002.50.5.228.
 - [112] E. I. Georga, V. C. Protopappas, and D. I. Fotiadis, “Predictive metabolic modeling for type 1 diabetes using free-living data on mobile devices,” *Lecture Notes of the Institute for Computer Sciences, Social-Informatics and Telecommunications Engineering*, vol. 55 LNICST, pp. 187–193, 2011, doi: 10.1007/978-3-642-20865-2_24/COVER.
 - [113] J. I. Hidalgo *et al.*, “Modeling glycemia in humans by means of Grammatical Evolution,” *Applied Soft Computing*, vol. 20, pp. 40–53, July 2014, doi: 10.1016/j.asoc.2013.11.006.
 - [114] J. I. Hidalgo *et al.*, “Clarke and parkes error grid analysis of diabetic glucose models obtained with evolutionary computation,” in *Proceedings of the Companion Publication*

- of the 2014 Annual Conference on Genetic and Evolutionary Computation, New York, NY, USA: ACM, July 2014, pp. 1305–1312. doi: 10.1145/2598394.2609856.
- [115] S. Mirshekarian, R. Bunescu, C. Marling, and F. Schwartz, “Using LSTMs to learn physiological models of blood glucose behavior,” in *2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, IEEE, July 2017, pp. 2887–2891. doi: 10.1109/EMBC.2017.8037460.
 - [116] E. Ruiz-Velazquez, A. Y. Alanis, R. Femat, and G. Quiroz, “Neural modeling of the blood glucose level for Type 1 Diabetes Mellitus patients,” *2011 IEEE International Conference on Automation Science and Engineering*, pp. 696–701, Aug. 2011, doi: 10.1109/CASE.2011.6042485.
 - [117] T. Hamdi, J. Ben Ali, V. Di Costanzo, F. Fnaiech, E. Moreau, and J.-M. Ginoux, “Accurate prediction of continuous blood glucose based on support vector regression and differential evolution algorithm,” *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, vol. 38, no. 2, pp. 362–372, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.bbe.2018.02.005.
 - [118] J. Ben Ali, T. Hamdi, N. Fnaiech, V. Di Costanzo, F. Fnaiech, and J. M. Ginoux, “Continuous blood glucose level prediction of Type 1 Diabetes based on Artificial Neural Network,” *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, vol. 38, no. 4, pp. 828–840, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.bbe.2018.06.005.
 - [119] N. F. Noy and D. L. McGuinness, “Ontology Development 101: A Guide to Creating Your First Ontology,” *Stanford Knowledge Systems Laboratory*, p. 25, 2001, doi: 10.1016/j.artmed.2004.01.014.
 - [120] T. R. Gruber, “A translation approach to portable ontology specifications,” *Knowledge Acquisition*, 1993, doi: 10.1006/knac.1993.1008.
 - [121] Dan Brickley and R.V. Guha, “resource description framework (rdf) schema specification 1.0,” W3C.
 - [122] O. Lassila, F. van Harmelen, I. Horrocks, J. Hendler, and D. McGuinness, “The DARPA agent markup language,” *Ieee*, 2000.
 - [123] K. Price, C. and Spackman, “SNOMED clinical terms,” *BJHC&IM-British Journal of Healthcare Computing & Information Management*, vol. 17, no. 3, pp. 27–31, 2000.
 - [124] B. L. Humphreys and D. A. Lindberg, “The UMLS project: making the conceptual connection between users and the information they need.,” *Bulletin of the Medical Library Association*, 1993.
 - [125] D. Bender and K. Sartipi, “HL7 FHIR: An Agile and RESTful Approach to Healthcare Information Exchange,” pp. 1–6, 2015, doi: 10.1109/CBMS.2013.6627810.
 - [126] R. T. Fielding, “Architectural Styles and the Design of Network-based Software Architectures,” *Building*, vol. 54, p. 162, 2000, doi: 10.1.1.91.2433.
 - [127] ISO, “ISO/TR 14292:2012(en), Health informatics — Personal health records — Definition, scope and context.” Accessed: June 07, 2018. [Online]. Available: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:tr:14292:ed-1:v1:en>
 - [128] F. Markle, “The personal health working group final report 2003,” *Connecting for Health*, 2003.
 - [129] A. Roehrs, C. A. da Costa, R. da R. Righi, and K. S. F. de Oliveira, “Personal Health Records: A Systematic Literature Review,” *Journal of Medical Internet Research*, vol. 19, no. 1, p. e13, Jan. 2017, doi: 10.2196/jmir.5876.
 - [130] S. Pitoglou, V. Kostalas, A. Paidi, A. Anastasiou, and D. Koutsouris, “The CO.R.E. Project. An Integrated Security Approach to Self-Monitoring and Medical Record Keeping,” *International Journal of Computers in Clinical Practice*, vol. 4, no. 1, pp. 1–8, 2019, doi: 10.4018/IJCCP.2019010101.
 - [131] M. Jones, J. Bradley, and N. Sakimura, “JSON Web Token (JWT),” May 2015. doi: 10.17487/RFC7519.

- [132] Y. He and J. F. Naughton, “Anonymization of set-valued data via top-down, local generalization,” *Proceedings of the VLDB Endowment*, vol. 2, no. 1, pp. 934–945, Aug. 2009, doi: 10.14778/1687627.1687733.
- [133] D. Patil, R. K. Mohapatra, and K. S. Babu, “Evaluation of generalization based K-anonymization algorithms,” in *2017 Third International Conference on Sensing, Signal Processing and Security (ICSSS)*, IEEE, May 2017, pp. 171–175. doi: 10.1109/SSPS.2017.8071586.
- [134] P. Samarati and L. Sweeney, “Protecting Privacy when Disclosing Information: k-Anonymity and its Enforcement Through Generalization and Suppression,” *Proceedings of the IEEE Symposium on Research in Security and Privacy*, pp. 384–393, 1998, doi: 10.1145/1150402.1150499.
- [135] A. Machanavajjhala, D. Kifer, J. Gehrke, and M. Venkatasubramanian, “ ℓ -diversity: Privacy beyond k-anonymity,” *ACM Transactions on Knowledge Discovery from Data*, vol. 1, no. 1, Mar. 2007, doi: 10.1145/1217299.1217302.