



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA  
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

Corso di Laurea Magistrale in Bioingegneria

# **CLASSIFICAZIONE DELLA QUALITÀ DEL CONTROLLO GLICEMICO IN SOGGETTI AFFETTI DA DIABETE DI TIPO 1**

**Relatore:** Prof. Giovanni Sparacino

**Correlatore:** Dr. Andrea Facchinetti

**Correlatore:** Ing. Chiara Fabris

**Laureanda:** Vera Bettinardi

Anno Accademico 2014-2015



*Non c'è nulla di più meraviglioso che svegliarsi alla mattina  
sapendo di essere amata. Ma di un Amore incondizionato,  
forte, anzi fortissimo, che supera il tempo e lo spazio.  
E non c'è gioia più grande per me di poter ricambiare  
un tale Amore.*

*Grazie Signore per questo dono a me così caro e prezioso:  
la mia Famiglia.*

*A mio papà, l'Uomo della mia vita.*

*A mia mamma, la mia più grande maestra di Vita.*

*A Guido e Fiorella, per me non zii, ma genitori.*

*A Valentina, che chiamare Sorella è ancora riduttivo.*

*A Ginevra, il faro più luminoso nelle notti di tempesta.*

*Alle mie zie Pucci e Raffa, due madrine uniche e irripetibili.*

*Ai miei zii Tiziano, Giulio e Raffaele, che hanno sempre un sorriso per me.*

*Ai miei nonni, Maria, Gigi e Lina, dai dolcissimi sguardi e il buon cuore.*

*E naturalmente*

*A Mattia, entrato in punta dei piedi, oggi parte irrinunciabile della mia vita.*



# Indice

|                                                                            |          |
|----------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Sommario</b>                                                            | <b>1</b> |
| <br>                                                                       |          |
| <b>1. Diabete e monitoraggio della glicemia</b>                            |          |
| 1.1 Fisiopatologia del diabete                                             | 3        |
| 1.1.1 Tipi di diabete                                                      | 5        |
| 1.1.2 Il pre-diabete                                                       | 6        |
| 1.1.3 Complicanze indotte dal diabete                                      | 7        |
| 1.2 Tecnologie per il monitoraggio del diabete                             | 9        |
| 1.2.1 Self-Monitoring Blood Glucose (SMBG)                                 | 10       |
| 1.2.2 Continuous Glucose Monitoring (CGM)                                  | 12       |
| 1.3 Conclusioni                                                            | 16       |
| <br>                                                                       |          |
| <b>2. Concetto di variabilità glicemica e indicatori per la sua misura</b> |          |
| 2.1 L'importanza della variabilità glicemica                               | 17       |
| 2.2 Indici di letteratura di variabilità                                   | 20       |
| 2.3 Indicatori di rischio                                                  | 23       |
| 2.3.1 Trasformazione della scala glicemica                                 | 23       |
| 2.3.2 Indicatori di Rischio Statico                                        | 25       |
| 2.3.3 Definizione della Funzione di Rischio Dinamico                       | 27       |
| 2.3.4 Indicatori di Rischio Dinamico                                       | 31       |
| 2.4 Scopo della tesi                                                       | 36       |

|           |                                                                                          |    |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>3.</b> | <b>Database</b>                                                                          |    |
| 3.1       | Descrizione dei dati                                                                     | 38 |
| 3.2       | Classificazione dei soggetti da parte del medico                                         | 39 |
| <br>      |                                                                                          |    |
| <b>4.</b> | <b>Approccio alla classificazione della qualità del controllo glicemico</b>              |    |
| 4.1       | Approccio alla classificazione da indici SR                                              | 46 |
| 4.2       | Approccio alla classificazione da indici DR                                              | 50 |
| <br>      |                                                                                          |    |
| <b>5.</b> | <b>Sviluppo di un classificatore della qualità del controllo glicemico basato sul DR</b> |    |
| 5.1       | Progetto del classificatore                                                              | 56 |
| 5.1.1     | Definizione delle soglie di rischio                                                      | 57 |
| 5.1.2     | Mappe a colori                                                                           | 61 |
| 5.1.3     | Struttura interna del classificatore                                                     | 64 |
| 5.1.4     | Scelta dei parametri                                                                     | 66 |
| 5.2       | Ottimizzazione dei parametri: training e testing set                                     | 66 |
| <br>      |                                                                                          |    |
| <b>6.</b> | <b>Risultati della classificazione</b>                                                   |    |
| 6.1       | Implementazione sui dati a disposizione                                                  | 69 |
| 6.2       | Soggetti dubbi                                                                           | 73 |
| 6.3       | Confronto con classificatore CGM                                                         | 78 |
| 6.3       | Conclusioni                                                                              | 82 |

|           |                    |            |
|-----------|--------------------|------------|
| <b>7.</b> | <b>Conclusioni</b> |            |
| 7.1       | Conclusioni        | 83         |
| 7.2       | Problemi aperti    | 84         |
| 7.3       | Sviluppi futuri    | 85         |
|           | <b>Appendice A</b> | <b>87</b>  |
|           | <b>Appendice B</b> | <b>107</b> |
|           | <b>Riferimenti</b> | <b>118</b> |



# Sommario

Il diabete è una malattia cronica caratterizzata da una persistente instabilità del livello di glucosio nel sangue dovuta all'impossibilità del pancreas di produrre insulina (è il cosiddetto diabete di tipo 1) o ad uno scorretto funzionamento del meccanismo di secrezione dell'insulina e della sua stessa azione (detto invece diabete di tipo 2); le complicazioni sono molteplici e si possono distinguere a livello macroscopico in complicazioni a lungo termine, dovute essenzialmente a eventi iperglicemici, e complicazioni a breve termine, associate invece a episodi ipoglicemici.

Come descritto nel Capitolo 1, le terapie più comuni del diabete richiedono un auto-monitoraggio del glucosio sanguigno mediante 3-4 misure giornaliere tramite aghi pungi-dito (SMBG) o mediante dispositivi in grado di monitorare la concentrazione del glucosio con continuità (Monitoraggio Continuo della Glicemia, CGM).

Una buona terapia d'altronde richiede di conoscere le caratteristiche del paziente: molto importante a questo scopo è l'analisi della cosiddetta variabilità glicemica. Per tale motivo negli anni sono stati proposti svariati indici e trasformazioni della scala del glucosio, sebbene la più famosa ed utilizzata rimanga quella di Kovatchev, che assegna ad ogni livello di glucosio uno specifico valore di rischio detto Rischio Statico (SR). Tuttavia i sensori CGM, grazie alla loro frequenza di campionamento, permettono di stimare la derivata del segnale glicemico, aggiungendo ulteriore informazione circa la variabilità della glicemia del soggetto in esame. Nel Capitolo 2 viene quindi presentata la funzione di Rischio Dinamico (DR), la quale modula la funzione di rischio statico attraverso l'informazione estratta dalla derivata prima. Scopo della tesi è quello di dimostrare l'efficacia dell'impiego di tale rischio dinamico nella valutazione della qualità del controllo glicemico effettuato su un pool di 55 soggetti

diabetici di tipo 1, facenti parte del progetto “Diadvisor” dell'European Union Seventh Framework Programme (2008-2012). Per poter giudicare la bontà del controllo, si è deciso di sviluppare uno strumento in grado di classificare i pazienti sulla base del tempo trascorso in quattro diverse regioni dello Spazio del Rischio Dinamico (DRS). La definizione di tale classificatore è stata possibile grazie alla collaborazione con il Dr. Alberto Maran del Dipartimento di Medicina (DIMED) dell'Università degli Studi di Padova: dall'ispezione visiva dei singoli profili cgm, egli ha attribuito ad ogni soggetto una classe da 1 (indice di ottimo controllo glicemico) a 5 (pessimo controllo), esprimendo giudizi circa l'andamento della glicemia e la frequenza di ipo/iperglicemie; giudizi che si sono poi quantificati per creare un algoritmo di classificazione in grado di simulare il ragionamento effettuato dal medico e assegnare ad ogni paziente una classe da 1 a 5. I risultati ottenuti sono più che soddisfacenti: la precisione del classificatore DR sfiora l'84%, trovandosi in accordo con la scelta del clinico su 46 dei 55 soggetti considerati. Nell'ultimo capitolo, oltre all'esposizione di tali risultati, è proposto anche un confronto con l'output di un analogo classificatore, basato esclusivamente sui valori di glicemia, grazie al quale è stato possibile constatare l'efficacia dell'introduzione della derivata temporale del glucosio nella valutazione di soggetti diabetici: infatti, a fronte dei 46 pazienti correttamente classificati dal primo, questo secondo classificatore ne attribuisce alla classe corretta 37, presentando dunque una precisione inferiore al 67%. Le prestazioni del classificatore che utilizza il Rischio Dinamico per discriminare i soggetti superano pertanto del 20% quelle del semplice classificatore basato sui livelli glicemici.

# Capitolo 1

## Diabete e monitoraggio della glicemia

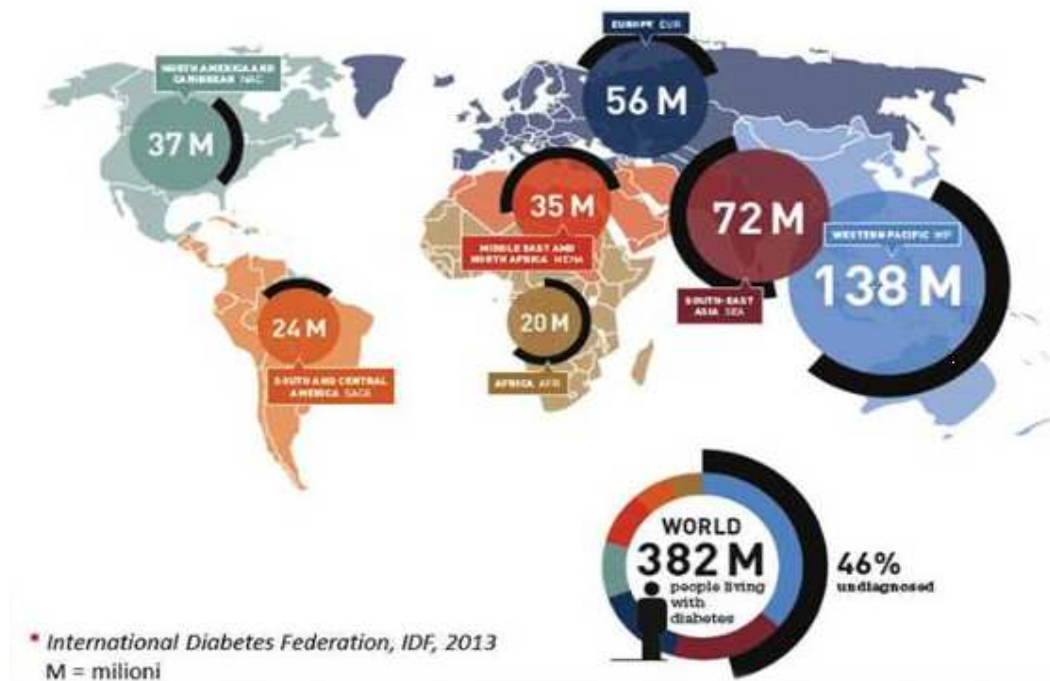
### 1.1 Fisiopatologia del diabete

Negli esseri umani, il glucosio rappresenta uno zucchero essenziale per i muscoli e l'unica risorsa energetica del cervello, esso raggiunge il flusso sanguigno attraverso diversi meccanismi (viene rilasciato dall'intestino dopo un pasto a base di carboidrati, è prodotto dal fegato e, in minima parte, dai reni) per poi essere assorbito dai tessuti attraverso meccanismi di trasporto mediato, o meno, da ormoni. All'interno dell'organismo le concentrazioni di glucosio non devono risultare né troppo basse né troppo elevate; qualora superi una certa soglia, il metabolismo del glucosio fa sì che parte di esso lasci il sangue e passi nei tessuti del corpo per fornire energia alle cellule e garantire il corretto funzionamento dell'organismo. Nelle persone sane, il metabolismo del glucosio è controllato dall'insulina, un ormone secreto dalle  $\beta$ -cellule pancreatiche delle isole di Langerhans, che abbassa la concentrazione di glucosio nel sangue dopo un pasto facilitando l'assorbimento del glucosio da parte dei muscoli e bloccando la gluconeogenesi da parte del fegato. Al contrario, se la glicemia è bassa e non è garantito un apporto sufficiente di sostanze nutritive ai tessuti, vengono secreti ormoni controregolatori antagonisti dell'insulina ad effetto iperglicemizzante come ad esempio glucagone, epinefrina, cortisolo, ormone della crescita, ed è stimolato il processo di glicogenolisi (la conversione di glicogeno in glucosio) per riportare la concentrazione di glucosio nel sangue entro la zona di sicurezza.

Il diabete è una malattia cronica caratterizzata da un eccesso di glucosio nel sangue; ciò è dovuto all'incapacità delle  $\beta$ -cellule del pancreas di produrre insulina o ad una sua insufficiente produzione ed efficacia: senza l'effetto dell'insulina si accumula glucosio nel sangue, portando ad un innalzamento della glicemia. Oggigiorno si parla del diabete come di una vera pandemia: esso è infatti largamente diffuso in tutto il mondo e la sua incidenza cresce con l'aumentare dell'età della popolazione, la diffusione di abitudini alimentari poco salutari, la sedentarietà e lo stress. Agli inizi del 2013, l'Organizzazione mondiale della sanità (Oms) dichiarava 347 milioni le persone affette da diabete, di cui l'80% viveva nei Paesi a basso e medio reddito, stimando che, per il 2030, il diabete potrebbe diventare la prima causa di morte a livello globale. In Italia, oltre 3 milioni di persone (5,5% della popolazione) hanno il diabete (5,5% nelle donne e 5,4 % negli uomini). L'incidenza aumenta con l'età fino a raggiungere il 20,3% nelle persone con più di 75 anni; per quanto riguarda la distribuzione geografica, la prevalenza è più alta nel Sud e nelle Isole, con un valore del 6,2%, seguita dal Centro con il 5,5% e dal Nord con il 4,9% [1].

Il diabete è divenuto ormai una vera e propria malattia sociale diffusa in tutto il mondo e l'International Diabetes Federation (IDF) ne è la comprova; essa è infatti un'alleanza a livello mondiale di più di 200 associazioni nazionali in più di 160 paesi, che si sono unite per accrescere la consapevolezza globale sul diabete, promuoverne l'adeguata cura e prevenzione, e incoraggiare le attività verso la ricerca di una cura per i diversi tipi di diabete. Il Diabetes Atlas è una delle attività dell'IDF e si occupa di stimare la prevalenza, la mortalità e il costo del diabete nel mondo. L'ultimo aggiornamento, illustrato in Figura 1, è del 2013 e riporta che in quell'anno erano 382 milioni le persone affette da diabete nel mondo, stimando un'ascesa a 592 milioni entro il 2035. Sempre nel 2013, il diabete ha causato 5,1 milioni di morti e una spesa sanitaria di almeno 548 miliardi di dollari (l'11% della spesa sanitaria totale negli adulti) [2].

## NUMERO DI PERSONE CON DIABETE\*



**Figura 1.1** I numeri del diabete; la mappa mostra come la maggior parte delle persone con diabete vive in paesi a basso e medio reddito quali Africa ed Asia (tratta da [3]).

### 1.1.1 Tipi di diabete

Vi sono due tipi principali di diabete: *il diabete di tipo 1* e *il diabete di tipo 2*.

Il diabete di tipo 1, detto anche diabete insulino-dipendente, è la forma meno comune di diabete, ne sono difatti affetti il 10-15% dei diabetici, ed è diagnosticato solitamente nei bambini e nei giovani, anche se potenzialmente può presentarsi a qualsiasi età. Nel diabete di tipo 1 il pancreas non è in grado di produrre sufficiente insulina poiché le  $\beta$ -cellule sono state distrutte dal sistema immunitario (alterato) dell'organismo stesso; ciò fa sì che i diabetici di tipo 1 debbano supplire a questa mancanza con l'introduzione di insulina dall'esterno tramite iniezioni o pompe insuliniche. I sintomi più evidenti sono poliuria, polidipsia e perdita di peso. Non sono ancora conosciute le cause scatenanti del diabete di tipo 1, ma in generale si

ritiene che siano coinvolti fattori genetici, ambientali e virali; uno stile di vita sano è molto importante per gestire la malattia, sebbene essa non abbia origine da uno scorretto stile di vita.

Il diabete di tipo 2, detto anche insulino-indipendente, è invece una malattia legata essenzialmente allo stile di vita ed è fortemente associata ad alta pressione sanguigna e anomalie nei grassi del sangue. Colpisce l'85-90% di tutti i diabetici; solitamente ne sono affetti gli adulti ma ormai, causa la diffusione di stili di vita e abitudini alimentari poco salutari, anche giovani e bambini soffrono di tale malattia. Il rischio di sviluppare la malattia aumenta con l'età ed è correlato appunto ad obesità e sedentarietà, oltre che a fattori etnici (discendenza aborigena o isolana dello stretto di Torres o discendenza da gruppi etnici quali malesiani, polinesiani, cinesi, indiani) e genetici. [4] Non esiste difatti una singola causa del diabete di tipo 2, ma vi sono svariati fattori di rischio, generalmente classificati in modificabili (alimentazione, attività fisica, fumo, peso, pressione sanguigna, colesterolo) e non modificabili (età, genetica, discendenza etnica e, nelle donne, gravidanza e sindrome dell'ovaio policistico). In questo tipo di diabete le cellule pancreatiche sono intatte e producono insulina, ma in quantità insufficiente, oppure l'organismo si dimostra insulino-resistente e quindi non in grado di utilizzarla correttamente: ciò comporta un accumulo di glucosio nella circolazione sanguigna. A differenza del diabete di tipo 1, quello di tipo 2, pur presentando sintomi simili, non necessita di iniezioni quotidiane di insulina.

### 1.1.2 Il pre-diabete

[3] Il pre-diabete è una patologia che precede il diabete di tipo 2: nel pre-diabete la glicemia è più alta del normale, ma non così tanto da permettere una diagnosi di diabete, anzi, i medici preferiscono utilizzare il termine *intolleranza glucidica* anziché pre-diabete, proprio per differenziarla dalla malattia e rimarcare il fatto che la situazione è ancora reversibile. Infatti, limitando le calorie e i grassi, svolgendo un regolare esercizio fisico e perdendo peso in

eccesso si può guarire dal pre-diabete e quindi ritardare o prevenire l'insorgenza del diabete di tipo 2. Il pre-diabete non presenta alcun sintomo, per la diagnosi è dunque necessario un esame della glicemia; in particolare ne esistono 2 tipi:

- L'esame della glicemia *a digiuno*, che misura la glicemia dopo alcune ore di digiuno; raggiunge la massima efficacia se eseguito al mattino, dopo una notte intera di digiuno. La diagnosi di intolleranza glucidica viene emessa nel caso il valore di glicemia sia compreso tra 100 e 125 mg/dl. Un valore superiore a 126 mg/dl è indice di diabete.
- Il *test orale di tolleranza al glucosio* (OGTT), che misura la glicemia dopo un digiuno protratto per tutta la notte e dopo due ore dall'assunzione di un apposito liquido dolcificato. La diagnosi di pre-diabete viene emessa se, due ore dopo aver bevuto il liquido, la glicemia è compresa tra 140 e 199 mg/dl. Se risulta pari o superiore a 200 mg/dl si può invece diagnosticare il diabete.

Sono 3 le forme comuni di pre-diabete:

1. L'*alterata glicemia a digiuno* (IFG), diagnosticata quando la glicemia a digiuno è superiore alla norma ma, dopo un un esame OGTT, il livello non è sufficientemente elevato per essere definito alterata tolleranza al glucosio o diabete.
2. L'*alterata tolleranza al glucosio* (IGT), diagnosticato quando i risultati di un esame OGTT indicano una glicemia superiore a 140 mg/dl ma inferiore a 199 mg/dl due ore dopo il consumo di una bevanda dolce.
3. Il *diabete gestazionale* (GDM), che insorge durante la gravidanza e in genere recede dopo il parto; si concretizza in un'intolleranza ai carboidrati di vario grado e severità, riscontrata per la prima volta in gravidanza (anche se non è da escludere la possibilità che tale intolleranza fosse antecedente la gravidanza). Si sviluppa diabete gestazionale perchè gli ormoni della placenta, che aiutano il bambino a crescere e svilupparsi, bloccano anche l'azione dell'insulina della madre (fenomeno di resistenza

all'insulina). Non è sempre necessaria una terapia insulinica.

### 1.1.3 Complicanze indotte dal diabete

Se non controllato e trattato in maniera adeguata, il diabete può portare a complicanze acute o a breve termine, associate soprattutto agli eventi di ipoglicemia, oppure croniche o a lungo termine, associate invece alle escursioni iperglicemiche. [5] Anche nel breve termine l'iperglicemia mostra alcuni sintomi tipici quali un aumento della sete, dell'urinazione, della fame e una perdita di peso, tuttavia è nel lungo termine che causa i problemi maggiori: agli occhi, fino a portare alla cecità, ai reni, causando insufficienza renale, e ai nervi, portando a impotenza o disturbi del piede, finanche a costringere all'amputazione (piede diabetico); aumenta inoltre il rischio di malattie cardiache, ictus e insufficienza del flusso sanguigno alle gambe. Molto grave è la condizione di ipoglicemia poiché viene a mancare l'approvvigionamento energetico al cervello; nel breve termine ciò porta a sintomi quali tremore, sensazione di freddo e mal di testa, nel lungo termine, qualora l'azione degli ormoni controregolatori non dovesse essere sufficiente e il livello di glicemia scendesse al di sotto della soglia di severa ipoglicemia ( $SH=50$  mg/dl), può condurre al coma. [6] Solitamente, dopo 10-15 anni di malattia, la maggioranza dei diabetici presenta alcune delle seguenti complicanze:

- **Macroangiopatia Diabetica:** è la tendenza a sviluppare aterosclerosi più precocemente e più intensamente di quanto non si verifichi nella media della popolazione.
- **Microangiopatia Diabetica:** è un'alterazione dei vasi capillari che produce le sue più importanti conseguenze a carico del rene (*glomerulopatia diabetica*), della retina (*retinopatia diabetica*) e del sistema nervoso periferico (*neuropatia diabetica*) ed autonomo. È tanto più grave e più precoce quanto meno perfetto è il controllo metabolico del diabete.

- **Retinopatia Diabetica:** si verifica in circa l'85% dei pazienti e, pur limitandosi per lo più a provocare difetti parziali della visione, può condurre a perdita completa della capacità visiva, costituendo una delle più comuni cause di cecità nei soggetti tra i 45 e i 65 anni di età.
- **Neuropatia Diabetica:** si pensa sia dovuta alla glicazione di proteine dei nervi; si manifesta con crampi o disordini dell'andatura e della postura, provocando anche lesioni delle articolazioni. La neuropatia diabetica colpisce facilmente anche il sistema nervoso autonomo e si manifesta principalmente a carico del sistema cardiovascolare (tachicardia, bassa pressione), gastrointestinale, genitale ed urinario.
- **Ulcera diabetica:** un problema particolare, che deriva dalla coesistenza della neuropatia e della macroangiopatia, è la facilità con la quale i diabetici sviluppano agli arti inferiori ulcere che cicatrizzano con difficoltà (è il caso del *piede diabetico*). L'evento iniziale è dovuto ad un traumatismo (spesso provocato dallo sfregamento di una scarpa non completamente adatta). La coesistenza di scarsa ossigenazione del tessuto a causa della macroangiopatia, e la facilità a presentare infezioni sovrapposte, favorisce l'ulcerazione e rende problematica la sua cicatrizzazione. Per questo motivo le calzature dei diabetici vanno curate in modo particolare, gli eventuali calli debbono essere attentamente controllati e va raccomandata l'igiene più scrupolosa.
- **Altre Complicanze del Diabete:** è il caso delle alterazioni cutanee (*dermopatia diabetica, necrobiosi lipoidea, xantomatosi, carotenemia*), di complicanze oculari (*cataratta*), dell'ipertrigliceridemia e delle infezioni (per lo più alla cute, alle vie urinarie e all'apparato respiratorio) tanto più gravi nei diabetici per la ridotta efficienza delle funzioni dei globuli bianchi. L'*otite esterna maligna* e la *colecistite enfisematosa* sono le due più gravi infezioni tipiche dei diabetici.

## 1.2 Tecnologie per il monitoraggio del diabete

Il trattamento terapeutico per i pazienti diabetici si basa sostanzialmente su iniezioni periodiche di insulina, sul controllo del regime alimentare e su un esercizio fisico equilibrato e mirato. L'obiettivo è quello di mantenere la concentrazione del glucosio nel sangue il più possibile all'interno del range euglicemico (70-180 mg/dl), così da ridurre i rischi di ulteriori patologie. A seconda che il paziente sia diabetico di tipo 1 (T1D) o di tipo 2 (T2D), la terapia è differente. Per i pazienti T1D si rendono necessarie delle iniezioni giornaliere di insulina per supplire all'incapacità del pancreas di produrla esso stesso: prima di ogni pasto il paziente stabilisce la quantità di insulina da assumere consultando tabelle fornitegli dal medico e adattate alla propria storia clinica. La dose di insulina iniettata permetterà dunque all'organismo di assimilare il glucosio che verrà prodotto dal fegato in seguito all'ingestione del cibo. Ai pazienti T2D non è invece necessario ricorrere alle iniezioni di insulina, bensì può essere sufficiente una dieta accorta e un regolare esercizio fisico.

Dosare l'insulina è un compito molto difficile e pertanto rimanere all'interno della fascia euglicemica non risulta affatto semplice e scontato; da qui la necessità di monitorare la glicemia in modo da poter tarare efficacemente la dose di insulina. Ai pazienti è dunque richiesto un frequente monitoraggio del livello di glucosio nel sangue mediante dispositivi atti allo scopo. [17]

### 1.2.1 Self-Monitoring Blood Glucose (SMBG)

Il monitoraggio ad oggi più consolidato e diffuso tra i pazienti è il cosiddetto Auto-Monitoraggio del Glucosio Sanguigno (Self-Monitoring Blood Glucose) o SMBG e consiste nella misurazione del glucosio presente nel sangue capillare, prelevato tramite ago pungi-dito. Tale misurazione solitamente viene eseguita da pratici dispositivi portatili detti glucometri.

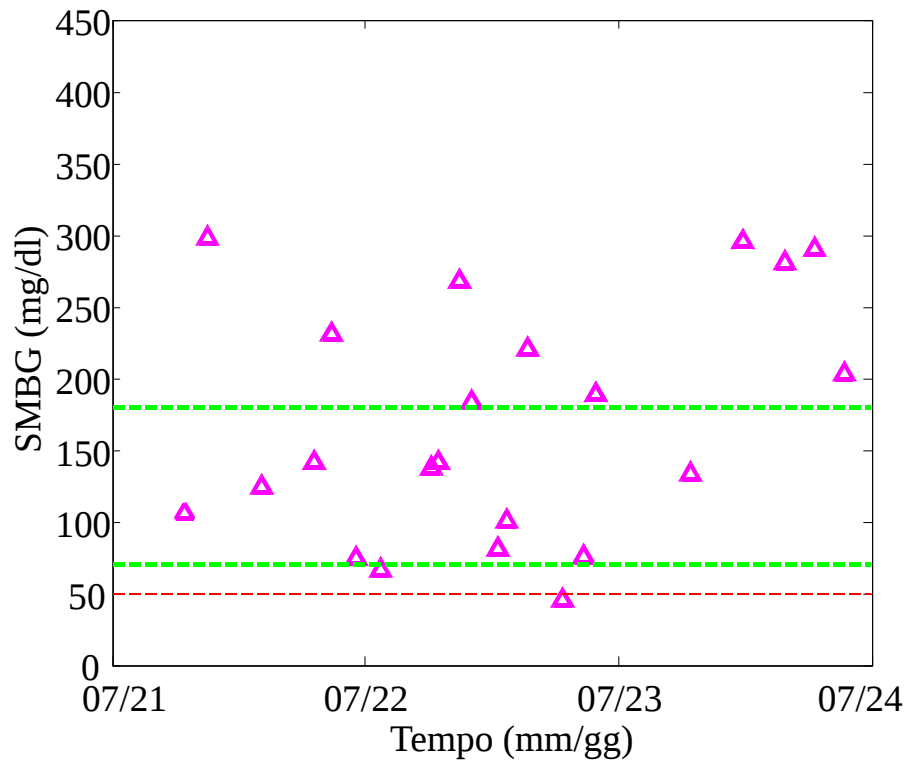
[7] Questi sono apparecchi che consentono di misurare la glicemia su sangue intero, di solito sangue capillare ottenuto dalla puntura del polpastrello di un dito o sedi alternative, la goccia di sangue viene poi posta su una striscia reattiva inserita nello strumento per la lettura. Il principio su cui si basa la misura dei più comuni glucometri validati per uso clinico consiste nella quantificazione di una reazione enzimatica, l'ossidazione del glucosio, che risulta proporzionale alla sua concentrazione nel sangue. La reazione avviene dunque ponendo un campione di sangue su una striscia reattiva alla glucosio-ossidasi.



**Figura 1.2.** Esempi di dispositivi SMBG reperibili in commercio: i primi due sono stand-alone, il terzo dispositivo (iBGStar™) può essere connesso ad un iPhone Apple per registrare tutte le informazioni di cui necessita un paziente (tratta da [8]).

I glucometri possono essere di diverso tipo in funzione delle dimensioni, del tempo necessario per fornire il risultato, della memoria, e dell'entità del prelievo necessario per effettuare la misurazione. I glucometri più avanzati consentono di effettuare il test con una piccolissima goccia di sangue (0,3 ml), sono interfacciabili con un computer o un cellulare (è il caso del dispositivo iBGStar™ presentato in Figura 1.2) nel quale si possono scaricare i dati e forniscono il risultato della misurazione in pochi secondi.

Un esempio di tracciato SMBG è fornito in Figura 1.3.



**Figura 1.3.** Esempio di tracciato SMBG: i triangolini rappresentano i valori glicemici misurati (in mg/dl); i tratteggi verdi delimitano la regione di euglicemia (70-180 mg/dl) e quello rosso la soglia di severa ipoglicemia (SH=50 mg/dl).

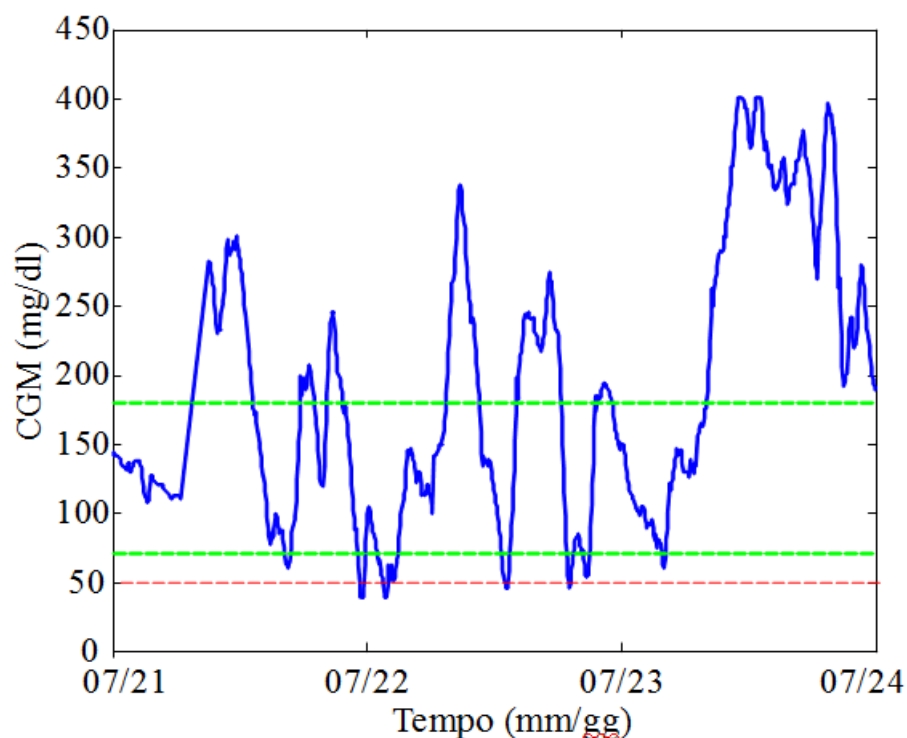
Alcuni fattori possono influenzare il risultato della misura (variazione dell'ematocrito, altitudine, temperatura e umidità dell'ambiente, ipossiemia, ipertrigliceridemia), anche se tale influenza non risulta sempre clinicamente rilevante. L'affidabilità della glicemia non dipende soltanto dall'accuratezza analitica dello strumento, ma anche dalle capacità dell'operatore e dalla qualità delle strisce reattive. Affinché l'errore totale (errore analitico + errore operatore-dipendente) sia inferiore al 10 per cento, a un glucometro affidabile è indispensabile affiancare un operatore a sua volta affidabile: per l'automonitoraggio è dunque indispensabile un addestramento del paziente o dei familiari all'uso dello strumento. Inoltre, nonostante la misura della glicemia si possa ritenere generalmente accurata, la procedura di controllo, essendo dolorosa per il paziente, non può essere ripetuta più di 5-6 volte al giorno.

Proprio per superare queste limitazioni, agli inizi del ventunesimo secolo sono stati sviluppati i cosiddetti dispositivi CGM (Continuous Glucose Monitoring) o per il Monitoraggio

Continuo del Glucosio.

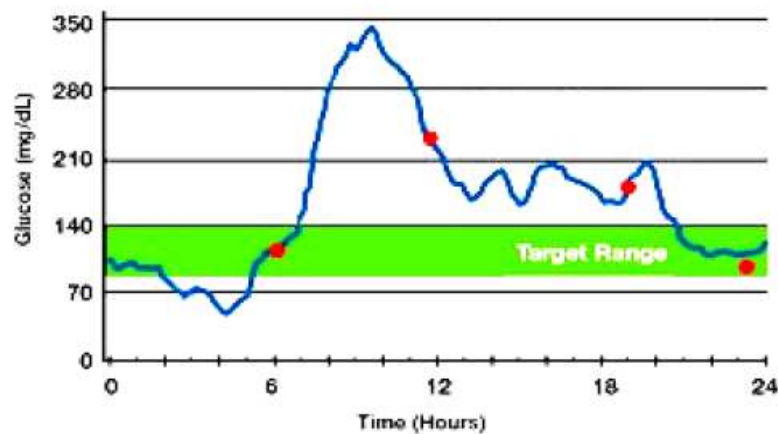
### 1.2.2 Continuous Glucose Monitoring (CGM)

Il Continuous Glucose Monitoring (CGM) costituisce un'innovazione tecnologica in grado di migliorare il controllo glicemico nei pazienti diabetici trattati con insulina giacché questi dispositivi sono in grado di fornire una misura di glicemia con intervalli di tempo che possono variare dal minuto ai 10 minuti, contrariamente ai sistemi SMBG il cui scarso numero di misure non permette di seguire le eventuali fluttuazioni del segnale glicemico, con il rischio quindi di non individuare episodi di ipoglicemia (in particolare quella notturna, difficilmente misurabile da un sensore SMBG) o di iperglicemia. Un esempio di tracciato CGM è riportato in Figura 1.4.



**Figura 1.4.** Esempio di tracciato CGM in blu; i tratteggi verdi delimitano la regione di euglicemia (70-180 mg/dl) e quello rosso la soglia di severa ipoglicemia (SH=50 mg/dl).

Come si evince dalle due figure precedenti, che fanno riferimento a due monitoraggi contemporanei (SMBG e CGM) di uno stesso paziente, e dalla Figura 1.5 in cui si ha un diretto confronto tra le due differenti misurazioni, il vantaggio offerto dai sensori CGM è notevole: il campionamento frequente e costante di questi dispositivi fornisce una visione più completa dell'andamento glicemico del soggetto e delle sue oscillazioni circadiane, evidenziando eventuali picchi ipo-/iperglicemici. Come mostrato in Figura 1.5, le sole quattro misurazioni SMBG non sono in grado di segnalare l'episodio di iperglicemia acuta del paziente, né quello di ipoglicemia, anzi porterebbero a concludere che il soggetto in questione gode di un buon controllo glicemico.



**Figura 1.5.** Profilo glicemico giornaliero ricavato da sensore CGM (in blu) a confronto con quello composto da sole quattro misurazioni ottenute da sensore SMBG (in rosso). Si nota come dall'analisi delle sole misure SMBG il paziente risulterebbe mediamente in target (50% del suo tempo), mentre non si può affermare altrettanto osservando il profilo CGM dal quale risulta un importante episodio iperglicemico, non rilevato dal sensore SMBG (tratto da [9]).

Inizialmente introdotta nella pratica clinica per l'esclusivo utilizzo da parte dei medici, la tecnologia CGM veniva impiegata per sviluppare sofisticate tecniche di controllo retrospettivo al fine di ottimizzare il rilascio di insulina nei pazienti T1D. Tuttavia l'evoluzione di questi dispositivi ha consentito di renderli utili predittori, in tempo reale, dell'andamento della glicemia, allertando anzitempo in caso di picchi ipo- o iperglicemici.

Inoltre, i dispositivi CGM, offrendo un'informazione maggiore di quella degli SMBG, rendono possibile una migliore e più dettagliata analisi del singolo individuo, permettendo confronti inter e intra-paziente.

Negli ultimi anni sono stati realizzati molti dispositivi CGM che riducono al minimo l'invasività e che si possono distinguere da un punto di vista tecnologico in sistemi minimamente invasivi e sistemi non invasivi. I dispositivi minimamente invasivi devono il loro nome al fatto che non misurano il livello glicemico nel sangue come fanno i SMBG, ma nel fluido interstiziale, ovvero lo spazio compreso tra capillari sanguigni e cellule, dov'è difatti inserito il sensore. Tali sistemi CGM consistono generalmente di tre componenti: un *sensore*, posto su un piccolo ago impiantato nella sottocute dell'addome o del braccio ed in genere contenente un enzima che reagisce con il glucosio presente nel liquido interstiziale producendo un segnale proporzionale alla concentrazione del glucosio nel fluido, un *trasmettitore* che misura in tempo reale il segnale glicemico e lo trasmette, solitamente via wireless, ad un *ricevitore* che ne permette la visualizzazione su schermo e la memorizzazione.

Ad oggi, i dispositivi CGM maggiormente presenti in commercio sono quelli riportati in Figura 1.6:

- Medtronic Guardian® Real-time System (Medtronic Inc., Northridge, CA), approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2005; la sua frequenza di campionamento è di 5 minuti (tempo per la visualizzazione a monitor del valore medio di 30 misurazioni registrate ogni 10 secondi), consente fino a 3 giorni di acquisizione continua. [10]
- Medtronic MiniMed Paradigm® REAL-Time REVEL™ System (Medtronic MiniMed, Northridge, CA), approvato dalla FDA nel 2007; la sua frequenza di campionamento è di 5 minuti. [10]
- Abbott FreeStyle Navigator™ CGM System (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA),

approvato dalla FDA nel 2008; la sua frequenza di campionamento è di 1 minuto, consente fino a 5 giorni di acquisizione continua. [11]

- Dexcom SEVEN® Plus CGM System (Dexcom, San Diego, CA), approvato dalla FDA nel 2009; la sua frequenza di campionamento è di 5 minuti, consente fino a 7 giorni di acquisizione continua. [12]
- Dexcom G4 Platinum CGM System (Dexcom, San Diego, CA), approvato dalla FDA nel 2012; la sua frequenza di campionamento è di 5 minuti, consente fino a 7 giorni di acquisizione continua. [12]
- Menarini GlucoDay® System (Menarini Diagnostics, Firenze, IT), approvato in Europa con marchio CE; la sua frequenza di campionamento è di 3 minuti. [13]



**Figura 1.6.** Alcuni esempi di dispositivi CGM presenti in commercio: Medtronic Guardian® Real-time System (in alto a sinistra), Medtronic MiniMed Paradigm® REAL-Time REVEL™ System (in alto a destra), Abbott FreeStyle Navigator™ CGM System (in basso a sinistra), Dexcom SEVEN® Plus CGM System (in basso a destra). (immagini tratte da [10], [14], [12]).

In alternativa a questi sensori sottocutanei basati sulla reazione chimica di ossidazione del glucosio, vi sono altri sistemi CGM non-invasivi, la maggior parte dei quali è tuttora in fase

di sviluppo al fine di migliorare la qualità della misura. A differenza dei dispositivi minimamente invasivi sopra illustrati, quest'ultimi utilizzano metodi di misura transcutanei per acquisire l'informazione: il potenziale elettrico per consentire la migrazione del glucosio nel tessuto sottocutaneo (è il caso del GlucoWatch G2 Biographer, Figura 1.7)[15], ultrasuoni a bassa frequenza per aumentare la permeabilità della pelle e consentire la traspirazione del glucosio (SonoPrep, Figura 1.7), micropori per lo studio del liquido oculare, spettroscopia a raggi infrarossi e a fluorescenza e altri metodi ottici. Il vantaggio dei metodi non-invasivi è che non necessitano di aghi da inserire sottocute, bensì si basano sullo studio di liquidi corporei quali urina, saliva e liquido oculare, senza infastidire costantemente il paziente con il campionamento sanguigno.



**Figura 1.7.** A sinistra, il GlucoWatch G2 Biographer (Cygnus Inc., Redwood City, CA). A destra, il SonoPrep (Echo Therapeutics Inc., Philadelphia, PA), utilizza la sonoforesi (immagini tratte da [16], [17]).

### 1.3 Conclusioni

Concludendo, dalle misurazioni SMBG e dalle serie CGM si possono ottenere informazioni molto preziose per adattare la terapia insulinica al soggetto specifico in esame (la quantità di insulina da introdurre nell'organismo piuttosto che un aggiustamento della terapia stessa qualora fossero variate le condizioni del paziente). In particolare, i dispositivi CGM, data la loro capacità di monitorare in continua la glicemia, hanno permesso uno studio ancora più

ampio della terapia insulinica nonché un'analisi maggiormente approfondita della dinamica del glucosio.

Nel prossimo Capitolo verrà illustrato com'è attualmente valutata la dinamica del glucosio e com'è possibile ricavare ulteriori importanti informazioni dall'analisi della sua derivata prima.

## Capitolo 2

# Concetto di variabilità glicemica e indicatori per la sua misura

### 2.1 L'importanza della variabilità glicemica

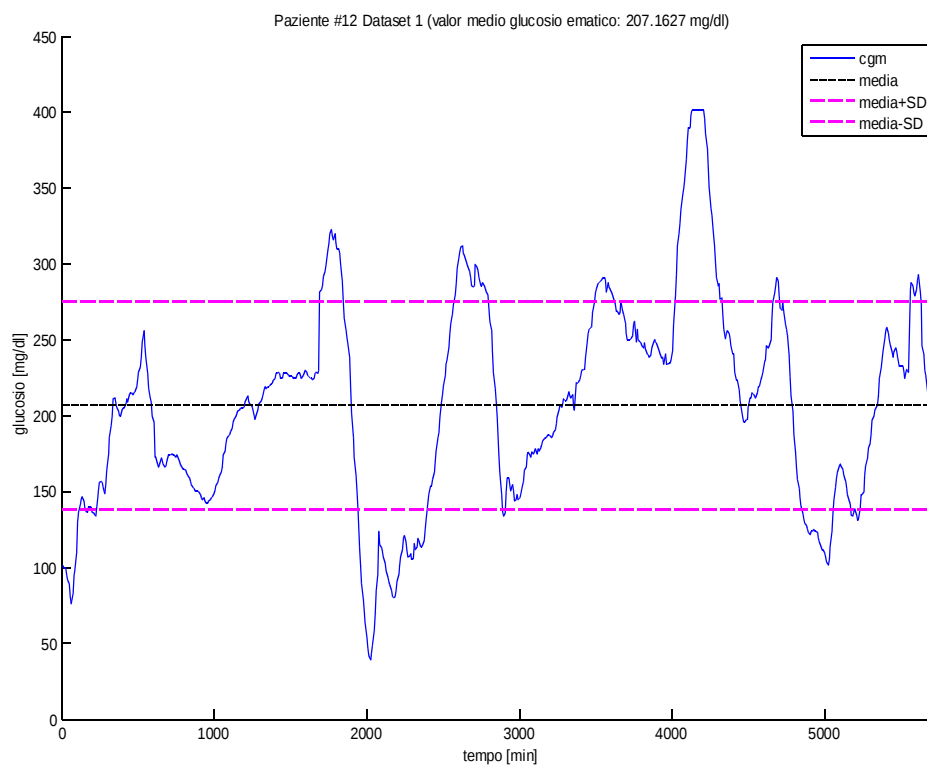
Il ruolo della variabilità glicemica nella determinazione di complicanze da diabete è ancora molto discusso [18]; considerata dalla maggior parte della comunità medica un fattore di rischio, si sono svolti molti studi per correlare la variabilità glicemica ai processi di degenerazione dei tessuti e a complicanze macrovascolari nei soggetti diabetici.

[19] Metodo di misura standard del controllo glicemico medio è l'emoglobina glicata (HbA1c), capace di predire le complicanze nei pazienti affetti da diabete di tipo 1 e 2. Essa è in grado di riflettere l'esposizione glicemica globale ed è quindi proporzionale al valor medio della glicemia nei 120 giorni precedenti, corrispondenti alla vita media dei globuli rossi; i grandi studi [20][21] hanno dimostrato la sua relazione con le complicanze microvascolari del diabete. Tuttavia, il Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), il più importante studio effettuato per indagare il legame tra variabilità glicemica e complicazioni del diabete, ha concluso che l'emoglobina glicata non rappresenta l'espressione più completa del grado del controllo glicemico, bensì altri aspetti potrebbero aggiungere informazioni o modificare il rischio di complicanze, come ad esempio l'entità delle escursioni glicemiche postprandiali [22]. Poiché la percentuale di emoglobina glicata non è in grado di dare informazioni sulla

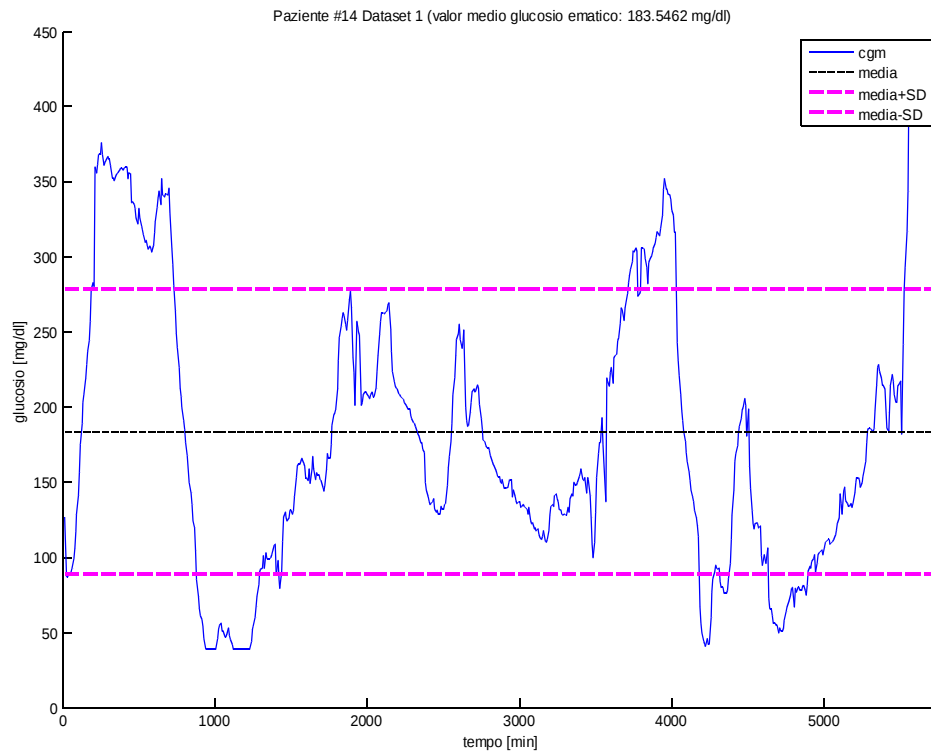
variabilità glicemica [23], cioè sulle oscillazioni circadiane, spesso rapide, della glicemia, studi contemporanei prendono sempre più in esame le fluttuazioni dei livelli ematici di glucosio nel tentativo di ottenere un indice di misura pratico come quello dell'emoglobina glicata, ma che combini in sé l'impatto di questa e della variabilità glicemica, per migliorare la nostra capacità di stratificare i pazienti per il loro rischio di sviluppare complicanze. Numerosi dati sperimentali [24] depongono infatti per un ruolo importante della variabilità glicemica nel determinare il danno endoteliale, attraverso la generazione di radicali attivi dell'ossigeno (ROS): Quagliaro et al. [25] hanno esaminato il differente effetto che provocano concentrazioni variabili di glucosio o, viceversa, un livello costantemente alto sulla generazione di ROS e i conseguenti effetti dello stress ossidativo [26] sull'apoptosi cellulare. I risultati hanno dimostrato che l'apoptosi è marcatamente aumentata nelle cellule endoteliali se esposte a variazioni periodiche della concentrazione di glucosio, rispetto a quelle esposte a concentrazioni elevate costanti. Altri studi, come quello condotto da Temelkova-Kurktschiev et al. [27] hanno dimostrato che le escursioni glicemiche sono associate con l'ispessimento degli strati dell'intima e della media dell'arteria carotidea (aumentando così il rischio di aterosclerosi) con forza maggiore rispetto all'emoglobina glicata nei pazienti diabetici di tipo 2.

In considerazione del ruolo della variabilità glicemica nella genesi delle complicanze del diabete, diventa importante, nella pratica clinica, utilizzare i migliori metodi disponibili per la sua valutazione, al fine di fornire un feedback affidabile per migliorare il controllo glicemico. Prima dell'avvento dei dispositivi CGM, studiare la dinamica del glucosio e le sue fluttuazioni nel tempo non era possibile data l'incapacità dei sensori SMBG di effettuare un campionamento sufficientemente frequente; per tale motivo la variabilità glicemica, fino a pochi anni fa, non era mai stata impiegata nella diagnosi o nel trattamento del diabete. Tuttavia, grazie ai dispositivi CGM in grado di campionare frequentemente il glucosio sanguigno e registrarne tutte le variazioni, è possibile ricavare la dinamica intrinseca del glucosio di ogni individuo, permettendo un miglioramento quantitativo e qualitativo del controllo della glicemia. Esso infatti non può basarsi sulla semplice media giornaliera dei valori di glicemia poiché quest'ultima non è in grado di giudicare la bontà del controllo; si

osservino a titolo d'esempio i profili cgm di Figura 2.1 e Figura 2.2: il primo appartiene a un soggetto tendenzialmente iperglicemico, ad eccezione di un unico episodio ipoglicemico piuttosto grave, dunque il valor medio di glicemia associato è alto (207 mg/dl), facendo propendere per l'attribuzione di un'etichetta di “cattivo controllo”. A differenza del primo, il secondo profilo presenta ampie e rapide oscillazioni glicemiche, con escursioni che spesso superano i 200 mg/dl, vi sono poi alcuni episodi ipoglicemici abbastanza rilevanti e picchi iperglicemici che arrivano anche a 400 mg/dl; tuttavia, la media dei valori di glicemia si attesta sui 183 mg/dl, inferiore dunque a quella del primo soggetto. Utilizzando come unico indice la media, saremmo portati a concludere che il secondo soggetto è meglio controllato del primo, ma l'analisi visiva dei due profili rende immediatamente evidente l'importanza della variabilità glicemica nel controllo del secondo soggetto rispetto al primo.



**Figura 2.1.** Soggetto T1D, tendenzialmente iperglicemico, ha una moderata escursione glicemica attorno alla sua media.



**Figura 2.2.** Soggetto T1D, presenta un'ampia variabilità glicemica, con importanti episodi di ipo- e iperglicemia.

## 2.2 Indici di letteratura di variabilità

Come già anticipato, l'emoglobina glicata rappresenta ad oggi un metodo di misura standard del controllo glicemico medio, tuttavia per il clinico è altresì di fondamentale importanza conoscere la percentuale di tempo che il paziente trascorre nelle diverse zone della scala del glucosio, al fine di aggiustare di conseguenza la terapia. Per tale motivo, in passato, i parametri più utilizzati per valutare la qualità del controllo glicemico furono le percentuali di tempo spese dal paziente nelle tre fasce glicemiche:

- % in euglicemia ( $70 \leq BG \leq 180$  mg/dl)
- % in iperglicemia ( $BG > 180$  mg/dl)

- % in ipoglicemia (BG<70 mg/dl)

Oltre ai succitati tre parametri, molteplici indici statistici sono impiegati per descrivere le caratteristiche dei segnali glicemici in modo semplice, fornendo al medico un'immediata valutazione circa l'efficacia della terapia:

- MeanT (Mean Total): è la media di tutti i valori di glucosio.

$$\bar{g} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N g_i \quad (2.1)$$

- SDT (Standard Deviation Total): è la SD di tutti i giorni e di tutti i campioni giornalieri.

$$\sigma_g = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (g_i - \bar{g})^2}{N}} \quad (2.2)$$

- CV (Coefficient of Variation): è il rapporto (in percentuale) tra la SD e la media dell'intero segnale glicemico.

$$CV = 100 \times \frac{\sigma_g}{\bar{g}} \quad (2.3)$$

- SDw (Standard Deviation within days): media di tutte le SD giornaliere

$$\bar{\sigma} = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \sigma_g^i \quad (2.4)$$

- SDhh:mm (Standard Deviation between time points): valuta la media puntuale del glucosio per tutti i giorni di monitoraggio e ne calcola la SD.
- SDwsh (Standard Deviation within series): calcola la SD del glucosio associato ad un qualsiasi intervallo temporale ad ogni istante di tempo e ne fa poi la media.

- SDdm (Standard Deviation daily means): calcola la SD delle medie giornaliere.

$$\sigma_m = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^M (\bar{g}_i - \bar{\bar{g}})^2}{M}} \quad (2.5)$$

dove

$$\bar{\bar{g}} = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \bar{g}_i \quad i = 1, 2, \dots, M \quad (2.6)$$

- SDb hh:mm (Standard Deviation between days within time points): calcola la media delle SD dei valori del glucosio per un qualsiasi intervallo di tempo della giornata.
- IQR (inter-Quartile Range Measures): è la percentuale di valori che cade all'interno di uno specifico range, ad esempio il 10° percentile piuttosto che il 50°.
- MODD (Mean of Daily Differences): quantifica la variabilità tra due giornate consecutive (FJ Service, RL Nelson [28][29]).
- CONGA (Continuous Overlapping Net Glycemic Action): calcola la SD di una serie temporale formata dalle differenze tra la glicemia attuale e quella valutata m ore dopo, dove m è un parametro che può essere deciso dal medico.
- J index: racchiude in sé l'informazione sulla media e la SD del segnale glicemico (Wójcicki, 1995 [30]).

$$J = 0.001 \times (\bar{g} + \sigma)^2 \quad (2.7)$$

- MAGE: uno dei parametri più utilizzati per descrivere le variazioni del glucosio nel sangue (FJ Service, 1970 [31][32]) e tuttavia non sfrutta pienamente l'informazione veicolata dal segnale glicemico giacché ne riflette solamente delle medie statistiche, senza tener conto della relazione temporale che intercorre tra le singole misure.

Tuttavia questi indici, peraltro fortemente correlati tra loro, presentano due importanti limiti: infatti non sempre riescono a distinguere gli episodi glicemici gravi da quelli modesti, né a

pesare diversamente le ipoglicemie (generalmente più rischiose) dalle iperglicemie.

## 2.3 Indicatori di rischio

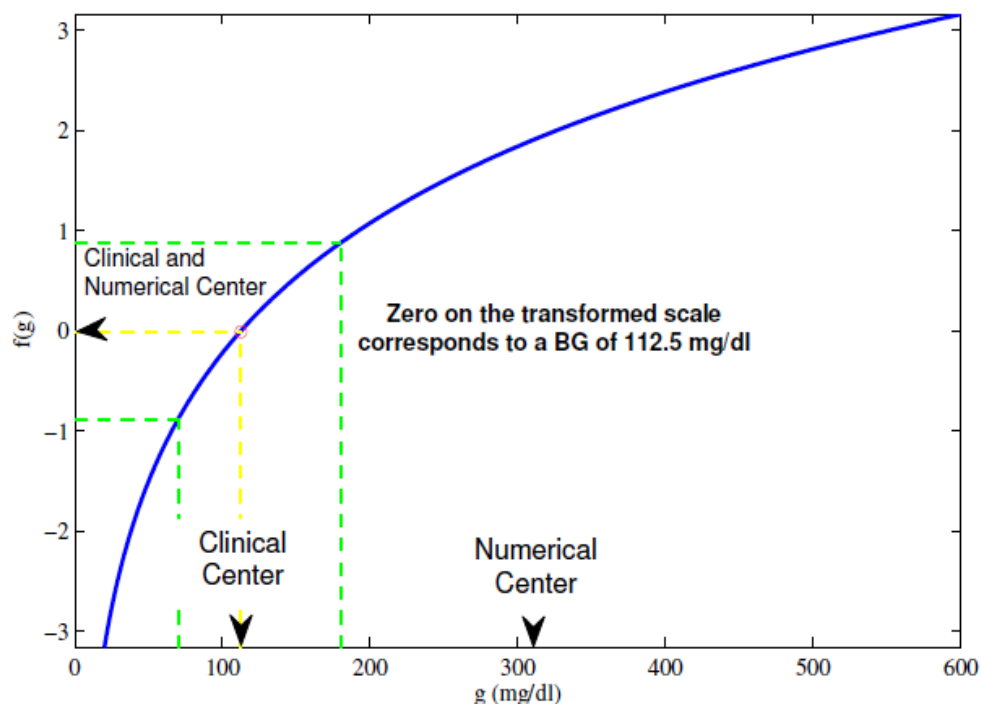
### 2.3.1 Trasformata della scala glicemica

Tutti gli indici citati nel paragrafo precedente non considerano che quella del glucosio è una scala asimmetrica, in quanto il range dell'ipoglicemia (20-70 mg/dl) è molto più ristretto di quello dell'iperglicemia (180-600 mg/dl), e dunque la zona euglicemica viene a trovarsi all'estrema sinistra della scala; di conseguenza, il suo centro matematico (attorno ai 300 mg/dl) appare molto lontano dal reale centro “clinico” (attorno ai 110 mg/dl). Questo fa sì che in presenza di valori elevati di glucosio, un eventuale istogramma delle misure risulti molto spostato verso la zona iperglicemica, impedendo una corretta descrizione dei dati dalla media  $\pm 2SD$ . [33] Per superare questi inconvenienti, furono sviluppate diverse trasformazioni matematiche della scala del glucosio, la più famosa delle quali è la cosiddetta Funzione di Rischio proposta da Kovatchev et al. nel 1997. Obiettivo di questa funzione era dunque quello di fornire una nuova scala del glucosio che fosse simmetrica attorno allo zero (il centro “clinico”). Gli step necessari alla creazione di tale Funzione di Rischio sono due:

- 1) L'applicazione di una formula di simmetrizzazione, definita per  $g$  nel range [20-600] mg/dl e visualizzata in Figura 2.3

$$f(g, \alpha, \beta) = \gamma \cdot [(\ln(g))^\alpha] - \beta \quad (2.8)$$

con gamma che permette di restringere il rischio minimo e massimo a 20 e 600 mg/dl rispettivamente.



**Figura 2.3.** Funzione di simmetrizzazione di Kovatchev. In ascissa sono posti i valori di glucosio in mg/dl, e a questi sono associati, in ordinata, i corrispondenti valori di rischio. Il tratteggio giallo mette in evidenza il centro clinico (112.5 mg/dl di glucosio, zero di rischio), i tratteggi in verde invece fanno riferimento alle soglie di ipo e iperglicemia (rispettivamente, 70 e 180 mg/dl).

2) L'applicazione di una funzione di rischio quadratico che assegna pesi via via maggiori a variazioni sempre più ampie di BG in direzione della zona di ipo- o iperglicemia.

$$r(g) = 10 \cdot f(g)^2 \quad (2.9)$$

Tale funzione mappa il range glicemico [20-600] mg/dl nel range del rischio [0-100] ed ha il suo minimo nel centro clinico (112.5 mg/dl corrisponde a rischio zero). Si può inoltre osservare che il rischio aumenta ben più rapidamente in ipoglicemia che in iperglicemia.

### 2.3.2 Indicatori di rischio statico

Questo approccio presenta importanti vantaggi rispetto alle misure di variabilità preesistenti, primo fra tutti quello di dare ugual peso a ipoglicemie e iperglicemie, senza quindi che le ultime influenzino in modo preponderante i calcoli statistici. Inoltre, al range di euglicemia è dato peso minimo, in modo tale che a fluttuazioni all'interno di questo range sia associato un rischio inferiore rispetto alle escursioni al di fuori del range euglicemico. Infine, escursioni sempre più significative all'interno del range ipo- e iperglicemico corrispondono a valori di rischio maggiori. Dalla funzione rischio sono state poi definite altre due funzioni:

$$r_l(g) = \begin{cases} r(g) & \text{se } f(g) < 0 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (2.10)$$

$$r_h(g) = \begin{cases} r(g) & \text{se } f(g) > 0 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (2.11)$$

La funzione di Kovatchev definisce dunque lo spazio del rischio, molto utile al fine di quantificare l'ampiezza dei picchi glicemici e la loro frequenza. In passato, con l'elaborazione matematica di dati provenienti dall'autocontrollo glicemico, sono stati creati e validati da Kovatchev stesso due indici predittivi di ipoglicemia e iperglicemia: il Low Blood Glucose Index (LBGI, BP Kovatchev, 1998 ), una misura di rischio di ipoglicemia severa [34] e lo High Blood Glucose Index (HBGI, BP Kovatchev, 2002), combinati assieme si sono dimostrati utili per l'impostazione del trattamento volto a minimizzare le oscillazioni glicemiche [35]. Il primo è un valore che aumenta all'aumentare del numero di campioni in zona ipoglicemica, mentre il secondo misura le iperglicemie significative; numerosi studi ne hanno dimostrato la capacità predittiva di concentrazioni di emoglobina glicata.

$$LBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r_l(g_i) \quad (2.12)$$

$$HBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r_h(g_i) \quad (2.13)$$

Un ulteriore indice di variabilità glicemica dotato di potere predittivo sia sull'iper- sia sull'ipoglicemia è il range del rischio medio giornaliero o ADRR (Average Daily Risk Range), variabile ricavata anch'essa dai dati dell'SMBG [34][36].

$$ADRR = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M (LR^i + HR^i) \quad (2.14)$$

dove

$$LR^i = \max[r_l(g_1^i) \dots r_l(g_n^i)] \quad i = 1, 2, \dots M \quad (2.15)$$

$$HR^i = \max[r_h(g_1^i) \dots r_h(g_n^i)] \quad i = 1, 2, \dots M \quad (2.16)$$

Naturalmente, negli anni, sono state proposte innumerevoli altre trasformazioni della scala del glucosio, come ad esempio:

- la funzione logaritmica  $M_R$  introdotta da Wójcicki, che tuttavia non consente una corretta simmetrizzazione della scala glicemica [37]

$$M_R = 1000 \times \left| \log_{10}\left(\frac{g}{100}\right) \right|^3 \quad (2.17)$$

- la funzione GRADE di Hill sviluppata con l'ausilio di esperti diabetologi [38] che per misurazioni glicemiche in mg/dl vale:

$$GRADE = 425 \times \{\log_{10}[\log_{10}(g \times 18)] + 0.16\}^2 \quad (2.18)$$

- la trasformazione IGC definita da Rodbard [39]

$$IGC = HypoIndex + HyperIndex \quad (2.19)$$

dove

$$HypoIndex = \frac{\sum_{i=1}^N (LLTR - g_i)^b}{N \times d} \quad (2.20)$$

$$HyperIndex = \frac{\sum_{i=1}^N (g_i - ULTR)^a}{N \times c} \quad (2.21)$$

con LLTR=70 mg/dl, ULTR=180 mg/dl, a=1.1, b=1.5, c=d=30 ed N numero dei campioni glicemici.

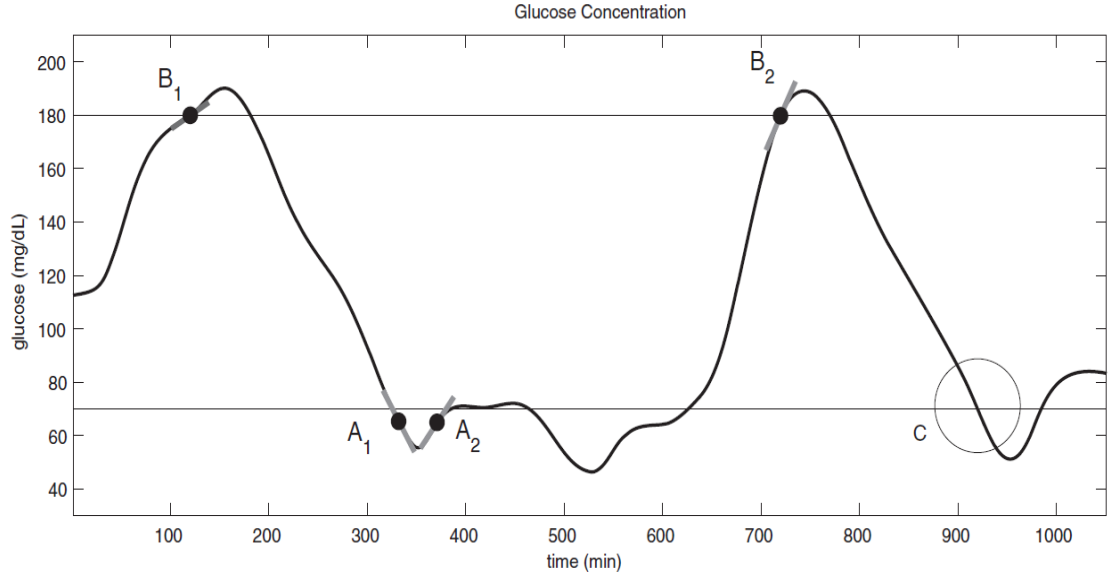
La più nota e impiegata resta ad ogni modo la Funzione Rischio di Kovatchev che ha permesso di superare i problemi delle tradizionali misure di variabilità glicemica, non ugualmente sensibili a ipo e iperglicemie a causa dell'asimmetria della scala del glucosio, introducendo diversi vantaggi tra cui la possibilità di definire due nuovi indici di variabilità glicemica.

### 2.3.3 Definizione della Funzione di Rischio Dinamico

La definizione di variabilità glicemica non è sempre così chiara dal momento che vi sono innumerevoli indici, per lo più sviluppati da misure SMBG, che cercano di racchiuderne l'informazione. Oggi però disponiamo di serie temporali di valori glicemici da sensori CGM,

e dunque possiamo sfruttare la struttura temporale inerente a tali misurazioni per studiare in modo più approfondito l'effetto delle escursioni glicemiche. Questo può essere fatto utilizzando le informazioni che le misure CGM ci forniscono sulla rapidità con cui il glucosio inverte il suo trend. A tal fine è possibile impiegare la derivata prima del segnale glicemico CGM.

[40] Tutte le trasformazioni sopra citate possono definirsi “statiche”, in quanto ad un certo livello di glucosio è associato un preciso valore di rischio, e questo dipende anche dal fatto che tali trasformazioni furono inizialmente pensate e sviluppate per segnali SMBG. Tuttavia, disponendo oggi di sensori CGM, si può pensare di sfruttare le informazioni sulla dinamica del segnale glicemico, come ad esempio il suo trend, per sviluppare un nuovo concetto di rischio “dinamico”. L'esempio seguente, illustrato in Figura 2.4, mostrerà in modo immediato la necessità e i vantaggi dell'analisi dell'andamento della glicemia nella formulazione del rischio associato. Il profilo glicemico simulato di Figura 2.4 riporta evidenziati quattro punti (A1, A2, B1, B2) assieme ad una parte della tangente alla curva in quegli stessi punti; inoltre, l'area circolare C mostra un attraversamento della soglia ipoglicemica di 70 mg/dl. Si può osservare che i punti A1 e A2 si trovano a 65 mg/dl, poco sotto la soglia ipoglicemica, mentre i punti B1 e B2 si collocano esattamente a 180 mg/dl, valore corrispondente alla soglia iperglicemica. Se si utilizzassero un campionamento SMBG e la trasformazione di Kovatchev, i punti A1 e A2 sarebbero associati ad uno stesso valore di rischio, così come B1 e B2. Al contrario, disponendo dell'intero profilo CGM, possiamo facilmente affermare che i punti A1 e A2 corrispondono a due situazioni diverse, e dovrebbero pertanto essere associati a differenti valori di rischio: mentre in A1 la glicemia si sta abbassando precipitosamente, in A2 sta ristabilendosi a valori normali; un discorso simile vale anche per l'altra coppia di punti, dove B2 rappresenta un rischio maggiore di B1 giacché approssima la regione iperglicemica ben più rapidamente di quanto non accada in B1. Da ciò si rende evidente come, al fine di migliorare la qualità del controllo del glucosio, sia opportuno guardare non solo il livello della glicemia, ma anche il suo trend, disponibile grazie all'utilizzo di sensori CGM che consentono il monitoraggio in continuo del glucosio sanguigno.



**Figura 2.4.** Profilo glicemico simulato, di 1000 minuti privo di rumore; le linee orizzontali rappresentano le due soglie: ipoglicemica (70 mg/dl) e iperglicemica (180 mg/dl). Sul profilo sono evidenziati 4 punti: A1 e A2 a 65 mg/dl (con trend rispettivamente decrescente e crescente), B1 e B2 a 180 mg/dl (con trend crescente di +2 mg/dl/min e +4 mg/dl/min rispettivamente). L'area circolare C rappresenta un attraversamento della soglia ipoglicemica (tratta da [40]).

Per introdurre il trend del glucosio nella definizione matematica del rischio, è stata definita una nuova funzione, il Rischio Dinamico (DR), a partire dalla preesistente trasformazione di Kovatchev ed impiegando un algoritmo di deconvoluzione (smoothing bayesiano) per calcolare la derivata del segnale glicemico. Tale nuova funzione assegna valori di rischio maggiori qualora la glicemia si addentri sempre più nelle due zone di ipo e iperglicemia e valori minori quando invece il glucosio tende a tornare in zona euglicemica.

$$DR\left(g, \frac{dg}{dt}\right) = \begin{cases} SR(g) \cdot \left[\delta \cdot \tanh\left(\alpha \frac{dr}{dt} + \gamma\right) + \beta\right] & \text{se } SR(g) > 0 \\ SR(g) \cdot \left[\delta \cdot \tanh\left(\alpha \frac{dr}{dt} + \gamma\right) + \beta\right] & \text{se } SR(g) < 0 \end{cases} \quad (2.22)$$

con

$$SR(g) = r_h(g) - r_l(g) \quad (2.23)$$

dove  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  sono parametri opportunamente studiati [41] in modo che:

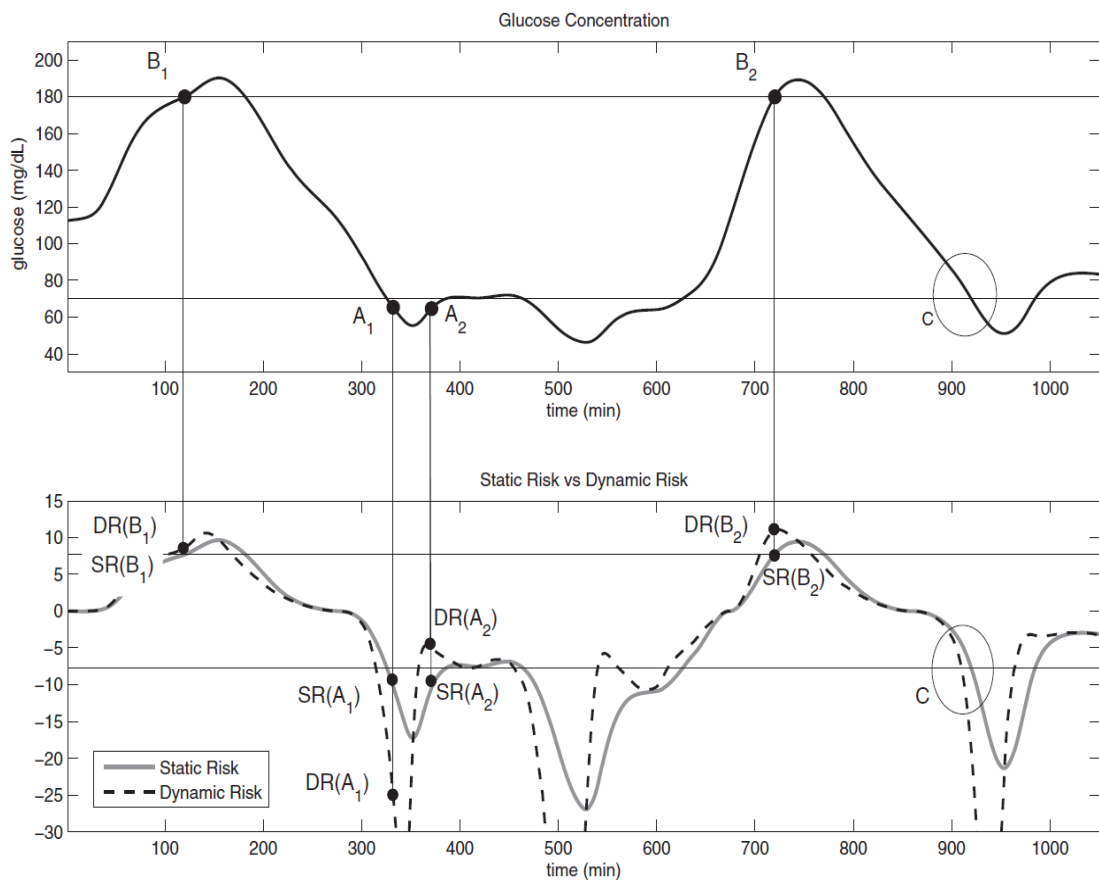
- $\gamma$  rispetti il vincolo che in condizioni stazionarie (ovvero derivata nulla) DR eguagli SR
- $\beta$  regoli la massima attenuazione del DR
- $\delta$  regoli l'amplificazione massima del DR
- $\alpha$  definisca la rapidità di amplificazione del rischio per diversi valori di derivata; più  $\alpha$  è elevato, più veloce risulta l'amplificazione in un range ristretto di valori della derivata.

Benché ne esista anche una versione esponenziale, la formulazione del DR con tangente iperbolica risulta vantaggiosa in quanto permette di non generare i falsi allarmi provocati dalla struttura esponenziale, attraverso:

1. La possibilità di controllare l'attenuazione massima del DR quando la glicemia sta ritornando nella fascia euglicemica di sicurezza. Questo ruolo è svolto dal parametro  $\beta$ .
2. La possibilità di saturare il rischio ad un valore massimo anziché permetterne una crescita indefinita all'aumentare della derivata. Difatti, mentre da un punto di vista concettuale ciò sarebbe corretto, nella pratica risulta utile assegnare un'amplificazione massima al valore di derivata più elevato che si riscontra in clinica (solitamente valori maggiori a 5 mg/dl/min non sono fisiologicamente plausibili e possono quindi essere considerati oscillazioni spurie). Il parametro  $\delta$  ha appunto il compito di fissare la massima amplificazione possibile del rischio.

Il Rischio Dinamico è dunque il prodotto di due funzioni: il rischio statico SR e la componente tangenziale (ma esistono altre formulazioni mediante esponenziali e arcotangente iperbolica) che può amplificare o meno il rischio associato a uno specifico livello di glucosio,

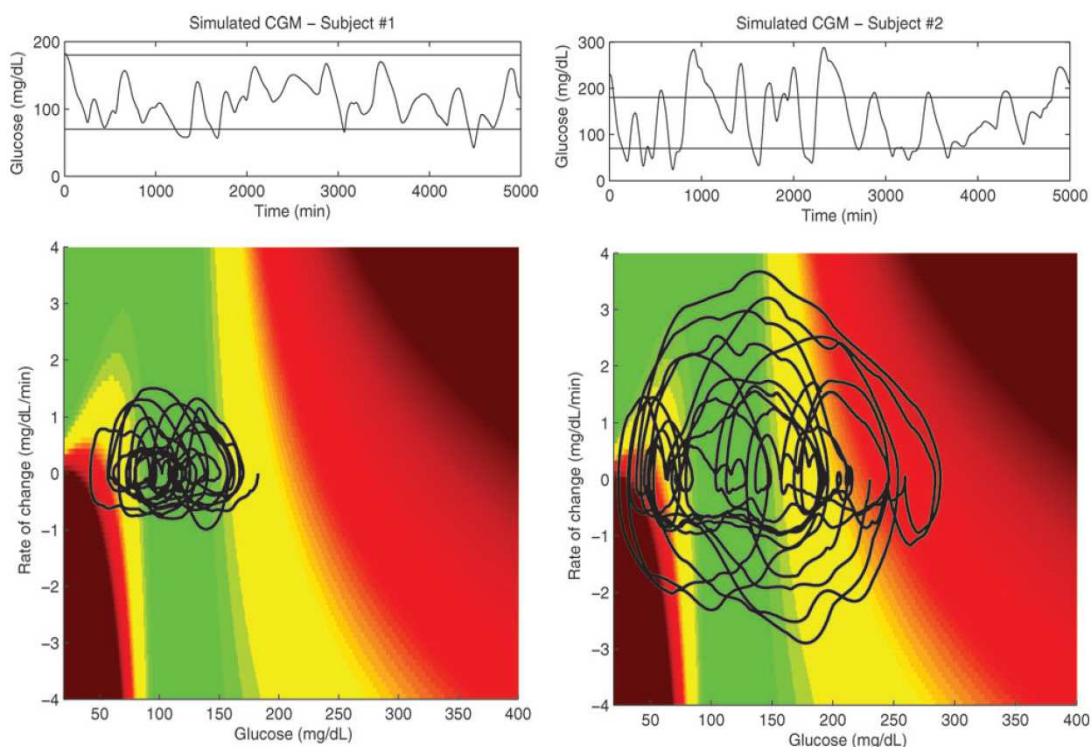
a seconda che il paziente si stia portando in una zona di pericolo o ne stia uscendo. La Figura 2.5 mostra chiaramente questa condizione: ai punti A1 e B2 precedentemente considerati, il DR associa un valore di rischio maggiore rispetto a B1 e A2, diversamente da quanto fa il rischio statico. Questo è in accordo con il fatto che in A1 e B2 il paziente si sta addentrando, rispettivamente, in zona ipo e iperglicemica, mentre in A2 e B1 ne sta uscendo per ritornare in zona euglicemica.



**Figura 2.5.** Nel diagramma superiore è riportato il medesimo profilo glicemico di Figura 7. In quello sottostante è rappresentato lo Spazio del Rischio Statico e Dinamico: in grigio è riportato SR (Rischio Statico), con il tratteggio DR (Rischio Dinamico). Per i 4 punti A1, A2, B1 e B2 del profilo glicemico sono riportati i corrispondenti valori associati SR e DR. L'area C mostra la capacità predittiva del DR rispetto a SR ad anticipare l'evento ipoglicemico nel breve termine (tratta da [40]).

### 2.3.4 Indicatori di rischio dinamico

L'analisi delle serie temporali CGM e l'impiego del DR possono portare a notevoli miglioramenti nel trattamento di pazienti diabetici, permettendo inoltre alcune applicazioni quali ad esempio la generazione di allarmi ipo e iperglicemici. Come suggerito da Rahaghi e Gough [42], è possibile utilizzare il DR per sviluppare delle mappe come quelle di Figura 2.6 al fine di migliorare il monitoraggio e l'analisi in tempo reale dei pazienti diabetici. Nella figura sottostante sono rappresentate due mappe dello Spazio del Rischio Dinamico (DRS) in cui è riportato il profilo glicemico (rappresentato anche nei diagrammi in alto) contro la derivata prima di due diversi soggetti, avente la caratteristica forma “a gomitolo”; i colori dal verde al rosso cupo indicano un rischio clinico via via maggiore. Si può facilmente notare che il gomitolo a sinistra sta quasi interamente nella regione verde (di sicurezza), indice che il soggetto in esame è ben controllato, contrariamente a quanto accade a quello di destra, il cui gomitolo è dimensionalmente maggiore e si espande anche nella zona gialla e rossa.



**Figura 2.6.** In alto sono riportati i profili glicemici CGM simulati di due diversi pazienti, in basso i rispettivi plot a gomitolo dati dalle coppie di punti ( $g$ ,  $dg/dt$ ) nello spazio del rischio dinamico (tratta da [40]).

Nel Capitolo 5 queste mappe saranno riprese in esame ed utilizzate per valutare la bontà del controllo glicemico nei pazienti diabetici.

[41] Si è quindi pensato di formulare dei nuovi indici nello spazio del rischio dinamico che racchiudano le caratteristiche e l'informazione veicolata dalle traiettorie stesse; sono stati pensati sfruttando l'analogia tra le traiettorie nello spazio del rischio e quelle dell'analisi posturografica, dove con pedane di pressione si tracciano le traiettorie del baricentro fisico dei soggetti analizzati (stabilogramma). Si tratta di indici legati a misure geometriche di lunghezze o di aree:

- RD (Resultant Distance): rappresenta la serie temporale delle distanze dei punti della traiettoria dal baricentro.

$$RD(n) = \sqrt{x(n)^2 + y(n)^2} \quad n = 1 \dots N \quad (2.24)$$

dove

$$x(n) = (x_0(n) - \bar{x}) \quad (2.25)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N x_0(n) \quad (2.26)$$

$$y(n) = (y_0(n) - \bar{y}) \quad (2.27)$$

$$\bar{y} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N y_0(n) \quad (2.28)$$

con  $x(n)$  indicante la serie temporale delle distanze dal baricentro dei dati lungo l'asse x (analogamente per  $y(n)$ ).

- MDIST (Mean Distance): è il valor medio di RD e rappresenta la distanza media dei

punti della traiettoria dal baricentro.

$$MDIST = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N RD(n) \quad (2.29)$$

- RDIST (Root Mean Squared Distance): è la radice della media quadratica della serie temporale RD e rappresenta la distanza media dei punti della traiettoria dal baricentro.

$$RDIST = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N RD(n)^2} \quad (2.30)$$

- RDIST<sub>x</sub> (Root Mean Squared Distance, lungo l'asse x): è la radice della media quadratica delle ascisse dei punti della traiettoria e rappresenta la distanza tra queste e la coordinata x del baricentro.

$$RDIST_x = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N x(n)^2}$$

- RDIST<sub>y</sub> (Root Mean Squared Distance, lungo l'asse y): è la radice della media quadratica delle ordinate dei punti della traiettoria e rappresenta la distanza tra queste e la coordinata y del baricentro.

$$RDIST_y = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N y(n)^2} \quad (2.32)$$

- SP (Sway Path): è la lunghezza totale della traiettoria, approssimata alla somma delle distanze tra due punti consecutivi.

$$SP = \sum_{n=1}^{N-1} \sqrt{(x(n+1) - x(n))^2 + (y(n+1) - y(n))^2} \quad (2.33)$$

- SP<sub>x</sub> (Sway Path, lungo x): è la lunghezza della traiettoria in rispetto alle sole coordinate x dei punti ed è approssimata alla somma delle distanze tra due punti consecutivi, calcolate come differenze tra coordinate x.

$$SP_x = \sum_{n=1}^{N-1} |x(n+1) - x(n)| \quad (2.34)$$

- SP<sub>y</sub> (Sway Path, lungo y): è la lunghezza della traiettoria in rispetto alle sole coordinate y dei punti ed è approssimata alla somma delle distanze tra due punti consecutivi, calcolate come differenze tra coordinate y.

$$SP_y = \sum_{n=1}^{N-1} |y(n+1) - y(n)| \quad (2.35)$$

- AREA-CE: è l'area dell'ellisse di confidenza 95%, ovvero dell'ellisse che con il 95% di probabilità include la traiettoria delle distanze dal baricentro, assumendo che queste siano normalmente distribuite.

$$AREA_{CE} = \pi ab = 2\pi F_{.5[2,n-2]} \sqrt{\sigma_x^2 \sigma_y^2 - \sigma_{xy}^2} \quad (2.36)$$

dove  $a$ ,  $b$  rappresentano rispettivamente il raggio maggiore e quello minore dell'ellisse

$$a = \sqrt{F_{.05[2,n-2]}(\sigma_x^2 + \sigma_y^2 + D)} \quad (2.37)$$

$$b = \sqrt{F_{.05[2,n-2]}(\sigma_x^2 + \sigma_y^2 - D)} \quad (2.38)$$

$F$  è la F statistica al 95% di confidenza per distribuzioni bivariate di  $n$  campioni. Per un numero di dati elevato si ha che:

$$F_{.05[2,\infty]} \sim 3 \quad se \quad n > 120 \quad (2.39)$$

mentre la covariata delle due standard deviation che appaiono nella formula dei raggi (lungo x e lungo y) è:

$$\sigma_{xy} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N x(n)y(n) \quad (2.40)$$

e  $D$  è definita come:

$$D = \sqrt{(\sigma_x^2 + \sigma_y^2) - 4(\sigma_x^2 \sigma_y^2 - \sigma_{xy}^2)} \quad (2.41)$$

- AREA-CC: è l'area del cerchio che con il 95% di probabilità include la traiettoria delle distanze dal baricentro, assumendo che le distanze siano normalmente distribuite.

$$AREA_{CC} = \pi(MDIST + Z_{0.5}\sigma_{RD}) \quad (2.42)$$

dove  $z$  vale 1.645 e la standard deviation della serie delle derivate vale:

$$\sigma_{RD} = \sqrt[2]{RDIST^2 - MDIST^2} \quad (2.43)$$

## 2.4 Scopo della tesi

In questo capitolo abbiamo visto l'importanza della variabilità glicemica nel valutare la qualità del controllo della glicemia in soggetti diabetici e sono stati illustrati gli indicatori più popolari in letteratura. È stata inoltre presentata una funzione progettata da Kovatchev et al. nel 1997, la quale assegnava ad ogni livello di glucosio uno specifico valore di rischio, ed una variante dinamica (S.Guerra et al., 2011), che enfatizza maggiormente gli episodi glicemici più gravi e pericolosi per il paziente. Lavorando nello spazio del rischio dinamico si sono poi visti dei nuovi indici volti a giudicare la bontà del controllo.

Scopo della tesi è quello di creare un classificatore della qualità del controllo glicemico di un soggetto affetto da diabete di tipo 1. In particolare, il classificatore sfrutterà l'informazione derivante dalla funzione di Rischio Dinamico applicata alle serie temporali CGM del paziente e ritornerà in output la classe di appartenenza (da 1 a 5, con 1 indice di ottimo controllo e 5 pessimo).



# Capitolo 3

## Database

### 3.1 Descrizione dei dati

In questo studio sono stati utilizzati tre dataset provenienti da tre diversi centri di ricerca ed appartenenti allo stesso progetto “DiAdvisor” dell'European Union Seventh Framework Programme, svoltosi tra il 2008 e il 2012 [43]. Tali dataset fanno parte di uno studio specificatamente denominato “DIAdvisor-2 Trial”, ideato per valutare i benefici che le informazioni predittive e di allarme del sistema DIAdvisor apportano al controllo del glucosio, a confronto con la classica terapia insulinica basata su misurazioni con ago pungidito. Il sensore CGM impiegato per il monitoraggio della glicemia è Dexcom® (San Diego, CA) SEVEN® Plus; il tempo di campionamento è di 5 minuti, con qualche eccezione, dovuta a problemi del sensore, in cui risulta di 10-15 minuti. I tre dataset sono così suddivisi:

1. Dataset 1: 16 profili glicemici di pazienti diabetici di tipo 1, ottenuti da un monitoraggio della durata di 4 giorni ad eccezione del soggetto #11 la cui durata del monitoraggio è di 3 giorni. Lo studio di questi pazienti è stato svolto presso il Dipartimento di Endocrinologia, Diabete, Nutrizione dell'Università di Montpellier (Montpellier, Francia).
2. Dataset 2: 17 profili glicemici di pazienti diabetici di tipo 1, ottenuti da un monitoraggio della durata di 4 giorni. Lo studio di questi pazienti è stato svolto presso il Dipartimento di Medicina dell'Università di Padova (Padova, Italia).

3. Dataset 3: 22 profili glicemici di pazienti diabetici di tipo 1, ottenuti da un monitoraggio della durata di 4 giorni. Lo studio di questi pazienti è stato svolto presso l'Istituto di Medicina Clinica e Sperimentale di Praga (Praga, Repubblica Ceca).

Per ognuno dei 55 soggetti si dispone quindi del profilo glicemico, nonché della data di ogni singola misurazione (anno, mese, giorno, ora e minuti) e dei pasti con i rispettivi orari di assunzione.

### 3.2 Classificazione dei soggetti da parte del medico

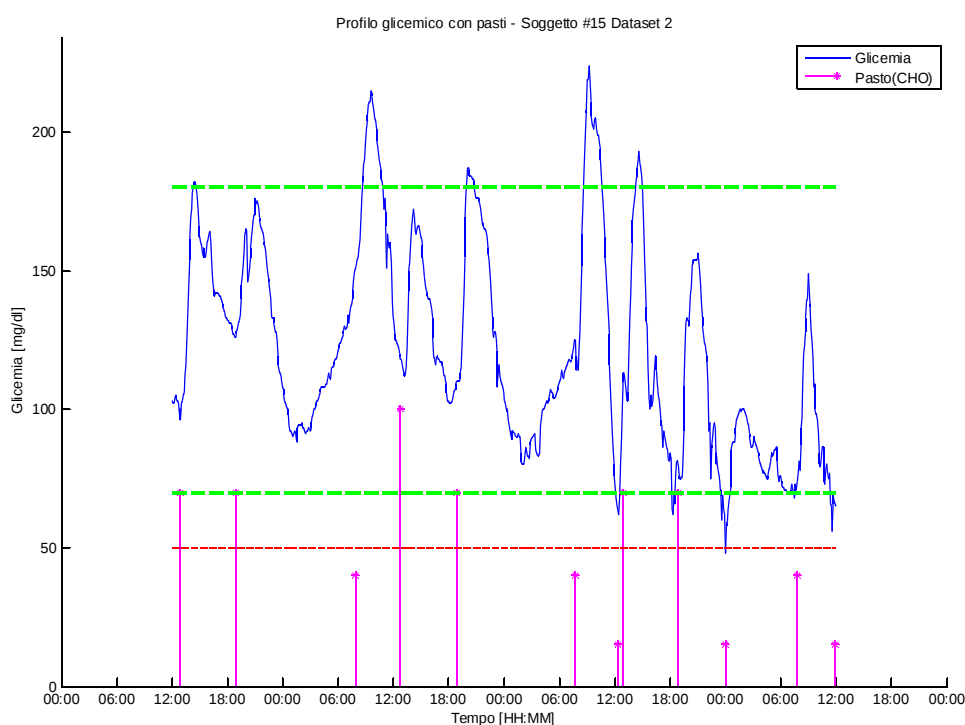
Dacché lo scopo della tesi è quello di creare uno strumento in grado di emulare il ragionamento del medico nell'attribuire un paziente ad una certa classe, abbiamo richiesto la collaborazione del Dr. Alberto Maran del Dipartimento di Medicina (DIMED) dell'Università degli Studi di Padova. Al Dr. Maran è stato quindi chiesto di esprimere un giudizio in merito alla qualità del controllo glicemico di ognuno dei 55 pazienti coinvolti in questo studio. La richiesta posta consisteva nel suddividere i pazienti in 5 classi distinte in base alla bontà del loro controllo glicemico, in particolare:

- Classe 1: **MOLTO BUONO**
- Classe 2: **DISCRETO**
- Classe 3: **SCARSO**
- Classe 4: **INSUFFICIENTE**
- Classe 5: **PESSIMO**

Il profilo glicemico fornito al medico era corredato da informazioni riguardanti pasti e tempi di monitoraggio, mentre nulla veniva detto sui parametri clinici determinanti al fine di

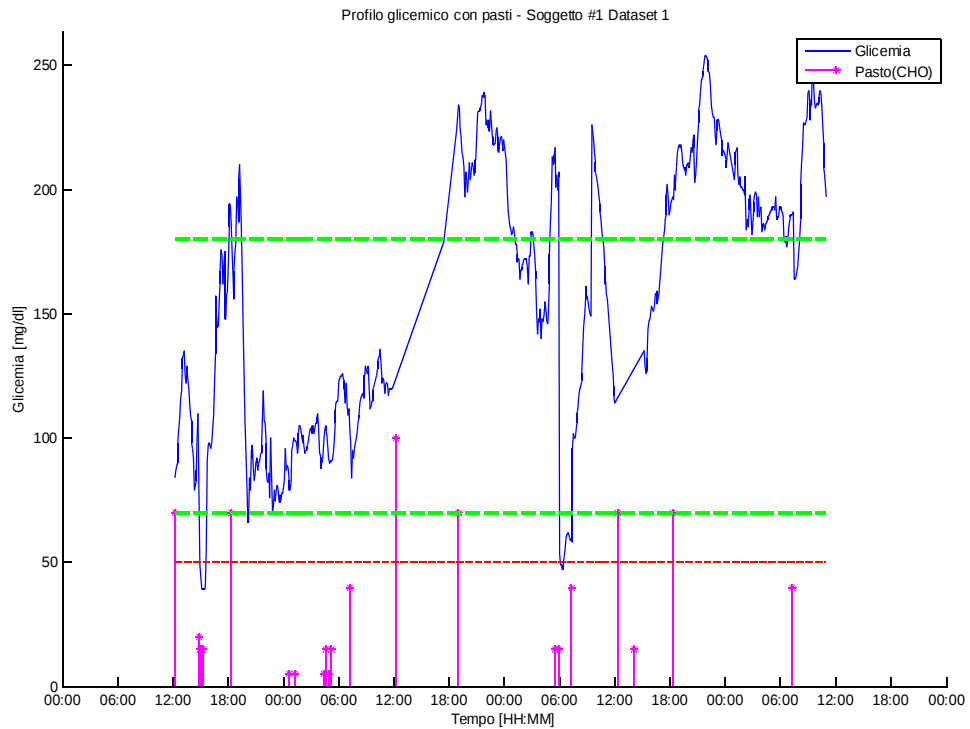
giudicare un soggetto diabetico, quale ad esempio l'emoglobina glicata. A titolo d'esempio, riportiamo di seguito le tracce di alcuni soggetti T1D.

Si osservi come in Figura 3.1 sia presentato un esempio di buon controllo: nonostante la discreta variabilità glicemica, il soggetto trascorre la maggior parte del suo tempo in zona euglicemica di sicurezza, con pochi episodi di blanda iperglicemia e un isolato episodio ipoglicemico al di sotto dei 50 mg/dl.



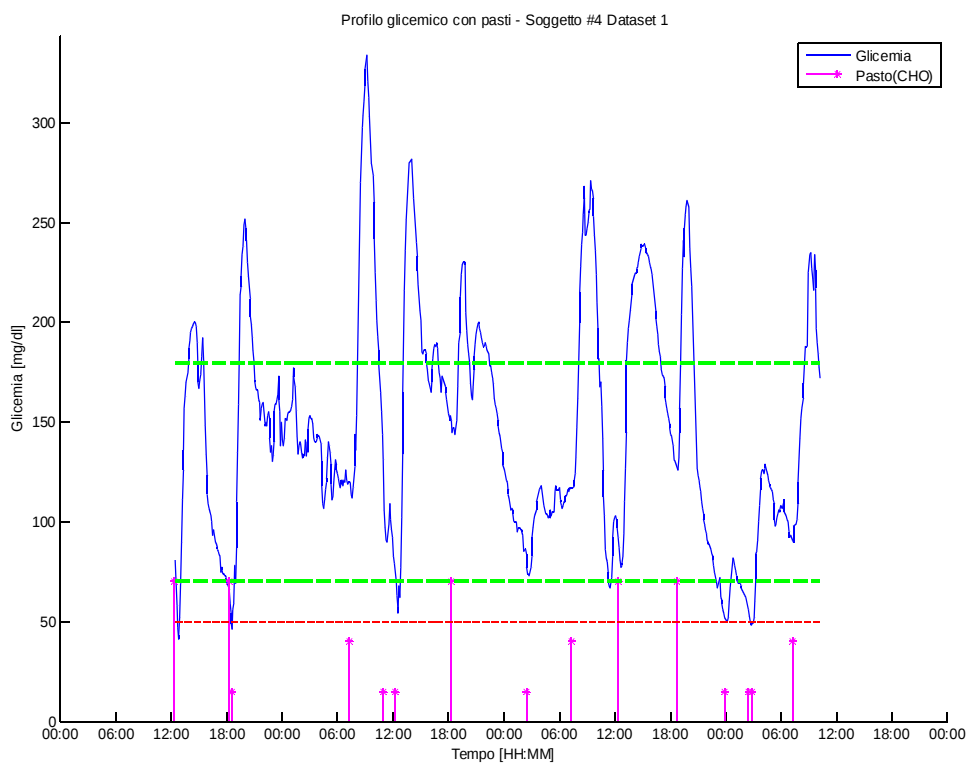
**Figura 3.1.** Profilo glicemico del paziente #15 del Dataset 2. In blu è riportata la traccia glicemica, in fucsia i pasti, dove CHO è l'acronimo di Carbon Hydrogen Oxygen (gli elementi chiave della struttura dei carboidrati). Il tratteggio verde delimita la regione di euglicemica, quello rosso la soglia di ipoglicemia severa (SH=50 mg/dl).

La Figura 3.2 riporta la traccia di un paziente avente un controllo discreto della glicemia: buona parte del tempo è spesa all'interno della fascia normoglicemica, con solo due brevi episodi ipoglicemici e intervalli iperglicemici che raramente superano i 250 mg/dl.



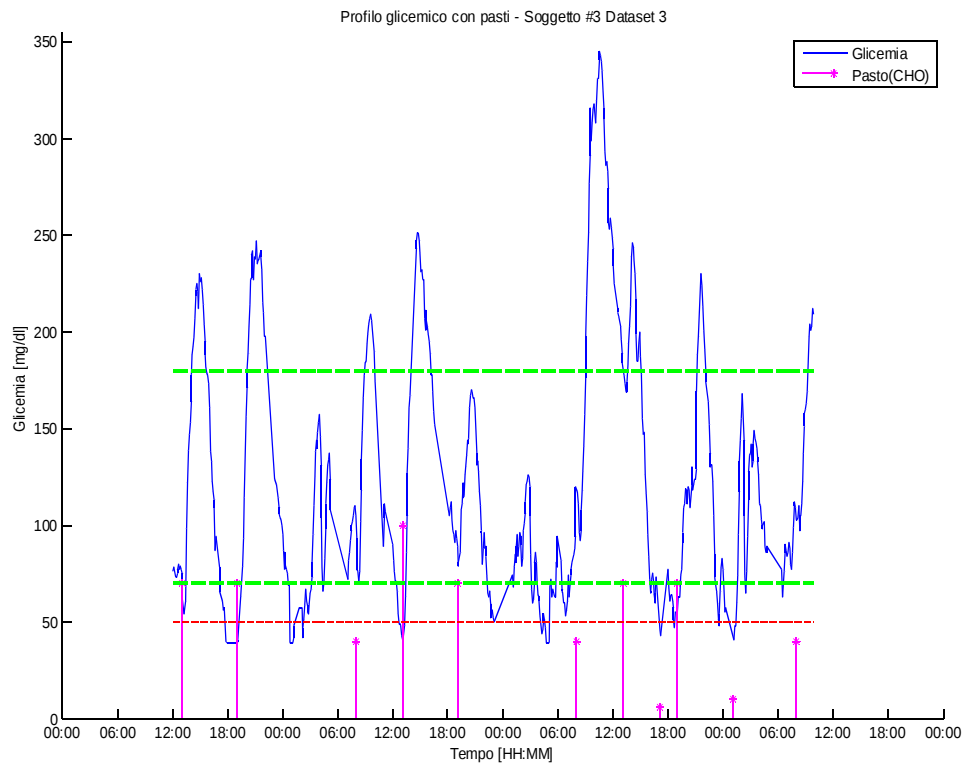
**Figura 3.2.** Profilo glicemico del paziente #1 del Dataset 1. In blu è riportata la traccia glicemica, in fucsia i pasti, dove CHO è l'acronimo di Carbon Hydrogen Oxygen (gli elementi chiave della struttura dei carboidrati). Il tratteggio verde delimita la regione di euglicemica, quello rosso la soglia di ipoglicemia severa (SH=50 mg/dl).

Il soggetto di Figura 3.3 presenta invece un'ampia variabilità glicemica, indice di una scarsa qualità nel controllo della glicemia, con rilevanti episodi iperglicemici e qualche evento ipoglicemico al di sotto dei 50 mg/dl.



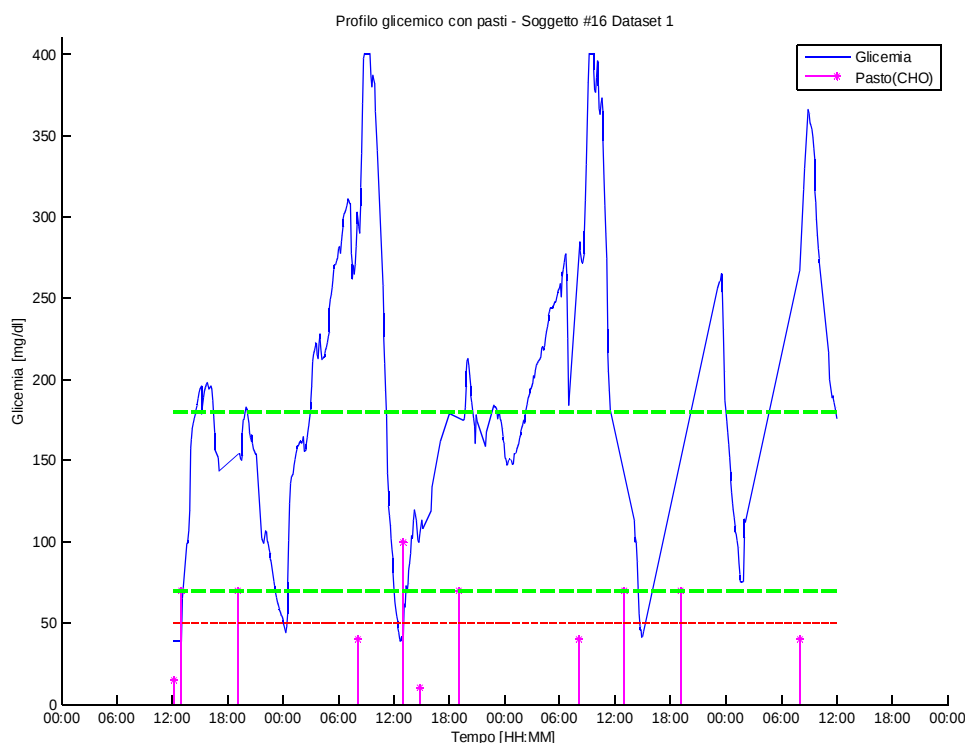
**Figura 3.3.** Profilo glicemico del paziente #4 del Dataset 1. In blu è riportata la traccia glicemica, in fucsia i pasti, dove CHO è l'acronimo di Carbon Hydrogen Oxygen (gli elementi chiave della struttura dei carboidrati). Il tratteggio verde delimita la regione di euglicemica, quello rosso la soglia di ipoglicemia severa (SH=50 mg/dl).

La traccia di Figura 3.4 presenta un andamento estremamente variabile, con oscillazioni molto rapide e numerosi picchi ipo- e iperglicemici importanti: chiaramente siamo in presenza di un insufficiente controllo glicemico che può compromettere pesantemente la salute del paziente.



**Figura 3.4.** Profilo glicemico del paziente #3 del Dataset 3. In blu è riportata la traccia glicemica, in fucsia i pasti, dove CHO è l'acronimo di Carbon Hydrogen Oxygen (gli elementi chiave della struttura dei carboidrati). Il tratteggio verde delimita la regione di euglicemica, quello rosso la soglia di ipoglicemia severa (SH=50 mg/dl).

Anche in Figura 3.5 è riportato un profilo glicemico caratterizzato da un pessimo controllo: l'estrema variabilità della glicemia e la percentuale di tempo speso in iperglicemia acuta sono evidenti fattori di rischio per il paziente.



**Figura 3.5.** Profilo glicemico del paziente #16 del Dataset 1. In blu è riportata la traccia glicemica, in fucsia i pasti, dove CHO è l'acronimo di Carbon Hydrogen Oxygen (gli elementi chiave della struttura dei carboidrati). Il tratteggio verde delimita la regione di euglicemica, quello rosso la soglia di ipoglicemia severa (SH=50 mg/dl).

I giudizi espressi dal medico per ogni paziente, con le relative note al seguito, sono stati riportati in Appendice A (Tabelle 1, 2 e 3, dove il giudizio del medico fa riferimento alla classe, in terza colonna, e alla descrizione del profilo glicemico presente nelle prime righe della seconda colonna).

Al fine di progettare un classificatore che simulasse il modo di ragionare e valutare del clinico, si sono esaminati attentamente i commenti forniti dal Dr. Maran su ogni singolo paziente. Si è quindi dedotto, avendo poi avuto approvazione dal medico, che:

- In **classe 1** vengono posti i soggetti con assenza di episodi ipoglicemici gravi ( $BG < 50$  mg/dl), che passano più della metà del loro tempo in zona di sicurezza (80-160mg/dl) e non hanno generalmente episodi iperglicemici rilevanti.
- In **classe 2** sono posti i pazienti con un discreto controllo glicemico e lievi o assenti episodi di ipoglicemia, mentre si tollerano picchi iperglicemici post-prandiali.
- In **classe 3** vengono posti i pazienti che hanno una discreta variabilità glicemica con diversi eventi ipoglicemici o importanti episodi iperglicemici. In questa classe sono inseriti anche i soggetti costantemente iperglicemici.
- In **classe 4** sono posti i soggetti con notevole variabilità glicemica e ipoglicemie spesso rischiose ( $GB < 50$  mg/dl) e notturne.
- In **classe 5** vengono posti i pazienti con ampia variabilità glicemica e ipoglicemie prolungate e/o ripetute con valori inferiori a 50 mg/dl.

## Capitolo 4

### Approccio alla classificazione della qualità del controllo glicemico

Prima di affrontare il problema dello sviluppo di un classificatore della qualità del controllo glicemico che utilizzi il Rischio Dinamico, proviamo ad utilizzare gli indicatori presentati nel Capitolo 2 come discriminanti tra un buon controllo e uno pessimo. Questo studio preliminare è volto a evidenziare la differente abilità dei due gruppi, quello degli indici di letteratura e quello degli indici di rischio dinamico, nel distinguere i pazienti sulla base del loro controllo glicemico, avvalorando l'idea dell'impiego del DR all'interno del classificatore.

#### 4.1 Approccio alla classificazione dei pazienti diabetici da indici SR

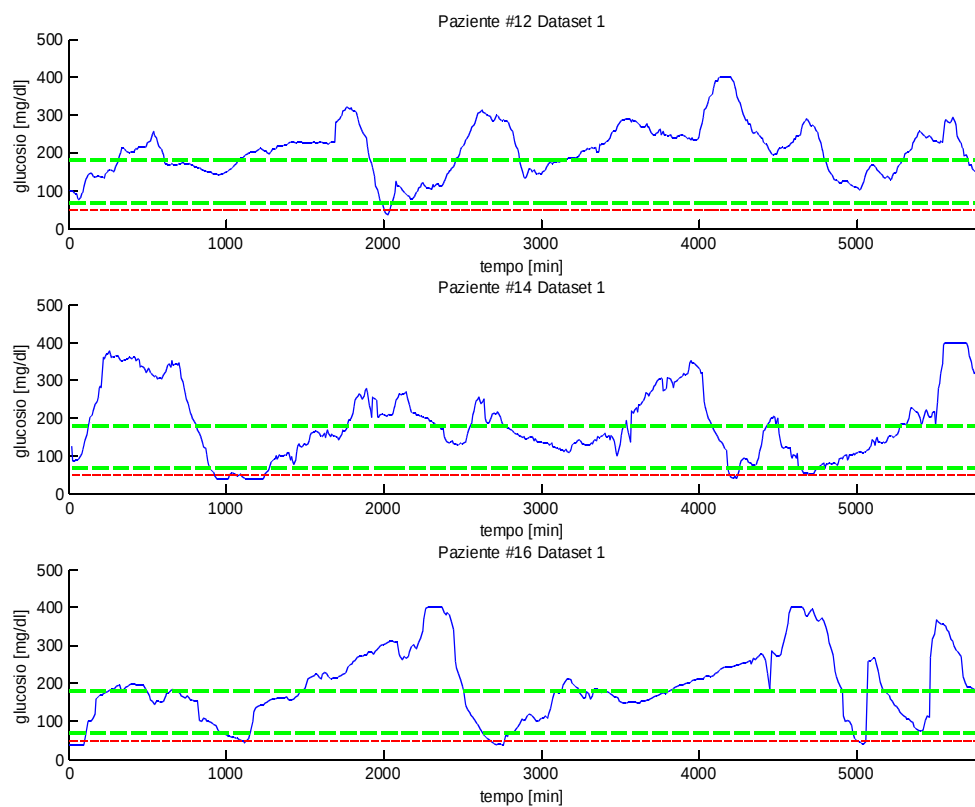
Per ognuno dei 55 soggetti sono stati calcolati gli indici presentati nel Paragrafo 2.2, applicando in seguito la funzione di Kovatchev per ricavare gli indicatori di rischio statico (Paragrafo 2.3.2.). Come già anticipato, questi 25 indici sono utilizzati in campo clinico per valutare la bontà dei profili glicemici; in particolare, ad eccezione degli indici “positivi” riferiti alla zona euglicemica (GRADE\_euglycemia e percentuale di tempo trascorso in zona euglicemica) e alla media glicemica, per la quale sono rischiosi sia valori troppo elevati sia eccessivamente bassi (anche se nel caso dei pazienti in esame i valori di media sono tutti

indice di soggetti iperglicemici, ragion per cui annoveriamo la media tra gli indici “negativi”), i restanti 22 indici sono “negativi”, ovvero tanto più alti quanto peggiore è il controllo glicemico sul soggetto. Pertanto, in una prima analisi volta ad evidenziare i soggetti peggio controllati, e dunque più a rischio, si possono sfruttare le informazioni veicolate da questi 25 indici; in pratica, ricavati gli indici di tutti i soggetti in esame, sarà sufficiente implementare un codice (function *classifica\_sogg.m* dell'Appendice B) che calcola il valore massimo di ogni indice (ad eccezione dei due indici succitati per cui sarà necessario considerare il valore minimo) e vi associa il paziente corrispondente. A questo punto si tratta di individuare i soggetti che più si ripetono in questa “insieme dei peggiori” e determinare così quelli più a rischio. In Figura 10 è riportata una tabella riferita al Dataset 1: per ognuno dei 16 soggetti sono stati calcolati i rispettivi 25 indici, evidenziandone poi i valori massimi. Si osserva dunque che i pazienti #12, #14 e #16 sono quelli in cui più si concentrano i valori maggiori: questi risultano quindi i pazienti con peggior controllo glicemico. Similmente, si possono individuare i soggetti con il miglior controllo glicemico, ricercando quindi i massimi dei 2 indici euglicemici e i minimi degli altri 23 indici (function *classifica\_sogg.m* dell'Appendice B). In Figura 11 è riportata la medesima tabella riferita al Dataset 1 di Figura 10, ma con evidenziati anche i soggetti ritenuti migliori da ognuno dei 25 indici. Emerge dunque che i pazienti #7, #10 e #13 sono quelli in cui controllo glicemico risulta migliore.

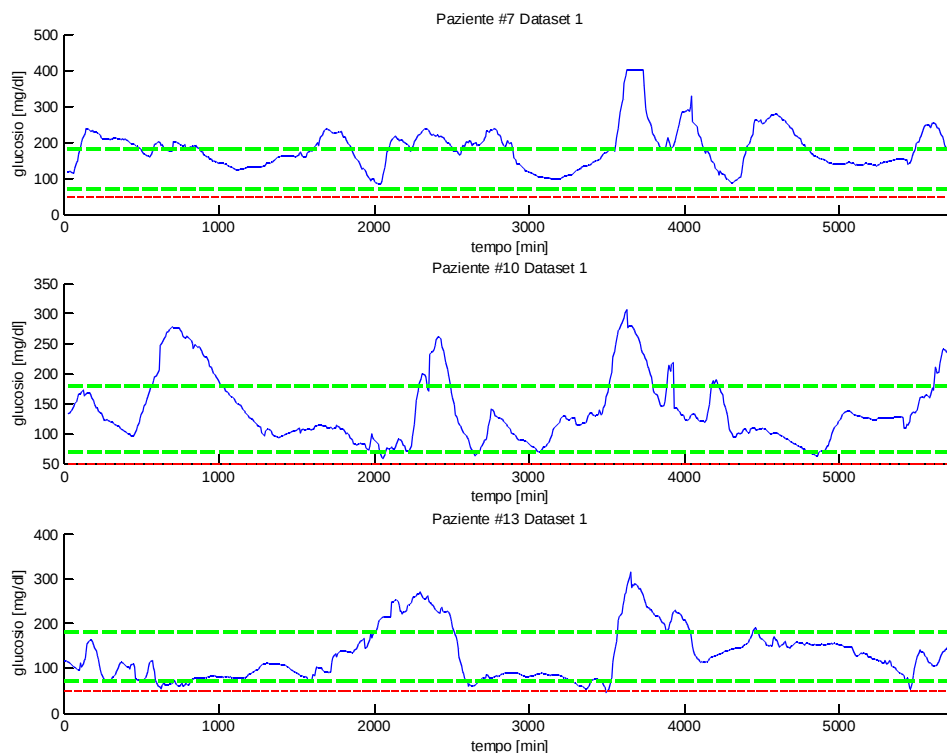
|               | SOGGETTI |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|               | 1        | 2        | 3        | 4        | 5        | 6        | 7        | 8        | 9        | 10       | 11       | 12       | 13       | 14       | 15       | 16       |
| 'ADDR'        | 37.0469  | 36.9633  | 53.6411  | 52.3583  | 38.9226  | 51.6064  | 31.3391  | 46.3334  | 31.7119  | 35.9454  | 65.2348  | 49.1364  | 38.0534  | 75.9653  | 33.3102  | 72.9522  |
| 'BGR'         | 7.9145   | 10.6474  | 11.8148  | 7.1548   | 10.0542  | 12.5230  | 9.9242   | 11.2923  | 10.3900  | 5.5172   | 11.7667  | 15.3719  | 6.1876   | 15.9498  | 8.0823   | 17.0298  |
| 'CV'          | 33.8740  | 28.8677  | 48.4697  | 39.5459  | 41.1561  | 40.8574  | 31.5595  | 30.5104  | 32.1511  | 40.0139  | 46.4409  | 32.9792  | 43.9085  | 51.5872  | 40.7291  | 47.4587  |
| 'GRADE'       | 8.9481   | 11.7471  | 10.3422  | 7.6049   | 9.8219   | 11.9816  | 11.0068  | 12.0872  | 11.3734  | 5.9023   | 10.9103  | 14.5717  | 5.6962   | 14.0835  | 8.3988   | 15.1021  |
| 'GRADE_eu'    | 21.1129  | 26.1413  | 14.6478  | 31.7447  | 23.2528  | 20.3532  | 24.6737  | 21.8869  | 25.3958  | 37.1878  | 11.1495  | 13.5146  | 36.8331  | 13.5217  | 20.8291  | 14.2562  |
| 'GRADE_hyper' | 71.9445  | 72.5251  | 82.4965  | 59.2276  | 72.3588  | 75.9951  | 75.3263  | 76.2195  | 74.6042  | 61.3475  | 77.9032  | 84.9289  | 54.9782  | 69.4267  | 79.1709  | 72.0391  |
| 'GRADE_hypo'  | 6.9426   | 1.3336   | 2.8556   | 9.0277   | 4.3883   | 3.6517   | 0        | 1.8936   | 0        | 1.4647   | 10.9474  | 1.5565   | 8.1887   | 17.0517  | 0        | 13.7047  |
| 'HBGI'        | 6.7506   | 10.4559  | 10.6105  | 5.4983   | 8.6649   | 11.6128  | 9.8682   | 11.0061  | 10.3137  | 4.5590   | 9.3872   | 14.9991  | 4.0418   | 13.0020  | 7.8403   | 14.4316  |
| 'LBGI'        | 1.1639   | 0.1915   | 1.2043   | 1.6565   | 1.3893   | 0.9102   | 0.0560   | 0.2862   | 0.0763   | 0.9582   | 2.3795   | 0.3728   | 2.1458   | 2.9478   | 0.2421   | 2.5982   |
| 'TGC'         | 1.0713   | 1.4185   | 1.8627   | 1.0472   | 1.3466   | 1.9797   | 1.1796   | 1.6034   | 1.2629   | 0.5702   | 2.0433   | 2.4250   | 0.6840   | 4.0240   | 1.0708   | 3.9003   |
| 'TQR'         | 97       | 79.2500  | 139      | 82.7500  | 109.5000 | 103.2500 | 72       | 94.7500  | 66       | 64.5000  | 128      | 94       | 72       | 127.7500 | 95       | 117      |
| 'J'           | 44.5650  | 57.6416  | 64.6496  | 41.4267  | 54.0938  | 67.8028  | 57.5798  | 60.3052  | 59.9889  | 37.8007  | 58.2895  | 75.8911  | 34.8825  | 77.4133  | 51.8645  | 31.8931  |
| 'M100'        | 17.5050  | 28.1512  | 32.2392  | 15.3231  | 24.3016  | 34.6169  | 26.6722  | 30.7228  | 28.3432  | 12.3804  | 28.2700  | 43.6848  | 11.5050  | 44.7895  | 21.9471  | 47.9687  |
| 'MAGE'        | 107.7917 | 113.5208 | 207.2500 | 152.7917 | 130.2083 | 175.1875 | 115.3229 | 154.5000 | 115.7500 | 131.8542 | 174.6667 | 153.1875 | 132.3750 | 214.6875 | 158.2500 | 216.2083 |
| '% eu'        | 53.0103  | 52.0499  | 54.4987  | 65.0619  | 54.1411  | 48.3721  | 51.2605  | 48.4517  | 50.8393  | 77.5112  | 40.6780  | 36.0223  | 73.8650  | 45.3793  | 63.5812  | 39.2430  |
| '% hyper'     | 43.1718  | 47.4153  | 41.3882  | 27.5103  | 39.2638  | 46.3566  | 48.7395  | 51.0018  | 49.1607  | 20.0900  | 49.3644  | 62.8651  | 17.6687  | 44.2759  | 36.4188  | 51.3944  |
| '% hypo'      | 3.8179   | 0.5348   | 4.1131   | 7.4278   | 6.5951   | 5.2713   | 0        | 0.5464   | 0        | 2.3988   | 9.9576   | 1.1127   | 8.4663   | 10.3448  | 0        | 9.3625   |
| 'SD'          | 53.4155  | 53.7818  | 83.0071  | 57.6800  | 67.8123  | 75.5292  | 57.5630  | 57.4090  | 59.5882  | 55.5636  | 76.5656  | 68.3207  | 56.9857  | 34.6863  | 65.9107  | 92.1020  |
| 'SDdm'        | 37.5184  | 30.4479  | 45.3437  | 21.4480  | 37.1108  | 38.6331  | 14.0659  | 23.8768  | 37.6623  | 26.7532  | 22.3568  | 30.6401  | 22.7459  | 38.8156  | 22.6264  | 40.4135  |
| 'SDw'         | 40.7143  | 44.6690  | 70.1436  | 54.2332  | 55.0366  | 66.4848  | 47.0746  | 56.1409  | 48.5128  | 51.9142  | 69.7169  | 55.1579  | 44.8593  | 93.4949  | 54.0356  | 83.5482  |
| '50th perc'   | 167      | 175      | 151      | 139      | 162.5000 | 171      | 179      | 182      | 177      | 125      | 178      | 210      | 115      | 161      | 137      | 182      |
| 'HyperIndex'  | 0.6059   | 1.2963   | 1.6777   | 0.5675   | 1.1029   | 1.6929   | 1.1796   | 1.4283   | 1.2629   | 0.5490   | 1.2372   | 2.2461   | 0.4567   | 2.1772   | 1.0708   | 2.3077   |
| 'HypoIndex'   | 0.4654   | 0.1223   | 0.1850   | 0.4797   | 0.2436   | 0.2868   | 0        | 0.1750   | 0        | 0.0212   | 0.8061   | 0.1788   | 0.2273   | 1.8468   | 0        | 1.5926   |
| 'Mean T'      | 157.6887 | 186.3048 | 171.2558 | 145.8556 | 164.7684 | 184.8605 | 182.3950 | 188.1621 | 185.3381 | 138.8606 | 164.8665 | 207.1627 | 129.7828 | 183.5462 | 161.8270 | 194.0677 |
| 'Range'       | 215      | 286      | 352      | 293      | 275      | 357      | 315      | 299      | 329      | 247      | 362      | 362      | 268      | 362      | 296      | 362      |

**Figura 4.1.** Matrice 25x16 le cui colonne rappresentano i 16 soggetti T1D del Dataset 1 e nelle cui righe troviamo i 25 indici affermati in letteratura. In rosso sono stati evidenziati i valori dei 25 indici che decretano i soggetti peggiori dal punto di vista del controllo (#12, #14 e #16), mentre in verde quelli che determinano i soggetti migliori (#7, #10, #13).

A riprova di quanto detto, rappresentiamo di seguito i profili glicemici dei sei soggetti considerati.



**Figura 4.2.** Profili glicemici dei tre soggetti peggio controllati del Dataset 1. Con il tratteggio verde sono evidenziati i limiti della fascia euglicemica, con quello rosso la soglia di ipoglicemia severa ( $<50$  mg/dl). È facile notare come questi soggetti spendano buona parte del loro tempo al di fuori della zona di sicurezza, la quale è interessata solamente da attraversamenti piuttosto veloci che poi sconfinano in prolungati episodi perlopiù iperglicemici.



**Figura 4.3.** Profili glicemici dei tre soggetti meglio controllati del Dataset 1. Con il tratteggio verde sono evidenziati i limiti della fascia euglicemica, con quello rosso la soglia di ipoglicemia severa ( $<50$  mg/dl). Si osservi come questi soggetti, a differenza dei tre illustrati in precedenza, spendano gran parte del loro tempo all'interno della regione di euglicemia, con solo brevi episodi al di fuori di questa zona.

Dopo questa primissima analisi della bontà del controllo glicemico nei 55 pazienti a nostra disposizione, risulta evidente quali pazienti potranno essere definiti ottimamente controllati e quali invece controllati in modo pessimo. Tuttavia nella pratica clinica non si può certo affermare che esistano solamente due categorie di pazienti, quelli ben controllati e quelli controllati male, bensì vi è un ventaglio di sfumature più ampio.

## 4.2 Approccio alla classificazione dei pazienti diabetici da indici DR

Prima di avventurarsi nella progettazione di un classificatore per pazienti diabetici, bisogna capire quale trasformazione applicata ai dati rende maggiormente evidente la diversa qualità dei controlli glicemici dei pazienti. Nel paragrafo precedente, i 25 indici calcolati per ogni soggetto, hanno permesso di distinguere tra un buon controllo e uno pessimo; riportiamo nella tabella seguente i risultati di questa prima classificazione.

| DATASET 1                             |             |                     |                                       |             |                     |
|---------------------------------------|-------------|---------------------|---------------------------------------|-------------|---------------------|
| Pazienti risultati meglio controllati |             |                     | Pazienti risultati peggio controllati |             |                     |
| # Paziente                            | Concordanza | Giudizio del medico | # Paziente                            | Concordanza | Giudizio del medico |
| 13                                    | 36,00%      | 2                   | 14                                    | 36,00%      | 5                   |
| 7                                     | 24,00%      | 2                   | 12                                    | 24,00%      | 3                   |
| 10                                    | 20,00%      | 3                   | 16                                    | 24,00%      | 5                   |
| DATASET 2                             |             |                     |                                       |             |                     |
| Pazienti risultati meglio controllati |             |                     | Pazienti risultati peggio controllati |             |                     |
| # Paziente                            | Concordanza | Giudizio del medico | # Paziente                            | Concordanza | Giudizio del medico |
| 15                                    | 52,00%      | 1                   | 17                                    | 40,00%      | 3                   |
| 10                                    | 16,00%      | 2                   | 14                                    | 32,00%      | 4                   |
| 1                                     | 12,00%      | 2                   | 9                                     | 12,00%      | 3                   |
| DATASET 3                             |             |                     |                                       |             |                     |
| Pazienti risultati meglio controllati |             |                     | Pazienti risultati peggio controllati |             |                     |
| # Paziente                            | Concordanza | Giudizio del medico | # Paziente                            | Concordanza | Giudizio del medico |
| 21                                    | 32,00%      | 4                   | 11                                    | 28,00%      | 4                   |
| 22                                    | 24,00%      | 1                   | 3                                     | 24,00%      | 4                   |
| 15                                    | 16,00%      | 2                   | 6                                     | 20,00%      | 2                   |

**Tabella 4.4.** Tabella riferita ai soggetti migliori e peggiori di ciascuno dei tre dataset. Per ogni singolo paziente, è riportato, in percentuale, il “numero di voti” ricevuto dai 25 indici, dunque la preponderanza data

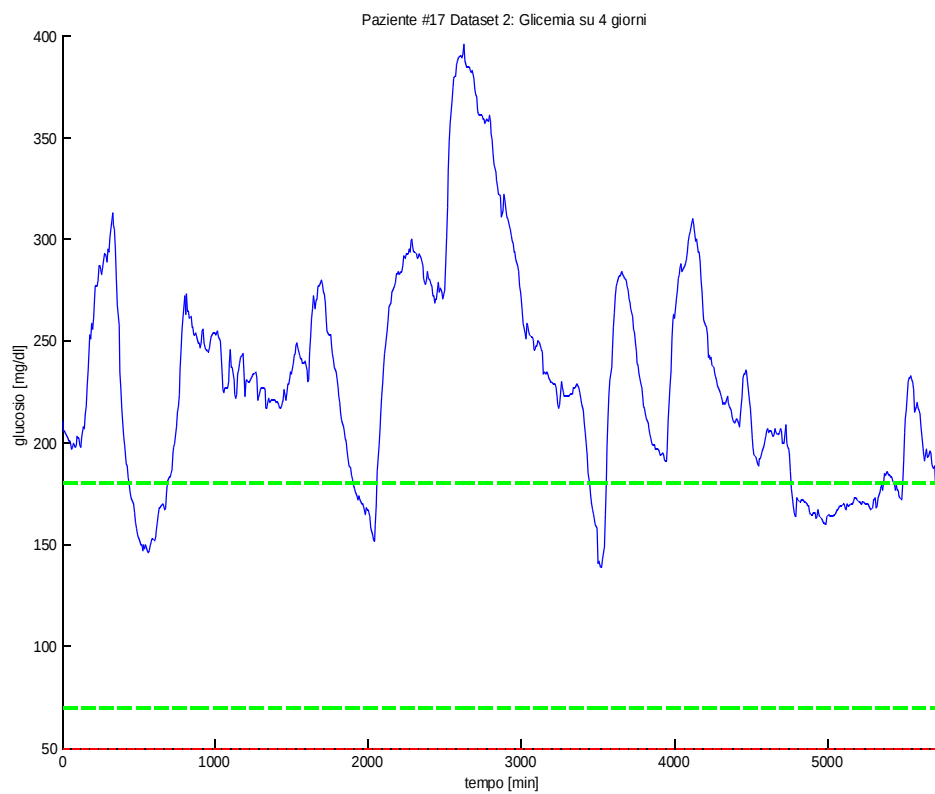
a quel soggetto rispetto agli altri (altrimenti vista come la capacità di concordanza tra indici circa il rischio associato al paziente). È inoltre riportato il giudizio espresso dall'esperto.

Come si può osservare dai valori di concordanza, ad eccezione del Dataset 2 (tra i pazienti 15 e 10 e tra il 14 e 9), in generale i 25 indici si suddividono piuttosto uniformemente nella scelta del paziente migliore e peggiore, attribuendo quindi un rischio piuttosto simile ai soggetti peggiori dei Dataset 1 e 3. In particolare possiamo osservare che la concordanza con cui sono stati scelti i soggetti non rispecchia efficacemente il giudizio fornito dall'esperto, fino al caso emblematico del soggetto #21, annoverato tra i soggetti migliori ma posto dal medico in classe 4. Nel Paragrafo 2.3.3 è stato introdotto il concetto di funzione di Rischio Dinamico, illustrando come questa sia in grado di apportare notevoli miglioramenti nel trattamento dei pazienti diabetici; si potrebbe dunque pensare che, anche in ambito di classificazione, il DR apporti dei vantaggi, come riuscire a discernere maggiormente i pazienti in base al loro controllo e, di conseguenza, al rischio che corrono. Per ognuno dei 55 soggetti a disposizione si sono quindi calcolati i 15 indici di Rischio Dinamico introdotti nel Paragrafo 2.3.4. e si è nuovamente eseguito il codice per la ricerca dei tre soggetti peggiori e dei tre migliori. Nella Tabella 4.5 sono riportati i risultati.

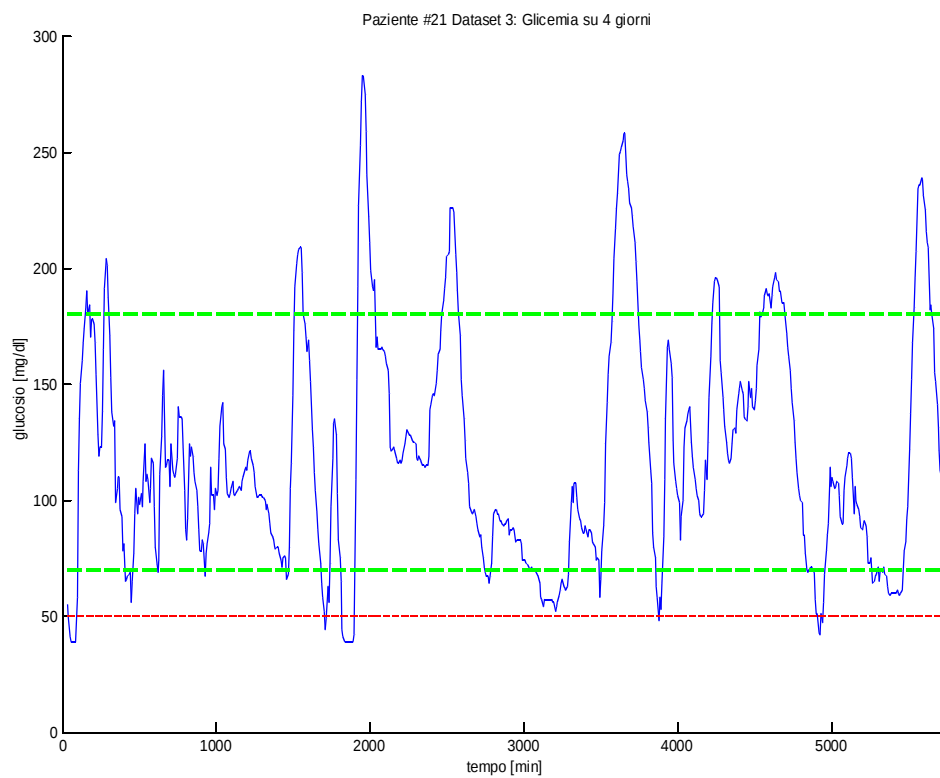
| DATASET 1                             |             |                     |                                       |             |                     |
|---------------------------------------|-------------|---------------------|---------------------------------------|-------------|---------------------|
| Pazienti risultati meglio controllati |             |                     | Pazienti risultati peggio controllati |             |                     |
| # Paziente                            | Concordanza | Giudizio del medico | # Paziente                            | Concordanza | Giudizio del medico |
| 13                                    | 26,67%      | 2                   | 14                                    | 60,00%      | 5                   |
| 15                                    | 26,67%      | 2                   | 12                                    | 13,33%      | 3                   |
| 1                                     | 20,00%      | 2                   | 16                                    | 13,33%      | 5                   |
| DATASET 2                             |             |                     |                                       |             |                     |
| Pazienti risultati meglio controllati |             |                     | Pazienti risultati peggio controllati |             |                     |
| # Paziente                            | Concordanza | Giudizio del medico | # Paziente                            | Concordanza | Giudizio del medico |
| 15                                    | 46,67%      | 1                   | 14                                    | 40,00%      | 4                   |
| 8                                     | 20,00%      | 2                   | 13                                    | 20,00%      | 3                   |
| 9                                     | 13,33%      | 3                   | 7                                     | 13,33%      | 4                   |
| DATASET 3                             |             |                     |                                       |             |                     |
| Pazienti risultati meglio controllati |             |                     | Pazienti risultati peggio controllati |             |                     |
| # Paziente                            | Concordanza | Giudizio del medico | # Paziente                            | Concordanza | Giudizio del medico |
| 17                                    | 33,33%      | 1                   | 8                                     | 26,67%      | 4                   |
| 15                                    | 20,00%      | 2                   | 3                                     | 13,33%      | 4                   |
| 22                                    | 20,00%      | 2                   | 11                                    | 13,33%      | 4                   |

**Tabella 4.5.** Tabella riferita ai soggetti migliori e peggiori di ciascuno dei tre dataset. Per ogni singolo paziente, è riportato, in percentuale, il “numero di voti” ricevuto dai 15 indici DR, dunque la preponderanza data a quel soggetto rispetto agli altri (altrimenti vista come la capacità di concordanza tra indici circa il rischio associato al paziente). È inoltre riportato il giudizio espresso dall'esperto.

Si rende immediatamente evidente come, nel caso dei soggetti peggiori, i 15 indici DR siano riusciti a discriminare maggiormente tra il primo e il secondo classificato di quanto non facessero i 25 indici precedenti. Parallelamente, i soggetti meglio controllati, che mostravano già una più netta divisione, risultano anche stavolta ben suddivisi, ad eccezione del Dataset 1. Si può osservare che i soggetti selezionati, soprattutto quelli ritenuti ben controllati, non sono sempre coincidenti con quelli selezionati nel caso precedente. Infine, la classificazione ottenuta dagli indici DR appare ben più concorde con i giudizi espressi dal medico rispetto alla selezione dei soggetti migliori e peggiori ottenuta tramite i 25 indici (Tabella 4.4). Dall'ispezione visiva dei profili glicemici di questi soggetti si può affermare che tendenzialmente tra i soggetti meglio controllati vengono posti, da entrambe le tipologie di indici, quelli con assenza o al più sporadici episodi ipoglicemici, mentre quelli con numerose ipoglicemie severe sono assegnati al pool dei soggetti peggio controllati. Una differenza sostanziale è tuttavia giocata dal Rischio Dinamico: in quanto tale, esso è portato a tenere in considerazione la variabilità della glicemia, e non solo la sua inclusione nella regione euglicemica, come invece accade nel caso dei 25 indici, spiegando quindi la scelta di soggetti diversi da quelli selezionati dai 25 indici statici. A titolo d'esempio, si riportano di seguito i profili glicemici di due soggetti: il primo appartiene al Dataset 2 ed è un paziente costantemente iperglicemico, posto primo nella graduatoria dei peggiori dai 25 indici, mentre non è considerato dai 15 indici DR; il secondo soggetto appartiene al Dataset 3 ed è posto primo nel podio dei “migliori” dai 25 indici, mentre non viene preso in considerazione da quelli DR.



**Figura 4.6.** Il soggetto #17 del Dataset 2, costantemente iperglicemico.



**Figura 4.7.** Soggetto #21 del Dataset 3: presenza di ipoglicemie inferiori ai 50 mg/dl, seppur di breve durata.

Per valutare quale dei due pool di indici è dunque più significativo nel riconoscere la qualità del controllo glicemico in un soggetto, possiamo pensare di ridurre la classificazione effettuata dal dottor Maran in 3 classi:

- Classe 1: data dall'unione delle precedenti classi 1 e 2
- Classe 2: è la precedente classe 3
- Classe 3: data dall'unione delle precedenti classi 4 e 5

Nella classe 1 vi saranno dunque pazienti con un buon controllo glicemico, nella classe 2 quelli con controllo mediocre, mentre nella classe 3 quelli con un cattivo controllo, i risultati del codice utilizzato per selezionare i soggetti migliori e peggiori fanno pertanto riferimento alla prima e terza di queste classi. Confrontando quindi questi risultati con i giudizi espressi dal medico, si osserva che gli indici DR classificano correttamente 14 soggetti su 18 (il 78% circa), mentre i 25 indici statici ne individuano 11 su 18 (il 61%).

Per quanto visto in questo paragrafo sembra quindi trovare conferma l'ipotesi iniziale che il Rischio Dinamico, con i suoi 15 indici, riesca difatti a migliorare le prestazioni di classificazione dei 25 indici presenti in letteratura. Nel prossimo capitolo impiegheremo dunque il Rischio Dinamico nella progettazione del classificatore di pazienti diabetici.



## Capitolo 5

# Sviluppo di un classificatore della qualità del controllo glicemico basato sul DR

### 5.1 Progetto del classificatore

Scopo del lavoro è quello di progettare uno strumento che sia in grado di classificare soggetti diabetici in base alla qualità del loro controllo glicemico visibile dalle tracce CGM utilizzando, viste le osservazioni presentate nel capitolo precedente, il DR. La scelta è stata quella di classificare su 5 classi, già presentate nel Capitolo 3, che richiamiamo di seguito, indicando tra parentesi la bontà del controllo glicemico associato alla classe: Classe 1 (molto buono), Classe 2 (discreto), Classe 3 (scarso), Classe 4 (insufficiente), Classe 5 (pessimo). Affinché un algoritmo possa emulare il ragionamento del medico in fase di valutazione di soggetti diabetici, è necessario poter quantificare, per ogni paziente, le caratteristiche delle classi come da definizioni del Paragrafo 3.2. Si tratta quindi di conoscere la percentuale di tempo che ciascun soggetto spende in zona euglicemica, piuttosto che nella regione di severa ipoglicemia o iperglicemia. A questo serve la function *glucose\_colormap4.m* spiegata nel paragrafo seguente, il cui codice è riportato in Appendice B.

### 5.1.1 Definizione delle soglie di rischio

Per quantificare le caratteristiche di un profilo glicemico, in particolar modo il tempo speso in zone di sicurezza o meno, abbiamo sfruttato la seguente suddivisione della scala glicemica esistente nella letteratura medica.

- Euglicemia: valori di glicemia tra 70 mg/dl e 180 mg/dl
- Blanda ipoglicemia: valori di glicemia tra 60 mg/dl e 70 mg/dl
- Blanda iperglicemia: valori di glicemia tra 180 mg/dl e 210 mg/dl
- Moderata ipoglicemia: valori tra 50 mg/dl e 60 mg/dl
- Moderata iperglicemia: valori tra 210 mg/dl e 270 mg/dl
- Grave ipoglicemia: valori inferiori a 50 mg/dl
- Grave iperglicemia: valori superiori a 270 mg/dl

Tale ripartizione è basata su valori di glicemia, mentre, come già ribadito in precedenza, in questo studio si è scelto di utilizzare la funzione di Rischio Dinamico per sfruttare i benefici che essa apporta all'analisi del controllo glicemico. Si rende dunque necessario ricreare una simile suddivisione, basata però su valori di Rischio Dinamico, preservandone il significato clinico. Volendo pertanto stabilire delle soglie di rischio che rispecchino la succitata divisione della scala glicemica, si è ritenuto opportuno impiegare, data la sua formulazione, la funzione di Rischio Statico di Kovatchev. Ricordando l'andamento di questa funzione, l'intento è quindi quello di ricercare il valore di rischio associato a ciascuna delle soglie glicemiche definite in clinica e determinare uno stesso “livello di rischio” per le zone aventi medesima gravità (ossia blanda ipoglicemia insieme a blanda iperglicemia, grave ipoglicemia con grave iperglicemia, e così via). Per maggior chiarezza, riassumiamo di seguito i passaggi effettuati per determinare le soglie di Rischio Statico.

1. Considero ogni singola soglia glicemica della suddivisione presentata ad inizio

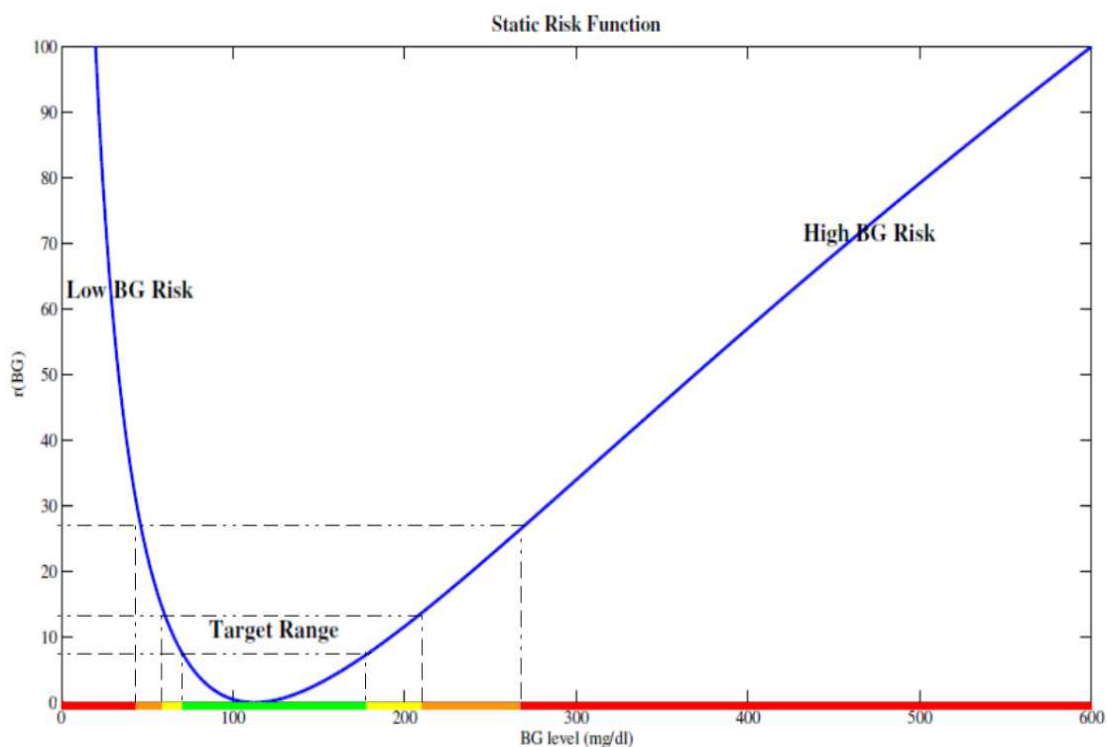
paragrafo e ne calcolo il corrispondente valore di rischio statico con la trasformazione di Kovatchev (vedi Paragrafo 2.3.1). Così facendo ottengo le seguenti associazioni:

- a 50 mg/dl corrisponde RS = 22.5004
- a 60 mg/dl corrisponde RS = 13.5706
- a 70 mg/dl corrisponde RS = 7.7552
- a 180 mg/dl corrisponde RS = 7.7293
- a 210 mg/dl corrisponde RS = 13.6679
- a 270 mg/dl corrisponde RS = 27.0035

2. Confronto i valori di rischio ottenuti da quelle fasce aventi uguale gravità per il clinico e cerco di congregarli in un unico “livello di rischio”.

- **EUGLICEMIA:** [7.7552 , 7.7293] → Limite superiore comune 7.76
- **BLANDA IPO-/IPERGLICEMIA:** [7.7552 , 13.5706] e [7.7293 , 13.6679] → Limiti inferiori e superiori comuni rispettivamente 7.76 e 13.67
- **MODERATA IPO-/IPERGLICEMIA:** [22.5004 , 13.5706] e [13.6679 , 27.0035] → Limiti inferiori e superiori comuni rispettivamente 13.67 e 27.47
- **GRAVE IPO-/IPERGLICEMIA:** 22.5004 e 27.0035 → Limite inferiore comune 27.47 corrispondente a valori di glicemica inferiori a 46 mg/dl e superiori a 272 mg/dl

Concettualmente, come mostrato in Figura 5.1, si tratta di far sì che la funzione di Kovatchev risulti intersecata da linee di livello orizzontali (ciascuna corrispondente ad un unico valore di rischio), associate a precisi intervalli della scala glicemica, il più coerenti possibile con quelli stabiliti in clinica.



**Figura 5.1.** Funzione di Rischio Statico di Kovatchev in cui si sono evidenziati con lo stesso colore gli intervalli della scala glicemica ritenuti di pari gravità dai medici: in verde la regione euglicemica, in giallo le regioni di blanda ipo-/iperglicemia, in arancione le regioni di ipo/iperglicemia moderata e in rosso le regioni di ipo/iperglicemia severa. I tratteggi verticali agli estremi degli intervalli vanno ad intersecare la funzione in due punti che corrispondono al medesimo valore di rischio statico. I tratteggi orizzontali costituiscono appunto delle “linee di livello”.

3. Trasformo la suddivisione della scala glicemica basata sul glucosio sanguigno in una basata sul Rischio Statico, che rimarrà comunque anche basata sul livello di glicemia, data la proporzionalità tra questo e il rischio di Kovatchev. Riportiamo di seguito la nuova ripartizione ottenuta tramite Rischio Statico e quella ad essa corrispondente, basata sui valori glicemici.

#### SUDDIVISIONE MEDIANTE RISCHIO DINAMICO

- Euglicemia:  $DR < 7.76$
- Blanda ipo-/iperglicemia:  $7.76 \leq DR < 13.67$
- Moderata ipo-/iperglicemia:  $13.67 \leq DR < 27.47$

- Grave ipo-/iperglicemia:  $DR \geq 27.47$

#### SUDDIVISIONE MEDIANTE VALORI DI GLICEMIA

- Euglicemia:  $70 \text{ mg/dl} \leq BG \leq 180 \text{ mg/dl}$
- Blanda ipoglicemia:  $60 \text{ mg/dl} \leq BG < 70 \text{ mg/dl}$
- Blanda iperglicemia:  $180 \text{ mg/dl} < BG \leq 210 \text{ mg/dl}$
- Moderata ipoglicemia:  $46 \text{ mg/dl} \leq BG < 60 \text{ mg/dl}$
- Moderata iperglicemia:  $210 \text{ mg/dl} < BG \leq 272 \text{ mg/dl}$
- Grave ipoglicemia:  $BG < 46 \text{ mg/dl}$
- Grave iperglicemia:  $BG > 272 \text{ mg/dl}$

Com'è possibile osservare, la differenza tra quest'ultima ripartizione della scala glicemica e la prima proveniente dalla letteratura è minima; a riprova, sottoposta questa nuova suddivisione al dott. Maran, ha convenuto si trattasse di una corretta partizione della scala di glicemia in 4 zone di diversa gravità. Pensando a sviluppi futuri e possibili applicazioni del classificatore, nonché alla capacità dei dispositivi attualmente in commercio di lanciare allarmi qualora il glucosio sanguigno superi determinati valori di soglia, si è introdotta un'ulteriore divisione all'interno della fascia normoglicemica: una regione di allarme ipoglicemico e una di allarme iperglicemico, rispettivamente determinate come segue.

- Allarme ipoglicemia:  $70 \text{ mg/dl} \leq BG < 80 \text{ mg/dl} \leftrightarrow 4.03 \leq DR < 7.76$
- Allarme iperglicemia:  $158 \text{ mg/dl} < BG \leq 180 \text{ mg/dl} \leftrightarrow 4.03 \leq DR < 7.76$

Fissate dunque le soglie di rischio (statico), per conoscere la percentuale di tempo che un soggetto spende in ognuna di queste differenti zone, abbiamo confrontato in modo puntuale il

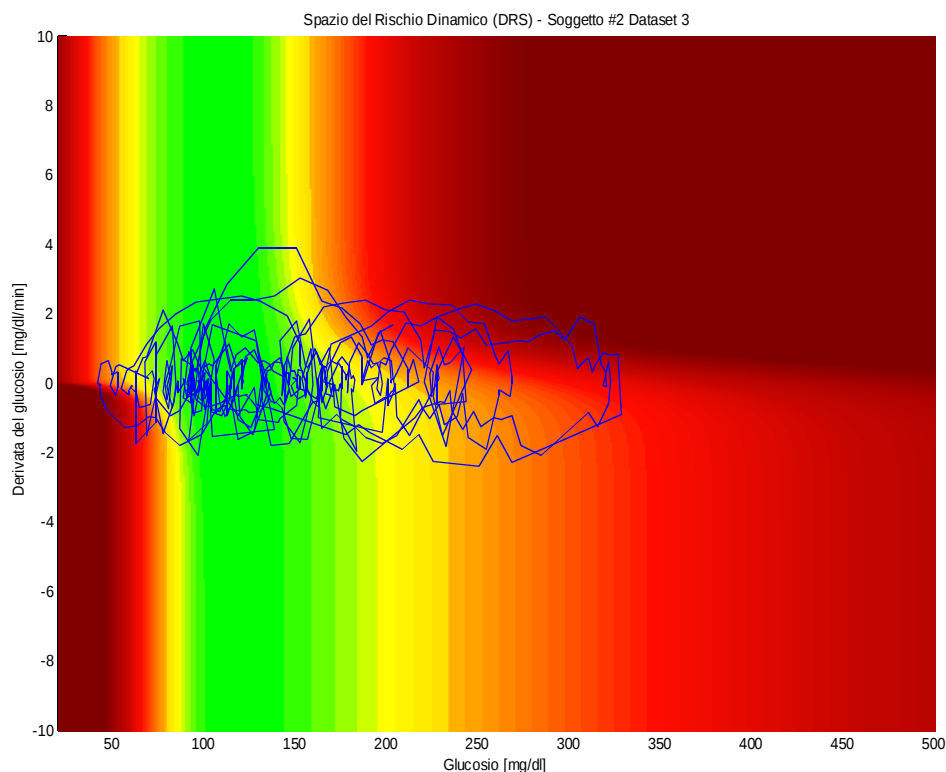
suo profilo DR con tali soglie mediante la function *glucose\_colormap4.m* implementata in Matlab (vedi Appendice B). Per avere un riscontro visivo, oltre che numerico, sulla percentuale di tempo che un soggetto trascorre in queste fasce di diverso rischio, abbiamo creato delle apposite mappe a colori, illustrate nel prossimo paragrafo.

### 5.1.2 Mappe a colori

Le mappe a colori che abbiamo impiegato nell'analisi dei soggetti diabetici per avere un'idea immediata della qualità del controllo della glicemia, e quindi del rischio corso dal paziente, sono una versione rivisitata delle mappe bidimensionali già introdotte in [31] per rappresentare lo Spazio del Rischio Dinamico (DRS). Nel piano vengono posti i valori glicemici in ascissa e le loro derivate in ordinata, ottenendo quello che si configura di fatto come un gomitolto; in Figura 5.2 ne è riportato un esempio. A differenza delle mappe utilizzate da S. Guerra et al. [30][31], in quelle impiegate in questo studio lo Spazio è ottenuto sfruttando la tangente iperbolica e non la struttura esponenziale nella definizione del rischio dinamico. Anche i colori risultano diversi: quattro sono quelli volutamente impiegati in queste mappe, appunto per rimarcare il concetto delle quattro diverse “fasce di gravità” della scala glicemica attestate in letteratura. In accordo con i colori e le zone di Figura 5.2, il verde indica la regione di euglicemia, il giallo la blanda ipo-/iperglicemia, l'arancione un'ipo-/iperglicemia moderata e la rossa una grave ipo-/iperglicemia. Le sfumature più o meno scure di uno stesso colore stanno ad indicare il graduale passaggio alla zona limitrofa, e dunque, se percorse, sono segno di un mutamento nell'andamento della glicemia del paziente. Naturalmente, per la determinazione dei punti in cui si ha effettivamente un cambio di colore, si è scelto di utilizzare le soglie di glicemia viste a conclusione del paragrafo precedente, cosicché le regioni colorate corrispondano effettivamente alle 4 zone di diversa gravità definite in precedenza. I colori rimarcano quindi la suddivisione vista nel Paragrafo 5.1.1:

- REGIONE VERDE ↔ Euglicemia:  $DR < 7.76$

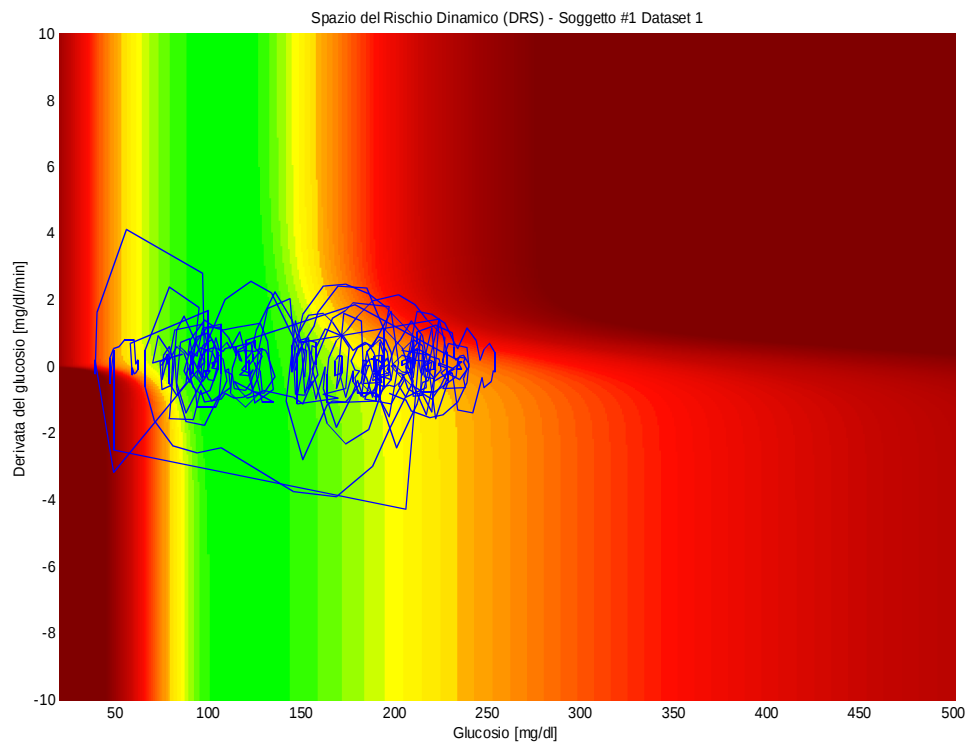
- REGIONE **GIALLA**  $\leftrightarrow$  Blanda ipo/iperglicemia:  $7.76 \leq DR < 13.67$
- REGIONE **ARANCIONE**  $\leftrightarrow$  Moderata ipo/iperglicemia:  $13.67 \leq DR < 27.47$
- REGIONE **ROSSA**  $\leftrightarrow$  Grave ipo/iperglicemia:  $DR \geq 27.47$



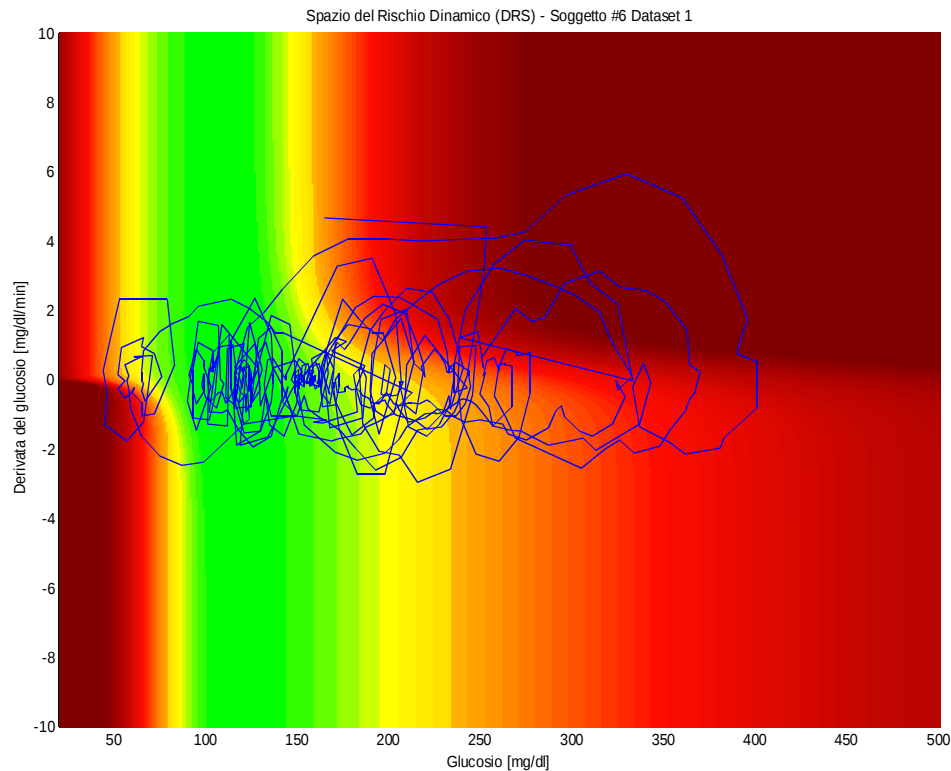
**Figura 5.2.** Plot bidimensionale del Rischio Dinamico come funzione del livello di glucosio e della sua derivata temporale. In ordine di rischio crescente, il verde indica la regione di euglicemia, il giallo la blanda ipo-/iperglicemia, l'arancione un'ipo/iperglicemia moderata e la rossa una grave ipo-/iperglicemia.

Un vantaggio immediato che offrono queste mappe è la possibilità di comprendere la situazione e il rischio del paziente in esame: un soggetto il cui gomitolo risulta molto espanso e proteso nella zona rossa è chiaramente più grave di uno il cui gomitolo si addensa nella regione verde, con poche escursioni al di fuori di tale zona. A titolo esemplificativo si osservino le due mappe seguenti, i cui corrispettivi soggetti appartengono al Dataset 1. Il gomitolo della mappa di Figura 5.3 è piuttosto concentrato nella zona verde, si estende nella zona di blanda iperglicemia senza però raggiungere episodi gravi, e presenta qualche raro

evento di ipoglicemia severa. Si può dunque desumere che il soggetto #1 del Dataset 1 goda di un discreto controllo glicemico. Altrettanto non si può dire del soggetto #6, la cui mappa è illustrata in Figura 5.4: qui il gomitolo risulta molto largo e profondamente esteso nella zona rossa, di maggior rischio. Si può inoltre osservare che la percentuale di punti presenti nella regione verde è inferiore alla metà dei punti totali, ciò significa che tale paziente passa più della metà del tempo in iperglicemia con frequenti gravi episodi; la qualità del controllo glicemico in questo caso è nettamente inferiore a quello precedente.



**Figura 5.3.** Plot a gomitolo del soggetto #1 del Dataset 1. Il paziente sembra ben controllato, avendo un'alta percentuale di punti nella regione verde e pochi episodi di ipoglicemia.



**Figura 5.4.** Plot a gomitolo del soggetto #6 del Dataset 1. Il paziente appare molto più a rischio del precedente: il suo gomitolo è ampiamente esteso in zona rossa, mentre è poco presente nella regione verde.

### 5.1.3 Struttura interna del classificatore

La scelta della struttura interna ha costituito il passo più delicato nella realizzazione del classificatore di soggetti diabetici. Come ribadito più volte, l'intento è stato quello di creare uno strumento in grado di simulare il ragionamento compiuto dal medico in fase di valutazione di un profilo glicemico. A tale scopo, molto utili si sono rivelati i commenti del Dr. Maran sui 55 pazienti dei quali ci ha fornito una personale classificazione, basata esclusivamente sull'andamento della glicemia sanguigna e la propria esperienza di diabetologo. Grazie alle sue puntuali annotazioni è stato infatti possibile ricostruire uno schema di massima (vedi Paragrafo 3.2) utilizzato dal medico per valutare la qualità del controllo glicemico di un soggetto. Seguendo tale modello, si è reso necessario conoscere, oltre alla percentuale di tempo trascorsa nelle 4 fasce di diversa gravità già discusse, la

numerosità di eventi ipoglicemici rischiosi nonché la frequenza di episodi iperglicemici importanti. A tal proposito, la zona rossa della mappa a colori è stata partizionata in due sottoregioni, una riferita all'ipoglicemia e una all'iperglicemia (si faccia sempre riferimento alla function *glucose\_colormap4.m* riportata in Appendice B). Le percentuali risultanti di ogni soggetto sono riportate nelle prime tre tabelle dell'Appendice A (Tabella 1, Tabella 2, Tabella 3), subito sotto il giudizio del clinico.

La codifica dei giudizi espressi a parole e il confronto con i risultati della function *glucose\_colormap4.m* hanno permesso la creazione della struttura portante del classificatore, il cui codice è commentato di seguito. Le classi di più immediata comprensione e facile realizzazione sono le due agli antipodi: come già detto, la classe 1 annovera in sé soggetti che trascorrono la maggior parte del tempo in zona euglicemica, con assenza o quasi di episodi gravi. Volendo quantificare questa definizione, si sono scelti i seguenti vincoli per la classe 1:

Limite inferiore: 55% in regione verde

Limite superiore: 5% in regione rossa

Vincolo: % regione rossa ipoglicemica  $\ll$  % regione rossa

Per la classe 5, invece, nella quale rientrano i pazienti con importante presenza in zona rossa, si è optato per i vincoli seguenti:

Limite inferiore: 15% in zona rossa

Limite inferiore: % regione rossa ipoglicemica  $\approx$  % regione rossa

dacché i medici considerano più a rischio quei pazienti con ripetuti e prolungati episodi ipoglicemici.

Utilizzando come vincoli principalmente le percentuali di tempo che i pazienti trascorrono nelle zone di euglicemia e severa ipo-/iperglicemia, si sono definite anche le tre classi intermedie, assegnando a ciascuna gravità crescente. La classe 2 vedrà pertanto assegnati i

soggetti che trascorrono all'incirca la metà del loro tempo in zona di sicurezza, con rari episodi ipoglicemici gravi oppure con svariati picchi iperglicemici. In classe 3 saranno posti i pazienti con diversi episodi ipoglicemici nonostante il tempo trascorso in zona rossa sia breve, oppure i pazienti con ridotta ipoglicemia ma abbondante presenza di episodi iperglicemici rilevanti o ancora i soggetti con profilo costantemente iperglicemico. Infine, nella classe 4 si troveranno i pazienti che trascorrono fino a un quarto del loro tempo in zona rossa, principalmente a causa di eventi iperglicemici, oppure fino al 15% del tempo in zona rossa ma essenzialmente a causa di episodi ipoglicemici. Il codice Matlab relativo a tale suddivisione, quantificata sulla base dei soggetti a disposizione, è riportato in Appendice B.

#### 5.1.4 Scelta dei parametri

Il classificatore presenta 20 valori numerici, la cui descrizione è riportata in Appendice A (Tabella 7), scelti arbitrariamente basandosi sui risultati della function *glucose\_colormap4.m* ed esposti nelle prime tre tabelle dell'Appendice A. Naturalmente tale scelta, seppur frutto di un'attenta analisi delle percentuali di tempo trascorse da ciascun paziente nelle diverse regioni colorate, non assicura di offrire il risultato, e dunque la prestazione, migliore del classificatore. Per ottenere ciò è infatti necessario parametrizzare il codice precedentemente illustrato e ricercare la combinazione di valori dei parametri che garantisce la miglior prestazione. Si tratta pertanto di risolvere un problema di ottimizzazione dei parametri.

## 5.2 Ottimizzazione dei parametri: training e test set

Per risolvere questo problema di ottimizzazione si è impiegato il metodo dei minimi quadrati (in inglese OLS: Ordinary Least Squares), il cui obiettivo è quello di trovare la funzione che minimizza la somma dei quadrati delle distanze tra i dati osservati e quelli della curva che rappresenta la funzione stessa. Nel nostro caso, i dati osservati sono le classi che il medico ha

attribuito a ciascuno dei 55 pazienti a nostra disposizione e pertanto la distanza da minimizzare è la differenza numerica tra queste e le corrispondenti classi ottenute utilizzando il classificatore. Il codice della function Matlab *ottimizza\_par.m*, che definisce i 20 parametri, ne esegue l'ottimizzazione e ne restituisce i valori, è riportato in Appendice B. Quella svolta per trovare i parametri migliori è stata una ricerca di tipo esaustivo, tuttavia, per limitazioni legate allo spazio disponibile impiegato dal programma, gli intervalli considerati si sono scelti appositamente piccoli. Inoltre, per ridurre il tempo impiegato per trovare la soluzione, parte del confronto necessario all'interno del codice dell'ottimizzazione è stato svolto nel programma main *Elab\_datiregioni.m*, riportato in Appendice B. Sempre da tale script viene invocata l'ulteriore function *crea\_mat\_par.m* (anche questa presente in Appendice B) che semplifica la ricerca esaustiva dei parametri evitando l'annidamento di 20 cicli for; essa crea infatti per colonne, mediante due soli cicli (complessità  $O((p-1)*N)$ , con  $p=20$  e  $N$ =ampiezza del range più esteso), una matrice le cui righe sono tutte le possibili combinazioni dei 20 parametri valutati nei rispettivi intervalli numerici: tale matrice risultante viene poi passata all'algoritmo di ottimizzazione. Infine, l'ultima parte del programma main visualizza a monitor i parametri ottimi.

Un buon classificatore richiede inoltre la presenza di due differenti gruppi di dati: un *training set* con il quale allenare l'algoritmo ad apprendere le regole di classificazione, e un *testing set* sul quale sperimentare tali regole apprese e valutare la bontà del risultato. Nel nostro caso, avendo a disposizione tre dataset distinti, si è deciso di utilizzarne due come training set e lasciare al rimanente il ruolo di testing set. Per imparzialità, questo criterio è stato ripetuto per tre volte, cambiando ogni volta il ruolo dei dataset in modo da vagliare tutte le possibili combinazioni:

1. **TS1** → TRAINING SET: dataset 1 e 2 ; TESTING SET: dataset 3
2. **TS2** → TRAINING SET: dataset 1 e 3 ; TESTING SET: dataset 2

3. **TS3** → TRAINING SET: dataset 2 e 3 ; TESTING SET: dataset 1

Il codice di ottimizzazione è stato dunque eseguito a gruppi di due dataset per volta, i parametri risultanti si sono inseriti nel codice del classificatore e questo è stato usato per giudicare i soggetti del terzo dataset. Si sono dunque ottenuti tre set di parametri, leggermente differenti tra loro, presentati nella tabella sottostante. Infine, per scegliere il set di valori da utilizzare nell'algoritmo di classificazione, si sono considerate le mode dei singoli parametri, riportate nell'ultima riga.

|            | <b>p1</b> | <b>p2</b> | <b>p3</b> | <b>p4</b> | <b>p5</b> | <b>p6</b> | <b>p7</b> | <b>p8</b> | <b>p9</b> | <b>p10</b> | <b>p11</b> | <b>p12</b> | <b>p13</b> | <b>p14</b> | <b>p15</b> | <b>p16</b> | <b>p17</b> | <b>p18</b> | <b>p19</b> | <b>p20</b> |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>TS1</b> | 7         | 55        | 5         | 50        | 2         | 2,5       | 45        | 7         | 16        | 0,6        | 9          | 20         | 30         | 5          | 1          | 25         | 4          | 15         | 2          | 3          |
| <b>TS2</b> | 5         | 55        | 5         | 50        | 2         | 2,5       | 40        | 5         | 15        | 1,6        | 9          | 20         | 30         | 5          | 1          | 24         | 4          | 16         | 2          | 3          |
| <b>TS3</b> | 7         | 55        | 5         | 50        | 2         | 2,5       | 40        | 7         | 16        | 0,6        | 9          | 20         | 30         | 5          | 1          | 24         | 4          | 16         | 2          | 3          |
| <b>RIS</b> | 7         | 55        | 5         | 50        | 2         | 2,5       | 40        | 7         | 16        | 0,6        | 9          | 20         | 30         | 5          | 1          | 24         | 4          | 16         | 2          | 3          |

Nel Capitolo 6 saranno mostrati e commentati i risultati forniti dall'algoritmo di classificazione che presenta come soglie i parametri appena illustrati nella tabella (riga RIS).



# Capitolo 6

## Risultati della classificazione

### 6.1 Implementazione sui dati a disposizione

Stabiliti i parametri da utilizzare all'interno della struttura del classificatore, si tratta di osservare i risultati che si ottengono dal suo impiego sull'intero pool dei 55 soggetti disponibili, e confrontarli quindi con i giudizi espressi in precedenza dal diabetologo. Chiaramente non ci si aspetta una concordanza perfetta su ogni paziente e questo sia a causa dell'incapacità del classificatore di replicare in toto il modo di ragionare del medico, sia della possibilità di errore nell'attribuzione della classe da parte del medico stesso.

In particolare, si avranno due tipi diversi di errore:

- **Errore di tipo A**, se il classificatore attribuisce al paziente una classe superiore a quella indicata dall'esperto
- **Errore di tipo B**, se al contrario il classificatore attribuisce al paziente una classe inferiore a quella indicata dall'esperto.

Si possono pertanto identificare i seguenti *errori di classe*, dati dalla differenza, con segno, tra la valutazione del medico e quella del classificatore nell'attribuire un soggetto ad una determinata classe:

- Errore 1A: il classificatore attribuisce al paziente 1 classe in più rispetto al giudizio del medico

- Errore 1B: il classificatore attribuisce al paziente 1 classe in meno rispetto al giudizio del medico
- Errore 2A: il classificatore attribuisce al paziente 2 classi in più rispetto al giudizio del medico
- Errore 2B: il classificatore attribuisce al paziente 2 classi in meno rispetto al giudizio del medico
- Errore 3A: il classificatore attribuisce al paziente 3 classi in più rispetto al giudizio del medico
- Errore 3B: il classificatore attribuisce al paziente 3 classi in meno rispetto al giudizio del medico
- Errore 4A: il classificatore attribuisce al paziente 4 classi in più rispetto al giudizio del medico
- Errore 4B: il classificatore attribuisce al paziente 4 classi in meno rispetto al giudizio del medico

Avendo cercato di minimizzare tale errore di classe con una scelta ottimale dei parametri, mostriamo nelle tre tabelle seguenti i risultati ottenuti per ogni dataset, corredati dalla tipologia e frequenza di errori commessi.

| DATASET 1                  |               |                            |
|----------------------------|---------------|----------------------------|
| # SOGGETTO                 | CLASSE MEDICO | VALUTAZIONE CLASSIFICATORE |
| 1                          | 2             | 2                          |
| 2                          | 2             | 2                          |
| 3                          | 3             | 3                          |
| 4                          | 3             | 3                          |
| 5                          | 3             | 3                          |
| 6                          | 4             | 4                          |
| 7                          | 2             | 2                          |
| 8                          | 3             | 3                          |
| 9                          | 2             | 2                          |
| 10                         | 3             | 2                          |
| 11                         | 4             | 4                          |
| 12                         | 3             | 3                          |
| 13                         | 2             | 2                          |
| 14                         | 5             | 5                          |
| 15                         | 2             | 2                          |
| 16                         | 5             | 5                          |
| PRESTAZIONI CLASSIFICATORE |               |                            |
| Tipo di errore commesso    |               | Frequenza d'errore         |
| 1B                         |               | 6,25%                      |
| Nessun errore              |               | 93,75%                     |

**Tabella 6.1.** Tabella con riportati il giudizio del medico e quello del classificatore per ognuno dei 16 soggetti del Dataset 1. Nella parte inferiore della tabella sono riassunte le informazioni circa le prestazioni del classificatore DR (tipo di errore, frequenza, precisione).

| DATASET 2                  |               |                            |
|----------------------------|---------------|----------------------------|
| # SOGGETTO                 | CLASSE MEDICO | VALUTAZIONE CLASSIFICATORE |
| 1                          | 2             | 2                          |
| 2                          | 3             | 3                          |
| 3                          | 3             | 3                          |
| 4                          | 4             | 3                          |
| 5                          | 3             | 3                          |
| 6                          | 1             | 1                          |
| 7                          | 4             | 4                          |
| 8                          | 2             | 2                          |
| 9                          | 3             | 3                          |
| 10                         | 2             | 2                          |
| 11                         | 1             | 1                          |
| 12                         | 3             | 3                          |
| 13                         | 3             | 3                          |
| 14                         | 4             | 5                          |
| 15                         | 1             | 1                          |
| 16                         | 4             | 4                          |
| 17                         | 3             | 3                          |
| PRESTAZIONI CLASSIFICATORE |               |                            |
| Tipo di errore commesso    |               | Frequenza d'errore         |
| 1A                         |               | 5.8824%                    |
| 1B                         |               | 5.8824%                    |
| Nessun errore              |               | 88.2353%                   |

**Tabella 6.2.** Tabella con riportati il giudizio del medico e quello del classificatore per ognuno dei 17 soggetti del Dataset 2. Nella parte inferiore della tabella sono riassunte le informazioni circa le prestazioni del classificatore DR (tipo di errore, frequenza, precisione).

| DATASET 3                  |               |                            |
|----------------------------|---------------|----------------------------|
| # SOGGETTO                 | CLASSE MEDICO | VALUTAZIONE CLASSIFICATORE |
| 1                          | 4             | 4                          |
| 2                          | 3             | 3                          |
| 3                          | 4             | 5                          |
| 4                          | 3             | 3                          |
| 5                          | 3             | 3                          |
| 6                          | 2             | 2                          |
| 7                          | 4             | 4                          |
| 8                          | 4             | 4                          |
| 9                          | 2             | 3                          |
| 10                         | 4             | 4                          |
| 11                         | 4             | 4                          |
| 12                         | 3             | 3                          |
| 13                         | 2             | 3                          |
| 14                         | 3             | 4                          |
| 15                         | 2             | 2                          |
| 16                         | 2             | 3                          |
| 17                         | 2             | 2                          |
| 18                         | 2             | 2                          |
| 19                         | 3             | 3                          |
| 20                         | 2             | 3                          |
| 21                         | 4             | 4                          |
| 22                         | 1             | 1                          |
| PRESTAZIONI CLASSIFICATORE |               |                            |
| Tipo di errore commesso    |               | Frequenza d'errore         |
| 1A                         |               | 27.2727%                   |
| Nessun errore              |               | 72.7273%                   |

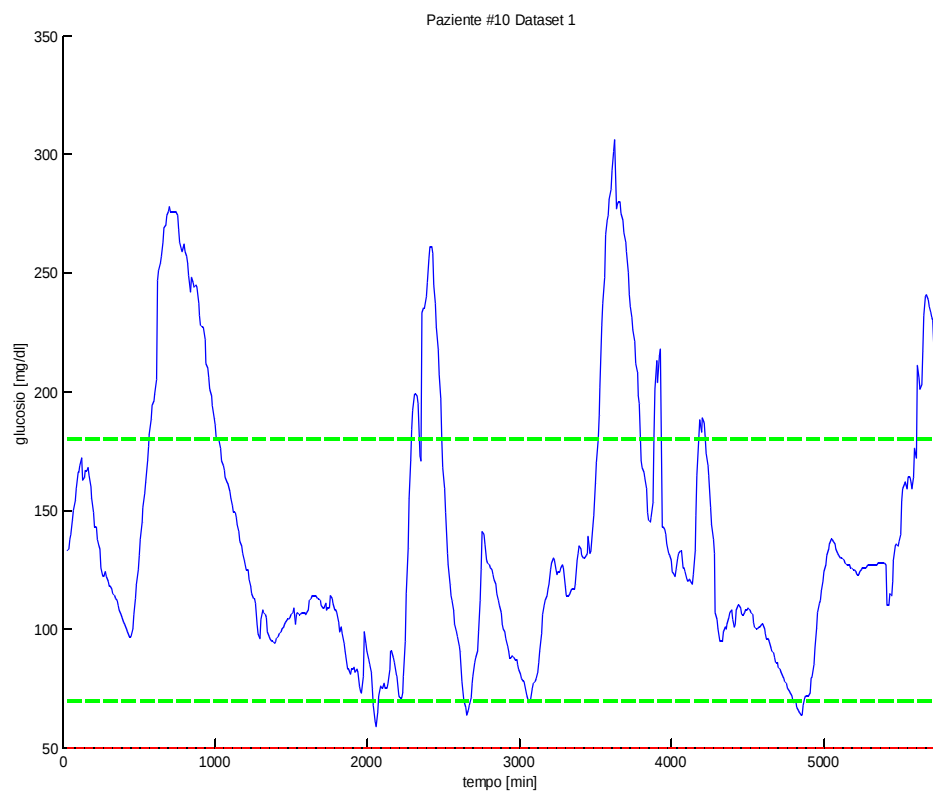
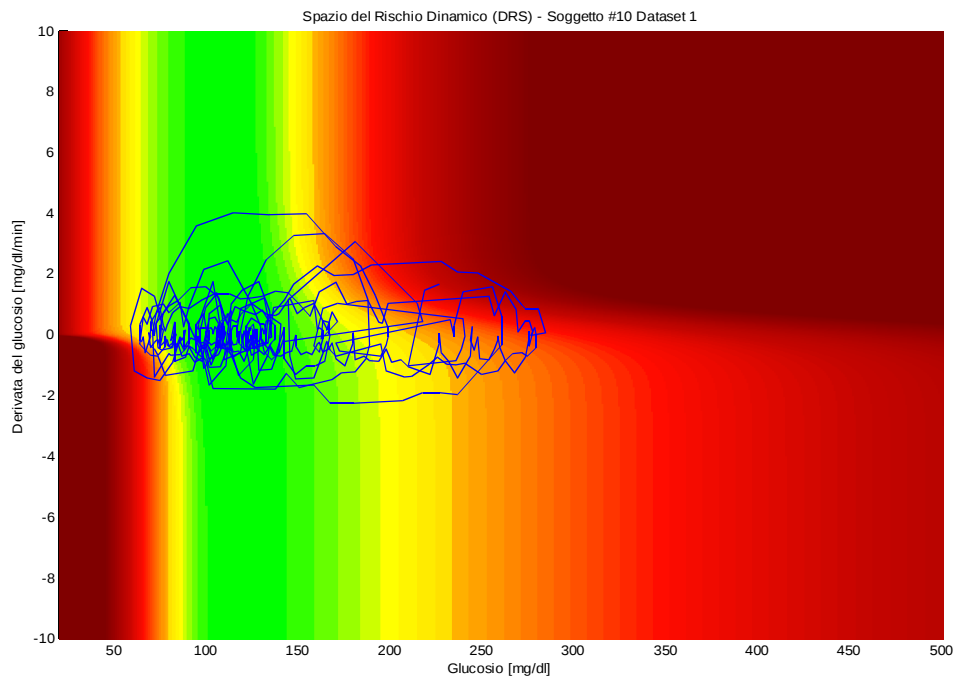
**Tabella 6.3.** Tabella con riportati il giudizio del medico e quello del classificatore per ognuno dei 22 soggetti del Dataset 3. Nella parte inferiore della tabella sono riassunte le informazioni circa le prestazioni del classificatore DR (tipo di errore, frequenza, precisione).

Come si può osservare, i risultati sono molto buoni: nel Dataset 1 viene commesso un unico errore di classificazione di tipo 1B sul decimo soggetto, conferendo una precisione del 93.75% al classificatore; nel Dataset 2 gli errori di tipo 1 sono due e coinvolgono i pazienti #4 e #14 (rispettivamente si ha errore di tipo 1B e 1A), con una precisione di classificazione del 88,24% circa. Infine, il Dataset 3 è quello che ha comportato maggiori problemi in fase di

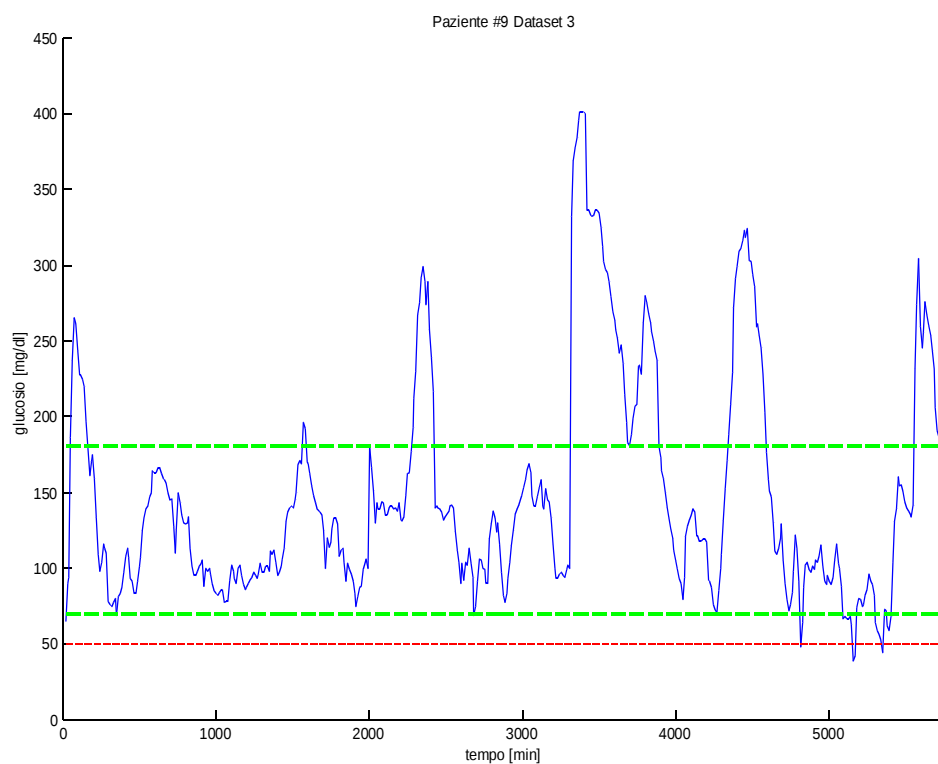
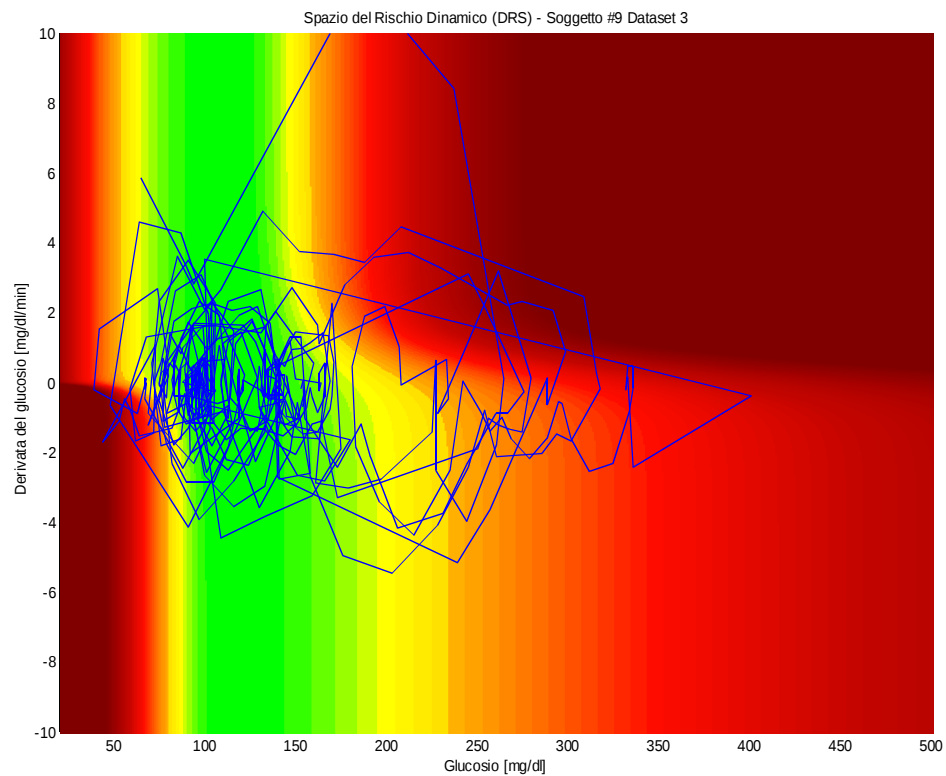
ottimizzazione dei parametri e tali difficoltà si riscontrano in un calo del 20% circa della precisione di classificazione dei 22 soggetti di quest'ultimo dataset rispetto ai due precedenti; tuttavia, i sei errori commessi rientrano tutti nella tipologia 1A.

## 6.2 Soggetti dubbi

Possiamo affermare che il classificatore DR, valutato sul pool dei 55 soggetti a nostra disposizione, offre delle prestazioni piuttosto notevoli: 46 soggetti correttamente classificati e 9 posti in una classe subito superiore o inferiore a quella proposta dal medico. Tuttavia, a differenza del giudizio del nostro classificatore, quello del clinico può essere influenzato da diversi fattori, pertanto, questi 9 pazienti erroneamente classificati, non rappresentano necessariamente tutti dei falsi positivi, bensì alcuni di essi potrebbero costituire dei veri negativi: in tal caso la discordanza di giudizio si rivelerebbe un campanello d'allarme per il clinico, che potrebbe aver sottostimato il rischio corso dal paziente, o un indice di eccesso di severità in fase di valutazione. A titolo d'esempio illustriamo di seguito le mappe a colori e i profili glicemici di alcuni di questi soggetti di dubbia classificazione.



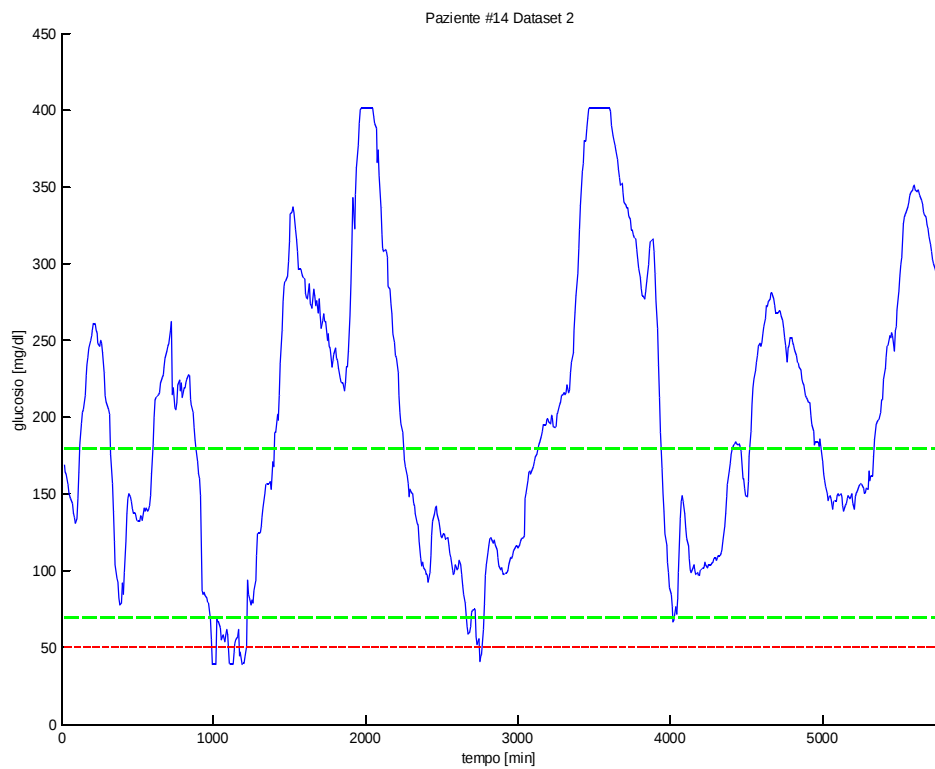
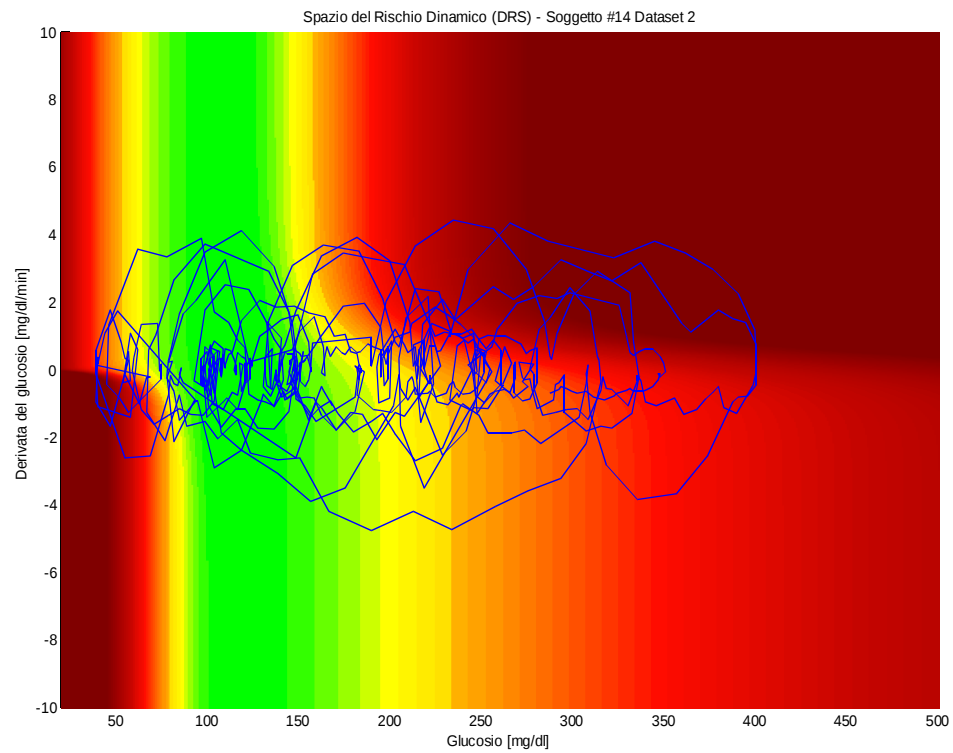
**Figure 6.4-6.5.** Mappa a colori e profilo glicemico con pasti per il soggetto #10 del Dataset 1. Posto dal medico in classe 3, la scelta del classificatore DR ricade invece nella seconda classe: il giudizio del clinico parrebbe troppo severo.



**Figure 6.6-6.7.** Mappa a colori e profilo glicemico con pasti per il soggetto #9 del Dataset 3. Posto dal medico in classe 2, la scelta del classificatore DR ricade invece nella terza classe: se così fosse, il clinico starebbe sottovalutando il rischio corso dal paziente.

Come appena visto, nel primo caso il classificatore attribuisce al soggetto classe 2 a differenza della scelta del medico di porlo in classe 3, viceversa nel secondo caso, in cui l'esperto attribuisce al paziente classe 2, mentre il classificatore opta per una classe inferiore, la seconda appunto. Osservando l'andamento della glicemia, è immediato accorgersi che nel primo caso il controllo esercitato consente al paziente di oscillare nel range euglicemico meglio di quanto non faccia nel secondo caso. Entrambi presentano picchi post prandiali, ma quelli riferiti al secondo soggetto sono di entità maggiore, superando generalmente i 300 mg/dl ed arrivando anche a 400 mg/dl. Anche l'ipoglicemia, seppur presente in entrambi i casi, in quest'ultimo scende al di sotto della soglia di 50 mg/dl, ritornandovi ripetutamente per un intervallo di circa 6 ore. Le mappe a colori nello spazio del Rischio Dinamico mostrano infine due gomitoli molto diversi: il primo è ben concentrato nella zona verde e dimensionalmente ridotto, con un prolungamento verso la blanda/moderata iperglicemia che però non si addentra nella zona rossa; il secondo invece si rivela ben più sparso con numerose estroflessioni che si prolungano, anche in profondità, nella regione rossa. L'analisi mediante Rischio Dinamico suggerisce quindi di invertire l'associazione paziente-classe di questa coppia di soggetti, ponendo il primo in classe 2 ed il secondo in classe 3. Sottolineiamo infine che, come illustra la Figura 4.4 del Paragrafo 4.2, già i 25 indici utilizzati in clinica annoveravano il soggetto #10 tra quelli meglio controllati del Dataset 1. Nulla si era invece detto sul paziente #9 del Dataset 3, il che porta a pensare che tale soggetto, sia per i 25 indici succitati sia per i 15 indici DR, fosse da ritenersi in una posizione intermedia tra i soggetti con ottimo controllo e quelli con un controllo scadente. La classe 3 di fatto è stata creata per rappresentare appunto questa situazione di controllo glicemico mediocre.

Come ulteriore esempio, il soggetto #14 del Dataset 2 viene posto in classe 5, a differenza della scelta del medico di assegnarlo alla classe 4. La mappa a colori e il profilo glicemico sono riportati nelle Figure 6.8-6.9.



**Figure 6.8-6.9.** Mappa a colori e profilo glicemico con pasti per il soggetto #14 del Dataset 2. Posto dal medico in classe 4, la scelta del classificatore DR ricade invece nella classe 5.

Anche in questo caso il gomito occupa una zona molto estesa ponendosi al centro della mappa e sconfinando largamente nella zona rossa: più della metà dei suoi punti si trova infatti nella regione destra di moderata e severa iperglicemia; il profilo glicemico mostra alcuni episodi di ipoglicemia, anche inferiori a 50 mg/dl, i numerosi picchi iperglicemici superano generalmente i 250 mg/dl, arrivando anche a toccare i 400 mg/dl. In questo soggetto la variabilità glicemica è estrema e il tempo trascorso in zona di sicurezza è appena il 32% del totale, che spende prevalentemente nelle regioni arancione e rossa, da cui la decisione del classificatore di assegnargli il giudizio di pessimo controllo.

Possiamo concludere che il classificatore basato su Rischio Dinamico, quando commette un errore, sia solitamente perché tende a sovrastimare il rischio corso dal paziente, e dunque a porlo in una classe superiore a quella proposta dal medico, come dimostrano questi due ultimi esempi. Naturalmente sarebbe interessante sottoporre questi profili ad altri medici per ottenere differenti valutazioni, mediandole poi tra loro per disporre di giudizi statisticamente più affidabili.

## 6.3 Confronto con classificatore CGM

Nel Capitolo 4 abbiamo visto come il Rischio Dinamico riesca di fatto a superare le prestazioni del Rischio Statico, e quindi della semplice analisi dei livelli glicemici, nella classificazione dei soggetti diabetici: da ciò deriva la decisione di impiegare il Rischio Dinamico all'interno del classificatore. Tuttavia, resta d'obbligo, oltre che d'interesse, indagare le prestazioni che si ottengono da un classificatore affine a quello presentato in questo studio ma basato esclusivamente sui livelli glicemici. Mantenendo la stessa struttura, si sono utilizzate le quattro fasce di rischio e la suddivisione della scala glicemica presentate ai Paragrafi 5.1.1 e 5.1.2, utilizzando però esclusivamente i valori glicemici per determinare il tempo trascorso in ognuna delle quattro regioni. Le percentuali, ottenute grazie alla function

Matlab *glucose\_mapping.m* (riportata in Appendice B), e illustrate nelle tabelle dell'Appendice A (Tabella 4, Tabella 5, Tabella 6), sono visibilmente diverse da quelle ottenute impiegando il DR, motivo per cui si è poi proceduto con una nuova ottimizzazione dei parametri. Attraverso un procedimento analogo a quello presentato al paragrafo precedente, volto a minimizzare gli errori di classe (differenza tra valutazione del medico e del classificatore), si sono potuti determinare i 20 parametri ottimali (riga RIS della tabella seguente) per il classificatore CGM, che discrimina i pazienti esclusivamente sulla base dei loro valori glicemici.

|            | p1 | p2 | p3 | p4 | p5 | p6 | p7 | p8  | p9 | p10 | p11 | p12 | p13 | p14 | p15 | p16 | p17 | p18 | p19 | p20 |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <b>TS1</b> | 7  | 52 | 2  | 49 | 1  | 1  | 43 | 2   | 6  | 0,4 | 4   | 14  | 28  | 3   | 1   | 16  | 1   | 13  | 1   | 2   |
| <b>TS2</b> | 7  | 52 | 1  | 51 | 1  | 1  | 44 | 0,9 | 6  | 0,4 | 5   | 14  | 29  | 5   | 1   | 17  | 2   | 14  | 2   | 2   |
| <b>TS3</b> | 2  | 52 | 2  | 51 | 3  | 1  | 44 | 2   | 6  | 0,4 | 5   | 14  | 29  | 5   | 1   | 17  | 2   | 14  | 2   | 2   |
| <b>RIS</b> | 7  | 55 | 2  | 51 | 1  | 1  | 44 | 2   | 6  | 0,4 | 5   | 14  | 29  | 5   | 1   | 17  | 2   | 14  | 2   | 2   |

Inserendo tali parametri all'interno del classificatore CGM, i risultati che si ottengono sono ben diversi da quelli ricavati in precedenza. Per facilitarne il confronto, riportiamo nelle tre tabelle seguenti i risultati delle due diverse classificazioni (con DR e CGM) e le prestazioni di questo secondo classificatore, oltre al giudizio del medico.

| <b>DATASET 1</b>  |                      |                                      |                                       |
|-------------------|----------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| <b># SOGGETTO</b> | <b>CLASSE MEDICO</b> | <b>VALUTAZIONE CLASSIFICATORE DR</b> | <b>VALUTAZIONE CLASSIFICATORE CGM</b> |
| 1                 | 2                    | 2                                    | 2                                     |
| 2                 | 2                    | 2                                    | <b>3</b>                              |
| 3                 | 3                    | 3                                    | 3                                     |
| 4                 | 3                    | 3                                    | <b>2</b>                              |
| 5                 | 3                    | 3                                    | 3                                     |
| 6                 | 4                    | 4                                    | <b>3</b>                              |
| 7                 | 2                    | 2                                    | 2                                     |
| 8                 | 3                    | 3                                    | 3                                     |
| 9                 | 2                    | 2                                    | 2                                     |
| 10                | 3                    | 2                                    | <b>2</b>                              |
| 11                | 4                    | 4                                    | 4                                     |

|                                       |   |                           |   |
|---------------------------------------|---|---------------------------|---|
| 12                                    | 3 | 3                         | 3 |
| 13                                    | 2 | 2                         | 1 |
| 14                                    | 5 | 5                         | 5 |
| 15                                    | 2 | 2                         | 2 |
| 16                                    | 5 | 5                         | 5 |
| <b>PRESTAZIONI CLASSIFICATORE CGM</b> |   |                           |   |
| <b>Tipo di errore commesso</b>        |   | <b>Frequenza d'errore</b> |   |
| 1A                                    |   | 6,25%                     |   |
| 1B                                    |   | 25,00%                    |   |
| Nessun errore                         |   | 68,75%                    |   |

**Tabella 6.10.** Tabella con riportati il giudizio del medico e quello dei due classificatori per ognuno dei 16 soggetti del Dataset 1. Nella parte inferiore della tabella sono riassunte le informazioni circa le prestazioni del classificatore CGM (tipo di errore, frequenza, precisione).

| DATASET 2                      |               |                               |                                |
|--------------------------------|---------------|-------------------------------|--------------------------------|
| # SOGGETTO                     | CLASSE MEDICO | VALUTAZIONE CLASSIFICATORE DR | VALUTAZIONE CLASSIFICATORE CGM |
| 1                              | 2             | 2                             | 2                              |
| 2                              | 3             | 3                             | 3                              |
| 3                              | 3             | 3                             | 3                              |
| 4                              | 4             | 3                             | 3                              |
| 5                              | 3             | 3                             | 3                              |
| 6                              | 1             | 1                             | 1                              |
| 7                              | 4             | 4                             | 3                              |
| 8                              | 2             | 2                             | 2                              |
| 9                              | 3             | 3                             | 3                              |
| 10                             | 2             | 2                             | 1                              |
| 11                             | 1             | 1                             | 1                              |
| 12                             | 3             | 3                             | 3                              |
| 13                             | 3             | 3                             | 3                              |
| 14                             | 4             | 5                             | 5                              |
| 15                             | 1             | 1                             | 1                              |
| 16                             | 4             | 4                             | 4                              |
| 17                             | 3             | 3                             | 3                              |
| PRESTAZIONI CLASSIFICATORE CGM |               |                               |                                |
| Tipo di errore commesso        |               | Frequenza d'errore            |                                |
| 1A                             |               | 5,88%                         |                                |
| 1B                             |               | 17,65%                        |                                |
| Nessun errore                  |               | 76,47%                        |                                |

**Tabella 6.11.** Tabella con riportati il giudizio del medico e quello dei due classificatori per ognuno dei 17 soggetti del Dataset 2. Nella parte inferiore della tabella sono riassunte le informazioni circa le prestazioni del classificatore CGM (tipo di errore, frequenza, precisione).

| DATASET 3                      |               |                               |                                |
|--------------------------------|---------------|-------------------------------|--------------------------------|
| # SOGGETTO                     | CLASSE MEDICO | VALUTAZIONE CLASSIFICATORE DR | VALUTAZIONE CLASSIFICATORE CGM |
| 1                              | 4             | 4                             | 3                              |
| 2                              | 3             | 3                             | 3                              |
| 3                              | 4             | 5                             | 4                              |
| 4                              | 3             | 3                             | 3                              |
| 5                              | 3             | 3                             | 3                              |
| 6                              | 2             | 2                             | 3                              |
| 7                              | 4             | 4                             | 4                              |
| 8                              | 4             | 4                             | 4                              |
| 9                              | 2             | 3                             | 3                              |
| 10                             | 4             | 4                             | 3                              |
| 11                             | 4             | 4                             | 3                              |
| 12                             | 3             | 3                             | 3                              |
| 13                             | 2             | 3                             | 2                              |
| 14                             | 3             | 4                             | 2                              |
| 15                             | 2             | 2                             | 2                              |
| 16                             | 2             | 3                             | 3                              |
| 17                             | 2             | 2                             | 2                              |
| 18                             | 2             | 2                             | 3                              |
| 19                             | 3             | 3                             | 3                              |
| 20                             | 2             | 3                             | 2                              |
| 21                             | 4             | 4                             | 3                              |
| 22                             | 1             | 1                             | 2                              |
| PRESTAZIONI CLASSIFICATORE CGM |               |                               |                                |
| Tipo di errore commesso        |               | Frequenza d'errore            |                                |
| 1A                             |               | 22,73%                        |                                |
| 1B                             |               | 22,73%                        |                                |
| Nessun errore                  |               | 54,55%                        |                                |

**Tabella 6.12.** Tabella con riportati il giudizio del medico e quello dei due classificatori per ognuno dei 22 soggetti del Dataset 3. Nella parte inferiore della tabella sono riassunte le informazioni circa le prestazioni del classificatore CGM (tipo di errore, frequenza, precisione).

Come si può facilmente notare, i risultati sono ben diversi da quelli precedentemente illustrati: nel Dataset 1 vengono commessi cinque errori di tipo 1 (uno di tipo 1A e quattro 1B), conferendo una precisione del 68,75% al classificatore; nel Dataset 2 gli errori di tipo 1

sono quattro (si hanno tre errori di tipo 1B e uno solo di tipo 1A), con una precisione di classificazione del 76,47%. Infine, anche per il classificatore CGM si riscontra un calo, questa volta pari al 25%, nella precisione di classificazione dei 22 soggetti del Dataset 3 rispetto ai pazienti degli altri due dataset: ben dieci sono gli errori commessi, ugualmente ripartiti tra errori di tipo 1A e 1B.

## 6.4 Conclusioni

In questo capitolo sono stati illustrati i risultati ottenuti dal classificatore DR sviluppato nel nostro studio e basato appunto sul Rischio Dinamico; le sue prestazioni sono riassunte nella seguente tabella, assieme a quelle del classificatore CGM presentato al paragrafo precedente.

| <b>PRESTAZIONE CLASSIFICATORE DR</b>  |                           |
|---------------------------------------|---------------------------|
| <b>Tipo di errore commesso</b>        | <b>Frequenza d'errore</b> |
| 1A                                    | 12,73%                    |
| 1B                                    | 3,64%                     |
| Nessun errore                         | 83,64%                    |
| <b>PRESTAZIONE CLASSIFICATORE CGM</b> |                           |
| <b>Tipo di errore commesso</b>        | <b>Frequenza d'errore</b> |
| 1A                                    | 12,73%                    |
| 1B                                    | 21,82%                    |
| Nessun errore                         | 65,45%                    |

**Tabella 6.13.** Tabella riassuntiva delle prestazioni del classificatore DR presentato nel Capitolo 5 e di quello CGM presentato al Paragrafo 6.3. A differenza di quanto fa il classificatore CGM, quello DR commette in prevalenza errori di tipo 1 dovuti a sovrastima del rischio corso dal paziente.

Il Rischio Dinamico ci ha permesso di progettare uno strumento in grado di valutare l'andamento di profili glicemici con un'accuratezza del 83,64%, senza ricorrere ad ulteriori

indici clinici. I risultati ottenuti, e il loro confronto con quelli ricavati tramite classificatore CGM, confermano l'iniziale affermazione circa la capacità del Rischio Dinamico di apportare, grazie all'impiego della derivata temporale, notevoli migliorie all'analisi e studio della variabilità glicemica e ne avvalora l'utilizzo in fase di valutazione della qualità del controllo glicemico.

# Capitolo 7

## Conclusioni

### 7.1 Conclusioni

Sebbene sia già stato dimostrato come la derivata temporale riesca a migliorare e ampliare l'analisi dei segnali glicemici [40][41], in questo studio si è voluto avvalorare l'idea che il Rischio Dinamico possa di fatto costituire un valido mezzo ai fini della descrizione del controllo glicemico effettuato su un paziente. Fulcro di questo lavoro è infatti lo sviluppo di un possibile strumento atto alla classificazione di soggetti diabetici. Come presentato nel Capitolo 5, esso è in grado di attribuire una classe (da 1, indice di ottimo controllo, a 5, pessimo) ad ogni soggetto esaminato, indagando la bontà del suo controllo glicemico. Grazie alla collaborazione con il Dr. Alberto Maran, Dipartimento di Medicina (DIMED) dell'Università degli Studi di Padova, è stato possibile studiare, per cercare poi di replicare, il metodo utilizzato dai clinici nella valutazione del profilo glicemico dei pazienti. La volontà di indagare le potenzialità dell'impiego della derivata temporale rispetto alla semplice analisi dei livelli glicemici di un individuo, ha precluso al medico la possibilità di adoperare, per la formulazione del suo giudizio, gli indici più comuni in clinica, emoglobina glicata in primis. Dal confronto tra le valutazioni espresse dal diabetologo sulla base dei soli profili glicemici e i risultati della nostra classificazione tramite Rischio Dinamico, si è visto come questo permetta una corretta diagnosi nel 84% circa dei casi. Un risultato più che soddisfacente, soprattutto se confrontato, come avviene nel Capitolo 6, con l'output del corrispondente classificatore basato esclusivamente sui valori di glicemia: l'accuratezza di quest'ultimo è

infatti notevolmente inferiore, attestandosi mediamente su un 65% circa. Un altro punto a favore del classificatore DR è la tipologia di errore che solitamente commette: a differenza dell'analogo classificatore CGM, esso tende a sovrastimare il rischio corso dal paziente, e quindi a porre il soggetto in una classe superiore a quella reale (errore di tipo A, come illustrato al Paragrafo 6.1). Nel nostro caso specifico, qualora si commetta un errore di classificazione, tale comportamento è indubbiamente auspicabile in quanto, diversamente, ossia assegnando il paziente ad una classe di rischio inferiore a quella reale (errore di tipo B), si sottostima la gravità della sua situazione, correndo il rischio di non intervenire tempestivamente e con le opportune correzioni per ristabilire un buon livello di controllo glicemico.

## 7.2 Problemi aperti

Nonostante i buoni risultati ottenuti, rimangono tuttavia dei problemi aperti nella progettazione del classificatore, primo fra tutti la necessità di ampliare il range dei parametri in fase di ottimizzazione: in questo studio, infatti, la disponibilità limitata di memoria nonché il tempo di esecuzione, hanno imposto intervalli di ricerca molto piccoli, per cui il lavoro di ottimizzazione ha richiesto una costante supervisione per la scelta degli estremi di ciascun range ad ogni nuova iterazione del codice. Un'unica ricerca esaustiva dei parametri su intervalli dell'ordine di 15-20 valori costituirebbe, in questo caso, la soluzione opportuna. Un'altra possibilità per migliorare la fase di ottimizzazione è quella di utilizzare una funzione costo che non si limiti a valutare le differenze tra giudizi del medico e del classificatore private del segno (ricordiamo che in questo studio si sono impiegati i quadrati delle differenze), ma che dia maggior peso alle differenze che presentano segno negativo (ovvero quando il classificatore sottovaluta il rischio corso dal paziente) rispetto a quelle con segno positivo. L'idea alla base di tale considerazione consiste nel fatto, più volte ribadito, che è preferibile assegnare al paziente una classe superiore a quella reale, sottostimando la qualità

del suo controllo glicemico, piuttosto che assegnarlo ad una inferiore sottostimando così la gravità della sua reale situazione.

Un altro punto riguarda i giudizi espressi dal medico: nel nostro studio abbiamo coinvolto il Dr. Maran come unico diabetologo affinché ci fornisse delle personali valutazioni sui 55 soggetti a nostra disposizione; tuttavia, per avvalorare la bontà della classificazione tramite DR, si rende necessario coinvolgere un maggior numero di clinici nella valutazione dei pazienti, per possedere quindi diversi giudizi che saranno poi mediati tra loro. Infine, alcune osservazioni sui dati: il pool dei 55 soggetti considerati in questo lavoro fa riferimento ad un monitoraggio cgm della durata media di 4 giorni. I dispositivi per il monitoraggio in continuo della glicemia attualmente in commercio sono in grado di funzionare efficacemente per un tempo non inferiore alla settimana: la possibilità di considerare profili temporali più lunghi permetterebbe al medico di esprimere i giudizi con maggior sicurezza, come confermato dal Dr. Maran stesso in fase di analisi dei 55 profili glicemici, conferendo dunque una maggiore affidabilità al training set (che per sua definizione dovrebbe costituire la “verità assoluta” sulla quale allenare il classificatore, ma che nel nostro caso è vincolata appunto all'arbitrio di un unico medico su un intervallo di tempo limitato). Anche un campione maggiore di soggetti, e non necessariamente diabetici di tipo 1, sarebbe motivo di ulteriori miglie nella formulazione delle regole di classificazione.

### 7.3 Sviluppi futuri

Innumerevoli sono gli sviluppi possibili e non riguardano solamente l'ampliamento del dataset considerato, bensì modifiche all'interno della struttura del classificatore stesso.

Ad esempio si può pensare di utilizzare come primi discriminanti gli indici DR visti nel Capitolo 2 ed effettuare un'iniziale ripartizione dei soggetti in 3 classi (in base al loro controllo glicemico potranno essere: buono, scarso, pessimo) per vincolare (o indirizzare) la successiva decisione del classificatore: un paziente a cui viene assegnato giudizio “buono”

dagli indici DR, potrà in seguito essere posto solamente in classe 1 o 2, similmente uno etichettato con “scarso” sarà verosimilmente di classe 3, infine i “pessimi” apparterranno alla classe 4 o 5. In tal modo si potranno disambiguare quei casi di soggetti border-line tra classe 2 e 3 oppure 3 e 4. Pensando invece a come rendere più evidente ed efficace la suddivisione tra le due classi a maggior rischio (4 e 5), si possono considerare ulteriori parametri da inserire nel codice del classificatore (o meglio in sostituzione di alcuni tra i 20 qui proposti), ossia la durata delle ipoglicemie con valori inferiori ai 50 mg/dl e la numerosità di tali ipoglicemie che si dimostrano perdurare per un certo intervallo di tempo (ad esempio 20-25 minuti, tempo oltre il quale si rischia il coma ipoglicemico). Dal momento che nelle ultime due classi vengono generalmente posti i pazienti con frequenti e prolungate ipoglicemie, tali parametri potrebbero rivelarsi determinanti nella scelta di una classe piuttosto che dell'altra. Chiaramente, a fronte di questi possibili sviluppi, si rende fondamentale e quanto mai necessaria una stretta collaborazione con esperti diabetologi.

# Appendice A

Le tre tabelle seguenti (Tabella 1, Tabella 2, Tabella 3) riassumono i giudizi espressi dal medico sui 55 soggetti esaminati, suddivisi per dataset di appartenenza. La prima colonna riporta il codice identificativo del soggetto, la seconda la classe di appartenenza del paziente a giudizio del medico e la terza riporta i commenti del clinico e i risultanti della function *glucose\_colormap4.m*.

**Tabella 1**

| DATASET 1  |                                                             |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------|-------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| # SOGGETTO | CODICE SOGGETTO                                             | CLASSE MEDICO | GIUDIZIO DEL MEDICO + regioniDR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 1          | PatData_0101Visit2_20<br>11-12-01<br>11.25_ForAnalysis      | 2             | paziente con controllo ottimale ma con 2 episodi di ipoglicemia che a mio parere sono legati a ragioni tecniche del sensore (specie il 2° episodio) <b>se togliamo questi 2 singoli episodi il paziente è di grado 1</b><br>Samples in the GREEN region: 39.2248%<br>Samples in the YELLOW region: 22.4806%<br>Samples in the ORANGE region: 20.3101%<br>Samples in the RED region: 5.7364%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 1.3953%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 7.907%<br>SEVERE HYPO episodes: 1.2403%<br>SEVERE HYPER episodes: 4.4961% |
| 2          | PatData_0103Visit2_20<br>11-10-13<br>16.13_ForAnalysis      | 2             | paziente in discreto controllo glicemico, rischio di ipoglicemia assente.<br>Samples in the GREEN region: 35.3383%<br>Samples in the YELLOW region: 12.0301%<br>Samples in the ORANGE region: 23.3083%<br>Samples in the RED region: 13.3459%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0.18797%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 11.8421%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.37594%<br>SEVERE HYPER episodes: 12.9699%                                                                                                                                          |
| 3          | PatData_0107Visit2_20<br>12-02-24<br>10.14_v2.4_ForAnalysis | 3             | Paziente con <b>ampia variabilità</b> glicemica dopo i due pasti del pranzo e con episodio <b>ipoglicemico modesto</b><br>Samples in the GREEN region: 41.1924%<br>Samples in the YELLOW region: 9.3496%<br>Samples in the ORANGE region: 16.8022%<br>Samples in the RED region: 19.9187%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 4.878%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 5.4201%<br>SEVERE HYPO episodes: 1.4905%<br>SEVERE HYPER episodes: 18.4282%                                                                                                  |

|   |                                                        |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---|--------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 | PatData_0108Visit2_20<br>12-01-05<br>15.13_ForAnalysis | 3     | paziente con controllo <b>mediocre</b> specie dopo colazione e <b>ripetute ipoglicemie</b> specie durante l'ultima notte.<br>Samples in the GREEN region: 49.3294%<br>Samples in the YELLOW region: 14.307%<br>Samples in the ORANGE region: 14.158%<br>Samples in the RED region: 8.4948%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 1.9374%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 8.7928%<br>SEVERE HYPO episodes: 2.9806%<br>SEVERE HYPER episodes: 5.5142%                                               |
| 5 | PatData_0117Visit2_20<br>11-11-10<br>12.13_ForAnalysis | 3     | <b>discreta variabilità</b> glicemica specie dopo cena con <b>ipoglicemia notturna prolungata</b><br>Samples in the GREEN region: 35.4409%<br>Samples in the YELLOW region: 18.6356%<br>Samples in the ORANGE region: 14.975%<br>Samples in the RED region: 15.807%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 3.1614%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 8.6522%<br>SEVERE HYPO episodes: 1.6639%<br>SEVERE HYPER episodes: 14.1431%                                                                     |
| 6 | PatData_0118Visit2_20<br>12-01-05<br>15.33_ForAnalysis | 4     | <b>Estrema variabilità</b> glicemica specie dopo colazione ed <b>episodio prolungato di iperglicemia</b> pre cena.<br>Samples in the GREEN region: 33.4405%<br>Samples in the YELLOW region: 13.9871%<br>Samples in the ORANGE region: 18.0064%<br>Samples in the RED region: 20.0965%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0.96463%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 11.7363%<br>SEVERE HYPO episodes: 2.09%<br>SEVERE HYPER episodes: 18.0064%                                                  |
| 7 | PatData_0134Visit2_20<br>11-11-17<br>11.55_ForAnalysis | 1 o 2 | paziente in <b>ottimo controllo</b> metabolico resta da giustificare il pasto del penultimo giorno. Se legato a problemi tecnici può considerarsi classe 1<br>Samples in the GREEN region: 39.3175%<br>Samples in the YELLOW region: 18.546%<br>Samples in the ORANGE region: 17.2107%<br>Samples in the RED region: 11.5727%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 12.3145%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 11.5727%                    |
| 8 | PatData_0136Visit2_20<br>11-11-10<br>12.15_ForAnalysis | 3     | poco verosimile l'episodio iniziale di ipoglicemia se non per problemi legati al sensore. In questo caso il paziente potrebbe essere sicuramente in <b>classe 2</b><br>Samples in the GREEN region: 35.0495%<br>Samples in the YELLOW region: 14.4554%<br>Samples in the ORANGE region: 19.802%<br>Samples in the RED region: 18.4158%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0.19802%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 9.505%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.59406%<br>SEVERE HYPER episodes: 17.8218% |
| 9 | PatData_0137Visit2_20<br>11-11-17<br>12.17_ForAnalysis | 1 o 2 | paziente in <b>ottimo controllo</b> , in <b>classe 1</b> se consideriamo l'insulina tardiva al pasto del penultimo giorno.<br>Samples in the GREEN region: 34.5%<br>Samples in the YELLOW region: 17.5%<br>Samples in the ORANGE region: 18.75%<br>Samples in the RED region: 15.5%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0.5%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 12%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 15.5%                                                                    |

|    |                                                             |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|-------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | PatData_0138Visit2_20<br>12-01-26<br>11.55_ForAnalysis      | 3 | paziente in <b>discreto controllo</b> glicemico ma in classe 3 per la <b>tendenza alle ipoglicemie</b> post cena<br>Samples in the GREEN region: 63.4895%<br>Samples in the YELLOW region: 7.2698%<br>Samples in the ORANGE region: 10.6624%<br>Samples in the RED region: 5.1696%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 4.8465%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 6.3005%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.3231%<br>SEVERE HYPER episodes: 4.8465% |
| 11 | PatData_0143Visit2_20<br>12-05-07<br>10.32_v2.4_ForAnalysis | 4 | <b>notevole instabilità</b> glicemica con <b>ipoglicemie ripetute</b> una delle quali notturna<br>Samples in the GREEN region: 34.8457%<br>Samples in the YELLOW region: 17.2414%<br>Samples in the ORANGE region: 22.5045%<br>Samples in the RED region: 12.1597%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 6.1706%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 5.4446%<br>SEVERE HYPO episodes: 3.0853%<br>SEVERE HYPER episodes: 9.0744%                 |
| 12 | PatData_0144Visit2_20<br>12-02-20<br>15.28_v2.4_ForAnalysis | 3 | <b>ampia variabilità</b> glicemica con <b>ipoglicemia</b> pre pranzo<br>Samples in the GREEN region: 23.5294%<br>Samples in the YELLOW region: 13.0882%<br>Samples in the ORANGE region: 32.9412%<br>Samples in the RED region: 20%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0.14706%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 7.3529%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.73529%<br>SEVERE HYPER episodes: 19.2647%                                             |
| 13 | PatData_0145Visit2_20<br>12-02-20<br>15.25_v2.4_ForAnalysis | 2 | <b>discreto controllo</b> glicemico con tendenza all'ipoglicemia pre pranzo (iperglicemia legata al protocollo)<br>Samples in the GREEN region: 60%<br>Samples in the YELLOW region: 9.932%<br>Samples in the ORANGE region: 10.8844%<br>Samples in the RED region: 4.3537%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 8.1633%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 3.1293%<br>SEVERE HYPO episodes: 2.1769%<br>SEVERE HYPER episodes: 2.1769%        |
| 14 | PatData_0146Visit2_20<br>12-06-28<br>12.41_v2.4_ForAnalysis | 5 | <b>pessimo controllo</b> glicemico con <b>ipo prolungate</b><br>Samples in the GREEN region: 33.8192%<br>Samples in the YELLOW region: 11.3703%<br>Samples in the ORANGE region: 10.9329%<br>Samples in the RED region: 33.2362%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 1.6035%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 6.414%<br>SEVERE HYPO episodes: 7.2886%<br>SEVERE HYPER episodes: 25.9475%                                                   |
| 15 | PatData_0147Visit2_20<br>12-07-25<br>12.15_v2.4_ForAnalysis | 2 | <b>buon controllo</b> glicemico, con <b>ampia variabilità</b> glicemica post colazione<br>Samples in the GREEN region: 59.699%<br>Samples in the YELLOW region: 13.2107%<br>Samples in the ORANGE region: 11.7057%<br>Samples in the RED region: 7.5251%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0.6689%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 5.8528%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 7.5251%                                |
| 16 | PatData_0148Visit2_20<br>12-06-27<br>16.39_v2.4_ForAnalysis | 5 | <b>pessimo controllo</b> glicemico con <b>ripetute ipoglicemie</b><br>Samples in the GREEN region: 22.1978%<br>Samples in the YELLOW region: 14.9451%                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | <p>Samples in the ORANGE region: 18.9011%</p> <p>Samples in the RED region: 28.3516%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 1.3187%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 12.7473%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 7.4725%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 20.8791</p> |
|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Tabella 2**

| <b>DATASET 2</b>  |                                                         |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|---------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b># SOGGETTO</b> | <b>CODICE SOGGETTO</b>                                  | <b>CLASSE MEDICO</b> | <b>GIUDIZIO DEL MEDICO + regioniDR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 1                 | PatData_0201Visit2_2011-12-15<br>15.07_ForAnalysis      | 2 o 3                | <b>basso rischio di ipoglicemia ma discreti picchi post prandiali. Forse classe 2</b><br>Samples in the GREEN region: 44.8529%<br>Samples in the YELLOW region: 18.1373%<br>Samples in the ORANGE region: 16.4216%<br>Samples in the RED region: 6.8627%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0.4902%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 12.0098%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 6.8627%                                                                                            |
| 2                 | PatData_0206Visit2_2012-04-16<br>09.40_v2.4_ForAnalysis | 3                    | <b>basso rischio di ipoglicemia ma importanti iperglicemie post prandiali</b><br>Samples in the GREEN region: 23.8472%<br>Samples in the YELLOW region: 17.9183%<br>Samples in the ORANGE region: 21.2121%<br>Samples in the RED region: 20.8169%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 14.2292%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 20.8169%                                                                                                       |
| 3                 | PatData_0217Visit2_2011-12-08<br>13.49_ForAnalysis      | 3                    | se si eccettuano le prime ore del monitoraggio glicemico il profilo è discreto, <b>classe 2</b><br>Samples in the GREEN region: 32.2266%<br>Samples in the YELLOW region: 19.3359%<br>Samples in the ORANGE region: 26.1719%<br>Samples in the RED region: 12.6953%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0.97656%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 7.0313%<br>SEVERE HYPO episodes: 1.1719%<br>SEVERE HYPER episodes: 11.5234%                                                                           |
| 4                 | PatData_0218Visit2_2012-02-23<br>15.16_v2.4_ForAnalysis | 4                    | <b>ampia variabilità glicemica con ipoglicemia</b><br>Samples in the GREEN region: 28.8945%<br>Samples in the YELLOW region: 16.8342%<br>Samples in the ORANGE region: 25.8794%<br>Samples in the RED region: 15.8291%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 1.5075%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 10.0503%<br>SEVERE HYPO episodes: 1.7588%<br>SEVERE HYPER episodes: 14.0704%                                                                                                                        |
| 5                 | PatData_0219Visit2_2012-02-16<br>15.00_v2.4_ForAnalysis | 3                    | In classe 3 per la <b>tendenza all'ipoglicemia ripetuta</b> . L'iperglicemia del penultimo giorno è legata alla somministrazione tardiva ( 2 ore dopo) d'insulina al pasto<br>Samples in the GREEN region: 40.796%<br>Samples in the YELLOW region: 12.9353%<br>Samples in the ORANGE region: 14.4279%<br>Samples in the RED region: 17.4129%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 1.6584%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 10.2819%<br>SEVERE HYPO episodes: 1.3267%<br>SEVERE HYPER episodes: 16.0862% |
| 6                 | PatData_0229Visit2_2012-01-27<br>13.58_v2.4_ForAnalysis | 1                    | vista la differente scala rispetto ai profili precedenti si può considerare <b>molto buono</b> . Un unico lieve episodio ipoglicemico<br>Samples in the GREEN region: 57.6744%<br>Samples in the YELLOW region: 15.3488%<br>Samples in the ORANGE region: 10.6977%                                                                                                                                                                                                                                        |

|    |                                                         |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|---------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                         |   | <p>Samples in the RED region: 3.876%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 2.6357%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 7.4419%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0.46512%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 3.4109%</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 7  | PatData_0231Visit2_2012-01-27<br>14.28_v2.4_ForAnalysis | 4 | <p><b>notevole instabilità</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 32.5328%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 16.1572%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 16.5939%</p> <p>Samples in the RED region: 18.3406%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 2.4017%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 11.3537%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 4.3668%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 13.9738%</p>                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 8  | PatData_0232Visit2_2011-12-15<br>15.10_ForAnalysis      | 2 | <p>Poterbbe essere in <b>classe 1</b> se alla cena (ore 18 del 2°giorno) vi sono stati problemi tecnici del sensore</p> <p>Samples in the GREEN region: 24.6212%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 19.3182%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 24.6212%</p> <p>Samples in the RED region: 5.6818%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 0%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 23.8636%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 5.6818%</p>                                                                                                                                                                              |
| 9  | PatData_0233Visit2_2012-02-23<br>15.20_v2.4_ForAnalysis | 3 | <p>classe 3 per la <b>tendenza all'ipoglicemia ripetuta</b>, anche se molto lieve e di breve durata. L'impatto è modesto mentre vi è un'ipoglicemia più importante in terza giornata per cui il rischio è maggiore. L'iperglicemia del pranzo del penultimo giorno è legata al protocollo</p> <p>Samples in the GREEN region: 53.5135%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 12.0721%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 8.8288%</p> <p>Samples in the RED region: 8.4685%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 8.1081%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 5.2252%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 3.964%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 4.5045%</p> |
| 10 | PatData_0234Visit2_2012-02-16<br>14.40_v2.4_ForAnalysis | 2 | <p>Samples in the GREEN region: 61.9608%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 13.5294%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 7.0588%</p> <p>Samples in the RED region: 3.1373%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 6.2745%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 4.5098%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 1.7647%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 1.3725%</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 11 | PatData_0235Visit2_2012-03-30<br>17.43_v2.4_ForAnalysis | 1 | <p><b>ottimo controllo glicemico</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 64.5706%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 7.8221%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 10.7362%</p> <p>Samples in the RED region: 4.2945%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 1.6871%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 8.8957%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0.15337%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 4.1411%</p>                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 12 | PatData_0236Visit2_2012-03-30<br>17.45_v2.4_ForAnalysis | 3 | <p><b>buon controllo glicemico ma ripetute ipoglicemie con rischio di valori &lt; 50</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 43.9324%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 20.5837%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 13.3641%</p> <p>Samples in the RED region: 8.4485%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 1.2289%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 10.5991%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 1.5361%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 6.9124%</p>                                                                                                                                                                                               |

|    |                                                         |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|---------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13 | PatData_0237Visit2_2012-04-16<br>08.52_v2.4_ForAnalysis | 3 | <b>Soggetto mediamente iperglicemico</b> per gran parte del monitoraggio<br>Samples in the GREEN region: 37.3112%<br>Samples in the YELLOW region: 13.5952%<br>Samples in the ORANGE region: 19.7885%<br>Samples in the RED region: 21.2991%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0.90634%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 5.136%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.15106%<br>SEVERE HYPER episodes: 21.148%                                                                                 |
| 14 | PatData_0238Visit2_2012-04-16<br>10.14_v2.4_ForAnalysis | 4 | <b>importante variabilità con ripetute ipoglicemie. Controllo instabile, marcate iperglicemie.</b><br>Samples in the GREEN region: 32.0988%<br>Samples in the YELLOW region: 10.4252%<br>Samples in the ORANGE region: 18.6557%<br>Samples in the RED region: 31.2757%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 1.0974%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 3.7037%<br>SEVERE HYPO episodes: 3.0178%<br>SEVERE HYPER episodes: 28.2579%                                                       |
| 15 | PatData_0240Visit2_2012-05-15<br>09.59_v2.4_ForAnalysis | 1 | <b>ottimo controllo glicemico</b><br>Samples in the GREEN region: 67.3418%<br>Samples in the YELLOW region: 10.2532%<br>Samples in the ORANGE region: 3.6709%<br>Samples in the RED region: 0.75949%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 4.6835%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 9.4937%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.50633%<br>SEVERE HYPER episodes: 0.25316%                                                                                                                        |
| 16 | PatData_0241Visit2_2012-05-15<br>10.02_v2.4_ForAnalysis | 4 | <b>Importante e prolungata ipoglicemia notturna e ripetute ipoglicemie lievi durante il monitoraggio. Variabilità post prandiale. Controllo instabile.</b><br>Samples in the GREEN region: 40.7979%<br>Samples in the YELLOW region: 11.7117%<br>Samples in the ORANGE region: 20.592%<br>Samples in the RED region: 12.3552%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 2.9601%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 8.4942%<br>SEVERE HYPO episodes: 5.5341%<br>SEVERE HYPER episodes: 6.8211% |
| 17 | PatData_0242Visit2_2012-05-25<br>12.13_v2.4_ForAnalysis | 3 | <b>rischio ipoglicemico assente ma profilo costantemente iperglicemico</b><br>Samples in the GREEN region: 3.5452%<br>Samples in the YELLOW region: 17.4817%<br>Samples in the ORANGE region: 34.1076%<br>Samples in the RED region: 26.7726%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 17.6039%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 26.7726%                                                                                         |

**Tabella 3**

| <b>DATASET 3</b>  |                                                    |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|----------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b># SOGGETTO</b> | <b>CODICE SOGGETTO</b>                             | <b>CLASSE MEDICO</b> | <b>GIUDIZIO DEL MEDICO + regioniDR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 1                 | PatData_0302Visit2_2012-02-23<br>15.34_ForAnalysis | 4                    | <b>numerosa e ripetute iperglicemie</b> con iperglicemia post prandiale<br>Samples in the GREEN region: 39.801%<br>Samples in the YELLOW region: 11.2769%<br>Samples in the ORANGE region: 19.5688%<br>Samples in the RED region: 17.9104%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 2.9851%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 5.6385%<br>SEVERE HYPO episodes: 3.6484%<br>SEVERE HYPER episodes: 14.262%                                                                                                          |
| 2                 | PatData_0303Visit2_2012-01-18<br>15.28_ForAnalysis | 3                    | <b>ampia variabilità glicemica</b><br>Samples in the GREEN region: 46.2158%<br>Samples in the YELLOW region: 10.789%<br>Samples in the ORANGE region: 14.9758%<br>Samples in the RED region: 13.2045%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 2.0934%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 9.9839%<br>SEVERE HYPO episodes: 2.4155%<br>SEVERE HYPER episodes: 10.789%                                                                                                                                               |
| 3                 | PatData_0305Visit2_2012-01-19<br>12.22_ForAnalysis | 4                    | Controllo discreto ma molto instabile dovuto a <b>ripetute ipoglicemie con valori &lt; 50</b><br>Samples in the GREEN region: 38.1757%<br>Samples in the YELLOW region: 14.527%<br>Samples in the ORANGE region: 17.3986%<br>Samples in the RED region: 18.75%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 4.223%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 4.8986%<br>SEVERE HYPO episodes: 12.6689%<br>SEVERE HYPER episodes: 6.0811%                                                                                      |
| 4                 | PatData_0306Visit2_2012-01-18<br>15.47_ForAnalysis | 3                    | anche in questo caso se consideriamo le prime 2 giornate il paziente è in <b>classe 2</b> . L'iperglicemia post pranzo del penultimo giorno ne determina l'ampia variabilità<br>Samples in the GREEN region: 53.8462%<br>Samples in the YELLOW region: 9.3023%<br>Samples in the ORANGE region: 11.9857%<br>Samples in the RED region: 11.0912%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0.89445%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 10.0179%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.71556%<br>SEVERE HYPER episodes: 10.3757% |
| 5                 | PatData_0307Visit2_2012-02-17<br>15.15_ForAnalysis | 3                    | <b>instabilità</b> legata verosimilmente a problemi tecnici del sensore (poco verosimili le ampie e rapidissime variazioni glicemiche)<br>Samples in the GREEN region: 48.951%<br>Samples in the YELLOW region: 14.4522%<br>Samples in the ORANGE region: 10.9557%<br>Samples in the RED region: 12.5874%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0.9324%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 10.0233%<br>SEVERE HYPO episodes: 1.1655%<br>SEVERE HYPER episodes: 11.4219%                                         |
| 6                 | PatData_0308Visit2_2012-02-03<br>13.17_ForAnalysis | 2                    | <b>discreto-buono</b> il profilo glicemici con <b>lieve ipoglicemia</b> al primo giorno<br>Samples in the GREEN region: 27.6438%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|    |                                                        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|--------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                        |   | <p>Samples in the YELLOW region: 24.8609%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 21.1503%</p> <p>Samples in the RED region: 12.2449%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 2.5974%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 10.2041%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0.55659%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 11.6883%</p>                                                                                                                                                                                         |
| 7  | PatData_0311Visit2_201<br>2-02-23<br>15.03_ForAnalysis | 4 | <p><b>Controllo instabile con prolungata ipo notturna</b> che si ripete al termine del monitoraggio, <b>ampie fluttuazioni</b> glicemiche</p> <p>Samples in the GREEN region: 30.8921%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 17.3103%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 21.9707%</p> <p>Samples in the RED region: 15.0466%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 4.6605%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 7.8562%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 7.8562%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 7.1904%</p> |
| 8  | PatData_0312Visit2_201<br>2-05-22<br>08.14_ForAnalysis | 4 | <p><b>Controllo discreto</b> ma ripetute e <b>prolungata ipo notturne</b> durante le prime due giornate.</p> <p>Samples in the GREEN region: 35.2751%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 17.6375%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 18.123%</p> <p>Samples in the RED region: 15.0485%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 2.589%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 9.3851%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 5.0162%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 10.0324%</p>                                   |
| 9  | PatData_0317Visit2_201<br>2-03-16<br>10.54_ForAnalysis | 2 | <p><b>buono</b> il profilo glicemico. Se non si considera l'iperglicemia post prandiale del penultimo giorno è in <b>classe 1</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 64.8936%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 6.1702%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 10.6383%</p> <p>Samples in the RED region: 8.7234%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 2.9787%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 3.8298%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 2.1277%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 6.5957%</p>           |
| 10 | PatData_0320Visit2_201<br>2-01-19<br>08.35_ForAnalysis | 4 | <p><b>ripetute ipoglicemie, notturna</b> in un caso e <b>prolungata</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 27.8846%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 23.0769%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 19.5513%</p> <p>Samples in the RED region: 15.3846%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 2.0833%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 9.7756%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 3.3654%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 12.0192%</p>                                                                  |
| 11 | PatData_0324Visit2_201<br>2-02-17<br>15.05_ForAnalysis | 4 | <p><b>ampia variabilità con ipoglicemie spesso &lt; 50 mg/dl</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 27.6923%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 18.8034%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 20.6838%</p> <p>Samples in the RED region: 20.5128%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 0.8547%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 10.0855%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 2.0513%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 18.4615%</p>                                                                        |
| 12 | PatData_0326Visit2_201<br>2-01-12<br>12.15_ForAnalysis | 3 | <p><b>Controllo discreto</b> anche se associato a <b>ripetute ipoglicemie post prandiali e notturne.</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 51.7834%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 11.7569%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 11.6248%</p>                                                                                                                                                                                                                                                       |

|    |                                                        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|--------------------------------------------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                        |   | <p>Samples in the RED region: 8.8507%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 4.8877%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 9.1149%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 4.6235%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 4.2272%</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 13 | PatData_0327Visit2_201<br>2-01-19<br>10.19_ForAnalysis | 2 | <p><b>controllo buono.</b> Anche in questo caso è in <b>classe 1</b> se non consideriamo l'iperglicemia post prandiale del penultimo giorno.</p> <p>Samples in the GREEN region: 46.2963%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 13.786%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 11.3169%</p> <p>Samples in the RED region: 8.8477%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 1.6461%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 16.0494%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 1.2346%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 7.6132%</p> |
| 14 | PatData_0329Visit2_201<br>2-05-22<br>08.44_ForAnalysis | 3 | <p><b>importante iperglicemia</b> post colazione, <b>numerose ipoglicemie</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 51.1971%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 10.6814%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 14.5488%</p> <p>Samples in the RED region: 9.7606%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 4.4199%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 6.0773%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 2.7624%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 6.9982%</p>                                                                |
| 15 | PatData_0330Visit2_201<br>2-02-17<br>15.23_ForAnalysis | 2 | <p><b>controllo discreto,</b> scala dei valori diversa</p> <p>Samples in the GREEN region: 31.7437%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 20.2683%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 16.3934%</p> <p>Samples in the RED region: 7.3025%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 0.74516%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 19.6721%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0.29806%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 7.0045%</p>                                                                                    |
| 16 | PatData_0331Visit2_201<br>2-04-18<br>14.44_ForAnalysis | 2 | <p><b>discreto controllo</b> glicemico, brevissime ipoglicemie, ad eccezione dell'ultimo giorno di monitoraggio.</p> <p>Samples in the GREEN region: 35.9253%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 15.7076%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 18.3515%</p> <p>Samples in the RED region: 14.4635%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 4.3546%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 8.5537%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 1.5552%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 12.9082%</p>                           |
| 17 | PatData_0332Visit2_201<br>2-04-19<br>14.49_ForAnalysis | 2 | <p><b>discreto controllo</b> con <b>iperglicemia post cena</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 53.7338%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 11.6883%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 12.5%</p> <p>Samples in the RED region: 7.3052%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 3.0844%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 9.0909%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0.16234%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 7.1429%</p>                                                                                 |
| 18 | PatData_0333Visit2_201<br>2-04-18<br>15.08_ForAnalysis | 2 | <p><b>discreto controllo</b> glicemico con <b>lieve ipoglicemia di breve durata</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 35.2727%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 20%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 18%</p> <p>Samples in the RED region: 10.9091%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 0.36364%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 12.1818%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0.36364%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 10.5455%</p>                                                               |

|    |                                                        |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|--------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 19 | PatData_0334Visit2_201<br>2-05-22<br>08.54_ForAnalysis | 3     | <b>numerosa ipoglicemie notturne, iperglicemie post cena</b><br>Samples in the GREEN region: 37.1336%<br>Samples in the YELLOW region: 12.5407%<br>Samples in the ORANGE region: 15.6352%<br>Samples in the RED region: 17.2638%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 3.9088%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 10.0977%<br>SEVERE HYPO episodes: 1.4658%<br>SEVERE HYPER episodes: 15.798%                                                                                        |
| 20 | PatData_0336Visit2_201<br>2-06-25<br>10.57_ForAnalysis | 2     | <b>discreto controllo glicemico con ipoglicemie di brevissima durata</b><br>Samples in the GREEN region: 48.6085%<br>Samples in the YELLOW region: 13.1725%<br>Samples in the ORANGE region: 12.616%<br>Samples in the RED region: 9.0909%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 1.1132%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 12.8015%<br>SEVERE HYPO episodes: 1.1132%<br>SEVERE HYPER episodes: 7.9777%                                                                              |
| 21 | PatData_0337Visit2_201<br>2-06-25<br>12.27_ForAnalysis | 4     | anche in questo caso il <b>controllo è discreto</b> ma vi sono <b>frequenti ipoglicemie rischiose anche &lt;50 mg/dl</b><br>Samples in the GREEN region: 53.0523%<br>Samples in the YELLOW region: 13.2267%<br>Samples in the ORANGE region: 11.6279%<br>Samples in the RED region: 9.0116%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 4.5058%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 4.9419%<br>SEVERE HYPO episodes: 5.9593%<br>SEVERE HYPER episodes: 3.0523%                              |
| 22 | PatData_0338Visit2_201<br>2-06-25<br>13.09_ForAnalysis | 1 o 2 | è sicuramente in <b>classe 1</b> se non si considera l'iperglicemia post prandiale dovuta alla tardiva somministrazione d'insulina del penultimo giorno<br>Samples in the GREEN region: 56.341%<br>Samples in the YELLOW region: 14.9688%<br>Samples in the ORANGE region: 6.6528%<br>Samples in the RED region: 4.7817%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 3.3264%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 10.6029%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.6237%<br>SEVERE HYPER episodes: 4.158% |

Le tre tabelle seguenti (Tabella 4, Tabella 5, Tabella 6) riassumono i giudizi espressi dal medico sui 55 soggetti esaminati, suddivisi per dataset di appartenenza. La prima colonna riporta il codice identificativo del soggetto, la seconda la classe di appartenenza del paziente a giudizio del medico e la terza riporta i commenti del clinico e i risultati della function *glucose\_mapping.m*.

**Tabella 4**

| DATASET 1  |                                                         |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------|---------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| # SOGGETTO | CODICE SOGGETTO                                         | CLASSE MEDICO | GIUDIZIO DEL MEDICO + regioniCGM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 1          | PatData_0101Visit2_2011-12-01<br>11.25_ForAnalysis      | 2             | paziente con controllo ottimale ma con 2 episodi di ipoglicemia che a mio parere sono legati a ragioni tecniche del sensore (specie il 2° episodio) <b>se togliamo questi 2 singoli episodi il paziente è di grado 1</b><br>Samples in the GREEN region: 40.6202%<br>Samples in the YELLOW region: 24.4961%<br>Samples in the ORANGE region: 22.1705%<br>Samples in the RED region: 0.77519%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 2.6357%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 9.3023%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.77519%<br>SEVERE HYPER episodes: 0% |
| 2          | PatData_0103Visit2_2011-10-13<br>16.13_ForAnalysis      | 2             | paziente in discreto controllo glicemico, rischio di ipoglicemia assente.<br>Samples in the GREEN region: 38.3459%<br>Samples in the YELLOW region: 14.0977%<br>Samples in the ORANGE region: 25.5639%<br>Samples in the RED region: 8.4586%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0.18797%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 13.3459%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.37594%<br>SEVERE HYPER episodes: 8.0827%                                                                                                                                          |
| 3          | PatData_0107Visit2_2012-02-24<br>10.14_v2.4_ForAnalysis | 3             | Paziente con <b>ampia variabilità</b> glicemica dopo i due pasti del pranzo e con episodio <b>ipoglicemico modesto</b><br>Samples in the GREEN region: 43.0894%<br>Samples in the YELLOW region: 9.6206%<br>Samples in the ORANGE region: 21.8157%<br>Samples in the RED region: 13.1436%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 6.2331%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 6.0976%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 13.1436%                                                                                                    |
| 4          | PatData_0108Visit2_2012-01-05<br>15.13_ForAnalysis      | 3             | paziente con controllo <b>mediocre</b> specie dopo colazione e <b>ripetute ipoglicemie</b> specie durante l'ultima notte.<br>Samples in the GREEN region: 51.1177%<br>Samples in the YELLOW region: 15.0522%<br>Samples in the ORANGE region: 16.2444%<br>Samples in the RED region: 1.9374%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 4.918%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 10.7303%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.29806%                                                                                                                              |

|    |                                                    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|----------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                    |   | SEVERE HYPER episodes: 1.6393%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 5  | PatData_0117Visit2_2011-11-10<br>12.13_ForAnalysis | 3 | <b>discreta variabilità</b> glicemica specie dopo cena con <b>ipoglicemia notturna prolungata</b><br>Samples in the GREEN region: 37.604%<br>Samples in the YELLOW region: 15.6406%<br>Samples in the ORANGE region: 22.1298%<br>Samples in the RED region: 7.4875%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 5.6572%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 11.4809%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 7.4875%                                                                           |
| 6  | PatData_0118Visit2_2012-01-05<br>15.33_ForAnalysis | 4 | <b>Estrema variabilità</b> glicemica specie dopo colazione ed <b>episodio prolungato di iperglicemia</b> pre cena.<br>Samples in the GREEN region: 33.9228%<br>Samples in the YELLOW region: 17.3633%<br>Samples in the ORANGE region: 22.8296%<br>Samples in the RED region: 11.8971%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 1.1254%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 12.8617%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.32154%<br>SEVERE HYPER episodes: 11.5756%                                                 |
| 7  | PatData_0134Visit2_2011-11-17<br>11.55_ForAnalysis | 2 | paziente in <b>ottimo controllo</b> metabolico resta da giustificare il pasto del penultimo giorno. Se legato a problemi tecnici può considerarsi classe 1<br>Samples in the GREEN region: 39.1691%<br>Samples in the YELLOW region: 22.997%<br>Samples in the ORANGE region: 20.178%<br>Samples in the RED region: 4.5994%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 13.0564%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 4.5994%                        |
| 8  | PatData_0136Visit2_2011-11-10<br>12.15_ForAnalysis | 3 | poco verosimile l'episodio iniziale di ipoglicemia se non per problemi legati al sensore. In questo caso il paziente potrebbe essere sicuramente in <b>classe 2</b><br>Samples in the GREEN region: 36.8317%<br>Samples in the YELLOW region: 18.2178%<br>Samples in the ORANGE region: 23.9604%<br>Samples in the RED region: 7.7228%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0.79208%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 12.4752%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.59406%<br>SEVERE HYPER episodes: 7.1287% |
| 9  | PatData_0137Visit2_2011-11-17<br>12.17_ForAnalysis | 2 | paziente in <b>ottimo controllo</b> , in <b>classe 1</b> se consideriamo l'insulina tardiva al pasto del penultimo giorno.<br>Samples in the GREEN region: 35%<br>Samples in the YELLOW region: 22.75%<br>Samples in the ORANGE region: 20.75%<br>Samples in the RED region: 5.5%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0.75%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 15.25%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 5.5%                                                                    |
| 10 | PatData_0138Visit2_2012-01-26<br>11.55_ForAnalysis | 3 | paziente in <b>discreto controllo</b> glicemico ma in classe 3 per la <b>tendenza alle ipoglicemie</b> post cena<br>Samples in the GREEN region: 64.7819%<br>Samples in the YELLOW region: 7.2698%<br>Samples in the ORANGE region: 9.5315%<br>Samples in the RED region: 2.7464%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 7.4313%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 8.2391%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 2.7464%                                                              |

|    |                                                                 |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|-----------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11 | PatData_0143Visit2<br>_2012-05-07<br>10.32_v2.4_ForAnal<br>ysis | 4 | <b>notevole instabilità glicemica con ipoglicemie ripetute</b> una delle quali notturna<br>Samples in the GREEN region: 35.3902%<br>Samples in the YELLOW region: 19.4192%<br>Samples in the ORANGE region: 25.4083%<br>Samples in the RED region: 5.0817%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 8.7114%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 5.9891%<br>SEVERE HYPO episodes: 1.8149%<br>SEVERE HYPER episodes: 3.2668%                    |
| 12 | PatData_0144Visit2<br>_2012-02-20<br>15.28_v2.4_ForAnal<br>ysis | 3 | <b>ampia variabilità glicemica con ipoglicemia</b> pre pranzo<br>Samples in the GREEN region: 25.7353%<br>Samples in the YELLOW region: 13.3824%<br>Samples in the ORANGE region: 33.2353%<br>Samples in the RED region: 16.3235%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0.58824%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 10.7353%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.44118%<br>SEVERE HYPER episodes: 15.8824%                                         |
| 13 | PatData_0145Visit2<br>_2012-02-20<br>15.25_v2.4_ForAnal<br>ysis | 2 | <b>discreto controllo</b> glicemico con tendenza all'ipoglicemia pre pranzo (iperglicemia legata al protocollo)<br>Samples in the GREEN region: 62.449%<br>Samples in the YELLOW region: 10.6122%<br>Samples in the ORANGE region: 10.7483%<br>Samples in the RED region: 1.0884%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 10.7483%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 4.3537%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 1.0884% |
| 14 | PatData_0146Visit2<br>_2012-06-28<br>12.41_v2.4_ForAnal<br>ysis | 5 | <b>pessimo controllo</b> glicemico con <b>ipo prolungate</b><br>Samples in the GREEN region: 36.0058%<br>Samples in the YELLOW region: 13.2653%<br>Samples in the ORANGE region: 16.4723%<br>Samples in the RED region: 24.4898%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 2.6239%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 7.1429%<br>SEVERE HYPO episodes: 4.8105%<br>SEVERE HYPER episodes: 19.6793%                                             |
| 15 | PatData_0147Visit2<br>_2012-07-25<br>12.15_v2.4_ForAnal<br>ysis | 2 | <b>buon controllo</b> glicemico, con <b>ampia variabilità</b> glicemica post colazione<br>Samples in the GREEN region: 60.8696%<br>Samples in the YELLOW region: 15.5518%<br>Samples in the ORANGE region: 11.0368%<br>Samples in the RED region: 4.8495%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 1.505%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 6.1873%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 4.8495%                           |
| 16 | PatData_0148Visit2<br>_2012-06-27<br>16.39_v2.4_ForAnal<br>ysis | 5 | <b>pessimo controllo</b> glicemico con <b>ripetute ipoglicemie</b><br>Samples in the GREEN region: 23.0769%<br>Samples in the YELLOW region: 16.2637%<br>Samples in the ORANGE region: 22.4176%<br>Samples in the RED region: 20.8791%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 2.8571%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 14.5055%<br>SEVERE HYPO episodes: 4.3956%<br>SEVERE HYPER episodes: 16.4835%                                      |

**Tabella 5**

| <b>DATASET 2</b>  |                                                      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b># SOGGETTO</b> | <b>CODICE SOGGETTO</b>                               | <b>CLASSE MEDICO</b> | <b>GIUDIZIO DEL MEDICO + regioniCGM</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 1                 | PatData_0201Visit2_2011-12-15 15.07_ForAnalysis      | 2                    | <b>basso rischio di ipoglicemia ma discreti picchi post prandiali. Forse classe 2</b><br>Samples in the GREEN region: 45.098%<br>Samples in the YELLOW region: 20.098%<br>Samples in the ORANGE region: 15.4412%<br>Samples in the RED region: 2.9412%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0.98039%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 15.4412%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 2.9412%                                                                                         |
| 2                 | PatData_0206Visit2_2012-04-16 09.40_v2.4_ForAnalysis | 3                    | <b>basso rischio di ipoglicemia ma importanti iperglicemie post prandiali</b><br>Samples in the GREEN region: 24.3742%<br>Samples in the YELLOW region: 17.5231%<br>Samples in the ORANGE region: 27.7997%<br>Samples in the RED region: 13.307%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 16.996%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 13.307%                                                                                                      |
| 3                 | PatData_0217Visit2_2011-12-08 13.49_ForAnalysis      | 3                    | se si eccettuano le prime ore del monitoraggio glicemico il profilo è discreto, <b>classe 2</b><br>Samples in the GREEN region: 33.3984%<br>Samples in the YELLOW region: 19.9219%<br>Samples in the ORANGE region: 29.6875%<br>Samples in the RED region: 9.375%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0.97656%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 6.6406%<br>SEVERE HYPO episodes: 1.3672%<br>SEVERE HYPER episodes: 8.0078%                                                                          |
| 4                 | PatData_0218Visit2_2012-02-23 15.16_v2.4_ForAnalysis | 4                    | <b>ampia variabilità glicemica con ipoglicemia</b><br>Samples in the GREEN region: 28.1407%<br>Samples in the YELLOW region: 15.8291%<br>Samples in the ORANGE region: 30.402%<br>Samples in the RED region: 11.5578%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 2.7638%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 11.3065%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.50251%<br>SEVERE HYPER episodes: 11.0553%                                                                                                                    |
| 5                 | PatData_0219Visit2_2012-02-16 15.00_v2.4_ForAnalysis | 3                    | In classe 3 per la <b>tendenza all'ipoglicemia ripetuta</b> . L'iperglicemia del penultimo giorno è legata alla somministrazione tardiva ( 2 ore dopo) d'insulina al pasto<br>Samples in the GREEN region: 42.1227%<br>Samples in the YELLOW region: 13.4328%<br>Samples in the ORANGE region: 14.9254%<br>Samples in the RED region: 13.5987%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 3.4826%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 12.4378%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 13.5987% |
| 6                 | PatData_0229Visit2_2012-01-27 13.58_v2.4_ForAnalysis | 1                    | vista la differente scala rispetto ai profili precedenti si può considerare <b>molto buono</b> . Tuttavia l' <b>ipoglicemia è presente saltuariamente</b> quindi classe 2<br>Samples in the GREEN region: 58.9147%                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|    |                                                         |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|---------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                         |   | <p>Samples in the YELLOW region: 13.9535%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 11.7829%</p> <p>Samples in the RED region: 0%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 3.876%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 11.4729%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 0%</p>                                                                                                                                                                                                   |
| 7  | PatData_0231Visit2_2012-01-27<br>14.28_v2.4_ForAnalysis | 4 | <p><b>notevole instabilità</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 34.2795%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 20.524%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 16.8122%</p> <p>Samples in the RED region: 12.8821%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 3.9301%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 11.5721%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 1.9651%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 10.917%</p>                                                                                                   |
| 8  | PatData_0232Visit2_2011-12-15 15.10_ForAnalysis         | 2 | <p>Poterbbe essere in <b>classe 1</b> se alla cena (ore 18 del 2°giorno) vi sono stati problemi tecnici del sensore</p> <p>Samples in the GREEN region: 25.3788%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 20.4545%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 23.8636%</p> <p>Samples in the RED region: 0.75758%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 0.37879%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 29.1667%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 0.75758%</p>                |
| 9  | PatData_0233Visit2_2012-02-23<br>15.20_v2.4_ForAnalysis | 3 | <p>classe 2 per la <b>tendenza all'ipoglicemia ripetuta</b>. L'iperglicemia del pranzo del penultimo giorno è legata al protocollo</p> <p>Samples in the GREEN region: 56.7568%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 14.0541%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 7.5676%</p> <p>Samples in the RED region: 3.964%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 10.8108%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 6.8468%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 1.0811%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 2.8829%</p> |
| 10 | PatData_0234Visit2_2012-02-16<br>14.40_v2.4_ForAnalysis | 2 | <p>Samples in the GREEN region: 63.7255%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 10.9804%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 2.9412%</p> <p>Samples in the RED region: 0.19608%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 13.9216%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 8.2353%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 0.19608%</p>                                                                                                                                          |
| 11 | PatData_0235Visit2_2012-03-30<br>17.43_v2.4_ForAnalysis | 1 | <p><b>ottimo controllo glicemico</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 66.5644%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 6.9018%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 11.5031%</p> <p>Samples in the RED region: 1.5337%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 2.7607%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 10.7362%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 1.5337%</p>                                                                                                   |
| 12 | PatData_0236Visit2_2012-03-30<br>17.45_v2.4_ForAnalysis | 3 | <p><b>buon controllo glicemico ma ripetute ipoglicemie con rischio di valori &lt; 50</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 44.5469%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 20.5837%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 14.2857%</p> <p>Samples in the RED region: 3.8402%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 2.9186%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 13.8249%</p>                                                                                                                    |

|    |                                                         |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|---------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                         |   | SEVERE HYPO episodes: 0.92166%<br>SEVERE HYPER episodes: 2.9186%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 13 | PatData_0237Visit2_2012-04-16<br>08.52_v2.4_ForAnalysis | 3 | <b>Soggetto mediamente iperglicemico</b> per gran parte del monitoraggio<br>Samples in the GREEN region: 38.2175%<br>Samples in the YELLOW region: 15.2568%<br>Samples in the ORANGE region: 24.0181%<br>Samples in the RED region: 12.6888%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 1.3595%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 8.4592%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 12.6888% |
| 14 | PatData_0238Visit2_2012-04-16<br>10.14_v2.4_ForAnalysis | 4 | <b>importante variabilità con ripetute ipoglicemie</b><br>Samples in the GREEN region: 34.0192%<br>Samples in the YELLOW region: 11.2483%<br>Samples in the ORANGE region: 23.0453%<br>Samples in the RED region: 24.6914%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 1.9204%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 5.0754%<br>SEVERE HYPO episodes: 1.7833%<br>SEVERE HYPER episodes: 22.9081%              |
| 15 | PatData_0240Visit2_2012-05-15<br>09.59_v2.4_ForAnalysis | 1 | <b>ottimo controllo glicemico</b><br>Samples in the GREEN region: 70%<br>Samples in the YELLOW region: 9.7468%<br>Samples in the ORANGE region: 1.1392%<br>Samples in the RED region: 0%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 7.3418%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 11.7722%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 0%                                                          |
| 16 | PatData_0241Visit2_2012-05-15<br>10.02_v2.4_ForAnalysis | 4 | <b>prolungata ipoglicemia notturna e variabilità post prandiale</b><br>Samples in the GREEN region: 42.5997%<br>Samples in the YELLOW region: 15.3153%<br>Samples in the ORANGE region: 22.2651%<br>Samples in the RED region: 5.0193%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 5.9202%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 8.8803%<br>SEVERE HYPO episodes: 2.8314%<br>SEVERE HYPER episodes: 2.1879%   |
| 17 | PatData_0242Visit2_2012-05-25<br>12.13_v2.4_ForAnalysis | 3 | <b>rischio ipoglicemico assente ma profilo costantemente iperglicemico</b><br>Samples in the GREEN region: 3.6675%<br>Samples in the YELLOW region: 17.2372%<br>Samples in the ORANGE region: 38.7531%<br>Samples in the RED region: 21.8826%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 0%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 18.4597%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 21.8826%    |

**Tabella 6**

| <b>DATASET 3</b>  |                                                    |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|----------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b># SOGGETTO</b> | <b>CODICE SOGGETTO</b>                             | <b>CLASSE MEDICO</b> | <b>GIUDIZIO DEL MEDICO + regioniCGM</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 1                 | PatData_0302Visit2_2012-02-23<br>15.34_ForAnalysis | 4                    | <b>numerosa e ripetute iperglicemie</b> con iperglicemia post prandiale<br>Samples in the GREEN region: 41.791%<br>Samples in the YELLOW region: 13.4328%<br>Samples in the ORANGE region: 21.7247%<br>Samples in the RED region: 11.4428%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 4.4776%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 7.131%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.33167%<br>SEVERE HYPER episodes: 11.1111%                                                                                                 |
| 2                 | PatData_0303Visit2_2012-01-18<br>15.28_ForAnalysis | 3                    | <b>ampia variabilità glicemica</b><br>Samples in the GREEN region: 48.3092%<br>Samples in the YELLOW region: 14.1707%<br>Samples in the ORANGE region: 16.5862%<br>Samples in the RED region: 5.314%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 3.0596%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 12.5604%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.80515%<br>SEVERE HYPER episodes: 4.5089%                                                                                                                                      |
| 3                 | PatData_0305Visit2_2012-01-19<br>12.22_ForAnalysis | 4                    | <b>ripetute ipoglicemie con valori &lt; 50</b><br>Samples in the GREEN region: 39.6959%<br>Samples in the YELLOW region: 19.5946%<br>Samples in the ORANGE region: 17.2297%<br>Samples in the RED region: 7.7703%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 9.4595%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 6.25%<br>SEVERE HYPO episodes: 5.0676%<br>SEVERE HYPER episodes: 2.7027%                                                                                                                             |
| 4                 | PatData_0306Visit2_2012-01-18<br>15.47_ForAnalysis | 3                    | anche in questo caso se consideriamo le prime 2 giornate il paziente è in <b>classe 2</b> . L'iperglicemia post pranzo del penultimo giorno ne determina l'ampia variabilità<br>Samples in the GREEN region: 55.4562%<br>Samples in the YELLOW region: 11.9857%<br>Samples in the ORANGE region: 12.3435%<br>Samples in the RED region: 6.7979%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 2.3256%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 11.0912%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 6.7979% |
| 5                 | PatData_0307Visit2_2012-02-17<br>15.15_ForAnalysis | 3                    | <b>instabilità</b> legata verosimilmente a problemi tecnici del sensore (poco verosimili le ampie e rapidissime variazioni glicemiche)<br>Samples in the GREEN region: 51.5152%<br>Samples in the YELLOW region: 15.1515%<br>Samples in the ORANGE region: 12.5874%<br>Samples in the RED region: 6.993%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 1.3986%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 12.3543%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 6.993%                                         |
| 6                 | PatData_0308Visit2_2012-02-03<br>13.17_ForAnalysis | 2                    | <b>discreto-buono</b> il profilo glicemici con <b>lieve ipoglicemia</b> al primo giorno<br>Samples in the GREEN region: 27.8293%<br>Samples in the YELLOW region: 25.603%<br>Samples in the ORANGE region: 22.2635%                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|    |                                                    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|----------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                    |   | <p>Samples in the RED region: 7.9777%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 4.8237%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 11.5028%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 7.9777%</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 7  | PatData_0311Visit2_2012-02-23<br>15.03_ForAnalysis | 4 | <p><b>prolungata ipo notturna, ampie fluttuazioni glicemiche</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 32.3569%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 20.1065%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 25.1664%</p> <p>Samples in the RED region: 7.8562%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 5.4594%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 9.0546%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 4.5273%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 3.3289%</p>                                                                |
| 8  | PatData_0312Visit2_2012-05-22<br>08.14_ForAnalysis | 4 | <p><b>prolungata ipo notturna</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 36.4078%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 15.2104%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 23.7864%</p> <p>Samples in the RED region: 8.0906%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 5.6634%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 10.8414%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 1.7799%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 6.3107%</p>                                                                                              |
| 9  | PatData_0317Visit2_2012-03-16<br>10.54_ForAnalysis | 2 | <p><b>buono</b> il profilo glicemico. Se non si considera l'iperglicemia post prandiale del penultimo giorno è in <b>classe 1</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 66.1702%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 6.1702%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 9.1489%</p> <p>Samples in the RED region: 6.8085%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 4.8936%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 6.8085%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0.6383%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 6.1702%</p> |
| 10 | PatData_0320Visit2_2012-01-19<br>08.35_ForAnalysis | 4 | <p><b>ripetute ipoglicemie, notturna in un caso e prolungata</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 29.6474%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 22.5962%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 23.5577%</p> <p>Samples in the RED region: 9.2949%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 3.5256%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 11.3782%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0.32051%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 8.9744%</p>                                                              |
| 11 | PatData_0324Visit2_2012-02-17<br>15.05_ForAnalysis | 4 | <p><b>ampia variabilità con ipoglicemie spesso &lt; 50 mg/dl</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 27.3504%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 20.1709%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 24.7863%</p> <p>Samples in the RED region: 10.2564%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 2.2222%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 15.2137%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0.34188%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 9.9145%</p>                                                             |
| 12 | PatData_0326Visit2_2012-01-12<br>12.15_ForAnalysis | 3 | <p><b>Controllo discreto</b> anche se associato a <b>ripetute ipoglicemie post prandiali e notturne.</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 52.576%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 14.0026%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 12.4174%</p> <p>Samples in the RED region: 4.3593%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 6.0766%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 10.568%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 3.0383%</p>                                                               |

|    |                                                    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|----------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                    |   | SEVERE HYPER episodes: 1.321%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 13 | PatData_0327Visit2_2012-01-19<br>10.19_ForAnalysis | 2 | <b>controllo buono.</b> Anche in questo caso è in <b>classe 1</b> se non consideriamo l'iperglicemia post prandiale del penultimo giorno.<br>Samples in the GREEN region: 47.1193%<br>Samples in the YELLOW region: 14.8148%<br>Samples in the ORANGE region: 9.465%<br>Samples in the RED region: 5.7613%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 2.0576%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 20.7819%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 5.7613% |
| 14 | PatData_0329Visit2_2012-05-22<br>08.44_ForAnalysis | 3 | <b>importante iperglicemia</b> post colazione, <b>numerosa ipoglicemie</b><br>Samples in the GREEN region: 53.7753%<br>Samples in the YELLOW region: 14.3646%<br>Samples in the ORANGE region: 10.6814%<br>Samples in the RED region: 5.1565%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 7.1823%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 8.8398%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.36832%<br>SEVERE HYPER episodes: 4.7882%                                                         |
| 15 | PatData_0330Visit2_2012-02-17<br>15.23_ForAnalysis | 2 | <b>controllo discreto</b> , scala dei valori diversa<br>Samples in the GREEN region: 33.0849%<br>Samples in the YELLOW region: 24.4411%<br>Samples in the ORANGE region: 16.3934%<br>Samples in the RED region: 2.5335%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 1.3413%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 22.2057%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 2.5335%                                                                                    |
| 16 | PatData_0331Visit2_2012-04-18<br>14.44_ForAnalysis | 2 | <b>discreto controllo glicemico</b><br>Samples in the GREEN region: 36.703%<br>Samples in the YELLOW region: 16.7963%<br>Samples in the ORANGE region: 19.7512%<br>Samples in the RED region: 9.0202%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 6.8429%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 10.8865%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 9.0202%                                                                                                      |
| 17 | PatData_0332Visit2_2012-04-19<br>14.49_ForAnalysis | 2 | <b>discreto controllo con iperglicemia post cena</b><br>Samples in the GREEN region: 55.5195%<br>Samples in the YELLOW region: 10.5519%<br>Samples in the ORANGE region: 14.2857%<br>Samples in the RED region: 4.3831%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 3.5714%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 11.6883%<br>SEVERE HYPO episodes: 0.16234%<br>SEVERE HYPER episodes: 4.2208%                                                                              |
| 18 | PatData_0333Visit2_2012-04-18<br>15.08_ForAnalysis | 2 | <b>discreto controllo glicemico con lieve ipoglicemia di breve durata</b><br>Samples in the GREEN region: 38.1818%<br>Samples in the YELLOW region: 22.3636%<br>Samples in the ORANGE region: 14.1818%<br>Samples in the RED region: 7.6364%<br>Samples in the PRE-HYPO region: 1.0909%<br>Samples in the PRE-HYPER region: 16.5455%<br>SEVERE HYPO episodes: 0%<br>SEVERE HYPER episodes: 7.6364%                                                               |
| 19 | PatData_0334Visit2_2012-05-22<br>08.54_ForAnalysis | 3 | <b>numerosa ipoglicemie notturne, iperglicemie post cena</b><br>Samples in the GREEN region: 39.9023%<br>Samples in the YELLOW region: 14.1694%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|    |                                                    |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|----------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                    |   | <p>Samples in the ORANGE region: 15.798%</p> <p>Samples in the RED region: 10.9121%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 5.5375%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 13.6808%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0.32573%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 10.5863%</p>                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 20 | PatData_0336Visit2_2012-06-25<br>10.57_ForAnalysis | 2 | <p><b>discreto controllo glicemico ma ripetute ipoglicemie</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 50.6494%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 15.5844%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 13.7291%</p> <p>Samples in the RED region: 2.5974%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 3.3395%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 14.1002%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0.18553%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 2.4119%</p>                                                                                      |
| 21 | PatData_0337Visit2_2012-06-25<br>12.27_ForAnalysis | 4 | <p>anche in questo caso il <b>controllo è discreto</b> ma vi sono <b>frequenti ipoglicemie rischiose</b></p> <p>Samples in the GREEN region: 56.3953%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 15.5523%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 9.593%</p> <p>Samples in the RED region: 3.343%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 7.5581%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 7.5581%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 2.907%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 0.43605%</p>                                                 |
| 22 | PatData_0338Visit2_2012-06-25<br>13.09_ForAnalysis | 1 | <p>è sicuramente in <b>classe 1</b> se non si considera l'iperglicemia post prandiale dovuta alla tardiva somministrazione d'insulina del penultimo giorno</p> <p>Samples in the GREEN region: 58.2121%</p> <p>Samples in the YELLOW region: 14.9688%</p> <p>Samples in the ORANGE region: 4.7817%</p> <p>Samples in the RED region: 2.7027%</p> <p>Samples in the PRE-HYPO region: 6.6528%</p> <p>Samples in the PRE-HYPER region: 12.6819%</p> <p>SEVERE HYPO episodes: 0%</p> <p>SEVERE HYPER episodes: 2.7027%</p> |

Nella seguente tabella riportiamo la descrizione dei 20 parametri impiegati all'interno della struttura del classificatore.

**Tabella 7**

| <b>Parametro</b> | <b>Descrizione</b>                                                               |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| p1               | Limite superiore (den.) per la preponderanza di ipoglicemie severe in zona rossa |
| p2               | Limite inferiore per la percentuale di valori in zona verde                      |
| p3               | Limite superiore per la percentuale di valori in zona rossa                      |
| p4               | Limite inferiore per la percentuale di valori in zona verde                      |
| p5               | Limite superiore per la percentuale di valori in zona rossa                      |
| p6               | Limite superiore per la percentuale di ipoglicemie severe in zona rossa          |
| p7               | Limite inferiore per la percentuale di valori in zona di sicurezza               |
| p8               | Limite superiore per la percentuale di valori in zona rossa                      |
| p9               | Limite superiore per la percentuale di valori in zona rossa                      |
| p10              | Limite superiore per la percentuale di ipoglicemie severe in zona rossa          |
| p11              | Limite superiore per la percentuale di valori in zona rossa                      |
| p12              | Limite superiore per la percentuale di valori in zona rossa                      |
| p13              | Limite inferiore per la percentuale di valori in zona di sicurezza               |
| p14              | Limite superiore (den.) per la preponderanza di ipoglicemie severe in zona rossa |
| p15              | Limite superiore ipoglicemie                                                     |
| p16              | Limite superiore per la percentuale di valori in zona rossa                      |
| p17              | Limite (den.) per la preponderanza di ipoglicemie severe in zona rossa           |
| p18              | Limite superiore per la percentuale di valori in zona rossa                      |
| p19              | Limite superiore (num.) per la preponderanza di ipoglicemie severe in zona rossa |
| p20              | Limite superiore (den.) per la preponderanza di ipoglicemie severe in zona rossa |

## Appendice B

Tutti i codici presentati in questa Appendice sono stati realizzati con il programma Matlab® R2013B.

**Function:** *classifica\_sogg.m*

%Function che visualizza i soggetti peggiori o migliori mediante gli indici %glicemici a disposizione.

% INPUT: MATRICE p x m , contiene gli indici nelle righe e i soggetti nelle  
% colonne  
% N, lunghezza della graduatoria (numero dei soggetti che si vuole  
% ottenere)  
% TIPO, stringa che può essere 'peggiori' o 'migliori'  
% OUTPUT: GRADUATORIA\_SOGG, vettore contenente gli N soggetti risultanti  
% PERC\_GRADUATORIA, vettore contenente le percentuali rispettive degli  
% N soggetti della graduatoria  
% GIUDIZI, vettore con tutti i soggetti risultati peggiori o migliori, % per ogni indice.  
% N.B. per le colonne 5 e 15 riferite alla percentuale euglicemica si  
% usa l'operatore opposto.

```
function  
[graduatoria_sogg,perc_graduatoria,giudizi]=classifica_sogg(matrice,tip  
po,n)
```

```
% Controllo dei parametri d'ingresso  
if n<1  
    disp('Parametro N non consistente')  
    return  
end
```

```
if size(matrice,1)*size(matrice,2)<=1  
    disp('Le dimensioni del parametro MATRICE non sono consistenti')  
    return  
end
```

```
p=size(matrice,1); % numero di indici  
matrix=matrice';  
[~,soggetti_p]=max(matrix);  
[~,soggetti_m]=min(matrix);
```

```

switch tipo
case 'peggiori'
    soggetti_p(5)=soggetti_m(5);
    soggetti_p(15)=soggetti_m(15);
    giudizi=soggetti_p;
case 'migliori'
    soggetti_m(5)=soggetti_p(5);
    soggetti_m(15)=soggetti_p(15);
    giudizi=soggetti_m;
otherwise
    disp('Stringa TIPO non consistente')
    return
end
temp=giudizi;

for i=1:n
    graduatoria_sogg(i)=mode(temp);
    ind=find(temp==graduatoria_sogg(i));
    perc_graduatoria(i)=length(ind)*100/p;
    temp(ind)=[];
    clear ind
    if isempty(temp)
        disp(['Parametro N oversize: i soggetti risultanti ' tipo '
sono solamente ' num2str(i) ' e non ' num2str(n)])
        break
    end
end
end

```

### Function: *glucose\_colormap4.m*

```

% Function that counts the number of cgm samples that fall into
% A,B,C,D,E,F, which correspond respectively to:
% A--> green region: [80-158]mg/dL --> euglycemia
% B--> yellow region: [60-70];[180-210]mg/dL --> mild hypo/hyper-
glycemia
% C--> orange region: [46-60];[210-272]mg/dL --> moderate
% hypo/hyper-glycemia
% D--> red region: [<46];[>272]mg/dL --> severe hypo/hyper-glycemia
% D.hypo --> % of hypo values in the red zone
% D.hyper --> % of hyper values in the red zone
% E: alarm_hypo--> [70-80] mg/dL
% alarm_hyper--> [160-180] mg/dL

% Input parameter UNIT is a binary value: 1 if CGM_DATA is misured in
mg/dL,
% 0 if CGM_DATA is misured in mmol/L. Default value is 1.

function
[A,B,C,D,alarm_hypo,alarm_hyper]=glucose_colormap4(cgm,DR,unit)

% Symmetrization of the BG scale (Kovatchev non linear transformation)
and
% risk function. The YS_RISK is a measure of the risk associated with a
a

```

```

% certain BG level.

ns=length(cgm);

% Controllo
if length(DR)~=ns
    error('DR e cgm non si corrispondono')
end

if nargin==2 || unit==1
    alfa=1.084;
    beta=5.381;
    gamma=1.509;
elseif unit==0
    alfa=1.026;
    beta=1.861;
    gamma=1.794;
else
    error('Invalid value for parameter UNIT')
end

% Green
v=find(DR<4.03);
if isempty(v)
    A.ns=0;
    A.ys=[];
    A.perc=0;
else
    A.ys=cgm(v);
    A.ns=length(A.ys);
    A.perc=A.ns*100/ns;
end

clear v

% Alarm_hyper and alarm_hypo
t=find(DR>=4.03);
v=find(DR<7.76);
w=intersect(t,v);
if isempty(w)
    alarm_hypo.ns=0;
    alarm_hypo.ys=[];
    alarm_hypo.perc=0;
    alarm_hyper.ns=0;
    alarm_hyper.ys=[];
    alarm_hyper.perc=0;
else
    ys=cgm(w);
    alarm_hypo.ys=ys(find(ys<80));
    alarm_hypo.ns=length(alarm_hypo.ys);
    alarm_hypo.perc=alarm_hypo.ns*100/ns;
    alarm_hyper.ys=ys(find(ys>158));
    alarm_hyper.ns=length(alarm_hyper.ys);
    alarm_hyper.perc=alarm_hyper.ns*100/ns;
end

clear t v w

% Yellow
t=find(DR>=7.76);
v=find(DR<13.67);

```

```

w=intersect(t,v);
if isempty(w)
    B.ns=0;
    B.ys=[];
    B.perc=0;
else
    B.ys=cgm(w);
    B.ns=length(B.ys);
    B.perc=B.ns*100/ns;
end

clear t v w

% Orange
t=find(DR>=13.67);
v=find(DR<27.47);
w=intersect(t,v);
if isempty(w)
    C.ns=0;
    C.ys=[];
    C.perc=0;
else
    C.ys=cgm(w);
    C.ns=length(C.ys);
    C.perc=C.ns*100/ns;
end

clear t v w

% Red
v=find(DR>27.47);
if isempty(v)
    D.ns=0;
    D.ys=[];
    D.perc=0;
else
    D.ys=cgm(v);
    D.ns=length(D.ys);
    D.perc=D.ns*100/ns;
end

clear v

% Red hypo
v=find(D.ys<=140);
if isempty(v)
    D.hypo.ns=0;
    D.hypo.ys=[];
    D.hypo.perc=0;
else
    D.hypo.ys=D.ys(v);
    D.hypo.ns=length(D.hypo.ys);
    D.hypo.perc=D.hypo.ns*100/ns;
end

clear v

% Red hyper
v=find(D.ys>140);
if isempty(v)
    D.hyper.ns=0;

```

```

        D.hyper.ys=[];
        D.hyper.perc=0;
else
    D.hyper.ys=D.ys(v);
    D.hyper.ns=length(D.hyper.ys);
    D.hyper.perc=D.hyper.ns*100/ns;
end

clear v

```

## Codice del classificatore DR

```

% Classificatore di soggetti diabetici

if (red.hypo.perc<1/7*red.perc)&&((green.perc>=55)&&(red.perc<=5))||
((green.perc>=50)&&(red.perc<=2))
    classe=1;
elseif
(((red.hypo.perc<2.5)&&(green.perc+alarm_hypo.perc+alarm_hyper.perc>=4
5)&& (red.perc<=6)))||
(((red.perc<16)&&(green.perc+alarm_hypo.perc+alarm_hyper.perc>=45))&&
((red.hypo.perc<0.4)))
    classe=2;
elseif (((red.perc<=9)||
((((red.perc<=20)&&(green.perc+alarm_hypo.perc+alarm_hyper.perc>=30))&
& ((red.hypo.perc<1/5*red.perc))))))||
((round(red.hypo.perc+alarm_hypo.perc)<=1)&&
red.perc<(green.perc+alarm_hyper.perc+yellow.perc)))
    classe=3;
elseif ((red.perc<=25)&&(red.hypo.perc<=1/4*red.perc))||
((red.perc<=15)&&((red.hypo.perc>1/4*red.perc))&&(red.hypo.perc<=2/3*r
ed.perc))
    classe=4;
else
    classe=5;
end

```

## Function: *ottimizza\_par.m*

```

% Function di ottimizzazione delle soglie del classificatore

% La struttura struct_par contiene, in ordine, le soglie (ovvero i
parametri)
% che compaiono nell'algoritmo di classificazione.
% La struttura diadvisor contiene i campi num_sogg (numero di soggetti
del
% diadvisor) e classe_med (corrispondente alla classificazione del
medico),
% oltre al campo-struttura soggetti, così costituita:
% diadvisor.soggetto{j,1}=[red.hypo.perc green.perc alarm_hypo.perc

```

```
%alarm_hyper.perc yellow.perc orange.perc red.perc red.hyper.perc];
% La variabile parOtt contiene i valori ottimali di tali parametri e F
il
% minimo valore associato della funzione obiettivo.
```

```
function [F,parOtt,c_nv]=ottimizza_par(p,diadvisor,F)

parOtt=[];
c_nv=0; % combinazioni non valide

n_combinazioni=size(p,1);

for i=1:n_combinazioni

    F_temp=0;

    for n=1:diadvisor.num_sogg

        % Classificatore
        if (diadvisor.soggetto{n,1}
(1)<1/p(i,1)*diadvisor.soggetto{n,1}(7))&&((diadvisor.soggetto{n,1}
(2)>=p(i,2))&&(diadvisor.soggetto{n,1}(7)<=p(i,3)))||
(((diadvisor.soggetto{n,1}(2)>=p(i,4))&&(diadvisor.soggetto{n,1}
(7)<=p(i,5))))
            classe=1;
        elseif (((diadvisor.soggetto{n,1}
(1)<p(i,6))&&(diadvisor.soggetto{n,1}(2)+diadvisor.soggetto{n,1}
(3)+diadvisor.soggetto{n,1}(4)>=p(i,7))&&(diadvisor.soggetto{n,1}
(7)<=p(i,8))))||(((diadvisor.soggetto{n,1}
(7)<p(i,9))&&(diadvisor.soggetto{n,1}(2)+diadvisor.soggetto{n,1}
(3)+diadvisor.soggetto{n,1}(4)>=p(i,7))&&((diadvisor.soggetto{n,1}
(1)<p(i,10))))
            classe=2;
        elseif (((diadvisor.soggetto{n,1}(7)<=p(i,11)))||
((((diadvisor.soggetto{n,1}(7)<=p(i,12))&&(diadvisor.soggetto{n,1}
(2)+diadvisor.soggetto{n,1}(3)+diadvisor.soggetto{n,1}
(4))>=p(i,13))&&((diadvisor.soggetto{n,1}
(1)<1/p(i,14)*diadvisor.soggetto{n,1}(7))))))||
(round(diadvisor.soggetto{n,1}(1)+diadvisor.soggetto{n,1}
(3))<=p(i,15))&&diadvisor.soggetto{n,1}(7)<(diadvisor.soggetto{n,1}
(2)+diadvisor.soggetto{n,1}(4)+diadvisor.soggetto{n,1}(5))
            classe=3;
        elseif ((diadvisor.soggetto{n,1}
(7)<=p(i,16))&&(diadvisor.soggetto{n,1}
(1)<=1/p(i,17)*diadvisor.soggetto{n,1}(7)))||((diadvisor.soggetto{n,1}
(7)<=p(i,18))&&((diadvisor.soggetto{n,1}
(1)>1/p(i,17)*diadvisor.soggetto{n,1}(7))&&(diadvisor.soggetto{n,1}
(1)<=p(i,19)/p(i,20)*diadvisor.soggetto{n,1}(7))))
            classe=4;
        else
            classe=5;
        end

        if exist('classe','var')
            F_temp=F_temp+(classe-diadvisor.classe_med(n))^2; %
funzione da
            % minimizzare
            clear classe
        else
```

```

        F_temp=inf;
        c_nv=c_nv+1;
        break % esce dal ciclo for più interno e dunque non
considera % quella particolare combinazione
di parametri
    end

end

if F_temp<F
    clear F
    clear parOtt
    F=F_temp;
    clear F_temp
    parOtt=p(i,:);
end

clear F_temp

end

```

### Function: *crea\_mat\_par.m*

```

% Function per la creazione della matrice di tutte le combinazioni
% possibili dei parametri del classificatore
% INPUT: PAR, matrice contenente gli estremi del range di ispezione
per
%      ogni parametro (n_par x 2)
% OUTPUT: MATRIX, matrice di tutte le possibili combinazioni
(ordinate) di
%      parametri

function matrix=crea_mat_par(par)

n_par=size(par,1);

% Creo un vettore colonna per ogni parametro contenente l'intero range
di
% valori INTERI che può assumere il parametro stesso
for i=1:n_par
    eval(['v' num2str(i) '(:,1)=[par(' num2str(i) ',1):par('
num2str(i) ',2)];'])
    % Creo il vettore delle lunghezze di questi vettori
    eval(['lunghezze(' num2str(i) ')=length(v' num2str(i) ');'])
end

% Costruisco l'output per colonne
matrix=zeros(prod(lunghezze),n_par);
for j=1:n_par-1
    temp=[];
    for i=1:lunghezze(j)
        eval(['temp=[temp;ones(prod(lunghezze(' num2str(j+1)
':end)),1)*v' num2str(j) '(' num2str(i) ');'])
    end
end

```

```

    if j==1
        matrix(:,j)=temp;
    else
        matrix(:,j)=repmat(temp,prod(lunghezze(1:j-1)),1);
    end

end

% Aggiungo l'ultima colonna di matrix
eval(['matrix(:, ' num2str(n_par) ')=repmat(v' num2str(n_par)
',prod(lunghezze(1:end-1)),1);'])

```

### **Function:** *glucose\_mapping.m*

```

% Function that counts the number of cgm samples that fall into
% A,B,C,D,E,F,G which correspond respectively to:
% A--> GREEN REGION: euglycemia (80-158 mg/dL)
% B--> YELLOW REGION: mild hypoglycemia (60-70 mg/dL) or mild
hyperglycemia (180-210 mg/dL)
% C--> ORANGE REGION: moderate hypoglycemia (46-60 mg/dL) or moderate
hyperglycemia (210-272 mg/dL)
% D--> RED REGION: severe hyperglycemia (RED.hyper>=272 mg/dL) or
severe hypoglycemia (RED.hypo<=46 mg/dL)
% ALARM_HYPO: 70-80 mg/dL
% ALARM_HYPER: 158-180 mg/dL

```

```

function [A,B,C,D,alarm_hypo,alarm_hyper]=glucose_mapping(cgm)

```

```

ns=length(cgm);

```

```

% Green region
t=find(cgm<=158);
v=find(cgm>=80);
w=intersect(t,v);
if isempty(w)
    A.ns=0;
    A.ys=[];
    A.perc=0;
else
    A.ys=cgm(w);
    A.ns=length(A.ys);
    A.perc=A.ns*100/ns;
end

```

```

clear v

```

```

% Alarm_hypo
t=find(cgm<80);
v=find(cgm>=70);
w=intersect(t,v);
if isempty(w)
    alarm_hypo.ns=0;
    alarm_hypo.ys=[];
    alarm_hypo.perc=0;
else

```

```

        alarm_hypo.ys=cgm(w);
        alarm_hypo.ns=length(alarm_hypo.ys);
        alarm_hypo.perc=alarm_hypo.ns*100/ns;
end

clear t v w

% Alarm_hyper
t=find(cgm<=180);
v=find(cgm>158);
w=intersect(t,v);
if isempty(w)
    alarm_hyper.ns=0;
    alarm_hyper.ys=[];
    alarm_hyper.perc=0;
else
    alarm_hyper.ys=cgm(w);
    alarm_hyper.ns=length(alarm_hyper.ys);
    alarm_hyper.perc=alarm_hyper.ns*100/ns;
end

clear t v w

% Yellow
t=find(cgm>180);
v=find(cgm<=210);
y=intersect(t,v);
clear t v
t=find(cgm<70);
v=find(cgm>=60);
z=intersect(t,v);
w=union(z,y);
if isempty(w)
    B.ns=0;
    B.ys=[];
    B.perc=0;
else
    B.ys=cgm(w);
    B.ns=length(B.ys);
    B.perc=B.ns*100/ns;
end
clear t v w y z

% Orange
t=find(cgm>210);
v=find(cgm<=272);
y=intersect(t,v);
clear t v
t=find(cgm<60);
v=find(cgm>=46);
z=intersect(t,v);
w=union(y,z);
if isempty(w)
    C.ns=0;
    C.ys=[];
    C.perc=0;
else
    C.ys=cgm(w);
    C.ns=length(C.ys);
    C.perc=C.ns*100/ns;
end

```

```

end
clear t v w y z

% Red
t=find(cgm>272);
v=find(cgm<46);
w=union(t,v);
if isempty(w)
    D.ns=0;
    D.ys=[];
    D.perc=0;
else
    D.ys=cgm(w);
    D.ns=length(D.ys);
    D.perc=D.ns*100/ns;
end
% Red hypo
if isempty(v)
    D.hypo.ns=0;
    D.hypo.ys=[];
    D.hypo.perc=0;
else
    D.hypo.ys=cgm(v);
    D.hypo.ns=length(D.hypo.ys);
    D.hypo.perc=D.hypo.ns*100/ns;
end
% Red hyper
if isempty(t)
    D.hyper.ns=0;
    D.hyper.ys=[];
    D.hyper.perc=0;
else
    D.hyper.ys=cgm(t);
    D.hyper.ns=length(D.hyper.ys);
    D.hyper.perc=D.hyper.ns*100/ns;
end
clear t v w

```

## Script main: *Elab\_datiregioni.m*

% Script che passa i dati dei soggetti alla function di ottimizzazione dei

% parametri

```
clear all
clc
close all
num_sogg=0;

for j=1:148
    flag=eval(['exist('RISK_ZONE_2REDPaz_' num2str(j) '.mat')']);
    if flag~=2
        continue
    end
    load(['RISK_ZONE_2REDPaz_' num2str(j)])
    num_sogg=num_sogg+1;
    diadvisor.soggetto{num_sogg,1}=[red.hypo.perc green.perc
alarm_hypo.perc alarm_hyper.perc yellow.perc orange.perc red.perc
red.hyper.perc];
end
diadvisor.num_sogg=num_sogg;
classe_med_d1=[2 2 3 3 3 4 2 3 2 3 4 3 2 5 2 5]';
classe_med_d2=[2 3 3 4 3 1 4 2 3 2 1 3 3 4 1 4 3]';
classe_med_d3=[4 3 4 3 3 2 4 4 2 4 4 3 2 3 2 2 2 3 2 4 1]';
diadvisor.classe_med=[classe_med_d3;classe_med_d1];

struct_par=[5 9;55 56;4 5;50 51;2 3;2.5 3.5;45 46;5 8;15 16;0.6 1.6;9
10;20 21;30 31;4 6;1 2;24 25;4 5;15 16;1 2;3 4];
num_par=size(struct_par,1);

for i=1:num_par
    eval(['v' num2str(i) '(:,1)=[struct_par(' num2str(i)
',1):struct_par(' num2str(i) ',2)];'])
    %Creo il vettore delle lunghezze di questi vettori
    eval(['lunghezze(' num2str(i) ')=length(v' num2str(i) ');'])
end

%Ottimizzazione
f=input('Numero di cicli for da eseguire: ');
p=crea_mat_par(struct_par(f+1:num_par,:));
F=inf;
n_comb=0;
%c_nv=0;
for i=1:lunghezze(1)
    eval(['comb=[repmat(v' num2str(i) '(' num2str(i) '),size(p,1),1)
p];'])
    [F_temp,parOtt_temp,c_nv]=ottimizza_par_new(comb,diadvisor,F);
    if F_temp<F
        F=F_temp;
        parOtt=parOtt_temp;
    end
end
n_comb=n_comb+(lunghezze(1)*size(p,1)); % numero di combinazioni
prese in % considerazione

disp(['Le combinazioni vagliate sono state ' num2str(n_comb) '])
```

```

% Display risultati ottimizzazione
disp('I parametri che permettono di minimizzare l''errore di
classificazione sono:')
disp(['p1=' num2str(parOtt(1))])
disp(['p2=' num2str(parOtt(2))])
disp(['p3=' num2str(parOtt(3))])
disp(['p4=' num2str(parOtt(4))])
disp(['p5=' num2str(parOtt(5))])
disp(['p6=' num2str(parOtt(6))])
disp(['p7=' num2str(parOtt(7))])
disp(['p8=' num2str(parOtt(8))])
disp(['p9=' num2str(parOtt(9))])
disp(['p10=' num2str(parOtt(10))])
disp(['p11=' num2str(parOtt(11))])
disp(['p12=' num2str(parOtt(12))])
disp(['p13=' num2str(parOtt(13))])
disp(['p14=' num2str(parOtt(14))])
disp(['p15=' num2str(parOtt(15))])
disp(['p16=' num2str(parOtt(16))])
disp(['p17=' num2str(parOtt(17))])
disp(['p18=' num2str(parOtt(18))])
disp(['p19=' num2str(parOtt(19))])
disp(['p20=' num2str(parOtt(20))])
disp(['La somma degli scarti quadratici è: ' num2str(F)])

```

## Riferimenti

- [1] <http://www.epicentro.iss.it/approfondimenti/2013/WDD2013.asp>
- [2] <http://dri.hsr.it/la.malattia/i-numeri-del-diabete/>
- [3] <http://anjalirego.com/category/health/>
- [4] <http://www.farmacocura.it/malattie/prediabete-intolleranza-glucidica-sintomi-dieta-valori/>
- [5] [http://www.who.int/diabetes/action\\_online/basics/en/](http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/)
- [6] <http://www.my-personaltrainer.it/salute/complicanze-croniche-diabete.html>
- [7] [http://www.universonline.it/\\_/medicina/diabete\\_automonitoraggio\\_glucometri.php](http://www.universonline.it/_/medicina/diabete_automonitoraggio_glucometri.php)
- [8] [www.puntocellulare.it/notizie/28299/Sanofi-iBGStar-glucometro-per-iPhone.html](http://www.puntocellulare.it/notizie/28299/Sanofi-iBGStar-glucometro-per-iPhone.html)
- [9] C. Rojatti. Modellistica dell'errore di calibrazione di un sensore sottocutaneo per il monitoraggio in continua della glicemia, Cap.1, pag.4, 2010.
- [10] <http://www.medtronicdiabetes.com/products/continuousglucosemonitoring>
- [11] <https://www.abbottdiabetescare.com>
- [12] <http://www.dexcom.com>
- [13] <http://www.menarini.com>
- [14] [www.diabetescaregroup.info](http://www.diabetescaregroup.info)
- [15] Tierney M.J., Tamada J.A., Potts R.O., Eastman R.C., Pitzer K., Ackerman N.R., Fermi S.J.. The GlucoWatch Biographer: a frequent, automatic and noninvasive glucose monitor, Ann Med, 32(9), Dicembre 2000

- [16] [www.diabeteshealth.com](http://www.diabeteshealth.com)
- [17] [www.diabeticcool.com](http://www.diabeticcool.com)
- [18] E.S. Kilpatrick. Arguments for and against the role of glucose variability in the development of diabetes complications, *J Diabetes Sci Technol*, 2009
- [19] A. De Micheli, E. D'Ugo, A. Ceriello. L'importanza del controllo della variabilità glicemica nella prevenzione delle complicanze del paziente con diabete mellito, *G It Diabetol Metab* 2007; 27:227-239
- [20] <http://www.diabete.it/ebm/view.asp?ID=315>
- [21] [http://www.aemmedi.it/files/la\\_scuola\\_AMD/a\\_statuto/misurare\\_subito/06\\_Assaloni\\_Ponzi.pdf](http://www.aemmedi.it/files/la_scuola_AMD/a_statuto/misurare_subito/06_Assaloni_Ponzi.pdf)
- [22] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus, *N Engl. J. Med.*, 1993
- [23] Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c, *JAMA* 2006
- [24] I.B. Hirsch, M. Brownlee. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control?, *J Diabetes Complications* 2005
- [25] L. Quagliaro, L. Piconi, R. Assalone, L. Martinelli, E. Motz, A. Ceriello. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-Oxidase activation. *Diabetes* 2003
- [26] D.J. Betteridge. What is oxidative stress?, *Metabolism* 2000
- [27] T.S. Temelkova-Kurktschiev, C. Koehler, E. Henkel, W. Leonhardt, K. Fuecker, M. Hanefeld. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated

with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level, Diabetes Care 2000

[28] FJ Service, RL Nelson. Characteristics of glycemic stability, Diabetes Care, 1980

[29] FJ Service, PC O'Brien, RA Rizza. Measurements of glucose control. Diabetes Care, 1987

[30] Wojcicki JM: "J"-index. A new proposition of the assessment of current glucose control in diabetic patients. Horm Metab Res 1995

[31] FJ Service, GD Molnar, JW Rosevear, E Ackerman, LC Gatewood, WF Taylor. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. Diabetes 1970

[32] P.A. Baghurst. Calculating the Mean Amplitude of Glycemic Excursion from Continuous Glucose Monitoring Data: An Automated Algorithm, Diabetes Technologies and Therapeutics, Vol 13, Num 3, 2011.

[33] Boris P. Kovatchev. Is Glycemic Variability Important to Assessing Antidiabetes Therapies?, 2006

[34] B.P. Kovatchev, D.J. Cox, L.A. Gonder-Frederick, D. Young-Hyman, D. Schlundt, W. Clarke. Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults with IDDM: validation of the low blood glucose index, Diabetes Care 1997

[35] B.P. Kovatchev, D.J. Cox, L.A. Gonder-Frederick, W. Clarke. Symmetrization of the blood glucose measurement scale and its applications, Diabetes Care 1997

[36] B.P. Kovatchev, E. Otto, D.J. Cox, L.A. Gonder-Frederick, W. Clarke. Evaluation of a new measure blood glucose variability in diabetes, Diabetes Care 2006

[37] J.M. Wójcicki. J-index. A new proposition of the assessment of current glucose control in diabetic patients, Horm. Metab. Res, 1995.

[38] N. R. Hill, P. C. Hindmarsh\*, R. J. Stevens, I. M. Stratton, J. C. Levy and D. R. Matthews. A method for assessing quality of control from glucose profiles, Diabet Med 2007

- [39] D. Rodbard. Interpretation of continuous glucose monitoring data: Glycemic variability and quality of glycemic control. Diabetes Technology and Therapeutics, 2009.
- [40] S. Guerra, G. Sparacino, A. Facchinetti, M. Schiavon, C. Dalla Man, C. Cobelli. A Dynamic Risk Measure from Continuous Glucose Monitoring Data, Diabetes Technology and Therapeutics, Vol 13, 2011
- [41] S. Guerra. Clinical risk measure for variability analysis and real-time prevention of hyper/hypo-glycaemic episodes from continuous glucose monitoring time-series, 2012.
- [42] Farbod N. Rahaghi, David A. Gough, Blood Glucose Dynamics, Diabetes Technology and therapeutics, Vol 10, 2008
- [43] <http://www.diadvisor.eu/public/summary.php>