

Modelos basados en redes neuronales artificiales para la generación y predicción de series temporales de glucosa

R. González-Domínguez ¹, D. Chushig-Muzo ¹, C. Soguero-Ruíz ¹,

¹ Departamento de Teoría de la Señal y las Comunicaciones y Sistemas Telemáticos, Universidad Rey Juan Carlos
r.gonzalezdo.2019@alumnos.urjc.es, {david.chushig,cristina.soguero}@urjc.es

Resumen

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica en constante aumento. Según la Organización Mundial de la Salud, el número de personas con DM aumentó de 108 millones en 1980 a 463 millones en 2023, y se estima 700 millones de nuevos casos en 2045. El uso de dispositivos medidores continuos de glucosa (CGM, del inglés Continuous Glucose Monitoring) ha permitido un mejor control de los niveles de glucosa en personas con DM. Este trabajo tiene dos objetivos principales. Primero, validar la efectividad de modelos basados en redes neuronales (ANN, del inglés Artificial Neural Networks) para la generación de series temporales sintéticas de glucosa, específicamente, Conditional Probabilistic Auto-Regressive (CPAR) y DoppelGANger (DGAN). Segundo, evaluar tres modelos novedosos de ANNs para predecir valores de glucosa en diferentes ventanas temporales, en particular Neural Basis Expansion Analysis Time Series Forecasting (N-BEATS), Temporal Convolutional Network (TCN) y Neural Hierarchical interpolation for Time Series (N-HITS). Los experimentos fueron realizados considerando datos de glucosa de CGM de un paciente diabético real. Los resultados indican que los valores de glucosa creados con DGAN son más similares a los generados por CPAR, siendo más preciso y robusto. En la estimación de valores de glucosa, N-HITS presenta un rendimiento superior tanto en ventanas cortas como largas, alcanzado un MSE=119.6961 y MRAE=0.0803 en una ventana de predicción de 8 horas. Este modelo representa un avance en la predicción de valores de glucosa, ayudando en la prevención de episodios de hipoglucemia e hiperglucemia.

1. Introducción

Las enfermedades crónicas (ECs) suponen un gran desafío sanitario y socioeconómico a nivel mundial. Las ECs se caracterizan por un progreso lento y prolongado y según cifras de la Organización Mundial de la Salud son la causa del 71 % del número total de muertes cada año globalmente [1]. La diabetes tipo 1 (DT1) es una de las ECs más prevalentes, con una frecuencia de 5,9 por 10.000 personas globalmente [2]. La DT1 aumenta la concentración de glucosa en sangre causado por la destrucción de las células beta en el páncreas, conduciendo a una caída en la producción de insulina [2]. Para su control, los pacientes con DT1 requieren terapia con insulina exógena y un control continuo de glucosa.

Debido a los avances tecnológicos y recursos invertidos en investigación clínica han surgido los dispositivos Continuous Glucose Monitoring (CGM), los cuales permiten un control continuo de glucosa, y permitiendo prevenir episodios de hipoglucemia/hiperglucemia [3]. Dada la gran cantidad de datos que proporcionan los dispositivos CGM, en los últimos años, ha habido un au-

mento significativo de estudios en el ámbito de la salud que emplean modelos de aprendizaje automático (ML, del inglés Machine Learning) y modelos basados en Redes Neuronales Artificiales (ANN, del inglés Artificial Neural Networks). A pesar de los beneficios de estos modelos, en la investigación clínica la disponibilidad de datos está sujeta a diversas regulaciones y aprobaciones por diversos comités éticos. Esto restringe sustancialmente el acceso a datos clínicos y obstaculiza el desarrollo de sistemas predictivos y de apoyo a la toma de decisiones clínicas. La generación de datos sintéticos es clave para abordar estos retos, y fomentar nuevas líneas de investigación. En los últimos años, los modelos basados en redes generativas adversarias (GANs, del inglés Generative Adversarial Networks) han demostrado ser eficientes para generar datos sintéticos, especialmente en aplicaciones de visión por computadora [4]. Varios autores han explorado el uso de GANs en el ámbito clínico [4], sin embargo pocos trabajos han propuesto GANs para generar series temporales sintéticas.

Este trabajo tiene un doble objetivo. Primero, evaluar dos modelos de generación de series temporales basados en ANNs para crear datos de glucosa asociados con pacientes diagnosticados con DT1. Específicamente Conditional Probabilistic Auto-Regressive model (CPAR) y DoppelGANger (DGAN) son considerados. Segundo, analizar la efectividad de modelos basados en ANNs para la predicción de valores de glucosa en diferentes ventanas temporales. En concreto, se consideraron tres modelos, Neural Basis Expansion Analysis Time Series Forecasting (N-BEATS), Temporal Convolutional Network (TCN) y Neural Hierarchical interpolation for Time Series (N-HITS).

2. Materiales y métodos

En esta sección se describe la base de datos, y los modelos para la generación de series temporales sintéticas y predicción de valores de glucosa en ventanas temporales.

2.1. Base de datos

La base de datos que se ha utilizado para el desarrollo de este trabajo ha sido proporcionada por un paciente anónimo con DT1 y usando el dispositivo CGM Abbott FreeStyle Libre. Los valores fueron recopilados entre el 25/12/2019 y el 31/12/2021, con una frecuencia de muestreo regular de 5 minutos. A esta frecuencia de muestreo, en 24 horas un total de 288 registros de glucosa se recopilaron. La base de datos cuenta con un total de 191,156 registros, y los valores de glucosa se

encuentran en el intervalo [12-400] mg/dL.

2.2. Modelos de generación de series temporales sintéticas

Los modelos de generación de secuencias temporales considerados en este trabajo son CPAR y DGAN. CPAR es un modelo autoregresivo probabilístico y condicional diseñado para modelar datos multi-secuenciales [5], basado en ANNs que estima los parámetros para crear cada elemento de cada secuencia, y actualiza la red con las estimaciones [5]. Por otro lado, DGAN es un modelo tipo GAN [6] que genera muestras en bloque, reduciendo así el coste computacional y la probabilidad de que el modelo «aprenda» datos [6]. DGAN utiliza tres redes generadoras (RG) para crear datos [6]: (i) una RG para crear atributos estáticos; (ii) una RG para generar el mínimo y el máximo de cada serie temporal; y (iii) una red recurrente que usa los datos generados por las dos redes anteriores para generar mediciones. Un red discriminadora distingue entre valores reales y sintéticos.

Para evaluar la similitud estadística y temporal de los datos temporales sintéticos generados por CPAR y DGAN se han considerado las siguientes métricas: divergencia de Jensen-Shannon (JSD) [7], test de Kolmogorov-Smirnov [7], y *Dynamic Time Warping* (DTW) [7]. JSD mide la similitud entre la *probability density function* (PDF) de la serie temporal real y la PDF de la serie sintética. Valores cercanos a 0 en JSD indica que las PDFs comparadas son más similares. El test de Kolmogorov-Smirnov es una prueba no paramétrica que determina si dos PDFs son similares cuando se cumple la hipótesis nula \mathcal{H}_0 , es decir cuando $p_{value} < 0.05$. DTW es una medida de similitud que encuentra una alineación óptima entre dos series temporales y minimiza los efectos del desplazamiento en el tiempo al permitir la transformación elástica de las series temporales para detectar similitudes. Valores más bajos en DTW indican series temporales más similares [7].

2.3. Modelos neuronales para estimación de valores de glucosa en diferentes ventanas temporales

En este trabajo, se usan los modelos N-BEATS, TCN, y N-HITS para la predicción de valores de glucosa. N-BEATS es un modelo neuronal basado en el perceptrón multicapa con enlaces residuales, y utiliza una técnica llamada expansión de bases (del inglés, *basis expansion*) para descomponer la serie temporal original en componentes (más) básicos [8]. El modelo está formado por diferentes *stacks*, y cada uno de ellos realiza una predicción parcial. La estimación final es obtenida como una combinación lineal de las predicciones parciales realizada por los *stacks* [8].

TCN, una variante de una red neuronal convolucional, utiliza una combinación de ANNs profundas con capas residuales y se compone de capas convolucionales dilatadas con la misma longitud de entrada y de salida [9]. N-HITS es una extensión del modelo N-BEATS que mejora la precisión en las predicciones y reduce el coste compu-

tacional para el entrenamiento de la red [10]. Esto se logra mediante un muestreo de la serie temporal a diferentes tasas. De esta forma, el modelo aprende tanto a corto como a largo plazo en la serie temporal, y al generar las predicciones, combina las estimaciones realizadas a diferentes escalas de tiempo, proceso denominado interpolación jerárquica [10].

3. Resultados

En esta sección se presentan los resultados de la evaluación de los modelos generativos de series temporales sintéticas, y los resultados de los modelos usados para la predicción de valores de glucosa.

3.1. Evaluación de series temporales sintéticas

En este trabajo, se optó por generar 5 series temporales sintéticas utilizando los modelos CPAR y DGAN. Cada una de las series temporales representa los datos de glucosa de un paciente sintético. Este enfoque permite comparar el rendimiento de los modelos de generación de datos para diferentes pacientes sintéticos. En la Figura 1 se muestran los valores de JSD entre la PDF de los datos de glucosa reales y la PDF de los valores de glucosa sintéticos generados con CPAR y DGAN para 5 series temporales sintéticas. Tanto con DGAN como con CPAR, se obtuvo $p_{value} < 0.05$ en todos los casos, por lo tanto se acepta la hipótesis nula \mathcal{H}_0 , es decir, ambas distribuciones son estadísticamente similares.

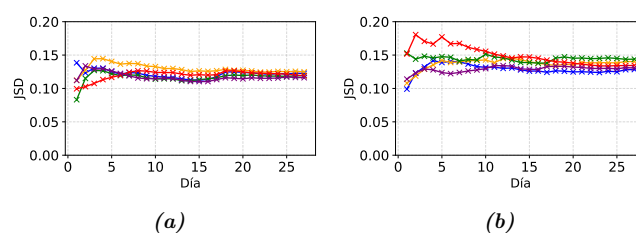


Figura 1: JSD entre los valores reales y sintéticos de glucosa generados con: (a) DGAN; y (b) CPAR para 5 pacientes sintéticos. JSD para cada paciente sintético es representado por un color distinto.

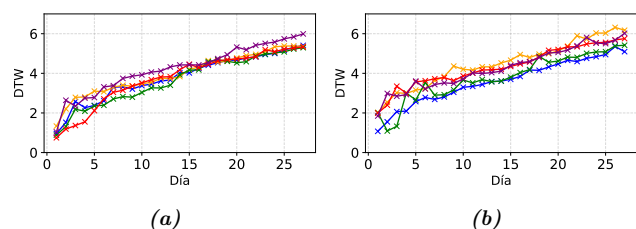


Figura 2: DTW entre la serie temporal real y varias series temporales sintéticas de glucosa generadas con (a) DGAN; y (b) CPAR para 5 pacientes sintéticos. DTW para cada paciente sintético se representa por un color distinto.

Para evaluar la similitud temporal entre series reales y sintéticas, se usa DTW. En la Figura 2 se representan

los valores de DTW obtenidos entre [1 – 28] días entre la serie temporal real y diferentes series temporales sintéticas. Los valores de DTW entre la serie real y cada una de las sintéticas generadas con DGAN, son similares a los valores de DTW obtenidos entre la serie real y cada una de las series sintéticas generadas con CPAR (véase Figura 2 (a) y Figura 2 (b), respectivamente).

3.2. Estimación de valores de glucosa

En esta sección se muestran los resultados obtenidos en la predicción de valores de glucosa usando una serie temporal real/sintética y en diferentes ventanas temporales (entre 1 y 8 horas). DGAN se seleccionó para generar series temporales sintéticas para su uso en la predicción de niveles de glucosa debido a que las secuencias generadas por este modelo exhibieron una mayor similitud con la serie temporal real tanto en términos estadísticos como temporales. Para evaluar los errores entre valores estimados y reales/sintéticos, tres figuras de mérito son consideradas: *Mean Square Error* (MSE), *Mean Absolute Error* (MAE) y *Mean Relative Absolute Error* (MRAE). En la Tabla 1 se muestran los errores obtenidos usando la serie real de glucosa. Como se observa, el modelo N-HITS muestra valores más bajos de MSE, MAE y MRAE (indicando menor error entre valores reales y estimados) que los modelos N-BEATS y TCN. En general, se observa que N-HITS presenta un mejor rendimiento en la predicción de valores de glucosa a corto (2 horas) y largo plazo (8 horas) en comparación con N-BEATS y TCN. Además, en la Tabla 1, se observa que los errores se van estabilizando a partir de una ventana de estimación superior a 4 horas, en particular, en N-HITS con valores de MAE y MRAE en 9 y 0.08, respectivamente.

En la Tabla 2, se muestran los errores calculados para cada uno de los modelos al considerar series temporales sintéticas generadas por el modelo DGAN. Se observa que N-BEATS demuestra un desempeño superior a los modelos TCN y N-HITS. Este hecho se fundamenta en los valores más reducidos de MSE, MAE y MRAE que presenta N-BEATS en relación con los otros modelos. En consecuencia, las estimaciones efectuadas por N-BEATS se asemejan de manera más precisa a los valores reales en comparación con las realizadas por TCN y N-HITS. Este resultado se manifiesta tanto en el corto plazo (2 horas) como en el largo plazo (8 horas), destacando el rendimiento de N-BEATS en la tarea de estimación de los niveles de glucosa en series temporales sintéticas. Es notable observar que en general los valores MSE, MAE, MRAE de la Tabla 2 son más bajos que aquellos de la Tabla 1. Los errores bajos en la estimación de valores de glucosa considerando una serie temporal sintética puede atribuirse principalmente a dos factores clave: la diferencia en complejidad y estructura de los datos, ya que las series temporales reales son más complejas, y la capacidad de los modelos de generación para generar datos, esto es, que la serie temporal sintética presentará una dispersión de los valores más baja.

	# registros	horas	MSE	MAE	MRAE
N-BEATS	12	1	124.9874	9.7183	0.0692
	24	2	84.2873	7.3130	0.0575
	36	3	356.4476	14.4105	0.1188
	48	4	505.4650	17.6894	0.1415
	60	5	430.7703	16.1206	0.1333
	72	6	402.0386	15.6217	0.1304
	84	7	366.8289	14.8233	0.1241
	96	8	332.4179	13.9128	0.1177
TCN	12	1	223.8272	12.0284	0.0848
	24	2	261.6353	13.3752	0.1099
	36	3	228.5306	12.3896	0.1027
	48	4	261.5450	12.7865	0.1037
	60	5	338.6953	14.4211	0.1248
	72	6	399.0167	16.1448	0.1433
	84	7	394.1630	16.1751	0.1431
	96	8	456.9607	17.5650	0.1582
N-HITS	12	1	36.5229	4.9912	0.0358
	24	2	185.4154	11.3488	0.0975
	36	3	208.3286	12.6056	0.1086
	48	4	167.7309	10.7605	0.0920
	60	5	148.3569	10.1516	0.0891
	72	6	135.4272	9.8014	0.0871
	84	7	119.6961	9.0580	0.0803
	96	8	120.7340	9.3044	0.0836

Tabla 1: MSE, MAE y MRAE obtenidos en diferentes ventanas temporales con series reales y N-BEATS, TCN y N-HITS.

	# registros	horas	MSE	MAE	MRAE
N-BEATS	12	1	122.5669	10.1645	0.0822
	24	2	121.1597	10.4836	0.1004
	36	3	95.1802	8.9203	0.0845
	48	4	76.7281	7.6896	0.0723
	60	5	65.4508	6.9769	0.0654
	72	6	71.5129	7.3118	0.0674
	84	7	107.6973	8.7441	0.0770
	96	8	129.2838	9.6986	0.0831
TCN	12	1	21.0726	3.8437	0.0313
	24	2	527.6457	17.9045	0.1911
	36	3	428.7735	16.9001	0.1732
	48	4	377.9128	16.4019	0.1638
	60	5	355.6582	16.3111	0.1600
	72	6	324.7853	15.6948	0.1518
	84	7	279.6863	13.8375	0.1331
	96	8	247.994498	12.6238	0.1204
N-HITS	12	1	155.4497	11.3777	0.0924
	24	2	193.6046	13.0341	0.1268
	36	3	163.3128	11.7534	0.1125
	48	4	124.2231	9.3359	0.0891
	60	5	133.2131	9.7672	0.0922
	72	6	160.2911	10.9086	0.1011
	84	7	150.6879	10.4639	0.0953
	96	8	150.5175	10.5298	0.0942

Tabla 2: MSE, MAE y MRAE obtenidos en diferentes ventanas temporales con series sintéticas generadas con DGAN y N-BEATS, TCN y N-HITS.

En la Figura 3 (a) se muestra la evolución temporal de

glucosa del conjunto de train, test y predicciones realizadas por el modelo N-HITS en una ventana temporal de 8 horas y considerando una serie temporal real. Se muestran las predicciones obtenidas en una ventana temporal DE larga duración (8 horas) para mostrar el potencial del método propuesto a largo plazo. A continuación, en la Figura 3 (b) se presenta el *Clarke Error Grid* (CEG) para una ventana temporal de 8 horas, usando de nuevo el modelo N-HITS y una serie temporal real. Se aprecia que todas las diferencias entre los valores reales de glucosa y estimados se encuentran en la zona A, es decir, es clínicamente aceptable. En la Figura 3 (c) se representa la evolución temporal de glucosa del conjunto de train, test y predicciones realizadas por el modelo N-HITS en una ventana temporal de 8 horas y considerando una serie temporal sintética generada con DGAN. De la misma manera, en la Figura 3 (d) se representa el CEG para una ventana temporal de 8 horas, empleando el modelo N-HITS y considerando una serie temporal sintética generada con DGAN. En este caso también se encuentran en la zona A todas las diferencias entre los valores reales de glucosa y los estimados por el modelo N-HITS.

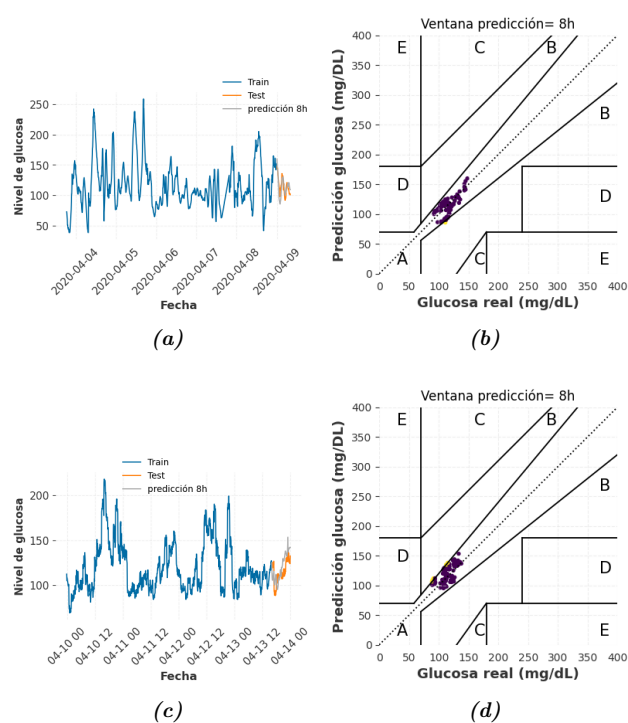


Figura 3: Evolución temporal de valores de glucosa (train, test) y predicciones obtenidos en una ventana temporal de 8 horas por N-HITS usando serie (a) real y (c) sintética generada con DGAN. CEG para predicciones de N-HITS (en 8 horas) usando serie (b) real y (d) sintética generada con DGAN.

4. Discusión y conclusiones

En este trabajo se evaluaron diferentes modelos basados en ANNs para la generación de series temporales sintéticas y para la predicción de valores de glucosa en diferentes ventanas temporales. Tras una evaluación mi-

nuciosa de los modelos de generación de series temporales, CPAR y DGAN, se observó que las series temporales sintéticas creadas con DGAN tienen mejor calidad que CPAR, en términos de similitud estadística (JSD, test de Kolmogorov-Smirnov) y temporal (DTW). Sin embargo, es conveniente señalar que DGAN no logra capturar y «aprender» valores de glucosa bajos en torno 40-60 mg/dl. Referente a modelos de predicción, tras una comparación exhaustiva entre los modelos N-BEATS, TCN y N-HITS en cuanto a su capacidad predictiva, se concluye que N-HITS es más robusto para predecir en ventanas de larga duración (8 horas). Además, alcanza valores más bajos en MSE, MAE y MRAE. El análisis comparativo de modelos de ANN para la predicción de valores de glucosa en diferentes ventanas temporales demuestra la robustez y capacidad predictiva de estos modelos, y pueden llegar a desempeñar un papel esencial en la generación de alarmas en situaciones de hipoglucemia e hiperglucemia. Su adopción e integración permitirían prevenir complicaciones relacionadas con los niveles de glucosa, mejorando el control de glucosa y mejorando sustancialmente la calidad de vida de los pacientes con diabetes.

Referencias

- [1] Aida Budreviciute and et al. Management and prevention strategies for non-communicable diseases (ncds) and their risk factors. *Frontiers in Public Health*, 8:788, 2020.
- [2] Majid Mobasseri et al. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promotion Perspectives*, 10(2):98, 2020.
- [3] David Slattery et al. Clinical use of continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 19(S2):S-55, 2017.
- [4] Xin Yi et al. Generative adversarial network in medical imaging: A review. *Medical Image Analysis*, 58:101552, 2019.
- [5] Kevin Zhang et al. Sequential models in the synthetic data vault. *arXiv preprint arXiv:2207.14406*, 2022.
- [6] Zinan Lin, Alankar Jain, Chen Wang, Giulia Fanti, and Vyas Sekar. Generating high-fidelity, synthetic time series datasets with doppelganger. *arXiv preprint arXiv:1909.13403*, 2019.
- [7] Mikel Hernandez and et al. Synthetic data generation for tabular health records: A systematic review. *Neurocomputing*, 493:28–45, 2022.
- [8] Boris N Oreshkin and et al. N-BEATS: Neural basis expansion analysis for interpretable time series forecasting. In *International Conference on Learning Representations 2020*, Addis Ababa, Ethiopia, 2020.
- [9] Shaojie Bai et al. An empirical evaluation of generic convolutional and recurrent networks for sequence modeling. *arXiv preprint arXiv:1803.01271*, 2018.
- [10] Cristian Challu and et al. Nhits: Neural hierarchical interpolation for time series forecasting. In *Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence*, volume 37, pages 6989–6997, 2023.